

2022-01-09

Läkemedelsbehandling vid kronisk hjärtsvikt

Läkemedelsordförandekollegiet i Sverige (LOK) har tillsatt en expertgrupp kallad 3B (Björn Kornhall, Bert Andersson och Frieder Braunschweig) med Maria Palmetun-Ekbäck och Mårten Lindström som sammankallande. Detta är våra rekommendationer.

Dokumentet utgör ett självständigt komplement till *Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp Hjärtsvikt 2021-02-24* och ger en fördjupad och aktualiserad bild av läkemedelsbehandlingen vid kronisk hjärtsvikt.

Sammanfattning

Basbehandling av kronisk hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion (HFrEF och HFmrEF)

- Om vätskeretention – kom igång med diuretika först!
- Påbörja basbehandling så snabbt som möjligt med de fyra läkemedelsgrupper som minskar dödligheten. Gärna, om så är möjligt, med de första stegen under pågående sjukhusvård. Annars inom 2 – 4 veckor. Behandlingsprinciperna är desamma inom sjukhusvård och öppen vård. Eftersom dödligheten är högst i början är det viktigt att inte dra ut på insättningsperioden.

- SGLT2-hämmare (SGLT2h)
- Betablockerare (BB)
- ACE-hämmare (ACEh)
- Mineralkortikoidreceptorantagonister (MRA)

- De har additiva effekter och de flesta kan dra nytta av alla fyra.
- Alla är dessutom bedömda som kostnadseffektiva av TLV.
- Nyttan är generellt störst hos dem med lägst LVEF.
- Turordningen när läkemedlen sätts in är inte på förhand given eller rekommenderad utan får anpassas efter vitalparametrar och samsjukligheter.
- Låg dos av alla viktigare än hög dos av några få.
- Tillämpa en så långt det är möjligt patientstyrd diuretikabehandling. Screena för järnbrist.

- Oavsett om poliklinisk uppstart eller under sjukhusvård rekommenderas ett tidigt återbesök på en hjärtsviktsmottagning inom 1 – 2 veckor för ytterligare information till patient och anhöriga, liksom för kontroll av status och läkemedelsbehandling.
- Titra upp läkemedlen till måldos eller individuellt optimal dos.
- Vid *besvärlig rethosta* av ACEh – skifta rakt av till ekvivalent dos ARB.
- Vid *kvarstående symtom* när helheten enligt ovan är uppnådd – skifta ACEh/ARB till ARNI.
- Om *trots detta kvarstående symtom* – överväg remiss till hjärtsviktsspecialist.
- Etablera kontakt med fysioterapeut inom hjärtrehabilitering.
- Ge stöd för livsstilsförändringar.
- Utred och behandla samsjuklighet, i synnerhet sådan som kan bidra till den nedsatta vänsterkammarfunktionen.

Vägledning vid behandling av kronisk hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion (HFrEF och HFmrEF)

Diuretika vid ödem/stas	Ischemisk hjärt-sjukdom	Uttalad stas	Nedsatt njur-funktion	Hypo-tension	Hyper-tension	Flimmer (normo-frekvent)	Hög frekvens (oavsett rytm)	Intravenöst järn (vid järnbrist)	Hälsosamma levnadsvanor
	Börja med:								
	BB + SGLT2h	SGLT2h + ACEh*	SGLT2h + BB	SGLT2h	ACEh* + BB	SGLT2h + ACEh*	BB + SGLT2h		
	Snart därefter tillägg av:								
	ACEh* + MRA	BB + MRA	ACEh*	BB + ACEh* + MRA	SGLT2h + MRA	BB + MRA	ACEh* + MRA		
	Vid fortsatt symtomatisk hjärtsvikt:								
	ACEh/ARB bytes till ARNI								
	Övriga åtgärder att överväga vid fortsatt symtomatisk hjärtsvikt								
	CRT-P/CRT-D (vid breda QRS); ICD								
	Ivabradin (vid hög frekvens i SR); Digoxin (särskilt vid snabbt flimmer); Nitrat mm								
	Klaffintervention; flimmerablation; revaskularisering								
	Hjärttransplantation; hjärtpump								

* ARB vid besvärlig rethosta av ACEh

Gröna fält: Basbehandling. Bör användas vid HFrEF. Kan användas vid HFmrEF.

