

POKROKY V TERAPII SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

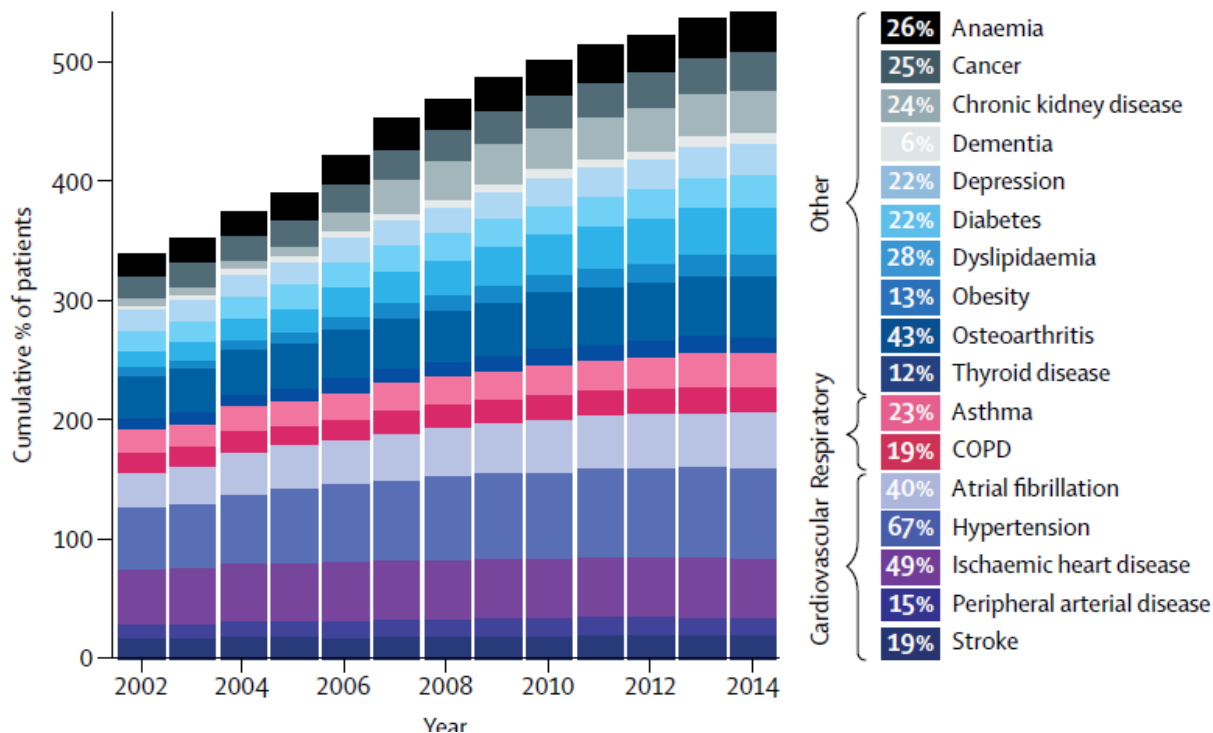
Vojtěch Melenovský
Klinika kardiologie IKEM Praha



12.5. 2019, Morava, 15:25-15:40

Epidemiologie srdečního selhání ve Velké Británii

Populační studie na 4 milionech osob s elektronickým zdravotním záznamem, amb. i hosp. dg HF



HF incidence v 2014: 295/100 000 obyvatel
t.j. jako Ca colon+mammy+plic+prostaty

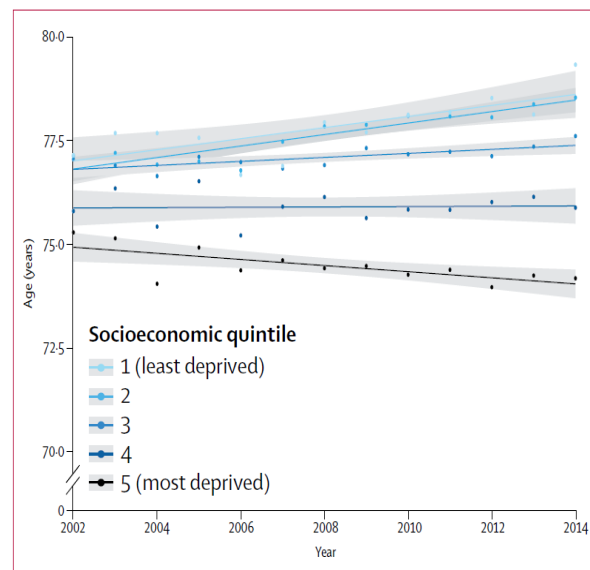
U chudých a sociálně deprivovaných vzniká srdeční selhání dříve, je spojeno s více komorbiditami a tento trend narůstá

Mezi rokem 2002 a 2014:

Absolutní počet nových ChSS pacientů/rok narostl o 12%

Populace pacientů s ChSS se zvětšila o 23%

Masivní nárůst komorbidit mezi pacienty s CHSS (osteoartritida, CKD)



Sacubitril/valsartan lze bezpečně nasadit již při HF hospitalizaci

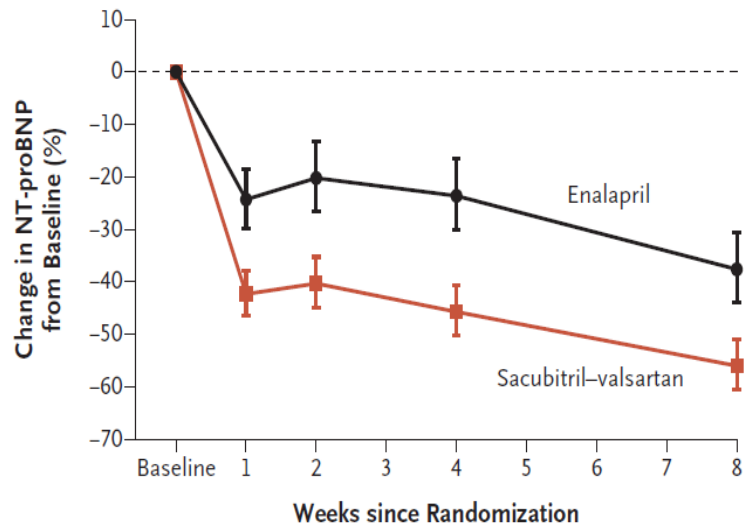
PIONEER-HF trial

comparison of S/V vs Enalapril on NTproBNP in patients stabilized from Acute HF episode

**881 HFrEF pacientů s HF hospitalizací
BNP > 400 (NTproBNP > 1600)
iniciace léčby 1-10 dní po přijetí
stabilní (SBP > 100 6h, > 24h od inotrop. terapie,
> 6h od eskalace iv diur/vasodil terapie)**

