

Äntligen finns det evidens för behandling av HFpEF

ÄR DET FRITT FRAM ATT ANVÄNDA SGLT2-HÄMMARE VID HJÄRTSVIKT MED BEVARAD EJEKTIONSFRAKTION?

Hjärtsvikt är ett kliniskt syndrom, som består av flera olika subtyper beroende på hjärtats pumpförmåga (ejektionsfraktion, EF) och definieras enligt följande:

- hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion (HFrEF): EF ≤40 procent
- hjärtsvikt med lätt reducerad EF (HFmrEF): EF 41–49 procent
- hjärtsvikt med bevarad EF (HFpEF): EF ≥50 procent
- hjärtsvikt med förbättrad EF (HFimpEF): EF förbättrad från <40 procent till >40 procent med minst 10 procents ökning från baslinjen
- hjärtsvikt med supranormal EF (HFsNEF): EF >65 procent.

I två studier (EMPEROR-preserved och DELIVER) har empagliflozin respektive dapagliflozin visat sig effektivt minska risken för det primära utfallsmåttet kardiovaskulär död eller försämrad hjärtsvikt, med en relativ riskreduktion upp till 21 respektive 18 procent och en absolut riskreduktion på 3,3 respektive 3,1 procent hos patienter med EF >40 procent.



Michael Fu, professor, överläkare, hjärtsektionen, VO medicin-geriatrik-akutmottagning, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra, Göteborg
● michael.fu@vgregion.se



Charlotta Ljungman, med dr, överläkare, VO kardiologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg



Bert Andersson, senior professor, överläkare, VO kardiologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Effekten drevs helt av minskad risk för sjukhusvård/akutbesök på grund av förvärrad hjärtsvikt, och inget av preparaten kunde påvisa effekt på kardiovaskulär eller total mortalitet [1, 2].

De två studiernas utfall var förvånansvärt lika trots att studiepopulationerna skiljde sig genom att DELIVER-studien inkluderade patienter med HFimpEF (drygt 18 procent av fallen) och även subakut hjärtsvikt. De samstämmiga resultaten kommer att ligga till grund för att den europeiska kardiologföreningen ESC ger en klass IA-rekommendation, den högsta klassen på den starkaste vetenskapliga nivån, för natriumglukosamtransportör 2 (SGLT2)-hämmare (empagliflozin och dapagliflozin) vid behandling av hjärtsvikt med EF >40 procent. Detta betyder att rekommendationen gäller över

hela EF-spektrumet och är ett historiskt genombrott på området hjärtsvikt, då ingen annan läkemedelsklass har kunnat visa effekt hos samtliga grader av EF: HFrEF, HFmrEF och HFpEF.

Patienter som lider av HFpEF är svårt symtomatiska, med en hög frekvens av sjukhusinläggningar och även hög dödlighet, om än något lägre än för HFrEF. Även om det är glädjande att det finns behandling med bevisad effekt bör vi redan nu fundera på hur den kliniska implementeringen ska kunna ske så optimalt som möjligt.

Tre grundläggande frågor bör besvaras: 1) Vad krävs för att säkerställa diagnosen HFpEF?, 2) Ska alla patienter med HFpEF få behandling med SGLT2-hämmare utifrån den evidens som finns? och 3) När ska SGLT2-hämmare sättas in?

Vad krävs för diagnosen HFpEF?

HFpEF-diagnostik kan ibland vara svår, dels på grund av att det är ett heterogent tillstånd med varierande etiologier/meکانismer, varav många fortfarande inte

är klarlagda, dels på grund av att det finns många olika kliniska fenotyper. HFpEF drabbar oftare äldre, kvinnor och patienter som samtidigt har ett flertal komorbiditeter, till exempel obesitas, vilka avsevärt försvårar diagnostiken. Förutom att symtomen är ospecifika, såsom andfåddhet och trötthet, har ekokardiografi sina begränsningar vid mätning av fyllnadstryck. En diastolisk dysfunktion kan uppstå även under normalt åldrande. Biomarkören NT-proBNP kan vara låg och till och med normal vid kompenserad HFpEF eller vid samtidig obesitas. Det är värt att påminna om att en invasiv utredning med högersidig hjärtkateterisering är den enda metod som kan bekräfta diagnosen HFpEF vid oklara fall (etablerad standardmetod).

