

**Kvalita nebo délka života
- musíme si vybírat?
Preference pacientů
se srdečním selháním**

Filip Málek

XXVII. výroční sjezd ČKS

12.5-15.5.2019 Brno

Obsah sdělení

- Faktory ovlivňující kvalitu života pacientů s CHSS
- Sekundární analýzy studie PARADIGM-HF
- Efekt sakubitril-valsartanu na kvalitu života
- Sakubitril-valsartan ve studiích z reálné praxe

Faktory ovlivňující kvalitu života pacientů se srdečním selháním

- Zdravotní faktory:
- Pohled pacienta - vnímání nemoci:
 - mám chronické onemocnění
 - musím pravidelně k lékaři
 - musím brát léky
 - musím dodržovat dietu a režim
 - mám obtíže – příznaky
 - musím do nemocnice

Faktory ovlivňující kvalitu života pacientů se srdečním selháním

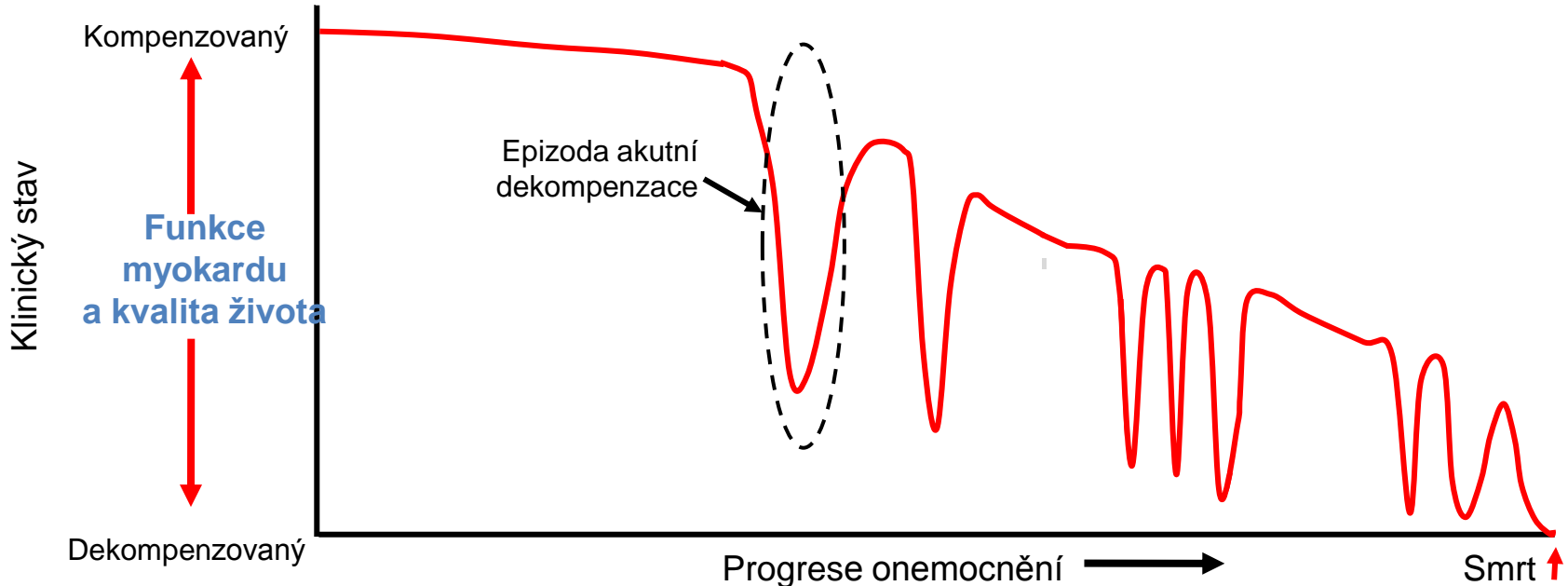
- Ekonomické:
- Pohled pacienta:
 - jsem v pracovní neschopnosti,
invalidním důchodu
 - ztratil jsem práci
 - nepřispívám do rodinného rozpočtu
 - musím doplácet na léky
 - musím se dopravovat na lékařské kontroly

Faktory ovlivňující kvalitu života pacientů se srdečním selháním

- Psychosociální:
- Pohled pacienta:
 - mám obavy z budoucnosti
 - trpí můj partnerský vztah
 - nemůžu se věnovat svým zálibám
 - nemám radost ze života

Přirozený vývoj onemocnění ovlivňuje kvalitu života

- Progrese onemocnění je charakterizována nárůstem počtu epizod dekompenzace, zvyšuje se riziko hospitalizací a riziko úmrtí¹⁻⁷



