

## Heart Failure 2008

**H**ear Failure 2008 ble avviklet i Milano i Italia 14. – 17. juni. Arrangør av Heart Failure-kongressene er *Heart Failure Association of the European Society of Cardiology* der Kenneth Dickstein fra Stavanger var president frem til i sommer, og kongressene avholdes årlig. Kongressen dekket de fleste emner innen hjertesvikt. Det var 6 parallelle sesjoner med foredrag: *Main Sessions, Clinical Science, Debates/Controversies, Translational Research, Basic Science*, og *Oral Abstract Presentations* i tillegg til poster-presentasjoner og firma-sponsede satellittsymposier. Neste Heart Failure-kongress vil bli arrangert i Nice i mai/juni 2009. Årets kongress hadde 3458 deltagere som var en økning i forhold til fjordårets kongress i Hamburg der det var 3189 deltagere. I år var det 1097 innsendte abstrakter som kun var en liten økning i forhold til i fjor. Det var imidlertid bemerkelsesverdig få abstrakter fra Skandinavia og Norden og ikke minst fra Norge. Det var ingen norske abstrakter på de orale abstrakt-presentasjonene og bare 4 blant poster-presentasjonene. En av grunnene til den lave andelen med norske abstrakter er nok at forskningsmiljøene i Norge som driver med hjertesviktforskning, prioriterer ESC- og AHA-kongressene framfor den langt mindre Heart Failure-kongressen. Vi får likevel håpe at andelen norske abstrakter er betydelig høyere enn i år ved neste års Heart Failure-kongress i Nice.

Arrangørbyen Milano var for øvrig et hyggelig møte. Milano er Italias nest største by med ca. 1,3 millioner innbyggere (3,9 millioner hvis man tar med hele provinsen Milano). For å være en så stor by er det imidlertid relativt få severdigheter i Milano siden den ble sterkt ødelagt av alliert bombing under den 2. verdenskrig. Byen fremstår i dag som svært moderne og er lite italiensk i sin karakter. Milano har imidlertid en av verdens største katedraler (Duomo di Milano) som er den nest største gotiske katedral i verden etter katedralen i Sevilla. Nattverden, Leonardo da Vincis 8,8 meter lange maleri, som er en av verdens mest berømte malerier, befinner seg også i Milano i kirken Santa Maria delle Grazie. Det samme gjør operahuset Teatro alla Scala (også kjent som La Scala) som er et av de ledende og mest berømte operahus i verden. For mange er Milano ensbetydende med mote og design siden byen huser hovedkvarteret til flere større og kjente motebedrifter. Via Montenapoleone er en kjent handlegate for mange, og Galleria Vittorio Emanuele ved Piazza Duomo der de fleste av motehusene har butikker, skal være en av de eldste, hvis ikke det aller eldste, kjøpesenter i verden. For de mer sportsinteresserte er Milano hjembyen til fotballklubbene AC Milan og Inter Milan. Milano er også en av verdens største finanssentre, og den italienske børsen, Borsa Italiana, ligger i Milano. Uheldigvis var ikke været veldig sommerlig under *Heart Failure 2008*. De mange restaurantene som serverer topp italiensk mat og drikke gjorde imidlertid at mange av oss ikke lot det manglende sommer været legge en demper på oppholdet.

*Erik Øie, stedlig redaktør*

## Remodellering – reisen fra iskemi til hjertesvikt

**Thomas von Lueder,  
Hjertemedisinsk avdeling,  
Aker universitetssykehus**

Kongressen dekket et vidt spekter innenfor basalmedisinsk, klinisk og translasjonsforskning. Blant mange gode sesjoner vil undertegnede trekke frem følgende som på mange måter var brobyggende mellom forskning og klinikk: Remodellering – reisen fra iskemi til hjertesvikt ("Remodelling: the journey from ischemia to heart failure"). Denne sesjonen var hovedsesjonen på kongressens siste dag med møtelederne C. Vassanelli (Verona, Italia) og J.T. Parissi (Athen, Hellas). 6 konkurrerende parallelle sesjoner, bl.a. om mitralinsuffisiens ved hjertesvikt, antitrombotisk behandling samt en "joint session" med EHRA (Europas arytmologer) om resynkroniserings (CRT) -behandling gjorde at mange av stolene dessverre forble tomme. Det var høyt nivå over bidragene og rikelig med spørsmål fra velinformerte tilhørere.

