

ANNUAL SESSION OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA),

NEW ORLEANS, 12.-16. NOVEMBER, 2016

Årets store kardiologikongress i regi av AHA ble lagt til New Orleans, som fortsatt er preget av katastrofen som inntraff som følge av den tropiske orkanen, Katrina, som traff USAs sydøstkyst den 29. august 2005. Deler av byen som ble lagt under vann, er fortsatt ubeboelige med spøkelsesaktige bygninger, og man kan fortsatt se merkelinjer etter vanngrensen under oversvømmelsen. Det franske kvarteret og den sentrale bebyggelsen er intakt og fortsatt inviterende for turister og kursdeltagere.

Kongressdeltagelsen ved AHA er betydelig redusert i løpet av den siste 10 års perioden, nærmest halvert, og i år var det ca. 18000 deltagere. Den norske deltagelsen har skrumpet betydelig inn, men på tross av dette var det noen ildsjeler som ønsket å bidra med referater til *Hjerteforum*.

Lars Gullestad har oppdatert oss på inflammasjon og hjertesvikt, og Lars Gunnar Klæboe har sett på anvendelsen av myokardial *strain*. Kjetil Retterstøl, Martin Prøven Bogsrud og Kirsten Holven har dekket lipidsesjonene ved kongressen.

Undertegnede har fanget noen av de øvrige presentasjonene av klinisk interesse og har laget noen kortfattede referater basert på studiene PIONEER, EUCLID, ART og FUTURE. Førstnevnte ser på rivaroksaban som erstatning for warfarin i kombinasjon med platehemmerterapi hos PCI-pasienter med atrieflimmer. Den gamle CAPRIE-studien er gjenopplivet gjennom EUCLID som har vurdert effekten av tikagrelor sammenlignet med klopidogrel hos pasienter med perifer karsykdom. ART-studien sammenligner bruken av både LIMA og RIMA med standardmessig bruk av kun LIMA ved aortokoronar bypasskirurgi. FUTURE-studien indikerer at rutinemessig anvendelse av *fractional flow reserve* (FFR) for vurdering av behandlingsstrategi ved flerkarsykdom ikke gir noen spesielle fordeler og kan være beheftet med økt mortalitet.

God lesning!

Dennis W.T. Nilsen

Stedlig redaktør for Hjerteforum ved AHA

LIPID-BEHANDLING

Kjetil Retterstøl^{1,2} Martin Prøven Bogsrud^{2,3} Kirsten Holven^{1,3}. Avdeling for Ernæringsvitenskap, Universitetet i Oslo, Lipidklinikken, Oslo Universitetssykehus, Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi

LDL senkning med PCSK9-hemmere

Det er ingen tvil om at det helt store tema på årets AHA-kongress, når det gjelder lipider, var de «nye» lipidsenkende monoklonale antistoffene som binder seg til PCSK9. Selv om effektstudiene kom for flere år siden og preparatene er markedsførte, så pågår det fortsatt mange studier. Den viktigste nye studien på dette var nok GLAGOV-studien (Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound). Denne studien viste regresjon av ateromvolum etter 1,5 års behandling med PCSK9-hemmeren evolucumab målt ved intravaskulær ultralyd (IVUS). Ateromvolumet ble ikke mye redusert, men det ble redusert hos 64 % av dem som fikk evolucumab mot 47 % i gruppen som fikk placebo. Gjennomsnittstallene viste at ateromvolumet økte med 0,05 % i placebogruppen og ble redusert med 0,95 % i evolucumabgruppen ($p < 0,0001$).

Det må likevel være lov å undre hvor klinisk signifikant en regresjon på 0,95 % av ateromvolumet er? Neppe all verden i seg selv, men regresjon i løpet av en såpass kort tid som 1,5 år er oppløftende. Aterosklerose, som er en langsom prosess over mange år, kan altså reverseres hos 64 % av pasientene ved at LDL-kolesterol senkes fra lavt til enda lavere (fra 2,3 til 0,9 mmol/l).

Fra tidligere visste vi fra IMPROVE-IT-studien at en reduksjon i LDL fra 1,8 til 1,4 mmol/l med ezetimib ga 6 % reduksjon i primære endepunkter. GLAGOV-studien viser at det har effekt å redusere LDL ned til svært lave verdier, men studien var ikke designet for å se på kliniske endepunkter. At det ble observert en 20 % reduksjon i alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE) versus placebogruppen er derfor ikke annet enn krydder i denne sammenhengen. De virkelig spennende endepunktsdataene kommer nok først på ACC-kongressen i

2017 der man forventer svar på FOURIER-studien med over 27 000 deltakere.

De monoklonale antistoffene mot PCSK9 gis subkutant, vanligvis hver 14. dag. I en ny fase I-studie (ORION 1) som ble presentert på AHA-kongressen, reduserte man syntesen av PCSK9 ved å hemme mRNA ved bruk av «small interfering RNA» (siRNA). Dette er et syntetisk oligonukleotid, benevnt inclisiran, som binder seg til og nøytraliserer mRNA for PCSK9. En enkelt injeksjon gav en kraftig 51 % reduksjon i LDL som vedvarte over 6 måneder. Trolig vil det i fremtiden dukke opp flere interessante terapeutiske muligheter i kjølevannet av oppdagelsen av PCSK9-mekanismen.

HDL-kolesterol

Betydningen av HDL-kolesterol er i tiltagende grad omdiskutert etter at medikamentell HDL-økning med CETP-hemmere hittil ikke har vist positive effekter. Den siste CETP-hemmeren som fortsatt er under utprøving i REVEAL-studien (Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification) er nå i sluttfasen. Resultatene er forventet i 2017. Forventningen til resultatene er imidlertid små. Mendelske randomiseringsstudier har ikke funnet at høyt HDL-kolesterol har noen beskyttende virkning. En spesiell variant av HDL benevnt ApoA1-Milano har i tidligere studier vist regresjon av ateromvolum i plakk i løpet av få ukers behandling. Det har vært stille rundt dette i mange år, men i år kom en studie som antagelig setter et endelig punktum for historien om apoA1-Milano HDL-mimetics. En dobbeltblindet placebokontrollert studie med 126 pasienter viste ingen forskjell i endring av ateromvolum etter ukentlige infusjoner med apoA1-Milano (MDCO-216) og placebo. Er siste ord om HDL nå sagt? Gitt rollen til HDL i revers kolesteroltransport er det vanskelig å skjønne at HDL ikke skal være viktig, og i epidemiologiske studier er HDL vist å

beskytte mot hjerte- karsykdom. Mekanis- men for HDL-økning er antagelig avgjørende for effekten. HDL blir ikke tatt opp i leveren slik som de andre lipoproteinene, men den gir fra seg kolesterolet. Ren HDL-økning med CETP-inhibisjon i seg selv hjelper derfor kanskje ikke; kolesterolet må videre inn i leveren.

