



**Ravijuhendi „Kroonilise südamepuudulikkuse käsitus esmatasandil“ töörühma ja sekretariaadi koosolek nr. 5
18. novembril 2020. a**

Kl 11.00-15.00 Webexis

Osalesid töörühma liikmed: Ruth Kalda, Tiina Uuetoa, Merike Toomik, Marion Kalju, Anni Hanst, Henn Karits, Pentti Põder, Märt Elmet, Lembi Põlder
ja sekretariaadi liikmed: Liis Rooväli, Marta Matisen, Liis Rooväli, Madli Haldre, Alar Irs
Püsisekretariaadi esindaja: Tatjana Meister
Puudus: Ingrid Kirs
Protokollis: Tatjana Meister

Koosoleku päevakord:

1. Huvide deklareerimine
2. Kliiniliste küsimuste arutelu
 - 2.1. KLIINILINE KÜSIMUS NR 7. Kas kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel ei ole vastunäidustusi, tuleb parema ravitulemuse saamiseks määrata esmavaliku ravimina südamepuudulikkuse näidustusega angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor (AKEI) või mitte?
 - 2.2. KLIINILINE KÜSIMUS NR 8. Kas kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kes ei talu südamepuudulikkuse näidustusega angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit (AKEI), tuleb parema ravitulemuse saamiseks määrata südamepuudulikkuse näidustusega angiotensiini retseptori blokaator (ARB) või mitte?
 - 2.3. KLIINILINE KÜSIMUS NR 9. Kas kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel ei ole vastunäidustusi, tuleb parema ravitulemuse saamiseks määrata esmavaliku ravimina angiotensiini retseptori neprilüsiini inhibiitor (ARNI) või südamepuudulikkuse näidustusega angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor (AKEI) või selle mittetalumise korral südamepuudulikkuse näidustusega angiotensiini retseptori blokaator (ARB)

1. Huvide deklaratsioonid:

Huvide deklaratsioonide uuendamise vajadus puudus

2. Kliiniliste küsimuste arutelu:

2.1. KLIINILINE KÜSIMUS NR 7. Kas kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel ei ole vastunäidustusi, tuleb parema ravitulemuse saamiseks määrata esmavaliku ravimina südamepuudulikkuse näidustusega angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor (AKEI) või mitte?

Olulisus: Töörühma liikmed pidasid AKEI teema käsitlust ravijuhendis oluliseks. AKEI kasutamist südamepuudulikkuse näidustusega käsitletakse paljudes ravijuhendites, sh NICE 2018, ESC 2016 ja muudes töörühma poolt kõrget AGREE hinnangut saanud rahvusvahelistes ravijuhendites. AKEI on kõige laialdasemalt kasutatav ravimigrupp südamepuudulikkusega patsientidel, seetõttu on oluline, et patsiendid teaksid täpselt tarvitava AKEI nimetust ja annust. Selle tarbeks koostab sekretariaat tabeli Eestis kasutatavatest AKEI-test, kuhu lisatakse AKEI algannus ja sihtannus. Töörühm pidas vajalikuks täpsustada, et Euroopa Kardioloogide Seltsi ravijuhendis ei ole südamepuudulikkuse näidustusega AKEI-te hulgas ära toodud Eestis laialt kasutuses olevat perindopriili. Siiski on töörühma arvates kõikidel AKEI-tel sama toimemehhanism, uuringuid on südamepuudulikkuse puhul tehtud väga mitmete selle ravimirühma esindajatega ning seetõttu ei ole põhjust perindopriili AKEI-te tabelist välja jätmiseks. Kui patsient saab muudel põhjustel AKEI, millel puudus SP näidustus, ja temal diagnoositakse mingil hetkel südamepuudulikkus, ei pea ta AKEI vahetama.

Töörühm otsustas täpsustada AKEI tiitrimise kiirust ja sammu. Sekretariaat koostab selleks praktilise soovituselise, võttes aluseks teistes juhendites antud soovitusi. Töörühm arutab ja kinnitab sekretariaadi poolt koostatud ravimite tabelid ja ravimite annustamisega seotud praktilised soovituselised järgmistel koosolekutel.

Kasu: Sekretariaat esitas kokkuvõtte teiste ravijuhendite vastava valdkonna soovitustest ning ülevaate tõendusest (vt GRADE tabel ja tõenduse kokkuvõtte soovituselise tabelis). Töörühm leidis, et AKEI kasutamine SP-ga patsientidel vähendab südamepuudulikkusega haigete üldsuremust ja kardiovaskulaarsuremust. Samuti vähendavad AKEI üldhospitaliseerimise, kardiovaskulaarhaiguste ning südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise sagedust. Töörühm hindas sekkumisega kaasnevat kasu suureks.

