

Hartfalen, guidelines en impact nieuwe trials

Drie jaar na het uitbrengen van de ESC HF 2016 hartfalen (HF) richtlijn zijn er nieuwe data over de ARNI sacubitril/valsartan. De resultaten van de PIONEER-HF trial werden besproken en wat deze betekenen voor de behandeling van HF patiënten. Verder werden resultaten van registerstudies, o.a. het CHECK-HF register, gepresenteerd om meer inzicht te verkrijgen in de toepassing van HF therapieën in de dagelijkse praktijk.

Introductie: 3 jaar na de ESC 2016 HF richtlijn: wat is de huidige praktijk en wat veranderen nieuwe trials?

Prof. dr. Adriaan Voors – *UMCG, Groningen*

In 2016 werd de nieuwe ESC richtlijn voor de diagnose en behandeling van acuut en chronisch hartfalen (HF) gepubliceerd [1]. De DANISH trial liet echter zien dat aanbevelingen in richtlijnen al direct verouderd kunnen zijn. In de ESC 2016 HF richtlijn stond een aanbeveling voor het gebruik van implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) voor primaire preventie in HF patiënten, met een klasse I level A of B indicatie. De DANISH trial toonde kort na publicatie van de richtlijn aan dat in niet-ischemische HF patiënten ICD geen verbetering in totale sterfte gaf. Daarbij merkte Prof. dr. Adriaan Voors echter op dat er geen verschil in totale sterfte was tussen de controlegroep en de ICD groep in oudere patiënten (≥ 68 jaar), terwijl in jongere patiënten (< 59 jaar) wel een significant verschil werd gezien [2].

Er is nog meer veranderd sinds de publicatie van de ESC 2016 HF richtlijn, met name op het gebied van nieuwe antidiabetesmiddelen. Antidiabetesmiddelen, zoals insuline en gliclazide, kunnen HF verergeren door het vasthouden van vocht en worden daarom liever niet voorgeschreven aan HF patiënten, met uitzondering van metformine. Nu zijn er de SGLT2-remmers. Die waren er al ten tijde van de publicatie van de HF richtlijn in 2016, maar toen waren resultaten van maar één uitkomststudie gepubliceerd (EMPA-REG OUTCOME met empagliflozine). Nu zijn ook de CANVAS en DECLARE-TIMI 58 resultaten gepubliceerd met twee andere SGLT2-remmers (respectievelijk canagliflozine en dapagliflozine). De resultaten lieten zien dat deze drie middelen HF ziekenhuisopname verlagen in diabetespatiënten met vastgesteld CVD of CV risicofactoren, wat een klasse-effect suggereert. De SGLT2-remmers werken waarschijnlijk goed in HF patiënten omdat ze diurese bevorderen en nierfunctie behouden. De resultaten van de EMPA-REG OUTCOME, CANVAS en DECLARE-TIMI 58 lieten



zien dat deze drie middelen HF ziekenhuisopname verlagen in diabetespatiënten met vastgesteld CVD of CV risicofactoren. Trials met HF patiënten (DAPA-HF, EMPEROR-Reduced / Preserved, SOLOIST-WHF) lopen momenteel nog. Er zijn al wel aanbevelingen voor deze middelen in diabetespatiënten met vastgesteld ASCVD, CKD of HF door de ADA/EASD (2018), maar Voors denkt dat het nog wat vroeg is om deze middelen in HF patiënten zonder diabetes aan te bevelen. De aanbeveling in de 2016 HF richtlijn voor de MitraClip is zwak (IIb indicatie) en gebaseerd op registerstudies. Er zijn nieuwe gerandomiseerde trials gepubliceerd over de MitraClip en Voors liet kort de resultaten van de COAPT trial zien. Hier gaf de MitraClip een opvallend groot voordeel in HF patiënten met secundaire mitrale regurgitatie, wat betreft reductie in sterfte en ziekenhuisopname voor HF, in vergelijking met standaardbehandeling. Resultaten van nieuwe studies, waaronder de uitkomststudies met SGLT2-remmers hebben geleid tot publicatie van consensus aanbevelingen relevant voor management van HF patiënten door de Heart Failure Association van de ESC [3]. Er zijn natuurlijk ook nieuwe data over sacubitril/valsartan sinds de aanbevelingen in de 2016 richtlijn, hetgeen besproken werd in dit symposium.

