

Symposium ČASS:
Srdeční selhání selhání se zachovanou EF

Specifika léčby HFpEF při obezitě a diabetu

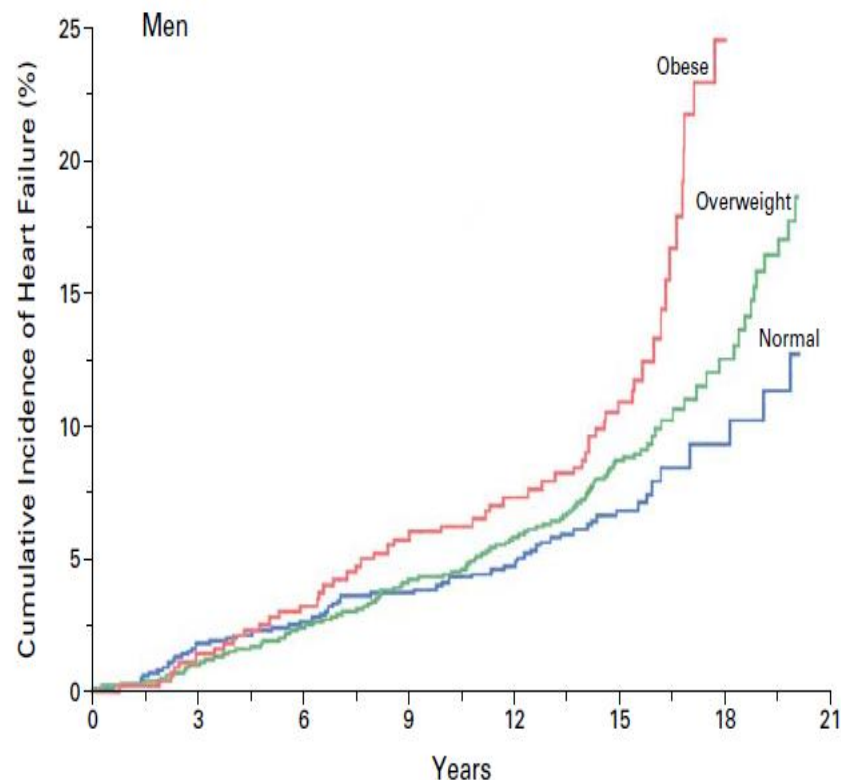
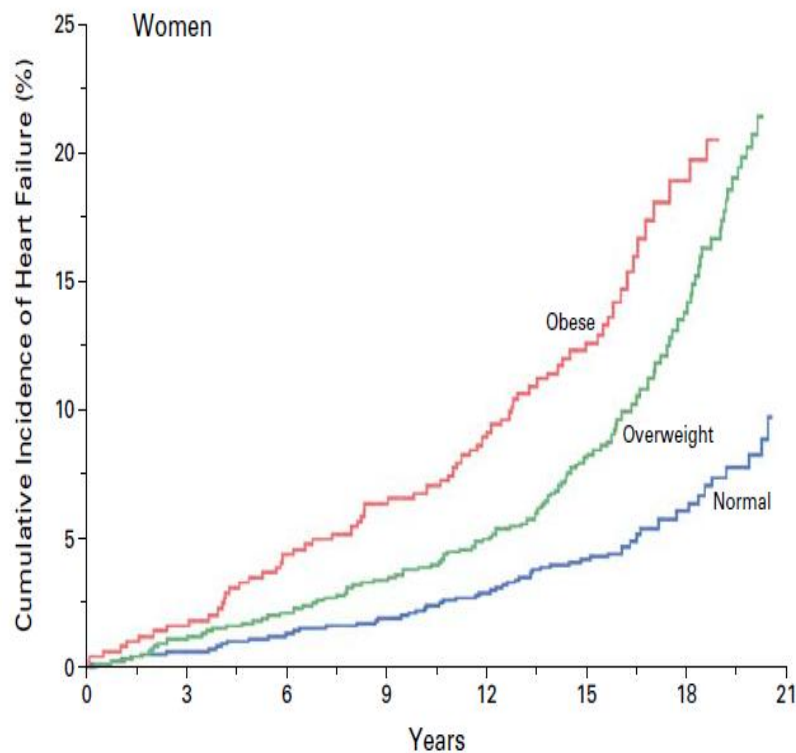
Prof. MUDr. Vojtěch Melenovský, CSc.