**První 3 dávky S/V nebo E v nemocnici,
pak titrace během 8 týdnů**

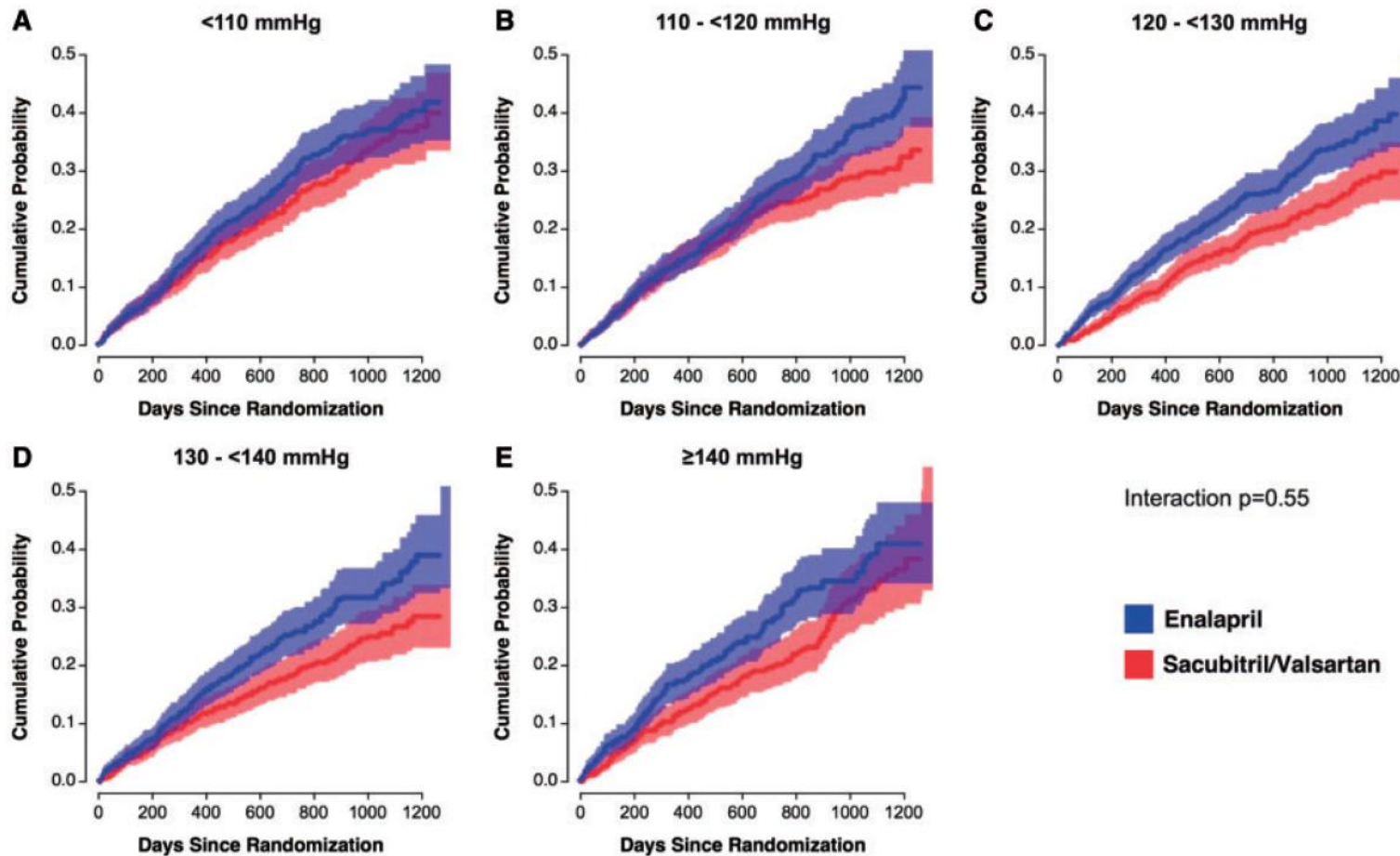
20% discontinuation rate (n.s. E vs S/V)



Outcome	Sacubitril-Valsartan (N = 440)	Enalapril (N = 441)	Sacubitril-Valsartan vs. Enalapril
Key safety outcomes — no. (%)			Relative risk (95% CI)
Worsening renal function†	60 (13.6)	65 (14.7)	0.93 (0.67 to 1.28)
Hyperkalemia	51 (11.6)	41 (9.3)	1.25 (0.84 to 1.84)
Symptomatic hypotension	66 (15.0)	56 (12.7)	1.18 (0.85 to 1.64)
Angioedema	1 (0.2)	6 (1.4)	0.17 (0.02 to 1.38)

Efekt sacubitril/valsartanu u ChSS pacientů s nízkým tlakem

PARADIGM-HF: subanalýza dle STK

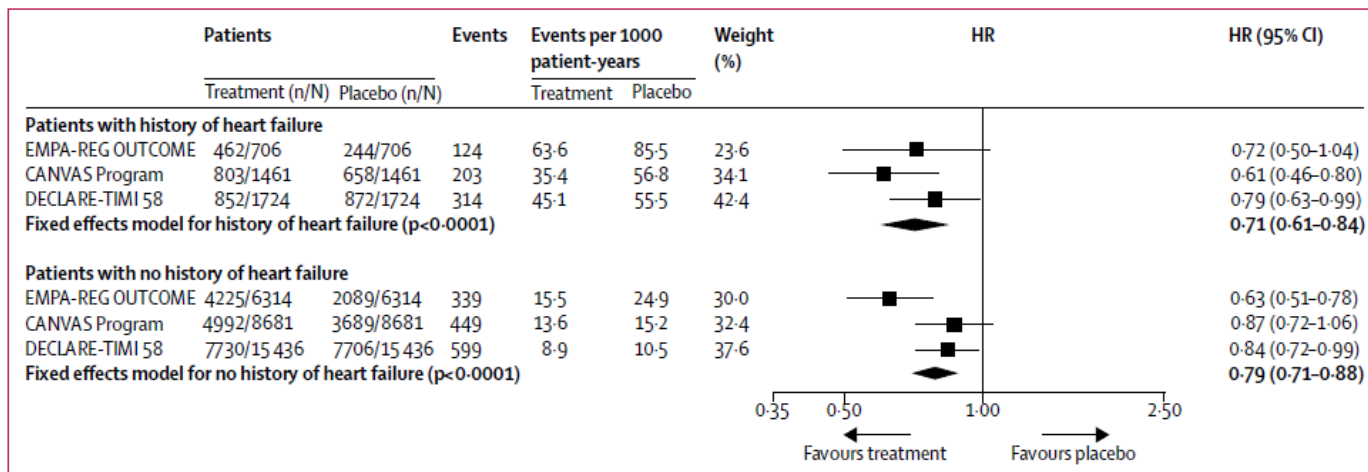


Přestože S/V snížil více TK než enalapril, vedl k větší redukci mortality S/V byl efektivnější než enalapril ve všech kategoriích vstupního TK

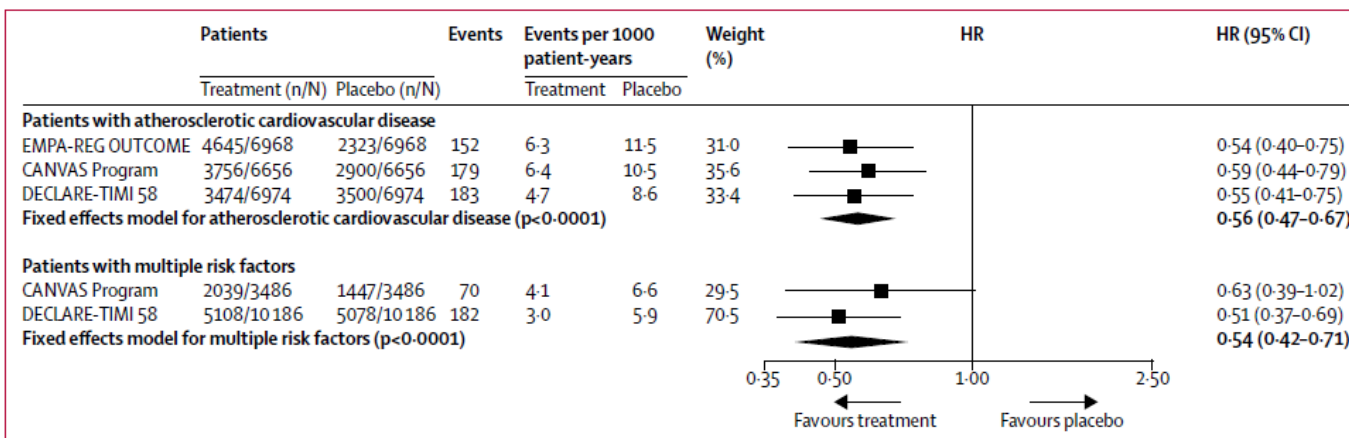
Metaanalýza gliflozinových studií: class efekt

Metaanalýza studií EMPAREG, CANVAS (canagliflozin), DECLARE (dapagliflozin)

Pokles výskytu hosp. pro srdeč. selhání (jak de-novo, tak chronické SS) o 31%



Pokles progrese selhání ledvin o 45%



Endpoint: ESRD,
renal death or
renal worsening

Metaanalýza gliflozinových studií: baseline eGFR a efekt na srdeční selhání

Velikost efektu na srdeční selhání závisí na funkci ledvin:

Výskyt hospitalizací pro srdeční selhání:

$P_{\text{interakce}} = 0.0073$

eGFR <60 mL/min per m²

EMPA-REG OUTCOME	1212/1819	607/1819	94	14.9	25.8	36.5
CANVAS Program	NA/2039	NA/2039	98	11.6	21.3	36.1
DECLARE-TIMI 58	606/1265	659/1265	77	12.3	19.3	27.4