Gula fält: Tilläggsbehandling. Rekommenderas eller kan ges som tillägg till basbehandling.

Tabellen ger förslag till hur man kan resonera när man väljer vilka läkemedel man vill börja med hos patient utan tidigare behandling med dessa preparat. Många patienter kan emellertid redan ha viss behandling beroende på annan indikation (t ex hypertoni, njursvikt, ischemisk hjärtsjukdom), då tillägg får göras med de läkemedelsklasser som saknas. Det finns hos den enskilde patienten ofta annan samsjuklighet att överväga, såsom KOL, diabetes och cancer, vilket kan innebära annan prioritering.

BB = Beta-blockerare; SGLT2h = SGLT2-hämmare; ACEh = ACE-hämmare;
ARB = Angiotensin-Receptor-Blockerare; MRA = Mineralkortikoid-Receptor-Antagonist;
ARNI = Angiotensin-Receptor/Neprilysin-inhiberare; SR = sinusrytm.

Bakgrund

Hjärtsvikt betyder att hjärtat inte pumpar så mycket blod som kroppen behöver. Hjärtsvikt kan yttra sig som för låga blodflöden ut från hjärtat, eller som blodstockning bakåt från den ena eller den andra eller båda hjärthalvorna. Eller som ofta i en kombination av dessa problem. 300 000 svenskar har hjärtsvikt. Hjärtsvikt är behandlingsbart, och prognosen har förbättrats avsevärt under de senaste 30 – 40 åren. Men 5-årsmortaliteten är fortfarande inte mycket bättre än 50 %. Orsaken är sannolikt en hög grad av underbehandling.

Misstanke om hjärtsvikt uppstår oftast vid en kombination av symtom (andfåddhet, trötthet och bensvullnad) tillsammans med ett patologiskt EKG. Välgrundad misstanke om hjärtsvikt föreligger om då också NT-proBNP är förhöjt. Diagnosen bekräftas med en ultraljudsundersökning av hjärtat (ett ekokardiogram).

En vanlig indelning av hjärtsvikt är i tre grupper baserade på ultraljudsundersökningen av hjärtat där man mäter den andel av blodet i den fulla vänsterkammaren som kammaren tömmer med ett slag. Den andelen utgör normalt mellan hälften och två tredjedelar av kammarens volym, och kallas vänster kammarens ejektionsfraktion (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF).

Två av de tre grupperna utgörs av dem med en nedsatt sammandragningsförmåga i vänster kammare, det man också kallar nedsatt systolisk funktion. HFrEF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction) har $LVEF \leq 40 \%$, och HFmrEF (Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction) har LVEF på 41-49 %. Nedsatt EF är ett viktigt mått på hjärtsviktens svårighetsgrad och utgör basen för val av modern behandling.

Den tredje gruppen HFpEF (Heart Failure with preserved Ejection Fraction) med $LVEF \geq 50 \%$ har främst problem med en försvårad fyllnad av vänsterkammaren på grund av stelhet i väggen. Detta kallas också nedsatt diastolisk funktion. För värdering av denna se ESC Guidelines (Tabell 9, ESC 2021).

Hjärtsvikt graderas också utifrån patientens fysiska funktionsnivå enligt NYHA (New York Heart Association) i en skala från I – IV, vilken också har betydelse för prognos och behandling.

Vid HFrEF finns flera vetenskapligt väldokumenterade läkemedel som används i kombination och som minskar både sjuklighet och dödlighet. Vid HFmrEF är det troligt att samma läkemedel också gör nytta, även om specifika behandlingsstudier saknas. Därför anses idag att basläkemedlen kan övervägas vid HFmrEF. Vid HFpEF är behandlingsmöjligheterna mera begränsade, men även här sker det en snabb utveckling.

