
Behandling av hjärtsvikt för bättre prognos och större livskvalitet

JOHAN LASSUS

Hjärtsvikt är ett kliniskt syndrom med varierande klinisk bild och etiologi. Ekokardiografi är centralt för diagnostiken. Trots att klassificeringen i systolisk och diastolisk hjärtsvikt utifrån ejektionsfraktionen kan kännas konstgjord, är indelningen kliniskt betydelsefull för behandlingen. Den farmakologiska behandlingen utgår från neurohumoral blockad genom inhibition av renin-angiotensin-aldosteron-axeln och det sympatiska nervsystemet. Denna behandlingsprincip har i flera studier konstaterats minska morbiditet och mortalitet hos patienter med hjärtsvikt. SGLT2-hämmarna, ursprungligen läkemedel för behandling av typ 2-diabetes, har konstaterats vara effektiva preparat och förbättra prognosen specifikt vid hjärtsvikt.

Däriigenom vilar den moderna behandlingen av hjärtsvikt på fyra grundpelare: ACE-hämmare, betablockerare, mineralokortikoidreceptorantagonister och SGLT2-hämmare. Sakubitril/valsartan är en kombinerad angiotensinreceptorblockerare och neprilysinhämmare och ersätter ACE-hämmare hos allt fler patienter med systolisk hjärtsvikt. Dessutom behövs oftast diuretika för att minska symtomen och behandla vätskeretention.

Hjärtsviktsbehandlingen är således polyfarmakologi och livslång. Detta medför en betydande utmaning för patienten, även ekonomiskt, och frågor kring behandlingsföljksamhet blir ofta aktuella. Patienten har en avgörande roll när det gäller egenvård, livsstilsrekommendationer, fysisk aktivitet och motion. Nyttan av effektiv samlad behandling ses i form av ett längre liv med god livskvalitet och minskade sjukvårdskostnader för samhället.

Inledning

Hjärtsvikt är ett syndrom som karakteriseras av nedsatt prestationsförmåga, trötthet och andnöd. Symtomen är på inget sätt specifika för hjärtsvikt utan kan vara mångahanda och dessutom variera i intensitet och över tid. Ekokardiografi är det centrala verktyget för att ställa diagnosen och att avgöra vilken typ av hjärtsvikt det är frågan om. Hjärtsvikt klassificeras som systolisk om vänster kammars ejektionsfraktion (left ventricular ejection fraction – LVEF) är nedsatt ($LVEF < 40\%$). Numera är den diastoliska hjärtsvikten med normal ($LVEF > 50\%$) eller nästan normal ($LVEF 40\text{--}50\%$) ejektionsfraktion den van-

ligaste formen av hjärtsvikt. Utredning av etiologin har förstås stor betydelse för möjligheterna att sätta in specifik behandling av den bakomliggande orsaken. Således bör stor vikt fästas vid diagnostiken, dels för att symtomatologin kan vara svårtolkad, dels för att en korrekt ställd diagnos och fastställd etiologi är av grundläggande betydelse för vidare handläggning av patienten.

Målet med behandlingen är att minska morbiditeten (besvärande symtom och behov av sjukhusvård) och mortaliteten. Hjärtsviktsbehandling med positiv effekt på morbiditet och mortalitet baserar sig på farmakologisk hämning av den neurohumorala responsen, framför allt renin-angiotensin-aldosteron-systemet och det autonoma sympatiska nervsystemet. Vid hjärtsvikt leder överaktivitet av dessa system, vars fysiologiska uppgift är att reglera hjärt- och kärlfunktioner, till kronisk belastning på cirkulationsorganet. SGLT2-hämmarna representerar en i sammanhanget helt ny kategori av läkemedel för behandling av hjärtsvikt.

SKRIBENTEN

Johan Lasso, MD, docent i kardiologi, specialist i inre medicin och kardiologi.
Överläkare i kardiologi vid Jorvs sjukhus,
Hjärt- och lungcentrum, HUS.