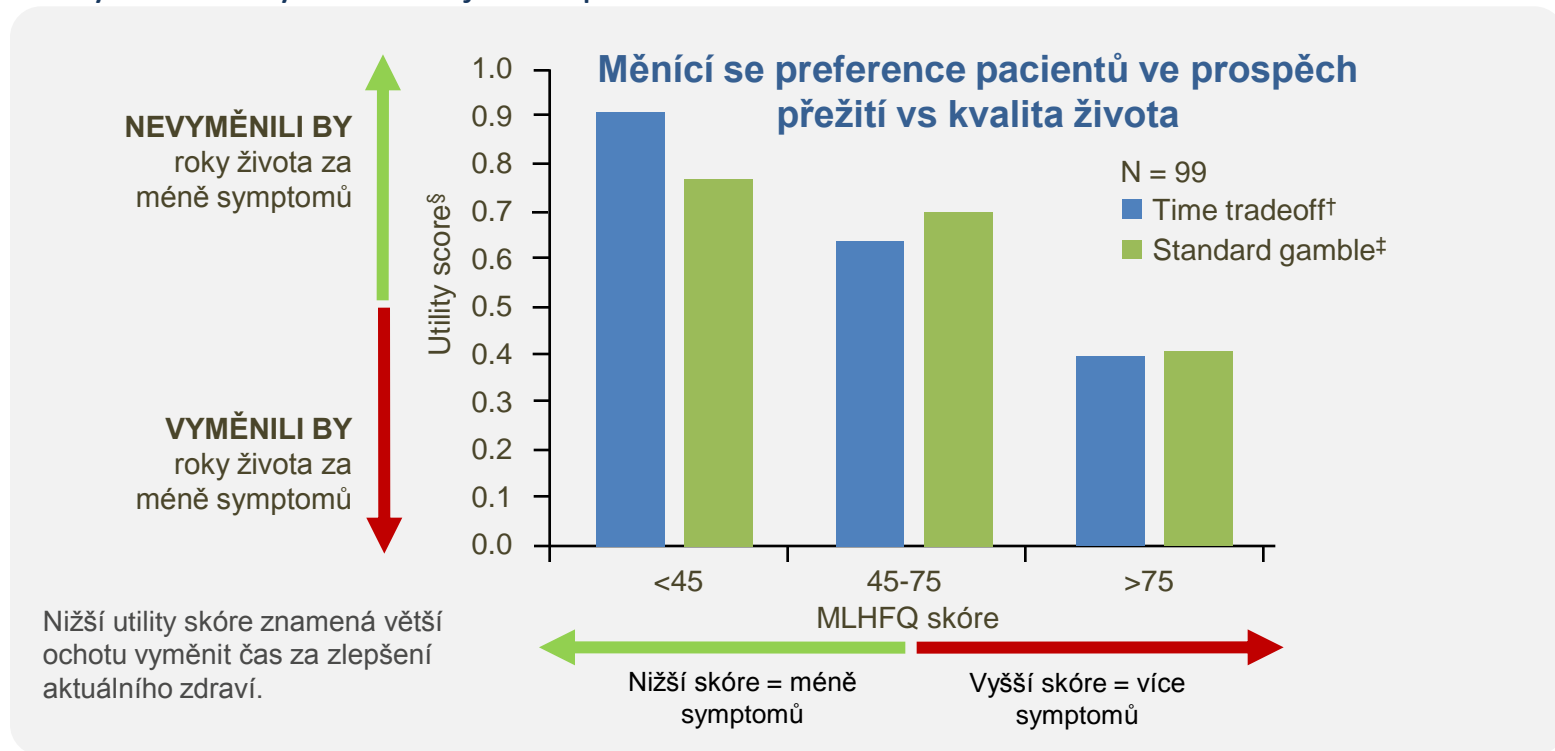
Adaptováno dle Gheorghiade et al.
2005²

1. Ahmed et al. Am Heart J 2006;151:444-50;
2. Gheorghiade et al. Am J Cardiol 2005;96:11G-17G;
3. Gheorghiade, Pang. J Am Coll Cardiol 2009;53:557-73;
4. Holland et al. J Card Fail 2010;16:150-6;
5. Muntwyler et al. Eur Heart J 2002;23:1861-6;
6. McCullough et al. J Am Coll Cardiol 2002;39:60-9;
7. McMurray JJ. et al. Eur Heart J. 2012;33(14):1787-1847

Pohled pacienta:

Pokročilost symptomů ovlivňuje volbu mezi délkou přežití a zlepšenou kvalitou života

- Pacienti s horšími symptomy HF (podle vysokého skóre MLHFQ) jsou častěji ochotni vyměnit roky života za jeho lepší kvalitu



†**Time tradeoff** = kolik času ve svém stávajícím zdravotním stavu by pacient vyměnil za možnost být zcela zdrav

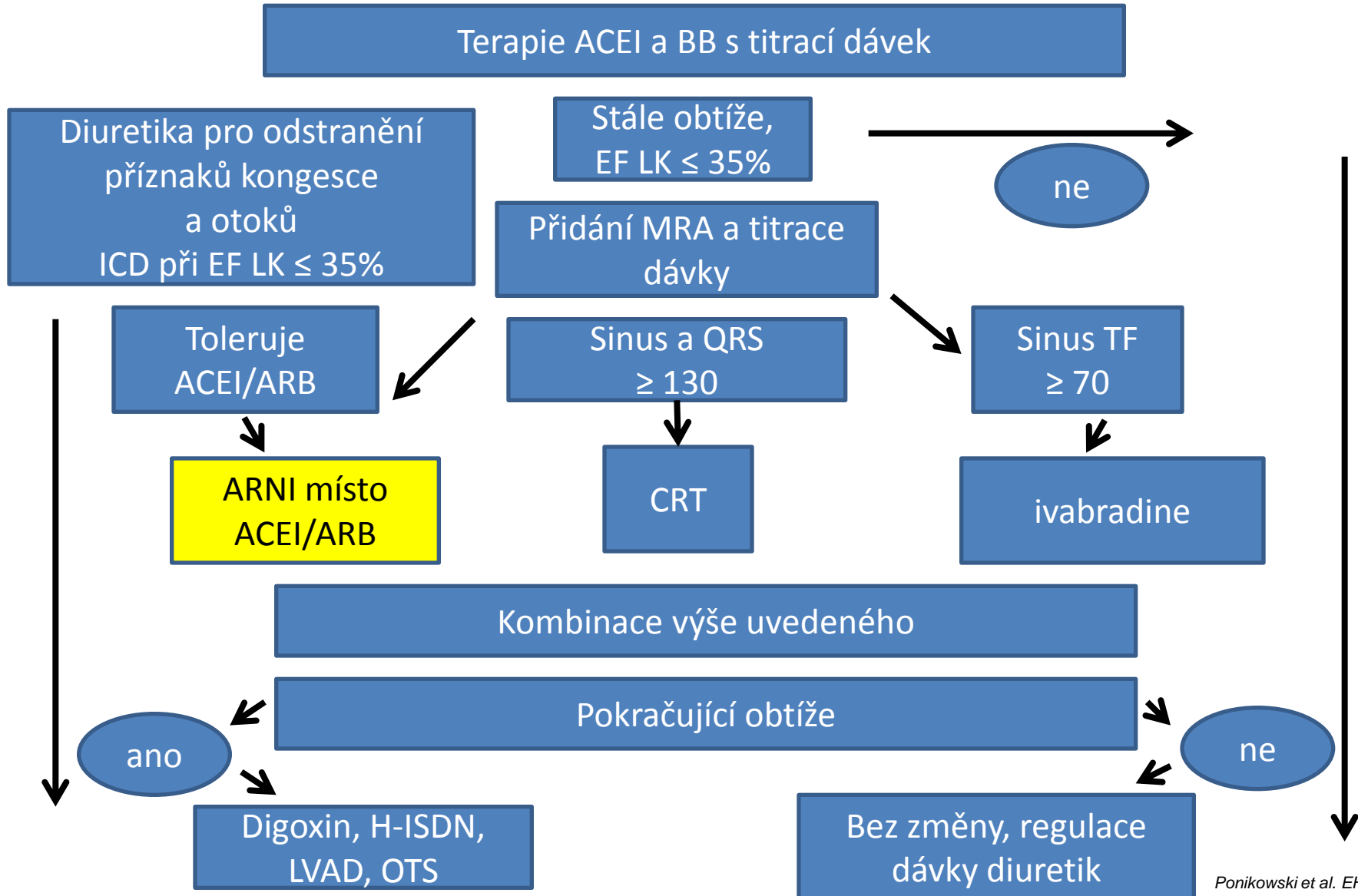
‡**Standard gamble**: pacienti jsou dotázáni, jestli by si raději vybrali svůj stávající zdravotní stav, nebo by raději podstoupili léčbu s možností dosažení úplného zdraví, ale zároveň s rizikem okamžité smrti

