

# NYE MEDIKAMENTER VED HJERTESVIKT

Lars Gullestad, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Hjertesvikt er en hyppig og viktig årsak til sykdom og død i den vestlige verden. Den årlige insidensen er ca. 1 % hos personer over 65 år. Prevalensen i den generelle befolkningen er 1 - 3 %, mens de over 75 år har en prevalens på mer enn 10 %. Bedret behandling av hypertensjon og akutt hjerteinfarkt har bidratt til å bedre leveutsiktene vesentlig de senere år. Samtidig eldes befolkningen. Man regner derfor med at antallet pasienter med hjertesvikt vil øke betydelig i årene som kommer og medføre en «hjertesviktepidemi». Halvparten av dem som har hjertesvikt, har redusert pumpefunksjon («Heart Failure with reduced Ejection Fraction», HFrEF), mens pumpefunksjonen hos den andre halvparten er bevart («Heart Failure with preserved Ejection Fraction», HFpEF). Mens behandlingen ved HFrEF er betydelig forbedret med medikamenter, implanterbare hjertestartere (ICD) og resynkroniseringsterapi (CRT) de siste årene, har behandlingen av pasienter med HFpEF ikke bedret seg tilsvarende. Retningslinjer fra European Society of Cardiology (ESC) (1) og American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) (2) danner grunnlaget for dagens behandlingsanbefalinger. Førstelinjebehandlingen av hjertesvikt med redusert ejectionsfraksjon er angiotensin-konvertase-(ACE-)hemmer eller angiotensin II-reseptorblokkere (ARB), betablokkere og aldosteronblokkere, mens diuretika, digitalis, antikoagulasjon og statiner gis etter individuell vurdering.

I løpet av 2015 er det tilkommet data vedrørende flere nye medikamenter som vil medvirke til at retningslinjene skrives om, og som ganske sikkert vil medvirke til å endre dagens praksis. Under beskrives fire nye medikamenter.

## Angiotensin-reseptor -blokker og neprilysin- hemmer

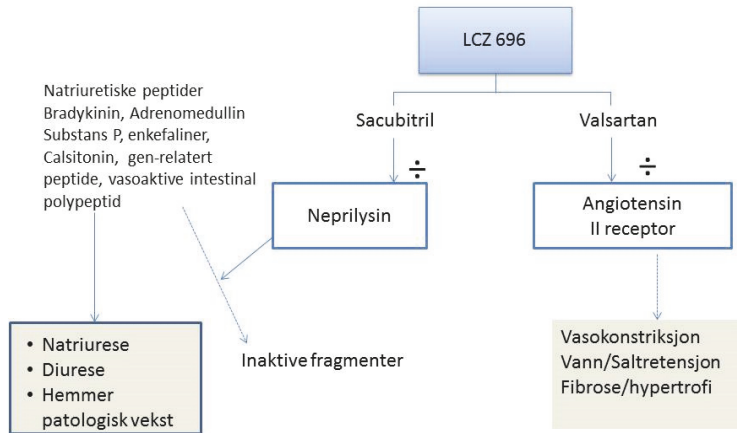
### Kombinert ACE-hemmer og neprilysinhemmer

De første forsøkene med neprilysinhemmere ble gjort i kombinasjon med ACE-hemmere, og de første dyreeksperimentelle studiene og prekliniske studier hos mennesker var lovende. En større hjertesviktstudie ble derfor påbegynt med omapatrilat, et molekyl sammensatt av en neprilysinhemmer og en ACE-hemmer. Studien ble kalt «Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat versus Enalapril Randomized trial of utility in reducing events (OVER-TURE)» (3). Den viste en ikke-signifikant reduksjon av det primære endepunktet (død og hospitalisering pga. hjertesvikt) på 6 % blant de pasientene som fikk omapatrilat. Det var imidlertid flere tilfeller av angioødem i omapatrilat-gruppen enn i gruppen som fikk ACE-hemmer, slik at studien ble stoppet.

### Kombinert ARB og neprilysin- hemmer

Mekanismen for angioødem ved bruk av omapatrilat er kompleks, men antas å ha sammenheng med opphoping av bradykinin. ACE-hemmere hemmer nedbrytning av bradykinin, mens angiotensin-reseptorblokkade ikke har denne virkningen. Derfor ble det utviklet en ny klasse medikamenter som kombinerer angiotensin-reseptorblokkade og neprilysinhemmende virkning, kalt «angiotensin reseptor neprilysin inhibitor» (ARNI). Tanken er at denne kombinasjonen skal motvirke de ugunstige effekter av angiotensin II samtidig som de gunstige effektene av natriuretiske- og andre peptider blir stimulert (figur).

## Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition: ARNI



*Figur 1 viser effekten av sacubitril-valsartan (LCZ 696). Valsartan blokkerer angiotensin II-reseptoren, og dermed motvirkes de ugunstige effektene av dette hormonet, som inkluderer vasokonstriksjon, vann- og saltretensjon samt utvikling av fibrose/hypertrofi. Samtidig hemmes enzymet neprilysin, slik at en rekke andre hormoner (natriuretiske peptider etc.) ikke nedbrytes som tidligere og «gunstige» effekter fremmes.*

I PARADIGM-studien (4) ble mer enn 8000 pasienter med systolisk hjertesvikt og NYHA-klasse II-III randomisert til medikamentet sacubitril-valsartan (se figur) eller ACE-hemmeren enalapril, som har vist gunstig effekt i mange store hjertesviktstudier. Studien viste en 20 % reduksjon av det kombinerte primære endepunktet som var kardiovaskulær dødelighet eller sykehusinnleggelser for forverret hjertesvikt. Videre reduserte sacubitril-valsartan total dødelighet med 16 %, antall akuttbesøk på legevakt med 34 %, antall hospitaliseringer for forverret hjertesvikt med 21 %, antall innleggelser i overvåkingsavdelinger med 18 %, behov for inotrope medikamenter med 31 % og antall implantasjoner av ICD og CRT med 22 %. I tillegg bedret sacubitril-valsartan funksjonell status uttrykt ved NYHA-klasse. Bivirkningsprofilen var gunstig med mindre utvikling av nyresvikt og færre tilfeller av hyperkalemi enn i enalapril-gruppen. Dette er første «gjennombrudd» med tanke på medikamentell behandling av HFrEF på 15 år, og medikamentet vil sannsynligvis få en fremtredende plass etter at det kom på markedet i begynnelsen av 2016. Dersom de gode resultatene fra

PARADIGM holder stikk, har medikamentet potensiale for på sikt å erstatte ACE-hemmer/ARB ved HFrEF.

### Praktisk bruk av sacubitril-valsartan (Entresto®)

#### Indikasjon

Pasienter med HFrEF i NYHA klasse II-IV og venstre ventrikkels ejectivesjonsfraksjon (EF) under 40 %.

#### Hos hvilke pasienter bør man skifte?

- Pasient med nyopptaget hjertesvikt. Her starter man rett på sacubitril-valsartan og går ikke veien via ACE-hemmer/ARB (det er mulig SLV vil kreve manglende effekt av ACE-hemmer/ARB)
- Pasienter med kjent hjertesvikt som bruker ACE-hemmer/ARB som blir verre (økende NYHA-klasse, fallende ejectivesjonsfraksjon, økende konsentrasjon av natriuretiske peptider)
- Pasienter med kjent hjertesvikt som bruker ACE-hemmer /ARB og som innlegges for akutt hjertesvikt

- Alle med kjent hjertesvikt, NYHA klasse II - IV og EF < 40 %

Selv om resultatene av studien tyder på at man oppnår en klinisk relevant effekt av å bytte til dette medikamentet, vil nok den praktiske innføringen variere. Noen vil hevde at ideelle pasienter for oppstart med medikamentet vil være dem med nyoppdaget HFrEF eller dem som blir verre under pågående behandling med ACE-hemmer/ARB. Andre, derimot, vil hevde at man bør skifte så snart som mulig fordi hjertesvikt er en kronisk, progredierende sykdom. Dette understøttes av data fra PARADIGM-studien, der forekomsten av død og hjertesvikt-relaterte hendelser var høy, også blant pasienter i NYHA klasse II. I tillegg hadde pasientene høy NT-proBNP og troponin under pågående behandling, som indikerer pågående myokardskade.

### Praktisk skifte/oppstart

Se tabell 1.

### Opptrapping

Etter at man har seponert ACE-hemmer eller ARB starter man med sacubitril-valsartan i henhold til tabell over. Deretter doubles dosen hver andre uke opp mot anbefalt vedlikeholdsdose på (200 (97/103) mg × 2). Noen vil si at man kan trappe raskere

opp, men behandlingen er livslang, og man taper ikke mye på en slik tilnærming.

Dersom det utvikles bivirkninger som skyldes sacubitril-valsartan, velger man en lavere dose som vedlikeholdsdose.

### Kontroll

Noter ned blodtrykk, hjertefrekvens, kreatinin og kalium før oppstart. Det er rimelig med kontroll av klinisk status, kreatinin og elektrolytter etter ca. 2 uker, etter doseopptrapping og når stabil vedlikeholdsdose er nådd. Kontroll av klinisk status, kreatinin og kalium er indisert hver 3 - 6 måned, avhengig av klinisk status, resten av livet.

### Praktiske tips

Sacubitril-valsartan kan som ACE-hemmere og ARB redusere nyrefunksjonen, men i PARADIGM-studien var det færre tilfelle med kreatinin- og kaliumstigning med sacubitril-valsartan enn med enalapril. En viss stigning i kreatinin er vanlig, men innebærer ikke forverret prognose. Sacubitril-valsartan kan initieres når kreatinin er mindre enn ca. 200 µmol/l. Pasienter med høyere kreatinin og pasienter som får stigning til over 200 µmol/l under behandlingen, bør vurderes av spesialist. Etter oppstart av behandling kommer den kraftigste stigningen av kreatinin gjerne i løpet av de første

Tabell 1. Oppstartsdose

Bruk av ACE-hemmer/ ARB	Dose pr dag	Intervall før sacubitril-valsartan	Startdose sacubitril-valsartan *
ACE-hemmer	<b>Lav:</b> Enalapril ≤ 10 mg Lisinopril ≤ 10 mg Ramipril ≤ 5 mg Kaptopril ≤ 25 mg	Seponer ACE-hemmer og start sacubitril-valsartan etter 36 timer	50 mg × 2
	<b>Høy:</b> Enalapril >10 mg Lisinopril >10 mg Ramipril >5 mg Kaptopril > 25 mg	Seponer ACE-hemmer og start sacubitril-valsartan etter 36 timer	100 mg × 2
ARB	<b>Lav:</b> Losartan ≤ 50 mg Candesartan ≤ 16 mg Valsartan ≤ 160mg	Seponer ARB og start sacubitril-valsartan direkte	50 mg × 2
	<b>Høy:</b> Losartan >50 mg Candesartan > 16 mg Valsartan > 160mg	Seponer ARB og start sacubitril-valsartan direkte	100 mg × 2
Bruker ikke ACE-hemmer eller ARB		Start direkte	50 mg × 2

\*Entresto® 50 mg tilsvarer hhv. 24 mg/26 mg av sacubitril-valsartan, og 100 mg tilsvarer 49 mg/51 mg av sacubitril-valsartan.