Modern hjärtsviktsbehandling omfattar ett mycket brett spektrum av läkemedel och syftar till att återställa den neurohumorala balansen och bibehålla hjärtats normala struktur och funktion. Även om neurohumoral obalans är karakteristiskt för alla typer av hjärtsvikt, är den prognostiska nyttan av behandlingen vetenskapligt dokumenterad främst vid systolisk hjärtsvikt. Större förståelse för och nya insikter i diastolisk hjärtsvikt med information om hjärtats struktur, funktion och metabolism kommer förhoppningsvis att leda till en behandlingsstrategi med väl belagd prognostisk effekt även hos dessa patienter. Ett genombrott har nyligen skett med SGLT2-hämmarna.

Ingrepp såsom myokardiell revaskularisering, klaffåtgärder eller pacemakerbehandling kommer inte att diskuteras, trots att dessa i vissa situationer är av central betydelse för att förbättra prognosen. Den icke-farmakologiska behandlingens (tabell 1) betydelse både för patienter med systolisk och för patienter med diastolisk hjärtsvikt kan inte nog poängteras. Att patienten själv tar ansvar för sin behandling, egenvården, innefattar regelbunden medicinering, livsstilsförändringar, fysisk aktivitet och motion har vid hjärtsvikt vetenskapligt dokumenterade positiva effekter på morbiditet och mortalitet.(1)

Hämning av renin-angiotensin-aldosteron-systemet

ACE-hämmare

ACE-hämmare är förstahandspreparat för behandling av hjärtsvikt och bör ordinerars till alla patienter med systolisk hjärtsvikt. (1) Behandling med ACE-hämmare minskar mortaliteten, men även behovet av sjukhusvård och hjärtsviktsrelaterade symtom, och förbättrar därigenom livskvaliteten.(2) ACE-hämmare rekommenderas även för patienter med diastolisk hjärtsvikt, trots att den positiva effekten på prognosen inte är lika stark som vid systolisk hjärtsvikt. Hämning av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) har blodtryckssänkande effekt och minskar den hypertrofiska och profibrotiska effekten av angiotensin II.

ACE-hämmare bör vidare ordinerars till patienter med nedsatt systolisk funktion (LVEF < 40–45 %) till exempel efter hjärtinfarkt, även utan manifest hjärtsvikt. ACE-hämmare skyddar vänster kammare från ”remodellering” och förhindrar eller fördröjer utvecklingen av klinisk symtomatisk hjärtsvikt.

ACE-hämmare påbörjas i liten dos och doseringen ökas stegvis till rekommenderad eller högsta tolererade dos. I öppenvården kan dosändring ske med 2–4 veckors mellanrum,

Tabell 1. Icke-farmakologisk behandling av hjärtsvikt.

Icke-farmakologisk rådgivning	Rekommendation
Fysisk aktivitet och motion	Regelbunden (gärna 20–30 minuter dagligen) fysisk aktivitet och anpassad träning. Både konditionsträning och muskelträning, om möjligt handledd individuell träning eller gruppträning.
Alkohol	Måttligt alkoholintag, undvik mer än motsvarande 1–2 standardglas per dag. Total abstinens rekommenderas vid alkoholkardiomyopati.
Rökning, droger	Rökstopp, avstå från användning av droger
Sömn	Regelbunden och tillräcklig sömn. Beakta eventuell sömnapné.
Vätske- och näringsintag	Undvik överdrivet vätskeintag (normalt räcker < 2–2,5 liter/dygn). Ge akt på situationer med dehydrering. Allsidig och tillräckligt näringsrik kost, med lågt saltintag (< 5g/dygn). Uppföljning av vikt (vätskeretention eller viktnedgång p.g.a. malnutrition eller kakexi).
Sexuell aktivitet	Möjlighet till sexuell aktivitet utifrån livssituation och symtombild, individuell rådgivning för att förebygga och lösa eventuella hinder relaterade till hjärtsvikt och hjärtläkemedel.
Vaccinationer	Vaccinering för influensa, pneumokocker och covid-19.

Den icke-farmakologiska behandlingen tas dock inte upp närmare i detalj i denna artikel, där fokus ligger på den farmakologiska behandlingen.

medan dosen kan ökas betydligt snabbare hos patienter i sjukhusvård. Vid varje doshöjning kontrolleras blodtryck, kreatininvärde och elektrolyter. En måttlig kreatininstegring (upp till 50 % från basvärde eller högst till 250 µmol/l) samt ett kaliumvärde på högst 5,5 mmol/l accepteras och bör inte leda till avbrott i medicineringen. Förändringar i kalium och kreatinivärden bör dock följas upp. Patienten bör informeras om behovet av regelbunden uppföljning samt de vanligaste biverkningarna av behandlingen (t.ex. hosta) och en liten risk för angioödem.

