



UPPSALA  
UNIVERSITET

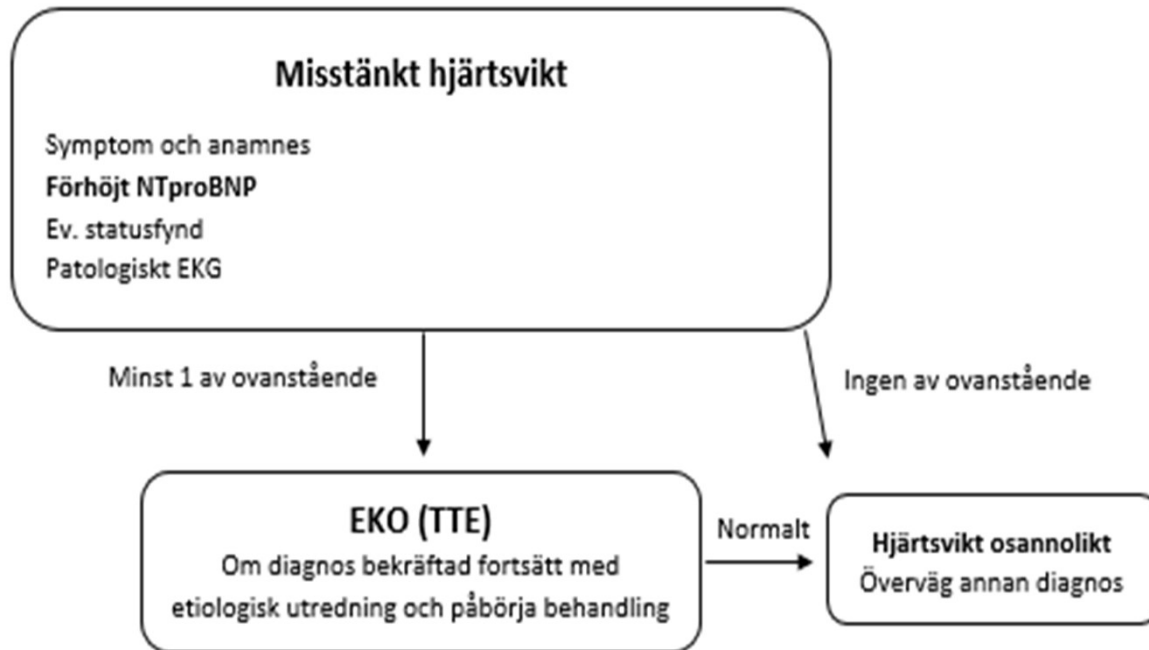


AKADEMISKA  
SJUKHUSET

# Hjärtsvikt – farmakologisk och icke-farmakologisk behandling

Christina Christersson  
Överläkare Docent i  
Kardiologen  
Akademiska Sjukhuset

# Misstanke om hjärtsvikt



**NTproBNP <125 pg/mL –  
osannolikt med hjärtsvikt**

**Fundera över differentialdiagnoser**  
NTproBNP kan vara förhöjt vid andra  
sjukdomar

**Hjärtsvikt är ett syndrom. Vi måste ta reda på orsaken!!**

# Initial utredning vid hjärtsvikt

## Målet:

Fastställa att det är hjärtsvikt, vilken grad av hjärtsvikt och orsaken till hjärtsvikt

## Anamnes:

Start av besvär, bröstsmärta,  
Annan sjukdom, Ärftlighet, infektion,  
Alkohol, Medicinering

## Status:

Hjärta, lungor, buk, puls och blodtryck  
Ekg

**EKOKARDIOGRAFI**

## Provtagning:

NTproBNP, CRP, Glukos  
Blodstatus, Leverstatus, Njurfunktion, Thyroidea

### Klassificering av symtom enligt NYHA-funktionsklass:

NYHA I:	Strukturell hjärtsjukdom som inte leder till funktionsnedsättning/symptom.
NYHA II:	Symtom endast vid uttalad fysisk ansträngning.
NYHA IIIa:	Symtom vid lätt/måttlig fysisk ansträngning. Klarar av att gå $\geq 200$ m utan vila.
NYHA IIIb:	Symtom vid lätt fysisk ansträngning. Klarar av att gå $< 200$ m utan vila. Svårt att gå uppför en trappa.
NYHA IV:	Symtom i vila, bunden till säng eller stol.

# Hjärtviktsindelning

Europeiska kardiologföreningen riktlinjer 2016

Tre ”typer” av hjärtsvikt baserat på hjärtfunktionen

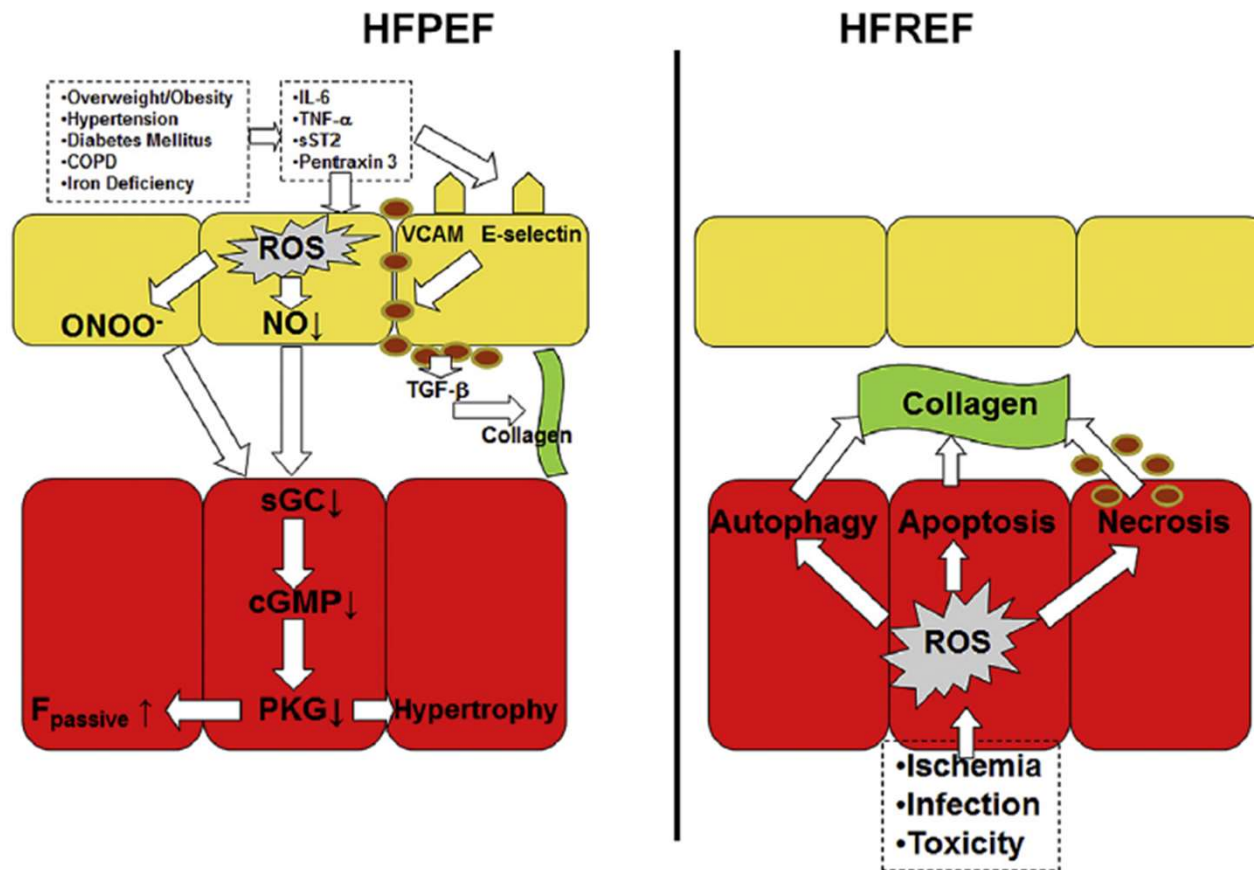
Type of HF		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	<b>1</b>	Symptoms ± Signs <sup>a</sup>	Symptoms ± Signs <sup>a</sup>	Symptoms ± Signs <sup>a</sup>
	<b>2</b>	LVEF <40%	LVEF 40–49%	LVEF ≥50%
	<b>3</b>	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides <sup>b</sup> ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).	1. Elevated levels of natriuretic peptides <sup>b</sup> ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

# Etiologi Hjärtsvikt

Orsak	HFrEF	HFpEF	Äldre jmf yngre
Kranskärslssjukdom	Dark Red	Orange	Grey
Hypertoni	Dark Red	Dark Red	Dark Red
Kardiomyopater	Orange	Orange	Grey
Inlagringssjukdom	Orange	Dark Red	Dark Red
Förmaksflimmer	Orange	Dark Red	Grey
Klaffel vänster sida	Orange	Orange	Dark Red
Diabetes mellitus	Orange	Dark Red	Grey
Fetma	Orange	Dark Red	Grey
Alkohol	Orange	Grey	Grey
Toxiska substanser	Orange	Orange	Grey
KOL, Sömnapne, Högersidig hjärtsjukdom	Grey	Dark Red	Grey

# HFrEF vs HFpEF patofysiologi

## Myocardial Remodeling in HFPEF and HFREF



## Dagens fråga

En **72-årig kvinna**, 10 veckor sedan diagnosticerad med **hjärtsvikt**.  
Ekokardiografi **LVEF på 35%**.

Hon har hypertoni och tablettbehandlad diabetes.

### **Nu NYHA II**

#### **Status:**

AT: Inga inkompensationstecken. Lätt övervikt. Hjärta-lungor: ua. Puls 78/min.

BT: 120/70

#### **Läkemedel:**

**Enalapril** 5 mg x2, **Bisoprolol** 5mg x1, Amlidipin, Metformin, Atorvastatin

#### **Laboratoriesvar:**

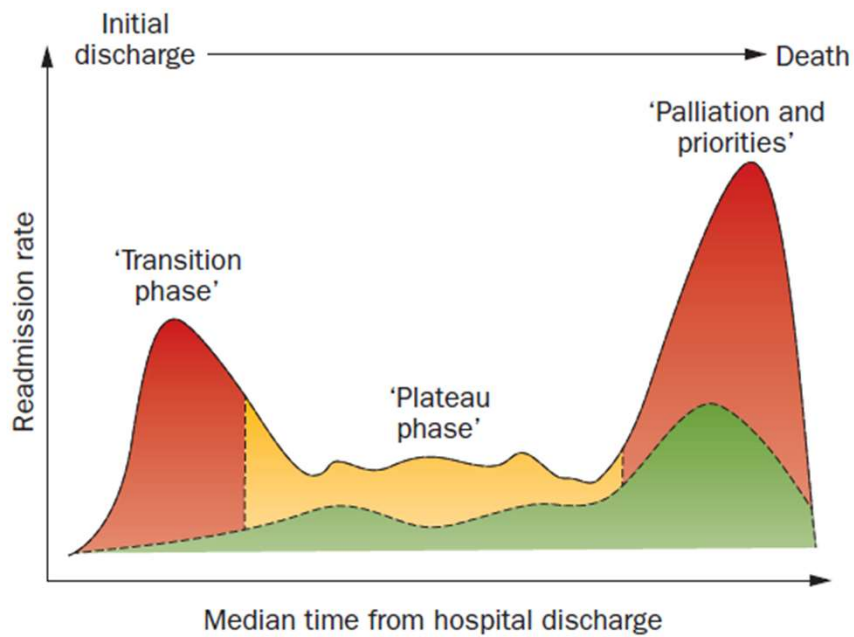
Hb 125 , eGFR 55, kalium 4,8, NTproBNP 495

# Mål att uppnå vid hjärtsvikt

- Förbättrad livskvalitet
  - Minska sjukhusinläggning
  - Minska sjuklighet
- 
- Erbjudas basbehandling
  - Erbjudas en strukturerad uppföljning
  - Identifiera de som har behov av mer avancerad behandling



# Återinläggning för hjärtsvikt



Greene et al. Nat Rev Card 2015.