§**Utility score** 1 = neochota vyměnit jakýkoli čas nebo podstoupí jakékoli riziko výměnou za zlepšení zdravotního stavu

Léky modifikující průběh onemocnění u CHSS a sníženou EF LK

Léková skupina	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACEI	Ano	Ano	Ano	Ano
BB	Ano	Ano	Ano	Ano
ARB		Ano	Ano	Ano
MRA		Ano	Ano	Ano
ARNI (sakubitril/valsartan)		Ano	Ano	Ano
Ivabradin		Ano	Ano	

Algoritmus léčby HFrEF



Sekundární cíle studie PARADIGM-HF

Cíl	LCZ696 (n=4187)	Enalapril (n=4212)	Poměr rizika* nebo rozdíl (95% IS)	p-hodnota
Úmrtí z jakékoli příčiny, n (%)	711 (17,0)	835 (19,8)	0,84 (0,76–0,93)	<0,001
Změna v souhrnném skóre KCCQ v 8 měsících, průměr ± SD *	-2,99 ± 0,36	-4,63 ± 0,36	1,64 (0,63–2,65)	0,001
Výskyt nové fibrilace síní n (%)	84 (3,1)	83 (3,1)	0,97 (0,72–1,31)	0,83
Pokles renálních funkcí, n (%) **	94 (2,2)	108 (2,6)	0,86 (0,65–1,13)	0,28

*KCCQ=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - od 0 do 100

** Definováno jako: (a) ≥ 50% pokles eGFR od randomizace: (b) > 30 ml/min/1,73 m² pokles eGFR od randomizace nebo k hodnotě <60 ml/min/1,73 m², nebo (c) do progresse koncového stadia onemocnění ledvin

KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - od 0 do 100

Dotazník pro pacienty se srdečním onemocněním

Následující otázky se týkají Vašeho **srdečního onemocnění** a toho, jak ovlivňuje Váš život. Přečtěte si, prosím, následující otázky a odpovězte na ně. Nejsou zde žádné správné nebo špatné odpovědi. Označte, prosím, odpověď, která nejlépe vystihuje Vaši situaci.

1. **Srdeční onemocnění** postihuje lidi různým způsobem. Někdo trpí dušností, jiní pociťují únavu. Označte, prosím, nakolik Vás během posledních 2 týdnů **srdeční onemocnění** (dušnost nebo únavu) omezovalo při vykonávání následujících činností.

Na každém řádku označte křížkem jeden čtvereček

Činnost	značně omezovalo	celkem dost omezovalo	středně omezovalo	trochu omezovalo
oblékání	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sprchování nebo koupání	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
chůze kolem bloku domů po rovině (přibližně 100 m)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
pracovat na zahradě, kolem domu, v domácnosti nebo nosit nákupy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
vyjít asi 10 schodů bez zastavení	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
rychlá chůze nebo poklus (jako při dobíhání autobusu)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. Nakolik ovlivňuje **srdeční onemocnění** Váš životní styl? Označte, prosím, nakolik Vás během posledních 2 týdnů **srdeční onemocnění** omezovalo při provádění následujících činností.

Na každém řádku označte křížkem jeden čtvereček

Činnosti	značně omezovalo	celkem dost omezovalo	středně omezovalo	trochu omezovalo	vůbec neomezovalo	nelze použít nebo jsem činnost nevykonával/a z jiných důvodů
koničky, rekreační činnosti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
zaměstnání nebo domácí práce	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
návštěvy příbuzných nebo přátel mimo domov	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
intimní vztah s milovanou osobou	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vědecké důkazy o dopadu léčby sakubitril-valsartanem na kvalitu života pacientů

Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF

BACKGROUND: Patients with heart failure and reduced ejection fraction have impaired health-related quality of life (HRQL) with variable responses to therapies that target mortality and heart failure hospitalizations. In PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of ARNI [Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor] With ACEI [Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor] to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure), sacubitril/valsartan reduced morbidity and mortality compared with enalapril. Another major treatment goal is to improve HRQL. Given improvements in mortality with sacubitril/valsartan, this analysis provides comprehensive assessment of impact of therapy on HRQL in survivors only.

Eldrin F. Lewis, MD, MPH
Brian L. Claggett, PhD
John J. V. McMurray, MD
Milton Packer, MD
Martin P. Lefkowitz, MD
Jean L. Rouleau, MD
Jiankang Liu, PhD
Victor C. Shi, MD
Michael R. Zile, MD
Akshay S. Desai, MD, MPH
Scott D. Solomon, MD
Karl Swedberg, MD, PhD

Změna kvality života hodnocená pomocí dotazníku Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire KCCQ v 8. měsíci terapie

KCCQ Domain	8-Month KCCQ Change Scores			P Value
	Sacubitril/Valsartan	Enalapril	LSM Difference (95% CI)	
Physical limitation	0.83 (0.30)	-0.00 (0.30)	0.83 (0.00-1.66)	0.05
Symptom stability	-2.90 (0.35)	-4.31 (0.35)	1.40 (0.42-2.39)	0.005
Symptom frequency	0.75 (0.29)	-0.70 (0.29)	1.44 (0.63-2.26)	0.001
Symptom burden	0.36 (0.28)	-0.56 (0.28)	0.93 (0.14-1.71)	0.02
Total symptom score	0.53 (0.27)	-0.61 (0.27)	1.14 (0.39-1.89)	0.003
Quality of life	2.25 (0.31)	0.71 (0.31)	1.54 (0.68-2.41)	<0.001
Self efficacy	2.37 (0.28)	1.58 (0.28)	0.78 (0.00-1.56)	0.05
Social limitation	1.35 (0.36)	-0.56 (0.36)	1.91 (0.91-2.90)	<0.001
KCCQ-CS score	0.64 (0.25)	-0.29 (0.25)	0.92 (0.24-1.61)	0.008
KCCQ-OS score	1.13 (0.25)	-0.14 (0.25)	1.27 (0.58-1.96)	<0.001

CS indicates clinical summary; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LSM, least squares mean; and OS, overall summary.