2 - 3 ukene. Pasientene (spesielt dem med forhøyet kreatinin i utgangspunktet) bør kontrolleres 1 - 2 ganger i løpet av denne tiden. Senere bør kreatinin kontrolleres etter doseendringer både av sacubitril-valsartan og diuretika. Kreatininstigningen er som oftest reversibel ved reduisering/seponering av medikamentet.

Hos pasienter som får behandling med diuretika, kan det være gunstig å redusere dosen eller hoppe over dette medikamentet et par dager før man starter behandling med sacubitril-valsartan, noe som kan redusere tendensen til symptomgivende hypotensjon.

Sacubitril-valsartan kan gi hyperkalemi på samme måte som ACE-hemmere og ARB. Opptitrering av dosen kan fortsette ved serum-kalium < 5 mmol/l. Ved verdier mellom 5,0 og 5,4 mmol/l bør dosen holdes uendret. Dosen bør reduseres med 50 % ved serum-kalium 5,5 - 5,9 mmol/l, og sacubitril-valsartan bør seponeres ved serum-kalium ≥ 6,0 mmol/l.

Under behandling med sacubitril-valsartan øker serumkonsentrasjonen av en rekke peptider, deriblant natriuretiske peptider. Dermed øker nivået av BNP (hvilket er ønskelig), og dette peptidet vil ikke lenger reflektere underliggende sykdom. Derimot påvirkes ikke nedbrytning av NT-proBNP, som fremdeles kan være en godt egnet biomarkør hos disse pasientene.

## Empagliflozin ved diabetes mellitus type 2

Risiko for både mikro- og makrovaskulære komplikasjoner er forhøyet hos pasienter med diabetes mellitus (DM) type 2. Hjerter- og karsykdommer kommer tidligere, er mer uttalt og forekommer like ofte hos kvinner som hos menn. Mortaliteten av hjerter-karsykdommer er 2 - 3 ganger høyere enn i normalbefolkningen (5,6). Sykdomsbyrden er derfor betydelig både på samfunnsnivå og for den enkelte pasient. Det har vært et uttalt mål å bedre livskvalitet og leveutsikter i denne gruppen. Ettersom blodsukkernivået er en utvilsom faktor for disposisjon og utvikling av hjerter- og karkomplikasjoner, har reduksjon av blodsukkeret vært et primært mål i behandling. Det har vært utført en rekke store studier

som har sammenlignet intensiv blodsukkerkontroll med «standard» behandling (tabell 2). Selv om mikrovaskulære komplikasjoner har blitt redusert i flere av disse studiene, har man samlet sett ikke sett effekt av blodsukkerreduksjon på kardiovaskulær eller total mortalitet, hjertesvikt eller slag, mens noen studier viser en effekt på ikke-fatale hjerteinfarkt/akutt koronarsyndrom. ACCORD-studien (7), som hadde det mest ambisiøse målet med tanke på sukkerreduksjon (HbA1c < 6,0 %), viste endog en økning av kardiovaskulær død i gruppen med intensiv blodsukkerkontroll etter 3,7 års oppfølging så vel som etter 5 år (ACCORD-ON) (8). Dette er i kontrast til nøytral effekt på mortalitet både ved kort- og langtidsoppfølging i ADVANCE (9) eller i VADT (10). Derimot så man i UKPDS (11) som inkluderte pasienter med ny diagnostisert type 2 DM en signifikant reduksjon i mortalitet blant 342 pasienter randomisert til metformin i så vel primæranalysen som i langtidsoppfølgingen (tross liten effekt på HbA1c), mens man hos pasienter randomisert til intensiv glukosebehandling med sulfonylurea/insulin ikke så mortalitetsgevinster ved primæranalysen, kun i langtidsoppfølgingen.

På bakgrunn av blant annet disse studiene, samt den multifaktorielle STE-NO-2-studien, anbefales det nå en bredt anlagt behandling med røykestopp, blodtrykkkontroll, vektreduksjon, fysisk aktivitet, statiner og acetylsalisylsyre hos pasienter med type 2 DM. Videre, på bakgrunn av spesifikke legemiddelkontroverser (for eksempel vedrørende glitazoner), har amerikanske så vel som europeiske legemiddelmyndigheter nå satt krav til å dokumentere effekten av nye blodsukkerreduserende medikamenter på sikkerhet og på kardiovaskulære komplikasjoner. De siste årene har det kommet en rekke publikasjoner over effekten av ulike medikamenter (tabell 3)

Førstevalgsmedikament ved DM type II har vært metformin, som i UKPDS hadde effekt på kardiovaskulære endepunkter. Dokumentasjon er imidlertid ikke overbevisende basert på studiedesign og studiens størrelse (342 pasienter), og flere mindre randomiserte studier og metaanalyser har satt spørsmål ved robustheten. De