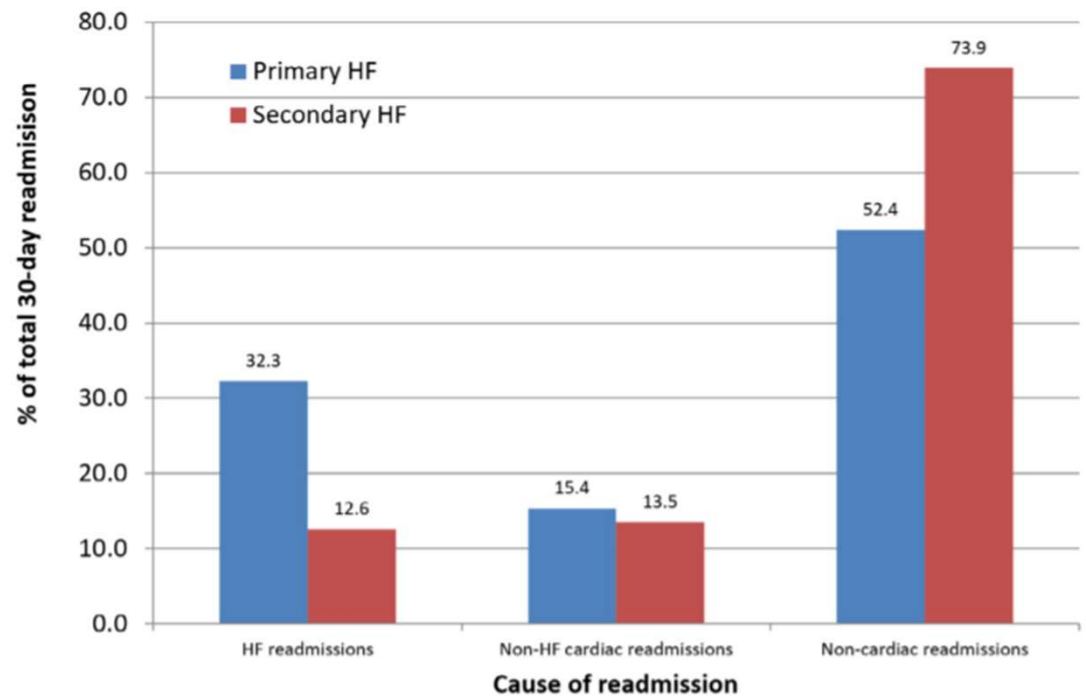
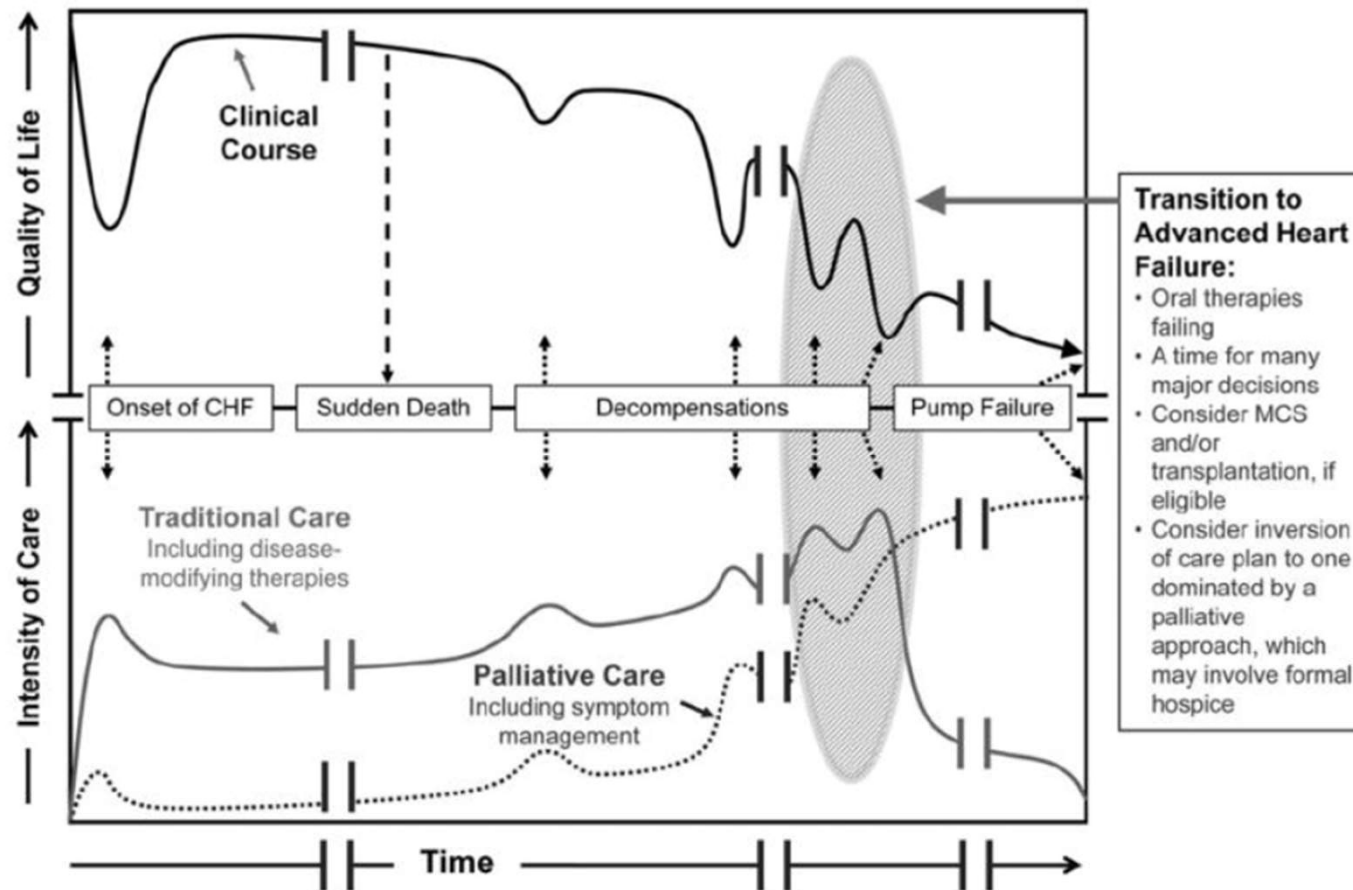


Figure 2. Causes of readmission among patients hospitalized with a primary and secondary diagnosis of heart failure.

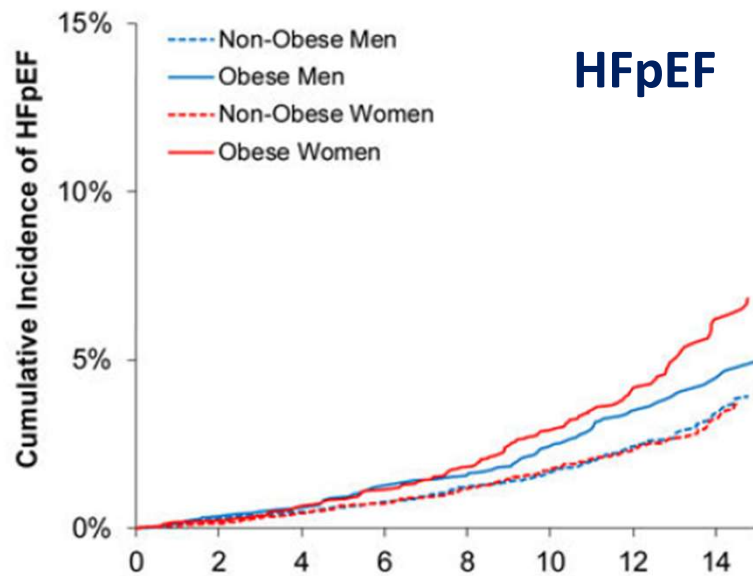
Kwok CS et al Am J Cardiol 2019

# Symptom och sjukhusinläggning prognos

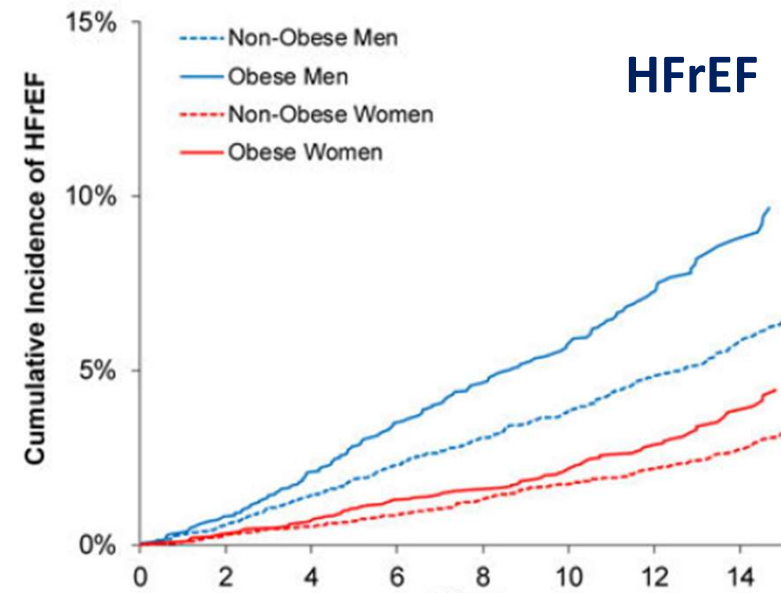


Allen et al. Circulation 2012

# Livsstil – Övervikt/Fetma



N at risk	0	2	4	6	8	10	12	14
Non-obese Men	8424	7626	6694	5158				
Obese Men	2221	2028	1799	1337				
Non-obese women	9009	8470	7743	6342				
Obese women	3027	2815	2539	1994				



N at risk	0	2	4	6	8	10	12	14
Non-obese Men	9009	8487	7753	6377				
Obese Men	3027	2820	2522	1956				
Non-obese women	8424	7624	6721	5187				
Obese women	2221	2050	1804	1304				

# Livsstil - Fysisk aktivitet vid hjärtsvikt

Socialstyrelsen riktlinjer Hjärtsjukvård:

Hälsa- och sjukvården bör

- erbjuda personer med kronisk hjärtsvikt fysisk träning inom hjärtrehabilitering.