Kahju: AKEI tarvitavatel südamepuudulikkusega patsientidel esineb kõrvaltoimetena platseebo rühmast sagedamini kõha, hüpotensiooni, pearinglust, hüperkaleemiat ja kreatiniini väärtuste tõusu. Potentsiaalselt ohtlike AKEI kõrvaltoimete hulka kuulub ka angioödem, mille esinemisel AKEI tarbimise foonil ei tohi AKEI kasutamist jätkata. Töörühm hindas sekkumisega kaasnevat kahju mõõdukaks.

AKEI-ga ravi alustades tuleb kindlasti jälgida potentsiaalsete kõrvaltoimete esinemist. Kõrvatoimete esinemisel tuleb kaaluda ravimi vahetamist teise rühma ravimi vastu (nt ARB-

id). Siiski ei tasu tööühma arvates pidada kõha tekkimist AKEI ravi foonil automaatselt selle ravimigrupi kõrvaltoimeks, vaid patsienti tuleb hinnata esmalt teiste võimalike kõha tekitajate suhtes (sh kopsupais ja kroonilised kopsuhaigused, nt astma ja KOK).

Kuna AKEI ravi foonil võib esineda neerufunktsiooni näitajate halvenemist ja hüperkaleemiat, siis oluline on pöörata ravijuhendis erilist tähelepanu südamepuudulikkusega patsiendi jälgimisele, sh milliseid analüüse ja millise sagedusega võtta.

Hetkel on probleemiks see, et AKEI tarvitajatele ei määrata rutiinselt neerufunktsiooni näitajaid ega jälgita neid hüperkaleemia suhtes.

Tööühm tegi otsuse koostada üldised jälgimissoovitused (sh analüüsid, vererõhu mõõtmine jne), mis kataksid SP-ga patsiendi jälgimise esmatasandil tervikuna.

Sekretariaat koostab loetelu AKEI kõrvaltoimetest, mida lisatakse ravijuhendisse

Tõendatuse aste: Tööühm arutas GRADE tabelis esitatud uuringute nihke tõenäosust ja selle mõju tulevase AKEI kasutamise seotud soovituselise tõendatuse astmele. Tööühma hinnangul ei mõjuta uuringu pimendamisel tehtud vead ja ebatäpsused üldsuresust, seetõttu ei pea tööühm langetama tõendatuse astet nihke riski esinemise tõttu. Kasutatud tõendusmaterjali kvaliteet oli hea ning tegemist on kõrge tõendatusega.

Väärtushinnangud tulemusnäitajate osas: tulemusnäitajate olulisuse hindamises võib esineda mõningane varieeruvus. Patsientide esindaja tõi välja, et tema hinnangul on kõrvaltoimete esinemine oluliseks ravi katkestamiseks mõjutavaks teguriks. Patsientide esindaja arvamusel on elu kvaliteet (sh ravimi kõrvaltoimete puudumine) olulisem võrreldes pikaealisusega, seega püsivate kõrvaltoimete esinemisel ei tahaks ta jätkata sama ravimi tarbimist.

Tööühma liikmete arvamusel ravi määramisel peaks rohkem tähelepanu pöörama raviga kaasnevale kasule.

Kasu ja kahju suhe: Tööühm pidas kasu ja kahju suhet positiivseks, st kasud kaaluvad kahjud üles.

Ressursivajadus: Tööühma arvamusel on AKEI potentsiaalne ressursi säästev mõju, võttes arvesse AKEI-te hospitaliseerimisi vähendavat mõju. AKEI hind ei ole suur ning ravimil on olemas HK soodustus SP diagnoosiga.

Ressursivajaduse tõendus: Kõrge

Kulutõhusus: Tegemist on kulutõhusa interventsiooniga, võttes arvesse hospitaliseerimise sageduse vähenemist AKEI ravi foonil. tööühma hinnangut kinnitavad ka kulutõhususe uuringud (vt GRADE tabelist).

Võrdsus: Tööühma hinnangul ei aseta AKEI kasutamise keegi ebavõrdsesse olukorda.

Aktsepteeritavus: Töörühm pidas AKEI kasutamist patsientidele vastuvõetavaks.

Rakendatavus: Töörühm ei näinud olulisi probleeme AKEI kasutamisel esmatasandi arstiabis. AKEI on laialt kasutuses.