Lp(a)

Lp(a) er velkjent som en sterk og uavhengig risikofaktor for hjertesykdom. Enkelte rapporter har indikert at Lp(a) kan være en enda sterkere risikofaktor hos pasien- ter med familiær hyperkolesterolemi. Vi undersøkte dette i kvalitetsregisterdata på pasienter med genetisk verifisert familiær hyperkolesterolemi ved Lipidklinikken. Pasientene med Lp(a) > 900 mg/l hadde over dobbelt så høy forekomst av hjertesyk- dom (hjerteinfarkt eller angiografiverifisert angina pectoris) sammenliknet med dem med Lp(a) < 900 mg/l. Det var noen flere menn (43 vs. 55 %) i gruppen med høy Lp(a), men andre risikofaktorer (røyking, diabetes, blodtrykk, lipidverdier ubehandlet, lipidverdier på behandling) var like mellom gruppene. Resultatene ble presentert som poster og styrker mistanken om at Lp(a) er en enda sterkere risikofaktor hos pasienter med familiær hyperkolesterolemi. Vi tror det kan skyldes forsterket effekt når det samtidig er kraftig forhøyet kolesterol og inflammasjon. Videre prosjekt med under-

søkelsler av inflammasjonsmarkører pågår. Behandling med Lp(a)-aferease (dialyse- liknende blodrensing) hos pasienter uten familiær hyperkolesterolemi, men med forhøyet Lp(a) og residiverende hjerte- hendelser selv etter at LDL-kolesterol er senket maksimalt, er i små observasjonsstudier vist å redusere forekomst av nye hendelser. Et fåtall pasienter får slik behandling i Norge. PCSK9-hemmere senker Lp(a) med ca. 20 %, men hvorvidt denne senkningen er av betydning i forhold til risiko for hjerte- og karsykdom er ukjent. Aferese gir en mye kraftigere senkning av Lp(a).

Det er dokumentert at statinbe- handling fører til en liten økning i risiko for diabetes type 2. En poster presentert av Benn og medarbeidere viste noen nye inter- essante data vedrørende denne problemstil- lingen. Ved bruk av mendelsk randomisering knyttet de lave nivåer av kolesterol til økt risiko for diabetes. De fant at 1 mmol/l lavere genetisk bestemt LDL var assosiert med en odds ratio for type 2-diabetes på 1,15 (1,02-1,30; p=0,026), 1,24 (1,16-1,35; p=1,5 x 10⁻⁷) og 1,21 (1,13-1,30; p=1,1 x 10⁻⁸) i forskjellige kohorter og metaanalyse. De konkluderte med at lavere LDL-kolesterol er kausalt knyttet til risiko for type2-diabetes. Den gunstige effekten av lavt kolesterol på hjerte- og karsykdom overdøver imidler- tid den negative effekten i form av litt økt diabetes type 2.

HJERTESVIKTSTUDIER

Lars Gullestad Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Inflammasjon

Interessen for inflammasjon ved hjertesvikt har variert betydelig ved ulike kongresser de senere årene. Den første rapporten om aktivering av inflammasjon kom i 1990 der Levine og medarbeidere rapporterte om øket nivå av TNF α i plasma hos pasienter med hjertesvikt. Dette medførte en lang rekke eksperimentelle og kliniske arbeider med følgende hovedfunn: 1) øket nivå av

ulike cytokiner både i plasma og myo- kard (proinflammatoriske cytokiner som TNF α , IL- β , IL-6, og IL-18) hos pasienter med hjertesvikt, 2) kunstig øket nivå av slike cytokiner enten ved infusjon eller ved genmanipulering gir utvikling av hjertesvikt i dyreeksperimenter og 3) prognostisk betydning av proinflammatoriske cyto- kiner i klinisk studier. Det synes således ikke å være i tvil om at inflammasjon har en vesentlig rolle i utvikling av venstre

ventrikkell-remodellering i prosessen ved hjertesvikt, og spørsmålet som så ble reist var om blokade av ulike cytokiner ville bedre situasjonen. Store studier ble gjennomført, mest kjent er RENEWAL-studien der man ikke så noen effekt av TNF-blokkeren etanercept. I en studie, ATTACH-studien, så man endog en overdødelighet ved høy dose infliximab. Etter dette kunne man spørre seg om «cytokin-hypotesen» ved hjertesvikt var død. Ja, i alle fall for en stund, men nå er det igjen en økende interesse, og under årets AHA-kongress var det egne symposier både innen arteriosklerose og hjertesvikt.

Bakgrunnen for dette er først og fremst ny og bedre innsikt i betydning av det medfødte immunsystemet (innate immunity). Dette systemet aktiveres ikke bare på tradisjonell måte gjennom infeksjoner, men også ved akutte og kroniske skader i myokard og blodkar. Videre vet man at cytokiner som blir aktivert har ulik betydning i ulike faser (akutt vs. kronisk) og at de enkelte cytokinene har så vel gode (nødvendig for tilheling) som uheldige effekter (bidrar til hjertets remodellering og progresjon). I tillegg vet man at ulike celletyper som monocytter/makrofager har ulik betydning avhengig av om de er rekruttert fra hjertet selv eller fra lymfoide organer som milt og benmarg. Dette understreker betydningen av en helt målrettet (persontilpasset) terapi tilpasset hver enkelt pasient avhengig av hvor forløpet vedkommende befinner seg. Interessen for nye angrepspunkter er således økende og studier med ulik immunterapi vil vi høre mere om i fremtiden.

Hjertesvikt med preservert ejectivesjonsfraksjon (HFpEF).

