

# Hjertesvigtsbehandling til patienter med kronisk nedsat venstre ventrikel-funktion

Hans Eiskjær

## STATUSARTIKEL

Hjertesygdomme,  
Aarhus Universitets-  
hospital

Ugeskr Læger  
2018;180:V06180453

Hjerteinsufficiens er en hyppig sygdom med betydelig morbiditet og mortalitet. Patienterne udgør en væsentlig del af de akutte og indlagte patienter på hospitalet med store omkostninger til følge. Behandlingen af sygdommen har udviklet sig markant over de seneste 30 år. Tidligere bestod den udelukkende af diuretika og digoxin.

## DEFINITION

Hjerteinsufficiens er et klinisk syndrom, der er karakteriseret ved typiske symptomer som åndenød, ødemer samt træthed, og er som oftest forårsaget af strukturel eller funktionel betinget nedsat *cardiac output* i hvile eller under arbejde. For at kunne stille diagnosen kræves: 1) symptomer, der giver mistanke, og 2) forklaring i form af objektiv påviselig dysfunktion af hjertet [1].

## INDELING

Hjerteinsufficiens kan inddeles i forskellige kategorier efter bestemmelse af pumpefunktion, anatomi, klinisk præsentation eller symptomniveau, som det fremgår af Tabel 1.

Inddelingen i hjerteinsufficiens med enten reduceret eller bevaret venstre ventrikel-funktion og dernæst i symptomniveauer efter New York Heart Association (NYHA)-klassifikationen er afgørende for behandlingsstrategien. Som noget nyt er der nu defineret en gruppe af patienter i en gråzone med *mid range* nedsat udryvingsfraktion (EF) i niveauet 40-49%.

## PATOFYSIOLOGI

Myokardieskade og dysfunktion af venstre ventrikel medfører en kompensatorisk aktivering af neurohormonelle systemer som det sympatiske nervesystem og

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Medicinsk behandling med angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere,  $\beta$ -blokkere og aldosteronblokkere har alle en veldokumenteret effekt på overlevelsen ved hjertesvigt.
- ▶ En kombination af en angiotensin II-receptorblokker og neprilysinhæmmer er det nyeste dokumenterede behandlingstilbud i stedet for ACE-hæmmere til udvalgte patienter.
- ▶ Diuretika spiller en primær rolle i den symptomatiske behandling, men ivabradin, digoxin og intravenøst givet jern er andre muligheder.
- ▶ *Device*-terapi med resynkroniserende pacemaker ved grenblok og automatisk implanterbar defibrillator tilbydes udvalgte patienter.

renin-angiotensin-aldosteron-systemet, hvilket resulterer i vand- og saltretention og øget perifer vaskulær modstand. Denne aktivering er hensigtsmæssig i den akutte fase for at oprette blodtryk og *cardiac output* via Starlingkræfter, men på længere sigt er aktiveringen led i en ond cirkel, der medvirker til yderligere belastning af hjertet og progression af sygdommen (Figur 1).

Den livsforlængende medicinske behandling ved hjertesvigt med reduceret venstre ventrikel-funktion (HFrEF) giver målrettet blokade af de aktiverede neurohormonelle systemer.

## MEDICINSK BEHANDLING VED KRONISK HJERTEINSUFFICIENS MED REDUCERET VENSTRE VENTRIKEL-FUNKTION

### Generel strategi

Den initiale behandling afhænger af, om patienten er inkompeniseret med tegn på væskeretention. I så fald vil første trin være påbegyndelse af diuretisk behandling. Behandling med angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere er næste trin, hvis patientens venstre ventrikel-funktion er nedsat med  $EF \leq 40\%$ . Når patienten er stabiliseret og afvandet, kan behandling med  $\beta$ -blokker påbegyndes. Ved fortsatte symptomer (NYHA-klasse II-IV) vil der være indikation for behandling med aldosteronantagonist som næste led. Behand-



TABEL 1

Inddeling af hjerteinsufficiens. De enkelte kolonner er uafhængige af hinanden.

Pumpefunktion	Anatomi	Klinik	Symptomniveau, NYHA-klasse
Nedsat $EF \leq 40\%$	Venstresidig	Akut	I, II, III, IV
<i>Mid range</i> $EF 40-49\%$	Højresidig	Kronisk	
Bevaret $EF > 50\%$	Bilateral	Akut i kronisk	

EF = udryvingsfunktion.

lingen med ACE-hæmmer,  $\beta$ -blokker og aldosteron-antagonist er hovedstammen i den livsforlængende medicinske behandling af HFrEF (Figur 2).