PIONEER-HF: Impact van resultaten voor hartfalenbehandeling

Dr. Mireille Emans – *Maatschap Rijnmond Zuid, Rotterdam*

Dr. Mireille Emans begon haar presentatie door te stellen dat iedereen tegenwoordig weet dat stabiele, ambulante HF patiënten met verminderde ejectiefractie (HFrEF) omgezet dienen te worden naar sacubitril/valsartan indien ze symptomatisch zijn (NYHA klasse II), ondanks behandeling met optimale doseringen ACEi/ARB, bètablokker en/of MRA's [4], op basis van de PARADIGM-HF resultaten. De PARADIGM-HF trial [5] heeft aangetoond dat in stabiele, ambulante, niet overvulde HF patiënten (n=8442) met LVEF <40% (tijdens studie verlaagd naar <35%) en optimale medicatie (maximale RAAS, MRA's, bètablokkers), omzetting naar sacubitril/valsartan voordeel gaf ten opzichte van enalapril. Er werd een absolute risicoreductie van 2.8% in sterfte gezien na 27 maanden en de NNT was 70. Dit is indrukwekkend, omdat het optimaal behandelde patiënten betrof, merkte Emans op.

Drie jaar na het uitbrengen van de ESC HF richtlijn blijkt echter dat nog niet alle patiënten die volgens de richtlijn in aanmerking komen ingesteld zijn op sacubitril/valsartan. Een oplossing hiervoor zou zijn om naast poliklinisch sacubitril/valsartan ook klinisch te starten.

De trialresultaten lieten dus zien dat direct starten met sacubitril/valsartan mogelijk is, wat prettig is voor de patiënt.

Daarom is de PIONEER-HF trial [6] uitgevoerd, waarin acuut gedecompenseerde HFrEF patiënten na stabilisatie in de kliniek op sacubitril/valsartan of enalapril werden gezet. Inclusiecriteria waren LVEF ≤40% (zelfde als in de PARADIGM-HF trial) en NT-proBNP ≥1600 pg/mL of BNP ≥400 pg/mL. Belangrijk is dat deze patiënten stabiel waren tijdens de ziekenhuisopname: geen verhoging van IV diuretica en geen IV vasodilatoren in de voorgaande 6 uur en minimaal 24 uur geen IV inotropica. Patiënten met een renale klaring <30 ml/min/1.73² werden uitgesloten van de studie. Na de screening werd RAAS-remming gestopt in de geselecteerde patiënten en volgde voor de sacubitril/valsartan arm een geblindeerde wash-out periode van 36 uur, omdat gelijktijdig gebruik van ACE-i en sacubitril/valsartan het risico op angio-oedeem verhoogt. Na randomisatie ontvingen patiënten in de enalapril arm direct enalapril. De patiënten in de sacubitril/valsartan-arm kregen eerste twee placebo's voor de wash-out. De dosering studiemedicatie werd zo snel mogelijk opgetitreerd (er werd gestart een lagere dosering, tweemaal daags 24/26 mg of 49/51 mg sacubitril/valsartan, of 2,5 of 5 mg enalapril). Er werd gestreefd naar een maximale dosering binnen 8 weken in zowel de sacubitril/valsartan-arm als de enalaprilarm. In de eerste week was het afkappunt voor dosisverhoging SBP 110 mmHg en

in de stabiele periode SBP 100 mmHg om hypotensie te voorkomen. Het primaire eindpunt was daling in NT-proBNP waarden na 4 en 8 weken, maar Emans zei dat het vooral interessant was om te zien of sacubitril/valsartan veilig was in deze setting. In deze trial werden 880 patiënten geïncludeerd over een periode van twee jaar.

Eén op de vijf patiënten stopte met de studiemedicatie in beide armen. 50% Gebruikte al RAAS-remming (ACE-i of ARB). Wat opviel is dat ongeveer 25% van de patiënten een NYHA klasse II had (wat volgens Emans verrassend was, omdat de patiënten in de trial klinisch waren opgenomen voor IV diuretica). Tweederde van de patiënten was nog overvuld. De mediane bloeddruk was 118 mmHg en 97% ontving IV diuretica en slechts 7.7% had inotropie nodig; dit was een patiëntenpopulatie met verslechterd HF. De mediane opnameduur was 5.2 dagen, wat Emans indrukwekkend vond gezien de wash-out periode van 36 uur en de mediane duur tot randomisatie van 68 uur. Grotere daling van NT-proBNP waarden met sacubitril/valsartan vs. enalapril werd direct na één week gezien. Behandeling met sacubitril/valsartan was veilig in deze setting, wat volgens Emans een belangrijke bevinding was. Het verkennende, samengestelde eindpunt van sterfte, HF ziekenhuisheropname, LVAD en aanmelding voor een harttransplantatie was verlaagd met sacubitril/valsartan, wat voornamelijk gedreven werd door de reductie in ziekenhuisheropname voor HF. De trialresultaten lieten dus zien dat klinisch starten met sacubitril/valsartan vlak na stabilisatie na decompensatie mogelijk is, wat prettig is voor de patiënt en wellicht een logistieke verbetering voor het ziekenhuis is.