Sõnastati soovitus:

- **Vähenenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusega patsientidele, kellel ei ole vastunäidustusi, määra parema ravitulemuse saavutamiseks esmavaliku ravimina AKE inhibiitor.**

Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste.

2.2. KLIINILINE KÜSIMUS NR 8. Kas kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kes ei talu südamepuudulikkuse näidustusega angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit (AKEI), tuleb parema ravitulemuse saamiseks määrata südamepuudulikkuse näidustusega angiotensiini retseptori blokaator (ARB) või mitte?

Olulisus: ARB-de näol on tegu olulise ravimrühmaga, mida soovitatakse kõigis südamepuudulikkuse ravijuhendites vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellele on AKE inhibiitorid vastunäidustatud või kes ei talu AKEI kõrvaltoimete tõttu. Töörühm pidas oluliseks teema käsitlust ravijuhendis, võttes arvesse asjaolu, et AKEI ja ARB-ide kasud ja kahjud SP-ga patsiendi puhul tuleb selgelt välja tuua, vältimaks ARB-ide ülekasutamist. Töörühm pidas vajalikuks tabeli koostamist, kuhu kantakse SP näidustusega ARB-id (tabeli koostab sekretariaat).

Kasu: Ühe süstemaatilise ülevaate andmeil vähendasid ARB-id kardiaalse äkksurma riski statistiliselt olulisel määral, seejuures ei leitud erinevusi ARB-ide kasutamisel kardiaalse äkksurma vähendamises võrreldes AKEI kasutamisega.

Teise metaanalüüsi andmeil vähendas ARB-ide kasutamine hospitaliseerimise riski südamepuudulikkuse tõttu võrreldes platseeborühmaga, samal ajal ei leitud erinevusi ARB-ide kasutamisel südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste vähendamises võrreldes AKEIde kasutamisega.

ARB-id ei näidanud statistiliselt olulist üldsurmade vähendavat mõju platseeboga võrreldes (suhtelise riski laia usaldusvahemiku tõttu).

Töörühma hindas ARB-idega kaasnevat kasu mõõdukaks ja ei olnud kindel, kas vähestes uuringutes nähtud kasu saab üldistada kõigile selle ravimirühma liikmeile.

Kahju: Metaanalüüsi andmeil ARB-ide kasutajad katkestavad kõrvaltoimete tõttu ravi sagedamini, kui platseebo saanud patsiendid, samas harvemini kui ACEI kasutajad. Tõendus toetab praktikat ARB-idega väikeses annuses alustamiseks ja edasipidiseks raviannuse tiitrimiseks eesmärkannuseni või maksimaalse talutava annuseni. ARB-idega kaasnevad kõrvaltoimed, mida kindlasti tuleb ravijuhendis mainida (koostatakse tabel ravimite annuste ja võimalike kõrvaltoimetega). Sellised olulised kõrvaltoimed, nagu hüperkaleemia ja eGFRi langus võivad esineda nii ACEI, kui ka ARB-ide kasutamisel. See tuleb ravijuhendis selgelt välja tuua. Töörühm hindas ARB-ide kasutamise kaasnevat kahju väikeseks.

Tõendatuse aste: Töörühma hinnangul võib tõendatuse astet kasu ja kahju suhtes mõõdukaks pidada. ARB-ide üldsuremuse ja kardialse äkksurma uuringutes esineb potentsiaalne nihke risk puuduliku randomiseerimise tõttu, enamikus uuringutes ka uuritavate rühmadesse jaotamise ning mitmes uuringus uuritavate ja uuringu läbiviijate pimendamise protsessi puuduliku kirjeldamise tõttu. Töörühma hinnangul ei avalda need puudujäägid siiski märkimisväärset mõju sellele, kui kindlad me saame olla tulemuste õigsuses. Kui tulemusnäitajaks on suremus, siis uuritava pimendamata jätmise ei mõjuta suure tõenäosusega tulemust. Kõik metaanalüüsi kaasatud uuringud on rahastatud ravimfirmade poolt, vaatamata sellele üldsuremuse *funnel plot* ei näita asümmeetriat, seega publikatsiooni nihe on ebatõenäoline.

Väärtushinnangud tulemusnäitajate osas: Töörühma hinnangul tervishoiutöötajate ja patsientide vahel ei esine suuri erinevusi väärtushinnangutes tulemusnäitajate osas. Kraai 2013 uuring näitas, et südamepuudulikkusega patsiendid hindavad elukvaliteeti kõrgemalt (61% vastanutest) kui pikaajalisust. Tervishoiutöötajatega võrreldes on patsientide jaoks olulisemad funktsionaalne võimekus (düspnoe, igapäevategevused) ja kõrvaltoimete esinemine ning vähem olulised hospitaliseerimine ja suremus. Patsiendi arvamusel köha ja röga tekkimine ravimi kõrvaltoimena on päris oluline ja kindlasti mõjutakas elukvaliteeti, seega see oleks piisavaks põhjuseks ravimi vahetamiseks teise vastu, millel ei ole selliseid kõrvaltoimeid.