Angiotensinreceptorblockerare

Patienter intoleranta för ACE-hämmare (t.ex. hosta) kan ordinerar angiotensinreceptorblockerare (tabell 2). Dessa preparat hämmar också renin-angiotensin-axeln med en farmakologisk verkan lik ACE-hämmarna. I kliniska studier har dock effekten på de prognostiska resultatmåttarna varit något blygsammare än för ACE-hämmare. Möjligheten att byta till sakubitril/valsartan (se ARNI nedan) hos patienter med systolisk hjärtsvikt bör också beaktas.

Mineralokortikoidreceptorantagonister

Spironolakton (och eplerenon) är mineralokortikoidreceptorantagonister (MRA) som blockerar effekterna av bland annat aldosteron. Aldosteronnivåerna ökar vid hjärtsvikt till följd av både RAAS och sympatikusaktivering, och höga nivåer kan konstateras trots ACE-hämning och betablockad. Genom att blockera aldosteroneffekten minskar man de aldosteronmedierade profibrotiska effekterna på hjärtmuskeln och blodkärlen. Vidare har spironolakton en mild diuretisk effekt och är ett bra alternativ till patienter med tendens till hypokalemi till följd av andra diuretika.

Mineralokortikoidreceptorantagonister (MRA) har visat sig ha gynnsamma effekter på prognosen (mortalitet och vårdperioder på sjukhus) vid systolisk hjärtsvikt när de kombineras med ACE-hämmare och betablockerare. (3–5)

En obehaglig biverkning är gynekomasti (cirka 10 % av manliga användare). Eplerenon är ett aldosteronreceptorselektivt preparat och ger mer sällan gynekomasti. Däremot bör man vara medveten om risken för hyperkalemi med bägge preparaten och tänka på att de inte lämpar sig för patienter med eGFR lägre än 30 ml/min.

Betablockerare för behandling av hjärtsvikt

Aktivering av det sympatiska nervsystemet är en central mekanism vid utvecklingen av hjärtsvikt, och denna överaktivitet kan hindras med betablockerare. Behandling med betablockerare hämmar signaler från sympatikus, dämpar responsen på sympatikotoni och stresshormoner, såsom noradrenalin.

Betablockerare minskar mortaliteten hos patienter med hjärtsvikt med upp till en tredjedel. Orsaken är i första hand minskad risk för (fatale) arytmier. I kliniska studier noterades även färre sjukhusvistelser hos patienter som behandlades med betablockerare än patienter som behandlades med placebo. (6) Dessa resultat har återigen konstaterats främst hos patienter med systolisk hjärtsvikt eller nedsatt vänsterkammarmfunktion efter hjärtinfarkt. Därför bör alla patienter med nedsatt ejektionsfraktion (dvs. LVEF < 40 %) ordinerar betablockad, om ingen kontraindikation föreligger. (1) Doseringsintervallen presenteras i tabell 2.

Angiotensinreceptorblockerare och neprilysinhämmare (ARNI)

Betydelsen av neurohumoral modulering vid behandling av systolisk hjärtsvikt förstärks ytterligare av resultaten från studien Paradigm-HF. (7) Behandling med LCZ-696, en kemisk kombination av angiotensinreceptorblockeraren valsartan och neprilysinhämmaren sakubitril, minskade mortaliteten med 20 procent jämfört med ACE-hämmare. Behandling med sakubitril/valsartan resulterade även i både färre sjukhusvistelser och större symtomlindring. Neutral endopeptidas (NEP), det vill säga neprilysin, är ett enzym som deltar i nedbrytningen av vasoaktiva substanser, bland annat natriuretiska peptider, bradykinin och adrenomedullin. NEP-hämning leder till ökad aktivitet hos de ur patofysiologiskt perspektiv balanserande natriuretiska peptidsystemen med fördelaktiga kliniska följder för patienter med hjärtsvikt. En neprilysinhämmare måste alltid kombineras med effektiv RAAS-blockad för att undvika oönskade biverkningar av diverse andra vasoaktiva substanser, och därigenom finns enbart ett kombinationspreparat (ARNI) på marknaden.

