



UMEÅ UNIVERSITET

Vilken evidens finns för standardbehandling av hjärtsvikt till äldre?

– En litteraturstudie

Antonia Vestin

Examensarbete, 15 hp

Receptarieprogrammet, 180 hp

Rapporten godkänd: VT 2018

Handledare: Helena Norberg, Examinator: David Andersson

Sammanfattning

Inledning: Hjärtsvikt är ett allvarligt tillstånd med en dödlighet på 5-10% per år vid mild hjärtsvikt och en dödlighet på mer än 40-50% per år bland de mest sjuka. Cirka 250 000 personer lider av hjärtsvikt i Sverige idag och lika många uppskattas ha asymtomatisk hjärtsvikt. Denna folksjukdom ökar markant med stigande ålder och medelåldern hos hjärtsviktspatienter är ca 75 år. Hjärtsvikt är även den vanligaste orsaken till sjukhusinläggning hos patienter över 65 år. Även fast hjärtsvikt till största del drabbar sköra äldre, saknas randomiserade och kontrollerade studier som mer specifikt riktar in sig mot den äldre populationen.

Syfte: Att undersöka vilken evidens som finns för standardbehandling av hjärtsvikt till äldre.

Metod: Litteraturstudien granskar 12 artiklar, varav åtta randomiserade kliniska studier och tre post hoc analyser. Artiklarna söktes i databasen PubMed mellan 180206–180207 och de valda artiklarna genomgick ett urval i tre steg.

Resultat: Medelåldern i två studier gjorda på ACE-hämmare var 60.1 år respektive 71 år. Båda studierna visade att ACE-hämmare signifikant minskade risken för mortalitet och morbiditet. Medelåldern i studierna som undersökt angiotensinreceptorblockerare (ARB) var 73.5 år respektive 71.4 år. En studie hade en inklusionsålder på 65 år och 70 % av studiedeltagarna ≥ 70 år. Studien visade att losartan var överlägsen kaptopril i reduktion av total mortalitet medan uppföljningsstudien konstaterade att det inte fanns någon signifikant skillnad mellan preparaten. Uppföljningsstudien hade en inklusionsålder på 60 år och 85 % var över 65 år. En post hoc analys visade att behandling med ARB var effektivt i ålderskategorierna 60-69, 70-79 och ≥ 80 år. Medelåldern i studierna som undersökt betablockerare var 61 år respektive 64 år och båda exkluderade patienter över 80 år. Studierna visade att betablockerare reducerade mortalitet och morbiditet och att det inte fanns någon ökad risk hos patienter ≥ 69.4 år. En post hoc analys visade att patientgruppen 65 år och uppåt i högre grad gynnades av betablockad. Ingen statistiskt signifikant effekt visades hos patienter över 75 år. Medelåldern i studierna gjorda på mineralkortikoidreceptorantagonister (MRA) var 65 år respektive 68.7 år. Studierna visade att MRA minskade risken för död och sjukhusinläggning och en post hoc analys konstaterade att effekten var lika bra hos patienter ≥ 75 år (medelålder 79 år).

Diskussion: ACE-hämmare är indicerat redan vid asymtomatisk hjärtsvikt men evidensen för behandling av äldre patienter är låg. En studie som undersökt ACE-hämmare hade visserligen en medelålder på 71 år men resultaten baserades endast på 102 personer. Vid intolerans mot ACE-hämmare rekommenderas istället ARB. Här finns flera studier som visat att äldre är representerade och behandlingsrekommendationerna är därmed baserade på en äldre population. ARB innebär en minskad risk för morbiditet hos äldre med hjärtsvikt. Betablockerare sätts in vid symtomgivande hjärtsvikt, NYHA II. Studier har visat att patienter över 65 år har lika god, eller bättre effekt av betablockerare. Detta stöds också av en meta-analys som studerat effekten av betablockerare hos äldre. MRA rekommenderas vid kvarvarande symptom trots behandling med ACE-hämmare och betablockerare. Sammantaget finns evidens som pekar mot att äldre gynnas av tillägg av MRA, förutsatt att noggrann monitorering av njurfunktion och serumkalium sker. Exklusionskriterier i studierna begränsar urvalet och leder till populationsbias, där yngre och friskare personer väljs ut i första hand.

Slutsats: Den evidens som finns pekar mot att standardbehandling av hjärtsvikt har en god effekt oberoende ålder, men med varierad grad av evidens för de olika substanserna. Det är dock svårt att dra en säker slutsats på grund av att många äldre, och framförallt sjuka äldre, exkluderas från studierna p.g.a. alltför strikta kriterier, varför generaliserbarheten av resultaten upplevs bristfällig.

Nyckelord: Hjärtsvikt, äldre, evidens, ACE-hämmare, betablockerare

Förkortningslista

ACE – Angiotensin-converting enzyme

ARB – Angiotensinreceptorblockerare

AT-receptor – Angiotensinreceptor-receptor

BMI – Body mass index

CIBIS-II – Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II

CONSENSUS – Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study

CV – Kardiovaskulär

CRT/CRT-D – Cardiac resynchronization therapy/Cardiac Resynchronization Therapy
Defibrillation

EF – Ejektionsfraktion

ELITE – Evaluation of Losartan in The Elderly

ELITE-II – Evaluation of Losartan in The Elderly II

EMPHASIS-HF – Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in
Heart Failure

HF – Hjärtsvikt

HFmrEF – Hjärtsvikt med “mid-range” ejektionsfraktion, 40-49 %

HFpEF – Hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion, >50 %

HFrEF – Hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion, <40 %

HR – Hazard ratio

KI – Konfidensintervall

MERIT-HF – Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart
Failure

MRA – Mineralkortikoidreceptorantagonist

NA – Noradrenalin

NYHA – New York Heart Association

QRS – Q-, R- och S-våg

RAAS – Renin-angiotensin-aldosteron systemet

RALES – Randomized Aldactone Evaluation Study

RCT – Randomiserad kontrollerad studie

RR – Relativ risk

SOLVD – Studies of Left Ventricular Dysfunction

Introduktion

Prognosen för hjärtsvikt kan jämföras med prognosen för många vanliga cancersjukdomar. Hjärtsvikt är ett allvarligt tillstånd med en dödlighet på 5-10% per år vid mild hjärtsvikt och ända upp till 40-50% per år bland de mest sjuka (1). Långvarig kronisk hjärtsvikt medför inte bara typiska symtom som andfåddhet, trötthet och ödem som resultat av vätskeretention, utan påverkar också många olika organfunktioner med ökad trötthet och nedsatt livskvalitet som följd (2).

Hjärtsvikt är ett kliniskt syndrom som orsakas av att hjärtats pumpförmåga, på grund av sviktande hjärtmuskelfunktion, inte orkar försörja kroppens vävnader med tillräcklig mängd blod. Det blod som inte pumpas ut av hjärtat "läcker" istället tillbaka till tillförande vener med ökat ventryck som följd. När hjärtat inte förmår pumpa ut tillräckligt med blod, med minskad hjärtminutvolym som följd, försöker kroppen istället att kompensera detta med olika neurohormonella mekanismer. Dessa kompensationsmekanismer upprätthåller till en början tillräcklig hjärtminutvolym men vid långvarig aktivering gör det mer skada än nytta (3-5).

Renin-angiotensin-aldosteron-aktivering (RAAS-aktivering) sker i njurarna som svar på bland annat minskad njurgenomblödning och sänkt blodtryck. Aktiveringen av angiotensin II höjer blodtrycket genom kärlkonstriktion och ökad aldosteronproduktion vilket resulterar i ökad salt- och vätskeretention och vidare ökad blodvolym. Hypofysen svarar också på det sjunkande blodtrycket och den minskade minutvolymen genom insöndring av antidiuretiskt hormon vilket har till uppgift att, som namnet antyder, spara på vatten genom ytterligare vätskeretention i njurarna. Det sker även en sympatikusaktivering vilket medför ökade nivåer av signalsubstanserna noradrenalin (NA) och adrenalin. Dessa hormoner stimulerar myokardiet via B-receptorer på hjärtmuskeln till ökad hjärtfrekvens och kontraktionskraft för att förbättra hjärtminutvolymen. Hormonerna påverkar även njurarnas reninutsöndring. Detta ligger till grund för de symtom som hjärtsvikt ger, och det är dessa mekanismer man försöker motarbeta med hjälp av läkemedelsbehandling (4, 5).

Hjärtsvikten karaktäriseras av vänster- och högerkammardysfunktion. Vid vänsterkammardysfunktion sviktat kammarens förmåga att upprätthålla tillräcklig hjärtminutvolym. Istället stiger trycket bakåt i lungkretsloppets vener och kapillärer vilket ger symtom som tryck över bröstet, hosta och dyspné. Vid svårare svikt stiger trycket så pass mycket att vatten tillslut pressas ut i lungornas alveoler vilket resulterar i försämrat gasutbyte och i värsta fall också livshotande lungödem (5).

Vid högerkammarsvikt får man istället symtom orsakade av stas i systemvenerna då höger kammare inte förmår pumpa ut det blod som kommer in från hålvenerna till lungkretsloppet för syresättning. Trycket stiger bakåt i systemvenerna och vätska trängs istället ut i kroppens vävnader och orsakar ödem i bland annat fötter, ben, lever och bukhåla (ascites). I och med blodets försämrade syresättning uppstår även symtom som trötthet och tillslut vid svårare svikt, cyanos (5). Isolerad högerkammardysfunktion är dock sällan förekommande (förutom vid vissa sjukdomar) utan är ofta ett resultat av en sviktande vänsterkammare (3).

Hjärtsvikt orsakas av antingen systolisk dysfunktion, diastolisk dysfunktion eller en kombination av båda (1). Med systolisk dysfunktion menas att kammarens förmåga att pumpa ut blod i aorta under systole är försämrat. Ett sätt att mäta detta på är att med hjälp av ekokardiografi räkna ut/uppskatta ejektionsfraktionen (EF) eller left ventricular ejection fraction (LVEF) som det också kallas. Denna anger i procent förhållandet mellan den mängd blod som pumpas ut under systole i förhållande till total mängd blod i slutet av diastole (6, 5). En ejektionsfraktion på <40 % indikerar hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion och kallas också för hjärtsvikt med reducerad EF (HFrEF) (7, 8).