Innledningsvis skal det kort nevnes at remodellering er betegnelse på en patologisk omdannelsesprosess av hjertemuskelen, for eksempel som følge av hjerteinfarkt, klaffefeil eller høyt blodtrykk. Typisk blir hjertet større (eksentrisk vekst; dilatasjon) eller mer tykkvegget (konsentrisk vekst; hypertrofi). Remodellering kan føre til hjertesvikt og pågår som regel over måneder til flere/mange år før hjertesvikt blir manifest.

Trolig er all klinisk manifest hjertesvikt bare toppen av isfjellet med navnet remodellering. Ny kunnskap om mekanismer som utløser remodellering, har gitt håp om at utvikling av hjertesvikt kan forebygges eller forsinkes. Et eksempel er kompensatorisk overaktivering av enkelte nevrohormoner som det har vist seg at er gunstig å hemme (f.eks. behandling med ACE-hemmer etter

hjersteinfarkt). Ifølge tittelen skulle hovedfokus i sesjonen være på iskemisk forårsaket remodellering.

Første innlegg vedrørende de biologiske og mekaniske effekter som skyldes remodellering, ble holdt av Douglas Mann, Houston, USA, en av pionerene i dette feltet. Hans arbeidsgruppe har bidratt med mange eksperimentelle og kliniske studier samt flere multisenterstudier. Han var på norgesbesøk i 2006 der han gjestet og foreleste ved det årlige symposiet til Senter for hjertesviktforskning ([www.heartfailure.no](http://www.heartfailure.no)) ved Universitetet i Oslo. I følge D. Mann induseres remodellering ved overbelastning eller skade på hjertemuskulcellene. Prosessen er i stor grad irreversibel, stanser ikke og kan faktisk over tid være selvforsterkende. Økt veggspenning og økt afterload i hjertet fører til høyere myokardial oksygenforbruk og aktivering av strekksensible ugunstige genprogrammer. Disse kan igjen føre til økt perifer kardonus og således forsterke den mekaniske påkjenningen på hjertet. Spørsmålet om hva som er høne og egget i prosessen, dvs. om mekaniske endringer/skade eller biologiske effekter står først i hendelsesforløpet, er foreløpig noe uavklart. Sammen med M. Bristow har Manns gruppe innført den såkalte biomekaniske modell (Mann et Bristow; *Circulation* 2005) som forsøk på å integrere den aktuelle kunnskapen. Ved siden av skade på hjertemuskulcellene er ofte også hjertets "skjelett", nemlig ekstracellulær matriks (ECM), rammet. ECM bygges opp og ned av enzymer (MMPs) som igjen kontrolleres av hemmere (TIMPs). Noen av MMPene blir oppregulert etter hjerteinfarkt, og Mann viste til flere studier der MMP-hemming



førte til redusert remodelering. Et av poengene hans var også at det forekommer store regionale forskjeller ved remodelering (f.eks. peri-infarkt vs. distal sone).

R. Ferrari fra Ferrara, Italia foreleste om balansen mellom "liv og død av den enkelte hjertemuskelcellen". Innlegget var mer filosofisk preget, og Ferrari ventet lenge med å presentere noen data. Deretter handlet det om hjertemuskelcellenes ulike måter å dø på; dvs. enten ved apoptose (= programmert celledød; en enkelt celle dør) eller nekrose (massevis av celler dør, f.eks. ved iskemi/hjerteinfarkt). Dette ble satt i kontrast til cellens overlevelsels- og tilpasseingsmekanismer (hypertrofi). Ferrari tolker remodelering som en ubalanse mellom liv og død av hjertecellene, med forskyvning til det siste. Interessant er det at mange av de intracellulære signalkaskadene som fører til celledød eller -overlevelse er ganske like, som uttrykk for at det evolusjonsbiologisk er meningsfylt at disse prosessene er tett knyttet til hverandre. Et eksempel er aktivering av molekylet p38 via Gαq-signalveien som fører enten til hypertrofi (p38α) eller apoptose (p38β) avhengig av utløsende stimulus. Hvor problematisk det kan være når signalveiene som fører til hhv. celledød eller -overlevelse er nær beslektet, illustreres av behandlingen med det nye medikamentet Herceptin ved brystkreft: Mens Herceptin forbedret overlevelsen etter brystkreft betydelig gjennom apoptose av kreftceller, utviklet mellom 5 og 15 % av pasientene raskt innsettende og progredierende dilaterende kardiomyopati. Herceptin hemmer nemlig også Erb/Neuregulin B-systemet, en av hjertets "survival pathways" (som forøvrig var viet en hel egen sesjon).