Interessen for HFpEF har også svingt opp og ned de siste årene og har nok sammenheng med alle «problemene/utfordringene» ved tilstanden: 1) uenighet om navn, 2) uenighet om diagnostiske kriterier, 3) manglende oppmerksomhet i praksis, 4) heterogen sykdom, 5) manglende forståelse av patofysiologi, 6) ingen god dyremodell og 7) ingen effektiv behandling

På årets kongress var det flere sesjoner der HFpEF ble diskutert. Hovedinntrykket er at det har vært et skifte i forståelse av sykdommen fra en «ren kardial» sykdom til et syndrom med kardiale manifestasjo-

ner. Diastolisk dysfunksjon beskriver en mekanistisk funksjonsforstyrrelse og trenger således ikke være tilstede ved det kliniske syndromet HFpEF. I kliniske HFpEF-studier har man sett at opptil 30 % ikke har tegn på diastolisk dysfunksjon, men ofte er det andre kardiale manifestasjoner som venstre atrieforstørrelse og tegn på hypertrofi. Ifølge dette paradigmeskiftet er venstre ventrikkell-remodellering og -dysfunksjon et resultat av en eller flere metabolske komorbiditeter (overvekt (> 80 %), hypertensjon (60-80 %), diabetes mellitus type 2 (20-45 %) samt nyresvikt og søvnapné), som induserer mikrovaskulær endotelinflammasjon med påfølgende endret kardiomyocyt-funksjon og endret ekstracellulær matrix. Systemisk inflammasjon vil også påvirke andre organer slik som lunger, muskulatur og nyrer. Behandlingen må derfor være individuell og rette seg etter underliggende patofysiologi, og fenotype (HFpEF er et område for persontilpasset medisin). Inntil videre bør man gi hypertensjonsbehandling ved høyt blodtrykk, vektreduserende tiltak ved overvekt, statiner ved tegn på inflammasjon (høy CRP), trening ved muskelsvækkelse og ev. fosfodiesterasehemmere ved tegn på pulmonal hypertensjon.

Trial of Ularitide Efficacy and Safety in Acute Heart Failure (TRUE-AHF)

Akutt hjertesvikt er ofte preget av hemodynamisk kompromittering med vann og saltretensjon, og det er antatt at dette har betydning for myokardskade og senere utkomme. I denne studien ville man teste hypotesen om at tidlig intervensjon med ularitide (i tidligere studier har ofte intervensjon kommet for sent), et natriuretisk peptid, som gir vasodilatasjon og natriurese, ville medføre en raskere subjektiv bedring og bedre langtidsprognose hos pasienter med akutt dekompensert hjertesvikt (AHF). I alt 2157 pasienter med AHF ble etter innleggelse randomisert til tilleggsbehandling med ularitide eller placebo. I akuttfasen var ularitide-behandling, gitt median 6,1 time etter innleggelse, assosiert med tegn på redusert stuvning og reduksjon av nivået av NT-proBNP så vel som reduksjon av antallet som fikk tidlig forverret hjertesvikt. Imidlertid ble denne potensielt gunstige effekten ikke reflektert i redusert troponinutslipp

eller antall liggedøgn på sykehus. Videre så man ved oppfølging ingen effekt av intervensjonen på kardiovaskulær mortalitet, (HR 1,03; 95 % KI 0,85-1,25), 30 dagers rehospitalisering eller innleggelse for forverret hjertesvikt. En umiddelbar vasodilatorisk effekt med bedring av symptomer og NT-proBNP synes således ikke å ha betydning for myokardskade eller langtidsoverlevelse.

Preclinical Heart Failure: Evaluation of long term outcome in patients with stage A and Stage B heart failure in the general population

AHA/ACC klassifiserer hjertesvikt i henhold til 4 stadier, der stadium A er pasienter med risiko for å utvikle hjertesvikt, men uten at det er påvist strukturell hjertesykdom (bl.a. diabetes mellitus, hypertensjon, påvist mutasjon etc.), stadium B er asymptomatiske pasienter med påvist strukturell hjertesykdom (bl.a. venstre ventrikeldilatasjon, hypertrofi, diastolisk dysfunksjon etc.), stadium C er pasienter med både symptomer og strukturelle tegn på hjertesvikt, mens stadium D er langkommet hjertesvikt. I Olmsted County Heart Function Study Cohort inkluderte man 2042 menn og kvinner > 45 år. Av disse hadde 56 % tegn på hjertesvikt stadium A og B. I løpet av 10 år så man utvikling av manifest hjertesvikt (stadium C) hos 8 % av pasienter i stadium A, 18 % av pasienter i stadium B med preservert EF og 62 % av pasienter i stadium B med redusert EF. Pasienter i stadium B hadde også signifikant øket dødelighet og kardiovaskulære hendelser sammenlignet med stadium A. Dette støtter synet med å forebygge. Har man en pasient med hypertensjon eller diabetes, bør et av siktemålene være å gi behandling som hindrer utvikling av hjertesvikt. Og finner man en pasient med asymptomatisk hjertesvikt, gis tilsvarende forebyggende behandling (ACE-hemmer og betablokkere ved tegn på redusert ejeksjonsfraksjon)

Heart Failure and cognitive impairment in the atherosclerosis risk in Communities (ARIC) study

ARIC-studien er en epidemiologisk populasjonsundersøkelse i USA. Ved den femte oppfølgingen i 2011-2013 undersøkte man sammenhengen mellom utvikling av hjerte-

svikt og kognitiv dysfunksjon (mild kognitiv svikt eller demens). Sammenlignet med pasienter uten tegn på hjertesvikt hadde pasienter med hjertesvikt en relativ risiko på 1,8 for utvikling av kognitiv dysfunksjon. I tillegg var reduksjon av kognitive evner øket blant dem som utviklet hjertesvikt. Studien viste således en assosiasjon mellom hjertesvikt og kognitiv dysfunksjon, og dette bør man ta hensyn til ved behandling og oppfølging.

Fedme-paradoks

Tidligere studier har vist at pasienter med overvekt (BMI > 30 kg/m²) har hatt en overlevelsesgevinst både etter akutte koronarsyndrom og ved hjertesvikt, dvs. motsatt av det man har sett i befolkningsstudier, der pasienter med overvekt/fedme har øket risiko for kardiovaskulære hendelser («obesity paradox»). På denne kongressen ble det presentert data fra PARDIGM-studien der 8399 pasienter med hjertesvikt med redusert EF (HFrEF) i NYHA-klasse II-IV ble randomisert til sakubitril-valsartan eller enalapril med en median oppfølging på 27 måneder. Betydningen av BMI for prognose ble analysert ved bruk av Cox proporsjonal hasard-modell. Variable det ble justert for var alder, kjønn, rase, NYHA-klasse, hjertefrekvens, systolisk blodtrykk, estimert GFR, diabetes, varighet av hjertesvikt, tidligere hjerneslag eller hjerteinfarkt, proBNP og randomiseringsgruppe. I ujusterte analyser hadde pasienter med BMI > 30,0 kg/m² en lavere dødelighet enn dem i gruppen 18,5-24,9 kg/m², men i multivariatanalyse var forskjellen ikke lenger signifikant. Man fant således ikke holdepunkter for et fedme-paradoks når man tok i betraktning andre demografiske og laboratoriedata inkludert proBNP. «Paradokset» man har sett i tidligere studier kan således ha sammenheng med manglende/ufullstendig justering for andre basalverdier.