**Tabell 2. Effekt av intensiv vs. konvensjonell blodsukkerreducerende behandling av pasienter med diabetes mellitus type II i randomiserte studier**

Studie	ACCORD	ADVANCE	VADT	UKPDS
n	10251	11140	1791	3867
Alder (år)	62	66	60	63
Kjønn (% menn)	62	42	97	60
Varighet type 2 DM (gjennomsnitt)	10	8	11,5	Nyoppdaget
Koronarsykdom i sykehistorie (%)	35	32	40	Ingen
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32	28	31	29
HbA1c (%) ved oppstart	8,1	7,5	9,4	7,9
Protokoll for reduksjon av blodsukker	Multiple medikamenter	Gliclazide+-multiple medikamenter	Multiple medikamenter	Sulfonylurea eller insulin, eller metformin + multiple medikamenter
Varighet oppfølging (år)	3,5	5	5,6	8,8
Oppnådd HbA1c (%)	6,4 vs. 7,5	6,5 vs. 7,3	6,9 vs. 8,4	7,0 vs. 7,9 (UKPDS 33 - initialt) UKPDSv34 metformin hadde andre måloppnåelser 8,0 vs. 8,1% (oppfølging)
Statiner ved slutt (%)	88 vs. 88	46 vs. 48	85 vs. 83	Ikke oppgitt (ingen ved studiestart)
Vektendring (kg)	3,5 vs. 0,4	-0,1 vs. -1,0	7,8 vs 3,4	1,0 vs -1,0
Primært endepunkt	Ikke fatalt MI, ikke fatalt slag, CV død	Ikke fatalt MI, ikke fatalt slag, CV død	Ikke fatalt MI, ikke fatalt slag, CV død, hospitalisering for hjertesvikt, revaskularisering	Alle DM-relaterte endepunkter
HR primært utkomme	0,90 (0,78-1,04)	0,94 (0,84-1,06)	0,88 (0,74-1,05)	Sulfonylurea: 0,91 (0,83-0,99) Metformin: 0,79 (0,66-0,95)
HR total-mortalitet	1,22 (1,01-1,46)	0,93 (0,83-1,06)	1,07 (0,81-1,42)	0,87 (0,79-0,96) 0,73 (0,59-89)
HR kardiovaskulær mortalitet	1,35(1,04-1,76)	0,88 (0,74-1,04)	1,25 (KI ikke funnet)	

siste årene har effekten av andre blodsukkerregulerende medikamenter vært testet, men bortsett fra *sodium glucose cotransporter-2-* (SGLT-2-) hemmeren empagliflozin har ingen kunne vise signifikante effekt på kardiovaskulære endepunkter.

Empagliflozin hemmer reopptak av glukose i proksimale nyretubuli og fremmer dermed glukoseutskillelse og redusert glukosekonsentrasjon i blodet uavhengig av insulineffekter. I tillegg til blodsukkerreduksjonen ses «pleiotrope» effekter som reduksjon i blodtrykk (4-6/1-2 mm Hg), vektreduksjon (2-3 kg), redusert mengde visceralt fett, bedret endotelfunk-

sjon, redusert oksidativt stress, redusert aktivitet av det sympatiske nervesystem, bedret insulinsensitivitet og redusert nivå av urinsyre, mens LDL- og HDL-kolesterol øker moderat (uendret ratio). I EMPA-REG OUTCOME-studien (21) ble 7020 pasienter med type II DM, BMI < 45 kg/m<sup>2</sup>, eGFR > 30 ml/min, med etablert kardiovaskulær sykdom og HbA1c 7,0 - 10,0 % randomisert til behandling med empagliflozin 10 mg eller 25 mg eller placebo.

Behandling med empagliflozin ga en signifikant, men moderat reduksjon av blodsukkeret (forskjell i HbA1c i de to dosegruppene (10 mg og 25 mg) var

**Tabell 3. Effekt av ulike blodsukkerreduserende medikamenter på kardiovaskulære endepunkter i randomiserte kontrollerte studier**