Hvis patienten tåler maksimal ACE-hæmmerdosis, kan der være indikation for at skifte til kombineret angiotensin II-receptorblokker/neprilysinhæmmer (ARNI). Som supplerende symptomatisk behandling kan der anvendes digoxin, sinusknudehæmning med ivabradin ved fortsat hjertefrekvens  $> 70$  slag/min, intravenøst givet jern ved jernmangel eller en kombination af hydralazin og isosorbiddinitrat. Sidstnævnte kan også anvendes, hvis ACE-hæmmerbehandling er kontraindiceret eller ikke tåles.

### Angiotensinkonverterende enzym-hæmmere

Der foreligger betydelig evidens for anvendelsen af ACE-hæmmere hos både asymptomatiske og symptomatiske patienter (NYHA-klasse I-IV) med HFrEF [2, 3]. ACE-hæmmere og ikke angiotensin II-receptorblokkere er stadig førstevalg ved systolisk hjerteinsufficiens. Graden af åndenød reduceres, og belastningsevnen øges. Effekten sætter langsomt ind over uger. ACE-hæmmere reducerer risikoen for hospitalisering og død, og hos de asymptomatiske patienter risikoen for udvikling af klinisk sygdom. Samtlige studier, hvor man har brugt ACE-hæmmere ved kronisk hjertesvigt, har vist positive resultater, og gevinsten ved behandlingen betragtes som en klasseeffekt.

### Betablokkere

Alle symptomatiske (NYHA-klasse II-IV) patienter med  $EF \leq 40\%$  bør som standard behandles med en  $\beta$ -blokker [4, 5]. Der er også evidens for, at patienter med post-akut myokardieinfarkt (AMI) og  $EF \leq 40\%$  både med og uden symptomer bør behandles med en  $\beta$ -blokker [6]. Behandlingen forlænger overlevelsen og reducerer risikoen for pludselig død og hospitalisering. Der foreligger studier, hvor man har fundet negativt eller neutralt resultat, så der er ikke tale om en klasseeffekt, og man bør anvende carvedilol, metoprolol eller bisoprolol. Behandlingen bør først påbegyndes, når patienten er stabiliseret og afvandet, idet der ellers er risiko for forværring af patientens hjertesvigt. Startdosis bør være lavest mulig, og dosisøgning foretages med intervaller på to uger til den rekommanderede måldosis er nået.

### Aldosteronantagonister

Aldosteron medvirker til saltretention, men også fibrosedannelse og øget apoptose i myokardiet. Behandlingen med aldosteronantagonister har i flere studier vist sig at reducere mortaliteten og risikoen for indlæggelse [7, 8] hos patienter, der fortsat har symptomer til trods for behandling med ACE-hæmmere og i mindre grad  $\beta$ -blokkere (10%).

Der er også dokumentation for anvendelse efter AMI med nedsat  $EF \leq 40\%$  og kliniske tegn på akut hjertesvigt eller diabetes [9]. Både spironolacton og eplerenon kan anvendes. Eplerenon er en mere selektiv aldosteronantagonist end spironolacton og giver ikke gynækomasti og formentlig i mindre grad impotens. I de anvendte doser har stofferne en beskedent diuretisk effekt.

### Angiotensin II-receptorblokkere

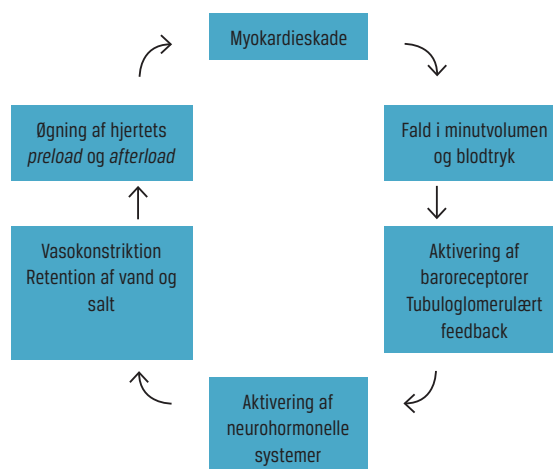
Studier, hvor man har anvendt angiotensin II-receptorblokkere (ARB), har vist, at disse er et effektivt alternativ til ACE-hæmmere hos patienter med kronisk hjertesvigt og nedsat funktion af venstre ventrikel [10]. Samtidig behandling med både ACE-hæmmere og ARB synes ikke at have additiv effekt. Dokumentationen for denne stofgruppe er svagere end for ACE-hæmmere, hvorfor ACE-hæmmere fortsat er førstevalg. ARB er et alternativ til ACE-hæmmere ved specifikke bivirkninger som f.eks. tør hoste.