Kasu ja kahju suhe: Soovitud mõjud kaaluvad üles esinevad kõrvaltoimed. Soovitud mõjudest on olulisemad kardialse äkksurma ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise riski vähenemine. ARB-idega ravi katkestatakse harvem kõrvaltoimete tõttu kui ACEI ravi (Xie W, 2016) Töörühm pidas ARB-ide kasutamise kasu ja kahju suhet positiivseks.

Ressursivajadus: ARB-ide kasutamise ei kaasne märkimisväärset ressussikulu. ARB-id on Eestis südamepuudulikkuse diagnoosiga (I50) soodusravimite loetelus 75/90% soodustusega. Soodustus kehtib losartaanile, valsartaanile ja kandesartaanile, mille on SP näidustus.

Kui täpselt saab ressursivajadust hinnata: Töörühmal ei tekkinud kahtlusi ressursivajadusele hinnangu andmisel.

Kulutõhusus: Prantsusmaal, Saksamaal ja Ühendkuningriigis läbiviidud kulutõhususe analüüsid kinnitavad ARB-ide kasutamise kulutõhusust võrreldes platseeboga SP-ga

patsientidel. Ametlikud andmed ARB-ide kulutõhususe kohta Eestis puuduvad. Töörühm pidas sekkumist kuluefektiivseks, toetudes välismaal läbiviidud uuringutele.

Võrdsus: Töörühma hinnangul ei põhjusta ARB-ide kasutamine ebavõrdsust patsientide alagruppide seas.

Aktsepteeritavus: Ravi ARB-idega peeti üldiselt patsientidele vastuvõetavaks.

Rakendatavus: töörühm ei näinud takistusi ARB-ide kasutamiseks, ravimitel on olemas soodustus ning neid kasutatakse edukalt juba praegu.

Sõnastati soovitus:

- **Langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusega patsientidel, kes ei talu AKE inhibiitoreid, määrata SP näidustusega ARB.**

Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste.

- **Üleminek AKE inhibiitorilt ARB-ile peab olema põhjendatud.**
Praktiline soovitus

KLIINILINE KÜSIMUS NR.9 Kas kõigile vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel ei ole vastunäidustusi, tuleb parema ravitulemuse saamiseks määrata esmavaliku ravimina angiotensiini retseptori neprilüsiini inhibiitor (ARNI) või südamepuudulikkuse näidustusega angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor (AKEI) või selle mittetalumise korral südamepuudulikkuse näidustusega angiotensiini retseptori blokaator (ARB)?

Olulisus: Töörühma hinnangul on tegemist olulise küsimusega. Ravi ARNIGA käsitletakse paljudes rahvusvahelistes ravijuhendites ning uuringutes on tõstatatud küsimust selle ravimirühma efektiivsuse osas esmavaliku preparaadina HFrEF patsientidel.

Kasu: Tõendusmaterjal põhineb kahe metaanalüüsi andmetel. Zhang et al metaanalüüsi alusel oli ARNI grupis statistiliselt olulised paremad tulemused nii üld- kui ka kardiovaskulaarsuremuse ning SP-ga seotud hospitaliseerimise osas.

Wang et al, 2019 metaanalüüsi alusel paranes sekkumisgrupis statistiliselt oluliselt nii NYHA klass kui ka 6MKT tulemus.

Kahju: ARNI olulisimaks ja sagedamini esinevaks kõrvaltoimeks on sümptomaatiline hüpotensioon. Neerufunktsiooni langust ja olulist hüperkaleemiat esines uuringutes ARNI-t saanutek vähem võrreldes AKEI/ARB rühmaga. Kroonilise neerupuudulikkusega SP patsientidel ei erinenud kõrvaltoimete esinemissagedus sekkumis- (ARNI) ning võrdlusgrupis (AKE/ARB) (Kang jt). Samuti leiti, et sekkumisgrupis paranes statistiliselt oluliselt eGFR.

Tõendatuse aste: Zhang jt metaanalüüsi kaasatud PARADIGM-HF uuringu patsiendid ei olnud varem ravita, kaasamise kriteeriumiks oli eelnev ravi AKE/ARB-ga. 78% uuringualustest olid varasemalt kasutanud AKE-t ja 22% ARB-i. Seega ARNI esmavaliku ravi osas ei ole hetkel piisavalt tõendust, töörihm langetas tõendatuse astet ühe kraadi võrra. Tegemist on keskmise tõendatuse astmega.