Individuell bedömning av  
vilken träning som passar bäst  
Träning på recept



# Behandlingsrekommendationer vid HFrEF

**BASBEHANDLING  
TILL ALLA**

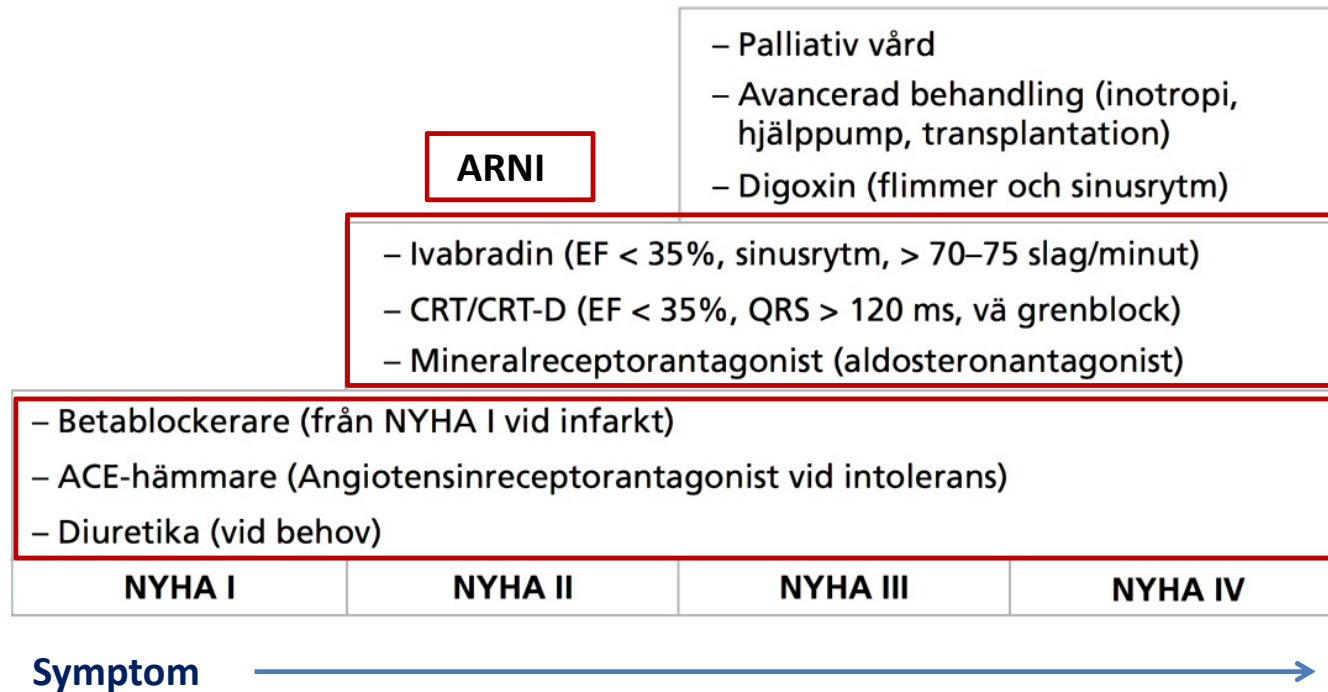
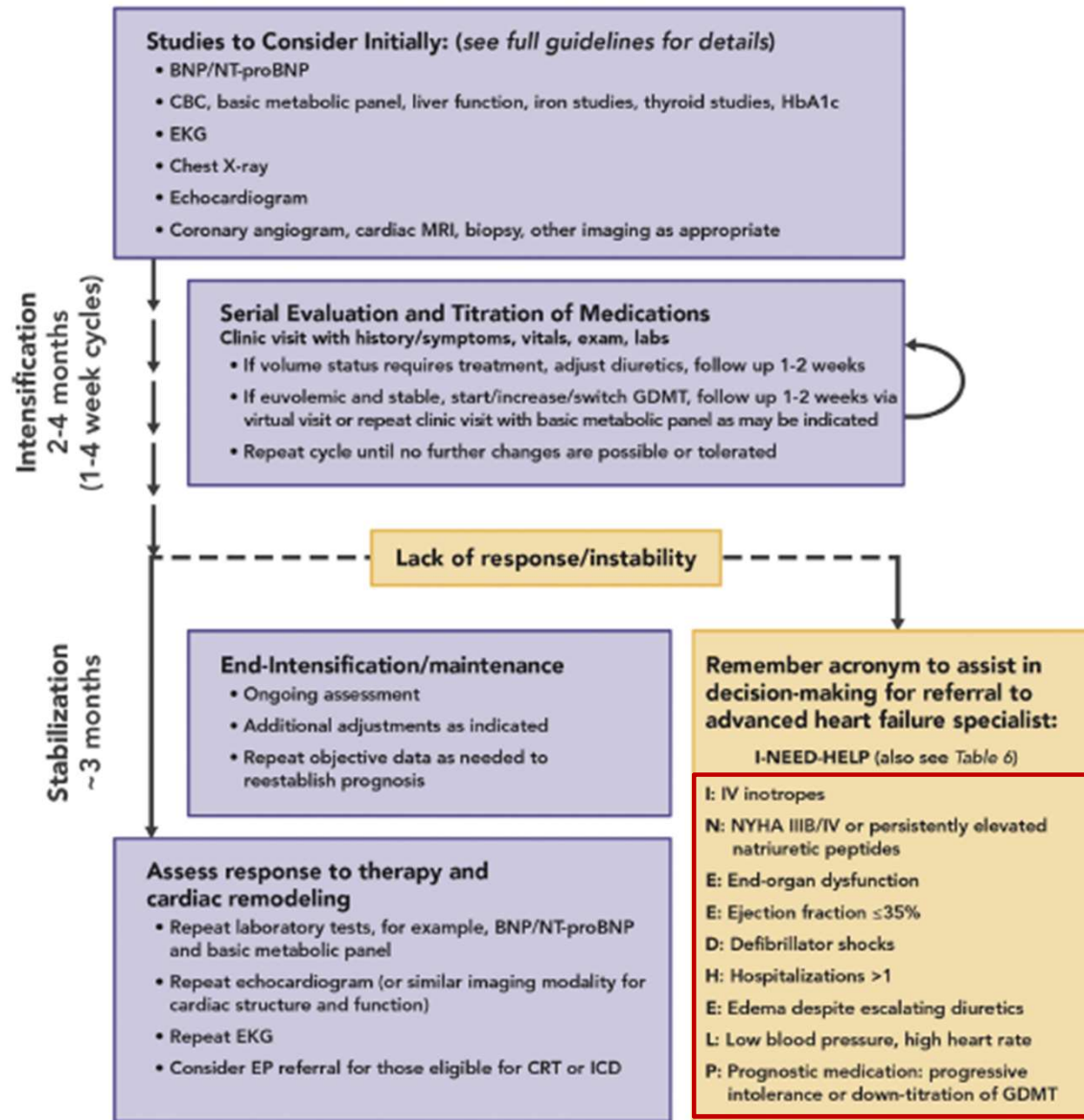


FIGURE 4 Testing and Medication Titration Following Diagnosis of HFrEF



# Planering av behandling



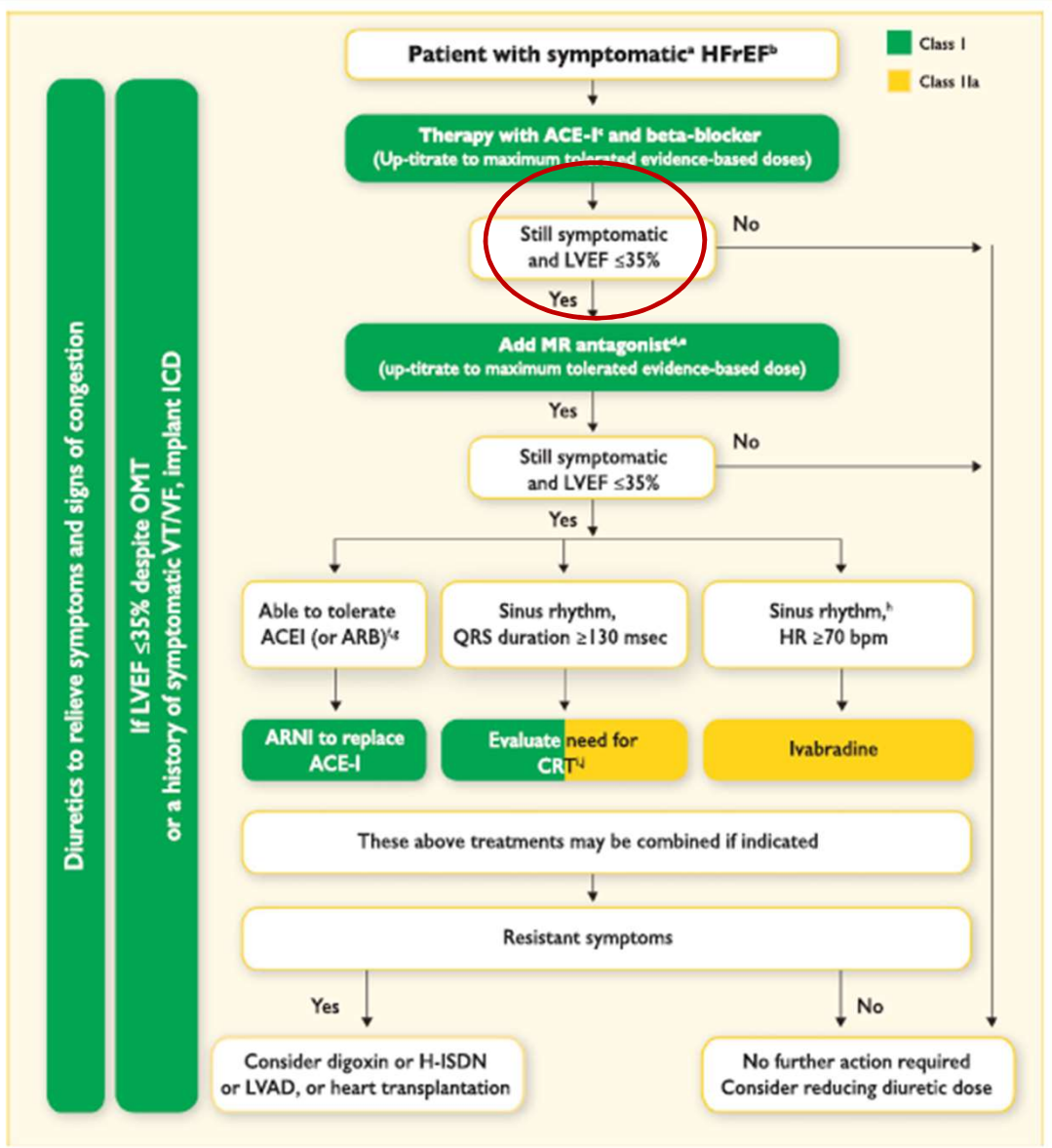
TEMPO

- Sviktsjuksköterskemottagningar
- Strukturerade mottagningar
- Tillgänglighet



# Behandling HFrEF

Om patienten är fortsatt symptomatisk och nedsatt LVEF ta ställning till tilläggsbehandling



# Behandling HFrEF

## Mineralcorticoid/ Adosterone receptor antagonist (MRAs):

**EMPHASIS-HF** - Eplerenone upp till 50 mg

2700 patienter

### NYHA II

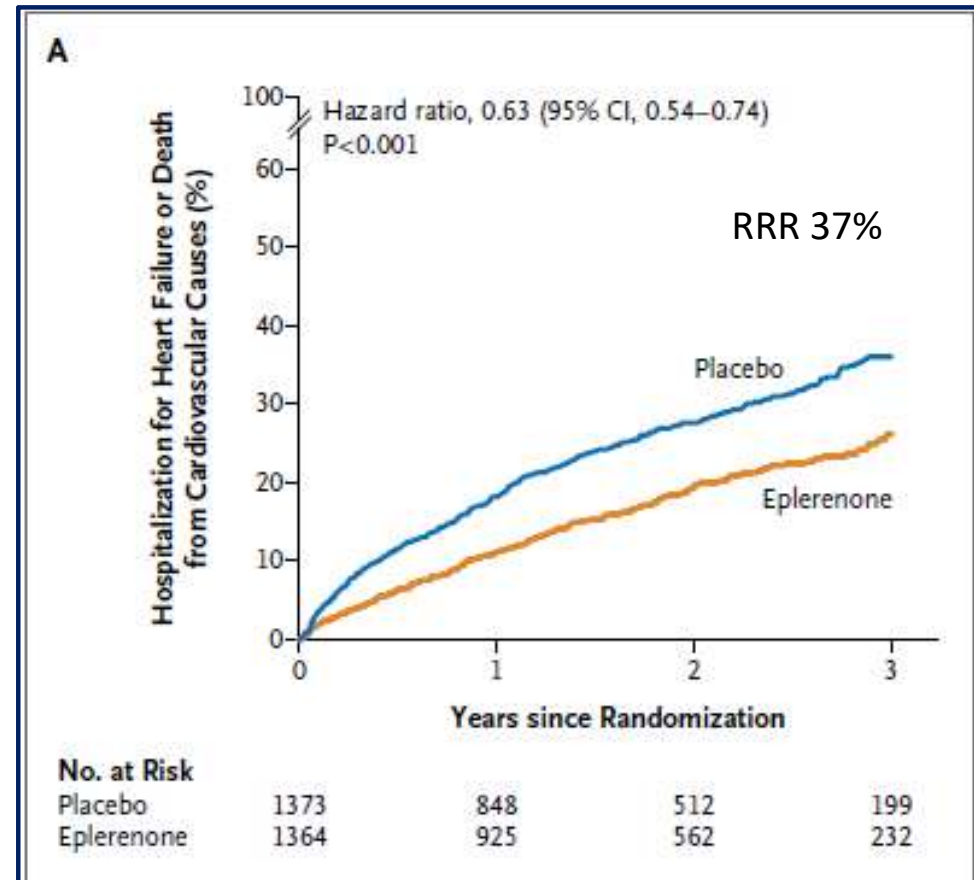
LVEF <30%/ <35% om QRS >130ms

Behandlade med ACE/ARB +

Betablockerare

Stoppades efter 21 månader

NEJM 2001



ARR för primärt mål 7,7%. NNT under 21 mån 13



# Behandling HFrEF

## Angiotensin receptor-neprilysinhämmare (ARNI)

### PARADIGM-HF

8442 patienter

NYHA  $\geq$ II

LVEF  $<0.40$  ( $<0.35$ )

