

Claes-Håkan Bergh, docent, överläkare, kardiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/SU, Göteborg

Karl Swedberg, professor, överläkare, medicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra (karl.swedberg@hjl.gu.se)

Det sviktande hjärtat får hjälp av en mekanisk pump

Längre överlevnad och bättre livskvalitet i den första randomiserade studien

|| Hjärtsvikt är vanlig, allvarlig, skapar mycket lidande, men är ändå behandlingsbar. Omkring 200 000 svenskar, framför allt i högre åldrar, lider av hjärtsvikt. Hjärtsvikt, den vanligaste diagnosen på internmedicinska vårdavdelningar hos patienter över 70 år, är förenad med hög dödlighet. Fem år efter det att diagnosen ställts lever endast omkring 50 procent av patienterna; vid svår hjärtsvikt är sexmånadersöverlevnaden mindre än 50 procent, en prognos som är sämre eller jämförbar med den vid de allvarligaste cancersjukdomarna.

Medicinsk behandling av hjärtsvikt

En förändrad uppfattning om orsakerna till och utvecklingen av hjärtsvikt har under de senaste 10–15 åren öppnat nya möjligheter för förbättrad behandling. Flera läkemedel har dokumenterats öka överlevnaden, minska behovet av sjukhusvård, lindra symtomen och förbättra livskvaliteten vid hjärtsvikt. Särskilt ACE-hämmare och betablockerare har demonstrerat mycket gynnsamma effekter. För en närmare presentation rekommenderas de nyligen publicerade Guidelines från European Society of Cardiology [1], vilka också finns tillgängliga på ESCs hemsida (www.escardio.org).

En kombination av ACE-hämmare och betablockerare förbättrar överlevnaden med omkring 50 procent under cirka tre år för de patienter som tål behandlingen under en så lång tid. Eftersom femårsmortaliteten är omkring 50 procent efter det att diagnosen hjärtsvikt ställts har stora behandlingsovervinster uppnåtts vad gäller antalet vunna levnadsår.

Då hjärtsvikt är en kronisk sjukdom försämras så småningom många patienter trots behandling. Symtom med andfåddhet och trötthet kan återkomma; alternativa åtgärder får då övervägas.

De patienter som blir mycket påverkade och/eller har mycket dålig kardiell pumpfunktion kan kräva mer intensiv behandling. Farmakologiska åtgärder inkluderande positivt inotropa läkemedel, som akut förbättrar pumpfunktionen, kan tillgripas kortsiktigt. Tyvärr visar erfarenheter hittills att långtidsbehandling med positivt inotropa medel försämrar överlevnaden. Huruvida detta sker även under skydd av betablockad är oklart. Studier pågår för att utvärdera denna behandlingskombination.

SAMMANFATTAT

Hjärtsvikt, den vanligaste diagnosen på internmedicinska vårdavdelningar hos patienter över 70 år, är förenad med hög dödlighet.

Omkring 200 000 svenskar lider av hjärtsvikt.

Olika former av mekaniskt cirkulatoriskt stöd används vid flera internationella transplantationscentra, ofta för att överbrygga tiden fram till en hjärttransplantation.

Vissa av dessa pumpar är implanterbara och kan komma att bli etablerade behandlingsalternativ såväl för selekterade patienter med svår hjärtsvikt och kontraindikationer mot hjärttransplantation som för dem med mindre avancerad hjärtsvikt.