Väärtushinnangud tulemusnäitajate osas: patsiendi esindaja arvamusel on kvaliteetselt elatud elu suurema tähtsusega võrreldes pikaajalisusega, seega väike kõrvaltoimete profiil ning hea ravi taluvus mängiks tema jaoks suurt rolli ravimi valikul. Töörühma hinnangul antud küsimuse juures ei esine väärtushinnangutes olulist varieeruvust.

Kasu ja kahju suhe: sekkumisega kaasnev kasu tõenäoliselt kaalub kahju üles. Sekkumisgrupis olid mitmed tulemusnäitajad paremad võrreldes kontrollgrupiga, kõrvaltoimetest esines oluliselt sagedamini hüpotensiooni.

Ressursivajadus: töörühma arvamusel kaasneb sekkumisega suur kulu. Eestis on ravim kasutusel, kuid 75% ja 90% soodustuse saamiseks peavad olema täidetud järgmised kriteeriumid:

1. EF<35%
2. NYHA II-IV
3. Eelnevalt vähemalt 3 kuud püsivalt ravitud Euroopa ravijuhendi järgse AKE-inhibiitori või ARB eesmärknusega (selle dokumenteeritud talumatuse korral vähemalt keskmise annusega või maksimaalse talutava annusega)
5. Vähemalt kolme kuu jooksul kombinatsioonis maksimaalses talutavas annuses beetablokaatoriga.
6. Raviskeemis MRA

Patsiendiesindaja arvamusel ravimi suur hind mõjutab elukvaliteeti negatiivselt, seega igal juhul ei tahaks ta esmavaliku ravimina kallist rohtu.

Marion Kalju pakkus hinnata järgmiseks koosolekuks ravimi kulutõhusust ja võimalikku täiendavat kulu rahastajale, kui HFREF patsiendi peaksid saama ARNi esmavalikuna.

Kui täpselt saab ressursivajadust hinnata: ei ole hinnatud

Kulutõhusus: Eestis ei ole ARNI kulutõhususe uuringuid läbi viidud, ametlikud andmed puuduvad. Töörühma hinnangul tõenäoliselt varieeruvad kulutõhususe andmed riigiti ning täpsema hinnangu andmiseks puuduvad hetkel Eestis läbiviidud kulutõhususe uuringud.

Võrdsus: ARNI-ga ravi alustades on vajalik raviannuse järk-järguline tõstmine ja perioodiliste analüüside tegemine, mis vajab enamasti meditsiinipersonali järelevalvet ja juhendamist. Seega on halvema arstiabi kättesaadavusega patsientidel keerulisem saavutada sihtmärk doosi ning maksimaalset ravivastust. Ravimi kõrgest hinnast tingituna seatakse ebavõrdsesse olukorda need patsiendid, kes ei saa lubada endale ARNI-t kõrge hinna tõttu.

Aktsepteeritavus: uuringutes osalenud kroonilise südamepuudulikkusega patsientide puhul oli ARNI tarvitajate seas kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamine pigem madal ja sarnanes platseebogrupis ravi katkestamisele. Tõenäoliselt on tegemist vastuvõetava sekkumisega.

Rakendatavus: Ravi ARNI-ga on vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega patsientide puhul teostatav ning võrreldav AKEI/ARB ravi läbiviimisega, seega tõenäoliselt ei teki sekkumise rakendatavusega probleeme.

Töörühm kaalus kahe võimaliku sõnastuse vahel:

- Ära pigem määra vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele ARNI-t esmavalikuna .

nõrk negatiivne soovitus, madal tõendatuse aste

VÕI

- Kaalu vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidele, kellel ei ole vastunäidustusi, ARNI määramist esmavalikuna.

nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste

Võimaliku soovituse sõnastus sõltub kulutõhususest ja ressursivajadusest, mille täpsemaks hindamiseks koostab haigekassa esindaja järgmiseks koosolekuks aruande.

Järgmine töörühma koosolek toimub 15.detsembril 2020, sõltuvalt epidemioloogilisest olukorrast kas veebis või auditoorse koosolekuna Tallinnas. Nädal aega enne koosolekut saadetakse töörühmale link GRADEpro keskkonnale, eesmärgiks on hinnata soovitude koostamiseks kogutud tõendusmaterjali ning kaaluda erinevaid aspekte koosoleku eelselt.