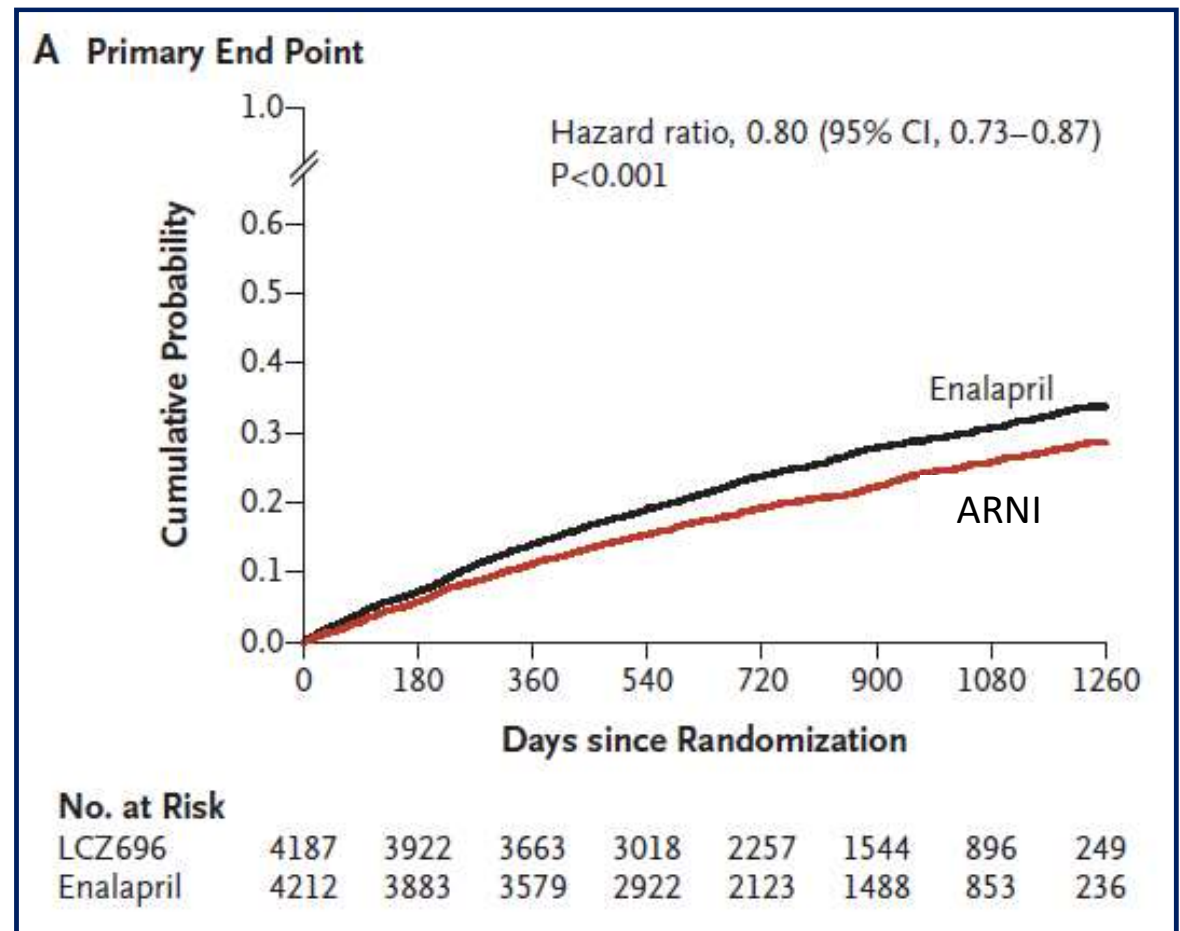
NTproBNP  $> 600$  pg/mL

Studien bröts i förtid

21.8% händelser i ARNI

26.5% händelser i Enalapril

Mc Murray JJ et al NEJM 2014



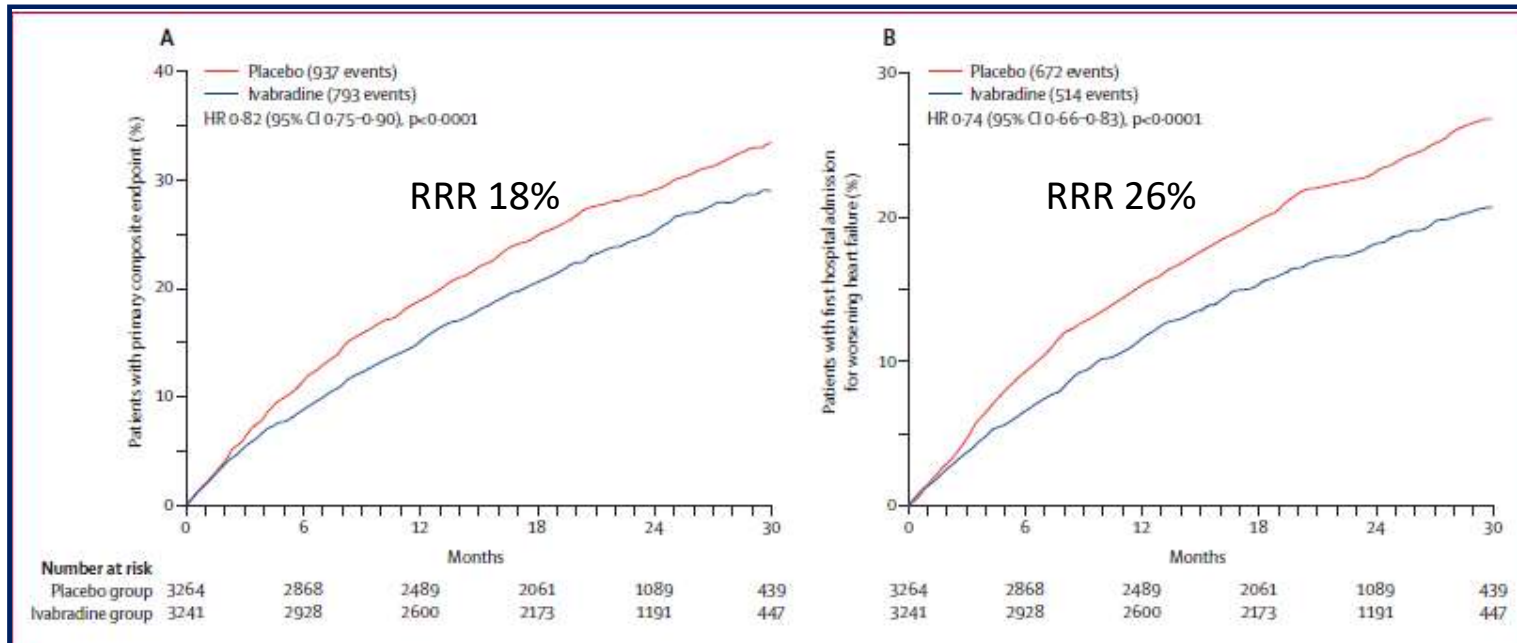
# Behandling HFrEF

## Ivabradine:

SHIFT - Ingen effekt på CV död

ARR för primär endpoint composite 4.2%. NNT 24

LV-funktion och livskvalite förbättrades

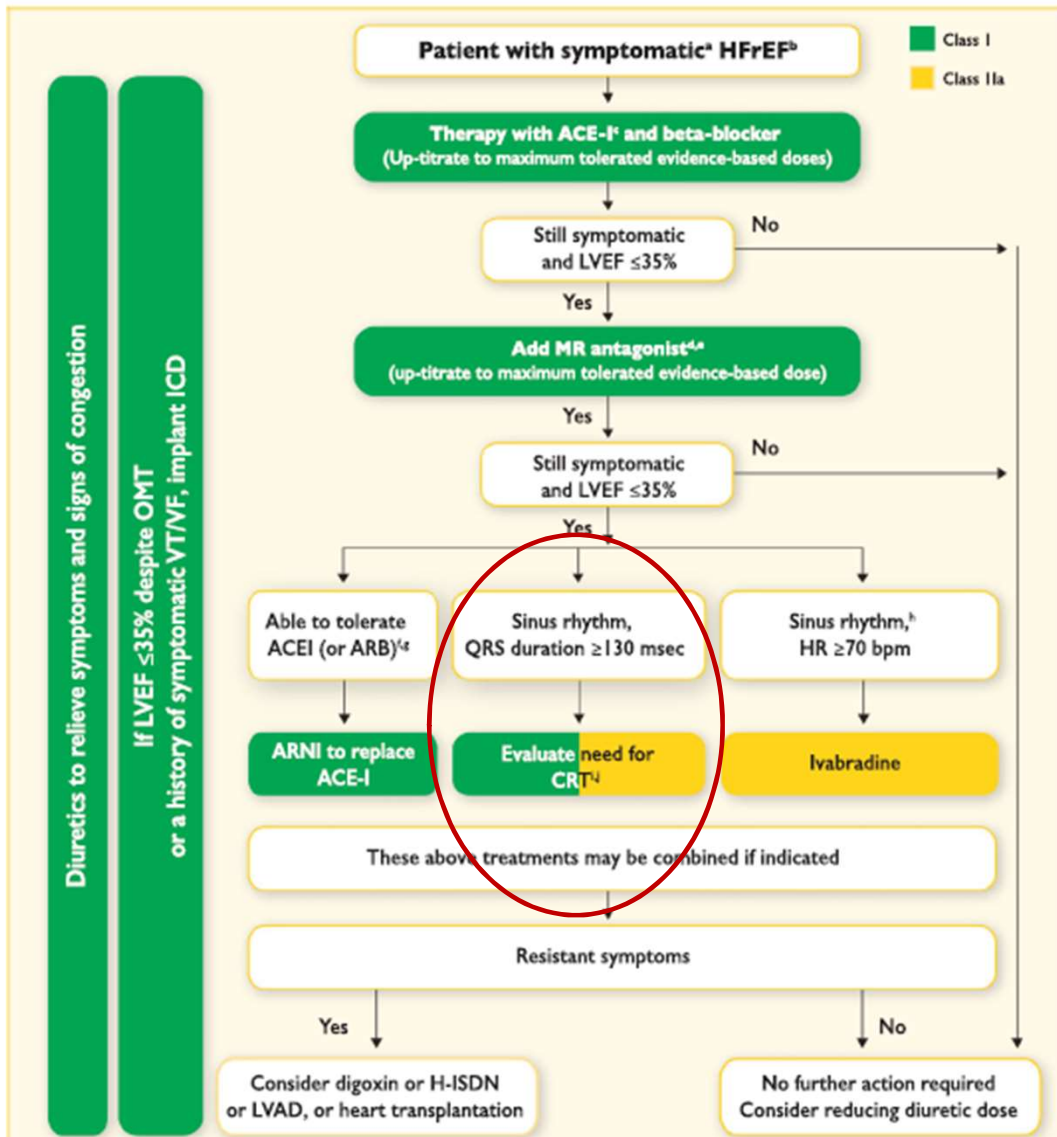


# Behandling HFrEF

CRT-P eller CRT-D?

Factors favouring CRT-P	Factors favouring CRT-D
Advanced heart failure	Life expectancy >1 year
Severe renal insufficiency or dialysis	Stable heart failure, NYHA II
Other major co-morbidities	Ischaemic heart disease (low and intermediate MADIT risk score)
Frailty	Lack of comorbidities
Cachexia	

ESC guidelines 2016



# Anemi vid Hjärtsvikt

	HFrEF – Systolisk Hjärtsvikt	HFpEF – Hjärtsvikt med bevarad systolisk funktion
Sjukhus kohorter	10-50%	21-68%
Randomiserade prövningar	19-23%	19-27%
Kommunala boenden/Öppenvården	28%	30-33%

- Undersöks inte på alla patienter
- Prevalensen variera stort!
- 2/3 har bidragande faktorer till hjärtsvikt

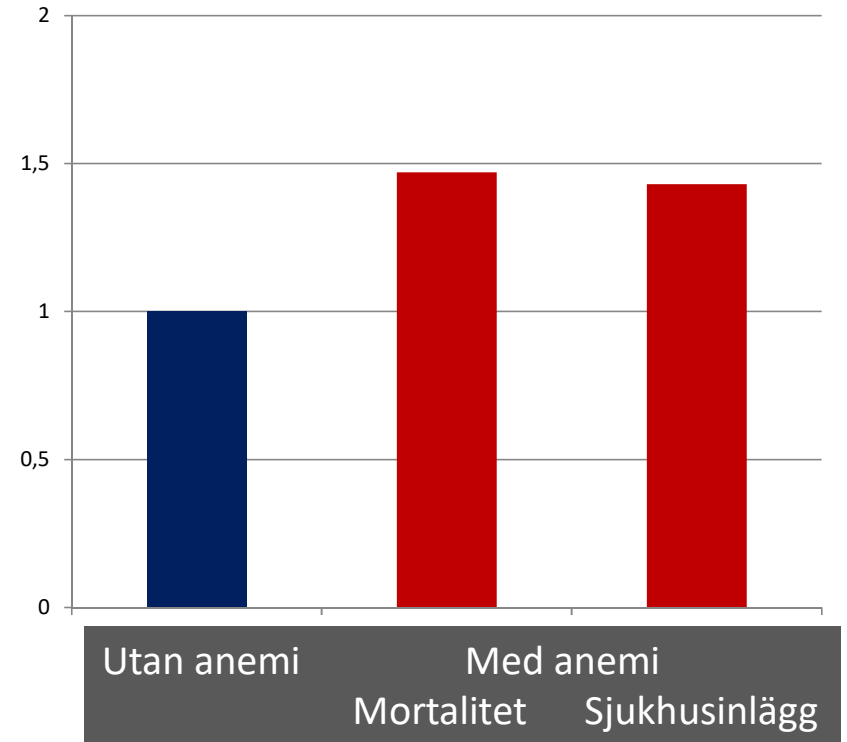
# Anemi vid Hjärtsvikt?