Studie, år publisert	Medikament	Antall	Primært endepunkt	Effekt
<b>Studier som sammenlikner intensiv vs. konvensjonell blodsukker senkning</b>				
<b>METFORMIN</b>				
UKPDS-34 (12)	Metformin	341	DM-relatert endepunkter, totaldød, DM-relatert død	DM-endepunkt ↓ 32 %. DM-død ↓ 42 %. Total død ↓ 36 %.
<b>INSULIN og/eller SULFONYLUREA</b>				
UKPDS-33 (13) (insulin eller sulfonylurea)	Insulin eller sulfonylurea	3867	DM-relatet endepunkter	Nøytral effekt på kardiovaskulære endepunkter
ORIGIN (14) (glargine)	Glargin (Insulin)	12537	Kardiovaskulær død, ikke-fatal MI, ikke-fatal slag	HR 1,02(0,94-1,11)
<b>Studier som undersøker effekter av blodsukkersenkende midler på kliniske hendelser</b>				
<b>GLITAZONER</b>				
PROactive (15)	Pioglitazon	5238	Totaldød, ikke-fatal MI, slag, hospitalisering for ustabil angina pectoris, perifer karsykdom	Primært endepunkt ↓ 10 % (HR 0,90 (0,80-1,02)). Død ↓ 4% (HR 0,96 (0-78-1,18)).
RECORD (15)	Rosiglitazon	4447	Kardiovaskulær hospitalisering eller død	Primært endepunkt ↑ 8 %, HR 1,08 (0,89-1,31). Kardiovaskulær død, MI, slag, HR 0,95 (0,78-1,17).
<b>DPP-4-HEMMERE</b>				
SAVOR-TIMI53 (17)	Saxagliptin	16492	Kardiovaskulær død, ikke-fatal MI, ikke-fatal slag	Nøytalt kardiovaskulært endepunkt, HR 1,0 (0,89-1,12). Hjertesvikthospitalisering ↑ 27%
EXAMINE (18)	Alogliptin	5380	Kardiovaskulær død, ikke fatal MI, ikke fatal slag	Nøytalt kardiovaskulært endepunkt HR 0,96 (
TECOS <sup>19</sup> ,	Sitagliptin	14671	Kardiovaskulær død, ikke-fatal MI, ikke-fatal slag, hospitalisering for ustabil angina pectoris	Nøytalt kardiovaskulært endepunkt, HR 0,98 (0,89-1,08)
<b>GLP-1-RECEPTOR-AGONISTER</b>				
ELIXA (20), 2015	Lixisenatid	6068	Kardiovaskulær død, ikke-fatal MI, ikke-fatal slag, hospitalisering for ustabil angina pectoris	Nøytalt kardiovaskulært endepunkt, HR 1,02 (0,89-1,17)
<b>SGLT-2-INHIBITORER</b>				
EMPA-REG outcome (21), 2015	Empagliflozin	7020	Kardiovaskulær død, ikke-fatal MI eller slag	Primært endepunkt ↓ 14 %, kardiovaskulær død ↓ 38 %, hjertesvikthospitalisering ↓ 35 %.

henholdsvis -0,54 og -0,60 % etter 12 uker samt -0,42 og -0,47 % etter 94 uker). Etter en median observasjonstid på 3,1 år ble det primære endepunktet, et kompositt av kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt og ikke fatalt slag, observert hos 10,5 % av pasientene behandlet med empagliflozin (begge dosegrupper slått sammen) og hos

12,1 % behandlet med placebo; en reduksjon på 14 % (HR 0,86; 95 % KI 0,74 - 0,99; p = 0,04). Mens andel med hjerteinfarkt og slag ikke var signifikant forskjellig ble kardiovaskulær dødelighet redusert med 38 % (HR 0,6; 95 % KI 0,49 - 0,77; p < 0,001), totaldød redusert med 32 % (HR 0,68; 95 % KI 0,57 - 0,82; p < 0,001). Antall

hospitaliseringer gikk også ned: totalt antall hospitaliseringer med 11 % (HR 0,89; 95 % KI 0,82 - 0,96) % og antall hospitaliseringer for hjertesvikt med 35 % (HR 0,65; 95 % KI 0,50 - 0,85). Medikamentet var generelt godt tolerert med likt antall bivirkninger som placebo med unntak av antall genitale infeksjoner (6,5 % ved empagliflozin 10 mg, 6,3 % ved empagliflozin 25 mg vs. 1,8 % placebo) (21).

EMPA-REG OUTCOME-studien er således første studie som viser overbevisende effekt av et blodsukkerreduserende medikament. Den blodsukkerreduserende effekt av empagliflozin er moderat, og effekten på kardiovaskulær sykdom har sannsynligvis også sammenheng med effekt på andre metabolske og kardiovaskulære risikofaktorer. Hvorvidt andre SGLT-2-hemmere har tilsvarende effekt eller hvorvidt effekten er knyttet til empagliflozin, vil bli avklart i fremtidige studier. Imidlertid er effekten så markant at det er forventet at retningslinjer for behandling av DM type II vil endres.

*Praktisk:* Pasienter med DM type II og påvist kardiovaskulær sykdom settes på empagliflozin (Jardiance®) 10 mg × 1. Siden medikamentet har en unik virkningsmekanisme og ikke interferer med insulin, kan det kombineres med andre antidiabetika eller insulin. Hvorvidt empagliflozin gis i tillegg til andre blodsukkerreduserende medikamenter, eller hvorvidt disse seponeres, avgjøres på individuell basis.

## Behandling av jernmangel ved kronisk hjertesvikt

Jernmangel er svært vanlig og forekommer med og uten samtidig forekommende anemi. Hos hjertesviktpasienter vil forekomsten av anemi, definert av WHO som hemoglobin < 12 g/dl hos kvinner og < 13 g/dl hos menn, varierer med alvorlighetsgraden av underliggende sykdom. I en metaanalyse hadde 37 % anemi (22), og i Norsk hjertesviktregister er prevalensen 24 % (23). Anemi er assosiert med betydelig økning av mortalitet, økt antall innleggelse i sykehus, redusert funksjonell kapasitet og redusert livskvalitet (24). Årsakene til utvikling av anemi er, foruten jernmangel, mange og inkluderer nyresvikt, hemodilusjon, kronisk

inflammasjon, visse medikamenter som ACE-hemmere og ARB samt toksisk effekt på benmarg.

Den oppgitte forekomsten av jernmangel hos hjertesviktpasienter varierer og er avhengig av graden av hjertesvikt i tillegg til at analysemetode som brukes varierer. I en undersøkelse hadde 73 % av 37 pasienter med dekompensert hjertesvikt jernmangel vurdert ved benmargaspirasjon (25), mens senere studier hovedsakelig har basert seg på vurdering av parametere i blod. E. A. Jankowska og kolleger fant en forekomst av jernmangel, definert som serum-ferritinnivå < 100 µg/l eller serum-ferritin 100 - 300 µg/l kombinert med transferrinmetning på < 20 %, hos 37 % i en populasjon bestående av 546 pasienter med kronisk, systolisk hjertesvikt (26). Forekomsten var 57 % ved samtidig påvist anemi og 32 % hos dem uten samtidig anemi. Dette betyr at en stor andel av hjertesviktpasienter med jernmangel har normale hemoglobinnivåer.