Vedoucí oddělení srdečního selhání
Klinika kardiologie IKEM Praha



Obezita a riziko srdečního selhání: Framingham study

Framingham heart study, n=5881, věk 55y, 54%F
14 let f-u, HF u 496 osob

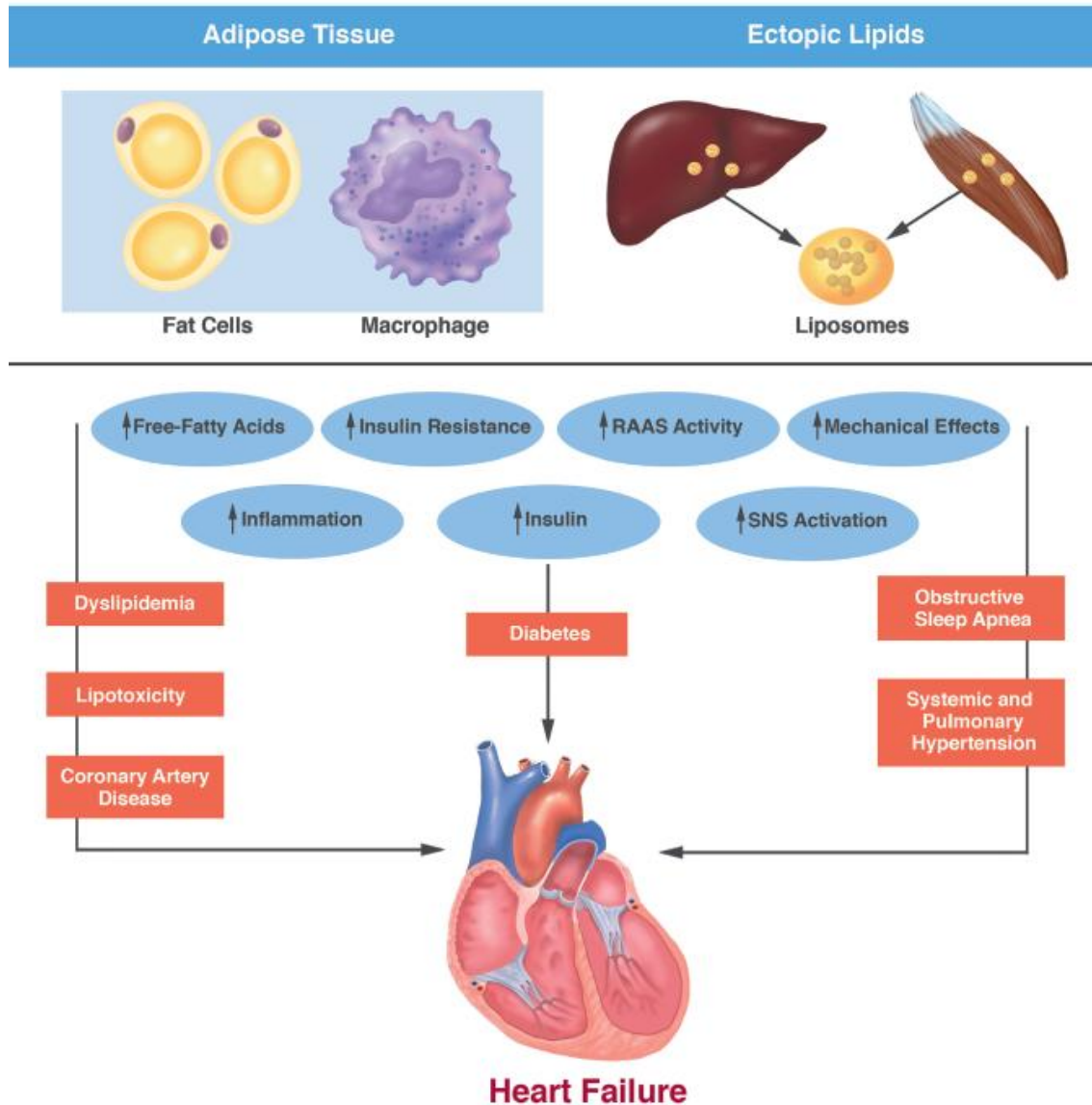


1 inkrement in BMI = zvýšení rizika HF 5% muži, 7% ženy
i po adjustaci na ostatní RF

BMI >30 = 2x vyšší riziko HF