Parallellt med behandlingen enligt nedan är det viktigt att utreda och behandla samsjuklighet och/eller bakomliggande orsaker som ischemisk hjärtsjukdom, hypertoni, diabetes, förmaksflimmer och KOL.

Varför behövs en ny behandlingsstrategi med tidig behandling?

Hjärtsvikt är en folksjukdom med mycket hög risk för sjukhusvård och död. Prognosen är oftast mycket sämre än för andra stora folksjukdomar som cancer eller diabetes. Sedan 1990-talet har ett flertal effektiva läkemedel introducerats. Efter drygt 20 år har tyvärr flera registerstudier kunnat visa att en oacceptabelt låg andel av patientgruppen får evidensbaserad behandling. Någon dramatisk mortalitetsvinst har inte heller kunnat observeras i hjärtsviktspopulationen under denna tidsperiod.

En orsak till den bristfälliga behandlingen är troligen att man rekommenderats att sätta in läkemedlen i sekvens. Denna rekommendation grundar sig på hur läkemedelsstudierna har genomförts, vilket i sin tur har sin grund i när de olika preparaten introducerats. Orsaken är således historisk och har ingen grund i patofysiologin. En sekventiell behandlingsmodell drar ut på tiden, och risken för att den blir ofullständig är stor.

Låga doser av ett läkemedel har något sämre effekt än rekommenderad fulldos. Introduktion av ett nytt läkemedel har däremot en signifikant positiv effekt, ofta redan inom en månads behandling. Sammantaget finns det fog att rekommendera flera läkemedel (även i låga doser) hellre än färre i fulldos. Det är också lättare att i öppenvården fullfölja en påbörjad terapi, jämfört med att införa ytterligare ett preparat.

Om vi inte ska få ytterligare 20 förlorade år med hjärtsviktsbehandling måste ett nytt förhållningssätt anammas. ESCs nya riktlinjer går i denna riktning. Man rekommenderar att fyra läkemedelsklasser sätts in under kort tid, helst under första vårdtillfället.

Det är även betydelsefullt med ett snabbt återbesök inom 1 – 2 veckor efter utskrivning, på en hjärtsviktsmottagning med läkare och sjuksköterska som kan erbjuda kontinuitet och fortlöpande ställningstagande till effekter och eventuella biverkningar under den vidare upptreraren.

Detta dokument har skrivits som en ambition att efterleva de senaste vägledningarna.

Lite utförligare om basbehandlingen vid nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion (HFrEF och HFmrEF)

1. SGLT2-hämmare (SGLT2h)
2. Betablockerare (BB)
3. ACE-hämmare (ACEh; Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) *eller* ARB (angiotensinreceptorblockerare) vid besvärlig rethosta *eller* ARNI (angiotensin-receptor-neprilysin-inhibitor) vid otillräcklig effekt.
4. Mineralkortikoidreceptorantagonister (MRA)

1. SGLT2-hämmare (natrium-glukossamtransportör 2-hämmare)

Dapagliflozin (Forxiga®) 10 mg x 1 eller **empagliflozin** (Jardiance®) 10 mg x 1 är de senaste hörnstenarna vid behandling av systolisk svikt. Båda är mycket lätthanterliga, kräver ingen upptitrering och kan normalt sättas in från början. Sviktindikationen gäller oavsett typ-2-diabetes eller ej.

SGLT2-hämmare skall inte ges till typ-1-diabetiker på grund av risken för ketoacidosis.

Alla patienter skall instrueras om att göra uppehåll med behandlingen vid risk för dehydrering.

Den avsiktliga glukosuri som behandlingen ger kan någon gång orsaka urogenitala infektioner. Biverkningar är annars sällsynta. En mild vätskedrivande effekt och några kilos viktnedgång är sällan någon nackdel.