Vid diastolisk dysfunktion fylls inte hjärtats kammare på med blod på ett korrekt sätt under diastole på grund av nedsatt compliance (eftergivlighet) i hjärtmuskulaturen. Diastolisk dysfunktion utan nedsatt ejektionsfraktion (>50 %) kallas också för hjärtsvikt med bevarad EF (HFpEF) (6-8). Hjärtsviktpatienter som ligger mellan dessa två spann (40-49 %) ligger således i en gråzon vilket kallas hjärtsvikt med ” mid range” EF (HFmrEF). Varför man hellre förklarar systolisk och diastolisk hjärtsvikt med EF handlar om att systolisk samt diastolisk dysfunktion inte är enskilda fenomen i sig utan samexisterar ofta (8).

De absolut vanligaste orsakerna till systolisk/diastolisk dysfunktion och hjärtsvikt är ischemisk hjärtsjukdom och hypertoni, där ischemisk hjärtsjukdom med eller utan bakomliggande hjärtinfarkt är den klart dominerande orsaken (ca 50-75 % av alla hjärtsvikter). Andra orsaker till hjärtsvikt är olika typer av hjärtmuskelsjukdomar (kardiomyopater), klaffel, diabetes och hög alkoholförbrukning (1, 9). Att identifiera de orsaker som ligger till grund för hjärtsvikt är av stor betydelse då val av terapi (farmakologisk, icke farmakologisk och operativa ingrepp) kan skilja sig åt beroende på bakomliggande sjukdomsbild (8).

Hjärtsvikt delas in i fyra funktionella klasser enligt New York Heart Association (NYHA) och graderna baseras på den kliniska bilden (Tabell 1). Denna klassificering ligger till grund för den s.k. behandlingstrappan (Tabell 2) som illustrerar vilken behandling som ska sättas in vid olika NYHA-klasser (1, 7). Målet med den medicinska behandlingen är bland annat att minska patientens symtom på hjärtsvikt och öka livskvalitén samt minska risken för död och sjuklighet.

Tabell 1. Funktionsklassificering enligt New York Heart Association (NYHA) (7).

Grad	Klinisk bild
NYHA I	<ul style="list-style-type: none"> • Nedsatt hjärtfunktion utan symtom.
NYHA II	<ul style="list-style-type: none"> • Lätt hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet endast vid uttalad fysisk aktivitet.
NYHA III	<ul style="list-style-type: none"> • Måttlig hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet vid lätt till måttlig fysisk aktivitet. • Klassen delas upp i IIIa och IIIb beroende på om patienten klarar av att gå > 200 m på plan mark utan besvär eller inte.
NYHA IV	<ul style="list-style-type: none"> • Svår hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet redan i vila. • Symtomökning vid minsta ansträngning. Patienten är oftast sängbunden.

Den farmakologiska standardbehandlingen vid *systolisk* vänsterkammardysfunktion (EF < 40 %) består av en kombinationsbehandling med ACE-hämmare (angiotensin-converting enzyme) eller angiotensinreceptorblockerare (ARB), betablockerare och mineralkortikoidreceptorantagonister (MRA) (Tabell 2). Alla dessa hämmar aktiveringen av de neurohormonella systemen (7).

Tabell 2. Behandling av hjärtsvikt beroende på svårighetsgrad enligt funktionsklassificeringen NYHA. För NYHA II och III tas varje behandling i turordning med översta alternativet först (7).

NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
<ul style="list-style-type: none"> - ACE-hämmare, vid intolerans ges ARB - Betablockerare (från NYHA I vid infarkt) - Diuretika vid behov 			
		<ul style="list-style-type: none"> - MRA - CRT/CRT-D (EF <35 %, QRS >120 ms, vänster grenblock) - Ivabradin (EF <35 %, sinusrytm, >70-75 slag/minut) 	
		<ul style="list-style-type: none"> - Digoxin (vid flimmer och sinusrytm) - Avancerad behandling (inotropi, hjulppump, transplantation) - Palliativ vård 	

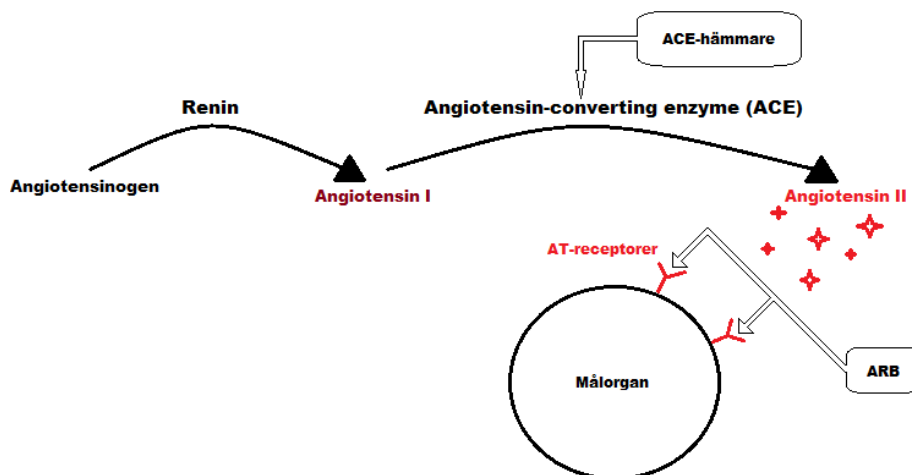
ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensinreceptorblockerare; MRA, mineralokortikoidreceptorantagonist; CRT/CRT-D, cardiac resynchronization therapy; EF, ejectionsfraktion; QRS, Q-, R- och S-våg.

ACE-hämmare

ACE-hämmarna hämmar det enzym (angiotensin-converting enzyme) som omvandlar angiotensin I till angiotensin II (Figur 1). Angiotensin II är i sig en vasokonstriktor och stimulerar via AT-receptorer bl.a. vasokonstriktion, noradrenalinfrisättning och vidare sympatikuspåslag, reabsorption av natrium i njurarna, utsöndring av aldosteron samt tillväxt av hjärt- och kärlceller (hypertrofi) (4). Genom att hämma ACE åstadkoms kärldilatation, ökad urinutsöndring och avlastande effekter på hjärtat. ACE-hämmare rekommenderas från NYHA I och behandling ska ges med de substanser som i randomiserade studier visat effekt, nämligen ramipril, enalapril, kaptopril och lisinopril (7, 10).

ARB

ARB är godkända som ett alternativ till ACE-hämmarna om man inte tolererar dessa (främst p.g.a. rethosta). ARB är antagonister vid de AT-receptorer som angiotensin II verkar vid och har därmed liknande effekter som ACE-hämmarna (Figur 1). Här finns tre preparat som visat effekt på hjärtsvikt; kandesartan, valsartan och losartan (4, 7, 10). Varför läkemedlet inte rekommenderas som förstahandsalternativ beror på att det inte finns lika stark evidens för att dessa minskar dödlighet hos patienter med hjärtsvikt (8).



Figur 1. Schematisk bild över RAAS-aktivering och vart ACE-hämmare samt ARB utövar sin effekt. ARB, angiotensinreceptorblockerare; AT-receptorer, angiotensinreceptorer.

Betablockerare

Betablockerare är selektiva antagonisterna vid betareceptorer vilka hämmar effekten av signalsubstanserna NA och adrenalin på bland annat hjärtat. Resultatet innebär sänkt hjärtfrekvens och mindre belastning för hjärtat. Betablockerare hindrar också NA från att stimulera njuren till att utsöndra renin och på så vis motverkas också RAAS (4, 7). Betablockerare ska ges till alla från NYHA II och även till de med NYHA I efter genomgången hjärtinfarkt och behandlingseffekt har visat sig hos metoprolol, bisoprolol och karvedilol (7, 10).

MRA

MRA eller aldosteronantagonister som den också kallas, är indicerat från NYHA II och uppåt och de godkända substanserna för behandling av hjärtsvikt är spironolakton och eplerenon (7, 10). MRA verkar via en kompetitiv hämning av aldosteron och är därför något vätskedrivande då läkemedlet inhiberar natrium/kalium-utbytet i njurarna. Eftersom att aldosteronutsöndring inte bara stimuleras av angiotensin II kommer nivåerna av aldosteron med tiden öka i kroppen igen trots behandling med ACE-hämmare/ARB. Då MRA blockerar receptorer för aldosteron hämmas effekterna av aldosteron på receptornivå (4). MRA sätts in efter initial behandling med ACE-hämmare och betablockerare, då symtom fortfarande finns kvar (7). Kombinationsbehandling med MRA och ACE-hämmare alt. ARB innebär alltid en ökad risk för hyperkalemi och stigande kreatininvärden varför kontroll och uppföljning är viktigt (10).

Vid *diastolisk* svikt (EF \geq 50 % och EF 40-49 %) är kunskapen för läkemedelsbehandling av hjärtsvikt bristfällig (1, 7, 8), ändå visar studier på att ca 35-40% av sjukhusvårdade patienter med hjärtsvikt har bevarad EF (1). Denna nedsättning av pumpförmågan är vanligare hos äldre och verkar till större del bero på hypertoni och förmaksflimmer snarare än hjärtinfarkt (1, 8). Här bör behandling riktas in på kardiiovaskulär och icke kardiiovaskulär komorbiditet (7, 8), vilket ofta innebär att patienter behandlas med samma typ av läkemedel som vid HFrEF trots svag evidens (7).

Hjärtsvikt drabbar äldre

Cirka 250 000 personer lider av hjärtsvikt i Sverige idag och lika många uppskattas ha asymtomatisk hjärtsvikt (NYHA I). Denna folksjukdom ökar markant med stigande ålder (Tabell 3) och medelåldern hos hjärtsviktspatienter är ca 75 år (1, 11), man uppskattar även att ca 10 % av personer över 70 år lider av symtomgivande hjärtsvikt (8). Enligt en svensk studie från 2010 visade det sig att mer än 90 % av alla patienter med hjärtsvikt var 60 år eller äldre (12). Som om inte det vore nog är hjärtsvikt den vanligaste orsaken till sjukhusinläggning hos patienter över 65 år (7).

Tabell 3. Förekomst av hjärtsvikt i olika ålderskategorier i Stockholm 2010. Omarbetad från (12)

Ålder	Prevalens %
40 – 49	0.2
50 – 59	0.9
60 – 69	2.3
70 – 79	6.9
80 – 89	19.5
\geq 90	29.7
Totalt	1.7

Hjärtsviktsbehandling innebär ofta att flera olika läkemedel kombineras. Här finns jämfört med yngre, viktiga aspekter att ta hänsyn till innan man initierar behandling till äldre:

- Förekomst av samexisterande sjukdomar vilket kan komplicera bilden och påverka läkemedelsbehandlingen.