De övertygande resultaten från studien Paradigm-HF har gett ARNI en central roll vid behandlingen av systolisk hjärtsvikt och rekommenderas av en del instanser som för-

stahandsval vid sidan om betablockerare och MRA. (8) Kostnadsfrågor och FPA:s ersättningskriterier begränsar i viss mån användningen av sakubitril/valsartan för behandling av systolisk hjärtsvikt i Finland.

SGLT2-hämmare

Ett stort intresse för SGLT2-hämmarna som preparat vid hjärtsvikt väcktes efter övertygande observationer från diabetesstudier, som visade att behandling med SGLT2-hämmare ledde till betydligt färre sjukhusvister till följd av hjärtsvikt. (9) Mekanismerna var då som nu inte helt klarlagda, men teorier finns kring diuretisk effekt, sänkt blodtryck

och förändrad myokardiell ämnesomsättning. Den första randomiserade studien bland hjärtsviktspatienter, DAPA-HF, visade slående resultat. Behandling med SGLT2-hämmaren dapagliflozin ledde till minskad kardiovaskulär mortalitet samt betydligt färre sjukhusvister hos patienter med systolisk hjärtsvikt. (10) En andra studie med SGLT2-hämmaren empagliflozin, Emperor-reduced, bekräftade de positiva effekterna vid systolisk hjärtsvikt. Resultaten var oberoende av om patienterna var diabetiker eller inte. (11) Båge studierna visade också att behandling med en SGLT2-hämmare har en skyddande effekt på njurfunktionen, vilket är ytterligare en viktig aspekt vid hjärtsvikt. (12) SGLT2-

Tabell 2. Dosering av läkemedel för behandling av hjärtsvikt.
(bearbetad efter referens 1 och Käypä Hoito Sydämen vajaatoiminta [Duodecim 2017])

Preparat	Ingångsdos	Behandlingsdos
RAAS-hämmare		
Enalapril	2,5 mg x 2	20–40 mg/dygn
Ramipril	1,25–2,5 mg x 1–2	10 mg/dygn
Lisinopril	2,5–5 mg x 1	20 mg/dygn
Perindopril	2,5 mg x1	5 mg
Candesartan	4 mg x 1	32 mg/dygn
Losartan	12,5–25 mg x 1	100–150 mg/dygn
Valsartan	40 mg x 1	320 mg/dygn
Betablockerare		
Bisoprolol	1,25 mg x 1–2	10 mg/dygn
Karvedilol	3,125–6,25 mg x 1–2	50 mg/dygn
Metoprolol	12,5–25 mg x 1–2	200 mg/dygn
MRA		
Spironolakton	12,5 mg x1	25–50 mg/dygn
Eplerenon	25 mg x 1	50 mg/dygn
SGLT2-hämmare		
Dapagliflozin	10 mg x 1	10 mg x 1
Empagliflozin	10 mg x 1	10 mg x 1
ARNI		
Sakubitril/valsartan	24/26 mg x 2 49/51mg x 2	97/103 mg x 2
Diuretika		
Furosemid	20–40 mg x 1	250–500 mg/dygn
HCTZ	12,5–25 mg x 1	50 mg/dygn
Indapamid	2,5 mg x 1	2,5 mg x 1
Metolazon	1,25 mg x 1	Max. 5 mg/dygn

hämmarnas nefroprotektiva effekt har kunnat konstateras även i studier på diabetiker och andra med (icke-diabetisk) njursjukdom.

Vid flertalet behandlingar med prognostisk betydelse är det svårt att för den enskilda patienten påvisa konkret effekt för sjukhusvister eller livslängd. Tvärtom kan lindriga symptom och god prestationsförmåga ge en känsla av tillfrisknande och väcka tveksamhet till behandlingens fortsatta nytta och nödvändighet. Det är därför viktigt att motivera patienten till kontinuerlig medicinering och poängtera att de eftersträlvade effekterna enbart nås med regelbunden och långsiktig behandling.