### Kombineret angiotensin II-receptorblokker og neprilysinhæmmer

ARNI er en nyligt introduceret livsforlængende behandling til patienter med kronisk systolisk hjerteinsufficiens. Behandlingen er en kombination af en angiotensin II-receptorantagonist (valsartan) og en neprilysinhæmmer (sacubitril). Ud over virkningen af angiotensin II-receptorantagonisten inhiberes enzymet neprilysin, hvorved nedbrydningen af natriuretiske peptider reduceres. I et stort randomiseret studie er ARNI fundet at reducere dødeligheden ud over, hvad der opnås med en ACE-hæmmer [11]. Patienterne, der var inkluderet i studiet, havde  $EF \leq 35\%$ , forhøjet *brain*

 FIGUR 1

Patofysiologi ved hjerteinsufficiens.



natriuretisk peptide (BNP)/N-terminal-proBNP (NT-proBNP) og kunne tåle maksimal dosis af enalapril og sacubitril/valsartan. Behandlingen gives i stedet for en ACE-hæmmer. Indtil videre må behandlingen betragtes som en specialisopgave. Den må ikke anvendes samtidig med ACE-hæmmere pga. øget risiko for angioneurotisk ødem.

## Diuretika

Diuretika anvendes til behandling af væskeretention med symptomer som dyspnø og perifere ødemer. Thiazider kan anvendes i de lettere tilfælde, hvis den glomerulære filtrationsrate er  $> 30$  ml/min. Ofte er der dog behov for et loopdiuretikum, som har en mere potent natriuretisk effekt. Ved refraktær væskeretention kan en kombination af thiazid og loopdiuretikum være effektiv. Der foreligger ikke større klinisk kontrolrede studier, hvor man har dokumenteret en øget overlevelse under behandling med ovennævnte diuretika.

## Digoxin

Digoxin anvendes primært til patienter med atriefibrillation, hvor hjertefrekvensen ikke er tilstrækkeligt reduceret (målområde hvilepuls: 70-100 slag/min). Behandlingen kan også forsøges i lavdosis til patienter, der har sinusrytme, i tilfælde af fortsatte symptomer til trods for standardbehandlingen. Behandlingen giver ingen mortalitetsgevinst og er udelukkende symptomlindrende. Risikoen for hospitalisering mindskes [12].

## Ivabradin

Ivabradin virker som en selektiv dosisafhængig hæmmer af sinusknuden via  $I_f$  (*funny*)-kanaler, som er en kombineret  $Na^+ - K^+$ -influxkanal. Ivabradin reducerer hjertefrekvensen med 7-10 slag/min. Ivabradin har ingen effekt på overledningen i AV-knuden og påvirker ikke myokardiets kontraktilitet. Høj hjertefrekvens hos patienter med systolisk hjerteinsufficiens er korreleret til en højere mortalitet. Ivabradin kan gives til patienter, der har sinusrytme og fortsatte symptomer efter behandling med ACE-hæmmer,  $\beta$ -blokker og aldosteronantagonist samt til patienter med nedsat venstre ventrikel-funktion ( $EF \leq 35\%$ ), hvis hjertefrekvensen er  $> 70$  slag/min, for at mindske risikoen for hospitalisering [13]. Der er ingen effekt på hverken kardiovaskulær eller total mortalitet.