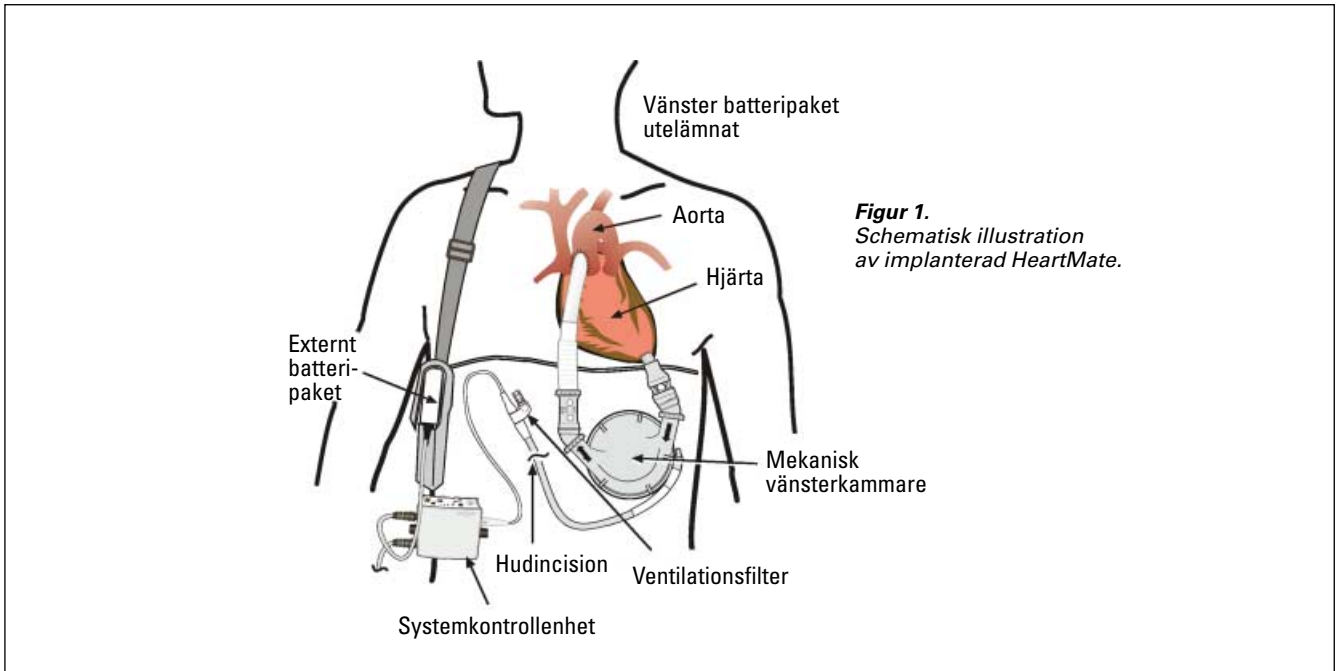
Ett sådant system är Jarvik 2000, för närvarande föremål för ett internationellt prövningsprogram.

Ännu så länge är de höga kostnaderna förknippade med teknologin en begränsande faktor.

Även nya positivt inotropa medel, t ex levosimendan, som är en kalciumsensitiserare, har i enstaka studier visat positiva effekter på överlevnaden vid svår hjärtsvikt och kan därför komma att erbjuda bättre möjligheter till behandling [2].

Kirurgisk behandling

Att operativt korrigera svåra hjärtmuskelskador kan tyckas vara en attraktiv åtgärd. Emellertid är myokardiet vid kronisk hjärtsvikt generellt förändrat och inte bara ombyggt – remodelerat – inom de skadade delarna. Dessutom har patienter med svår hjärtsvikt ofta påverkan på andra organsystem, framför allt njurar och lever. Bilden blir då betydligt mer



Figur 1.
Schematisk illustration
av implanterad HeartMate.

komplexerad. Möjligheterna till kirurgisk behandling har diskuterats utförligt i Läkartidningen av Lindblom och van der Linden [3]. I en medicinsk kommentar i samma nummer [4] underströks betydelsen av att kirurgisk behandling studeras i korrekt genomförda studier. Tyvärr har sådana data hittills saknats. I de ovannämnda europeiska riktlinjerna refereras fortfarande rekonstruktiv kirurgi som experimentell. Den omskrivna Batista-operationen, liksom kardiomyoplastik, klassificeras till och med som »icke rekommenderad eller farlig« [1].

Olika former av mekaniskt cirkulatoriskt stöd har använts vid ett flertal transplantationscentra över hela världen, framför allt som överbryggande till hjärtransplantation [5]. Dessa pumpar finns för både kort- och långtidsanvändning i väntan på ett donerat hjärta. Vissa av dessa pumpar är implanterbara, bl a Novacor och HeartMate. Drivkällan är extern och kan vara pneumatisk eller elektrisk. Eftersom kablar passerar genom huden finns en betydande infektionsrisk (Figur 1).

Även om initiala framgångar har rapporterats har effekterna av mekaniska cirkulationsunderstöd för långtidsbehandling varit oklara. I selekterade fall har pumpen fungerat överbryggande till regress av hjärtsvikten [6].

