

RAS-blockerare ger minskad dödlighet vid diastolisk hjärtsvikt



MAGNUS EDNER, docent, leg läkare, hjärtforskningsenheten N3:06 magnus.edner@ki.se



LARS H LUND, docent, bitr överläkare, kardiologkliniken; båda Karolinska universitetssjukhuset, Solna, och Karolinska institutet, Stockholm

I en studie som nyligen publicerades i JAMA visas att behandling med antagonister mot RAS (renin-angiotensinsystemet) (dvs angiotensin-konvertas-hämmare [ACE-hämmare] och/eller angiotensinreceptorblockerare [ARB]) vid diastolisk hjärtsvikt (hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion [HFPEF]) är associerad med minskad totalmortalitet [1].

Detta är viktig ny kunskap, dels eftersom en kunskapslucka täcks, dels eftersom studien visar betydelsen av och potentialen i ett välskött nationellt kvalitetsregister (Riksvikt).

Av befolkningen beräknas 2–3 procent lida av hjärtsvikt, vilken därmed betraktas som en av våra folksjukdomar. Hjärtsvikt är också farligt, med en genomsnittlig 1-årsmortalitet på ca 20 procent. I det svenska Riksviktsmaterialet, som omfattar ca 55 000 patienter, kan man se att den årliga dödligheten är väsentligen likvärdig bland patienter med systolisk hjärtsvikt (hjärtsvikt med sänkt ejektionsfraktion [HFREF]) och med HFPEF [2].

En annan viktig likhet mellan dessa båda tillstånd är att renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) aktiveras [3]. Detta fenomen är också en viktig orsak till att RAS-antagonister har väl dokumenterad effekt vid HFREF och även (som studien antyder) vid HFPEF.

HFPEF är vanligast hos äldre patienter och kvinnor samt efter hypertoni, framför allt vid vänsterkammahypertrofi, då såväl ökad myokardiell stelhet och relaxationsstörning som andra tecken till diastolisk dysfunktion kan ses. HFREF är mer vanligt hos yngre patienter, vid kardiomyopati och efter hjärtinfarkt.

Vid introduktion av nya behandlings-

former och vid nya riktlinjer vill man som regel ha randomiserade kontrollerade studier som underlag. För HFREF finns ett stort antal tydligt positiva randomiserade kontrollerade studier dels av RAS-antagonister och betablockerare, dels av (för utvalda patienter) hämmare av mineralokortikoidreceptorn, implanterbar defibrillator och bi-ventrikulär pacemaker.

För HFPEF finns än så länge ingen evidensbaserad behandling.

Det har också utförts flera randomiserade kontrollerade studier med ACE-hämmare eller ARB som behandling [4, 5]. Dessa studier har dock visat endast trendeffekter, möjligen beroende på för litet antal patienter, strikta inklusionskriterier och relativt hög frekvens patienter som bytt placebo mot aktivt läkemedel (cross over).

Fördelar med registerstudier är bla stora kohorter med representativ ålder och samsjuklighet; man kan säga att »verkliga« patienter studeras. De båda studieformerna kompletterar därför varandra väl.

I den aktuella studien användes således Riksvikts databas, vilket gjorde det möjligt att studera ett stort antal patienter, 16 216 med ejektionsfraktion ≥ 40 procent. Databasen, som innehåller omkring 80 sökbara variabler, beskrivs i detalj på annan plats [2]. Medelåldern var 75 ± 11 år, och 46 procent var kvinnor.

Statistiska analyser inkluderade bla »propensity« (benägenhet)-poängderiverade från 43 kliniskt betydelsefulla variabler, och justering och matchning för dessa poäng. Vidare skattades betydelsen av potentiella okända förväxlingsfaktorer (confounders).

I den matchade kohorten var 1- och 5-årsöverlevnaden 77 respektive 72 procent med hazard-kvot 0,91 (95 procent konfidensintervall 0,85–0,98, $P=0,008$). Siffrorna för hela kohorten var likartade. Ingen skillnad i behandlingsresultat kunde ses om ejektionsfraktionen var 40–49 procent eller om den var >50 procent.

För att testa databasens validitet gjordes också en separat analys av dosrespons, där högre doser var associerade med mindre dödlighet, och en sepa-

rat analys av patienterna med HFREF (drygt 22 000 patienter), som visade i det närmaste identiska behandlingsvinster av RAS-blockerare, vilket setts vid tidigare studier. Detta gör de visade resultaten mer trovärdiga.

Även om en omfattande randomiserad kontrollerad studie vore att föredra, innebär denna studie att RAS-blockerare (ACE-hämmare och/eller ARB) bör övervägas till hjärtsviktspatienter med ejektionsfraktion ≥ 40 procent, dvs vid HFPEF. Basutredningen av misstänkt hjärtsvikt påverkas inte av studieresultatet; den ska naturligtvis ske som tidigare, dvs inkludera EKG och natriuretiska peptider samt, om misstanken om hjärtsvikt efter detta kvarstår, även ekokardiografi.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Lars H Lund har fått obundna forskningsanslag samt föreläsningssvoden från AstraZeneca.*

REFERENSER

1. Lund LH, Benson L, Dahlström U, et al. Renin-angiotensin system antagonists are associated with reduced mortality in heart failure with preserved ejection fraction – a prospective propensity score-matched cohort study. JAMA. 2012;308(20):2108-17.
2. Riksvikt. Nationellt hjärtsviktsregister. <http://www.ucr.uu.se>
3. Hogg K, McMurray J. Neurohumoral pathways in heart failure with preserved systolic function. Prog Cardiovasc Dis. 2005;47:357-66.
4. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. 2003;362:777-81.
5. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 2006;27: 2338-45.

■ SAMMANFATTAT

Vid hjärtsvikt med bevarad pumpförmåga (diastolisk) bör ACE-hämmare och/eller angiotensinreceptorblockerare övervägas, eftersom de är associerade med minskad dödlighet.

Nationella kvalitetsregister som Riksvikt har potential att visa nya behandlingsmöjligheter. Tackningsgraden är viktig för att detta ska möjliggöras. Alla som handhar hjärtsviktspatienter uppmanas därför att ansluta sig till registret.

Stora välgjorda observationsstudier kan i vissa sammanhang komplettera randomiserade kontrollerade studier.