Kenchiah S, NEJM 2002; 347: 305-13

Efekt obezity na srdce: mechanismy navíc k hypertenzi, ICHS, DM



Hypervolémie
vysoké plňící tlaky
(při zátěži)

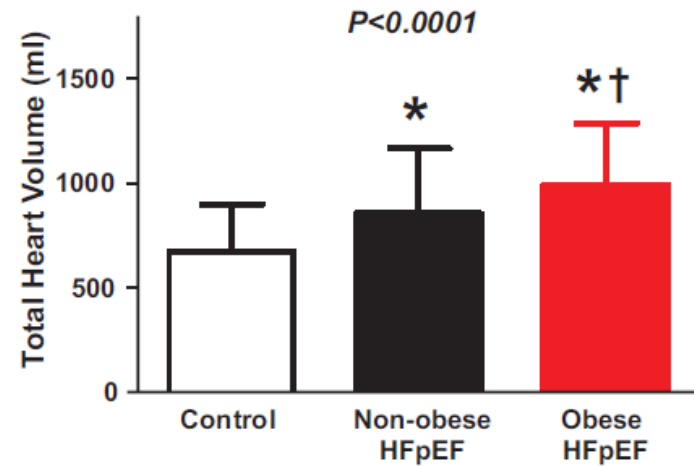
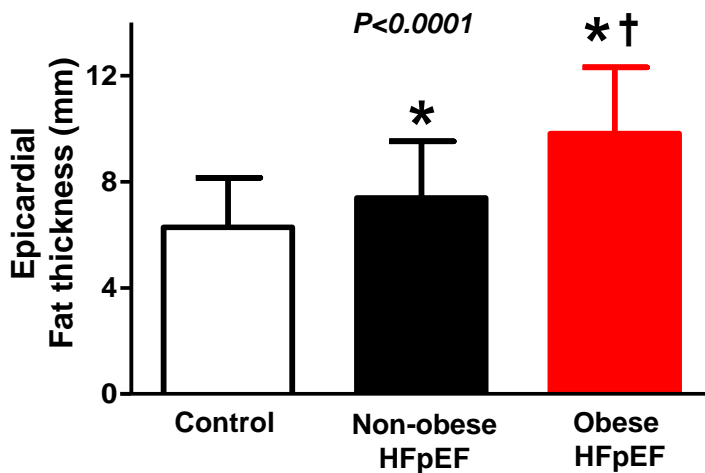
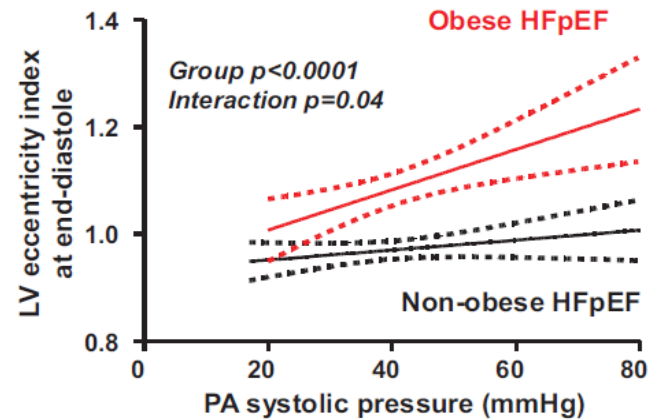
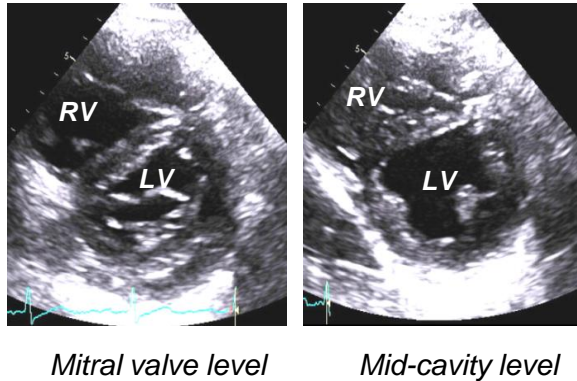
Ektopický tuk