Kanttekeningen zijn dat juist de moeilijk te behandelen patiënten, die inotropica of vasodilatoren gebruiken of patiënten met diureticaresistentie, niet in deze trial zaten. Verder is het onduidelijk waarom één op de vijf patiënten stopt met het nemen van het medicijn (gedeeltelijk door nadelige events, hoewel Emans dat niet herkent uit de kliniek). De laatste kanttekening die Emans maakte was dat de opnameperiode langer zou kunnen zijn door de wash-out periode, wat problemen zou kunnen geven met de zorgverzekeraars.

De ESC Hartfalen Richtlijn: Actualiteit en praktijk

Dr. Gerard Linssen – *Ziekenhuisgroep Twente, Almelo/Hengelo*

Dr. Gerard Linssen begon zijn presentatie door te stellen dat richtlijnen 'klinische roadmaps' zijn en direct geïmplementeerd kunnen worden in de dagelijkse praktijk. Registers geven inzicht of deze therapieën daadwerkelijk worden toegepast in de dagelijkse praktijk. Hij besprak twee grote studies, waar hij zelf bij betrokken is: de ESC Guidelines evaluatie en het CHECK-HF register.

In de ESC Guidelines evaluatie werd gekeken naar medicatiegebruik in Nederlandse patiënten die ontslagen werden na HF ziekenhuisopname in 2001-2015 [7]. Er werd gebruik gemaakt van de PHARMO Network database, die gegevens bevat van bijna vier miljoen Nederlanders. Deze data zijn gelinkt aan de landelijke hospitalisatiedatabase LMR. De studiepopulatie bestond uit 22500 patiënten, met een jaarlijkse inclusie van 1500 patiënten. De gemiddelde leeftijd was 77 jaar, de helft was vrouw, en de mediane ziekenhuisopname was 6 dagen. Vanwege beperkingen in de database (geen gegevens over HF etiologie, LVEF, NYHA klasse) werd gekeken naar trends van 2001 tot 2015. Ongeveer 80% van de patiënten gebruikte diuretica, en 60% ACE-i/ARB. Er was een stijgende lijn voor het gebruik van bètablokkers sinds 2001, terwijl MRA's stabiel in 40% van de patiënten gebruikt werden. Er was een kleine toename in gebruik van ARBs te zien, terwijl de richtlijn geen voorkeur geeft aan ACE-i of ARB (behalve in patiënten met ACE-i intolerantie).

De resultaten lieten zien dat ACE-i/ARB, bètablokkers en MRA's vaak ondergedoseerd worden.

Het CHECK-HF register dat liep van 2013-2016, [8,9] omvat data van een ongeselecteerde populatie met bijna 11000 patiënten met chronisch HF uit 34 Nederlandse centra. Patiënten waren gemiddeld 73 jaar, 40% was vrouw, de helft had ischemisch HF, 21% had HFpEF, de meerderheid had NYHA klasse II en III en veel patiënten hadden comorbiditeiten (diabetes, COPD, hypertensie, nierfalen). Een analyse van 5701 HFrEF patiënten liet zien dat ongeveer 44% van de patiënten de streefdosering van ACE-i kreeg voorgeschreven, en voor MRA's was dit 52%. De resultaten lieten verder zien dat alle drie de middelen (ACE-i/ARB, bètablokkers en MRA's) vaak ondergedoseerd worden. De middelen worden dus wel voorgeschreven, maar de streefdosering wordt vaak niet behaald. Voorschrijven van type medicatie is leeftijdsafhankelijk; lisdiuretica meer in ouderen, terwijl RAAS- en bètablokkers minder worden voorgeschreven in ouderen. Verschillende centra laten een grote variatie zien in voorschrijven van HF medicatie, voor zowel individuele middelen als triple therapie. Hieruit bleek ook dat ivabradine weinig wordt voorgeschreven. Sacubitril/valsartan was net enkele

maanden beschikbaar ten tijde van CHECK-HF; er is daarom geen data over sacubitril/valsartan gebruik.