Fixed effects model for eGFR <60 (p<0.0001)

eGFR 60 to <90 mL/min per m²

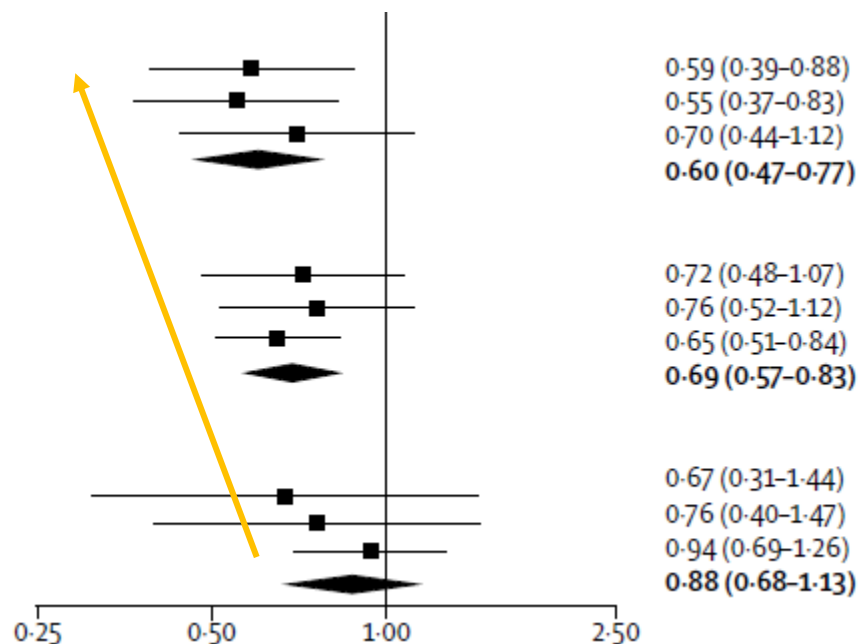
EMPA-REG OUTCOME	2423/3661	1238/3661	100	8.4	11.7	21.3
CANVAS Program	NA/5625	NA/5625	108	4.6	6.1	23.4
DECLARE-TIMI 58	3838/7732	3894/7732	251	6.5	9.9	55.2

Fixed effects model for eGFR 60 to <90 (p<0.0001)

eGFR ≥90 mL/min per m²

EMPA-REG OUTCOME	1050/1538	488/1538	27	5.4	7.9	11.3
CANVAS Program	NA/2476	NA/2476	37	3.7	5.1	15.7
DECLARE-TIMI 58	4137/8162	4025/8162	170	5.1	5.4	73.0

Fixed effects model for eGFR ≥90 (p=0.31)



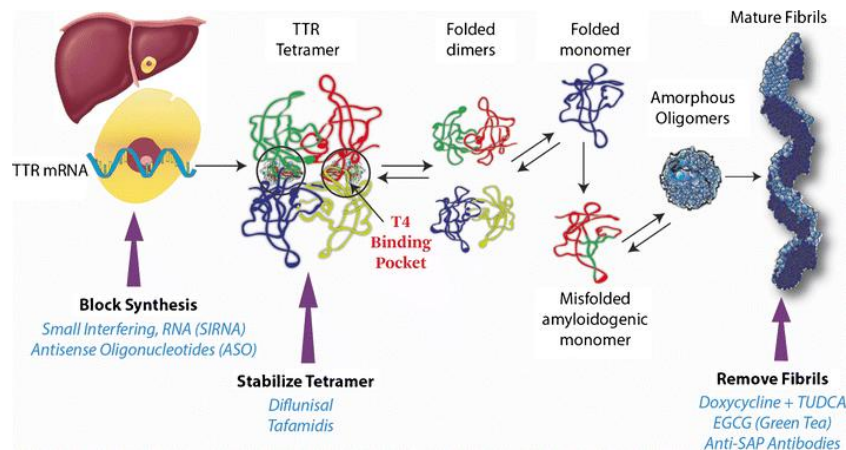
Větší redukce hospitalizací pro srdeční selhání u pacientů s horší eGFR

Benefit SGLT2i na ChSS nelze vysvětlit zlepšením kompenzace DM (redukce HbA1C o 0.5-0.6 %), ale ovlivněním kardiorenálních interakcí

Probíhá několik studií testující efekt SGLT2i v populaci se srdečním selháním

Amyloidóza s depozicí TTR je častá a léčitelná

Akumulace misfoldovaného transthyretinu (prealbuminu) v srdci

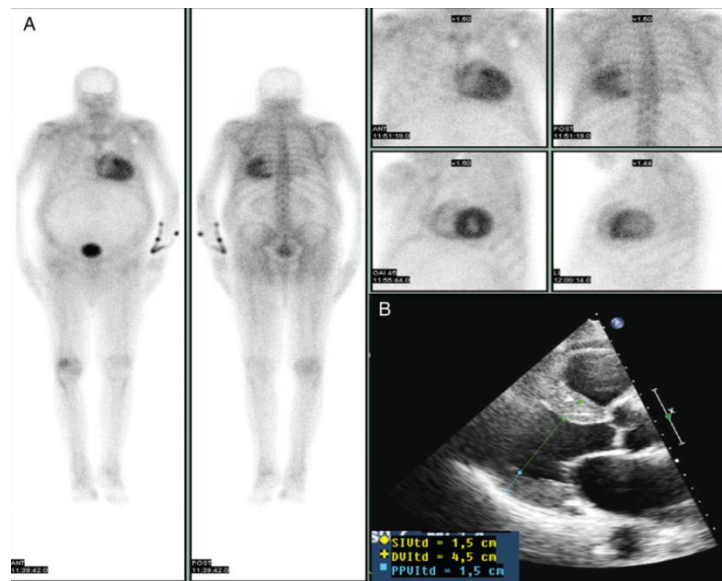


AŽ 10-15 % HFpEF v populaci může být podmíněno TTR amyloidózu

- starší muži, LVH, HFpEF
- anamnéza operace karpálních tunelů
- anamnéza ruptury šlach (biceps)

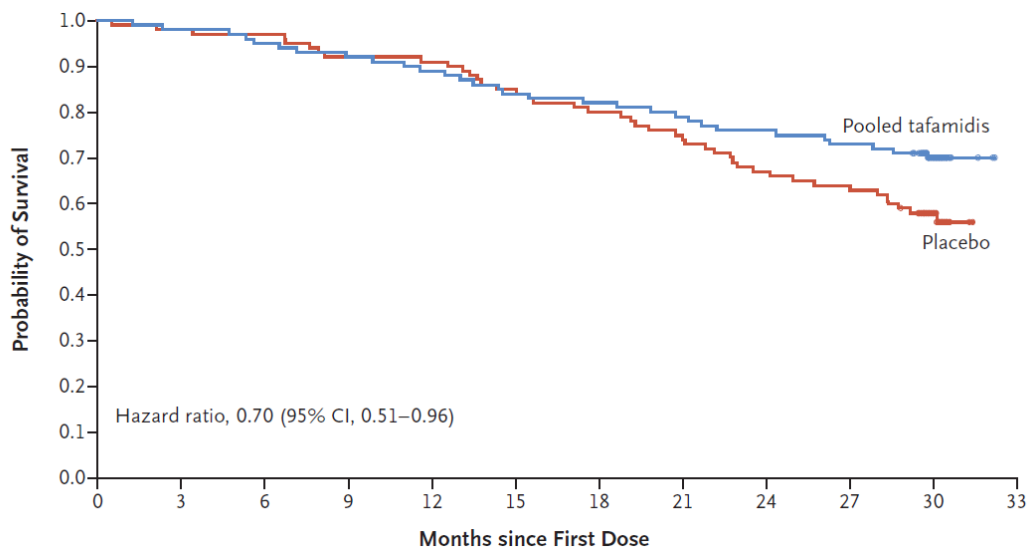
Bisfosfonátová scintigrafie (kostní scan) detekuje TTR
^{99m}Tc-DPD/^{99m}Tc-PYP/^{99m}Tc-HMDP

ambulance pro kardiomyoaptie
 milos.kubanek@ikem.cz



Tafamidis for transthyretin amyloid cardiomyopathy: ATTR-ACT Study

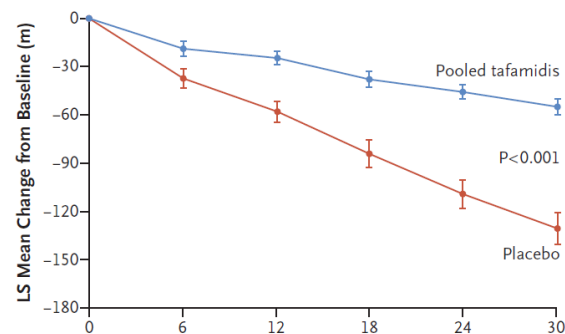
441 pts s biopřeky prokázanou wtTTR (75%) nebo mTTR (25%), 90% muži, věk 75 let,
NTproBNP 3000 pg/ml, 60% NYHA II, terapie Tafamidis 20 mg/80 mg/placebo (nízkomolekulární stabilizátor TTR)