Marvin A. Konstam, Boston, USA, slo broen over til klinikken ved å omtale ulike målemetoder for remodeleringsprosessen. Hovedfokus var på venstre ventrikkels (LV) dimensjon/volum som mål på remodelering. Ved dilatert hjertesvikt er ejectionsfraksjon (EF) eller slagvolum mest drevet av EDV (endediastolisk volum), og forholdsvis små endringer i EF vil da medføre store prosentvise endringer i et allerede redusert minuttvolum. I flere store studier (bl.a. VALIANT) var EDV sterk prediktor for død og morbiditet; og endringer i EDV under behandling medførte endret prognose. Nyere data viser at også konsentrisk hypertrofi (økt veggtykkelse; særlig relativ veggtykkelse =

RWT) er beheftet med ugunstig prognose. Hva angår målemetode, var det ifølge Konstam likegyldig om en brukte ekkokardiografi, MR eller nukleærmedisinsk undersøkelse. Men på spørsmål om hva han selv ville anse som det beste var det klart MR. Han var imidlertid klar over de praktiske begrensningene i hverdagen slik at ekkokardiografi her har en ledende rolle.

K. Wollert, Hannover, Tyskland, steppet inn som vikar for sin sjef H. Drexler, og på meget kort varsel. Wollert har bidratt stort innen translasjonsforskning ved akutt koronarsyndrom, f.eks. BOOST-studien (første behandlingsstudie med stamcellebehandling ved akutt hjerteinfarkt). Han er også norgesvenn og har holdt foredrag på det årlige symposiet til Senter for hjertesviktforskning ([www.heartfailure.no](http://www.heartfailure.no)) ved Universitetet i Oslo. Spørsmålet han prøvde å besvare i foredraget var om remodelering kunne reverseres når det først hadde inntruffet (dvs. ved manifest hjertesvikt/-dysfunksjon) eller bare forhindres. Wollert viste til nyere data der hemodynamisk avlastning av hjertet med LVAD (left ventricular assist device) førte til reversert remodelering i form av mindre grad av LV-dilatasjon og normalisering av molekylære endringer i cellene. Når det gjelder spørsmål om nevrohormonell hemming også kunne føre til reversert remodelering, var det mange usikkerheter. ACE-hemmeren Perindopril stoppet ytterligere økning av LV-dimensjoner hos stabile eldre postinfarktpasienter med EF >40 %. Effekten var imidlertid beskjeden og førte ikke til bedret klinisk resultater. Videre sier studien per se lite om mer avansert hjertesvikt der effekten sannsynligvis er mye større. Wollert viste til eksperimentelle studier der remodelering etter hjerteinfarkt kunne forhindres (hemming av TNF-α eller MMP som en av mange eksempler) eller forsterkes (hemming av NOS3). Data fra kolleger i Hannover tydet også på enkelte former for hjertesvikt kan reverseres fullstendig: Ved post-partum kardiomyopati har det nylig blitt identifisert et prolaktin-lignende hormon som er forhøyet hos kvinnene med post-partum kardiomyopati (Hilfiker-Kleiner, *Cell* 2007). Både i dyreeksperimentelle og senere i kliniske pilotforsøk har man kunnet reversere denne sjeldne, men svært alvorlige form for ervervet hjertesvikt ved å gi prolaktin-hemmeren bromokriptin. Den første behandlingsstudie der bromokriptin testes mot placebo ved post-partum

kardiomyopati er allerede planlagt. Et nytt delfelt innen remodelleringsforskningen er (ny) dannelse av blodkar (angiogenese og neoangiogenese) og kapillærtetthet. Wollert viste ferske data som tyder på at redusert angiogenese og nedsatt kapillærtetthet i hjertemuskelen aktivt bidrar til remodellering. Han avsluttet med å poengtere at remodellering kun kan reverseres fullstendig dersom både utløsende årsak samt de inntrufne strukturelle endringene i hjertet fjernes eller reverseres.

