

Nytt om hjertesvikt og hypertensjon!

ESC Congress 2020

The Digital Experience



29 August to 1 September

#ESCcongress

Gode kolleger!

Årets europeiske hjertekongress ble avholdt digitalt og inneholdt flere presentasjoner med relevans for hjertesviktomsorgen. Jeg velger å referere tre arbeider.

PARALLAX-studien undersøkte om valsartan/sacubitril (Entresto®) hadde effekt hos pasienter med hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (Heart Failure with preserved Ejection Fraction – HFpEF). I motsetning til godt dokumenterte effekter ved hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon (Heart Failure with reduced Ejection Fraction – HFrEF), ga valsartan/sacubitril ikke sikkert positive resultater i **PARALLAX**.

En samleanalyse på nesten 350.000 pasienter med hypertensjon, **Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration (BPLTTC)**, understreker hvor viktig blodtrykksreduksjon kan være for å redusere kardiovaskulær risiko og dermed også risiko for å utvikle hjertesvikt.

Det siste referatet omhandler den siste studien i en lang rekke arbeider som dokumenterer gunstig effekt av SGLT2-hemmere hos pasienter med HFrEF. I **EMPEROR-Reduced** ble sykehusinnleggelse og død signifikant redusert ved bruk av empagliflozin hos hjertesviktpasienter med og uten diabetes mellitus. Det blir spennende å se hvilken plass SGLT2-hemmere får i behandlingsalgoritmen når europeiske retningslinjer for hjertesviktomsorg revideres i 2021!

Rune Mo

Klinikk for hjertemedisin

St. Olavs hospital, Trondheim.

Sacubitril/valsartan senker NT-pro-BNP hos pasienter med hjertesvikt og bevart ejeksjonsfraksjon, men bedrer ikke resultatet i 6 minutters gangtest – side 1.

Sacubitril/valsartan ble i *PARALLAX*-studien testet mot individualisert behandling med enalapril, valsartan eller placebo ved hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (*heart failure with preserved ejection fraction* – HFpEF). Studien ble presentert i en *Hotline*-sesjon den 30.08.20.

Hva ble undersøkt?

PARALLAX studerte effekten av sacubitril/valsartan på grad av hjertesvikt og funksjonskapasitet. To primære endepunkter ble valgt: 1) endring i NT-pro-BNP fra *baseline* til 12 uker; og 2) endring i 6 minutters gangtest fra *baseline* til 24 uker.

Hvilke pasienter ble undersøkt?

PARALLAX inkluderte 2572 pasienter med gjennomsnittsalder 73 år. Femtien prosent var kvinner. Gjennomsnittlig venstreventrikulær ejeksjonsfraksjon var 56%.

Hva viste studien?

Etter 12 uker var **reduksjonen i NT-pro-BNP 16.4% større hos pasienter som fikk sacubitril/valsartan** enn hos pasienter som fikk optimalt individualisert behandling ($p < 0.0001$). På den annen side, var det **ikke forskjell mellom gruppene i 6 minutters gangtest etter 24 uker**. Riktignok forbedret begge grupper resultatet sammenlignet med *baseline*, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. Pasienter på sacubitril/valsartan økte ganglengden med 9.7 m mens økningen var 12.2 m i kontrollgruppen (gjennomsnittlig differanse -2.5 m; 95% KI -8.5 to 3.5 m; $p = 0.79$).

Sacubitril/valsartan senker NT-pro-BNP hos pasienter med hjertesvikt og bevart ejeksjonsfraksjon, men bedrer ikke resultatet i 6 minutters gangtest – side 2.

Ble det gjort andre funn?

Det ble ikke funnet signifikante gruppeforskjeller i sekundære endepunkter som endringer i livskvalitet (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KCCQ) eller funksjonsklasse (NYHA). I en *post hoc* analyse, reduserte sacubitril/valsartan sykehusinnleggelser for hjertesvikt med 50% ($p=0.005$), men dette var ikke et prespesifisert endepunkt. En så også at sacubitril/valsartan begrenset reduksjonen i nyrefunksjon (eGFR) etter 24 uker.