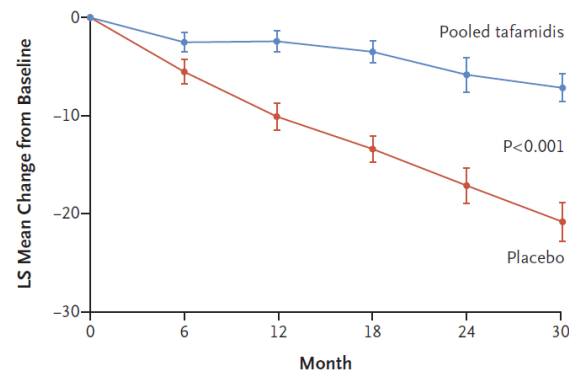
Subgroup	P Value from Finkelstein-Schoenfeld Method	Cardiovascular Hospitalization Relative Risk Ratio (95% CI)	P Value for Interaction
Overall — pooled tafamidis vs. placebo	<0.001	0.70 (0.51–0.96)	
TTR genotype			0.11
ATTRm	0.30	0.85 (0.65–1.10)	
ATTRwt	<0.001	0.55 (0.40–0.75)	
NYHA baseline			<0.001
Class I or II	<0.001	0.45 (0.30–0.65)	
Class III	0.78	1.35 (0.95–1.90)	
Dose			
80 mg vs. placebo	0.003	0.65 (0.45–0.90)	
20 mg vs. placebo	0.005	0.60 (0.40–0.85)	

0.25 0.50 1.00 2.00
Tafamidis Better Placebo Better

Change from Baseline in 6-Minute Walk Test



Change from Baseline in KCCQ-OS



Pokles rizika úmrťi po 30 měsících o 30%

Přiznivý efekt na toleranci zátěže a symptomy

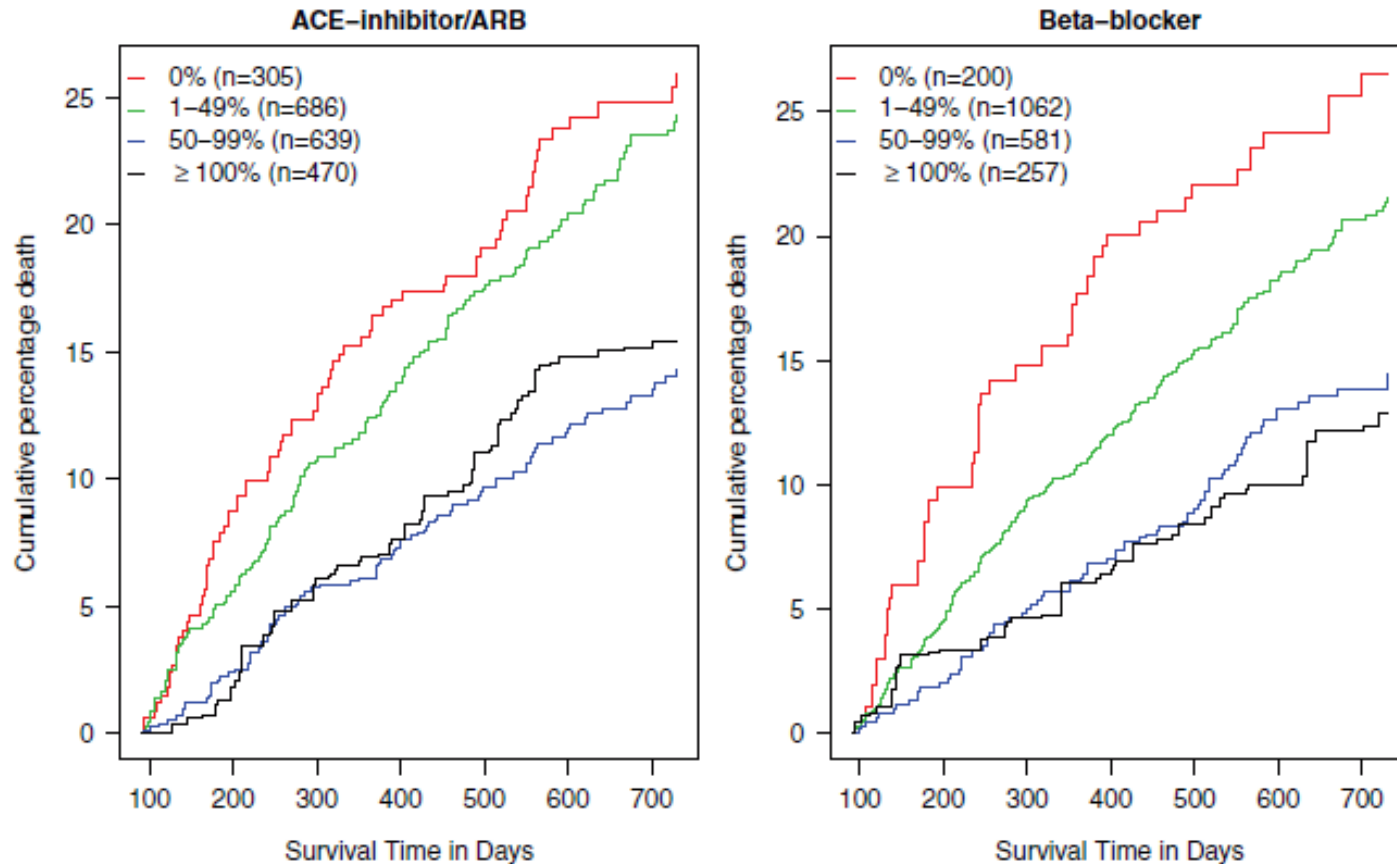
ambulance pro kardiomyoaptie
milos.kubanek@ikem.cz

Nedostatečná titrace ACEi/BB je velký problém

Evropský BIOSTAT-CHF projekt

2516 pacientů s HFrEF na suboptimální terapii

Up-titrace terapie během 3 měsíců, pak sledování 21 měsíců (úmrtí a HF hospitalizace)

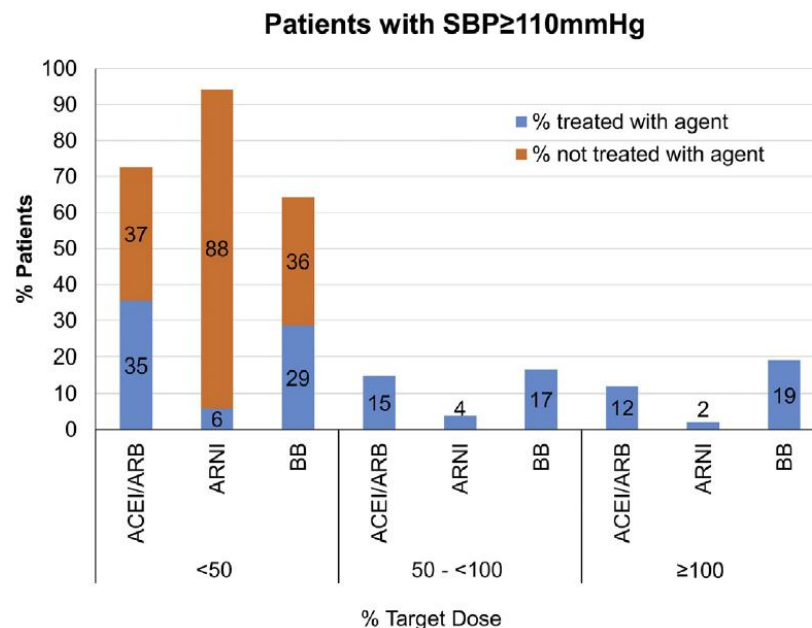
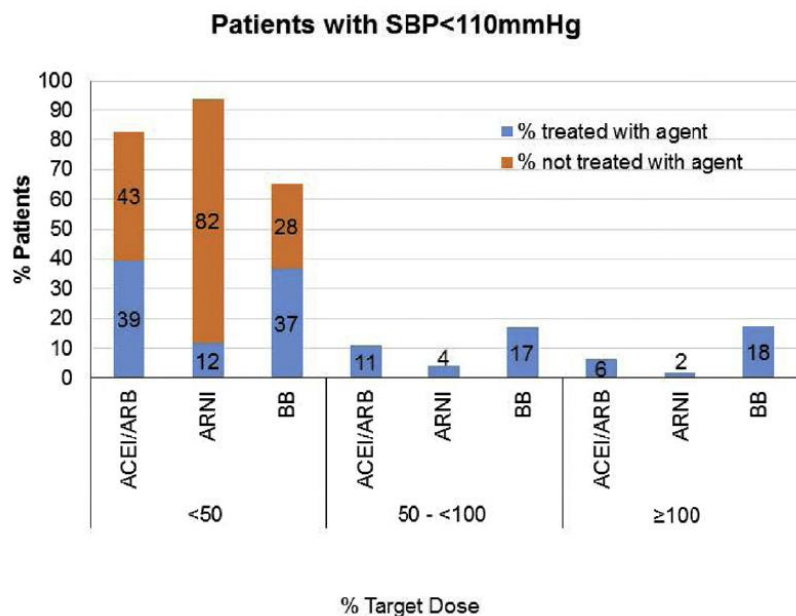