### Betydning av jernmangel

Jern har en nøkkelrolle i erytropoiesen, men har også betydning for en rekke andre funksjoner (tabell 4).

*Tabell 4. Jerns fysiologiske betydning*

- Erytropoiese
- Oksygentransport (del av hemoglobin)
- Oksygenlagring (del av myoglobin)
- Hjerte- og muskelmetabolisme
- Syntese og degradering av proteiner, lipider og nukleinsyre
- Mitokondriefunksjon

Konsekvensene av jernmangel kan således være mange, og jernmangel er assosiert med redusert funksjonell kapasitet og maksimalt oksygenopptak, redusert livskvalitet, angst og depresjon, økt antall sykehusinnleggelse og øket mortalitet (26). Dokumentasjon av effekten av jernmangel på myokard kommer vesentlig fra dyreeksperimentelle modeller der man ser tegn på venstre ventrikkel-hypertrofi og -dilatasjon, endret sammensetning av ekstracellulær matriks, redusert mitokondriefunksjon og

redusert kontraktilitet (24). Redusert jerninnhold vil gjennom innvirkning på oksygen-transport og vevenes oksidative kapasitet ha direkte innflytelse på funksjonskapasitet og maksimalt oksygenopptak.

## Diagnose og klassifisering

### Jernmangel kan være absolutt eller funksjonell

*Absolutt jernmangel* reflekterer reduserte jernlagre. Jern lagres i ferritin i lever (hepatocytter), benmarg (sideroblaster og det retikuloendoteliale system) og milt. Årsakene kan være redusert inntak, redusert absorpsjon eller transport eller økt tap (blødninger).

*Relativ jernmangel* reflekterer inadekvat jerntilførsel med tanke å møte kroppens behov tross normale eller adekvate jernlagre. Hovedårsaken til dette er sannsynligvis en pro-inflammatorisk tilstand med øket produksjon av hepcidin som synes å være et nøkkelenzym i regulering av jernmetabolismen. Økte nivåer av hepcidin medfører redusert opptak av jern fra tarmen og redistribusjon av jern fra sirkulasjon til det retikuloendoteliale system med medfølgende redusert tilgjengelighet av jern for andre organer.

Gullstandard for evaluering av jernlagre er benmargaspirasjon, men dette er en invasiv og omfattende metode som til klinisk bruk er erstattet av ulike biomarkører.

To av de mest brukte parameterne er ferritin og transferrinmetning. Sirkulerende ferritin er en surrogatmarkør for jernlagre, mens sirkulerende jern bundet til transferrin reflekterer jern tilgjengelig for vevene. Imidlertid anbefales det ikke å bruke verken serum-jern eller -transferrin alene i diagnostikk av jernmangel. I stedet anbefales måling av transferrinmetning (TSAT), dvs mengden transferrin som har bundet jern (forholdet mellom serum-jern og «total iron binding capacity» [TIBC]). Ettersom ferritin

er et akutt fase-protein og ferritinnivået endres ved kronisk sykdom, har man nå i mange studier brukt definisjonen i tabell 5 for å diagnostisere jernmangel.

En annen markør som synes rimelig robust, er løselig transferrinreseptor. Transferrinreseptorer finnes på de fleste celler og er hovedansvarlig for transport av jern inn i cellene. Ved jernmangel oppgraderes antall reseptorer, som gjenspeiles i en økning i nivåene av løselig reseptor. Imidlertid er denne markøren hittil for dårlig validert til å brukes rutinemessig i diagnostikken av jernmangel.

### Behandling av jernmangel ved hjertesvikt

Effekten av jernbehandling ved hjertesvikt har hittil blitt testet i noen små, åpne kontrollerte studier og i 3 mindre, randomiserte, dobbelt-blindet studier.

Tobili et al (27) testet effekten av 200 mg jern gitt i.v. hver uke i 5 uker i en randomisert kontrollert studie blant 40 pasienter med stabil hjertesvikt, ejeksjonsfraksjon < 35 %, NYHA-funksjonsklasse II - IV og kreatin-clearance over 90 ml/min. Etter 6 måneder fant de en signifikant bedring av arbeidskapasitet, livskvalitet og NYHA-klasse ved jerntilskudd sammenlignet placebo.

I FAIR-HF-studien (28) ble 459 pasienter med hjertesvikt, påvist jernmangel (kfr. tabell 4), hemoglobin 9,5-13,5 g/dl, NYHA-funksjonsklasse II-III og ejeksjonsfraksjon < 40-45 % randomisert (2:1) til 200 mg jernkarboksymaltose intravenøst én gang ukentlig inntil jernlagrene var normale og deretter 200 mg i.v. hver fjerde uke, eller placebo (saltvann). Etter 2 uker var det en signifikant bedre effekt av jern enn placebo på det primære endepunktet, som var selvrapportert global helse (50 % vs. 28 % oppga betydelig eller moderat bedring) og NYHA-funksjonsklasse (47 % vs. 30 % var i klasse I og II). Jerntilførsel medførte også

*Tabell 5. Diagnose av absolutt og kronisk jernmangel hos friske vs. kronisk syke basert på sirkulerende biomarkører*

	Normale	Kronisk sykdom	Kronisk sykdom
	Absolutt jernmangel	Absolutt jernmangel	Funksjonell jernmangel
Ferritin	< 30 µg/l	< 100 µg/l	100-300 µg/l
Transferrinmetning (TSAT)			< 20 %



signifikant bedring av 6 minutters gangtest og livskvalitet (EQ-5D og KCCQ).