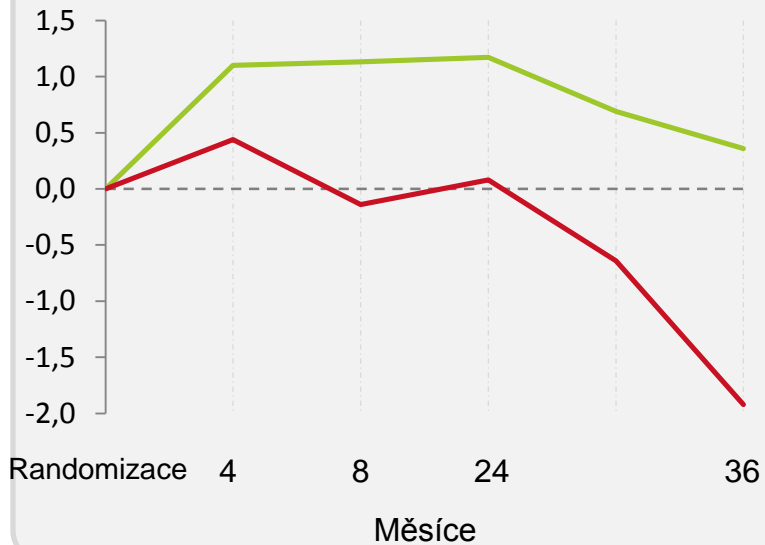
*Adjusted for baseline score and treatment.

Studie PARADIGM-HF:

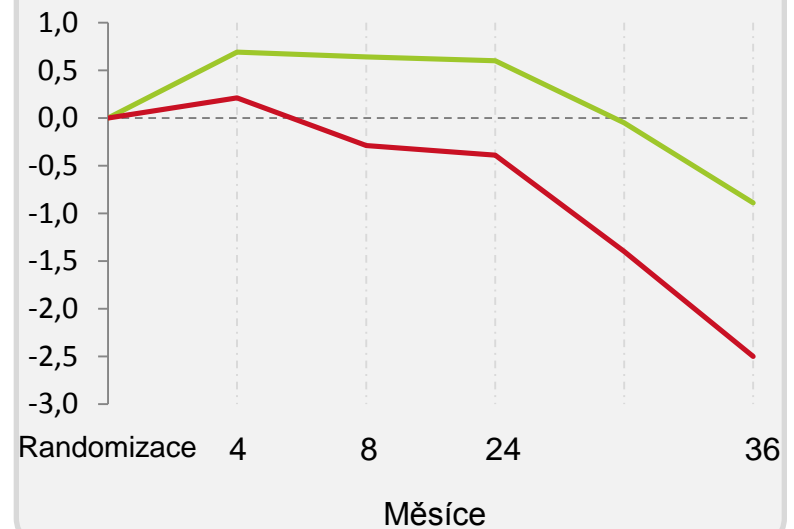
Příznivé účinky sakubitril/valsartanu na kvalitu zůstaly zachovány po dobu 36 měsíců

- zlepšení v KCCQ-CS a KCCQ-OS skóre ve větvi se sakubitril/valsartanem oproti větvi s enalapilem bylo průběžně pozorováno při téměř každé návštěvě během 36 měsíců sledování

Změna v KCCQ-OS skóre



Změna v KCCQ-CS skóre



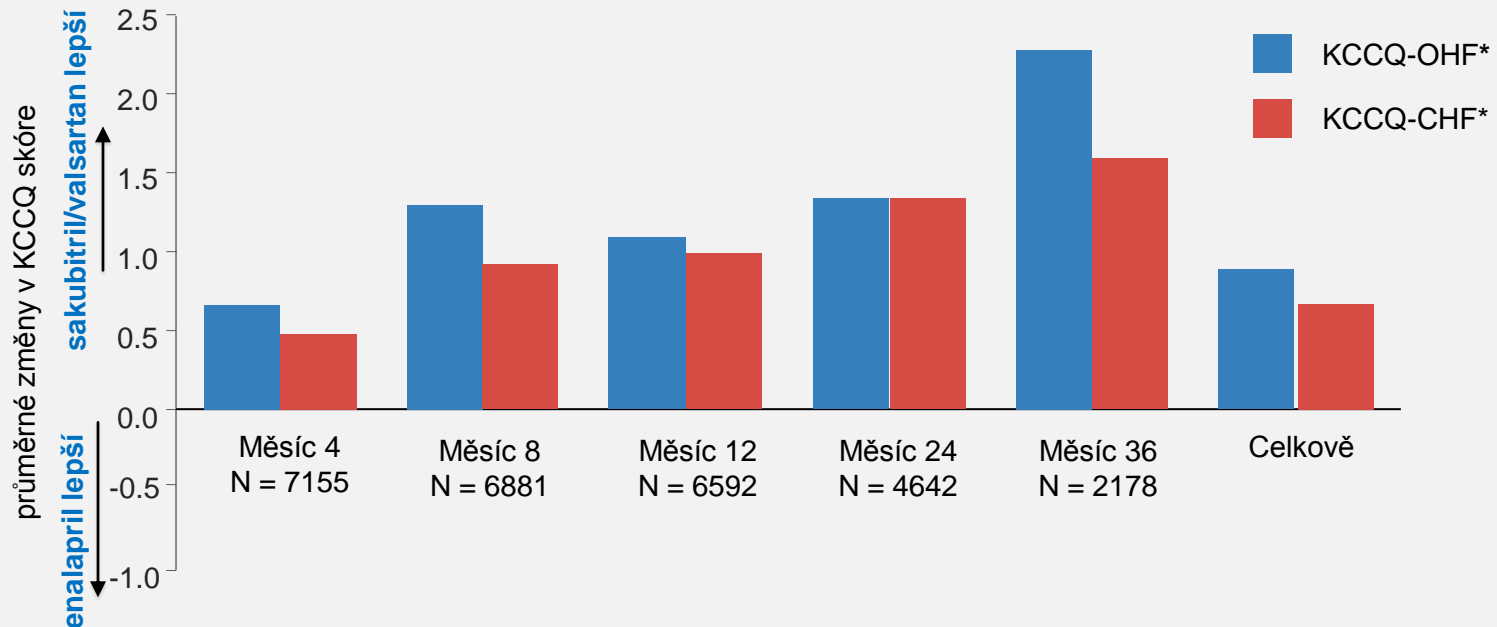
— sakubitril/valsartan — enalapril

Klíčový, předem specifikovaný, sekundární ukazatel ve studii PARADIGM-HF u přeživších pacientů