## Ökad förekomst hos:

- Äldre
- Kvinnor
- Gruppen med nedsatt njurfunktion

## Studier över tid:

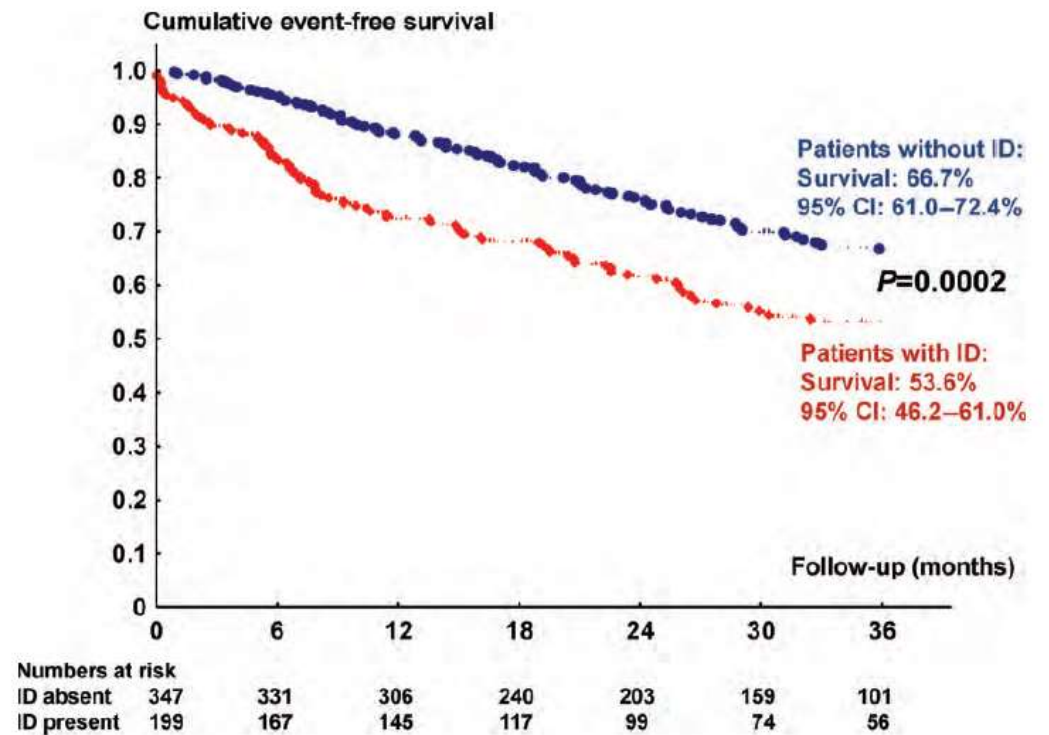
- 14% får anemi inom 1 år
- 26% får anemi inom 5 år
- Av de som har anemi vid start återhämtar sig 43%



Risken för händelse ökar med 3.3% för varje sänkning av Hb värdet

# Järnbrist och Hjärtsvikt

Normalt Hb men järnbrist är också kopplat till ökad risk hos hjärtsviktspatienten!

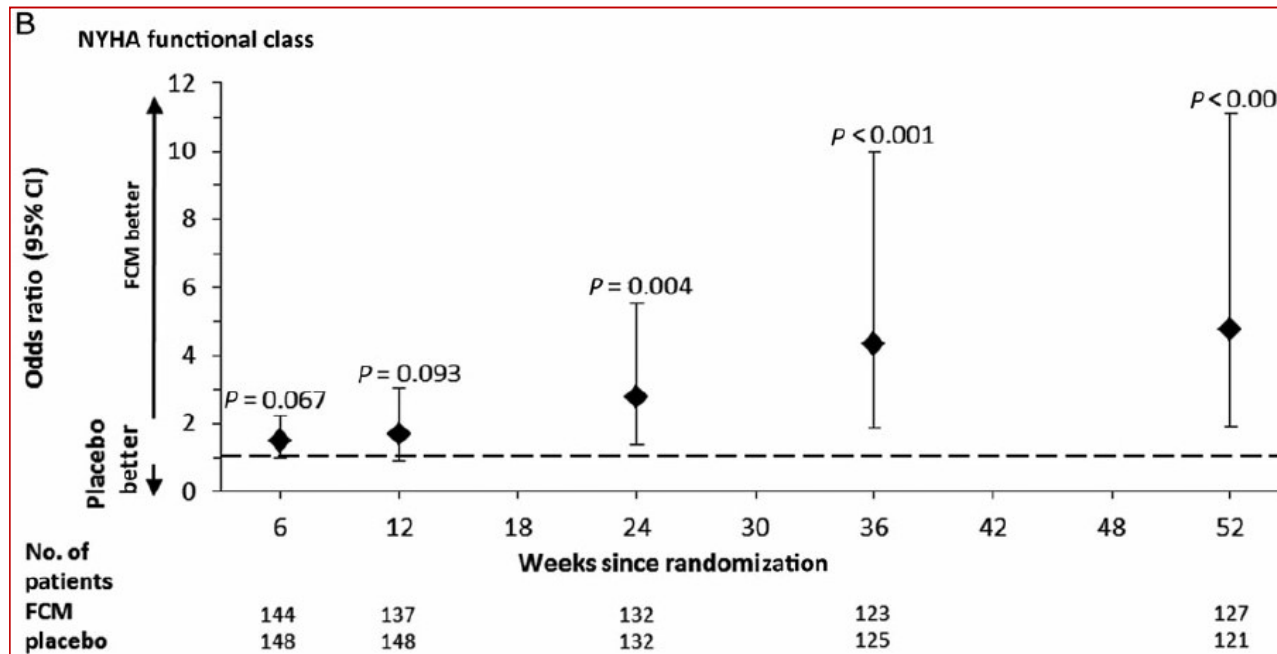


# CONFIRM-HF

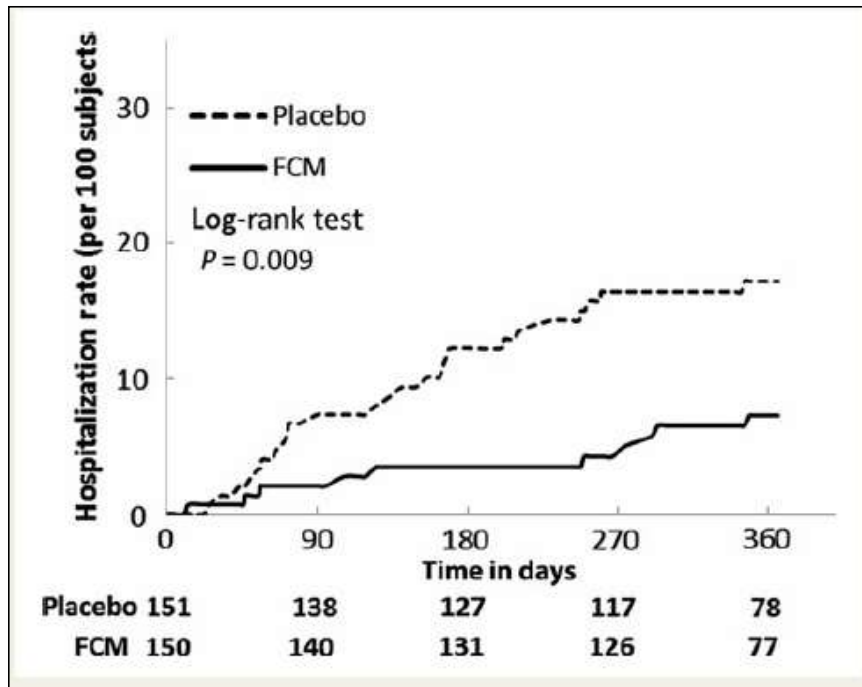
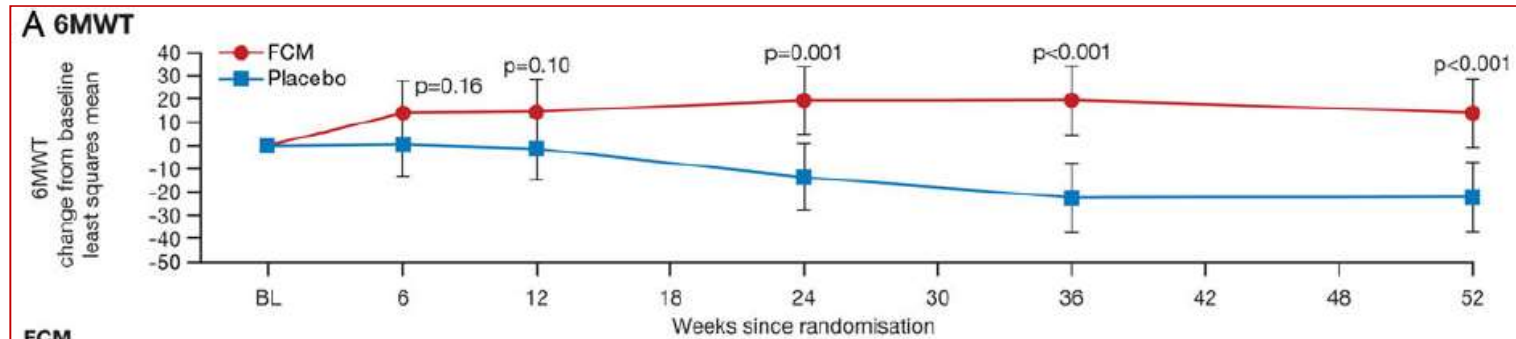
304 patienter med LVEF <45%, förhöjt NTproBNP och järnbrist.