- Äldre tar i snitt fler läkemedel jämfört med yngre, s.k. polyfarmaci, vilket ökar risken för negativa interaktioner läkemedel emellan.
- Med ökad ålder förändras kroppens känslighet för läkemedel i.o.m. det naturliga åldrandet. Reglering av blodtryck försämras och njurarnas känslighet ökar i takt med att funktionen avtar (13).

Även fast hjärtsvikt till största del drabbar sköra äldre, saknas randomiserade och kontrollerade studier som mer specifikt riktar in sig mot den äldre populationen. I många av de kliniska studier som ligger till grund för dagens behandlingsrekommendationer exkluderas många äldre just på grund av ålder, men även via exklusionskriterier i studierna som helt enkelt inte gynnar den äldre populationen som då utesluts (14). Resultatet av detta blir att studierna tappar extern validitet, vilket kan sluta med att behandlingsrekommendationer inte enkelt kan överföras till den äldre populationen utan risk för felbehandling (15). Enligt Komajda M et al. sker en ganska omfattande underbehandling till äldre patienter med hjärtsvikt, och när behandling ges är det ofta doser som ligger under doserna som i vetenskaplig litteratur visat effekt (16).

Syfte

Att undersöka vilken evidens som finns för standardbehandling av hjärtsvikt till äldre.

Frågeställningar

- Vilken evidens finns för ACE-hämmare vid hjärtsvikt hos äldre?
- Vilken evidens finns för ARB vid hjärtsvikt hos äldre?
- Vilken evidens finns för betablockerare vid hjärtsvikt hos äldre?
- Vilken evidens finns för MRA vid hjärtsvikt hos äldre?

Metod

För att besvara syftet gjordes en litteraturstudie. Litteraturen söktes i databasen PubMed mellan 180206-180207 med sökord enligt tabell 3. Fokus låg på de substanser som i vetenskapliga studier visat bäst evidens för hjärtsviktsbehandling och som behandlingsrekommendationerna grundar sig på, nämligen enalapril, ramipril, kandesartan, losartan, metoprolol, bisoprolol, spironolakton och eplerenon (10). I första hand söktes studier gjorda på äldre och i andra hand söktes större fas III studier som gjorts inom området.

Inklusionskriterier som legat till grund för sökningarna är kliniska studier på svenska eller engelska, som mätt mortalitet/morbiditet vid hjärtsvikt. Studierna ska ha berört en eller flera av de läkemedel som ingår i standardbehandlingen av hjärtsvikt och studiepopulationen diagnostiserats med kronisk hjärtsvikt. Studier som behandlat akut hjärtsvikt samt nydebuterad hjärtsvikt efter genomgången hjärtinfarkt exkluderades.

De träffar som sökningen gav genomgick ett urval i tre steg där titel, abstrakt och sist fulltext lästes igenom (Tabell 4). Urval 1 bestod av att välja ut relevanta artiklar utifrån titel. De titlar som verkade svara till syftet gick vidare till urval 2 där abstrakt lästes. Här exkluderades de studier som inte uppfyllde inklusionskriterierna. De artiklar som valdes bort efter att ha läst fulltext var de som ansågs mindre relevanta i förhållande till övriga artiklar i detta urvalssteg. Med mindre relevant menas att informationen om äldre varit bristfällig och att studiepopulationen varit yngre. Med mindre relevant menas också att innehållet saknade tydlig koppling till standardbehandlingen av hjärtsvikt.

Tabell 4. Sammanställning av sökningar gjorda i PubMed.

Datum	Sökord	Filter	Antal träffar	Urval 1	Urval 2	Urval 3	Valda referenser
180206	((("Heart Failure/drug therapy"[Mesh]) AND "Heart Failure/mortality"[Mesh])) AND "Enalapril"[Mesh]	Clinical Trial, English	70	8	2	2	17, 18
180206	((("Heart Failure"[Mesh]) OR "Heart Failure/drug therapy"[Mesh])) AND "Treatment Outcome"[Mesh] AND "candesartan" [Supplementary Concept])	Clinical Trial, English	28	5	5	2	21
180206	((("Heart Failure"[Mesh]) OR "Heart Failure/drug therapy"[Mesh])) AND "Losartan"[Mesh] AND "Aged"[Mesh]	Clinical Trial, English	51	5	3	2	19, 20
180207	("Metoprolol"[Mesh]) AND ((("Heart Failure/drug therapy"[Mesh]) AND ("Heart Failure/mortality"[Mesh])))	Clinical Trial, English	36	9	3	3	23, 24, 25
180207	((("Heart Failure"[MeSH]) OR "Heart Failure/drug therapy"[MeSH])) AND "Aged"[Mesh] AND "Bisoprolol"[Mesh]	Clinical Trial, English	47	10	3	2	22
180207	((("Heart Failure"[Mesh]) OR "Heart Failure/drug therapy"[Mesh])) AND "Aged"[Mesh] AND "Spironolactone"[Mesh]	Clinical Trial, English	115	13	3	2	26
180207	((("Heart Failure"[Mesh]) OR "Heart Failure/drug therapy"[Mesh])) AND "Aged"[Mesh] AND "eplerenone" [Supplementary Concept]	Clinical Trial, English	31	5	3	2	27, 28

Resultat

Totalt 12 artiklar ligger till grund för resultatet. Av dessa är åtta randomiserade, placebo-kontrollerade och blindade studier, övriga tre är post hoc studier som analyserat specifika åldersgrupper från större RCT-studier vad avser effekt och säkerhet. Nedan följer en mer ingående presentation av de studier som litteratursökningen gav upphov till.

ACE-hämmare

Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) (17)

CONSENSUS-studien var en randomiserad, placebo-kontrollerad och dubbelblindad studie från 1987 vars syfte var att studera enalapriils effekt på mortalitet i kombination med övrig hjärtsviktsmedicinering hos patienter med allvarlig hjärtsvikt. Patienter som ingick i studien hade diagnosen hjärtsvikt (NYHA IV) baserat på symtom och kliniska tecken. Utöver detta skulle patienterna ha en viss grad av hjärtförstoring. Exklusionskriterier var bl.a. hemodynamiskt viktig aorta- eller mitralklaffförträngning, nyligen genomgången hjärtinfarkt, instabil angina pectoris, högerkammarsvikt p.g.a. lungsjukdom och serumkeratininnivåer >300 µmol/L.

253 patienter randomiserades till enalapril (n = 127) eller matchande placebo (n = 126) från totalt 35 center Sverige, Norge och Finland. Startdos enalapril var 5 mg två gånger dagligen för att ökas till 10 mg två gånger dagligen efter en vecka. Beroende på kliniskt svar kunde en maxdos på 20 mg två gånger dagligen ges. Det primära utfallsmåttet var död efter 6 månader och sekundära utfallsmått var 12-månadersmortalitet. Studien avslutades i förtid då man visade en betydande positiv effekt med enalapril vilket innebar att 6-månadersuppföljningen gjordes på 194 patienter och 12-månadersuppföljningen på 102 patienter.

Medelålder i studiepopulationen var 71 år och vid 6-månadersuppföljningen hade 44 % i placebogruppen vs 26 % i enalaprilgruppen dött, en signifikant riskreducering på 40 % (P = 0.002). Motsvarande riskreducering vid 12-månadersuppföljningen var 31 % (P = 0.001). Vid studiens slut hade totalt 54 % i placebogruppen vs 39 % i enalaprilgruppen dött (RR 27 %; P = 0.003).

Författarnas slutsats var att enalapril, som tillägg till övrig konventionell terapi, är associerat med en lägre mortalitet hos patienter med allvarlig hjärtsvikt. Detta på grund av en minskad dödlighet i förvärrad hjärtsvikt.

Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure (SOLVD) (18)

SOLVD-studien från 1991 var en randomiserad, placebo-kontrollerad och dubbelblindad studie vars syfte var att studera effekten av enalapril på mortalitet och morbiditet hos patienter med hjärtsvikt. Hjärtsviktpatienterna hade EF ≤0.35 och fick ta andra läkemedel för sin hjärtsvikt förutom ACE-hämmare. Exklusionskriterier var bl.a. de över 80 år, samsjuklighet med bland annat instabil angina pectoris, nyligen genomgången hjärtinfarkt, samtida lungsjukdomar, serumkeratininnivåer >177 µmol/L och samsjuklighet som på något sätt kunde förkorta överlevnaden eller hindra medverkan i studien.

Totalt deltog 2569 patienter från 23 center i USA, Kanada och Belgien vilka randomiserades till antingen enalapril (n = 1285) eller matchande placebo (n = 1284). Behandling med enalapril startades med doser om 2.5 mg eller 5 mg två gånger dagligen beroende på patientens kliniska tillstånd och titrerades upp till maxdos på 10 mg två gånger dagligen förutsatt att patienten inte fick symptomgivande hypotension eller

förvärrad njurfunktion. Patienterna följdes upp efter 2 veckor, 6 veckor, 4 månader och sedan var fjärde månad fram till studiens slut. Uppföljning skedde i snitt 41.4 månader.

Medelåldern i studiepopulationen var 61 år. Resultaten visade att enalapril hade störst effekt på mortalitet under studiens första 24 månader för att sedan avta något. Vid studiens slut hade totalt 510 patienter dött i placebogrupperna jämfört med 452 i enalaprilgruppen, en signifikant riskreduktion på 16 % (95 % KI 5 – 26 %; $P = <0.0036$). 736 patienter i placebogrupperna dog eller lades in på sjukhus p.g.a. försämrad hjärtsvikt jämfört med 613 i enalaprilgruppen, en signifikant riskreduktion på 26 % (95 % KI 18 – 34 %; $P = <0.0001$).

Slutsatsen som drogs var att enalapril, som tillägg till övrig konventionell terapi, signifikant reducerar mortalitet och sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt hos patienter med symptomgivande hjärtsvikt och låg EF.