Studie PARADIGM-HF:

Zlepšení kvality života u sakubitril/valsartanu oproti enalaprilu bylo významně větší a přetrvávalo po dobu 36 měsíců

Rozdíly mezi léčebnými větvemi v průměrných hodnotách u KCCQ souhrnných skóre (KCCQ-CS a KCCQ-OS)



Klíčový, předem specifikovaný, sekundární ukazatel ve studii PARADIGM-HF u přeživších pacientů

Analýza rozdílů mezi léčebnými větvemi byla korigována dle vstupního skóre a léčby. Pozitivní hodnota znamená pozitivní přínos sakubitril/valsartanu oproti enalaprilu

*rozmezí hodnot 2-stranného p 0.0138 až <0.001 a rozmezí hodnot 2-stranného p 0.099 až <0.001 (soběstačnost nevýznamná)

HRQoL= zdravím podmíněná kvalita života; LSM= least squares mean – průměr nejmenších čtverců; KCCQ= Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KCCQ-CS= KCCQ klinické souhrnné skóre; KCCQ-OS= KCCQ celkové souhrnné skóre

Lewis et al. Circulation 2015;132:A17912

Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients With Heart Failure

A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial

Alvin Chandra, MD; Eldrin F. Lewis, MD; Brian L. Claggett, PhD; Akshay S. Desai, MD, MPH; Milton Packer, MD; Michael R. Zile, MD; Karl Swedberg, MD, PhD; Jean L. Rouleau, MD; Victor C. Shi, MD; Martin P. Lefkowitz, MD; Tzvetana Katova, MD, PhD; John J. V. McMurray, MD; Scott D. Solomon, MD

 [Supplemental content](#)

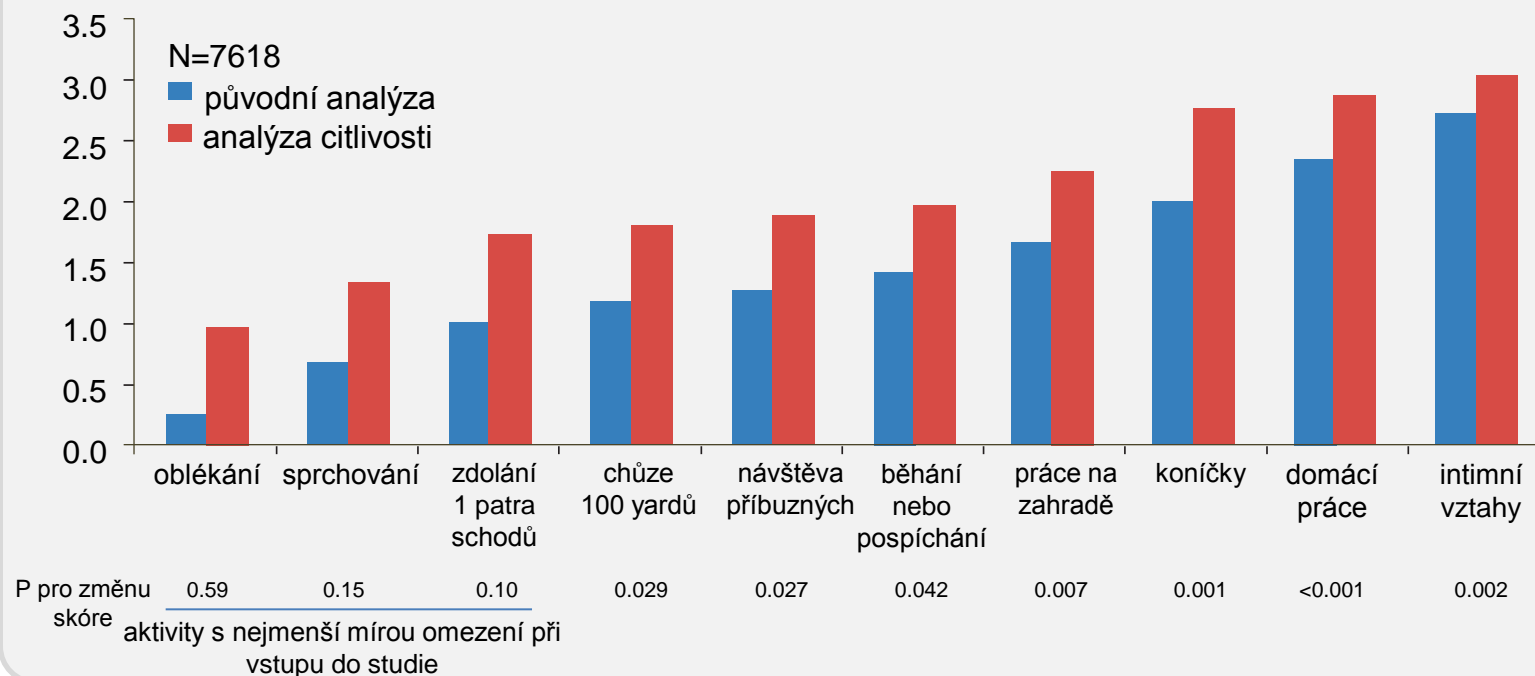
IMPORTANCE Health-related quality of life (HRQL) of patients with heart failure is markedly reduced compared with that in patients with other chronic diseases, demonstrating substantial limitations in physical and social activities. In the Prospective Comparison of ARNI With an ACE-Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) trial, sacubitril/valsartan improved overall HRQL compared with enalapril, as determined by the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).

OBJECTIVE To examine the effects of sacubitril/valsartan on physical and social activities.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS The PARADIGM-HF trial was a randomized, double-blind, active treatment–controlled clinical trial performed from December 8, 2009, to March 31, 2014, in 8399 patients with New York Heart Association class II to IV disease and a left ventricular ejection fraction of 40% or less at 1043 centers in 38 countries. Data analysis was performed from August 1, 2017, to December 25, 2017.