Dosažení < 50% dávky BB či ACEi je spojeno se zvýšeným rizikem úmrtí

Intenzita farmakoterapie ChSS v USA CHAMP-HF registr

CHAMP-HF (Change the management of patients with HF) registr
US registr monitorující příčiny nedostatečné farmakoterapie

N=3096 pacientů bez KI ACE/ARB, BB a ARNI



I ve skupině s STK > 110 mělo plnou dávku farmakoterapie ≈ jen 20% pacientů !

Další bariéry up-titrace léků kromě nízkého TK - organizační, finanční
- intercie lékařů

Je nutno nejen vyvíjet nové léky, ale adekvátně využívat ty účinné, které již máme !

Lze u pacientů s remisí ChSS a znormalizovanou EF vysadit léky ?

TRED-HF trial

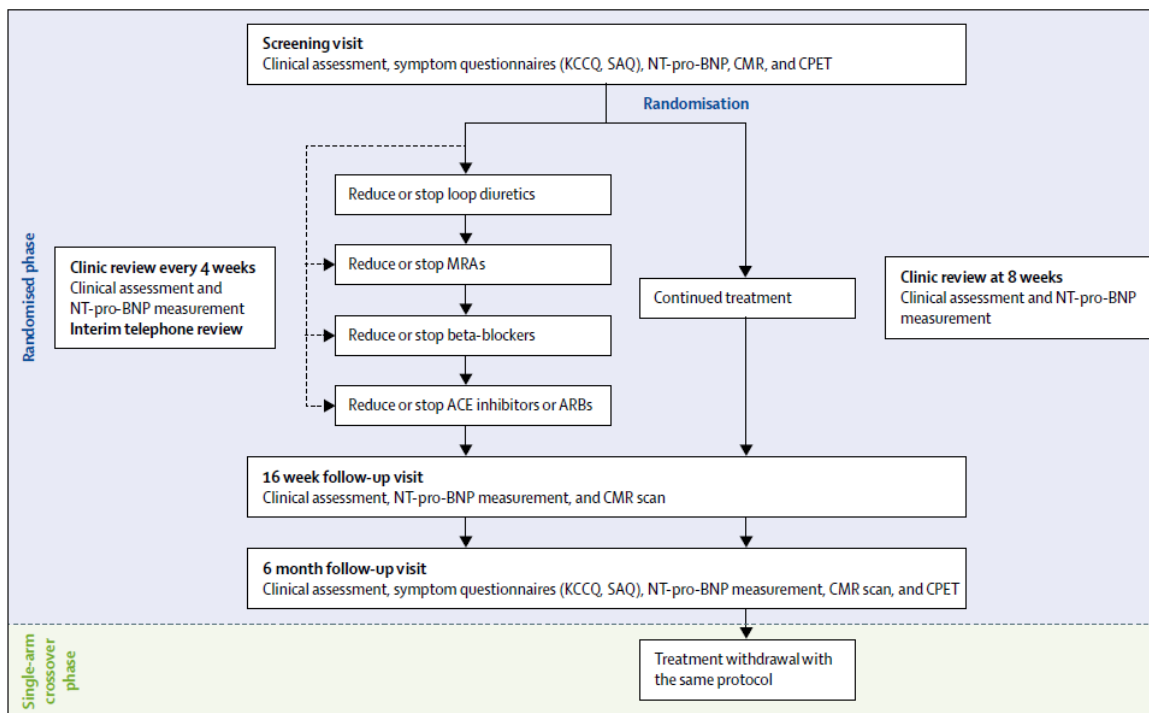
Withdrawal of pharmacological treatment for HF patients with recovered DCM

-Anamnéza neischemického HFrEF

-současná EFLK > 50% a NTproBNP < 250 ng/ml, na OMT

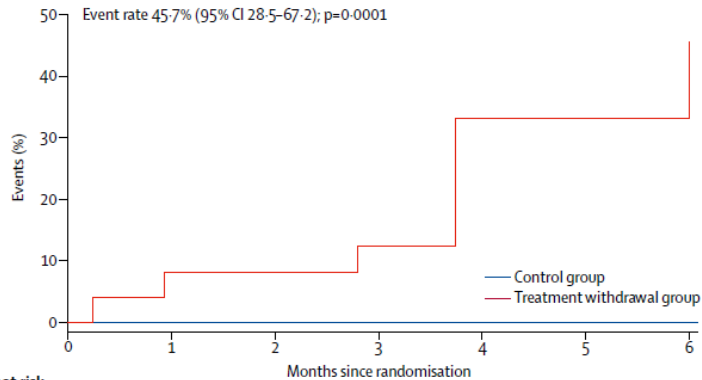
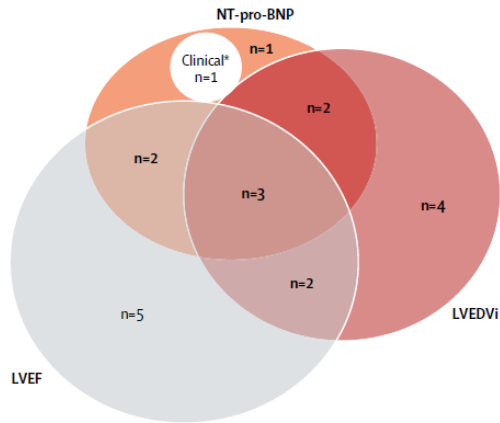
Randomizace: pokračování OMT (n=25), nebo postupné vysazení OMT během 4m (n=26),

f-u v 6m, endpoint: klinické HF, nebo ↓ EF o 10%, nebo ↑ EDV o 10%, nebo ↑ NTproBNP o 100%

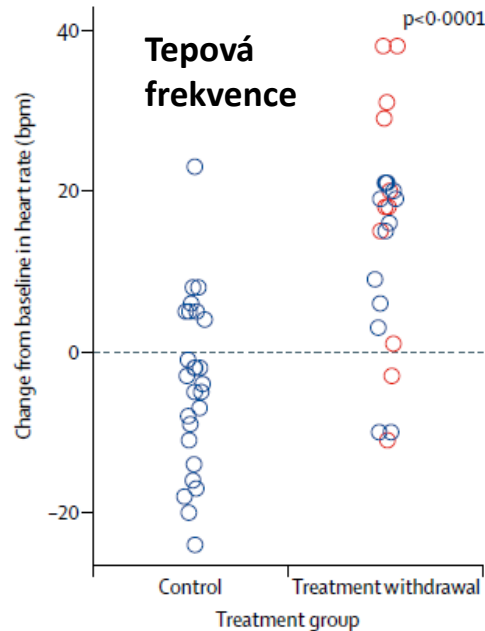
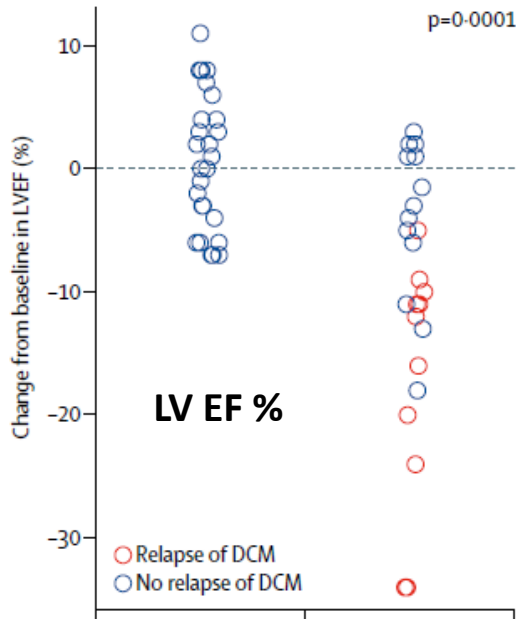