The REDUCE LAP Heart Failure trial

HFrEF karakteriseres av økte fyllingstrykk i hjertet. Øket trykk venstre atrium i hvile eller belastning anses å bidra til øket sykkelighet og dødelighet. Det er nå utviklet utstyr som tillater shunting av blod fra venstre til høyre atrium med den hensikt å redusere trykket og bedre hemodynamik-

ken. Første studie over effekten av en slik intraatrial *device* ble nylig publisert i *Lancet*. På AHA-kongressen ble resultatene etter 1 års behandling presentert. I alt ble 64 pasienter med NYHA-klasse II-IV, EF > 40 % og PCW-trykk > 15 mm Hg i hvile eller > 25 mm Hg under belastning fulgt i en åpen, ikke-randomisert observasjonsstudie. Ett år etter implantasjon fant man en signifikant bedring av NYHA-klasse, livskvalitet og 6 minutters gangtest. Ekkokardiografi viste en liten reduksjon av venstre ventrikkels diameter (LVEDVI). Studien viser således at intraatrial shunt kan være et alternativ hos pasienter med HFpEF og høye fyllingstrykk, men data må bekreftes i randomiserte kliniske studier.

Oral Iron Repletion effects on oxygen uptake in heart failure (IRONOUT HF)

Jernmangel er tilstede hos ca. 50 % av pasienter med HFpEF og bidrar til symptomer og morbiditet/mortalitet. To studier, FAIR-hjertesvikt og CONFIRM har vist at intravenøs jerntilførsel til pasienter med HFpEF og påvist jernmangel har effekt på symptomer, livskvalitet og sykehusinnleggelses. Effekten av peroral tilførsel er ikke dokumentert. I denne studien ble 225 pasienter med HFpEF, NYHA-klasse II-IV, EF < 40 % og s-ferritin 15-100 ng/ml eller s-ferritin 100-299 ng/ml med transferrinmetning < 20 % randomisert til peroralt jern polysakkarid 150 mg x 2 eller placebo i 16 uker. Det primære endepunkt var endring av maksimalt surstoffopptak (peak VO_2), mens sekundære endepunkter var 6 minutters gangtest, livskvalitet (KCCQ), O_2 -kinetikk under belastning samt proBNP. Studien viste at peroral jerntilførsel i 16 uker kun i moderat grad økte s-ferritin (11 ng/ml). Det var ingen effekt verken på primære eller sekundære endepunkt. Studien gir således ingen støtte til per oral jerntilførsel ved HFpEF

Effects of Ferric Carboxymaltose on exercise capacity in patients with iron deficiency and chronic heart failure (EFFECT HF): a randomized controlled study

Tidligere studier har vist at tilførsel av intravenøs jern bedrer symptomer, livskvalitet og reduserer antall sykehusinnleggelses ved

HFpEF. Effekten på maksimalt surstoffopptak er tidligere ikke testet. I denne studien ble 160 pasienter med NYHA-klasse II/III, EF < 45 %, BNP > 100 mg/ml eller NT-proBNP > 400 ng/ml, s-ferritin < 100 ng/ml eller s-ferritin 100-299 ng/ml med transferrinmetning < 20 % randomisert til intravenøs tilførsel av ferroxy maltose eller placebo. Det primære endepunkt var endring av maksimalt surstoffopptak (maksimal VO_2) etter 24 uker, mens sekundære endepunkter var VE/ VCO_2 *slope* under belastning, NYHA-klasse, livskvalitet, nyrefunksjon, BNP/proBNP og kardial funksjon.

Injeksjoner med intravenøst jern økte s-ferritin fra 62 ± 60 til 283 ± 150 ng/ml, transferrinmetning fra 20 ± 14 til 27 ± 8 %, og hemoglobin fra $12,9 \pm 1,3$ til $13,9 \pm 1,3$ g/dl. Denne effekten var assosiert med en signifikant bedret arbeidskapasitet, der forskjellen i endret maksimal VO_2 mellom aktivt jern og placebo var $1,04 \pm 0,44$ ml/kg/min. I tillegg bedret intravenøst jern symptomer og livskvalitet. Forskjellen i arbeidskapasitet må anses som klinisk signifikant og støtter opp under intravenøst jern som et viktig behandlingsalternativ hos pasienter med HFpEF og tegn på jernmangel.

Aldosteron targeted neurohormonal combined with natriuresis therapy in heart failure (ATHENA-hjertesvikt)

Reinnleggelses etter hospitalisering for hjertesvikt er vanlig. Tegn på dekompensasjon med stuvningsforandringer, høye trykk eller høy BNP/proBNP før utskrivning er spesielt assosiert med øket reinnleggelse og død. Det er også holdepunkter for at slike pasienter karakteriseres av høye aldosteronverdier og diuretikaresistens. I denne studien ville man teste om aldosteronblokkade ville bedre situasjonen. Totalt ble 360 pasienter med akutt hjertesvikt med tegn på stuvning, estimert GFR > 30 ml/min, og BNP > 250 pg/ml eller NT-proBNP > 1000 pg/ml randomisert til høy dose spironolaktone 100 mg x 1 eller placebo i 96 timer. Verken det primære endepunkt som var reduksjon av NT-proBNP, eller sekundære endepunkter som stuvningstegn, vektendring og urinvolument ble påvirket av behandling. Studien gir således ingen støtte for høydose spironolaktone ved akutt hjertesvikt.

MYOKARDIAL STRAIN-ANALYSE

Lars Gunnar Klæboe. Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

På American Heart Association-kongressen ble nytten av *strain*-analyser ved ulike tilstander belyst i sesjonen «Myocardial strain imaging». Inviterte foredragsholdere var Oscar Francisco Sanchezb Osella (klaffesykdommer), Thor Edvardsen (hypertrofisk kardiomyopati), Zoran Popovic (trykko-verbelastet høyre ventrikkel) og Paaladinesh Thavendiranathan (kardio-onkologi). Referanser brukt av foredragsholderne er tatt med.

Strain-analyse ved klaffesykdommer

Strain ekkokardiografi kan i mange tilfeller påvise svekket myokardfunksjon selv om funksjonen fortsatt er innenfor eksesjonsfraksjonens normale referanseverdier. Pasienter med moderat til alvorlig mitralstenose og normal eksesjonsfraksjon har for eksempel dårligere venstre ventrikelfunksjon bedømt ved global langakse *strain* (GLS) ved *speckle tracking* uavhengig av hvor betydningsfull mitralstenosen er (1). Videre har pasienter med mitralstenose endrede forkammereregenskaper hvor systolisk *strain rate* har vist seg nyttig i å kunne forutsi hendelser som sykehusinnleggelse, atrieflimmer, tromboemboliske episoder og behov for klaffekirurgi eller perkutan kommissurotomi (2).