Övriga preparat

Digoxin spelar en allt mindre roll i dagens farmakologiska behandling av hjärtsvikt. Användningen inskränker sig i praktiken till behandling av för hög kammarfrekvens hos patienter med samtidigt förmaksflimmer eller hos patienter med systolisk hjärtsvikt och refraktära symptom trots ovan nämnda behandlingar. Hos patienter som står på digoxin rekommenderas mätning av digoxinkoncentrationen med en lämplig behandlingsnivå kring 0,7–1,0 ng/l.

Vericiguat är en löslig stimulator av guanylatcyklasreceptorn och verkar via kväveoxid-medierade mekanismer på endotelfunktionen. Studien Victoria jämförde vericiguat med placebo hos patienter med systolisk hjärtsvikt (LVEF < 45 %) och visade på en reduktion med 10 procent av det primära resultatmättet (kardiovaskulär mortalitet eller sjukhusvistelse p.g.a. förvärrad hjärtsvikt). Det positiva resultatet drevs främst av minskat antal sjukhusvister. (13) Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) godkände vericiguat (Verquvo®) för behandling av systolisk hjärtsvikt i maj 2021.

Omecamtiv mecarbil är en selektiv myosin-aktivator, som påverkar hjärtmuskelcellens kontraktion. I studien Galactic-HF kunde man se en liten men statistiskt signifikant reduktion i det primära resultatmättet (förvärrad hjärtsvikt eller kardiovaskulär mortalitet) vid behandling med omecamtiv mecarbil hos patienter med symptomatisk systolisk hjärtsvikt (LVEF < 35 %). Den kardiovaskulära mortaliteten skiljde sig inte mellan behandlingsgrupperna. (14)

Vilken roll vericiguat eller omecamtiv mecarbil kommer att få i den kliniska arsenalen för behandling av systolisk hjärtsvikt återstår att se.

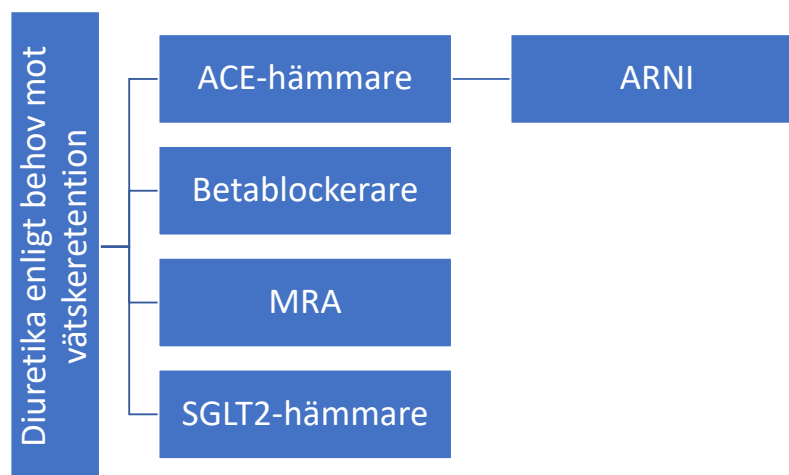
Behandling av diastolisk hjärtsvikt

Överlag har det varit sparsamt med vetenskapliga studier som påvisat positiv effekt på prognosen hos patienter med hjärtsvikt och normal EF (diastolisk hjärtsvikt). Blockad av RAAS har studerats intensivt, tyvärr med ganska neutrala resultat. (15) Ingen behandling har påvisats inverka mortaliteten, medan vissa studier antytt en effekt med färre sjukhusvister på grund av hjärtsvikt. Trots att den kliniska manifestationen har många likheter med systolisk hjärtsvikt, verkar patofysiologin vid diastolisk hjärtsvikt vara mångfacetterad och otillräckligt kartlagd. Patientmaterialet uppvisar många skillnader: högre medelålder, större andel kvinnor, mer hypertension och ofta ett flertal bakomliggande sjukdomar hos patienter med diastolisk hjärtsvikt. Trots att upp till hälften av patienterna har just denna typ av hjärtsvikt och mortaliteten är hög, ger de allmänna behandlingsriktlinjerna bara knapphändig vägledning i handläggningen.