TRED-HF trial: výsledky

během 6 měsíců mělo HF relaps 44% (vysazení) vs 0 % (kontin.), p=0.00001



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6
Control group	26	26	26	26	26	26	26
Treatment withdrawal group	25	22	22	21	16	16	13



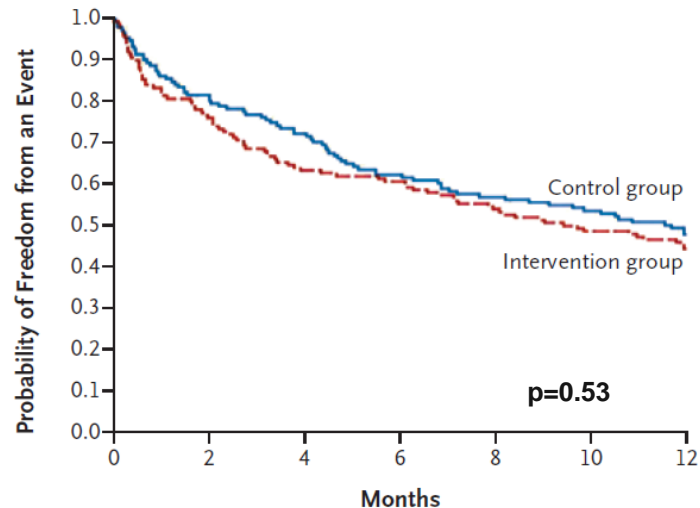
Relaps - spojen s ↓ kvality života (KCCQ)
 - většinou během 8 týdnů od OMT stop
 - nejdřív ↓ EF, pak ↑ NTproBNP
 - spojen s vzestupem HR !!

terapie ChSS má pokračovat i po zlepšení EF a symptomů

MitraClip u pacientů s HFrEF a významnou sekundární MiR

MITRA-FR trial

EF LK 15-50%, významná MiR
N=304, Mitraclip vs OMT, 12m f-u
Endpoint: úmrtí nebo HF hospitalizace

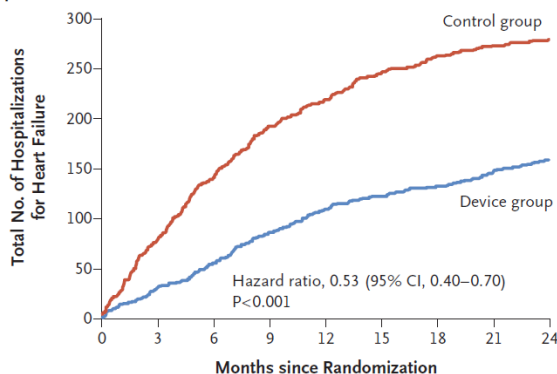


Obadia JF, NEJM Aug 2018 (ESC Hotlines)

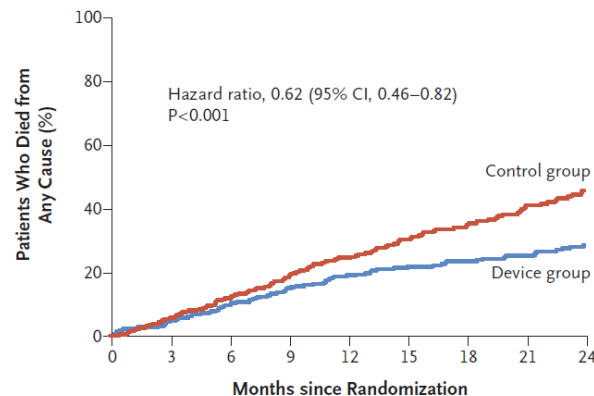
COAPT trial

EF LK 20-50%, MiR 3-4, NYHA II-IV po maximalizaci OMT
N=624, Mitraclip vs OMT, 24m f-u
Endpoint: úmrtí nebo HF hospitalizace

A Hospitalization for Heart Failure



C Death from Any Cause



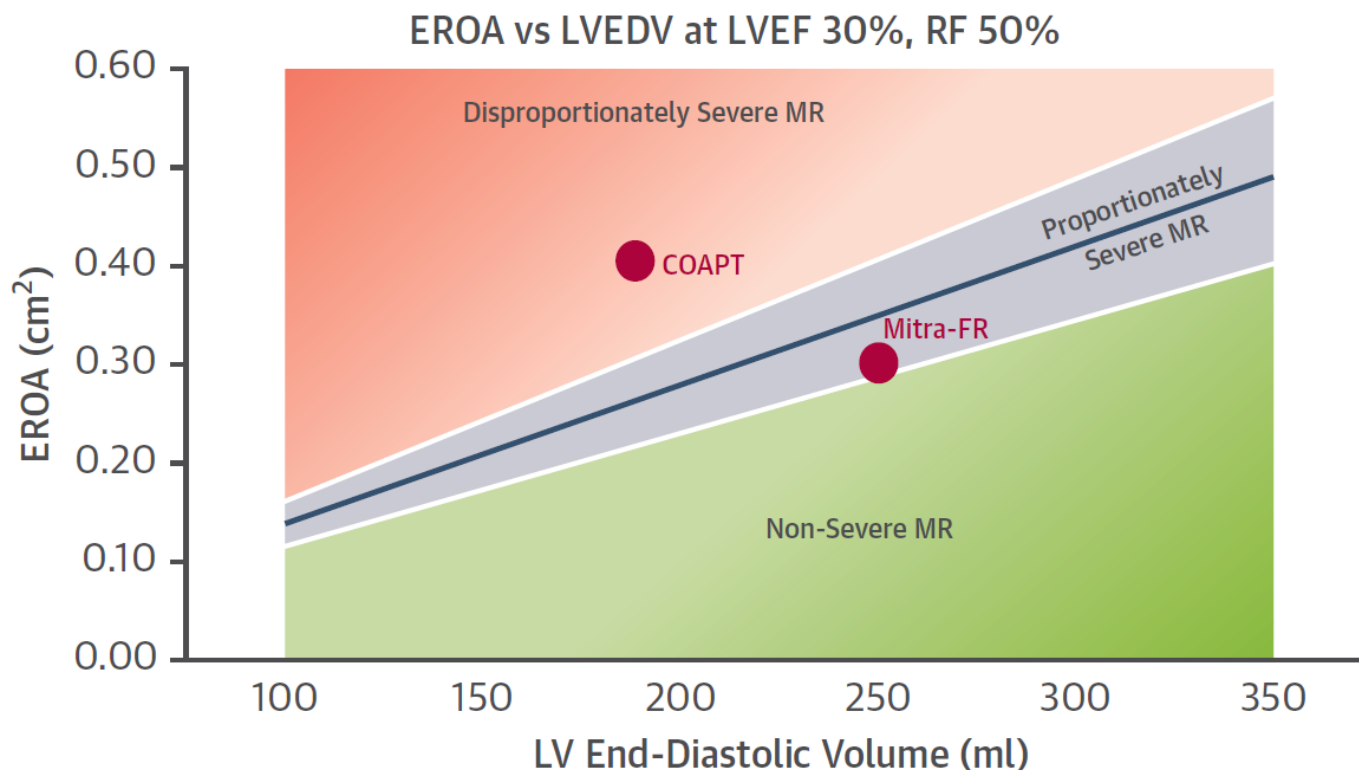
Stone G, NEJM Sept 2018 (TCT Hotlines)

Kdo jsou pacienti s ChSS benefitující z MitraClipu ?

Jak vysvětlit rozdílné výsledky studií - náhoda ?

- rozdíl v follow-up a farmakoterapii ?
- reziduální MiR ?

- poměr mezi MiR a stupněm remodelace LK ?