Vervolgens wierp Linssen de vraag op hoe we het in Nederland doen in HFrEF patiënten, in vergelijking met de VS. De vergelijking werd gemaakt met gebruik van het CHAMP-HF register [10] met data van ±3500 patiënten in de VS. Het percentage patiënten dat niet behandeld werd met RAAS-blokker en geen contra-indicatie voor dit middel had was 7.4% in CHECK-HF vs. 39.1% in CHAMP-HF. CHAMP-HF liet ook data zien over sacubitril/valsartan; 86.1% had onverklaard geen prescriptie. Vergelijkbare verschillen tussen onverklaarde prescriptie in CHECK-HF en CHAMP-HF met RAAS-blokker werden gezien voor MRA's, en ook voor bètablokkers. Linssen concludeerde dat we het in Nederland nog niet zo slecht doen, maar dat er nog wel ruimte is voor verbetering.

Autoriteiten, zoals FDA, EMA en in Nederland het Farmacotherapeutisch Kompas, pleiten voor een liberalere selectie.

In de ESC HF richtlijn 2016 [1] heeft sacubitril/valsartan een hoge classificatie van aanbeveling gekregen in HFrEF patiënten met NYHA II-IV (klasse I, level B) en voor HFrEF patiënten met aritmieën is dit zelfs IA. Sacubitril/valsartan werd in Nederland snel goedgekeurd ten aanzien van de kosteneffectiviteit, omdat de budgetimpact niet te hoog was. Welk deel van de patiëntenpopulatie moet in aanmerking komen? Van de vier miljoen HF patiënten in de EU, zouden <200.000 in aanmerking komen volgens de ESC richtlijn. Autoriteiten, zoals FDA, EMA en in Nederland het Farmacotherapeutisch Kompas, pleiten voor een liberalere selectie. Linssen verwees vervolgens naar een redactioneel commentaar van Milton Packer [11] die stelde dat als je zelf HF zou hebben, je dit middel ook zou willen nemen.

Linssen vroeg zich af waarom het vaak niet lukt om de aanbevolen therapie voor HF in de dagelijkse praktijk voor te schrijven. Dit heeft wellicht te maken met de 'risk-treatment paradox': de te behalen winst is het grootst in patiënten met wie het het slechtst gaat, maar deze patiënten hebben de kleinste kans om de therapie te ontvangen. We denken vaak dat deze patiënten er niet nog een medicijn bij kunnen hebben [12]. Of het komt door therapeutische inertie, wat kan voorkomen op drie niveaus; bij de clinicus, patiënt en organisatie. Linssen benadrukte dat we bewust moeten zijn van dat we vaak suboptimale therapie geven, en dat we mogelijkheden onbenut laten.

Referenties

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200
2. Køber L et al. N Engl J Med 2016;375:1221-1230
3. Seferovic PM et al, Eur J Heart Fail. 2019, doi: 10.1002/ejhf.1531
4. www.escardio.org/guidelines
5. McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2013;15:1062-73
6. Velazquez EJ et al. N Engl J Med. 2019 Feb 7;380(6):539-548
7. Kruik-Kollöffel WJ, Linssen GCM, Kruik HJ, et al. Heart Fail Rev. 2019, epub
8. Brugts JJ, Linssen GCM, Hoes AW, et al. Neth Heart J. 2018;26:272-279.
9. Brunner-La Rocca HP, Linssen GC, Smeele FJ, et al. J Am Coll Cardiol HF. 2019;7:13
10. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72:351-366.
11. Packer M. Eur J Heart Fail 2017;19:779-781
12. Jefferies JL and Ibrahim NE. Are guidelines merely suggestions? J Am Coll Cardiol. 2018;72:367-9



© 2019 MEDCON International

Deze Meeting Impression is ontwikkeld en uitgegeven door MEDCON International (uitgever) namens CVGK. Dit lunchsymposium werd georganiseerd door MEDCON International en mogelijk gemaakt door financiële ondersteuning van Amgen B.V. en Bayer B.V.

Meningen in dit verslag komen volledig voor rekening van de sprekers en zijn niet noodzakelijk die van de uitgever.

Voor meer informatie, video's met de sprekers en presentaties, bezoek CVGK.nl.