- mechanický efekt mediastinálního a epikardiálního tuku (HFpEF)
- Mechanický efekt cervikálního tuku (OSA)
- steatóza jater, aktivace zánětu, dyslipidémie, T2DM NASH

Fenotyp obézního HFpEF

Zvýšený vliv perikardu a diastolické interdependence

Obese HFpEF

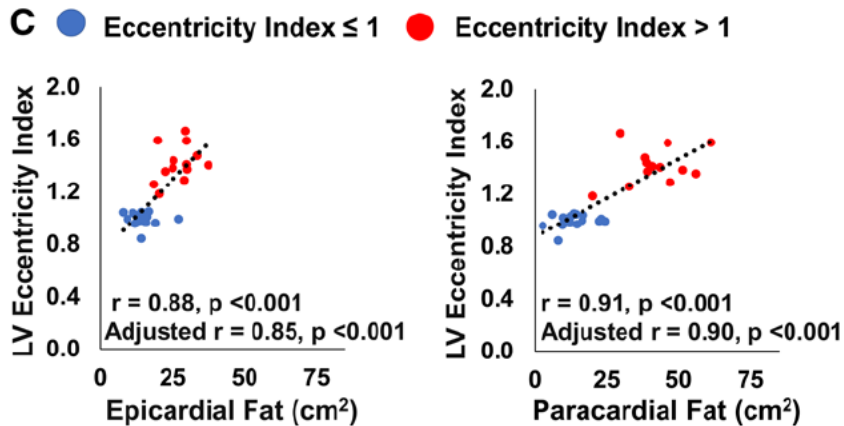
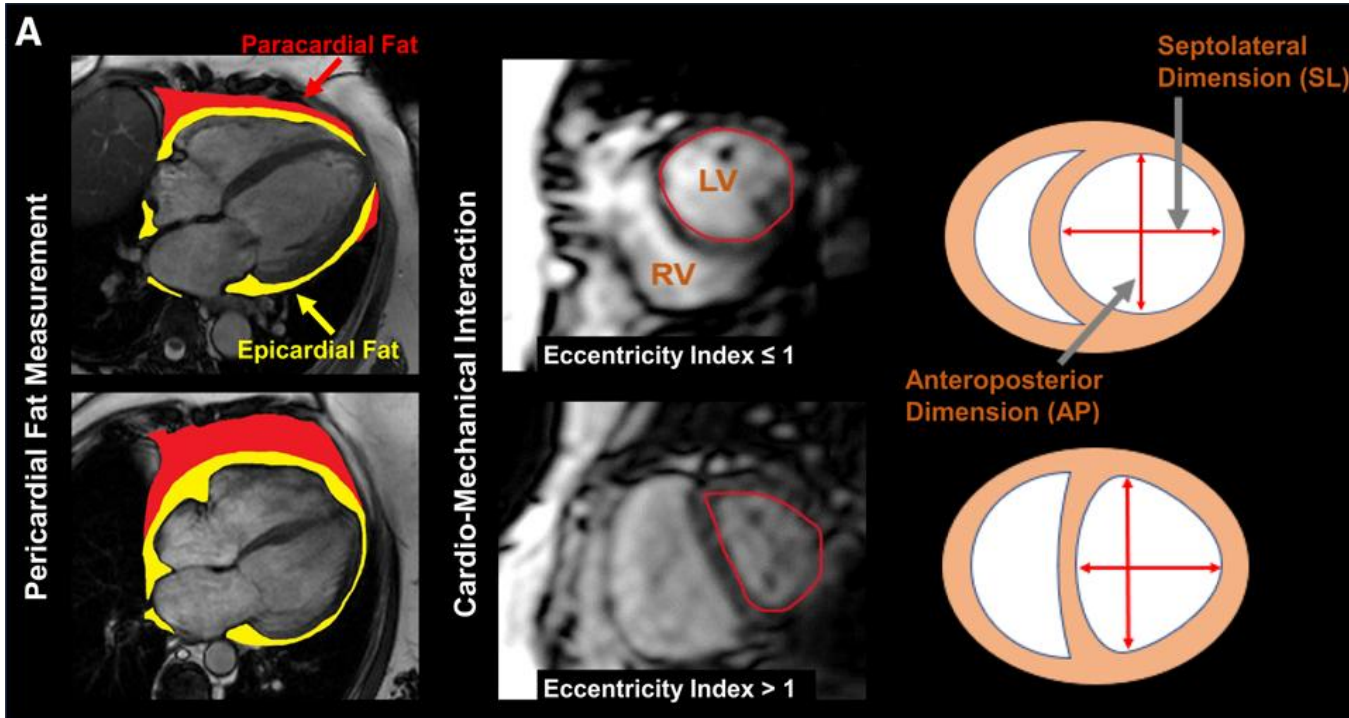