2. Betablockerare

Metoprolol depot (startdos (12,5) 25 mg x 1, måldos 200 mg x 1), **bisoprolol** (startdos 1,25 mg x 1, måldos 10 mg x 1) och **karvedilol** (startdos (3,125) 6,25 mg x 2, måldos 25 mg x 2) är alla väldokumenterade vid kronisk hjärtsvikt. Behandlingen kan normalt påbörjas samtidigt med ACEh, men det är viktigt att hålla sig till låga startdoser utan att för den skull missa upptitreringen till måldos eller högsta tolerabla dos.

Vid akut svikt med övervätskning bör man vara försiktig vid uppstart. Kritiskt sjuka patienter med hypoperfusion bör inte betablockeras förrän de kommit in på fastare mark. Nedsatt njurfunktion, som kan vara ett problem vid behandling med ACEh och MRA, är inget problem vid BB-behandling.

De tre substanserna är alla generiska idag. De har lite olika profil som kan vara en fördel i valet dem emellan. Metoprolol ges i en depotberedning en gång om dagen. Bisoprolol doseras en gång om dagen på grund av sin långa halveringstid. Bisoprolol har den högsta beta-1-selektiviteten vilket kan vara en fördel för patienter med benägenhet för

bronkoberaktivitet. Karvedilol, som får doseras två gånger om dagen, har initialt en perifert kärlvidgande effekt som kan underlätta upptitreringen för patienter med benägenhet för perifer kyla.

En dosberoende bradykardi sänkning av hjärtfrekvensen är den tydligaste behandlingseffekten och tolereras vanligtvis väl. Symtomgivande bradykardi och AV-block ses ibland som biverkan.

3. ACE-hämmare *eller* ARB *eller* ARNI

ACE-hämmare som **ramipril** (startdos (1,25) 2,5 mg x 2, måldos 5 mg x 2) eller **enalapril** (startdos (5) 10 mg x 2, måldos 10 – 20 mg x 2) utgör sedan länge en av hörnstenarna i behandlingen. Strategin är även här att starta med en låg dos som systematiskt upptitreras till måldos eller högsta tolerabla dos.

Alla patienter bör instrueras om att göra uppehåll med behandlingen vid risk för dehydrering.

Vid *besvärlig rethosta* som biverkan av ACE-hämmare vet vi att det är lätt och nästan alltid framgångsrikt att skifta rakt av till en ekvivalent dos av en ARB (angiotensinreceptorblockerare) som **kandesartan** i dosspannet 4 - 32 mg x 1.

Vid *otillräcklig effekt* med kvarstående symtom när också basbehandling i övrigt är insatt, så är skifte till ARNI (angiotensinreceptor-neprilysin-inhibitor) som **sakubitril/valsartan** (Entresto®) nästa steg. ARNI har dock inte visats vara bättre än ACEh för de sjukaste patienterna (NYHA IV), så det här handlar mera om att vara uppmärksam på om patienter stannar i NYHA II-III även när övriga behandlingar satts in. Blodtrycket behöver också vara tillräckligt för att patienten skall tåla den ytterligare kärlvidgning som ARNI ger. Entresto® titreras i tre doseringssteg; 24/26 mg x 2, 49/51 mg x 2 och 97/103 mg x 2.

Mindre studier av att börja från början med ARNI (i stället för ACE-hämmare) har gjorts. De senaste Europeiska Guidelines for Heart Failure 2021 håller sig till att rekommendera ARNI som en ersättning för ACEi för dem med kvarstående symtom trots ACEi, BB och MRA (och rimligtvis också SGLT2-hämmare), men öppnar för att ARNI kan övervägas före ACEh.

NAG-LOK rekommenderar inte ARNI som rutinmässig förstahandsbehandling.

ARNI ges *aldrig* samtidigt med ACEh då preparatet redan innehåller en ARB-substans. Det skall ha gått minst 36 timmar mellan sista dosen ACEh och första dosen ARNI. Stabila patienter med ARNI kan liksom övriga följas i primärvården.