Den första randomiserade studien

Nyligen publicerades i New England Journal of Medicine den första randomiserade studie där långtidsbehandling med cirkulatoriskt understöd jämförts med optimal medicinsk behandling. En amerikansk multicenterstudie, REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart failure), med stöd av National Institutes of Health, studerade överlevnad och livskvalitet vid svår hjärtsvikt [7]. Man randomiserade 129 patienter med avancerad hjärtsvikt till optimal medicinsk behandling eller implantation av en hjärtpump, »left ventricular assist device« (LVAD). Samtliga i studien deltagande patienter hade kontraindikationer mot hjärtransplantation; den vanligaste var ålder över 65 år.

De initiala inklusionskriterierna fastslog att patienterna skulle vara i NYHA-klass IV (New York Heart Association) under minst tre månader trots optimal hjärtsviktsbehandling,

ha en ejektionsfraktion <25 procent och maximal VO_2 <12 ml/kg/minut eller behov av kontinuerligt inotrop understöd. Medelåldern var omkring 67 år; 80 procent var män. Orsaken till hjärtsvikten var ischemisk hjärtsjukdom hos 74 procent av patienterna. Det förelåg en uttalad hemodynamisk påverkan, inkluderande nedsatt njurfunktion. Omkring 70 procent av patienterna krävde behandling med positivt inotropa läkemedel.

Överlevnad och livskvalitet

Effekterna på de studerade huvudvariablerna, dvs överlevnad och livskvalitet, var signifikanta och positiva. Kaplan–Meier-analys av överlevnaden visade en 48-procentig minskning vad gäller totalmortaliteten i LVAD-gruppen (relativ risk 0,52; 95 procenta konfidensintervall 0,34–0,78; $P=0,001$). Ettårsöverlevnaden i den medicinskt behandlade gruppen var 25 procent, medan motsvarande vad gäller LVAD-gruppen var 52 procent ($P=0,002$). Efter två år levde endast 8 procent av patienterna i den medicinskt behandlade gruppen, 23 procent i LVAD-gruppen ($P=0,09$). Medianöverlevnaden i de båda grupperna var 150 respektive 408 dagar. Sammanlagt avled 95 patienter under studietiden, varav 54 i den medicinskt behandlade gruppen och 41 i LVAD-gruppen.

Livskvaliteten studerades med hjälp av SF-36- och Minnesota Living With Heart Failure (MLWHF)-instrumenten samt Beck Depression Inventory (BDI). Alla instrumenten visade att patienterna hade avancerade symtom på eller skattade ett nedsatt stämningsläge. Efter ett år var patienterna i LVAD-gruppen signifikant bättre, enligt mätning med SF-36 och BDI, samt hade signifikant förbättrad NYHA-klass: NYHA II i jämförelse med NYHA IV i den medicinskt behandlade gruppen.

Antalet biverkningar var signifikant större i LVAD-gruppen och dominerades av infektioner, blödningar och pumpproblem. Patienterna i den konservativt behandlade gruppen avled av hjärtsvikt; sepsis var den dominerande dödsorsaken i LVAD gruppen.

I diskussionen framhåller författarna den förbättrade överlevnaden efter ett år. Siffrorna tyder på att av 1 000 behandlade avled 270 färre per år, en anmärkningsvärt god behand-

lingseffekt, fyra gånger bättre än den vid betablockad. Också livskvaliteten förbättrades trots den komplicerade behandlingen. Behandlingen var dock långt ifrån problemfri, med betydande sjuklighet, inkluderande infektionsproblem.

Författarna konkluderar att LVAD nu utgör ett etablerat behandlingsalternativ för selekterade patienter med svår hjärtsvikt och kontraindikationer mot hjärtransplantation. En fortsatt teknisk utveckling gör att man nu har en ny plattform för behandling även av patienter med mindre avancerad hjärtsvikt.

Brist på donatorhjärtan

I en åtföljande ledarkommentar av transplantationskardiologen Mariell Jessup från Philadelphia uppmärksammas den begränsade tillgången på donatorhjärtan, vilket leder till att få patienter med avancerad hjärtsvikt i USA kan bli föremål för hjärtransplantation [8].