Hva med bivirkninger?

Alvorlige bivirkninger forekom med samme frekvens i behandlingsgruppene.

Hvilke konsekvenser har *PARALLAX*?

Ut over diuretika ved væskeretensjon samt omsorg for komorbiditeter som hypertensjon, iskemi og arytmi, gir gjeldende retningslinjer ingen sterke anbefalinger for behandling av HFpEF. Studier har så langt ikke dokumentert sikker effekt av medikamenter på sykelighet og dødelighet. *PARALLAX* antyder positive effekter av sacubitril/valsartan sammenlignet med en bredt sammensatt kontrollgruppe, men gir umiddelbart ikke grunnlag for endringer i kliniske anbefalinger.

Konsistent effekt av blodtrykksreduksjon i stor meta-analyse – side 1.

På vegne av *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration* (BPLTTC) presenterte Kazem Rahimi (Oxford, UK) den 31.08.20 en stor meta-analyse på 348,854 pasienter fra 48 hypertensjonsstudier. BPLTTC ble etablert i 1995 av forskere i den tids studier. Data fra alle hypertensjonsstudier har vært samlet og analysert i flere omganger. Etter at organisasjonen i de første årene ble støttet av industrimidler, har BPLTTC fra 2005 vært finansiert av offentlige midler

Hva viser analysen?

Den ferske meta-analysen bekrefter at **reduisert blodtrykk gir redusert risiko for kardiovaskulære hendelser**. Dette var tilfelle for individer uten kjent kardiovaskulær sykdom så vel som for pasienter etter hjerneslag og hjerteinfarkt. Den relative effekten var like stor, uavhengig av blodtrykksnivået ved inklusjon i studiene. Også personer med lave blodtrykk så ut til å profitere på enda lavere blodtrykk.

Hvordan ble studien utført?

Arbeidet delte individene inn i to grupper, h.h.v. med og uten etablert kardiovaskulær sykdom. Hver av gruppene ble så delt i 7 undergrupper i h.h.t. blodtrykket ved inklusjon (< 120, 120-129, 130-139, 140-149, 150-159, 160-169, \geq 170 mmHg). Etter en gjennomsnittlig oppfølging på 4 år, var 5 mmHg reduksjon i systolisk blodtrykk forbundet med ca 10% reduksjon i alvorlige kardiovaskulære hendelser. Risikoreduksjonen for hjerteinfarkt, hjerneslag, hjertesvikt og død var h.h.v. 7%, 13%, 14% og 5%. Effekten var tilstede for pasienter med og uten etablert sykdom ved studiestart. På samme måte var reduksjon av risiko uavhengig av blodtrykksnivået ved inklusjon.

Konsistent effekt av blodtrykksreduksjon i stor meta-analyse – side 2.

Skal alle ha blodtrykksbehandling?

Som Rahimi uttalte, betyr ikke dette at alle skal ha blodtrykksenkende behandling. Indikasjonen for behandling vil som før basere seg på en samlet vurdering av sannsynlighet for kardiovaskulære hendelser. I tillegg må både bivirkninger og kostnader ved behandling tas med i betraktning.

Rahimi konkluderte sin presentasjon med å si at blodtrykksreduserende medikamentell behandling synes å være et effektivt verktøy for å redusere kardiovaskulær risiko hos individer med økt sannsynlighet for hjerteinfarkt eller hjerneslag. Grunnlaget for behandling skal ikke baseres ene og alene på blodtrykksnivået eller om pasienten har etablert sykdom. Detaljer i dette omfattende arbeidet vil bli presentert i en forespeilet publikasjon.

Empagliflozin reduserer sykehusinnleggelser og død hos pasienter med hjertesvikt og redusert ejeksjonsfraksjon – side 1.

EMPEROR-Reduced randomiserte pasienter med hjertesvikt og redusert ejeksjonsfraksjon (EF <40%) til SGLT2-hemmeren empagliflozin (10 mg) eller placebo. Studien ble presentert av Milton Packer i en *Hotline*-sesjon den 29.08.20 og publisert samtidig i New England Journal of Medicine (1).