Allt detta gör att en väl validerad och allmänt vedertagen diagnostisk algoritm för HFpEF fortfarande saknas. Därför ska en samlad bedömning, inte en enstaka undersökning, ligga till grund för rätt diagnos, vilket är lättare sagt än gjort. För att underlätta och systematisera en samlad bedömning introducerade Heart Failure Association (HFA) inom ESC år 2019 en

»... rekommendationen gäller över hela EF-spektrumet och är ett historiskt genombrott på området hjärtsvikt ...«

konsensusrekommendation: HFA-PEFF-algoritmen [3]. En fördel med den är att den för första gången kombinerar morfologi, funktionella störningar och biomarkörer i ett och samma system, vilket gör det möjligt att tidigt väcka misstanke om HFpEF. En tidig diagnos och därmed tidig behandling är viktig för symptomlindring och välbefinnande, vilket bör vara en grundläggande del i vårt pågående implementeringsarbete av »personcentrerade

HUVUDBUDSKAP

- De samstämmiga resultaten från studierna EMPEROR-preserved och DELIVER kommer att ligga till grund för en klass IA-rekommendation av natriumglukosamtransportör 2 (SGLT2)-hämmare vid behandling av hjärtsvikt med EF >40 procent, vilket är ett historiskt genombrott på hjärtsviktområdet.
- Tre grundläggande frågor är viktiga att besvara inför den kommande kliniska implementeringen: 1) Vad krävs för att säkerställa diagnosen HFpEF?, 2) Ska alla patienter med HFpEF få behandling med SGLT2-hämmare utifrån den evidens som finns? och 3) När ska SGLT2-hämmare sättas in?

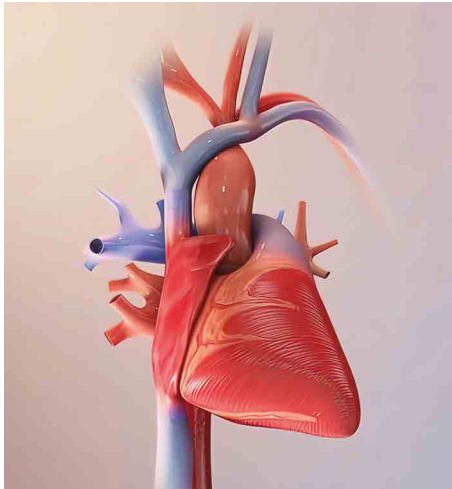


Foto: Mostphotos

Även om det är glädjande att det finns behandling med bevisad effekt vid HFpEF bör vi redan nu fundera på hur den kliniska implementeringen ska kunna ske så optimalt som möjligt, skriver författarna.

och sammanhållna vårdflöpp» för nydebuterad hjärtsvikt. Vi bör därför ta krafttag för att minimera både under- och överdiagnostik av HFpEF.

Det har från experthåll framförts att man skulle kunna ge SGLT2-hämmare utan att ta hänsyn till EF och även sätta in behandling innan ekokardiografi hunnit bli utförd. Vi tycker inte att detta är ett acceptabelt förfarande. Ekokardiografi är helt nödvändig för att ställa diagnosen hjärtsvikt och samtidigt få en uppfattning om dess orsak, till exempel underliggande betydande klaffel. Utan ekokardiografi riskerar man att behandla patienter som inte alls har hjärtsvikt. En eventuell brist på kapacitet för ekokardiografi måste angripas på annat sätt, till exempel genom enklare och mer målinriktade undersökningar.

Ska alla med HFpEF ha SGLT2-hämmare?

En subgruppsanalys av EMPEROR-preserved visade ingen interaktion mellan EF-kategorier (EF <50 procent, EF 50–60 procent och EF ≥60 procent), men en kombinerad analys av EMPEROR-preserved och EMPEROR-reduced visade att effekten av empagliflozin minskar vid EF ≥65 procent [4]. Detta överensstämmer med andra studier, bland andra av Wehner och medarbetare, som observerade ett U-format förhållande mellan EF och mortalitet [5]. Mortaliteten var lägst hos patienter med EF mellan 60 och 65 procent. Hos patienter som låg utanför detta fönster, både lägre (EF <60 procent) och högre (EF >65 procent), var mortaliteten högre. Den sämre prognosen hos patienter med EF >65 procent kvarstod oavsett ålder, kön och komorbiditet. Denna diagnosgrupp kallas

numera »hjärtsvikt med supranormal EF« (HFsnef) och bör handläggas separat. Det är svårt att låta bli att undra hur många av patienterna med EF >65 procent som verkligen har sann HFpEF. Kan det finnas någon annan förklaring till patienternas symtombild? SGLT2-hämmare ska ges där evidens verkligen finns, alltså till dem med fastställd diagnos. För patienter med EF >65 procent ska annan orsak till HFpEF sökas, som till exempel hypertrofisk kardiomyopati, konstriktiv kardiomyopati, amyloidos eller annan inlagringssjukdom.