Angiotensinreceptorblockerare

Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) (19)

ELITE-studien från 1997 var en randomiserad, dubbelblindad och kaptopril-kontrollerad studie vars syfte var att undersöka om losartan hade några fördelar vad avser effekt och säkerhet jämfört med ACE-hämmaren kaptopril hos äldre patienter med hjärtsvikt. Patienter som ingick i studien var minst 65 år, hade NYHA II-IV, $EF \leq 0.4$ och hade inte tidigare använt ACE-hämmare. Exklusionskriterier var bl.a. okontrollerad hypertension, obstruktiv hjärtklaffsjukdom eller symptomgivande kammar- eller förmaksarytmier, allvarligare angina pectoris innan studiestart, okontrollerad diabetes, obehandlad hyper- eller hypotyreos, njurartärhinder, angioödem oavsett etiologi och om återstående livslängd ansågs vara för kort för studien.

Totalt deltog 722 patienter från 125 center i USA, Europa och Sydamerika. Efter att ha fått singel-blindad placebo i två veckor randomiserades patienterna antingen till kaptopril ($n = 370$) eller losartan ($n = 352$) i 48 veckor. Startdos i kaptoprilgruppen var 6.25 mg tre gånger dagligen vilket titrerades upp var sjunde dag till 12.5, 25 och slutligen 50 mg tre gånger dagligen (plus placebo för losartan). Startdos i losartangruppen var 12.5 mg vilket titrerades upp var sjunde dag till 25 och slutligen 50 mg/dag (plus placebo för kaptopril). Övrig läkemedelsanvändning för kardiovaskulär sjukdom var tillåtet. Primärt utfallsmått var bl.a. död oavsett orsak och sekundärt utfallsmått var ett kombinerat mått på död och/eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt.

Medelåldern i studiepopulationen var 73.5 år varav 2/3 var 70 år eller mer. Resultaten visade att signifikant färre patienter dog i losartangruppen jämfört med kaptoprilgruppen, 4.8 % vs 8.7 % (RR 46 %, 95 % KI 5 – 69 %; $P = 0.035$). Ingen signifikant skillnad mellan losartan och kaptoprils effekt på utfallsmåttet död och/eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt visades, 9.4 % vs 13.2 % (RR 32 %, 95 % KI -4 – +55 %; $P = 0.075$). Losartan var generellt bättre tolererat än kaptopril med signifikant färre avbrott p.g.a. biverkningar, 12.2 % vs 20.8 % ($P \leq 0.002$). Samma skillnad i total mortalitet visades efter en analys av olika åldersgrupper.

Författarnas slutsats var att losartan reducerar mortalitet vid en jämförelse med kaptopril, men att fler studier behöver göras för att ta reda på om denna skillnad även gäller vid jämförelse med andra ACE-hämmare än kaptopril.

Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II (20)

ELITE-II studien var en randomiserad, placebo-kontrollerad och dubbelblindad studie från 2000 vars syfte var att utifrån resultaten från ELITE-studien, ta reda på om losartan var överlägsen kaptopril. Patienter som ingick i studien var minst 60 år (studien krävde att 85 % skulle vara över 65 år), hade NYHA II-IV och EF \leq 0.4. De flesta patienter hade inte använt ACE-hämmare eller ARB tidigare. Exklusionskriterier var bl.a. systolisk blodtryck under 90 mm Hg/diastoliskt blodtryck över 95 mm Hg, stenotiska hjärtklaffsjukdomar, inopererad defibrillator, genomgången kranskärlsoperation alt. hjärtinfarkt eller instabil angina pectoris två veckor innan studiestart, allvarligare njurartärhinder och serumkeratininnivåer över 220 μ mol/L.

3152 patienter från 289 olika center i 49 olika länder ingick i studien. Efter en inledande behandling med singel-blindad placebo i 1-28 dagar randomiserades patienterna antingen till losartan (n = 1578) eller kaptopril (n = 1574). Startdos i losartangruppen var 12.5 mg vilket titrerades upp var sjunde dag till 25 och slutligen 50 mg/dag (plus kaptopril-matchande placebo). Startdos i kaptoprilgruppen var 12.5 mg tre gånger dagligen vilket titrerades upp var sjunde dag till 25 och slutligen 50 mg tre gånger dagligen (plus losartan-matchande placebo). Det primära utfallsmåttet var död oavsett orsak. Andra utfallsmått var bl.a. sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt. Uppföljning skedde i snitt 1.5 år.

Medelåldern i studiepopulationen var 71.4 år. Resultaten visade en icke-signifikant skillnad mellan losartan och kaptopril på död oavsett orsak, 17.7 % vs 16.9 % (HR 1.13, 95.7 % KI 0.95 – 1.35; P = 0.16). Ingen signifikant skillnad visades mellan losartan och kaptopril på sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt, 17.1 vs 18.6 % (HR 0.92, 95 % KI 0.78 – 1.08; P = 0.32). Signifikant färre patienter som fick losartan avbröt sin behandling p.g.a. biverkningar (p<0.001). Ingen skillnad i mortalitet sågs i subgrupper där man tittat på olika ålderskategorier (< 70 år (HR 1.33), \geq 70 år (HR 1.05)). I ålderskategorin \geq 70 år behandlades 901 patienter med losartan och 913 patienter med kaptopril.

Författarnas slutsats var att de två preparaten verkar ha likartad effekt vid behandling av hjärtsvikt men på grund av den omfattande evidens som finns för ACE-hämmare, bör denna fortsättningsvis vara förstahandalternativet vid hjärtsvikt. Hos patienter som inte tolererar ACE-hämmare kan däremot en ARB vara ett bra alternativ för att blockera RAAS-aktivering.

Benefits and safety of candesartan treatment in heart failure are independent of age: insights from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity programme (21)

Syftet med denna analysstudie från 2008 var att undersöka om ålder påverkade kandesartans effekt på kliniska utfall, inklusive död, sjukhusinläggning och biverkningar, för att fastställa om ökad ålder påverkade kandesartans positiva effekter.

Studien gjorde en analys på CHARM-programmets 7599 hjärtsviktpatienter. Patienterna delades upp i fem ålderskategorier: <50 (n = 605), 50-59 (n = 1474), 60-69 (n = 2351), 70-79 (2474), samt \geq 80 år (n = 695). Vid ökad ålder ökade förekomsten av: samsjuklighet med bl.a. hypertension och förmaksflimmer, högre plasmakeratinin, värre hjärtsvikt (NYHA III-IV), högre EF, lägre användning av betablockerare och ACE-hämmare men högre användning av diuretika. Medeldoser av kandesartan resp. placebo för de olika ålderskategorierna återfinns i tabell 5. Utfallsmåttet död oavsett orsak och det kombinerade utfallsmåttet kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt analyserades för de olika ålderskategorierna.

Tabell 5. Meddeldos (mg/dag) av kandesartan och placebo i slutet av titreringsfasen i olika ålderskategorier.

	< 50 år (n=605)	50-59 år (n=1474)	60-69 år (n=2351)	70-79 år (n=2474)	≥ 80 år (n=695)
Kandesartan mg/dag	25.4	24.3	23.9	24.1	22.3
Placebo mg/dag	28.0	27.6	27.0	26.7	26.1

Kandesartan förbättrade signifikant utfallsmåttet kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt i ålderskategorierna 60-69, 70-79 och ≥ 80 år jämfört med placebo (Tabell 6), med större absolut nytta i högre åldrar. Ingen signifikant skillnad visades i utfallsmåttet död oavsett orsak i någon av åldersgrupperna (tabell 6).

Tabell 6. Hazard ratio 95 % Konfidensintervall vid jämförelse av kandesartan:placebo på de två utfallsmåtten kardiovaskulär död/sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt och död oavsett orsak i olika ålderskategorier. Omarbetad från tabell i (21).

Ålder	CV död/HF sjukhusinläggning	Död oavsett orsak
< 50 år (n=605)	1,02 (0.74 – 1.42)	1.07 (0.68 – 1.67)
50-59 år (n=1474)	0.87 (0.70 – 1.08)	0.84 (0.64 – 1.10)
60-69 år (n=2351)	0.85 (0.73 – 0.98)	0.95 (0.8 – 1.14)
70-79 år (n=2474)	0.81 (0.71 – 0.92)	0.93 (0.81 – 1.07)
≥ 80 år (n=695)	0.79 (0.63 – 0.98)	0.86 (0.69 – 1.09)

CV, kardiovaskulär; HF, hjärtsvikt.

Studien visade att förekomst av biverkningar (hypotension och hyperkalemi) som gjorde att patienter hoppade av studien, inte signifikant varierade mellan åldersgrupperna (P för interaktion = 0.8957 resp. 0.5870). En skillnad sågs hos de allra äldsta (≥ 80 år) som i mindre omfattning avbröt sin studiemedverkan p.g.a. ökat serumkreatinin (P för interaktion = 0.0034).

Författarnas slutsats var att äldre, p.g.a. en ökad risk för kardiovaskulär mortalitet och morbiditet, hade liknande riskreduktion av kandesartan som yngre och därför också en större absolut nytta av läkemedlet. Den relativa risken att drabbas av biverkningar var oberoende ålder och balansen mellan nytta och risk ansågs därför vara lika bra i alla åldersgrupper.

Betablockerare

The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial (22)

CIBIS-II studien var en randomiserad, placebo-kontrollerad och dubbelblindad studie från 1999 vars syfte var att undersöka bisoprolols effekt på mortalitet hos hjärtsviktpatienter. Studien baserades på en tidigare utförd studie (CIBIS) som inte signifikant kunnat visa att bisoprolol reducerar dödlighet och sjukhusinläggningar p.g.a. hjärtsvikt. Patienter som ingick i CIBIS II var mellan 18-80 år, hade EF på ≤ 0.35 och visade symtom på NYHA III-IV. Exklusionskriterier var bl.a. okontrollerad hypertension, hjärtinfarkt eller instabil angina pectoris tre månader innan studiestart, vilopuls under 60 slag/minut, njursvikt (serumkreatinin > 300 µmol/L) eller förekomst av obstruktiv lungsjukdom. Patienterna fick inte behandlas med kalciumantagonister, inotropiska läkemedel (förutom digoxin) eller läkemedel mot rytmrubbningar (förutom amiodaron).

2647 hjärtsviktpatienter från 275 sjukhus i 18 olika europeiska länder randomiserades till bisoprolol (n = 1327) eller matchande placebo (n = 1320). Startdos var 1.25 mg/dag vilket titrerades upp veckovis till 2.5 och 3.75 mg/dag. Efter detta titrerades doserna upp var fjärde vecka till 5, 7.5, och sist 10 mg/dag, beroende på tolerans. Primärt utfallsmått var död oavsett orsak och sekundärt utfallsmått bl.a. ett kombinerat mått på kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning p.g.a. kardiovaskulär händelse.