Forverring av venstre ventrikelfunksjon etter mitralkirurgi er et velkjent fenomen. Hos pasienter med stor, funksjonell mitralinsuffisiens med normal preoperativ eksesjonsfraksjon predikerer en preoperativ GLS-verdi på rundt -18 % vedvarende svekkelse av venstre ventrikelfunksjon etter mitralplastikk, mens det optimale tidspunktet for intervensjon ser ut til å være en GLS på mellom -18 og -20 % (3-7).

Ved aortaklaffesykdommer opptrer subendokardial dysfunksjon med påvirkning av langaksefunksjon først og fremst i basale og midtre segmenter av myokard tidlig i sykdomsforløpet før eksesjonsfraksjonen reduseres, mens forandringene synes å være mindre uttalte apikalt. Nyttien av *speckle tracking*-ekkokardiografi både ved

aortainsuffisiens og -stenose har etter hvert fått solid dokumentasjon. GLS på ca. -18 % ser ut til å være en grenseverdi når det gjelder å predikere utvikling av symptomer og forverring av venstre ventrikelfunksjon hos konservativt og kirurgisk behandlede pasienter med moderat til alvorlig insuffisiens (8). Også pasienter med aortastenose utvikler subendokardial dysfunksjon tidlig i forløpet. Disse forandringene manifesterer seg som redusert GLS og gir prognostisk tilleggsinformasjon utover tradisjonelle risikomarkører som symptomklasse og graden av stenose (9).

Strain-analyse ved hypertrofisk kardiomyopati

Hypertrofisk kardiomyopati nedarves autosomalt dominat med en prevalens på 0,2 %. Tilstanden er ofte benign med få symptomer og mange har normal forventet levetid, men plutselig hjertedød kan være første sykdomsmanifestasjon. Utbredelsen av det fortykkede myokard kan være diffus og massiv eller mer asymmetrisk, først og fremst basal septalt eller midtventrikulært, mens isolert apikal afleksjon er mer sjeldent. Lokalisert hypertrofi oppdages lettest ved MR, men ekkokardiografi er det viktigste diagnostiske verktøyet i diagnostisering og oppfølging av pasienter med hypertrofisk kardiomyopati (10). Venstre ventrikels eksesjonsfraksjon er ofte normal eller supranormal hos disse pasientene til tross for at systolisk langaksefunksjon, slagvolum og minuttvolum kan være betydelig redusert. GLS ved *speckle tracking*-ekkokardiografi gir dermed svært viktig informasjon om hjertets funksjon også hos disse pasientene.

Pasienter med hypertrofisk kardiomyopati utvikler myokardial fibrose (11,12) og økt risiko for maligne, ventrikulære arytmier. Fibrose i myokard forårsaker endret kontraksjonsmønster som ved *speckle tracking*-ekkokardiografi manifesterer seg ved redusert langaksebevegelighet (GLS) og ulik tid til maksimal forkortning i venstre ventrikels segmenter som gir et

heterogent kontraksjonsmønster kvantitert som økt mekanisk dispersjon. Økt mekanisk dispersjon er en uavhengig risikomarkør for utvikling av arytmiær på lik linje med funn av fibrose på MR og gir sammen med GLS viktig informasjon om arytmirisiko hos pasienter med hypertrofisk kardiomyopati (13).

Strain-analyse ved trykkoverbelastet høyre ventrikkel

Ekkokardiografisk vurdering av høyre ventrikkels funksjon kan være vanskelig. Apikal forflytning av trikuspidalplanet ved M-mode (TAPSE) og maksimal systolisk hastighet i trikuspidalannulus målt med vevsdoppler er funksjonsmål mye brukt i klinikken, men i de siste amerikanske og europeiske retningslinjer er bruken av høyre ventrikkels *strain* ved *speckle tracking* tatt med (14). Fordi høyre ventrikkel er tynn og ofte vanskelig å avbilde i kortakse er det langakse-strain som har fått klinisk anvendelse ved vurdering av høyre ventrikkel. Dette kan rapporteres på flere måter, men vanligst er *strain* målt i de 3 segmentene i høyre ventrikkels frie vegg eller som en global verdi bestående av 6 segmenter hvor også septum er med.

Systolisk funksjon av høyre ventrikkels frie vegg og intraventriklære septum reduseres når afterload øker på høyre side. Funksjonssvekkelsen er proporsjonal med graden av pulmonal hypertensjon og vil indirekte påvirke venstre ventrikkel, særlig i form av redusert septal langaksefunksjon. Hos pasienter med prekapillær pulmonal arteriell hypertensjon korrelerer global høyre ventrikkel-*strain* og frivegg-*strain* med overlevelse, 6 minutters gangtest og NT-proBNP-verdier (15,16). Global høyre ventrikkel-*strain* har videre vist seg nyttig ved langtidsoppfølging av pasienter med pulmonal hypertensjon og predikerer overlevelse før og etter igangsatt medisinsk behandling.

Argumentene for rutinemessig måling av *strain* i en situasjon hvor det foreligger en trykkbelastet høyre ventrikkel er flere. Undersøkelsen er prognostisk relevant og lite tidkrevende å gjennomføre. Imidlertid er det fortsatt behov for standardisering av undersøkelsesprotokoller og referanseverdier. Mye tyder på at nedre normalverdier for global høyre ventrikkel-*strain* og frivegg-*strain* er henholdsvis -20 % og -23 % (17).

Strain-analyse og kardio-onkologi

Moderne kreftbehandling er mer skånsom og effektiv og har medført at flere overlever sykdommen enn tidligere. De senere årene har økt kunnskap om kardiotoksisitet, betydningen av kardiovaskulær sykdom hos kreftpasienter og fokus på risikostratifikering før igangsetting av behandling ført til utvikling av kardio-onkologi som et eget fagfelt innen kardiologien.

Selv om ejeksjonsfraksjon er et valid mål på hjertefunksjonen som i dag brukes før, under og etter avsluttet kreftbehandling, er sensitiviteten ikke god nok til å oppdage subklinisk myokardskade som kan være relatert til selve kreftbehandlingen. De siste amerikanske og europeiske bildediagnostikk-retningslinjene for oppfølging av kreftpasienter anbefaler bruk av *speckle tracking strain* som supplement til måling av ejeksjonsfraksjon for å kunne oppdage såkalt cytostatikarelatert kardial dysfunksjon (18). GLS nevnes som det ideelle parameter for deteksjon av subklinisk venstre ventrikkel-dysfunksjon, men i nyere studier er nytten av sirkumferensiell *strain* også dokumentert (19). I forbindelse med konsekvensen av oppdagelse av cytostatikarelatert kardial dysfunksjon og igangsetting av kardioprotektiv behandling ble det blant annet henvist til den norske PRADA-studien (20) som tidligere er utfyllende referert i *Hjerteforum*.