Såsom vid systolisk hjärtsvikt används diuretika för att lindra symptomen och kontrollera vätskeretention. Målsättningen är också att effektivt behandla de bakomliggande kardiovaskulära och icke-kardiovaskulära sjukdomarna, där farmakologisk RAAS-blockad med fördel kan ingå. ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare är effektiva blodtrycksmediciner, och de positiva kardiovaskulära effekterna av dessa preparat är väl dokumenterade i olika sammanhang. Trots avsaknad av studier som visat förbättrad prognos specifikt hos patienter med diastolisk hjärtsvikt, rekommenderas ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare som förstahandspreparat.

Betablockerare är ofta indicerade då flertalet patienter har förmaksflimmer, antingen paroxysmalt eller kroniskt. Betablockerare är användbara både som antiarytmisk behandling för att upprätthålla sinusrytm och för kontroll av hjärtfrekvensen vid kroniskt förmaksflimmer. God frekvenskontroll är speciellt viktigt vid diastolisk hjärtsvikt. Vidare fungerar betablockerare som antiischemisk behandling hos patienter med kranskärslsjukdom. I studien Seniors förbättrade nebivolol, en betablockerare med vasodilaterande egenskaper, prognosen jämfört med placebo hos äldre (≥ 70 år) patienter med hjärtsvikt. Trots att majoriteten i studien led av systolisk hjärtsvikt, hade en tredjedel av patienterna i Seniores en LVEF under 35 procent, och den positiva effekten

Grundpelare vid behandling av systolisk hjärtsvikt



av nebivolol verkade vara oberoende av LVEF. (16) Övriga studier som skulle visa prognostisk nytta av betablockad vid diastolisk hjärtsvikt saknas.

Den antifibrotiska effekten av MRA borde i teorin medföra gynnsamma effekter också hos patienter med diastolisk hjärtsvikt. Trots att Topcat-studien med spironolakton vid diastolisk hjärtsvikt (LVEF > 45 %) var neutral, har resultaten debatterats flitigt eftersom en sekundär analys antydde att patientvalet kan ha spelat en avgörande roll för utfallet i studien. (17) Studien Paragon-HF undersökte effekten av ARNI hos patienter med diastolisk hjärtsvikt, men missade det primära resultatmålet med en hårsån och resultaten bedömdes som neutrala. (18)

”Absence of evidence is not evidence of absence” skrev Altman och Bland för över ett kvarts sekel sedan med hänvisning till vår tolkning av resultaten av randomiserade kliniska prövningar. (19) Varför har det varit så svårt att se någon tydlig positiv effekt på prognosen vid behandling av diastolisk hjärtsvikt? Saknar de studerade behandlingarna effekt eller har studierna bara varit oförmögna att påvisa effekt? Har patienterna som ingått i studierna verkligen haft diastolisk hjärtsvikt, då den centrala gemensamma nämnaren är en normal eller nästan normal ejektionsfraktion? Skiljer sig diastolisk hjärtsvikt så avgörande från systolisk hjärtsvikt att behandling som är effektiv för den ena inte är det för den andra?

Ett genombrott skedde dock nyligen genom studien Emperor-Preserved, där behandling

med SGLT2-hämmaren empagliflozin var effektivare än placebo avseende det primära resultatmålet (kardiovaskulär mortalitet och behov av sjukhusvård för hjärtsvikt). (20) Alla patienter i studien hade en LVEF lägre än 40 procent, och majoriteten stod även på RAAS-hämmare och betablockerare. Den positiva effekten nåddes i första hand genom färre sjukhusvistelser på grund av hjärtsvikt, medan ingen tydlig skillnad mellan grupperna observerades gällande kardiovaskulär mortalitet. Förhoppningsvis kan de positiva effekterna av SGLT2-hämmare hos patienter med diastolisk hjärtsvikt bekräftas i andra pågående studier.

Sammanfattning

Behandling av systolisk hjärtsvikt står på stadig vetenskaplig grund och förbättrar prognosen genom att minska mortaliteten, förhindra sjukhusvistelser och leda till bättre livskvalitet genom symtomlindring och bättre prestationsförmåga. Behandlingen syftar till effektiv neurohumoral blockad med tillägg av SGLT2-hämning, vars exakta kardiella mekanismer än så länge är okända. Diuretika används hos största delen av patienter med hjärtsvikt, men kan trappas ned om patienten förblir stabil.