Hypotension och/eller försämrade njurfunktion är de vanligaste biverkningarna av ACEh/ARB/ARNI. Alla är dynamiska och dosberoende.

4. Mineralkortikoidreceptorantagonister (MRA)

Spironolakton (startdos 25 mg x 1, måldos 50 mg x 1) eller **eplerenon** (startdos 25 mg x 1, måldos 50 mg x 1) är båda lätthanterliga om man bara ser till att inte kaliumnivåerna blir för höga. Eplerenon saknar spironolaktons könshormonella biverkningar. De kan sättas in från början, men pausas vid hyperkalemi. Ofta går det att återinsätta dem senare.

Alla patienter bör instrueras om att göra uppehåll med behandlingen vid risk för dehydrering.

Hyperkalemi är den vanligaste biverkningen av MRA.

- Använd alla fyra
- Börja lågt – sikta högt
- Hjärtsviktsmottagning är en framgångsfaktor

Tilläggsbehandling med diuretika

Loopdiuretika som **furosemid** eller **bumetanid** behövs ofta för att komma ur den inledande övervätskningen. Den inledande doseringen är för furosemid 20 – 40 mg p o eller i v och för bumetanid 0,5 – 1 mg p o eller i v. Målet är att åstadkomma och sedan upprätthålla euvolemi, d v s en normal blodvolym. I hur hög grad perifer ödem går tillbaka beror på mycket annat som venös insufficiens mm.

Diuretika skall bara ges i den omfattning de behövs. Slentriandosering skall undvikas. Patienter bör uppmuntras och tränas till att själva justera sin diuretikados utifrån symtom och tecken på övervätskning, och vid behov daglig vikt. Många som är välbehandlade kan ha diuretika endast vid behov.

När underhållsbehandling med loop-diuretika inte är tillräcklig för att hålla borta ödemtendens kan 0,5 – 1 tablett **metolazon** 5 mg, 1 – 2 gånger per vecka ofta ge kontroll av vätskeretentionen. Det är ett potent läkemedel och ökar risken för elektrolytstörningar vilket måste övervakas.

All diuretikabehandling kräver observation av elektrolyter och njurfunktion. Observera att basbehandling med SGLT2h, MRA och ARNI har diuretiska effekter i sig.

- Patientstyrd dosering är den bästa

ICD och/eller biventrikulär pacemaker

En inopererad defibrillator (ICD) och/eller en biventrikulär pacemaker (CRT; cardiac resynchronization therapy) utgör viktiga komplement till läkemedlen.

En ICD skyddar enbart mot plötslig död och lindrar inga symtom. Risken för plötslig död är högre om hjärtsvikten beror på kranskärslssjukdom än om den har andra orsaker. En ICD har ingenting att tillföra vid svår hjärtsvikt (NYHA IV) eller vid andra svåra sjukdomar.

En CRT-D (CRT-defibrillator) är en kombinerad biventrikulär pacemaker och ICD, medan en CRT-P (CRT-pace) enbart är en biventrikulär pacemaker. CRT används främst vid HFrEF och ett vänstersidigt skänkelblock (LBBB) med en QRS-tid på 150 millisekunder eller mer. Ett sådant skänkelblock fördröjer impulsledningen och leder till en intraventrikulär asynkroni som ger en improduktiv kontraktion, ett så kallat "skvalphjärta".

Behandlingen kan även övervägas vid en QRS-tid på 130 ms eller mer oavsett QRS morfologi.

Se också, sid 27 – 30, ESC 2021.

En annan anledning till intraventrikulär asynkroni är om en patient ständigt går med kammarpacad rytm med enbart en högerkammarelektrod. Det kan handla om en pacemaker som patienten fick för länge sedan för ett då mera låggradigt AV-block, men om han/hon sedan dess utvecklat ett totalt block blir det ogynnsamma kontraktionsmönstret påtagligt och kan både skapa och förvärra en HFrEF. Uppgradering till ett CRT-system är vägen ur dilemmat. Detta gäller för patienter med symptomgivande men inte terminal svikt.