Järnbrist def: ferritin <100 µg/mL eller 100-300 µg/mL om transferrinmättnad <20%

**Behandling:** Ferrinject 500-1000 mg vid start och efter 6 v. Sedan kontroll vid 12, 24 och 36 v fyllde på vid behov



# CONFIRM- HF



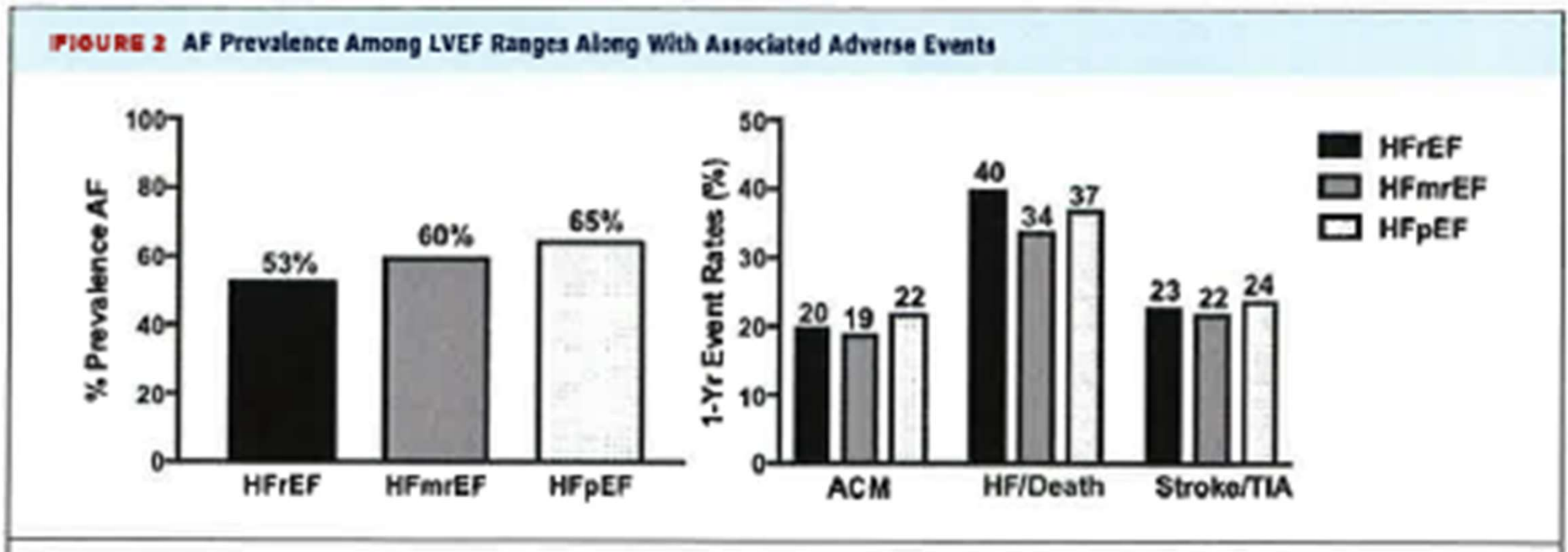
Hospitalisering pga försämrad hjärtsvikt

Med substitution förbättring av:

- Objektiv prestation
- Kliniska symptom
- Livskvalitet
- Hospitalisering pga HF



# Kombinationen HF-AF vanligt problem



# Förmaksflimmertyper vid hjärtsvikt

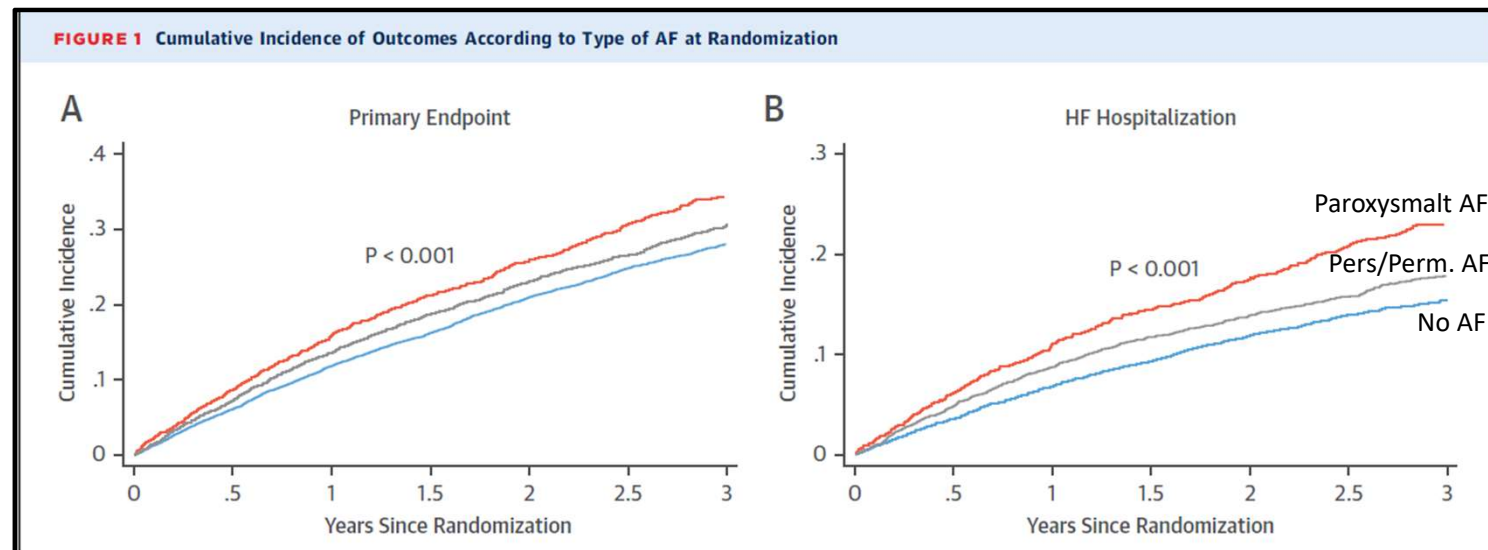
Persisterande förmaksflimmer är den vanligaste flimmertypen både i befolkningen generellt och i hjärtsviktspopulationen

Ca 30% av hjärtsviktspatienterna har **Paroxysmalt förmaksflimmer**

## Metaanalys 15415 patienter

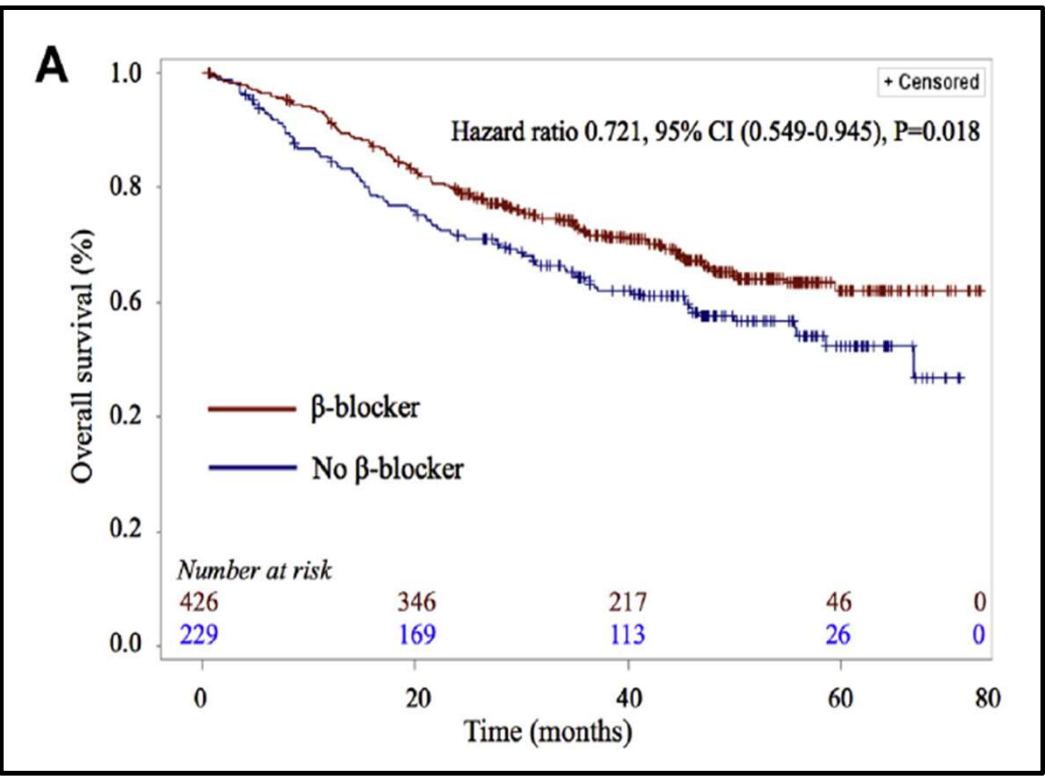
- Ökad risk för primära utfallet  
CV död/HF hospitalisering
- Båda AF grupperna ökad risk för stroke