Grayburn PA et al: JACC CV Imaging 2019; 12: 353-62

z mitraklipu asi více benefitují **pacienti s dysproporční MiR**

Telemedicína může zlepšit péči o pacienty s HF

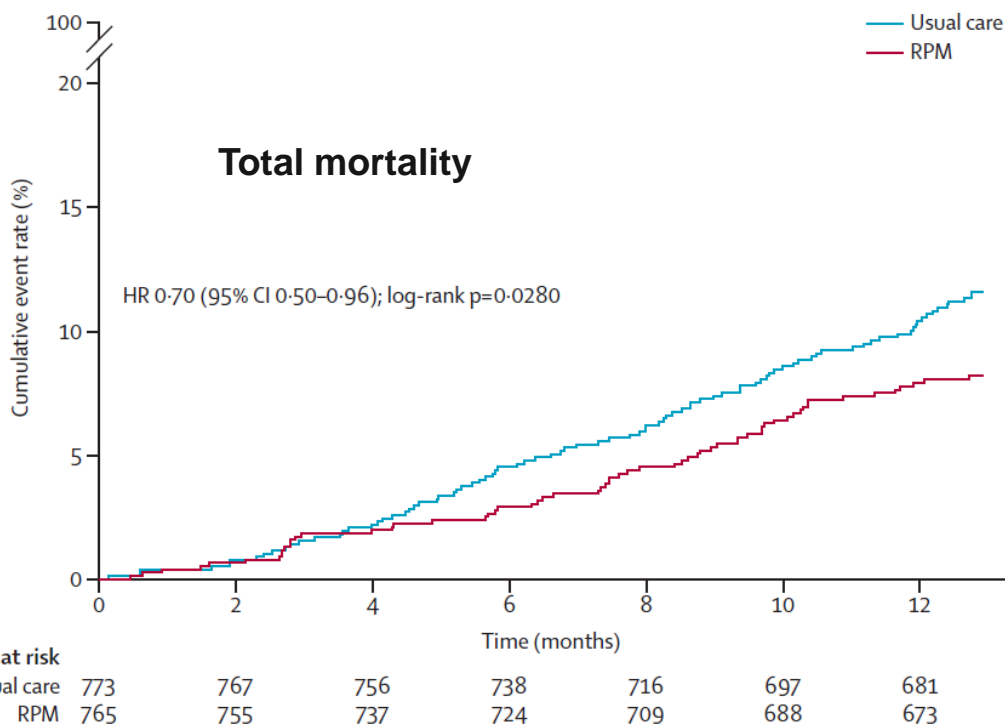
TIM-HF2 trial

Prospektivní, randomizovaná studie, n=1571 v Německu, 1 rok sledování

Pacienti HFrEF, NYHA II-III s HF hospitalizací v posledním roce, vyloučení pacienti s depresí (PHQ > 9)

Běžná péče versus Remote patient management – paralelně s regionální péčí

- denně SBP, ekg strip, váha, sat O₂
- 1x měsíčně strukturovaný telefonát, 1x ročně: edukace
- 24/7 servis telemetrického centra (lékař)



Redukce počtu dní strávených v nemocnici

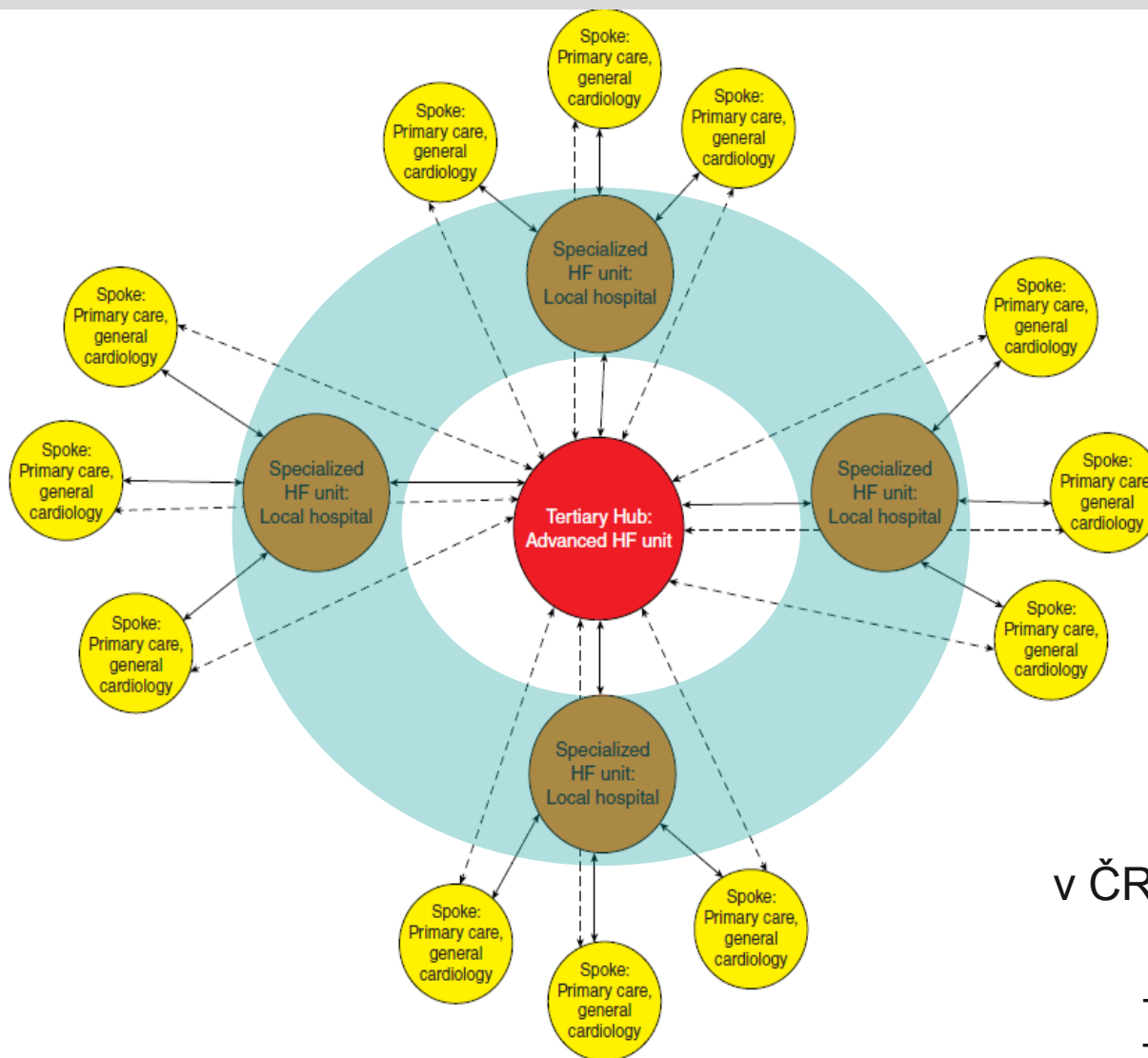
18 vs 24, p=0.04

	Number of interventions	Median (range) per patient
Evaluation of patient-transmitted vital parameters*	1026078	1421.0 (6-3962)
Patient case review by TMC physicians and nurses	38694	36.0 (0-273)
Monthly structured telephone interview	9189	12.0 (1-13)
TMC initiated contact with patient for evaluation of key vital parameters	4324	4.0 (0-37)
TMC initiated contact with patient after discharge, physician appointment, and for validation of medication list	6037	7.0 (1-27)
TMC initiated medication changes	3546	3.0 (0-57)
TMC initiated scheduled 3-month medical report sent to patient's local physician (GP or cardiologist)	2812	4.0 (0-4)
TMC physician and patient telephone consultations	1535	1.0 (0-40)
TMC initiated contact with health-care professionals	863	0.0 (0-21)
Patient home heart failure education including caregivers	765	1.0 (1-1)
TMC initiated emergency department visits	30	NA
TMC initiated unplanned cardiovascular hospital admissions	57	NA
TMC initiated unplanned non-cardiovascular hospital admissions	13	NA

Funguje to

Cost-effectiveness ? Kdo to bude organizovat ?