Riktlinjerna för behandling av patienter med diastolisk hjärtsvikt är i stor utsträckning desamma. Det verkar troligt att SGLT2-hämmarna blir förstahandsval på grundval av vetenskapligt dokumenterad effekt av

behandlingen, men RAAS-hämmare och beta-blockerare har även i fortsättningen en central roll hos de flesta patienter med diastolisk hjärtsvikt. Då antalet och andelen patienter med diastolisk hjärtsvikt kontinuerligt ökar är fortsatta studier dock av avgörande betydelse för framtida behandling.

Läkemedelsbehandling av hjärtsvikt är alltid långvarig polyfarmaci, vilket ställer krav både på vårdgivare och på patienter för att upprätthålla en hög behandlingsfölsamhet. En fungerande vårdkedja stöder patienten i egenvården, även på de icke-farmakologiska behandlingsområdena.

Johan Lasso

johan.lassus@hus.fi

Bindningar: Arvode för föreläsningar och expertuppdrag: AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, RocheDiagnostics, ViforPharma.

Referenser

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA 1995 May 10;273(18):1450-1456.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999 Sep 2;341(10):709-717.
- Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovasc Drugs Ther 2001 Jan;15(1):79-87.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011 Jan 6;364(1):11-21.
- Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassel B, et al. Benefits of beta blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. BMJ 2013 Jan 16;346:f55.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014 Sep 11;371(11):993-1004.
- Thomas M, Maddox, James L, Januzzi, Larry A, Allen, Khadijah Brethett, Javed Butler, Leslie L. Davis, Gregg C. Fonarow, Nasrien E. Ibrahim, JoAnn Lindenfeld, Frederick A. Masoudi, Shweta R. Motiwala, Estefania Oliveros, J. Herbert Patterson, Mary Norine Walsh, Alan Wasserman, Clyde W. Yancy, Quentin R. Youmans. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. JACC 2021 (77); 6, pp 772-810,
- Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, Bauersachs J, Anker SD, Ray R, Çavuşoğlu Y, Polovina M, Metra M, Ambrosio G, Prasad K, Seferović J, Jhund PS, Dattilo G, Čelutkienė J, Piepoli M, Moura B, Chioncel O, Ben Gal T, Heymans S, de Boer RA, Jaarsma T, Hill L, Lopatin Y, Lyon AR, Ponikowski P, Lainščak M, Jankowska E, Mueller C, Cosentino F, Lund L, Filippatos GS, Ruschitzka F, Coats AJS, Rosano GMC. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020 Sep;22(9):1495-1503. doi: 10.1002/ejhf.1954. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32618086.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bøhlhåvek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Böchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiere E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020 Sep 19;396(10254):819-829. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9. Epub 2020 Aug 30. PMID: 32877652.
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM; VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):1883-1893.
- Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sørensen T, Böhm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlström U, Echeverria LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Li J, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramires FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Varin C, Honarpour N, Abbasi SA, Malik FI, Kurtz CE; GALACTIC-HF Investigators. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. N Engl J Med. 2021 Jan 14;384(2):105-116.
- Martin N, Manoharan K, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. Cochrane Database Syst Rev. 2021 May 22;5(5):CD012721. doi:10.1002/14651858.CD012721.
- van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Flather MD; SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2009 Jun 9;53(23):2150-8.
- Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Heitner JF, Lewis EF, O'Meara E, Rouleau JL, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, McKinlay SM, Pitt B. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. Circulation. 2015 Jan 6;131(1):34-42.

-
- 18 Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Dünken HD, Gonçalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1609-1620.
- 19 Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ*. 1995 Aug 19;311(7003):485.
- 20 Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.

Summary

Treatment of heart failure for improved prognosis and quality of life.

The pharmacological triad of ACEi, beta-blocker and MRA has recently been complemented by the SGLT2 inhibitors, which now form the “fabulous four” to effectively reduce morbidity and mortality in the treatment of HFrEF. The ARNI sacubitril/valsartan may replace the ACEi to further optimize efficacy. Diuretics are used in most patients to manage congestion and fluid retention but may be tapered in asymptomatic patients with euvoolemia.

Although the effect on morbidity and mortality is not well established, management of HFpEF are based on similar principles. While sacubitril/valsartan is not yet approved for HFpEF, a recent breakthrough with SGLT2 inhibitors provides first evidence of a therapy with proven beneficial effects in patients with HFpEF