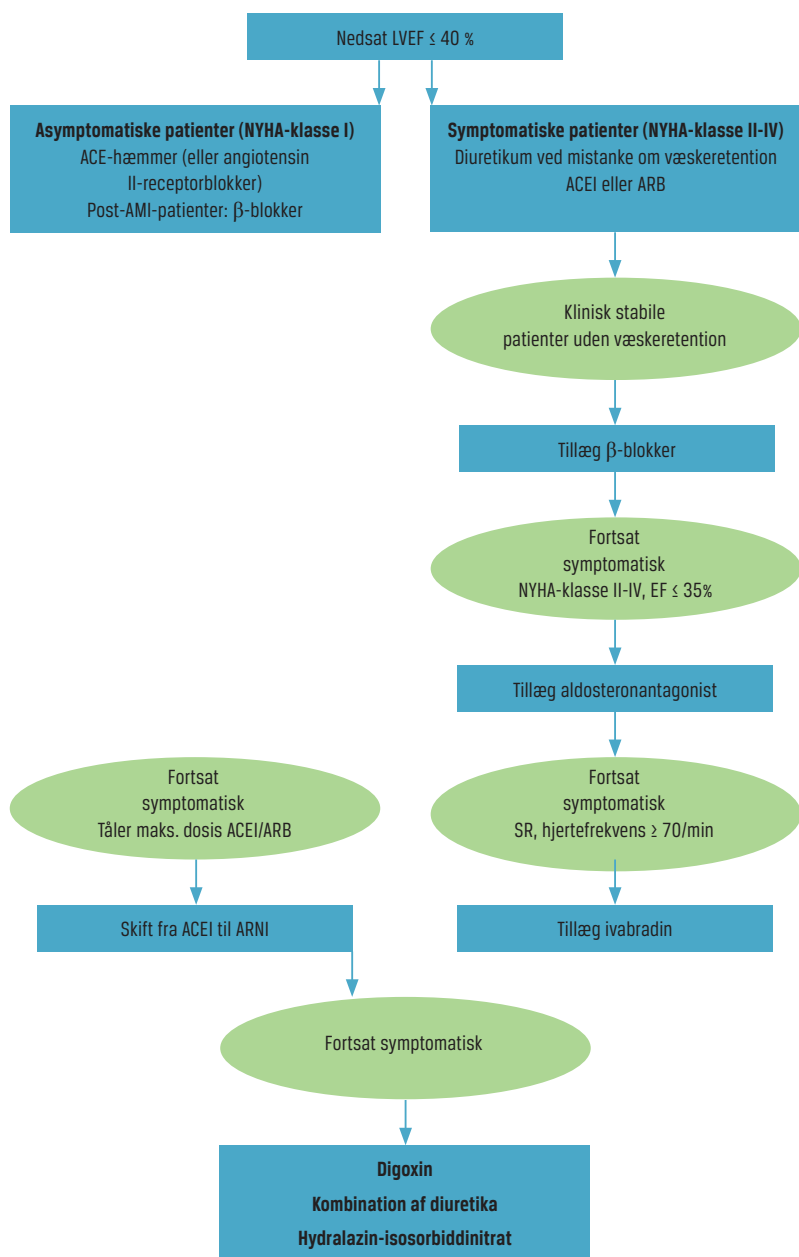
## Intravenøst givet jern

Jernmangel og anæmi er kumulativt forbundet med en dårligere prognose hos patienter med hjerteinsufficiens både ved reduceret og bevaret EF. Op til halvdelen af patienterne med hjerteinsufficiens har jernmangel. Mindre studier har vist effekt af intravenøst givet jern på patienternes symptomniveau, fysiske arbejdskapacitet og livskvalitet [14, 15].

Der pågår større mortalitetsstudier, så indtil videre rekommanderes intravenøst givet jern kun som symptomatisk behandling. I den danske kardiologiske nationale behandlingsvejledning anlægger man en mere restriktiv holdning over for screening og behandling af jernmangel ved hjerteinsufficiens end i de europæiske guidelines.

**FIGUR 2**

Oversigt over medicinsk behandlingsstrategi ved kronisk hjerteinsufficiens med reduceret ud-drivningsfraktion.



ACEI = angiotensinconverterende enzym-hæmmer; AMI = akut myokardieinfarkt; ARB = angiotensin II-receptorblokker; ARNI = angiotensinreceptorblokker/neprilysin-hæmmer; EF = ud-drivningsfraktion; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; SR = sinusrytme.

## DEVICE-BEHANDLING VED KRONISK HJERTEINSUFFICIENS MED REDUCERET VENSTRE VENTRIKEL-FUNKTION

### Biventrikulær pacing/ cardiac resynchronisation therapy

Formålet med behandling med biventrikulær pacing/*cardiac resynchronisation therapy* (CRT) er at resynkronisere kontraktionen af venstre ventrikel ved konventionel endokardial *pacing* af højre ventrikel og epikardial *pacing* af venstre ventrikel via en paceelektrode indført i en sidegren til sinus coronarius. Behandlingen har vist sig at forbedre arbejdskapacitet og reducere hjerteinsufficienssymptomer, hospitalsindlæggelser og mortalitet hos udvalgte patienter med overvejende venstresidigt grenblok [16, 17]. CRT bør tilbydes udvalgte patienter med HFrEF, grenblok og hjertesvigtssymptomer (NYHA-klasse II-IV) trods optimal medicinsk behandling.