Medelåldern i studiepopulationen var 61 år och vid studiens slut hade 17 % (n = 228) patienter i placebogrupperna dött, jämfört med 12 % (n = 156) patienter i bisoprololgruppen, en statistiskt signifikant skillnad (HR 0.66, 95 % KI 0.54 – 0.81; P = <0.0001). Det sekundära utfallsmåttet reducerades signifikant hos patienter som fått bisoprolol jämfört med placebo, 29 % vs 35 % (HR 0.79, 95 % KI 0.69 – 0.90; P = 0.0004).

Slutsatsen som drogs var att terapi med betablockerare, vid en försiktig upptitrering, hade positiva effekter på mortalitet hos stabila hjärtsviktpatienter men poängterar att resultaten inte kan extrapoleras till patienter som inte studien inkluderat eftersom effekt och säkerhet inte studerats hos dessa. Studien avslutar med att belysa behovet av fler studier på de allra äldsta, då data saknas i denna population.

Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total mortality, Hospitalizations, and Well-being in Patients With Heart Failure. The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) (23)

Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) (24)

MERIT-HF var en randomiserad, placebo-kontrollerad och dubbelblindad studie vilket resulterade i två artiklar från 1999 och 2000. Syftet med studien var att undersöka om metoprolol, i kombination med övrig hjärtsviktsmedicinering, minskade förekomst av mortalitet, sjukhusinläggning och symtom hos hjärtsviktpatienter. Patienter som ingick i studien var mellan 40 och 80 år, hade NYHA II-IV, EF ≤ 0.4 och behandlades optimalt med övrig hjärtsviktsmedicinering. Vilopuls fick inte vara under 68 slag/min vid inskrivning. Exklusionskriterier var bl.a. hjärtinfarkt eller instabil angina pectoris 28 dagar innan studiestart, hjärtsvikt sekundärt p.g.a. alkoholism eller systemisk sjukdom, inopererad defibrillator, instabil dekompenenserad hjärtsvikt (lungödem, hypoperfusion), ett liggande systoliskt blodtryck under 100 mmHg, allvarlig sjukdom som kunde tänkas komplicera bilden, användning av kalciumantagonister och dålig följsamhet till behandling.

Totalt deltog 3991 patienter från 313 platser i USA och 13 platser i Europa vilka randomiserades till metoprolol CR/XL (n = 1990) eller placebo (n = 2001). Innan randomisering genomgick patienterna en singel-blindad placebokur på två veckor. Startdos metoprolol CR/XL var 12.5 mg/dag hos patienter med NYHA III-IV, annars 25 mg/dag. Doshöjning skedde varannan vecka till 50 mg/dag, 100 mg/dag och slutligen 200 mg/dag. Primärt utfallsmått var bl.a. död oavsett orsak. Andra utfallsmått var det kombinerade utfallsmåttet död eller sjukhusinläggning p.g.a. förvärrad hjärtsvikt. Uppföljning skedde i snitt 1 år.

Medelåldern i studiepopulationen var 64 år (31.5 % var ≥70 år). Signifikant färre hade dött i metoprololgruppen vid studiens slut jämfört med placebo, 7.2 % respektive 11 % per patientår av uppföljning (RR 0.66, 95 % KI 0.53 – 0.81; P = 0.0062). Metoprolol reducerade signifikant utfallsmåttet död eller sjukhusinläggning p.g.a. förvärrad hjärtsvikt jämfört med placebo (RR 31 %, 95 % KI 20 – 40 %; P < 0.001). Vid en subgruppsanalys gjord på olika åldersgrupper, ≥69.4 år (medelålder 74) respektive <69.4

år (medelålder 59), visades ingen signifikant ökad risk för död eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt.

Författarnas slutsats var att metoprolol, som tillägg till övrig konventionell terapi, ökar överlevnad, minskar förekomst av sjukhusinläggningar och förbättrar symtom hos hjärtsviktpatienter med systolisk dysfunktion.

Efficacy, safety and tolerability of b-adrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure (25)

I denna analysstudie från 2004 var syftet att utifrån patienter i MERIT-HF studien, undersöka om betablockerares effekt och tolerabilitet hos äldre patienter med hjärtsvikt. Förutom att analysera patienter ≥ 65 år gjordes en mindre analys på patientgruppen ≥ 75 år och uppåt.

Av totalt 3991 patienter som deltog i MERIT-HF var 1982 patienter 65 år och uppåt. Av dessa randomiserades 992 till placebo och 990 till metoprolol CR/XL. Jämfört med yngre förekom det i den äldre gruppen: en högre prevalens hjärtsvikt p.g.a. ischemisk etiologi, allvarligare hjärtsvikt (NYHA III-IV), högre systoliskt blodtryck och lägre diastoliskt blodtryck och hjärtrytm, lägre BMI, högre serumkreatininnivåer och högre andel förmaksflimmer. Medeldoser för metoprolol och placebo i olika åldersgrupper återfinns i tabell 7.

Tabell 7. Medeldoser av metoprolol respektive placebo i olika åldersgrupper.

	< 65 år (n = 2009)	≥ 65 år (n = 1982)	≥ 75 år (n = 490)
Metoprolol CR/XL mg/dag	168	146	140
Placebo mg/dag	178	172	164

Medelåldern i patientgruppen över 65 år var 71.8 år. I denna grupp dog totalt 87 patienter i metoprololgruppen jämfört med 134 patienter i placebogruppern, en signifikant riskreduktion på 37 % (95 % KI 17 – 52 %; $P = 0.0008$). Utfallsmättet död eller sjukhusinläggning p.g.a. förvärrad hjärtsvikt reducerades signifikant hos patientgruppen 65 år och uppåt som fått metoprolol (RR 30 %, 95 % KI 16 – 43 %; $P = 0.0002$). Ingen signifikant skillnad mellan metoprolol och placebo visades i totalt antal sjukhusinläggningar (548 inläggningar vs 640 inläggningar, $P = 0.14$) men antal sjukhusinläggningar p.g.a. förvärrad hjärtsvikt var signifikant lägre (161 inläggningar vs 252 inläggningar, $P = 0.0006$).

Hos patienter 75 år och uppåt (totalt 490 patienter, medelålder 77 år) visade resultatet på en icke-signifikant skillnad mellan metoprolol och placebo på död oavsett orsak (24 dödsfall vs 43 dödsfall, RR 0.71, 95 % KI 0.42-1.19). För utfallsmättet död eller sjukhusinläggning p.g.a. förvärrad hjärtsvikt var motsvarande antal 53 händelser vs 67 händelser, vilket inte var statistiskt signifikant (RR 0.79, 95 % KI 0.55-1.14).

Ingen skillnad i antal avbrott p.g.a. biverkningar visades mellan metoprolol och placebo. Andel som avslutade studiemedverkan p.g.a. biverkningar var lägre i metoprololgruppen hos patienter 65 år och uppåt (157 avbrott vs 175 avbrott, $P = >0.2$). Hos patienter som var 75 år och uppåt var motsvarande siffror 49 i metoprolol vs 52 i placebo.

Författarnas slutsats var att beta-blockad med metoprolol CR/XL både var säkert, tolererbart och jämfört med patienter under 65 år, effektivare i att förhindra död och sjukhusinläggning hos äldre hjärtsviktpatienter med systolisk dysfunktion. Studien avslutar med att poängtera hur viktigt det är att äldre patienter, som möter kriterierna för studiemedverkan, behandlas med beta-blockad då både livskvalitet och livslängd förbättras.

Mineralkortikoidreceptorantagonister

The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure (RALES) (26)

RALES-studien var en randomiserad, placebo-kontrollerad och dubbelblindad studie från 1999 vars syfte var att undersöka om spironolakton i kombination med övrig hjärtsviktmedicinering reducerade mortalitet hos patienter med allvarlig hjärtsvikt. Patienterna som ingick i studien hade NYHA III eller IV vid inskrivning och en EF på ≤ 0.35 . Exklusionskriterier var bl.a. instabil angina pectoris, leversvikt, aktiv cancer, annan livshotande sjukdom förutom hjärtsvikt, serumkeratininnivåer $>221 \mu\text{mol/L}$ och kaliumnivåer $>5.0 \text{ mmol/L}$.

1663 patienter från 195 olika center i 15 länder randomiserades antingen till spironolakton ($n = 822$) eller matchande placebo ($n = 841$). Startdos spironolakton var 25 mg/dag för att efter åtta veckor fördubblas till 50 mg/dag om patienten fortfarande hade symtom från sin hjärtsvikt. Uppföljning skedde var fjärde vecka de första 12 veckorna, var tredje månad under första året och sedan var sjätte månad fram till studiens slut. Primärt utfallsmått var död oavsett orsak och sekundärt utfallsmått bl.a. ett kombinerat mått på kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning p.g.a. kardiovaskulär händelse. Uppföljning skedde i snitt 24 månader.

Medelåldern i studiepopulationen var 65 år. Resultaten visade att 35 % i gruppen som fått spironolakton jämfört med 46 % som fått placebo dött, en signifikant riskreduktion på 30 % (RR 0.7, 95 % KI 0.60 – 0.82; $P < 0.001$). Utfallsmåttet kardiovaskulär död och sjukhusinläggning p.g.a. kardiovaskulär händelse var signifikant lägre i spironolaktongruppen jämfört med placebo, med en riskreduktion på 32 % (RR 0.68, 95 % KI 0.59 – 0.78; $P < 0.001$). Vid en analys av olika åldersgrupper (<67 år resp. ≥ 67 år) visades motsvarande riskreduktion i total mortalitet. Författarnas slutsats var att spironolakton, i kombination med övrig konventionell terapi, reducerar risken för både död och sjuklighet hos patienter med allvarlig hjärtsvikt.

Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms (EMPHASIS-HF) (27)

EMPHASIS-HF studien var en randomiserad, placebo-kontrollerad och dubbelblindad studie från 2011 vars syfte var att undersöka eplerenons effekt, i kombination med övrig evidensbaserad terapi, på olika kliniska utfall hos patienter med hjärtsvikt. Patienter som ingick i studien var minst 55 år, hade NYHA II och EF ≤ 0.3 (undantagsfall upp till 0.35). Patienterna skulle behandlas med ACE-hämmare eller/och ARB och betablockerare (om inte kontraindicerat) i rekommenderade måldoser. De flesta av patienterna hade legat inne på sjukhus för kardiovaskulär händelse 180 dagar innan medverkan. Exklusionskriterier var bl.a. eGFR under $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ och kliniskt signifikant komorbiditet.