Referanser

1. Bilen E, Kurt M, Tanboga IH, Kaya A, Isik T, Ekinci M, Can MM, Karakas MF, Oduncu V, Bayram E, Aksakal E and Sevimli S. Severity of mitral stenosis and left ventricular mechanics: a speckle tracking study. *Cardiology*. 2011;119:108-15.
2. Caso P, Ancona R, Di Salvo G, Comenale Pinto S, Macrino M, Di Palma V, D'Andrea A, Martiniello AR, Severino S and Calabro R. Atrial reservoir function by strain rate imaging in asymptomatic mitral stenosis: prognostic value at 3 year follow-up. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:753-9.
3. Witkowski TG, Thomas JD, Debonnaire PJMR, Delgado V, Hoke U, Ewe SH, Versteegh MIM, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, Klautz RJM and Marsan NA. Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:69-76.

4. Dolor-Torres MC and Ling LH. Surgical timing of degenerative mitral regurgitation: what to consider. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2012;20:165-71.
5. Donal E, Mascle S, Brunet A, Thebault C, Corbineau H, Laurent M, Leguerrier A and Mabo P. Prediction of left ventricular ejection fraction 6 months after surgical correction of organic mitral regurgitation: the value of exercise echocardiography and deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:922-930.
6. Mascle S, Schnell F, Thebault C, Corbineau H, Laurent M, Hamonic S, Veillard D, Mabo P, Leguerrier A and Donal E. Predictive value of global longitudinal strain in a surgical population of organic mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:766-72.
7. Pandis D, Sengupta PP, Castillo JG, Caracciolo G, Fischer GW, Narula J, Anyanwu A and Adams DH. Assessment of longitudinal myocardial mechanics in patients with degenerative mitral valve regurgitation predicts postoperative worsening of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:627-38.
8. Olsen NT, Sogaard P, Larsson HBW, Goetze JP, Jons C, Mogelvang R, Nielsen OW and Fritz-Hansen T. Speckle-tracking echocardiography for predicting outcome in chronic aortic regurgitation during conservative management and after surgery. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:223-230.
9. Kearney LG, Lu K, Ord M, Patel SK, Profitis K, Matalanis G, Burrell LM and Srivastava PM. Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:827-833.
10. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, Plein S, Popescu BA, D'Andrea A, Bruder O, Cosyns B, Davin L, Donal E, Freitas A, Habib G, Kitsiou A, Petersen SE, Schroeder S, Lancellotti P, Camici P, Dulgheru R, Hagen-dorff A, Lombardi M, Muraru D and Sicari R. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:280-280.
11. Almaas VM, Haugaa KH, Strøm EH, Scott H, Smith H-J, Dahl CP, Geiran OR, Endresen K, Aakhus S, Amlie JP and Edvardsen T. Non-invasive assessment of myocardial fibrosis in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2014;100:631-8.
12. Almaas VM, Haugaa KH, Strøm EH, Scott H, Dahl CP, Leren TP, Geiran OR, Endresen K, Edvardsen T, Aakhus S and Amlie JP. Increased amount of interstitial fibrosis predicts ventricular arrhythmias, and is associated with reduced myocardial septal function in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Europace*. 2013;15:1319-1327.
13. Haland TF, Almaas VM, Hasselberg NE, Saberniak J, Leren IS, Hopp E, Edvardsen T and Haugaa KH. Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:613-21.
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W and Voigt J-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-271.
15. Park J-H, Kusunose K, Kwon DH, Park MM, Erzurum SC, Thomas JD, Grimm RA, Griffin BP, Marwick TH and Popović ZB. Relationship between Right ventricular longitudinal strain, invasive hemodynamics, and functional assessment in pulmonary arterial hypertension. *Korean Circ J*. 2015;45:398-407.
16. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK and Kane GC. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:711-721.
17. Muraru D, Onciul S, Peluso D, Soriani N, Cucchini U, Aruta P, Romeo G, Cavalli G, Iliceto S and Badano LP. Sex- and method-specific reference values for right ventricular strain by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e003866.
18. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhães A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR and Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:1063-1093.
19. Narayan HK, French B, Khan AM, Plappert T, Hyman D, Bajulaiye A, Domchek S, DeMichele A, Clark A, Matro J, Bradbury A, Fox K, Carver JR and Ky B. Noninvasive measures of ventricular-arterial coupling and circumferential strain predict cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:1131-1141.
20. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F,

Bratland A, Storås TH, Hagve TA, Rosjø H, Steine K, Geisler J and Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2

factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. Eur Heart J. 2016;37:1671-80.

STUDIER SOM OMHANDLER REVASKULARISERING, ANTIKOAGULASJON OG BLODPLATEHEMMEDE BEHANDLING

Dennis W.T. Nilsen, Hjerteravdelingen, Stavanger universitetssjukehus

PIONEER

I PIONEER-studien har man testet en ny antitrombotisk behandlingsstrategi hos PCI-pasienter med atrieflimmer. C. Michael Gibson ledet studien og fremhevet i innledningen målgruppens størrelse i Europa og USA, hvor det årlige potensialet for revaskulariseringer av individer med atrieflimmer er beregnet til 1-2 millioner. Han understreket at behandling med kun acetylsalisylsyre (ASA) og klopidogrel ikke er tilstrekkelig ved atrieflimmer og at dobbelt blodplatehemmerbehandling er mer effektiv enn warfarin alene ved koronar stentbehandling. Hos atrieflimmerpasienter som behandles med PCI har man hittil stort sett gitt individualisert kombinasjonsterapi bestående av 1-2 blodplatehemmere pluss warfarin i en begrenset periode etter PCI.

I PIONEER har man vurdert blødningsrisiko og effekt av to kombinasjonsregimer av rivaroksaban (Xarelto®) mot standard trippelbehandling bestående av vitamin K-antagonist (VKA) pluss ASA og klopidogrel.