### Behandling med implanterbar kardioverterdefibrillator

Patienter med systolisk hjerteinsufficiens dør ofte pludseligt. En stor del af dem som følge af maligne ventrikulære takyarytmier. Forebyggende behandling i form af primær profylaktisk implanterbar kardioverterdefibrillator (ICD) hos patienter med iskæmisk betinget HFrEF (EF  $\leq$  35%) har vist sig at reducere risikoen for død [18]. I et større nyt nationalt dansk studie (DANISH) fandt man overordnet ikke nogen signifikant effekt af primær profylaktisk ICD hos patienter, der havde HFrEF pga. noniskæmisk hjertesygdom, omend en post hoc-subgruppeanalyse viste effekt hos yngre patienter [19]. Imidlertid har en nyligt publiceret metaanalyse, hvor der er inkluderet data fra DANISH, vist en mortalitetsreducerende effekt ved primærprofylakse med ICD ved noniskæmisk HFrEF [20].

### Kunstig hjertepumpe

Det er muligt at indoperere en kunstig hjertepumpe i apex af venstre ventrikel, hvor blodet suges ud og pumpes op i aorta ascendens via en goretexprotese. Patienterne kan udskrives fra hospitalet og opnå et højt funktionsniveau. Der vil være behov for tilkobling til en ekstern bærbar controller og batterier via en ledning, der er tunneleret under huden. Den gennemsnitlige levetid med en kunstig hjertepumpe er 4,5-5 år [21]. Patienter, der i ventetiden til hjertetransplantation får markant forværring med risiko for at dø, kan tilbydes denne behandling. Derudover kan svært symptomatiske patienter, der ikke kan tilbydes hjertetransplantation, potentielt også være kandidater til det, der kaldes destinationsterapi, som varig alternativ behandling.

### HJERTETRANSPLANTATION

Hjertetransplantation bør overvejes hos patienter, der har svær hjerteinsufficiens og symptomer i NYHA-

## FIGUR 3

Overblik over behandlingen af hjerteinsufficiens med reduceret udrykningsfraktion afhængig af NYHA-klasse.

	NYHA-klasse			
	I	II	III	IV
ACE-hæmmere/ARB	■	■	■	■
$\beta$ -blokkere	■	■	■	■
Aldosteronantagonister	■	■	■	■
Angiotensin-/neprilysinblokkere	■	■	■	■
Biventrikulær pacemaker	■	■	■	■
Primær profylaktisk ICD	■	■	■	■
Diuretika	■	■	■	■
Digoxin/ivabradin	■	■	■	■
Hjertetransplantation/LVAD	■	■	■	■

■ Anvendelse efter individuel vurdering  
■ Anvendes hos alle, hvis det tåles

ACE = angiotensinkonverterende enzym; ARB = angiotensin II-receptorblokkere; ICD = implanterbar kardioverter defibrillator; LVAD = kunstig hjertepumpe; NYHA = New York Heart Association.

klasse III-IV til trods for optimal medicinsk behandling og evt. *device*-terapi. Overlevelsesresultaterne er blevet betydeligt bedre med en medianoverlevelse på 15-16 år [22]. Patienterne bliver »raske« med normalt funktionsniveau svarende til NYHA-klasse I. Der vil være livslangt behov for immunhæmmende medicinsk behandling. Den samlede behandlingsstrategi ved hjerteinsufficiens er illustreret i **Figur 3**.

### KONKLUSION

Behandlingen af hjerteinsufficiens med nedsat venstre ventrikel-funktion har over de seneste dekader gennemgået en rivende udvikling, og der findes nu en håndfuld farmaka, der beviseligt forlænger overlevelsen. *Device*-behandling med biventrikulær *pacing* og profylaktisk behandling med ICD har bidraget yderligere. Overlevelsen efter hjertetransplantation er markant øget, og kronisk mekanisk kredsløbsstøtte er nu et andet etableret behandlingstilbud til de sværest syge patienter med kronisk hjerteinsufficiens.

**KORRESPONDANCE:** Hans Eiskjær. E-mail: haneis@rm.dk

**ANTAGET:** 8. august 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 1. oktober 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
2. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
3. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
4. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.

5. MERIT Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
6. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
8. Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
9. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
10. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
11. McMurray JJV, Packer M, Akshay S et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
12. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
13. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
14. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48.
15. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657-68.
16. Cleland J, Daubert J, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
17. Tang ASL, Wells GA, Talajic M et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-95.
18. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
19. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC et al. Defibrillator implantation in non-ischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-30.
20. Golwala H, Bajaj NS, Arora G et al. Implantable cardioverter-defibrillator for nonischemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Circulation* 2017;135:201-3.
21. Kirklin JK, Xie R, Cowger J et al. First annual report from the ISHLT mechanically assisted circulatory support registry. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1080-6.
22. Clemmensen TS, Munk K, Tram EM et al. Twenty years' experience at the Heart Transplant Center, Aarhus University Hospital, Skejby, Denmark. *Scand Cardiovasc J* 2013;476:322-8.