Totalt 2737 patienter från 278 olika center i 29 olika länder randomiserades till eplerenon ($n = 1364$) eller matchande placebo ($n = 1373$). Startdos eplerenon var 25 mg/dag för att efter 4 veckor höjas till 50 mg/dag (alternativt 25 mg varannan dag vilket ökades till 25 mg/dag om eGFR var $30\text{-}49 \text{ ml/min/1.73m}^2$), förutsatt att serumkalium inte var $>5.0 \text{ mmol/L}$. Uppföljning skedde var fjärde månad och vid serumkaliumnivåer över 5.5 mmol/L sänktes dosen. Vid serumkaliumnivåer över 6.0 mmol/L sattes läkemedlet tillfälligt ut. Primärt utfallsmått var det kombinerade måttet kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt. Uppföljning skedde i snitt 21 månader.

Medelåldern i studiepopulationen var 68.7 år, varav totalt 657 patienter ≥ 75 år. Resultaten visade att signifikant färre patienter råkat ut för det primära utfallsmåttet i eplerenongruppen jämfört med placebo, 18.3 % vs 25.9 % (HR 0.63, 95 % KI 0.54 – 0.74; $P < 0.001$). Det fanns ingen signifikant skillnad i frekvens av det primära utfallsmåttet vid

analys av olika åldersgrupper (<65 resp. ≥ 65 , p för interaktion = 0.37; <75 resp. ≥ 75 , p för interaktion = 1.00).

Slutsatsen som drogs var att eplerenon i kombination med övrig konventionell terapi, förbättrade överlevnad i kardiovaskulär händelse och minskade sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt hos patienter med milda symtom (NYHA II).

Safety and Efficacy of Eplerenone in Patients at High Risk for Hyperkalemia and/or Worsening Renal Function (28)

Syftet med denna analysstudie från 2013 var att utifrån patienter i EMPHASIS-HF studien, ta reda på hur effektivt och säkert eplerenon var hos hjärtsviktpatienter med hög risk att utveckla hyperkalemi eller försämrad njurfunktion (njursvikt).

Tre olika riskgrupper definierades i studien varav en riskgrupp var 75 år och uppåt. Totalt 657 patienter med åldern 75 år och uppåt deltog i EMPHASIS-HF varav 330 randomiserades till eplerenon och 327 till placebo. Patienterna hade liknande karaktäristika vid baslinjen som studiepopulationen i sin helhet förutom ålder som i snitt var 10 år högre. Njurfunktionen var generellt något sämre hos äldre med en högre andel patienter med eGFR <60 ml/min/1.73m². Riskgruppen 75 år och uppåt intog ungefär samma doser eplerenon som studiepopulationen i sin helhet och andel som tog högsta dos (50 mg/dag) var också den samma. Utfallsmått i studien var bl.a. ett kombinerat mått på kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt och förekomst av serumkaliumnivåer >5.5 och >6.0 mmol/L (ett säkerhetsmått).

Medelåldern i studiepopulationen var 79 år. Totalt dog eller sjukhusvårdades 78 patienter i eplerenongruppen (23.6 %) jämfört med 107 patienter i placebogruppen (32.7 %), vilket var statistiskt signifikant (HR 0.66, 95 % KI 0.49 – 0.88; P = 0.005). En signifikant ökning av antal patienter med serumkalium > 5.5 mmol/L jämfört med placebo visades (12.4 % vs 6.6 %, P = 0.02) men ingen signifikant ökning av serumkalium > 6.0 mmol/L (2.2 % vs 1.3 %, P = 0.55). Ingen signifikant skillnad visades i förekomst av allvarlig hyperkalemi mellan en lägre och högre ålder (<75 år respektive ≥ 75 år, P = 0.64).

Författarnas slutsats var att eplerenon hade en positiv nytta-risk profil hos patienter med större risk att utveckla hyperkalemi och försämrad njurfunktion. Eplerenon var säkert, tolererbart och minskade förekomst av kardiovaskulär död och sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt. Författarna belyser att för att nyttan ska överväga risken med eplerenon, måste noggrann och kontinuerlig uppföljning av serumkalium och njurfunktion göras hos dessa högriskpatienter.

Sammanfattning av resultat

I tabell 8 sammanfattas de olika studierna. Information om respektive studie, medelålder samt resultat.

Tabell 8. Sammanfattning av de inkluderade studierna, utfallsmått och resultat.

Studie	Antal	Läkemedel	Medelålder	Utfallsmått	Resultat (95 % KI)	p-värde
CONSENSUS (17)	253	Enalapril vs placebo	71	1. 12- månaders mortalitet	RR 31 %	0.001
SOLVD (18)	2569	Enalapril vs placebo	61	1. Antal döda 2. död/HF inläggning	RR 16 % (5-26 %) RR 26 % (18-34 %)	<0.0036 <0.0001
ELITE (19)	722	Losartan vs kaptopril	73.5 (70 % ≥ 70 år)	1. Antal döda 2. död/HF inläggning	RR 46 % (5-69 %) RR 32 % (-4-55 %)*	0.035 0.075
ELITE II (20)	3152	Losartan vs kaptopril	71.4 (80 % ≥ 65 år)	1. Antal döda 2. HF inläggning	HR 1.13 (^0.95-1.35)* HR 0.92 (0.78-1.08)*	0.16 0.32
Post hoc analys CHARM (21)	7599	Kandesartan vs placebo	-	1. Antal döda 2. CV död/HF inläggning	70-79 år, HR 0.93 (0.81-1.07)* ≥80 år, HR 0.86 (0.6-1.09)* 70-79 år, HR 0.81 (0.71-0.92) ≥80 år, HR 0.79 (0.63-0.98)	- - - -
CIBIS-II (22)	2647	Bisoprolol vs placebo	61	1. Antal döda 2. CV död/CV inläggning	HR 0.66 (0.54-0.81) HR 0.79 (0.69-0.90)	<0.0001 0.0004
MERIT-HF (23, 24)	3991	Metoprolol vs placebo	64 (31.5 % ≥70 år)	1. Antal döda 2. HF död/HF inläggning	RR 34 % (0.53-0.81) RR 31 % (20-40 %)	0.0062 <0.001
Post hoc analys MERIT-HF (25)	1982	Metoprolol vs placebo	71.8	1. Antal döda 2. HF död/HF inläggning	≥65 år, RR 37 % (17-52 %) ≥75 år, RR 29 % (0.42-1.19)* ≥65 år, RR 30 % (16-43 %) ≥75 år, RR 21 % (0.55-1.14)*	0.0008 - 0.0002 -
RALES (26)	1663	Spirolonakton vs placebo	65	1. Antal döda 2. CV död/CV inläggning	RR 30 % (0.60-0.82) RR 32 % (0.59-0.78)	<0.001 <0.001
EMPHASIS-HF (27)	2737	Eplerenon vs placebo	68.7	1. CV död/HF inläggning	HR 0.63 (0.54-0.74)	<0.001
Post hoc analys EMPHASIS-HF (28)	657	Eplerenon vs placebo	79	1. CV död/HF inläggning	HR 0.66 (0.49-0.88)	0.005

RR, relativ risk; HF, hjärtsvikt; KI, konfidensintervall; HR, hazard ratio; CV, kardiovaskulär.
*Icke signifikant skillnad. ^95.7 % KI.

Diskussion

De inkluderade studierna i detta arbete visar i olika grad evidens för de läkemedelsgrupper som används vid behandling av hjärtsvikt. Den evidens som finns pekar på att äldre också har en god effekt av dessa läkemedel.

Styrkor och svagheter med studien

För att besvara arbetets frågeställning gjordes en litteraturstudie. Det som är bra med denna typ av metod är att man kan skapa en bra översikt av kunskapsläget över ett valt forskningsområde, förutsatt att forskning finns inom området (29). Eftersom den evidensbaserade terapin om hjärtsvikt baseras på denna forskning så passade metoden bra till arbetet.

Svagheter i arbetet som också sänker bevisvärdet i denna studie är att de randomiserade, kontrollerade och blindade fas-III studierna som inkluderats (17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 26, 27) inte alltid redovisat resultat för en äldre population, eller visat andel äldre som medverkat. Informationen som inhämtats rörande ålder är från subgruppsanalyser där studierna jämfört skillnaden i effekt mellan en äldre och en yngre population vilket också detta arbete till stor del grundar sig på. I övrigt var det endast 3 studier (21, 25, 28) som i detta arbete mer ingående hade analyserat en äldre population. En trolig orsak till att det saknas information om denna population i litteraturen är att det saknas studier som valt att fokusera på och studera äldre.

En styrka med arbetet är att flera inledande sökningar gjordes innan den "riktiga" sökningen i PubMed. Detta gav ett bra helikopterperspektiv över den tillgängliga litteraturen. I litteratursökningen användes bland annat Mesh-termen "Aged" vilket i PubMed innebär 65-79 år. Detta kunde ha varit en riskfylld MeSH-term i och med exkludering av artiklar som i sin helhet inte studerat den populationen men som innehåller evidensbaserad information. Den inledande sökningen gjordes just för att minimera denna risk för exkludering av värdefulla artiklar.

Evidens för ACE-hämmare vid hjärtsvikt hos äldre

ACE-hämmare sätts in tidigt för behandling mot hjärtsvikt och ska ges till alla med diagnostiserad hjärtsvikt från NYHA I (10). Två studier (17, 18) har visat att ACE-hämmaren enalapril, som tillägg till övrig konventionell terapi, signifikant reducerar mortalitet och morbiditet hos patienter med hjärtsvikt.

I SOLVD studien (18) deltog totalt 2569 patienter där medelåldern var 60.7 år, nästan en 15 år yngre population än genomsnittsåldern för hjärtsvikt. Även fast studien hade ett stort deltagarantal, indikerar medelåldern att andelen äldre som medverkat är låg. Studien hade många exklusionskriterier varav en var 80 år eller mer. Då nästan 20 % av alla med hjärtsvikt är över 80 år har studien exkluderat en stor och viktig del av hjärtsviktpatienterna. På grund av detta går det inte att dra någon slutsats om enalapril är effektivt hos patienter över 80 år. CONSENSUS-studien (17) däremot hade arbetets lägsta deltagarantal på 253 patienter. Vidare baserades det sekundära utfallsmåttet 12-månadersmortalitet endast på 102 patienter. Även fast medelåldern i denna studie var klart högre jämfört med SOLVD, 71 år vilket gör det mer sannolikt att en stor andel är äldre, baseras resultaten på en väldigt liten studiepopulation.