Mogensen U et al JACC 2017



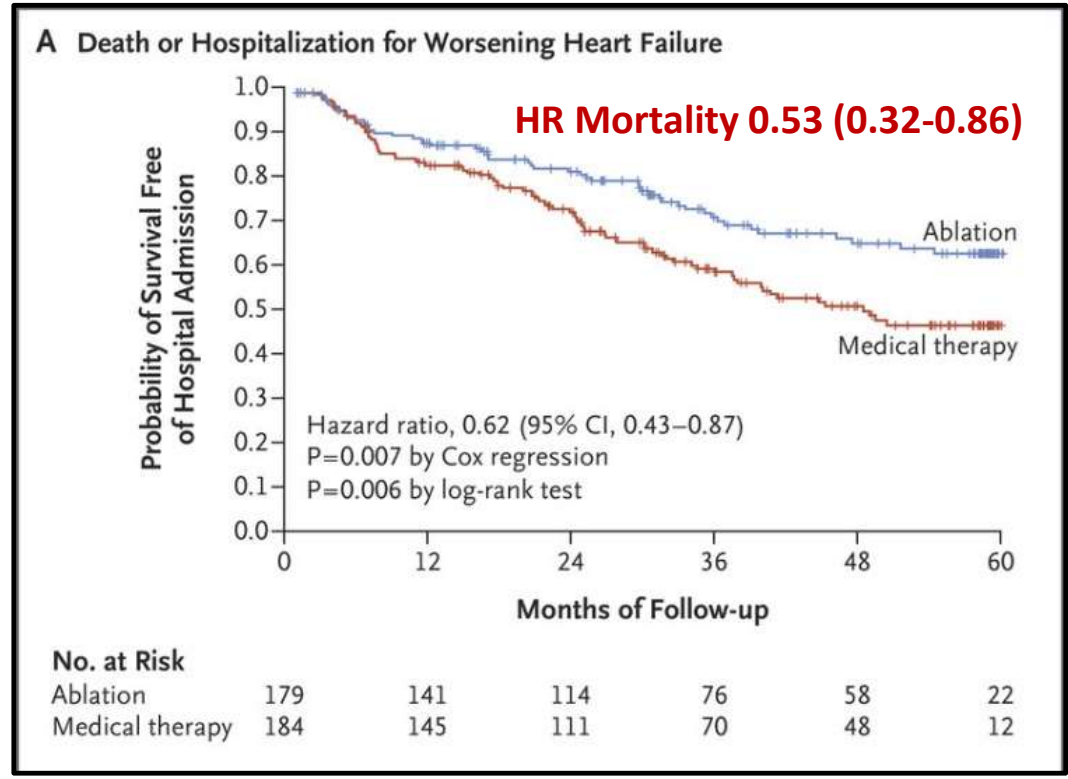
# Frekvenskontroll- Betablockerare

# Rytmkontroll – Kateterablation



Propensity score matchad kohort

Cadrin-Tourigny et al JACC HF 2017



**CASTLE-AF** 363 patienter, ej svarat på antiarytmika,  
LVEF <35%

Ablation vs rate/rytm behandling

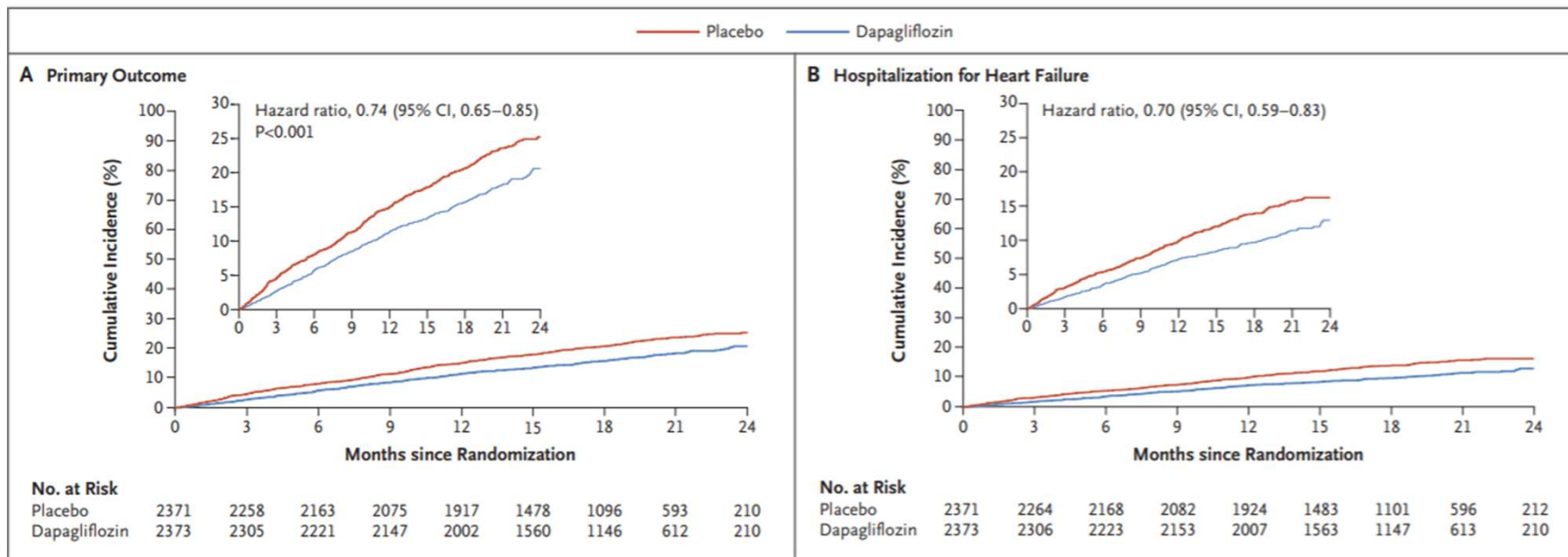
Marrouche NF et al NEJM 2018

# Behandling HFrEF SGLT2 hämmare

## DAPA-HF

4744 patienter 40% med diabetes

Behandling: >90% ACE/ARB/ARNI, 96% Betablockerare, 70% MRA

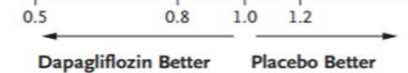


# Behandling HFrEF SGLT2 hämmare

Subgroup	Dapagliflozin (N=2373) no. of patients/total no.	Placebo (N=2371) no. of patients/total no.	Hazard Ratio (95% CI)
All patients	386/2373	502/2371	0.74 (0.65–0.85)
Age			
≤65 yr	162/1032	196/998	0.78 (0.63–0.96)
>65 yr	224/1341	306/1373	0.72 (0.60–0.85)
Sex			
Male	307/1809	406/1826	0.73 (0.63–0.85)
Female	79/564	96/545	0.79 (0.59–1.06)
Race			
White	275/1662	348/1671	0.78 (0.66–0.91)
Black	26/122	32/104	0.62 (0.37–1.04)
Asian	78/552	118/564	0.64 (0.48–0.86)
Other	7/37	4/32	
Geographic region			
Asia	77/543	114/553	0.65 (0.49–0.87)
Europe	193/1094	218/1060	0.84 (0.69–1.01)
North America	54/335	73/342	0.73 (0.51–1.03)
South America	62/401	97/416	0.64 (0.47–0.88)
NYHA class			
II	190/1606	289/1597	0.63 (0.52–0.75)
III or IV	196/767	213/774	0.90 (0.74–1.09)
LVEF			
≤Median	222/1230	307/1239	0.70 (0.59–0.84)
>Median	164/1143	195/1132	0.81 (0.65–0.99)
NT-proBNP			
≤Median	100/1193	155/1179	0.63 (0.49–0.80)
>Median	286/1179	347/1191	0.79 (0.68–0.92)
Hospitalization for heart failure			
Yes	195/1124	279/1127	0.67 (0.56–0.80)
No	191/1249	223/1244	0.84 (0.69–1.01)

MRA at baseline				
Yes	281/1696	361/1674		0.74 (0.63–0.87)
No	105/677	141/697		0.74 (0.57–0.95)
Type 2 diabetes at baseline				
Yes	215/1075	271/1064		0.75 (0.63–0.90)
No	171/1298	231/1307		0.73 (0.60–0.88)
Atrial fibrillation or flutter on enrollment ECG				
Yes	109/569	126/559		0.82 (0.63–1.06)
No	277/1804	376/1812		0.72 (0.61–0.84)
Main cause of heart failure				
Ischemic	223/1316	289/1358		0.77 (0.65–0.92)
Nonischemic or unknown	163/1057	213/1013		0.71 (0.58–0.87)
Body-mass index				
<30	259/1537	320/1533		0.78 (0.66–0.92)
≥30	127/834	182/838		0.69 (0.55–0.86)
Baseline eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )				
<60	191/962	254/964		0.72 (0.59–0.86)
≥60	195/1410	248/1406		0.76 (0.63–0.92)

McMurray JJV et al NEJM 2019



# Sträva efter måldoser i behandlingen!

Måldoser associerade med förbättrad överlevnad

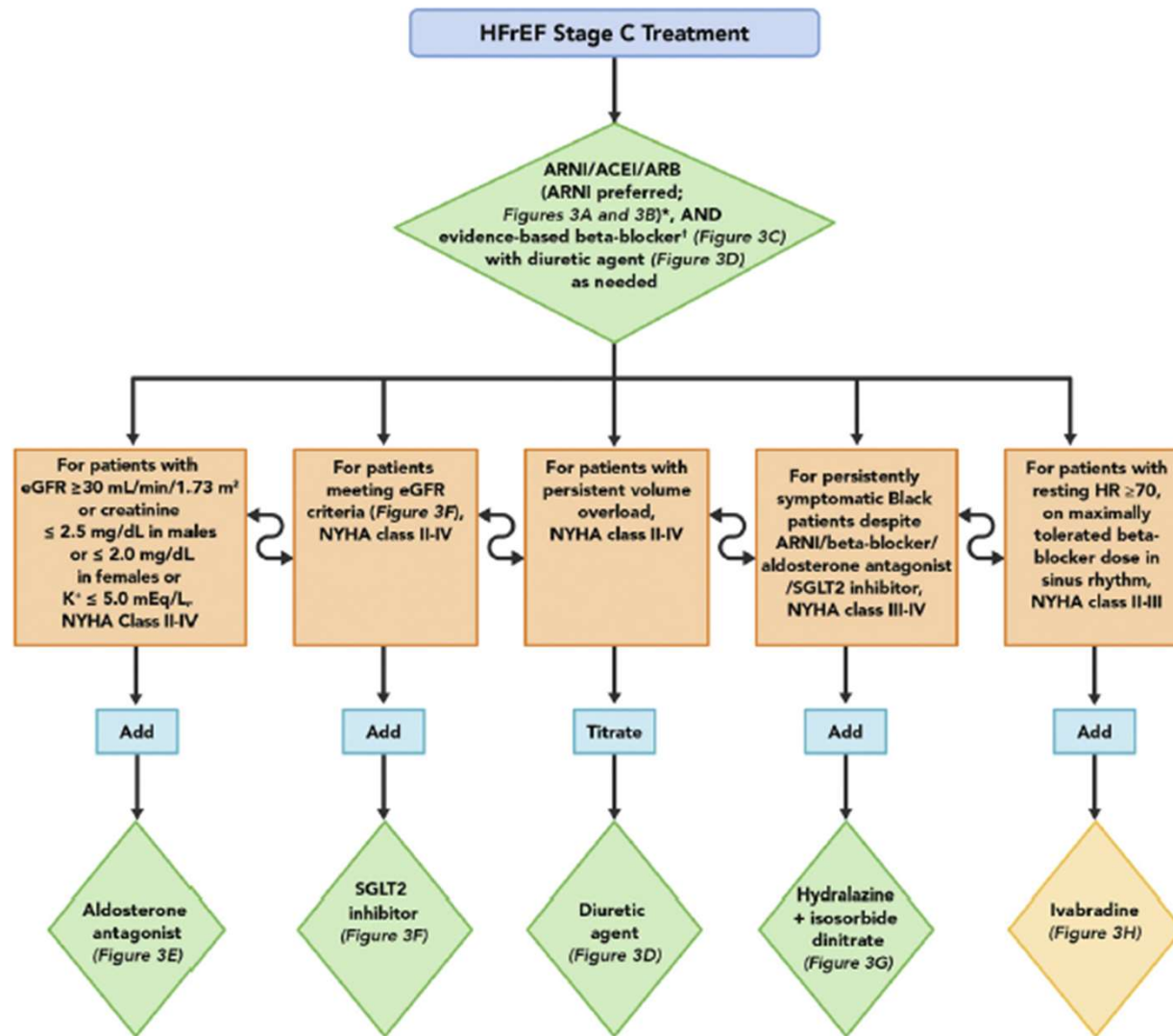
Evidence-based doses of disease-modifying drugs in key randomized trials in HFrEF<sup>1</sup>

Drug class	Select agents	Target doses, mg
ACEI	Captopril <sup>a</sup>	50 TID
	Enalapril	10-20 BID
	Lisinopril <sup>b</sup>	20-35 OD
	Ramipril	10 OD
Beta-blocker	Bisoprolol	10 OD
	Carvedilol	25 BID <sup>d</sup>
	Metoprolol (CR/XR)	200 OD
ARB	Candesartan	32 OD
	Valsartan	160 BID
	Losartan <sup>b,c</sup>	150 OD
MRA	Eplerenone	50 OD
	Spirolactone	50 OD
ARNI	Sacubitril/valsartan	97/103 BID
If-channel blocker	Ivabradine	7.5 BID

Fonarow et al JAHA 2012  
Ponikowski et al EHJ 2016



**FIGURE 2** Treatment Algorithm for Guideline-Directed Medical Therapy Including Novel Therapies



Europeiska uppdaterade  
guidelines för hjärtsvikt  
kommer 2021

**Amerikansk  
uppdatering för HFrEF**

**TABLE 2****Indications for ARNI, Ivabradine, and SGLT2 Inhibitor Use****Indications for Use of an ARNI**

- HFrEF (EF  $\leq$ 40%)
- NYHA class II-IV HF
- Administered in conjunction with a background of GDMT for HF in place of an ACEI or ARB

**Indications for Use of Ivabradine**

- HFrEF (EF  $\leq$ 35%)
- On maximum tolerated dose of beta-blocker
- Sinus rhythm with a resting heart rate  $\geq$ 70 beats/min
- NYHA class II or III HF

**Indications for Use of an SGLT2 Inhibitor**

- HFrEF (EF  $\leq$ 40%) with or without diabetes
- NYHA class II-IV HF
- Administered in conjunction with a background of GDMT for HF

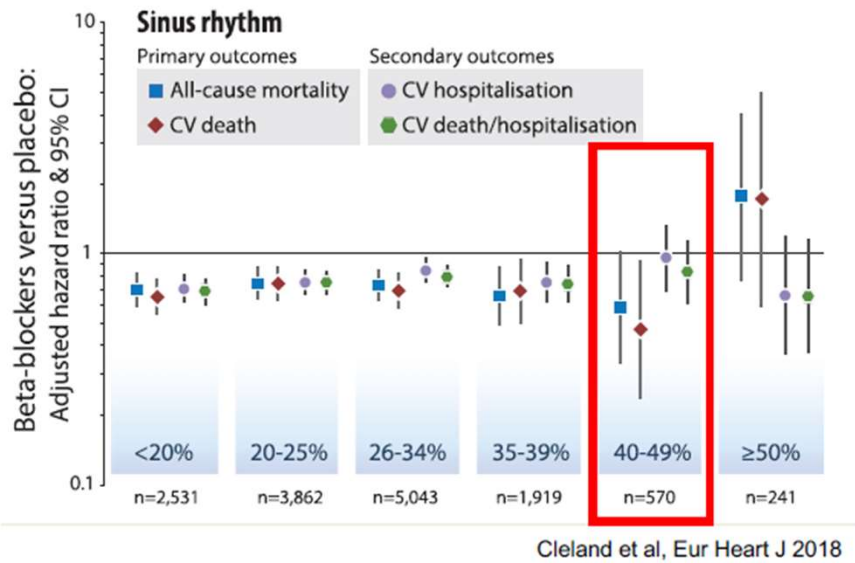
ACEI = angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; EF = ejection fraction; GDMT = guideline-directed medical therapy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2.