Sakubitril/valsartan oproti enalaprilu významně zmírnil omezení fyzických a sociálních aktivit

Rozdíly ve změně skóre mezi skupinou užívající sakubitril/valsartan a skupinou na enalaprilu v 8. měsíci, korigované dle vstupní hodnoty

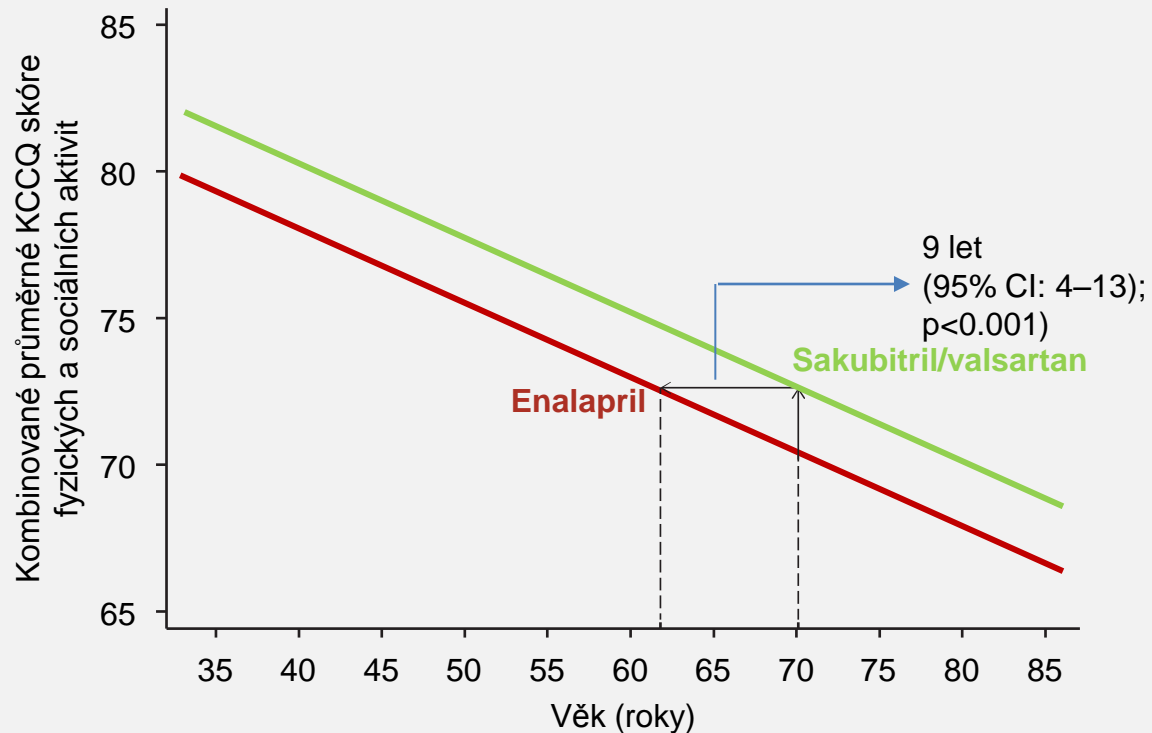


- během 36 měsíců byly rozdíly ve změně skóre významně větší ve skupině užívající sakubitril/valsartan oproti skupině s enalapilem pro všechny aktivity s výjimkou „oblékání,“ přičemž největší rozdíl byl pozorován u „intimních vztahů“

Modré sloupce znázorňují výsledky z původní analýzy, odpovídající hodnoty p jsou uvedeny níže. Červené sloupce znázorňují výsledky analýzy citlivosti, ve které bylo ke každé fyzické / sociální aktivitě v 8. měsíci přiřazeno skóre 0 u všech pacientů, kteří vyplnili dotazník při vstupu do studie, ale zemřeli před kontrolní návštěvou v 8. měsíci. Předem specifikované analýzy.

Rozdíly v kombinovaném skóre fyzických a sociálních aktivit mezi sakubitril/valsartanem a enalaprilem byly srovnatelné s 9 lety stárnutí

Nekorigovaná analýza úměrnosti věku a rozdílu KCCQ skóre v 8. měsíci



- Předem specifikovaná analýza

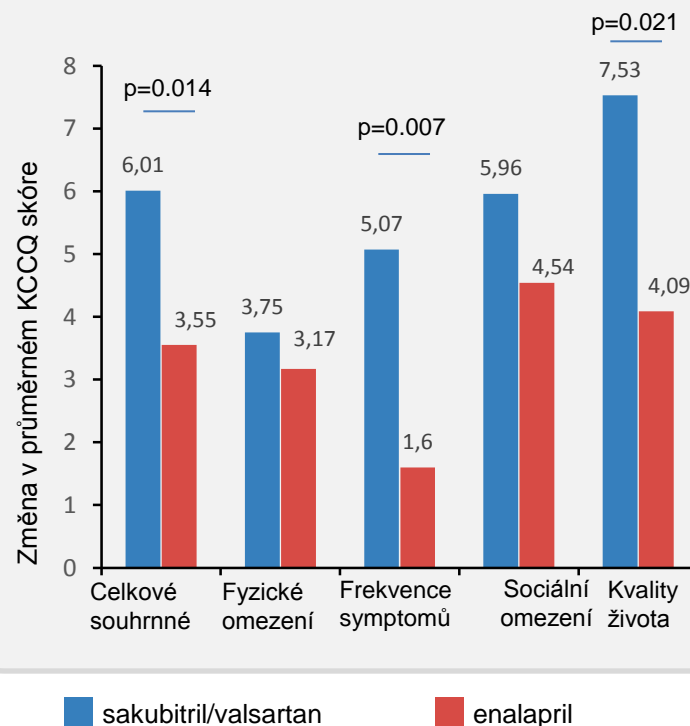
Dopad léčby na změnu fyzických a sociálních aktivit (analýza z dotazníku KCCQ)