Hvilke pasienter ble undersøkt?

Totalt 3730 pasienter med og uten diabetes mellitus ble inkludert. Studien ble gjennomført i 565 senter i 20 land. Den inkluderte pasienter med høy risiko for kardiovaskulære hendelser. Halvparten av pasienten hadde diabetes mellitus, 73% hadde EF \leq 30%, 79% hadde NT pro-BNP \geq 1000pg/mL, og 48% hadde eGFR <60mL/min/1.73m².

Hva ble undersøkt?

Det kombinerte primære endepunktet var kardiovaskulær død og sykehusinnleggelser for hjertesvikt. Sekundære endepunkter omfattet m.a. renale komplikasjoner.

Empagliflozin reduserer sykehusinnleggelser og død hos pasienter med hjertesvikt og redusert ejeksjonsfraksjon – side 2.

Hva viste studien?

Etter 16 måneders oppfølging, ble primært endepunkt oppnådd hos 361 pasienter (19.4%) i empagliflozin-gruppen mot 462 pasienter (24.7%) i placebo-gruppen (hazard ratio [HR] 0.75; 95% konfidensintervall [KI] 0.65–0.86; $p < 0.0001$). Endepunktet ble i stor grad drevet av et redusert antall sykehusinnleggelser for hjertesvikt i empagliflozin-gruppen (HR 0.70; 95% KI 0.58–0.85; $p < 0.001$). Kardiovaskulær død ble redusert med 8% uten at gruppeforskjellen var statistisk signifikant (95% KI 0.75-1.12). Resultatene var konsistente i pasienter med og uten diabetes mellitus.

Hva med bivirkninger?

Alvorlige bivirkninger ble registrert hos 772 pasienter (41.4%) i empagliflozin-gruppen og hos 896 pasienter (48.1%) i placebo-gruppen. Færre pasienter i empagliflozin-gruppen fikk redusert og eventuelt behandlingskrevende nyrefunksjon. (30 vs 58; HR 0.50; 95% CI 0.32–0.77; $p < 0.01$). Ukompliserte urogenitale infeksjoner forekom hyppigere hos pasienter som fikk empagliflozin (1.3% vs. 0.4%), mens det ikke var signifikante forskjeller mellom gruppene vedrørende hypotensjon, hypovolemi eller hypoglykemi.

Empagliflozin reduserer sykehusinnleggelser og død hos pasienter med hjertesvikt og redusert ejeksjonsfraksjon – side 3.

Hvilke konsekvenser har *EMPEROR-Reduced*?

Oppsummerende ga empagliflozin 25% lavere risiko for alvorlige hjertesvikthendelser, fortrinnsvis ved å redusere sykehusinnleggelser for hjertesvikt. I tillegg var forekomsten av nyrekomplikasjoner 50% lavere for empagliflozin enn for placebo. I en populasjon med høyere kardiovaskulær risiko enn i tidligere studier, dokumenterer også *EMPEROR-Reduced* gunstig effekt av en SGLT-2-hemmer hos pasienter med hjertesvikt og redusert ejeksjonsfraksjon.

Er det forskjeller mellom empagliflozin (Jardiance®) og dapagliflozin (Forxiga®)?

I en naturlig sammenlikning med *DAPA-HF*-studien (2), inkluderte *EMPEROR-Reduced* pasienter med lavere EF, høyere NT-pro-BNP og lavere eGFR. I *EMPEROR-Reduced* var også en betydelig andel pasienter behandlet med valsartan/sacubitril. Effekten av SGLT2-hemmeren var tilstede og framsto større hos pasienter med valsartan/sacubitril enn uten. Det anmerkes samtidig at dapagliflozin i *DAPA-HF* ga signifikant reduksjon i kardiovaskulær død alene, mens empagliflozin i *EMPEROR-Reduced* kun ga en liten, ikke signifikant reduksjon. Blant mulige forklaringer på forskjellen mellom studiene, anmerkes forskjeller i risikoprofil ved inklusjon.

1. Packer M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure.

DOI: 10.1056/NEJMoa202219.

2. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.