I CONFIRM-HF-studien (29) ble 304 pasienter med hjertesvikt, NYHA-klasse II - III, EF < 45 %, øket nivå av BNP/NT-proBNP og påvist jernmangel (tilsvarende tabell 4), randomisert til intravenøs jernkarboksymaltose gitt som bolusdoser à 500-1000 mg ved oppstart og eventuelt også senere avhengig av jernstatus, eller placebo (0,9 % NaCl). Oppfølgingstiden var 52 uker. Det primære endepunktet, 6 minutters gangdistanse etter 24 uker, økte med 18 meter i gruppen som fikk jern og sank med 16 meter hos pasienter som fikk placebo, en statistisk signifikant forskjell på 33 meter. I tillegg så man en bedring av tretthetscore, NYHA-klasse, livskvalitet og totalopplevelse av helse. Jernbehandling medførte også en reduksjon av antall sykehusinnleggelses for kardiovaskulær sykdom (HR 0.63 (95 % KI 0,43-1,13) og for forverret hjertesvikt (HR 0.39 (95 % KI 0,19 - 0,82).

Samlet sett viser disse studiene at intravenøs jerntilførsel hos pasienter med systolisk hjertesvikt og påvist jernmangel kan ha en klinisk relevant effekt på funksjonell status, livskvalitet og NYHA-klasse. I tillegg later det til å være en effekt på antall sykehusinnleggelses for hjertesvikt, mens effekten på dødelighet ikke er undersøkt. Verken europeiske eller amerikanske retningslinjer har hittil tatt jernbehandling inn i sine anbefalinger, men det er grunn til å tro at disse retningslinjene blir endret etter publikasjon av CONFIRM-HF-studien. Korreksjon av påvist jernmangel bør derfor vurderes hos fortsatt symptomatiske pasienter med HF<sub>rEF</sub>. Langtidseffekten av jernbehandling, og effekten ved HF<sub>pEF</sub> er ukjent.

### Praktisk

Hos ellers friske pasienter korrigeres jernmangel normalt peroralt, men absorpsjonen er redusert ved kroniske sykdommer. I tillegg krever ofte peroral jerntilførsel langvarig behandling og er ofte forbundet med bivirkninger fra mage- og tarm og redusert etterlevelse. Intravenøs jerntilførsel fremstår derfor som mer attraktivt og er det som er benyttet i ovennevnte studier. Det foreligger hittil få sammenligninger mellom de to administrasjonsmåtene, men studier er underveis for nærmere avklaring.

- Doseringsregime for ferrioksymaltose, som ble brukt i studiene nevnt over, kan være:
  - Startdose ved hemoglobin < 14,0 g/dl: 1000 mg gis intravenøst over 15 minutter
  - Start dose ved hemoglobin 14,0 - 15,0 g/dl: 500 mg gis intravenøst over 6 minutter
  - Vedlikehold: Behovet for ny jerninfusjon bestemmes ved oppfølging (etter 3 - 12 måneder). Gi ny dose ved fortsatt jernmangel (ferritin < 100 ng/ml eller ferritin 100-300 ng/ml + TSAT < 20 %)
- Antatt kumulativ dose basert på hemoglobin og kroppsvekt:
  - Hemoglobin < 10 g/dl: 1500 mg ved vekt 35 - 70 kg, 2000 mg ved vekt > 70 kg
  - Hemoglobin > 10 g/dl: 1000 mg ved vekt 35 - 70 kg, 1500 mg ved vekt > 70 kg

## Ivabradin ved hjertesvikt

Ivabradin er et medikament som hemmer I<sub>1</sub>-kanalen i sinusknuten og reduserer hjertefrekvensen. Det har ingen kjente andre farmakologiske effekter enn innvirkning på I<sub>1</sub>-kanaler i hjerte og kar, og i motsetning til betablokkere har det ingen innvirkning på hjertets kontraktilitet eller intraventrikulær ledning.

### Dokumentasjon

I en randomisert, dobbel-blind, placebokontrollert studie, «**Systolic heart failure treatment with the I<sub>1</sub> inhibitor ivabradine trial**» (SHIFT) (30), ble pasienter med symptomatisk hjertesvikt, ejsjonsfraksjon < 35 %, sinusrytme med hjertefrekvens > 70 slag/min og som hadde vært hospitalisert for hjertesvikt de siste 12 måneder randomisert til ivabradin titrert opp til en maksimal dose på 7,5 mg × 2 eller placebo. Det primære endepunktet var et sammenslått endepunkt av kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt. Totalt 6558 pasienter (3268 ivabradin, 3290 placebo) med gjennomsnittsalder 60,5 år, 24 % kvinner, gjennomsnittlig ejsjonsfraksjon 29 %, 75 % koronarsykdom og gjennomsnittlig