Til sammen var dette en oppdatert og engasjerende gjennomgang av dagens kunnskap om remodellering, med utsikt til potensielle nye terapeutiske angrepspunkter i fremtidig behandling av hjertesvikt.

## MikroRNA og kardiovaskulær sykdom

### Erik Øie, Hjertemedisinsk avdeling, Rikshospitalet

Innen forståelse av molekylærbiologi har vi hatt en periode der genomet var sentralt etterfulgt av en periode der proteomet stod i fokus. Nå har vi gått inn i en ny era der forståelsen av transkriptomet, dvs. hvordan transkribert DNA (RNA) reguleres, ser ut til å bli mer og mer sentralt. I den forbindelse er forskning rundt såkalt mikroRNA blitt stadig viktigere. MikroRNA er et endogent, ikke-protein-kodende, lite (ca. 22 nukleotider) regulatorisk RNA som har vist seg å være nøkkelregulatorer av genespresjonsprogrammer. Rollen til mikroRNA i det kardiovaskulære system har man kun nylig begynt å kartlegge, og det er rapportert at endret ekspresjon av mikroRNA er assosiert med flere patofysiologiske tilstander som myokardial hypertrofi og hjertesvikt. Forskning på mikroRNA og viktige prosesser for utvikling av hjertesykdom som bl.a. remodellering av myokard, er for tiden et av de viktigste satsingsområdene innen basal kardiologisk forskning. På årets Heart Failure-kongress var den en egen sesjon som tok for seg den begynnende forståelsen man har for mikroRNA og hjertesykdommer.

MikroRNA finnes seg enten intronisk (>50 %), dvs. mellom exons som er proteinkodende deler av et gen, i genomet i ikke-kodende deler, men også av og til i kodende deler av et

gen. MikroRNA dannes som lengre forløpere på opptil flere hundre nukleotider-lange sekvenser. Etter at mikroRNA er dannet faller deler av transkriptet tilbake på seg med dannelse av en dobbeltrådet RNA som resultat. I kjernen blir denne lengre forløperen (precursor mikroRNA) spaltet av et enzym som kalles Drosha til en mindre mikroRNA-forløper. Denne forløperen blir så transportert ut av cellekjernen av et nukleært protein kalt exportin5. I cytosol gjenkjennes denne kortere mikroRNA-forløperen av et enzym som kalles Dicer som spalter denne til et maturt mikroRNA. Bioteknologisk lager man syntetisk produkter som ligner det mature mikroRNA, og disse syntetiske analogene benevnes "small/short interfering RNA" (siRNA). MikroRNA og/eller siRNA blir lastet opp i et RNase-kompleks kalt RISC (RNA Induced Silencing Complex) hvor mikroRNA/siRNA baseparrer med mRNA (altså det som er utgangspunkt for oversettelse til protein). Dersom det er 100 % identitet mellom mikroRNA/siRNA og "sitt" mRNA, vil mRNA brytes ned. Dersom det er inhomologier i nukleotidsekvens til stede, kan også mRNA hindres i å oversettes til protein, såkalt translatorisk inhibisjon. Konsekvensen av mikroRNA/siRNA er likevel at mRNA ikke medfører dannelse av protein.

Makus Stoffel fra Zürich i Sveits startet sesjonen med å snakke om mikroRNA og regulering av cellulær funksjon. Det er bl.a. vist at mikroRNA regulerer viktige biologiske prosesser som cellulær differensiering og proliferering og i tillegg har betydning for lipid-, aminosyre- og glukose-homeostasen.

Deepak Srivastava fra San Francisco, USA, hadde et innlegg som omhandlet mikroRNA og kardial utvikling. Studier har bl.a. vist at mikroRNA har betydning for progenitorceller og organogenesen. Flere mikroRNA, bl.a. miR-1-1 og miR-1-2, er høyt uttrykt i myokard under dannelsen av hjertet. Videre er det vist at miR-1 og miR-206 stimulerer differensiering av hjertemyoblaster, mens miR-133a har motsatt effekt. Disse 3 mikroRNA påvirker en rekke faktorer som er viktige for myogenesen, bl.a. histon deacetylase (HDAC)-4.