I ROCKET-AF ble det dokumentert at rivaroksaban 20 mg daglig er likeverdig med VKA ved non-valvulær atrieflimmer, og i ATLAS ACS-2-TIMI 51 har man dokumentert tilleggsgevinst av rivaroksaban 2,5 mg x 2 hos pasienter med akutt koronar syndrom (ACS) som behandles med dobbelt blodplatehemmerterapi (ASA pluss enten klopidogrel eller tiklopidin). På bakgrunn av erfaringene fra disse to studiene og fra

fase-2-utprøvingen av ulike rivaroksabandoser i J-ROCKET AF samt erfaringer fra WOEST som testet effekten av warfarin kombinert med enten klopidogrel alene eller klopidogrel pluss ASA, har man i PIONEER testet ut rivaroksaban 15 mg x 1 i kombinasjon med P2Y12 -hemmer, hovedsaklig klopidogrel 75 mg x 1 (WOEST-strategi), vs. rivaroksaban gitt i henhold til ATLAS ACS-2-TIMI 51 vs. VKA sammen med dobbelt blodplatehemmerbehandling.

2100 PCI-pasienter med nonvalvulær atrieflimmer (hemoglobin > 10 g/dl og kreatinin clearance > 30 ml/min) og uten tidligere hjerneslag/TIA og/eller gastrointestinal blødning ble randomisert til de tre behandlingsarmene i forholdet 1:1:1. Pasientene var stratifisert i forhold til dobbel antiplateletterapi (DAPT) i 1, 6 og 12 måneder som ble benyttet ved trippelbehandlingen. Studien var åpen, og behandlingsvarigheten var 12 måneder. Hos VKA-pasientene lå 60,7 % (Nord-Amerika) og 66,6 % (Øst-Europa) av pasientene innenfor det terapeutiske vinduet for VKA-behandling (INR 2,0-3,0). Det primære endepunktet var blødninger med behov for medisinsk tilsyn/behandling. Det sekundære endepunktet var kombinert og bestod av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og hjerneslag. Studien ble gjennomført ved 426 sentre i 26 land inkludert Sverige og Danmark. Norge deltok ikke i denne utprøvingen.

Klinisk signifikante blødninger ble registrert hos 26,7 % av pasientene i VKA/DAPT-armen mot 18,0 % i rivaroksaban/

DAPT-armen og 16,8 % i rivaroksaban/P2Y₁₂-armen. Forskjellene i blødninger var klart signifikante mellom hver av rivaroksaban-gruppene og warfarin/DAPT gruppen. Forskjellen i blødninger definert som «kraftige» i henhold til ISTH-klassifikasjonen varierte noe mellom gruppene. Kraftige blødninger var nærmest halvert i de to rivaroksaban-gruppene tilsammen sammenlignet med VKA-gruppen ($p < 0,001$), og hemoglobinfallet var signifikant mindre ($p = 0,018$), men det var ingen forskjell i behovet for transfusjoner ($p = 0,81$), opp treden av kritiske blødninger ($p = 0,093$) eller fatale blødninger ($p = 0,17$). Det er også anvendt andre blødningsklassifikasjoner, og alvorlige blødninger bedømt på bakgrunn av GUSTO-klassifiseringen falt fra 2,9 % i VKA-gruppen til 1,2 % i de to rivaroksaban-gruppene tilsammen ($p = 0,007$). Det sekundære endepunktet var ikke forskjellig mellom gruppene: 6,5 % i rivaroksaban/P2Y₁₂-armen og 5,6 % i rivaroksaban/DAPT-armen sammenlignet med 6,0 % i VKA/DAPT-armen.

Hospitaliseringer knyttet til kardiovaskulære årsaker ble redusert ($HR = 0,68$, 95 % KI 0,54-0,85, $p < 0,001$). Blødningsbetingede sykehusinnleggelses ble betydelig redusert ($HR = 0,61$, 95 % KI 0,41-0,90, $p < 0,012$).

Konklusjon

Det ble oppnådd en signifikant reduksjon av klinisk signifikante blødninger med rivaroksaban 15 mg x 1+ P2Y₁₂-hemmer og rivaroksaban 2,5 mg x 2 + DAPT sammenlignet med VKA + DAPT, med *numbers needed to treat* (NNT) på henholdsvis 11 og 12.

EUCLID-studien

EUCLID-studien, presentert av Manesh R. Patel, undersøkte effekten av langtidsbehandling med tikagrelor sammenlignet med klopidogrel på det kombinerte endepunktet som bestod av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller hjerneslag hos pasienter med symptomatisk perifer karsykdom (PAD) og positiv ankel-brachial-indeks (ABI) eller tidligere revaskularisering. Sikkerhetsendepunktet bestod av «TIMI major bleeding».

Over 200 millioner individer på verdensbasis er affisert av perifer karsykdom som er forbundet med økt risiko for koronar

hjertesykdom. CAPRIE-studien har tidligere vist at klopidogrel i større grad enn ASA reduserer kardiovaskulære endepunkter. På tilsvarende måte har man i EUCLID ønsket å sammenligne ticagrelor 90 mg x 2 med klopidogrel 75 mg x 1. Så mange som 13.885 individer ble inkludert i EUCLID og randomisert (dobbel blind, dobbel dummy) til forannevnte behandling i forholdet 1:1. Rekrutteringen i denne multinasjonale studien ble utført i løpet av 14 måneder ved 811 sentra i 26 land, inkludert Sverige, og pasientene ble fulgt opp over 26 måneder. Gjennomsnittlig alder var 66 år i begge grupper. Ca. 28 % var kvinner, 8 % hadde hatt hjerneslag, 3-4 % hadde hatt TIA, 29 % hadde koronarsykdom og 18 % hadde gjennomgått hjerteinfarkt. Ca. 38 % av pasientene hadde diabetes og 78 % hadde hypertensjon. ABI lå på 0,78 i hver av gruppene, og vel 56 % var tidligere revaskularisert. Det primære endepunktet lå på 12,5 % i begge behandlingsgrupper ved endt oppfølging. Det var færre iskemiske slag i tikagrelorgruppen sammenlignet med klopidogrelgruppen, 1,9 % vs. 2,4 % ($p < 0,03$). Ingen signifikant forskjell i blødningsrisiko ble påvist. Diskontinueringer pga. dyspné var mest vanlig blant pasienter på tikagrelor, 4,8 vs. 0,8 % ($p < 0,001$). Diskontinuering pga. blødninger var også oftere blant tikagrelor-pasientene, 2,4 % vs. 1,6 % ($p < 0,001$).

Konklusjon

Det var prinsipielt ingen forskjell i det kombinerte endepunktet hos individer med PAD, om de ble behandlet med tikagrelor eller klopidogrel, men hjerneslagfrekvensen ble redusert med tikagrelor.

Arterial Revascularization Trial (ART)

I denne studien som ble presentert av David P. Taggart, har man foretatt en randomisert sammenligning av enkel versus dobbel IMA (arteria mammaria interna)-grafting ved koronar bypasskirurgi.