hjerterefrekvens 80 slag/min ble inkludert. 99 % av pasientene brukte betablokker, 92 % ACE-hemmere/ARB og 60 % aldosteronantagonist. I gruppen som fikk ivabradin var det som forventet et fall i hjerterefrekvens med ca. 10 slag/min etter 12 uker og 8 slag/min ved avslutning etter 22,9 måneder. Det ble observert en reduksjon av det primære endepunkt på 18 % med ivabradin vs. placebo (HR 0,83, 95 % KI 0,75-0,90,  $p < 0,0001$ ). Endepunktet ble hovedsakelig drevet av redusert antall sykehusinnleggelseser for hjertesvikt; 16 % i ivabradin gruppen vs. 21 % i placebogruppen (HR 0,74; 95 % KI 0,58-0,94,  $p < 0,04$ ), mens kardiovaskulær død ikke var signifikant forskjellig, 14 % i ivabradin gruppen vs. 15 % i placebo placebo (HR 0,91, 95 % KI 0,80-1,03,  $p < 0,092$ ). Det var også en bedring av venstre ventrikkelfunksjon og bedret livskvalitet etter behandling med ivabradin. Medikamentet var godt tolerert med færre bivirkninger enn ved placebo, bortsett fra symptomatisk bradykardi (5 % vs. 1 %) og lette synsforstyrrelser (3 % vs. 1 %).

Studien støtter opp om adekvat reduksjon av hjerterefrekvens som en målsetting hos pasienter med hjertesvikt. I denne studien var det en signifikant interaksjon med hjerterefrekvens, og det var kun gruppen med hjerterefrekvens over medianen (77 slag/min) som tilsynelatende hadde nytte av behandling.

I «**Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL-studien)**» (31) ble pasienter med kjent koronarsykdom og venstre ventrikkeldysfunksjon og ejectivesjonsfraksjon  $< 40$  % randomisert til ivabradin eller placebo. 10.917 pasienter med gjennomsnittsalder 65 år og gjennomsnittlig ejectivesjonsfraksjon 32 % ble inkludert. 87 % av pasientene brukte betablokkere, 89 % ACE-I/ARB og 30 % aldosteronantagonist. Det primære endepunktet var kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse for hjerteinfarkt eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt. Etter en oppfølgingstid på 19 måneder og en gjennomsnittsreduksjon av hjerterefrekvens på 6 slag/min i behandlingsgruppen fant man ingen effekt på det primære endepunktet, som forekom hos 15,4 % behandlet med ivabradin vs. 15,3 % etter behandling

med placebo (HR 1,00; 95 % KI 0,91 - 1,10,  $p = 0,94$ ). Det var heller ingen effekt på kardiovaskulær død, innleggelse for hjertesvikt eller nye hjerteinfarkter. I en prespesifisert subgruppeanalyse av pasienter med hjerterefrekvens over 70 slag/min så man heller ingen effekt av ivabradin på det primære endepunktet, men i denne gruppen observerte man en 36 % reduksjon av nye hjerteinfarkter hos pasienter behandlet med ivabradin. Det var ingen forskjell i antall uønskede hendelser.

*Kommentar:* Disse to studiene er vanskelig å tolke. Begge inkluderte pasienter med systolisk hjertesvikt, der hovedforskjellen var andel med koronarsykdom (73 % i SHIFT, 100 % i BEAUTIFUL), men effekt på utkomme var forskjellig. ESC gir en IIa-anbefaling med følgende tekst: «Should be considered to reduce the risk of heart failure hospitalization in patients in sinus rhythm with an EF  $\leq 35$  %, a heart rate remaining  $\geq 70$  bpm., and persisting symptoms (NYHA class II - IV) despite treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose below that), ACE inhibitor (or ARB), and an MRA (or ARB)». Det anbefales således at betablokkere titreres adekvat først, og det kan bemerkes at i SHIFT var gjennomsnittsdose av karvedilol ca. 25 mg/dag, bisoprolol 6,2 mg/dag og metoprolol succinat 90 mg/dag. 44 % hadde lavere dose, og kun 26 % brukte anbefalt måldose av betablokkere.

## Praktisk

Ivabradin (Procoralan®) kan forsøkes som tilleggsbehandling hos utvalgte pasienter med kronisk hjertesvikt der hvilefrekvens ikke er tilstrekkelig redusert (HR  $> 70$  slag/min) tross behandling med betablokker eller ved intoleranse for betablokker. Anbefalt startdose er 5 mg  $\times$  2 daglig. Etter to uker kan dosen økes til 7,5 mg  $\times$  2. Det tilstrebes en hvilepuls på 50-60 slag/min.

## Referanser

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the

- Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-1847.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:e240-327.
  3. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920-926.
  4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
  5. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974;23:105-111.
  6. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001;161:1717-1723.
  7. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
  8. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-828.
  9. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
  10. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.
  11. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
  12. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-865.
  13. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837-853.
  14. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-328.
  15. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007;30:2773-2778.
  16. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28-38.
  17. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326.
  18. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-1335.
  19. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-242.
  20. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-2257.
  21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
  22. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818-827.
  23. Waldum B, Westheim AS, Sandvik L, et al. Baseline anemia is not a predictor of all-cause mortality in outpatients with advanced heart failure or severe renal dysfunction. Results from the Norwegian Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:371-378.
  24. van Veldhuisen DJ, Anker SD, Ponikowski P, Macdougall IC. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:485-493.
  25. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2485-2489.
  26. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1872-1880.
  27. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1657-1665.
  28. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-2448.

29. 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;36:657-668.
30. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885.
31. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-816.