Gianluigi Condorelli fra Milano, Italia, tok for seg mikroRNA sin kontrollerende effekt på myokardial hypertrofi. I eksperimentelle hypertrofimodeller er det rapportert at tallrike mikroRNA enten er oppregulert eller nedregulert



lert. I forskjellige hypertrofimodeller har endret uttrykk av noen mikroRNA gått igjen. For eksempel har miR-1, miR-133, miR-29, miR-30 og miR-150 ofte blitt rapportert å være nedregulert, mens miR-21, miR-23a, miR-125, miR-195 og miR199 hyppig har blitt vist å være oppregulert i hypertrofiske hjertener. Det er videre rapportert at overuttrykk av flere av mikroRNAene som er kjent å være oppregulert ved hypertrofi, i kardiomyocytter i kultur fører til økt cellestørrelse, mens hemming av mikroRNA som er vist å være nedregulert ved hypertrofi, kan hemme økning i cellestørrelse. For noen få mikroRNA har tilsvarende effekter blitt rapportert in vivo. Et eksempel er miR-195 som ved transgen overekspressjon, fører til patologisk myokardial hypertrofi. Et annet eksempel er "knockdown" av miR-133 som er rapportert å indusere myokardhypertrofi i mus. Hvorvidt funnene fra celler i kultur og i dyremodeller kan overføres til også å gjelde for mennesker er imidlertid foreløpig uavklart.

Det siste innlegget på sesjonen omhandlet mikroRNA som terapeutisk mål ved hjertesykdom og ble holdt av Stefan Engelhardt fra Würzburg i Tyskland. Kjemisk modifiserte og kolesterol-konjugerte enkelttrådet RNA kalt antagomirer er like lange som og komplementære til mikroRNA og er svært effektive til å hemme mikroRNA. Antagomirer er veldig stabile in vivo, og én intravenøs injeksjon hemmer mål-mikroRNA i mer enn en uke. Et eksempel på effekten av å hemme mikroRNA med en antagomir er hemming av miR-21 med antagomir-21 i en hypertrofimodell i mus. Dette fører til redusert hypertrofi- og fibroseutviklingen i myokard. Videre forskning vil vise om hemming av mikroRNA og bruk av antagomirer kan bli et behandlingsalternativ ved sykdom generelt og hjertesykdom spesielt.

Forskning for å avdekke betydningen av mikroRNA ved hjertesykdom er svært spennende og vil være et prioritert forskningsområde i årene som kommer. Sannsynligvis kjenner vi bare til en brøkdel av funksjonen til mikroRNA. Det er sannsynlig at forskning vedrørende funksjonen til mikroRNA og effekten av å hemme mikroRNA stadig vil få en mer dominerende plass på fremtidige hjertekongresser.

## Late Breaking Trials

### Erik Øie, Hjertemedisinsk avdeling, Rikshospitalet

#### URGENT (Ularitide Global Evaluation in Acute Decompensated Heart failure)

Denne studien som ble presentert av Peter Pang fra Chicago, USA, tok utgangspunkt i at dyspné er et karakteristisk symptom hos pasienter med akutt hjertesvikt. Imidlertid har kun et fåtall av de store hjertesviktstudier vist en vesentlig reduksjon i dyspné etter intervensjon med forskjellige medikamenter. Dette kan selvfølgelig skyldes rask bedring i symptomene etter behandling med iv. diuretika før pasientene har blitt inkludert i studiene. Alternativt kan årsaken være manglende standardisering av vurderingen av tungpustenhet. Formålet med URGENT var å evaluere en ny metode for å bedømme endring i tungpustenhet hos pasienter med hjertesvikt som respons på standard behandling. Alle inkluderte pasienter fikk en medisinsk undersøkelse og evaluering innen 15 minutter etter innleggelse, og "baseline"-bedømmelse av dyspné ble foretatt innen 1 time. Tungpustenhet var pånytt evaluert i sittende og liggende stilling 6 timer senere. 524 pasienter ble inkludert i studien. Gjennomsnittsalder var 68 år, og median