KCCQ Physical and Social Activity	8-mo Change Score, Mean (SE)		8-mo Change Score Difference (95% CI)	P Value for 8-mo Follow-up	Overall Change Score Difference (95% CI)	P Value for Overall Effect
	Enalapril	Sacubitril/Valsartan				
Dressing yourself	-0.67 (0.33)	-0.42 (0.33)	0.25 (-0.66 to 1.16)	.59	0.51 (-0.16 to 1.19)	.14
Showering or having a bath	-0.74 (0.33)	-0.07 (0.33)	0.68 (-0.24 to 1.59)	.15	0.78 (0.07 to 1.48)	.03
Walking 100 yd on level ground	-0.73 (0.38)	0.45 (0.38)	1.18 (0.12 to 2.24)	.03	1.09 (0.26 to 1.92)	.01
Doing gardening or housework or carrying groceries	-0.15 (0.43)	1.50 (0.43)	1.65 (0.46 to 2.84)	.007	1.14 (0.20 to 2.08)	.02
Climbing a flight of stairs without stopping	-0.07 (0.44)	0.94 (0.44)	1.01 (-0.20 to 2.23)	.10	1.39 (0.44 to 2.33)	.004
Jogging or hurrying (as if to catch a bus)	1.62 (0.49)	3.04 (0.39)	1.42 (0.05 to 2.78)	.04	1.38 (0.32 to 2.44)	.01
Hobbies, recreational activities	0.09 (0.44)	1.91 (0.44)	2.00 (0.77 to 3.22)	.001	1.45 (0.51 to 2.39)	.002
Working or doing household chores	0.18 (0.42)	2.53 (0.42)	2.35 (1.19 to 3.50)	<.001	1.69 (0.78 to 2.60)	<.001
Visiting family or friends	-1.38 (0.41)	-0.10 (0.41)	1.27 (0.15 to 2.40)	.03	1.20 (0.36 to 2.05)	.005
Intimate or sexual relationships	-2.34 (0.63)	0.37 (0.63)	2.72 (0.97 to 4.46)	.002	2.36 (1.01 to 3.71)	.001

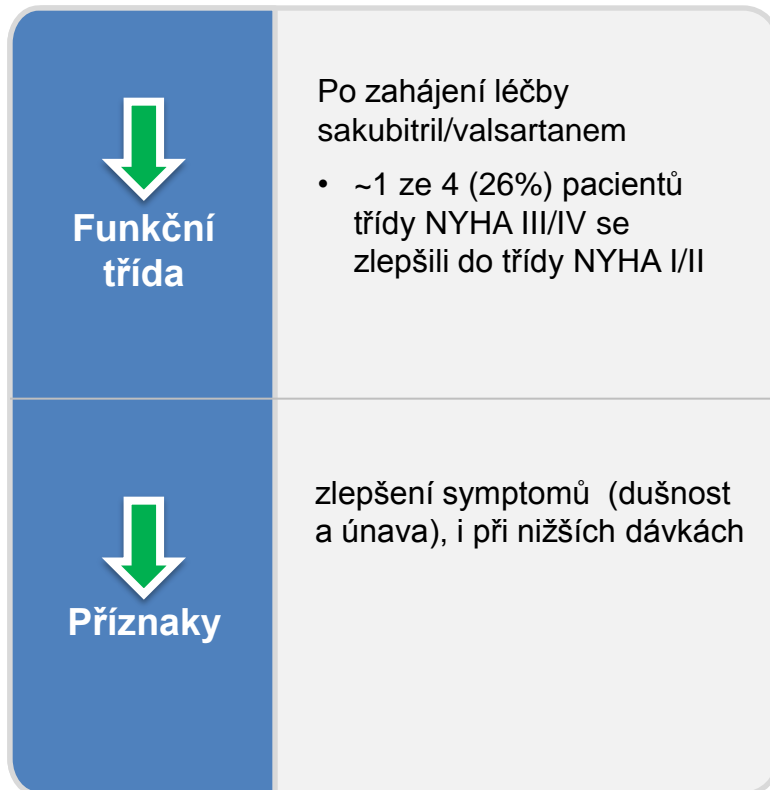
Léčba sakubitril/valsartanem byla spojena s krátkodobým zlepšením pacientova zdravotního stavu – registr CHAMP-HF

- Důkazy z reálné praxe efekt ARNI na kvalitu života
- CHAMP-HF je prospektivní, observační registr pacientů s HFrEF, sledování po dobu 24 měsíců nebo do úmrtí či vyřazení ze studie
- **Krátkodobé přínosy (medián [IQR], 32 [26, 53] dní)** sakubitril/valsartanu v reálné klinické praxi

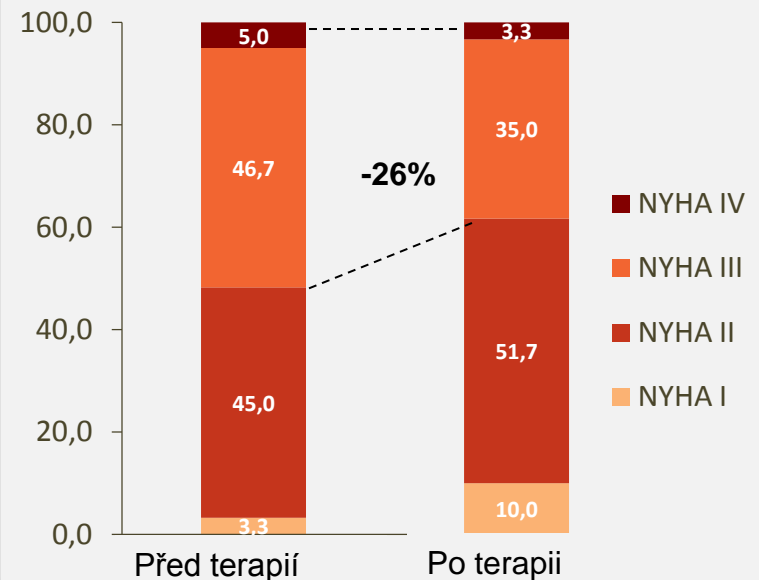
Změna v KCCQ skóre



Sakubitril/valsartan významně zlepšil únavu a dušnost – retrospektivní studie US HUMANA



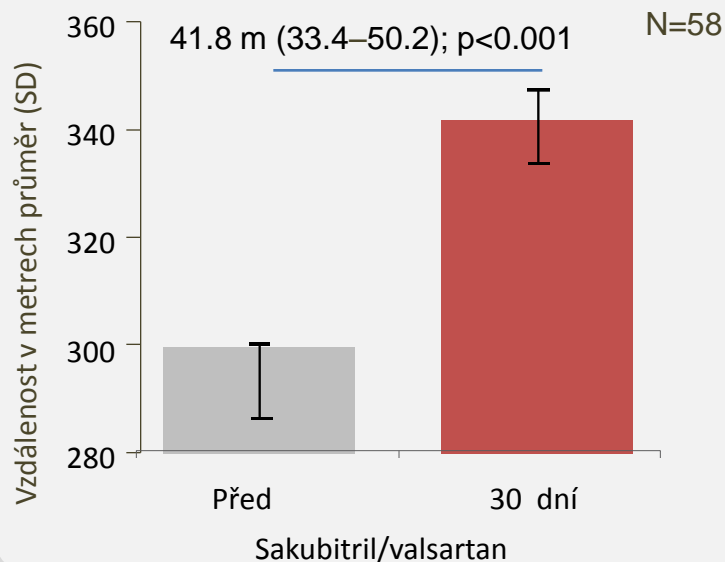
Podíl pacientů dle třídy NYHA (%)



