

Positieve effecten van een uitgebreide medicamenteuze behandeling van chronisch hartfalen met verminderde ejectiefraction: hypothese voor verder onderzoek, maar geen reden tot verandering van de klinische praktijk

Referentie

Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396:121-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Klinische vraag

Is er een toename van eventvrije en globale overleving bij patiënten met chronisch hartfalen met verminderde ejectiefraction wanneer een meer volledig behandelingschema met drie geneesmiddelenklassen (mineralocorticoidreceptorantagonisten (MRA), angiotensinereceptor-neprilysineremmers (ARNi) en natrium-glucose-cotransporter 2-remmers (iSGLT2)) in plaats van een conventionele behandeling gebruikt wordt?

Achtergrond

De behandeling van chronisch hartfalen met bewaarde ejectiefraction is niet zeer doeltreffend, behalve misschien met mineralocorticoidreceptorantagonisten (1,2). Dat is niet het geval bij chronisch hartfalen met verminderde ejectiefraction, waar de behandeling bestaat uit angiotensineconversie-enzym-inhibitoren (ACE) of uit angiotensinereceptorblokkers (ARB) en bètablokkers en eventueel een aldosteronremmer (3-8). Uit klinisch onderzoek is gebleken dat drie andere geneesmiddelenklassen een gunstig effect hebben, namelijk mineralocorticoidreceptorantagonisten (MRA) (9), angiotensinereceptor-neprilysineremmers (ARNi) (10), en natrium-glucose-cotransporter 2-remmers (iSGLT2 of SGLT2-remmers) (11). Deze geneesmiddelen worden echter nog maar zelden voorgeschreven. Een recente studie vergeleek op een indirecte manier de gerandomiseerde klinische studies die deze geneesmiddelen onderzochten met als doel de absolute overlevingswinst van deze behandelingen op lange termijn te bepalen ten opzichte van de conventionele behandelingen.

Samenvatting

Methodologie

Crossoveranalyse van 3 gerandomiseerde studies met drie verschillende geneesmiddelenklassen: eplerenon, een MRA (9), combinatie sacubitril-valsartan, een ARNi (10) en dapagliflozine, een SGLT2-remmer (11). Het gaat respectievelijk om de EMPHASIS-HF-, PARADIGM-HF- en DAPA-HF-studie.

Geselecteerde studies met bestudeerde populatie en behandeling

- EMPHASIS-HF (9): randomisatie tussen eplerenon (25-50 mg per dag) of placebo, van 2 737 patiënten ouder dan 55 jaar met klasse II-hartfalen volgens de classificatie van de New York Heart Association (NYHA), met ofwel een systolische ejectiefraction $\leq 30\%$, ofwel een systolische ejectiefraction tussen 30 en 35% met verlengde QRS-duur; bij de start van de studie

moesten alle patiënten onder behandeling zijn met een ACE-remmer of een angiotensinereceptorblokker (ARB) en bètablokker

- PARADIGM-HF (10): randomisatie tussen enalapril (10 mg tweemaal daags) of sacubitril-valsartan (200 mg tweemaal daags), van 8 399 patiënten van 18 jaar of ouder met een ejectiefraction $\leq 40\%$ ($\leq 35\%$ na protocolwijziging), met klasse II-IV-hartfalen volgens NYHA en verhoogde natriuretische peptiden; behandeling met stabiele doses ACE of ARB plus bètablokker gedurende ten minste 4 weken was vereist volgens het studieprotocol
- DAPA-HF (11) : randomisatie tussen dapagliflozine (10 mg per dag) of placebo, van 744 patiënten van 18 jaar of ouder met een ejectiefraction $\leq 40\%$, met klasse II-IV-hartfalen volgens NYHA en verhoogde natriuretische peptiden; zowel patiënten met als zonder diabetes werden bestudeerd.