BNP-verdi var 867 pg/ml. 83 % av pasientene fikk loop-diuretikum intravenøst innen de første 6 timer etter innleggelsen. 81 % av pasientene rapporterte bedring i pusten 6 timer etter innleggelsen. Antall pasienter med svært uttalt tungpust ble redusert fra 81 ved "baseline" til kun 4 etter 6 timer, mens antallet pasienter med uttalt tungpust ble redusert fra 109 pasienter til kun



30 pasienter. Det var flere pasienter som rapporterte at tungpustenheten var verst i liggende stilling enn i sittende stilling. Bedømmelse av graden av tungpust på en absolutt skala var et bedre mål til å bedømme endring fra "baseline". Grunnen til dette kan være at pasienter tenderer til å rapportere endringer fra den verste tilstanden heller enn fra den målte "baseline". UR-GENT indikerer at postural "stress" kan være en metode til å bedre bedømmelsen av tungpust i kliniske studier.

### **REVERSE (Resynchronisation Reverses Remodelling in Systolic Left Ventricular Dysfunction)**

Tidligere studier har vist at kardial resynkronisering (CRT) bedrer hjertefunksjonen og symptomer og reduserer mortalitet og morbiditet hos pasienter med sinusrytme med EF  $\leq 35\%$ , NYHA funksjonsklasse III/IV og QRS-tid  $>120$  ms. Noen korttidsstudier samt substudiedata fra CARE-HF-studien har indikert gunstige effekter på hjertefunksjonen hos pasienter i NYHA-klasse II. I REVERSE som ble presentert av Cecilia Linde fra Stockholm, fikk pasienter med hjertesvikt på optimal medisinsk behandling med EF  $\leq 40\%$ , LVEDD  $>55$  mm, NYHA-klasse I/II og QRS-tid  $>120$  ms implantert pacemaker for CRT-behandling og randomisert til "CRT på" eller "CRT avslått". Data fra 1 års observasjon ble rapportert. Senere vil det komme 2 års oppfølgingsdata fra de europeiske pasientene som var inkludert. Primært endepunkt var klinisk forverring definert som død, "cross-over" eller hospitalisering pga. forverret hjertesvikt, dårligere NYHA-klasse eller forverret global vurdering fra pasienten. 191 pasienter ble randomisert til "CRT avslått" og 419 til "CRT på". Gjennomsnittsalder var 63 år, 56 % hadde iskemisk hjertesykdom, gjennomsnittlig QRS-tid var 153 ms og gjennomsnittlig EF 27 %. I forhold til pasientene i CARE-HF og COMPANION var pasientene mindre symptomatiske, færre brukte diuretika og hadde mye færre innleggelse pga. hjertesvikt og død. QRS-tid og EF var imidlertid relativt lik i REVERSE som i CARE-HF og COMPANION.

CRT hadde gunstige effekter på symptomer og førte til reduksjon i innleggelser pga. hjertesvikt (fra 7 til 3 %). Det var få dødsfall og ingen forskjell mellom pasienter med CRT på eller avslått. Venstre ventrikkels endesystoliske og -di-

astoliske volum var redusert og EF økt (ca. 3 %) hos pasienter med "CRT på" vs. "CRT avslått". Det var ingen forskjell når det gjaldt effekt på livskvalitet (QoL) og 6-minutters gangtest.

Effektene på venstre ventrikkels volum og EF ved behandling med CRT i REVERSE var overraskende lik effektene i CARE-HF. Dataene fra REVERSE sammen med data fra subgruppeanalyse-data fra CARE-HF samt andre mindre studier indikerer at pasienter med QRS-tid  $>120$  msek som har kommet seg symptomatisk etter en episode med moderat til alvorlig hjertesvikt, men som fortsatt har redusert EF, bør vurderes for CRT-behandling for å hindre nye forverrelser og for å bedre fremtidsutsiktene.