Fyndet att empagliflozin har mindre effekt hos patienter med högre EF fanns uppenbarligen inte i DELIVER-studien [6]. Samtidigt hade man inkluderat 18 procent HFimpEF, ett tillstånd som sannolikt har annan patofysiologi än HFmrEF och HFpEF. En subgruppsanalys av DELIVER utan HFimpEF är önskvärd och bör kunna bidra till mer klarhet i den frågan. Huruvida det även fanns patienter med HFimpEF i EMPEROR-preserved är inte tydligt redovisat. Tills vidare bör man hålla patienter med mycket hög EF under viss observation, även om detta troligen är en liten grupp.

När ska SGLT2-hämmare sättas in?

I dag avviker vi för första gången på decennier från en traditionell sekventiell behandlingsmodell vid hjärtsviktsbehandling av patienter med HFREF, i enlighet med ESC:s nya riktlinjer från 2021. Syftet med detta nya förhållningssätt är att erbjuda effektiva behandlingar så tidigt som möjligt utifrån patientens egen kliniska profil, helst redan under första vårdtillfället. När det gäller SGLT2-hämmare förstärks detta banbrytande förhållningssätt ytterligare med resultat från EMPULSE-studien [7]. Denna visade att en tidig insättning av empagliflozin hos patienter med akut hjärtsvikt redan under sjukhusvistelsen gav en signifikant klinisk nytta i form av en hierarkisk sammansättning av dödsfall, antal hjärtsviktshändelser och tid till första hjärtsviktshändelse, samt förändring i skalan Total symptom score (Kansas City cardiomyopathy questionnaire) vid 90 dagar. Nyttan sågs oberoende av om det var en nydebuterad eller akut försämring av kronisk hjärtsvikt och oavsett grad av EF eller förekomst av diabetes mellitus typ 2, och den föreföll inte att äventyra patientsäkerheten. Studien hade dock en kort uppföljningstid. De flesta stora hjärtsviktsstudier har gjorts på stabila patienter i kronisk fas och inte vid akut hjärtsvikt. Dessutom ligger det i sakens natur att endosförfarande med SGLT2-hämmare ger en fördel vid tidig insättning eftersom startdos också är måldos. Detta behöver dock inte betyda att en initiering av SGLT2-hämmare är problem-

fri, utan det kan krävas dosanpassning av diuretika och i vissa fall uppföljning av njurfunktion. Vid diabetes mellitus typ 2 kan blodsockernivåer behöva kontrolleras och biverkningar i form av normoglykemisk ketoacidosis och genitala infektioner beaktas. Även om patienternas genomsnittsalder är runt 72 år i ovannämnda studier är de fortfarande 6–8 år yngre än de patienter med HFpEF som vårdas inom svensk sjukvård.

Till sist återstår att beskriva behandlingens hälsoekonomiska profil. Eftersom en stor patientgrupp kan bli aktuell för behandling kan sjukvården komma att belastas av stora kostnader. Vi väntar fortfarande på hälsoekonomiska analyser, särskilt i gruppen med HFpEF. I skrivande stund finns SGLT2-hämmare inte med i befintliga europeiska eller nationella riktlinjer för HFpEF. Sammanfattningsvis har vi nu för första gången en evidensbaserad behandling av HFpEF, där en snar och bred implementering är viktig. Detta kommer att sätta organisationen av hjärtsviktsvård i vårt land på prov. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Michael Fu har fått forskningsanslag och arvoden från Astra Zeneca och Boehringer Ingelheim, var nationell koordinator för EMPULSE-studien och är nationell koordinator för den pågående studien STEP-HFpEF-DM med Novo Nordisk som sponsor. Charlotta Ljungman har fått föreläsningarsvode från Astra Zeneca, Novartis, Pfizer och Pharmacosmos, samt var nationell koordinator för DAPA-HF-studien. Bert Andersson har erhållit undervisningsarvoden från Astra Zeneca och Boehringer Ingelheim.

Citera som: *Läkartidningen. 2022;119:22112*

REFERENSER

- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451–61.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089–98.
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297–317.
- Butler J, Packer M, Filippatos G, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J.* 2022;43(5):416–26.
- Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J.* 2020;41(12):1249–1257.
- Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med.* 2022;28(9):1956–64.
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022;28(3):568–74.