Också i Sverige tenderar väntetiden till hjärtransplantation att öka, även om den är kortare än i USA, och därmed följer förstås en ökad mortalitet på hjärtväntelistan [9].

Teknologiska framsteg kan komma att lösa problemen

Det finns därför ett trängande behov av att utveckla alternativa behandlingar till hjärtransplantation. Drivkraften för denna utveckling är förutom donatorbristen biverkningarna av immunsuppression och behovet av att elektivt kunna ersätta ett sjukt hjärta. En kraftig utveckling av blodpumpsteknologin pågår. Nästa generation LVAD finns redan på marknaden och är under klinisk prövning, inte bara som överbryggande till transplantation utan även som långtidsbehandling.

Ett sådant system är Jarvik 2000 [9, 10], föremål för ett internationellt prövningsprogram i vilket bl a Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Universitetssjukhuset i Lund deltar. Där används pumpen i första hand som överbryggande till hjärtransplantation.

Jessup påpekar att trots den mycket gynnsamma effekten på ettårsöverlevnaden i REMATCH-studien överlevde få patienter längre tid än två år. Teknologiska framsteg kommer att lösa huvudproblemen med LVAD, menar hon. Olika modeller av mekaniska hjärtan finns och har redan använts på flera patienter under längre tid.

Höga kostnader begränsar

De höga kostnaderna utgör den stora utmaningen. En ettårsbehandling med HeartMate beräknas i dagsläget kosta lika mycket som en hjärtransplantation för en överlevande patient. Om kostnaderna adderas för de patienter som inte klarar sig så länge, samt reduceras med kostnaden för den alternativa behandlingen, fås extrakostnaden per vunnet levnadsår. Denna kostnad blir idag hög. Vår utmaning blir att ställa denna kostnad i relation till andra medicinska behandlingar. Implanterbara defibrillatorer (ICD) har utvecklats snabbt; nyligen har en studie på hjärtinfarktpatienter med nedsatt vänsterkammarmarkfunktion avbrutits på grund av en betydande överlevnadsvinst (MADIT II). I denna studie [11] visades en signifikant 30-procentig minskning av mortaliteten vid ICD-behandling av patienter med nedsatt systolisk vänsterkammarmarkfunktion efter hjärtinfarkt.

Om därför ICD används i ökande omfattning kan snart mekaniska cirkulatoriska understöd vara inte bara ett möjligt alternativ utan även ett kostnadseffektivt sådant för svårt sjuka patienter med kronisk hjärtsvikt. Väl genomförda randomiserade studier har återigen visat betydelsen av evidensbaserad medicin för utvecklingen av bästa behandling vid olika sjukdomstillstånd.

Referenser

1. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22(17):1527-60.
2. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001; 61(5): 613-27.
3. Lindblom D, van der Linden J. Rekonstruktiv hjärtkirurgi möjlig även vid svår hjärtsvikt. *Läkartidningen* 2000;97(20):2459-62.
4. Swedberg K. Effektiva läkemedel, rekonstruktiv kirurgi och »hjälphjärtan« alternativ till transplantation. Det går att behandla svår hjärtsvikt. *Läkartidningen* 2000;97(20):2434-5.
5. Stevenson LW, Kormos RL, Bourge RC, Gelijns A, Griffith BP, Hershberger RE, et al. Mechanical cardiac support 2000: current applications and future trial design. June 15-16, 2000, Bethesda, Maryland. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):340-70.
6. Kjellman UW, Hallgren P, Bergh CH, Lycke J, Oldfors A, Wiklund L. Weaning from mechanical support in a patient with acute heart failure and multiple sclerosis. *Ann Thorac Surg* 2000;69(2):628-30.
7. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(20):1435-43.
8. Jessup M. Mechanical cardiac-support devices—dreams and devilish details. *N Engl J Med* 2001;345(20):1490-3.
9. Bergh CH, Holmgren D, Kornhall B, Nilsson F. Hjärtransplantation: Indikationer och resultat. Medicinsk faktdatabas, MARS. Stockholm: Socialstyrelsen; 2002.
10. Westaby S, Banning AP, Jarvik R, Frazier OH, Pigott DW, Jin XY, et al. First permanent implant of the Jarvik 2000 heart. *Lancet* 2000;356(9233):900-3.
11. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346(12):877-83.