### **HORIZON-HF (Hemodynamic, Echocardiographic, and Neurohormonal Effects of Istaroxime, a Novel Intravenous Inotropic and Lusitropic Agent: a Randomized Controlled Trial in Patients Hospitalized with Heart Failure)**

I denne fase-II-studien ble istaroxim, et nytt intravenøst inotrop og lusitrop (relaksasjonsforbedrende) medikament, sammenlignet med placebo hos pasienter hospitalisert for hjertesvikt med redusert systolisk funksjon for å se om medikamentet har positive hemodynamiske, ekkokardiografiske og nevrohormonale effekter. EF skulle være  $\leq 35\%$ , PCWP  $>30$  mmHg og BT  $<150/90$  mmHg. Pasienter som ble behandlet med intravenøse inotrope eller diuretiske medikamenter eller som hadde serum-digoksin-nivåer  $>0,5$  ng/ml, ble ekskludert. Istaroxim hemmer natrium/kalium-ATPasen slik som digitoksin og digoksin, men i tillegg stimulerer istaroxin også SERCA-2-aktivitet. På denne måten øker medikamentet også relaksasjonen. 120 pasienter ble randomisert til én av 3 doser med istaroxim (0,5, 1,0 og 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) gitt over 6 timer eller placebo. Det var effekten på diastolisk stivhet som ble presentert på denne kongressen. Den høyeste dosen med istaroxim bedret decelerasjonstiden signifikant som tegn på redusert diastolisk stivhet. Siden mange pasienter med systolisk dysfunksjon også har diastolisk dysfunksjon er dette lovende funn.

Data fra HORIZON-HF har forøvrig også vist at alle doser med istaroxim reduserte innkilt

lungearterietrykk (PCWP) som var primært endepunkt i studien (-3,2 +/- 6,8 mmHg, -3,3 +/- 5,5 mm Hg og -4,7 +/- 5,9 mm Hg sammenlignet med 0,0 +/- 3,6 mm Hg for placebo;  $P < 0.05$  for alle doser). Istaroxim reduserte også signifikant hjertefrekvens og økte systolisk BT. Hjersteindeksen økte og venstre ventrikels ende-diastoliske volum ble redusert kun med den høyeste dosen med istaroxim. Det var ingen effekt på nevrohormoner, nyrefunksjon eller troponin I.

Istaroxim er med andre ord et lovende medikament. Videre studier med større pasientgrupper og hardere endepunkter vil vise om medikamentet vil få en plass i behandlingen av pasienter hospitalisert pga. forverret hjertesvikt.

### INH (Interdisciplinary Network for Heart Failure)

Multidisiplinære behandlingsprogram har vist seg å være effektive når det gjelder behandling av pasienter med hjertesvikt, men effektene har vært inkonsistente. Et hovedproblem har vært å bestemme hvilke komponenter av behandlingsprogrammene som har gitt positive effekter. Formålet med INH-studien var å utvikle og dokumentere et behandlingsprogram bestående av telefon-monitorering og et opplæringsprogram administrert av hjertesvikt-sykepleiere og å evaluere effekten av dette behandlingsprogrammet vs. vanlig oppfølging.

Studien ble presentert av Christine Angermann fra Würzburg i Tyskland. Pasienter som ble inkludert, hadde bedret seg etter hospitalisering pga. hjertesvikt og hadde  $EF \leq 40\%$ . 715 pasienter ble randomisert, og det primære endepunkt var tid til død eller hospitalisering. Gjennomsnittsalderen var 69 år. Den medikamentelle behandlingen var relativt god; 88 % av pasientene fikk en ACE-hemmer og 80 % en beta-blokker. Pasientene ble fulgt i 180 dager, og det var en signifikant reduksjon i død i intervensjonsarmen vs. standard oppfølging (HR 0,57,  $P=0,018$ ). Det var imidlertid flere pasienter som ble hospitalisert (av diverse grunner)

i intervensjonsarmen slik at det ikke var noen forskjell i det primære endepunkt. Pasienter i intervensjonsgruppen hadde imidlertid redusert alvorlighetsgrad av hjertesviktsymptomer, kortere hospitaliseringer, bedret livskvalitet og fulgte oftere anbefalt dose i følge anbefalinger

(Guidelines) for hjertesviktmedikamenter.