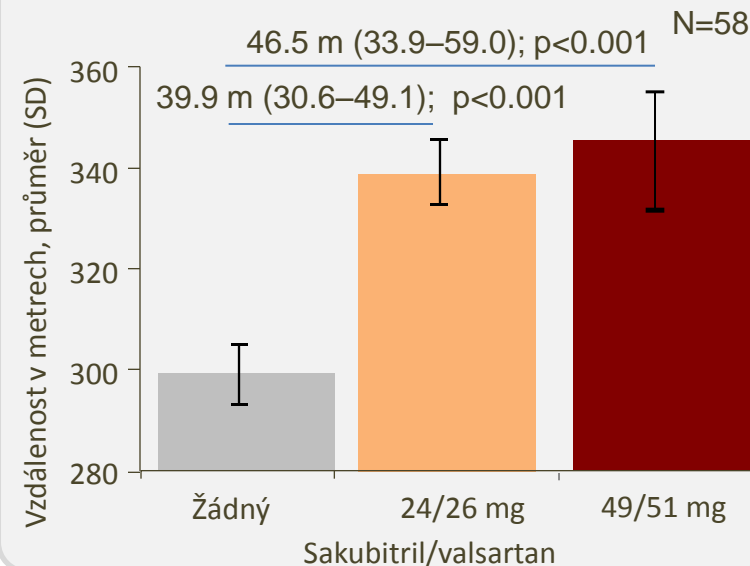
Podle studie US Humana: Retrospektivní kohortová studie s jednou skupinou s pre/post designem (časové rozpětí: červenec 2014 – květen 2016). Jejím cílem bylo posoudit dávkování během 6ti týdenního období po nasazení a zhodnotit změnu v klinických parametrech, subjektivních a objektivních symptomech a spotřebě zdrojů veřejného zdravotnictví před nasazením a 3 měsíce po nasazení.

Sakubitril/valsartan během 30 dnů významně zvýšil dosaženou vzdálenost při 6MWT u pacientů s HFrEF

Vzdálenost při 6MWT vstupně a po 30 dnech



Vzdálenost při 6MWT vstupně a po 30 dnech dle dávky



- korigováno na dávku sakubitril/valsartanu a vstupní hodnotu vzdálenosti při 6MWT
- pacienti s EF LKS <40%, NYHA \geq II a předchozí léčbou ACEI/ARB z ambulancí HF 2 terciárních center ve Španělsku

Podle pilotní studie: Prospektivní, observační kohortová studie (časové rozpětí: listopad 2016 – únor 2017). Jejím cílem bylo posoudit krátkodobý efekt sakubitril/valsartanu na submaximální zátěžovou kapacitu zjišťovanou pomocí 6MWT u pacientů se symptomatickým HFrEF

Závěry

Léčba sakubitril/valsartanem a pozitivní účinky na kvalitu života a funkční stav

- **Terapie sakubitril/valsartanem oproti enalaprilu vedla u pacientů s HFrEF k významnému zlepšení ve většině parametrů dotazníku KCCQ**
- **pozitivní účinky léčby sakubitril/valsartanem oproti enalaprilu**
 - **přetrvávaly po dobu 36 měsíců**
 - **přítomny bez ohledu na vstupní funkční třídu NYHA**
- **byla významně zmírněna omezení ve fyzických a sociálních aktivitách**
- **studie z reálné praxe poskytly další důkazy svědčící pro pozitivní účinky sakubitril/valsartanu**
- **léčba po dobu 1 měsíce vedla ke zlepšení funkční zdatnosti (6MWT)**

Současná farmakoterapie HF:

Pozitivní účinky* na přežití, morbiditu a kvalitu života

	ARNI	ACEIs/ARB	BB	Diuretics	MRA	Ivabradin
Přežití^{1,2} (KV a celková mortalita)						
Morbidita/HF hospitalizace						
Kvalita života³⁻¹³						

Jasný důkaz
 Nepřesvědčivý důkaz
 Žádný důkaz

*Založeno na doporučeních ESC¹ a literární rešerši

§U léčby diuretiky úleva od symptomů spojených s kongescí je považována za zlepšení kvality života¹⁴

#Zlepšení přežití (redukce KV mortality, celkové mortality a úmrtí z důvodu HF) bylo zaznamenáno u pacientů s ivabradinem v post-hoc analýze studie SHIFT², která zahrnula podskupinu pacientů se srdeční frekvencí ≥75 bpm

HF= srdeční selhání

ARNI= angiotenzin receptor neprilysin inhibitor;
 ACEI= inhibitory angiotenzin konvertujícího enzyme
 ARB= blokátory receptoru pro angiotenzin II
 BB= betablokátory
 MRA= antagonisté mineralokortikoidních receptorů
 KV= kardiovaskulární
 ESC= Evropská kardiologická společnost

1. Ponikowski P et al. Eur Heart J 2016;37:229-200.
2. Nguyen E et al. J Clin Pharmacol 2016;56(8) 936–47.
3. Lewis E et al. Circ Heart Fail 2017;10:e003430.
4. Chandra A et al. JAMA Cardiol 2018.
5. Rogers WJ, et al. J Am Coll Cardiol 1994;23:393–400.
6. Rector TS et al. Am J Cardiol 1993;71:1106–1107.
7. Rector TS et al. Circulation 1993;87:VI71–VI77.
8. Majani G et al. J Card Fail. 2005;11:253–259.
9. O’Meara E et al. Eur J Heart Fail 2005;7:650–656.
10. Mark DB. Nat Rev Cardiol 2016 May;13(5):286-308.
11. Dobre D et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007;152-9.
12. Rickli H et al. Eur J Heart Fail 2004;6:761-8.
13. Gupta S and Neyses L. Eur Heart J. 2005;26:644–9.

Děkuji vám za pozornost