Meting van de resultaten

- primair eindpunt: samengesteld eindpunt: cardiovasculair overlijden of eerste hospitalisatie voor hartfalen
- bijkomende eindpunten:
 - individuele componenten van dit samengestelde eindpunt en globale mortaliteit
 - eventvrije overleving (overleving zonder het primair eindpunt) en globale overleving
- de auteurs hebben, naar analogie met de methode voor meta-analyses en de evaluatie van indirecte vergelijkingen zoals met placebo, de drie gerandomiseerde studies samengevoegd tot twee armen: de uitgebreide aanpak (namelijk de studiearmen met de nieuwe geneesmiddelen in de individuele studies) en de conventionele aanpak (met de controlearmen van deze studies); in alle studies kregen de patiënten een onderhoudsbehandeling met renineangiotensine-inhibitoren plus een bètablokker; in de uitgebreide aanpak werden de individuele effecten van de drie nieuwe geneesmiddelenklassen opgeteld.

Resultaten

- voor het primaire eindpunt (samengesteld uit cardiovasculair overlijden of eerste hospitalisatie voor hartfalen): HR van 0,38 met een 95% BI van 0,30 tot 0,47 in het voordeel van de uitgebreide aanpak in vergelijking met de conventionele aanpak
- voor de secundaire eindpunten:
 - individuele parameters van het samengestelde eindpunt:
 - cardiovasculair overlijden: HR 0,50 met 95% BI 0,37 tot 0,67
 - hospitalisatie voor hartfalen: HR 0,32 met 95% BI 0,24 tot 0,43
 - mortaliteit door alle oorzaken: HR 0,53 met 95% BI 0,40 tot 0,70
 - globale overleving (met de controlearm van de EMPHASIS-HF-studie – 1 373 patiënten): 1,4 (met 95% BI 0,8 tot 1,9) extra jaar overleven voor een 80-jarige tot 6,3 (met 95% BI 3,4 tot 9,1) extra jaren voor een 55-jarige met de uitgebreide aanpak
 - eventvrije overleving (cardiovasculair overlijden of eerste hospitalisatie voor hartfalen): 2,7 (met een 95% BI van 2,2 tot 3,3) extra jaren voor een 80-jarige tot 8,3 (met een 95% BI van 6,2 tot 10,7) extra jaren voor een 55-jarige.

Besluit van de auteurs

Bij patiënten met chronisch hartfalen met verminderde ejectiefraction zijn de verwachte algemene therapeutische effecten van een vroegtijdige uitgebreide medicamenteuze behandeling van de aandoening substantieel. Dit pleit voor het gecombineerde gebruik van een ARNi, een bètablokker, een MRA en een SGLT2-remmer als nieuwe behandlungsstandaard.

Financiering van de studie

De financiering van deze studie verliep onafhankelijk van de betrokken farmaceutische bedrijven.

Belangenconflicten van de auteurs

Heel wat auteurs verklaren meerdere banden te hebben met de betrokken farmaceutische industrie. Sommige auteurs van deze analyse zijn coauteur van minstens een van de drie gepoolde individuele studies.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs rapporteren de resultaten van wiskundige modellen om de potentiële voordelen van de simultane toediening van drie in de gerandomiseerde studies afzonderlijk onderzochte soorten geneesmiddelen te onderzoeken op het vlak van overleving en het vermijden van hospitalisatie voor hartfalen, bovenop de standaardbehandeling, zijnde een combinatie van een ACE-remmer (of sartaan) en een bètablokker. De auteurs komen tot enkele zeer interessante bevindingen. De wiskundige modellen werden niet gebruikt om de toxiciteit na te gaan.