Det var skuffende at ikke det multidisiplinære behandlingsprogrammet hadde gunstige effekter på det primære endepunktet selv om det var positive effekter på mortalitet og hjertesviktssymptomer. Resultatene fra INH ligner på resultatene fra COACH-studien som

ble presenter på *Heart Failure 2007*. Heller ikke i den studien hadde behandlingsprogrammer som var ledet av hjertesviktsykepleiere, effekt på det primære endepunktet som var død og hospitalisering (i denne studien kun pga. hjertesvikt), sammenlignet med standard oppfølging. Også i COACH var det redusert mortalitet i intervensjonsgruppene (men ikke signifikant) og en økning i antall med (korte) hospitaliseringer sammenlignet med standard oppfølging. Det kan derfor se ut som om det er en reduksjon i mortalitet mens hyppigheten av hospitaliseringer øker når pasientene får multidisiplinær oppfølging fra hjertesviktpoliklinikker. Hyppigere hospitalisering skyldes kanskje at pasienter med god kontakt på sykehuset lettere blir akseptert for innleggelse enn pasienter som må gå via sin primærlege. Ved å inkludere hospitaliseringer i det primære endepunkt vil en eventuell positiv effekt på mortalitet bli "utjevnet" av hyppigere hospitaliseringer.

### HEART (Heart Failure Revascularisation Trial)

Mange pasienter med hjertesvikt har koronarsykdom, og ikke få av disse pasientene har mye viabelt myokard affisert av reversibel dysfunksjon pga. iskemi (stunning) eller kronisk kontraktil dysfunksjon (hibernerings). Formålet med HEART-studien var å undersøke om revascularisering kan bedre prognosen for slike pasienter.



Studien ble presentert av John Cleland fra Kingston-upon-Hull i Storbritannia. Pasienter med EF  $\leq 35$  % som trengte kronisk diuretikabehandling, og som hadde minst 5 av 17 segmenter av venstre ventrikkel affisert av iskemi og/eller hibernering ble inkludert og randomisert til medisinsk behandling alene eller revaskularisering i tillegg, enten ved kirurgi eller PCI. Pga. problemer med pasient-rekruttering og finansiering av studien ble studien stoppet prematurt. Av 139 pasienter rekruttert til studien ble kun 69 pasienter randomisert til angiografi og revaskularisering. Pga. dødsfall under den diagnostiske prosedyre og fordi noen pasienter ikke var egnet for revaskularisering i tillegg til at noen pasienter likevel ikke ønsket å bli med i studien ble bare 45 pasienter revaskularisert og de fleste med ACB-operasjon. Gjennomsnittsalderen var 67 år. Det var ingen signifikant effekt av revaskularisering på totalmortalitet, livskvalitet eller på hjertefunksjon målt med MR.

Resultatene fra HEART-studien indikerer at revaskularisering ikke har særlig effekt hos pasienter med hjertesvikt og tegn til stuning eller hibernerende myokard. Studien hadde imidlertid ikke statistisk styrke til å påvise forskjeller mellom gruppene. Alt for få pasienter ble inkludert i studien. Det er først når resultatene fra STICH-studien kommer at en kan få svar på om revaskularisering er nyttig ved iskemisk hjertesvikt.

## CK-1827452

CK-1827452 er en hjertemyosin-aktivator som øker myofibrillenes ATPase-aktivitet. Dette fører til endret funksjon av myosin slik at sarkomerene kan øke kontraksjonen uten å forbruke mer energi i form av ATP. I motsetning til konvensjonelle inotrope medikamenter øker CK-1827452 varigheten av systolen istedenfor hastigheten til økningen av det systoliske trykket. Det er tidligere rapportert bedring av hjertefunksjon i eksperimentelle dyrestudier etter administrering av CK-1827452.

I denne studien som også ble presentert av John Cleland fra Kingston-upon-Hull, Storbritannia, ble det funnet at infusjon CK-1827452 som ga plasmanivåer på 300-900 ng/ml, førte til doserelatert økning i venstre ventrikkels ejectionstid og slagvolum. Medikamentet var også godt tolerert.

Dette er lovende resultater. Det ville være en stor fordel med et inotropt medikament som ikke forbruker energi (ATP). Det mangler imidlertid data fra større studier med pasienter med hjertesvikt. For øvrig absorberes CK-1827452 godt når det administreres peroralt, og studier med peroral administrering er planlagt å starte innen kort tid.