Organizace péče o pacienty se srdečním selháním



Oddělení srdečního selhání (HF units) v regionálních nemocnicích

selekce kandidátů pokročilé terapie

ambulantní léčba ChSS

home-care

paliativní postupy

v ČR zcela chybí mezistupeň

- nízká kvalita péče
- zbytečné rehospitalizace

Závěry

Incidence srdečního selhání je vyšší než 4 hlavních malignit (colon, mamma, prostata, plíce) a dál narůstá

Kombinovaná neurohumorální blokáda prodlužuje život, ale řada pacientů není adekvátně léčena – léky je nutno titrovat do maximálních tolerovaných dávek;

Léky nevysazovat i po dosažení remise srdečního selhání

Sacubitril/valsartan lze bezpečně iniciovat již za hospitalizace pro dekompenzované srdeční selhání

SGLT2 inhibitory snižují rozvoj srdečního selhání a selhání ledvin: prevence kardiorenálního syndromu

Část pacientů s HFpEF má senilní TTR amyloidózu, která je léčitelná

MitraClip je nejvíce efektivní u pacientů s dysproporční MiR

Děkuji za pozornost

vojtech.melenovsky@ikem.cz

Fibrilace síní a srdeční selhání

Catheter ablation for AF with HF: **CASTLE-HF trial**

Role rhythm control pomocí RFA u HF+AF ?

AF (parox. nebo persist), NYHA II-IV
HFrEF s EF < 35% + ICD (CRT-D)

Run-in 5w optimalizace OMT

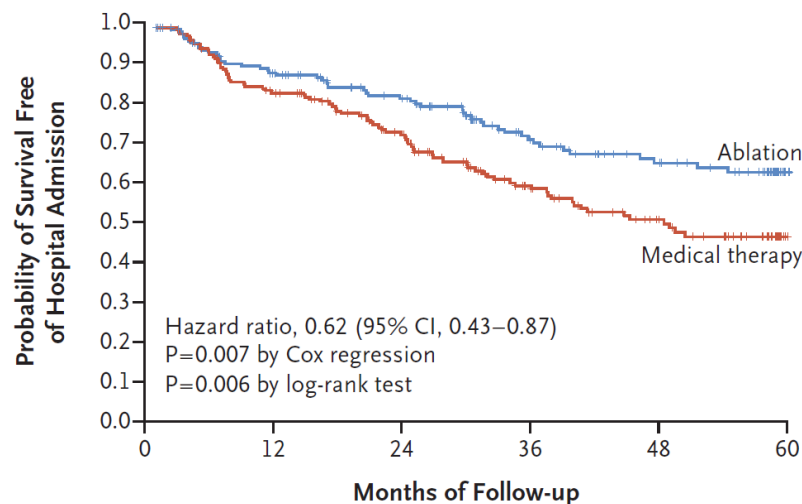
Randomizace

179 pts ablace (RFA izolace plicních žil)

184 pts běžná farmakoterapie

Fu 38 měsíců

Death or Hospitalization for Worsening Heart Failure



End Point	Ablation (N = 179)	Medical Therapy (N = 184)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	
				Cox Regression	Log-Rank Test
	<i>number (percent)</i>				
Primary†	51 (28.5)	82 (44.6)	0.62 (0.43–0.87)	0.007	0.006
Secondary					
Death from any cause	24 (13.4)	46 (25.0)	0.53 (0.32–0.86)	0.01	0.009
Heart-failure hospitalization	37 (20.7)	66 (35.9)	0.56 (0.37–0.83)	0.004	0.004
Cardiovascular death	20 (11.2)	41 (22.3)	0.49 (0.29–0.84)	0.009	0.008
Cardiovascular hospitalization	64 (35.8)	89 (48.4)	0.72 (0.52–0.99)	0.04	0.04
Hospitalization for any cause	114 (63.7)	122 (66.3)	0.99 (0.77–1.28)	0.96	0.96
Cerebrovascular accident	5 (2.8)	11 (6.0)	0.46 (0.16–1.33)	0.15	0.14

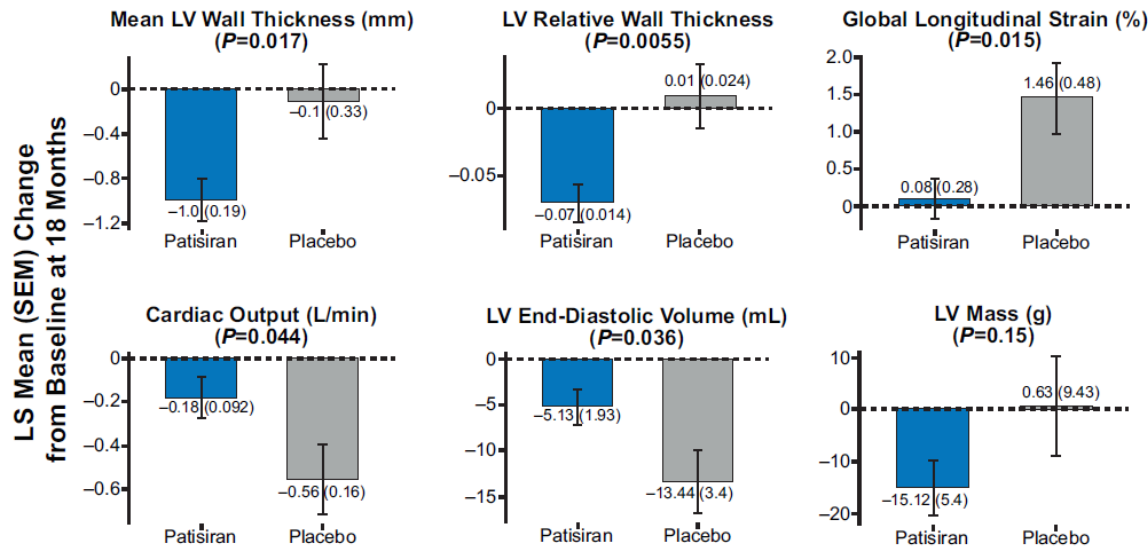
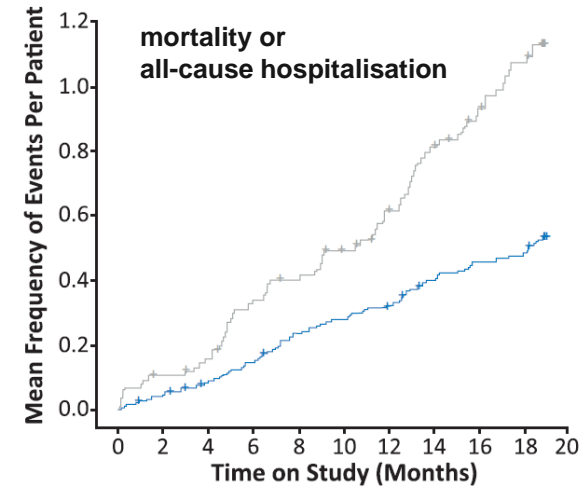
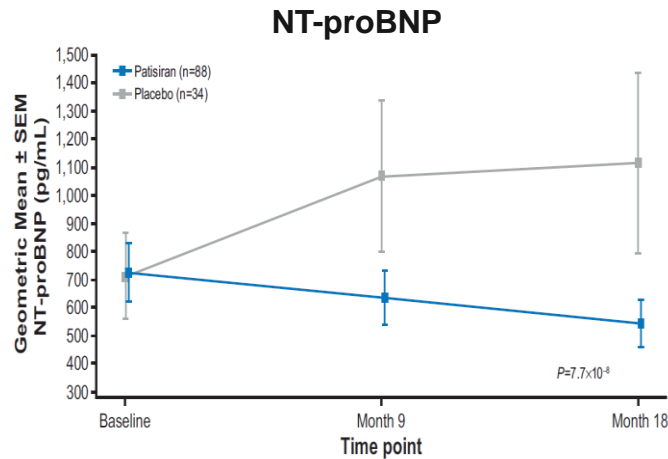
Nižší mortalita a méně hospitalizací pro srdeční selhání u pacientů po RFA pro AF

Patisiran: RNA interferenční léčba TTR amyloidózy

APOLLO study

Patisiran: RNA-interferující s mRNA TTR – vypíná přepis genu a syntézu TTR v játrech

APOLLO trial: 126 pts s hereditární TTR amyloidózou a LVH; terapie patisiran/placebo iv á 3 týdny



Terapie Patisiranem vedla k regresi LVH, poklesu NTproBNP zlepšení funkce levé komory méně klinickým událostem

první FDA-schválená RNAi terapie

Solomon SD, *Circ* 2019; 139: 431-443

Adams D *NEJM* 2018; 379: 11-21