- Vänstergrenblock på EKG bör ofta föranleda fråga om CRT.
- Tänk i de här banorna om LVEF $\leq$ 35% efter minst 3 månader med basbehandling.

Annan och främst symptomlindrande behandling

Järnbrist är vanligt vid hjärtsvikt och hjärtsviktpatienter bör screenas i samband med rutinkontrollerna. Enbart Hb återspeglar järnstatus dåligt. Vid ett S-ferritin < 100 ng/mL eller 100-299 ng/mL med en transferrinmättnad $< 20\%$ rekommenderas intravenöst järn som **järnkarboxymaltos** (Ferinject®) eller **järnderisomaltos** (Monofer®). Detta gäller även vid normalt Hb.

Den vanligaste dosen är 1 gram intravenöst under 30 minuter. Serumfosfat (som riskmarkör för benpåverkan) behöver övervakas hos patienter som fått järnkarboxymaltos flera gånger eller i höga doser. Peroralt järn resorberas dåligt och har inte visat sig ha någon positiv effekt vid hjärtsvikt.

Patienter med konstaterad järnbrist bör screenas för potentiellt allvarliga men botbara orsaker, främst gastrointestinala blödningskällor.

- Järnbrist är vanligt och järnstatus behöver värderas fortlöpande.

Sinusknutehämaren **ivabradin** kan användas för att sänka sinusfrekvensen om betablockerare är kontraindicerade eller otillräckliga. Ivabradin har visat minskad risk för sjukhusvård. Ivabradin har ingen effekt vid förmaksflimmer.

Digoxin är främst av värde för att bromsa kammarfrekvensen vid förmaksflimmer, då oftast i kombination med betablockad. Digoxin skall användas i låg dos. Kontrollera gärna plasmakoncentrationen som bör ligga under 1,2 nmol/L. Digoxin kan även övervägas som en rent symtomlindrande tilläggsbehandling. Digoxin är kontraindicerat vid hypokalemi och måste användas med stor försiktighet vid nedsatt njurfunktion.

Långverkande nitrater kan övervägas om det är svårt att vidmakthålla tillräcklig vasodilatation med RAAS-blockad, som det kan vara vid njursvikt.

Behandling vid hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion (HFpEF)

Vid HFpEF används symtomlindrande behandling med diuretika på samma sätt som enligt B ovan, men förutom för några små patientgrupper som de som har amyloidos finns ännu inte någon vetenskapligt väldokumenterad behandling som förbättrar sjukdomens förlopp eller prognos. Här bör i första hand riskfaktorer som högt blodtryck, övervikt, diabetes, nedsatt njurfunktion och förmaksflimmer behandlas. Till dessa hör också KOL och sömnapneproblematik. Flera av dessa tillstånd behandlas med ACEh, BB, MRA och SGLT2h. Det finns inget som antyder att detta skulle vara ogynnsamt för patientgruppen.

Det finns nu studier som visat positiva effekter av SGLT2h även vid HFpEF. Fler studier pågår och förhoppningsvis får vi övertygande data inom kort. Regulatoriska myndigheter har ännu inte godkänt SGLT2h för HFpEF.

Hjärtrehabilitering med individuellt anpassad och övervakad fysisk träning är värdefull för alla patienter med hjärtsvikt, även om studier inom gruppen HFpEF saknas.

LOK:s arbetsgrupp för framtagande av dessa riktlinjer:

Björn Kornhall, överläkare, Skånes Universitetssjukhus
Bert Andersson, överläkare, professor, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Frieder Braunschweig, överläkare, professor, Karolinska Universitetssjukhuset
Maria Palmetun-Ekbäck, överläkare, ordförande Läkemedelskommittén Region Örebro län
Mårten Lindström, överläkare, ordförande LOK, Region Jönköpings län

Referens:

McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2021;42(36):3599-726.