Sammantaget finns få studier som undersökt om enalapril reducerar mortalitet och morbiditet i en äldre population. Det går inte att utesluta att äldre har inkluderats men den informationen saknas. Viktigt att poängtera är att endast två studier ligger till grund för denna bedömning för hela ACE-hämmargruppen. I en meta-analys från 2000 där man tittat på långtidsanvändning av ACE-hämmare hos patienter med hjärtsvikt, visar en analys i denna att effekten är oberoende ålder (30). Detta kan ha sin förklaring i att 3 av 5 studier i meta-analysen behandlat ACE-hämmare hos patienter med hjärtsvikt en vecka efter genomgången hjärtinfarkt, en patientgrupp som exkluderades i denna studie. Även fast studien (30) visade att alla åldersgrupper gynnades av enalapril, saknades signifikans

för åldersgruppen >75 år, både för total mortalitet och död eller inläggning p.g.a. hjärtsvikt.

Evidens för ARB vid hjärtsvikt hos äldre

Vid intolerans mot ACE-hämmare rekommenderar behandlingsrekommendationerna en ARB istället (10). Varför den inte rekommenderas som ett förstahandsalternativ är p.g.a. sämre evidens över total mortalitet (8). Två studier, ELITE (19) och ELITE-II (20) har i detta arbete jämfört effekt och säkerhet mellan kaptopril och losartan. Resultaten från ELITE baserades på 722 patienter och påvisade en minskad risk för total mortalitet till fördel för losartan, men ingen skillnad i effekt visades på det kombinerade utfallsmåttet död eller sjukhusinläggning pga hjärtsvikt. ELITE står just för "evaluation of losartan in the elderly", vilket också stämmer bra då medelåldern i denna studie var 73.3 år, och att 70 % av deltagarna var över 70 år. Inte nog med att ELITE var den RCT med högst medelålder i detta arbete, så var inklusionsåldern för studien 65 år.

För att utvärdera om losartan var överlägsen kaptopril vad avser mortalitet gjordes uppföljningsstudien ELITE-II på totalt 3152 patienter. Medelåldern var något lägre på 71.4 år men studien krävde att minst 85 % skulle vara över 65 år. Här konstaterades att losartan inte var överlägsen kaptopril utan att kaptopril och losartan verkade ha likartad effekt vid hjärtsvikt (20). Vid en subgruppsanalys där ELITE-II jämfört utfallet i en lägre och högre ålder, påvisades ingen skillnad mellan grupperna. Subgruppsanalysen gjordes på en relativt stor grupp äldre över 70 år, där 901 patienter behandlats med losartan respektive 913 patienter med kaptopril, vilket ökar tillförlitligheten. Båda studierna konstaterade att losartan hade en mildare biverkningsprofil (19, 20).

Värt att notera är att losartandosen i båda ELITE-studierna var 50 mg/dag medan behandlingsrekommendationerna rekommenderar 150 mg/dag (7). Den högre dosen har i en studie visat sig vara effektivare än 50 mg/dag men förenad med en ökad förekomst av biverkningar, främst hos äldre (31). Eftersom studien publicerades många år efter ELITE och ELITE-II, har inte den högre dosen losartan 150 mg/dag testats mot kaptopril. Om ELITE-studierna skulle göras om idag med den rekommenderade dosen, finns en möjlighet att utfallet skulle bli annorlunda.

Cohen-Solal A et al. gjorde en post hoc analys på ett stort antal patienter för att fastställa om ökad ålder påverkade kandesartans positiva effekter på mortalitet och sjukhusinläggning vid hjärtsvikt (21). Av totalt 7599 patienter var 2474 patienter mellan 70-79 år och 695 patienter 80 år eller äldre, vilket var den enda analysen på äldre över 80 år i arbetet. Här visade studien (21) att kandesartan utövade en större absolut nytta i högre åldrar på utfallsmåttet kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt. Det fanns också en positiv trend för utfallsmåttet död oavsett orsak till äldres fördel, men ingen signifikans visades i någon av åldersgrupperna studien analyserat. En möjlig orsak till detta kan vara att en av de studier som patientunderlaget kom ifrån hade undersökt kandesartans effekt hos patienter med bevarad EF, där kandesartan hade en blygsam, icke-signifikant effekt (32).

Behandlingsrekommendationerna för ARB verkar således vara baserade på en äldre population i och med att ELITE och ELITE-II hade en medelålder över 70 år samt också visat att en stor andel patienter över 70 år inkluderats. Den positiva effekten av ARB på det kombinerade utfallsmåttet död eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt verkar också vara större i en högre ålder vilket baseras på ett stort underlag med patienter över 70 år. Trots att man inte sett någon signifikant effekt på total mortalitet, innebär ARB en mindre risk för sjuklighet vid behandling för hjärtsvikt. Detta konstateras i en större meta-analys från 2015 som visat en signifikant reduktion av utfallsmåttet sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt vid analys av studier som undersökt ARB hos äldre hjärtsviktpatienter (33).

Evidens för betablockerare vid hjärtsvikt hos äldre

Betablockerare sätts in hos alla patienter som har symtom på hjärtsvikt (NYHA II och uppåt), men även vid NYHA I vid genomgången hjärtinfarkt (10). De inkluderade studierna visar i olika grad evidens för äldre. De två stora RCT-studierna, CIBIS-II (22) och MERIT-HF (23, 24) påvisade båda att betablockerare var effektivt med minskad total mortalitet och sjukhusinläggning p.g.a. kardiovaskulär händelse som följd.

Både CIBIS-II och MERIT-HF hade en relativt låg medelålder, 61 år respektive 64 år. Inklusionsålder i CIBIS-II och MERIT-HF var mellan 18 – 80 år respektive 40 – 80 år. Att inkludera så pass unga patienter som 18 år men att exkludera dem över 80, ökar inte generaliserbarheten till populationen läkemedlet är tänkt för. Intressant var att författarna till CIBIS-II avslutar sin studie med att nämna att det saknas information om effekterna av betablockerare hos äldre, och att deras resultat inte kan extrapoleras till patienter som inte studien inkluderat. Den stora skillnaden mellan CIBIS-II och MERIT-HF vad avser ålder var att MERIT-HF hade gjort en subgruppsanalys på olika åldersgrupper, <69.4 år respektive ≥69.4 år, som visade att det inte fanns någon signifikant ökad risk för utfallsmåttet död eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt mellan grupperna. MERIT-HF hade en stor studiepopulation på 3991 deltagare och av dem var 31.5 % 70 år eller äldre, d.v.s. runt 1260 patienter.

Tack vare andelen äldre i MERIT-HF kunde en subanalys göras för att noggrannare studera effekten av betablockerare hos äldre. Studien (25) gjorde en analys på patientgruppen 65 år och uppåt (medelålder 71.8 år) samt en analys på patientgruppen 75 år och uppåt (medelålder 77 år). För patientgruppen 65 år och uppåt hade risken för att dö oavsett orsak minskat med 37 % hos de som fått betablockerare, och risken för att drabbas av det kombinerade utfallet död eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt hade minskat med 30 %. Motsvarande siffror för MERIT-HF var 34 % respektive 31 % och i CIBIS-II 34 % respektive 21 %. Patienter 65 år och uppåt gynnades alltså i högre grad av betablockerare, vilket också författarna konstaterar (25). Författarna avslutar med att poängtera hur viktigt det är att också äldre, som möter kriterierna till studien, ska få behandling (25). Vid analys av patientgruppen 75 år och uppåt visades att risken att dö oavsett orsak minskats med 29 % och risken för död eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt minskats med 21 %, dock var inte resultaten signifikanta. En anledning till att signifikans inte kunnat visas kan bero på att studiegruppen haft relativt få patienter, 490 stycken, vilket gör det svårare att åstadkomma en statistiskt säkerställd effekt.

Allt som allt finns evidens som visar att patientgruppen 65 år och uppåt har god effekt av betablockerare, kanske till och med en bättre effekt än patienter under 65 år. Utifrån de analyserade studierna finns dock viss tveksamhet till om äldre över 75 år gynnas av betablockerare då signifikans inte kunnat påvisas. Subgruppsanalysen från MERIT-HF som analyserat ≥ 69.4 år visar dock att det inte fanns någon ökad risk i de högre åldrarna. Resultaten från en meta-analys som studerat betablockerares effekt på mortalitet och morbiditet hos äldre patienter med hjärtsvikt visar liknande resultat, med en minskad risk för total mortalitet på 35 % hos patienter med en medelålder på 68 år, och en minskad risk med 23 % hos patienter med en medelålder på 75 år, vilket också var signifikant (34). Varför meta-analysen lyckats visa ett signifikant resultat kan bero på analysens mycket större patientunderlag på 3327 respektive 3458 patienter.

Evidens för MRA vid hjärtsvikt hos äldre

MRA sätts in efter initial behandling med ACE och betablockerare, då symtom fortfarande finns kvar (10). Två RCT-studier, RALES (26) och EMPHASIS-HF (27), samt en post hoc analys (28) har i arbetet studerat effekten av MRA vid hjärtsvikt. Gemensamt för RALES och EMPHASIS-HF var att båda signifikant visat god effekt på mortalitet och morbiditet vid tillägg med MRA till övrig konventionell terapi vid behandling av hjärtsvikt. Det positiva med RALES var också att studien hade en ganska stor andel med NYHA IV (29 %), den svåraste graden av hjärtsvikt som annars verkar vara ganska underrepresenterad efter en jämförelse med övriga studier som arbetet analyserat.

Varken RALES eller EMPHASIS-HF hade speciellt hög medelålder, 65 år respektive 68.7 år, men både RALES och EMPHASIS-HF hade i sina studier gjort subgruppsanalyser där studierna tittat på effekten i olika åldersgrupper. RALES jämförde <67 år mot ≥67 år där båda grupperna visades ha samma goda effekt av MRA på total mortalitet. Motsvarande analys från EMPHASIS-HF som jämfört en högre ålder, <75 år respektive ≥ 75 år, visade att effekten på utfallet kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt var oberoende ålder.