Deze werkwijze heeft beperkingen, zoals de auteurs zelf zeer goed beschrijven in hun bespreking. Ze gingen ervan uit dat de therapietrouw en de voordelen waargenomen tijdens de korte follow-upperiode van de studie, op lange termijn zouden aanhouden. Door uit te gaan van additieve voordelen kunnen de gebruikte methoden hebben geleid tot een overschatting van de verwachte gepoolde effecten. Het is dus mogelijk dat de gepoolde voordelen van de combinatie van de geneesmiddelen deels worden afgezwakt door een overlapping in de therapeutische pathways. De drie geanalyseerde studies werden uitgevoerd over verschillende periodes met verschillende populaties, klinische risico's en baselinebehandelingen. Het kan dus zijn dat de schattingen in overleving alleen toepasbaar zijn op de in de studies bestudeerde populatie, en dus niet veralgemeend kunnen worden. De auteurs includeerden alleen medicamenteuze behandelingen waarvan is aangetoond dat ze de overleving over het algemeen zeker verbeteren in cohorten van patiënten met chronisch hartfalen met verminderde ejection fraction. Ze hielden dus geen rekening met behandelingen die eerst en vooral een invloed hebben op niet-fatale gebeurtenissen van hartfalen (zoals digoxine), met behandelingen die de mortaliteit in specifieke subgroepen verminderen (zoals de vaste combinatie isosorbidedinitraat-hydralazine) en met niet-medicamenteuze behandelingen zoals implantaten. De DAPA-HF-studie is de eerste en enige studie met SGLT2-remmers die resultaten rapporteert met betrekking tot hartfalen. Er zijn parallel studies lopende die de waarde bevestigen van deze geneesmiddelenklasse. Tot slot richtten de analyses zich op de therapeutische voordelen voor de belangrijkste cardiovasculaire parameters, zonder rekening te houden met de potentiële ongewenste gebeurtenissen of de kosten van de volledige behandeling.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs vinden hun model bewijskrachtig genoeg om ermee rekening te houden in de aanbevelingen van wetenschappelijke verenigingen, zonder dat een gerandomiseerde studie nodig is om de door hun model gesuggereerde resultaten te valideren. Dit is uiteraard kort door de bocht en kan gevaarlijk zijn. Een wiskundig model zegt immers niets over het niveau van bewijs en alleen een goed uitgevoerde gecontroleerde klinische studie kan het wetenschappelijk bewijs leveren dat kan leiden tot een verandering van de klinische praktijk.

Ook de individuele studies vertonen tekortkomingen. De EMPHASIS-HF-studie (9) vergeleek eplerenon, een mineralocorticoidreceptorantagonist, met placebo, maar niet met spironolacton, een aldosteronantagonist-diureticum (12). We weten dus niet of het iets nieuws bijbrengt. In de DAPA-HF-studie (11) gebruikt men dapagliflozine. Gliflozines behoren tot een geneesmiddelenklasse die gebruikt wordt bij diabetes mellitus type 2 en een ongunstige risico-batenverhouding heeft (13,14). Wegens de voorlopig beperkte kennis en bij gebrek aan bijkomende gegevens lijkt het invoeren van dit soort geneesmiddelen in de behandeling van hartfalen vrij riskant. Alleen de combinatie sacubitril-valsartan in de PARADIGM-HF-studie (10) gaf gunstige resultaten bij goed geselecteerde patiënten (15). De European Society of Cardiology (ESC) heeft de combinatie al geïntegreerd in de therapeutische aanpak van chronisch hartfalen met verminderde ejection fraction (16).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De European Society of Cardiology (ESC) beveelt het volgende medicamenteuze beleid aan bij patiënten met hartfalen met verminderde ejectiefractie: een lisdiureticum of een thiazidediureticum om de symptomen van congestie te verlichten, een ACE-remmer (of sartan) en een bètablokker (16). Bij sommige patiënten kan de ACE-remmer worden vervangen door de combinatie sacubitril-valsartan. Spironolacton kan worden toegevoegd bij persistenten van de symptomen (17).

Besluit van Minerva

De hier besproken studie is een wiskundig model dat bij hartfalen met verminderde systolische ejectiefractie een voordeel suggereert, maar niet aantoont, van een behandeling die aan de basisbehandeling (een ACE-remmer of sartan + bètablokker) wordt toegevoegd, met name een combinatie van drie geneesmiddelen uit andere klassen: eplerenon (een MRA), de combinatie sacubitril-valsartan (een ARNi) en dapagliflozine (een SGLT2-remmer). Bovendien vertonen de afzonderlijke studies beperkingen, waardoor het moeilijk is om te bepalen of aan sommige van deze geneesmiddelen een werkelijk nieuw effect kan worden toegeschreven en of ze een aanvaardbare risico-batenverhouding hebben. Deze studie schuift wel hypothesen naar voor die aan de hand van rigoureuze uitgevoerde gerandomiseerde klinische studies getoetst moeten worden.

Productnamen

- dapagliflozine : Forxiga®
- sacubitril-valsartan : Entresto®
- eplerenon : Inspra®

Referenties zie website.