Bakgrunn

Flere studier (SYNTAX, CORONARY, PRECOMBAT, BEST, EXCEL og NOBLE: 2013-2016) har vist at bypasskirurgi (Coronary Artery Bypass Grafting, CABG) er et effektivt symptomatisk og prognostisk

behandlingstilbud ved koronar flerkarsykdom og ved venstre hovedstammesykdom. På verdensbasis blir det årlig utført over 1. million CABG-operasjoner som standardmessig inkluderer IMA pluss to venegraft. Angiografi viser tiltagende venegraftsvikt etter 5 år, mens over 90 % av IMA-graftene fungerer tilfredsstillende 20 år etter inngrepet. Venstre IMA (LIMA) anvendes standardmessig. Tallrike observasjonsstudier med langtidsoppfølging taler for ca. 20 % mortalitetsreduksjon når begge IMA anvendes sammenlignet med standard LIMA. Bilateral IMA anvendes hos < 10 % av CABG-populasjonen i Europa og < 5 % i USA, hvilket skyldes økt teknisk vanskelighetsgrad, potensielt alvorlige komplikasjoner og mangel på randomiserte studier.

I ART ble det inkludert 3102 pasienter som ble randomisert i forholdet 1:1 til enkel versus dobbel IMA. I beregningen av antall pasienter forutsatte man en 10 års mortalitetsreduksjon fra 25 % til 20 %. Rekrutteringsperioden ble anslått til 2-3 år. Det ble ikke inkludert pasienter som kun ville trenge ett graft, pasienter med hjerteinfarkt, klaffepasienter eller «redo».

Rekrutteringen ble startet i juni 2004 og ble avsluttet i desember 2007. 28 sentra i 7 land (UK, Polen, Australia, Brasil, India, Italia og Østerrike) bidro. 89 % av pasientene stod på ASA og en tilsvarende andel brukte et statin. 73 % ble behandlet med en ACE-hemmer eller en angiotensin II-reseptor-antagonist, og 75 % stod på en betablokker.

1554 ble randomisert til enkel IMA, av disse ble 34 (2,4 %) operert med anvendelse av dobbel-IMA. 1548 pasienter ble randomisert til dobbel-IMA og av disse fikk 215 (14 %) et enkelt IMA graft. «Lost-to-follow-up» lå på henholdsvis 4,0 og 4,6 %. Noen få ble ombestemt, og noen få trakk seg underveis. Gjennomsnittsalderen var 64 år i begge grupper, og ca. 86 % var menn. Det var ca. 23 % diabetikere i begge grupper. Ca. 40 % av pasientene hadde tidligere gjennomgått hjerteinfarkt. Ca. 40 % ble «off pump»-behandlet. Operasjonsvarigheten lå gjennomsnittlig på 199 minutter ved anvendelse av enkel IMA sammenlignet med 222 min ved dobbel IMA. Minst 3 graft ble anvendt hos 82 % av pasientene. 12 % av pasientene i begge behandlingsar-

mer trengte blodtransfusjon. 4 % i begge grupper trengte intraaortaballongpumpe (IABP)-støtte.

Ved 5-års oppfølgingen var totalmortaliteten 8,4 % i enkel-IMA gruppen og 8,7 % i den bilaterale IMA-armen, $p=0,77$. Det kombinerte endepunktet som bestod av mortalitet, hjerteinfarkt og hjerneslag, var også ganske lik i begge grupper, henholdsvis 12,7 og 12,2 % (HR 0,96, KI 0,79-1,17, $p=0,69$). Hjerteinfarkt ble registrert hos henholdsvis 3,5% og 3,4 %, og hjerneslagfrekvensen lå på henholdsvis 3,2 % og 2,5 %. Større blødninger ble registrert hos henholdsvis 2,6 og 3,1 %, heller ikke dette statistisk signifikant. Revaskulariseringer var også tilsvarende, henholdsvis 6,6 % og 6,5 %. De eneste signifikante forskjellene var relatert til komplikasjoner relatert til sternumsplitten, 1,9 % vs. 3,5 % (1,87, KI 1,20-2,92, $p=0,005$), med behov for operativ rekonstruksjon hos henholdsvis 0,6 % og 1,9 % (HR 2,91, KI 1,42-5,95), $p=0,002$.

Konklusjon

5 års oppfølgingen viser tilsvarende gode resultater ved enkel og bilateral anvendelse av IMA. Pasientene følges videre, og ny statusrapport (i henhold til protokoll) kommer ved 10 års oppfølgingen som blir presentert i 2018.

FUTURE

Fractional flow reserve (FFR) er de siste årene blitt ansett som gullstandard for bedømmelse av betydningsfull iskemi. Registerdata taler for at FFR endrer revaskulariseringsstrategien hos 4 av 10 pasienter. I European Society of Cardiology sine retningslinjer er FFR anbefalt (IA) når annen iskemievitens mangler og anbefales (IIaB) hos PCI-pasienter med flerkarsykdom.

Det er fortsatt uklart om FFR kan benyttes for valg av behandlingsstrategi: a) PCI, b) kirurgi eller c) optimal medisinsk behandling. Dette er således utgangspunktet for FUTURE.

FUTURE er en fransk multisenterstudie, utført ved 31 sentra. Det primære endepunktet i denne studien består av totalmortalitet, hjerteinfarkt, gjentatt revaskularisering og hjerneslag. Oppfølgingstiden er 1 år.

1728 pasienter ble planlagt inkludert og randomisert i forholdet 1:1 til FFR (0,80) vs. angiobedømmelse (> 50 % stenose) med 864 pasienter i hver gruppe. Lesjoner med FFR > 0,80 ble ikke behandlet. FUTURE tok sikte på å vise at et FFR-styrt strategivalg ville redusere endepunktet med 30 %.

Studien ble imidlertid avbrutt prematurt av *data and safety monitoring board* etter inklusjon av 836 pasienter pga. økt mortalitet i FFR-gruppen sammenlignet med angiogruppen. Blant de pasientene som da var fulgt opp i 1 år, ble det registrert 4 % dødsfall i FFR-gruppen versus 2 % i kontrollgruppen (HR 2,39, $p=0,02$), og 72

% av disse dødsfallene ble klassifisert som kardiovaskulære. Videre oppfølging gjennom 1 år er senere utført på 797 pasienter. Blant disse er det ikke påvist noen forskjell i det kombinerte endepunktet, og det var ikke lenger noen statistisk signifikant forskjell i mortalitet, men fortsatt en trend ($p=0,11$) i disfavør av FFR-gruppen. Ett års oppfølgingen er ennå ikke helt fullført og gjenstår for noen få pasienter.

Konklusjon

FUTURE indikerer at FFR ikke egner seg som et verktøy for valg av behandlingsstrategi ved flerkarsykdom.