Eschalié R et al. gjorde en post hoc analys på EMPHASIS-HF för att noggrannare studera patientgruppen som var 75 år och äldre (28). Resultaten från studien visade att denna patientgrupp hade en 34 % minskad risk för kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt jämfört med placebo. Motsvarande siffror för hela EMPHASIS-HF var 37 % och för RALES 32 % (med utfallsmåttet kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning p.g.a. kardiovaskulär händelse), vilket indikerar att patienter över 75 år gynnas i samma omfattning. Det som tyvärr sänker bevisvärdet något i studien är att analysen utförts på 657 patienter. Större kohort hade ökat den statistiska styrkan.

Risken för hyperkalemi är stor när man kombinerar en ACE-hämmare eller ARB med en MRA. Denna risk är förhöjd hos äldre och allvarlig hyperkalemi (6.0 mmol/L) kan vara livshotande (35). Däremot visade studien (28) ingen signifikant ökad risk för att äldre skulle vara mer drabbade än yngre av allvarlig hyperkalemi, och andel patienter med denna biverkan var låg, 2.2 % hos patienter som fick MRA jämfört med 1.3 % i placebogruppen. Det fanns dock en ökad risk för hyperkalemi (5.5 mmol/L) och författarna belyser vikten med noggrann uppföljning av både njurfunktion och serumkalium (28). Även fast studien visade att risken för allvarlig hyperkalemi var låg måste man tänka på att studiepatienterna följdes upp regelbundet var fjärde månad med dosjustering som följd om kaliumnivåerna låg över 5.5 mmol/L, vilket logiskt förebygger risken markant. Denna uppföljning kanske inte sker i lika stor omfattning i den "verkliga världen". I en studie som kartlagt förekomst av hyperkalemi efter det att RALES-studien publicerats, visade att sjukhusinläggning p.g.a. hyperkalemi och död p.g.a. allvarlig hyperkalemi markant hade ökat (36).

Här finns egentligen bara en studie som berättar något om evidensen för MRA till äldre, och det är EMPHASIS-HF mycket tack vare post hoc analysen som analyserat patientgruppen 75 år och uppåt. Både RALES och EMPHASIS-HF visade i sina subgruppsanalyser att äldre gynnades i samma omfattning som yngre men så mycket mer information än det får man inte från RALES. Sammantaget finns evidens som pekar mot att äldre gynnas av tillägg med MRA förutsatt att noggrann moitorering över njurfunktion och serumkalium sker, men i och med bristfällig information och få studier kan inte en säker slutsats dras.

Framtida studier

I alla RCT-studier som inkluderats i detta arbete, hade majoriteten av studierna omfattande exklusionskriterier precis som Cherubini A et al. också konstaterat (16). Nedsatt njurfunktion, cancer, obstruktiva lungsjukdomar, instabil angina pectoris, samsjuklighet som på något sätt kan förkorta överlevnaden eller hindra medverkan i studien, okontrollerad diabetes, obstruktiv hjärklaffsjukdom, användning av vissa läkemedel, dålig följsamhet, allvarlig sjukdom som kunde tänkas komplicera bilden, kliniskt signifikant komorbiditet m.m. Många av kriterierna bidrar tillsammans till att de sjuka som är i behov av vård exkluderas. Vissa av kriterierna kan man direkt ifrågasätta, som t.ex. samsjuklighet som på något sätt kan förkorta överlevnad eller hindra medverkan i studien. Där har man i en mening exkluderat alla äldre med hjärtsvikt då samsjuklighet är en regel snarare än ett undantag i denna population. Alla dessa begränsningar i urvalet leder till en ganska omfattande populationsbias. Resultatet blir en friskare studiepopulation som kanske inte kan representera en sjukare verklighet.

Det saknas randomiserade kliniska studier på den population läkemedlen är avsedda för, nämligen äldre, och kanske främst äldre med för åldern vanliga och samexisterande sjukdomar. Ett alternativ vore att skapa studier utifrån demografi för att i studien sedan analysera subgrupper inom populationen, då får alla former av hjärtsviktpatienter en plats i den vetenskapliga evidensen.

Slutsats

Den evidens som finns pekar på att äldre har en god effekt av dessa läkemedel med en minskad mortalitet och morbiditet som följd, men med varierad grad av evidens för de olika läkemedelsgrupperna ACE-hämmare, ARB, betablockerare och MRA. Ett genomgående problem med den vetenskapliga evidensen är dock att många äldre, och framförallt sjuka äldre, exkluderas från att delta i dessa studier p.g.a. alltför strikta kriterier, varför generaliserbarheten av resultaten upplevs bristfällig.

Tack

Jag vill tacka min finaste sambo som under denna period stöttat mig och sett till att jag fått middag på bordet. Jag vill också tacka min handledare Helena Norberg för att hon är en grym handledare som gett mig snabb och klok feedback.

Referenser

1. Läkemedelsverket. Diagnostik och behandling av kronisk hjärtsvikt – Behandlingsrekommendation [Internet]. Uppsala: Läkemedelsverket; 2006. [citerad 18 februari 2018]. Hämtad från: <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Hjartsvikt/>
2. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015. [citerad 18 februari 2018]. Hämtad från: <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2015/2015-10-4>
3. Smith JG, Koul S, Kornhall B, Ekmeahag B. Kronisk hjärtsvikt. Läkartidningen. 2012; 109:1673-77
4. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale's pharmacology. 8 uppl. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2016.
5. Ericson E, Ericson T. Medicinska sjukdomar. 4 uppl. Lund: Studentlitteratur AB; 2013
6. Läkemedelsverket. Diagnostik och behandling av kronisk hjärtsvikt – Bakgrundsdokumentation [Internet]. Uppsala: Läkemedelsverket; 2006. [citerad 18 februari 2018]. Hämtad från: <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Hjartsvikt/>
7. Läkemedelsverket. Läkemedelsboken [Internet]. Stockholm: Läkemedelsverket; 2017 [uppdaterad februari 2018; citerad 18 februari 2018]. Hämtad från: <https://lakemedelsboken.se/kapitel/hjarta-karl/hjartsvikt.html>
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016; 37: 2129-2200
9. Andersson B. Hjärtsvikt-Kronisk [Internet]. Göteborg: Internetmedicin; c 2018 [uppdaterad 23 november 2017; citerad 19 februari 2018]. Hämtad från: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=103>
10. Läkemedelskommitén. Terapirekommendationer 2017 [Internet]. Umeå: Västerbottens läns landsting; 2017. [citerad 19 februari 2018]. Hämtad från: <https://www.vll.se/startsida/for-vardgivare/behandlingsstod-och-vardriktlinjer/lakemedel/behandlingsrekommendationer>
11. Hjärt-lungfonden. Hjärtsvikt: en skrift om försämrad pumpfunktion[Internet]. Stockholm: Hjärt-lungfonden; 2016. [citerad 20 februari 2018]. Hämtad från: <https://www.hjartlungfonden.se/Sjukdomar/Hjartsjukdomar/Hjartsvikt/#>
12. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wändell P, Mejhert M, Szulkin R, Ljunggren G, et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. Eur J Heart Fail. 2013; 15: 995–1002
13. Socialstyrelsen. Indikatorer för god läkemedelsterapi hos äldre [Internet]. Västerås: Socialstyrelsen; 2017. [citerad 6 mars 2018]. Hämtad från: <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2017/2017-6-7>

14. Cherubini A, Oristrell J, Pla X, Ruggiero C, Ferretti R, Diestre G, et al. The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Arch Intern Med.* 2011; 171: 550-6
15. Socialstyrelsen. Mest sjuka äldre och nationella riktlinjer [internet]. Västerås: Socialstyrelsen; 2016. [citerad 7 mars 2018]. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/SiteCollectionDocuments/2016-12-6-bilaga-Mest-sjuka-aldre-och-nationella-riktlinjer.pdf>
16. Komajda M, Hanon O, Hochandel M, Lopez-Sendon JL, Follath F, Ponikowski P, et al. Contemporary management of octogenarians hospitalized for heart failure in Europe: Euro Heart Failure Survey II. *Eur Heart J.* 2009; 30: 478-86
17. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure (Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (Consensus)). *N Engl J Med.* 1987; 316: 1429-35
18. The SOLVD investigators. Effects of enalapril on survival patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991; 325: 293-302
19. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowlay AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet.* 1997; 349: 747-52
20. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet.* 2000; 355: 1582–87
21. Cohen-Solal A, McMurray JJV, Swedberg K, Pfeffer MA, Puu M, Solomon SD, et al. Benefits and safety of candesartan treatment in heart failure are independent of age: insights from the Candesartan in Heart failure—Assessment of Reduction in Mortality and morbidity Programme. *Eur Heart J.* 2008; 29: 3022–28
22. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999; 353: 9–13
23. Hjalmarson Å, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total Mortality, Hospitalizations, and Well-being in Patients With Heart Failure The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA.* 2000; 283: 1295-1302
24. MERIT-HF 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: 2001–07
25. Deedwania PC, Gottlieb S, Ghali JK, Waagstein F, Wikstrand JCM. Efficacy, safety and tolerability of b-adrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2004; 25: 1300–1309
26. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effects of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med.* 1999; 341: 709-717

27. Zannad F, McMurray JJV, 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; 364: 11-21
28. Eschalier R, McMurray JJV, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, Krum H, Pocock SJ, et al. Safety and Efficacy of Eplerenone in Patients at High Risk for Hyperkalemia and/or Worsening Renal Function: Analyses of the EMPHASIS-HF Study Subgroups. *JACC.* 2013; 62: 1585-93
29. Friberg F. Att göra en litteraturöversikt. I: Friberg F, redaktör. Dags för uppsats. 2 uppl. Lund: Studentlitteratur AB; 2014. s. 133-144
30. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000; 355: 1575-81
31. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2009; 374: 1840-8
32. Yusuf F, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray, 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
33. Elgendy IY, Huo T, Chik V, Pepine CJ, Bavry AA. Efficacy and safety of angiotensin receptor blockers in older patients: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Hypertens.* 2015; 28: 576-85
34. Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano G, Holmes J, Altman DG, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ.* 2016; 353: i1855
35. Lindgren C. Fas ut 3: Att utvärdera, ifrågasätta och skonsamt avsluta läkemedelsbehandling. Umeå: Läkemedelskommittén i Västerbottens läns landsting; 2010.
36. Juurlink DN, Mamdini MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004; 351: 543-51

Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap
Umeå Universitet
901 87 Umeå
www.umu.se