## Amerikansk uppdatering för HFrEF

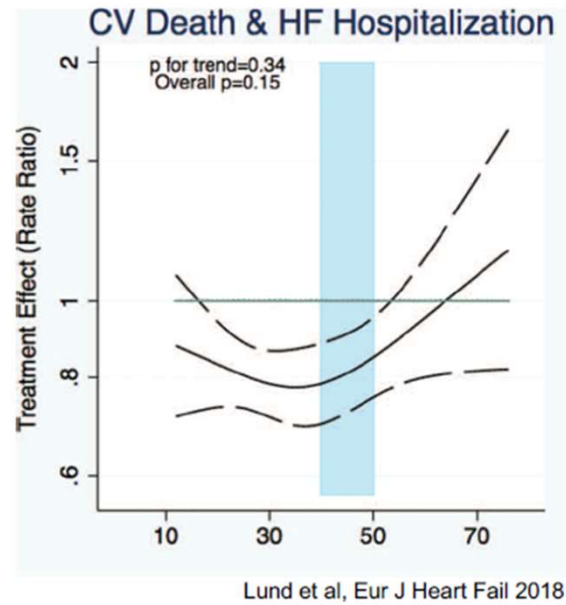


# Behandling av HFmrEF – nytta av HFrEF behandling

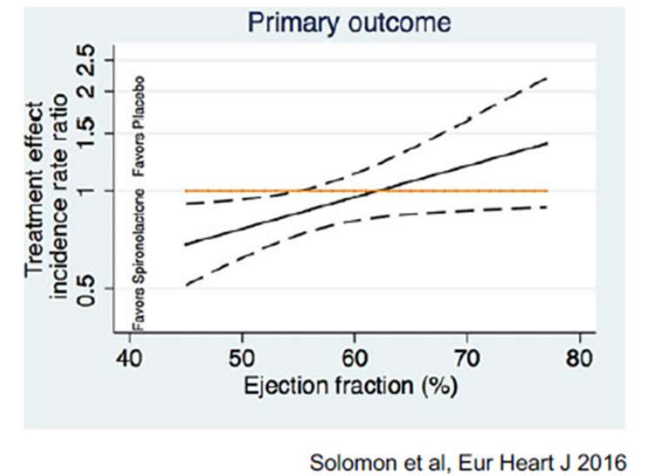
## Meta-analys betablockerare



## Post-hoc CHARM (candesartan)



## Post-hoc TOPCAT (spironolakton)



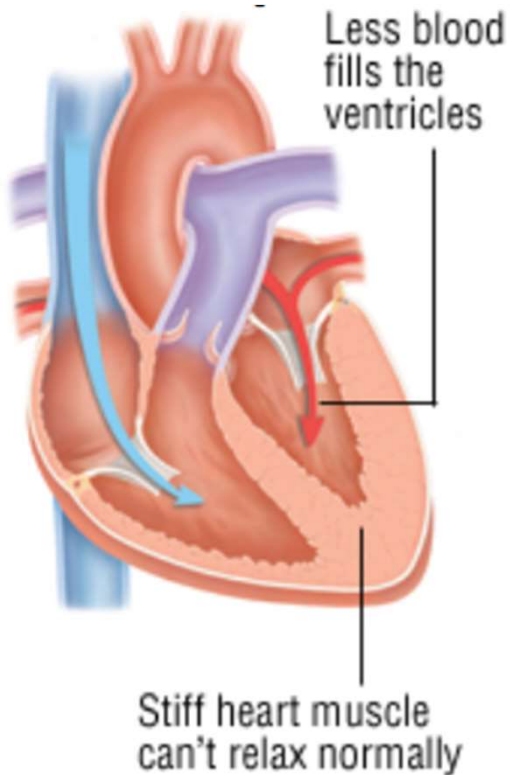
## PARAGON-HF (Entresto)



Inkluderade LVEF >45%

**HFmrEF "HFrEF light"?**

# Behandling av HFpEF ??



Behandla hypertonin, förmaksflimret och diabetes intensivt!

**Har vi nytta av hjärtsviktsläkemedel?**

Studier har inte visat någon effekt av ACE, ARB, betablockerare, ARNI, Nitrater, Digoxin, Ivabradin

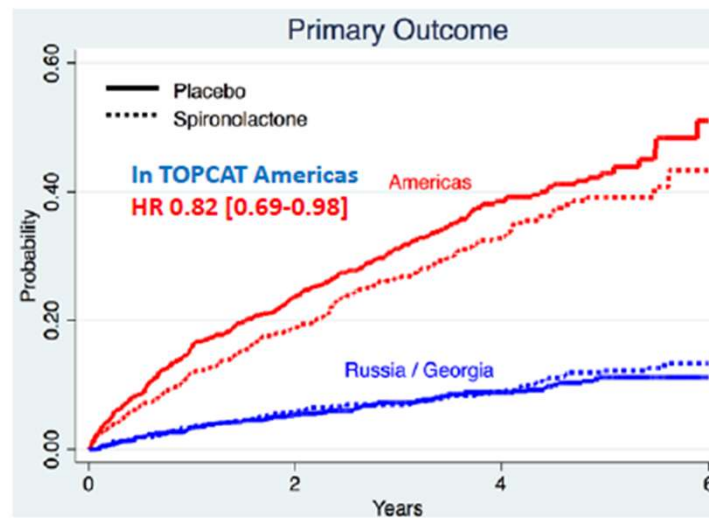
# Behandling av HFpEF ??

HFpEF-patienter behandlas i nästan lika stor utsträckning med hjärtsviktsläkemedel som HFrEF..

Rikssvikt

..kan vara resultat av "feltänk" men också behandling av komorbiditet (t ex hypertoni, njursjukdom, ischemisk hjärtsjukdom mm)

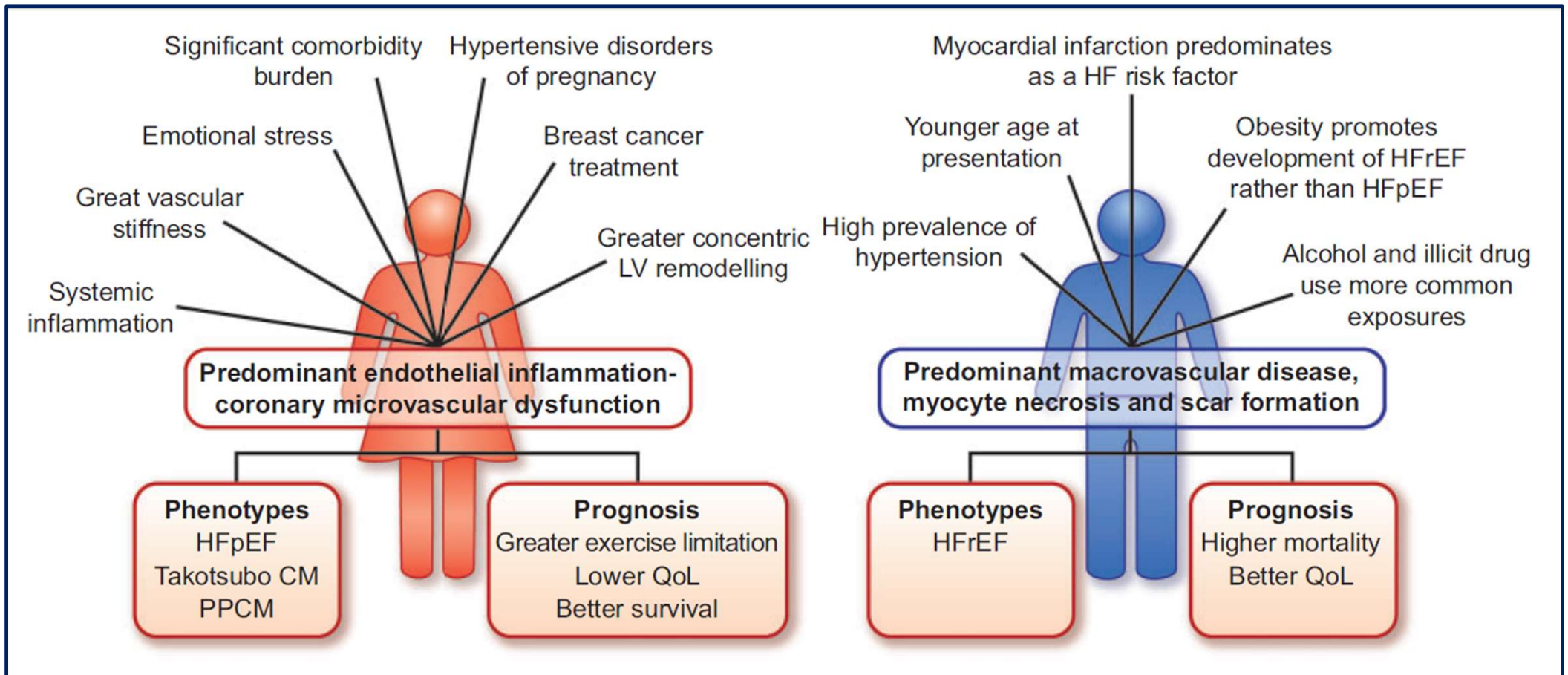
Kan MRA fungera vid HFpEF??



SPIRRIT  
HFpEF

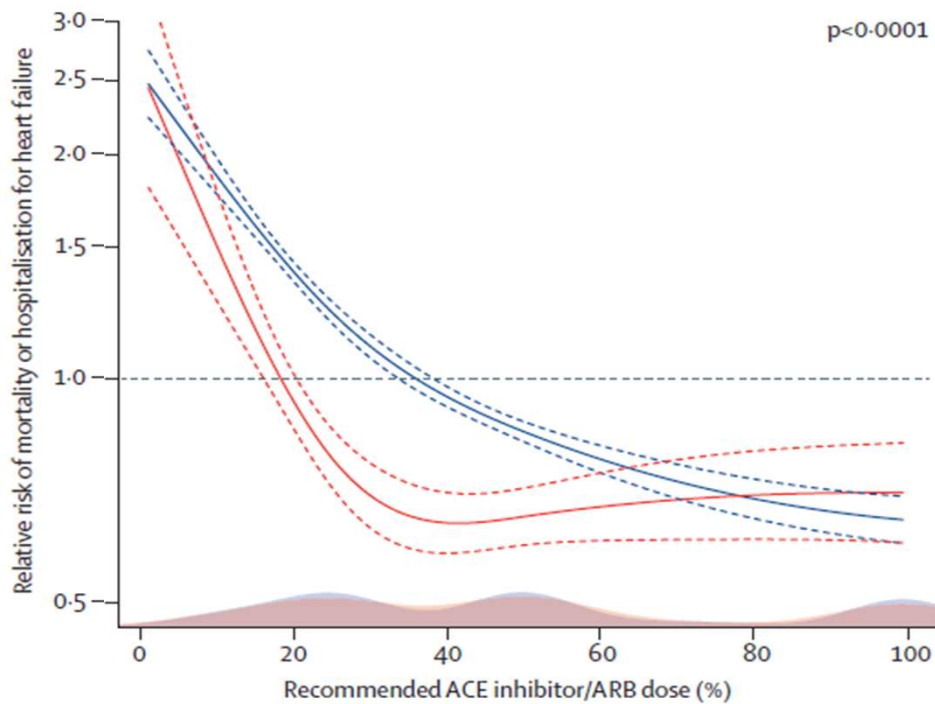
Pfeffer et al. Circulation 2015

# Hjärtsvikt - Kvinnor och Män



# Hjärtsvikt - Kvinnor och Män

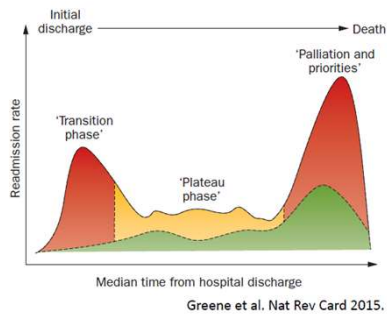
## Måldos av ACE/ARB och betablockerare är lika för män och kvinnor?



- Lika stor andel når måldos
- Kvinnor har högre koncentration jmf män
- Lägst risken för död/hospitalisering för hjärtsvikt
  - Män vid 100% av måldos
  - Kvinnor vid 50% av måldos

# Omhändertagande – samarbete!

- God tillgång till ekokardiografi
- Utredning bakomliggande sjukdomar
- Yngre patienter bedömning av kardiolog
- Om basbehandling ej tillräcklig behövs struktur för utvidgad individualiserad behandling
- Äldre med vätskeretention – möjliggör diuretikabehandling utan hospitalisering



## “Take home message”

**Vid misstanke hjärtsvikt** – NTproBNP, EKG, uteslut andra orsaker till symptom - EKOKARDIOGRAFI

**Fundera över bakomliggande orsak till hjärtsvikten**

### Vid HFrEF

- insättning av basbehandling utan fördröjning – hjärtsviktssjuksköterskemottagning!
- behandla järnbristen
- utvärdera effekt - eskalering av behandling – glöm inte MRA och järtrytmen
- konsultera kardiolog – ARNI, CRT, Ivabradine, SGLT2

### Vid HFpEF

- behandla komorbiditet och riskfaktorer
- remiss för inklusion i SPIRIT-studien

**Erbjud alla hjärtsviktspatienter fysisk träning**





Tack