↑ septal flattening u obézních HFpEF pacientů: RV a LV se perou o prostor v perikardu
Pericardiální limitace přispívá k nárůstu PAWP (a PA) při zátěži u obézních HFpEF

Epicardiální tuk – není pouze netabolický, ale u mechanický problém

Fenotyp obézního HFpEF

Na diastolické interdependenci se podílí i parakardiální tuk



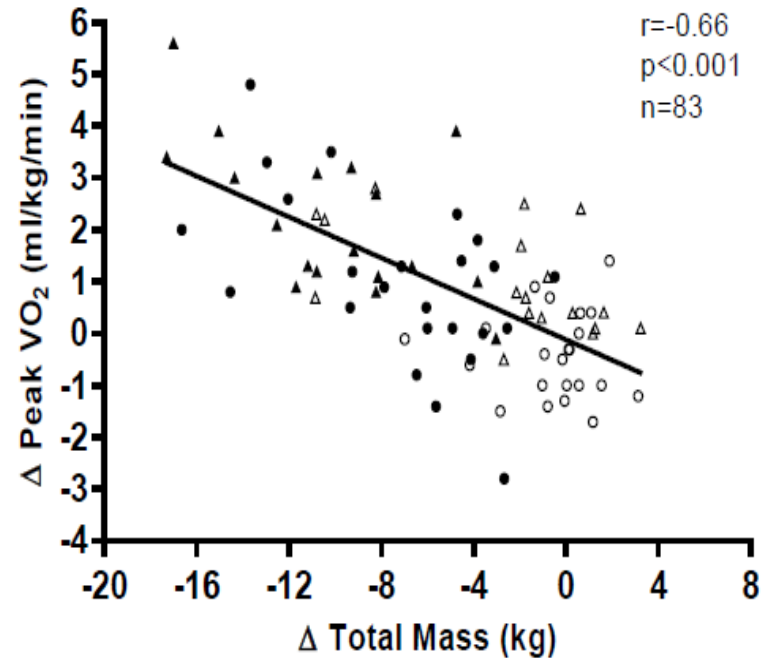
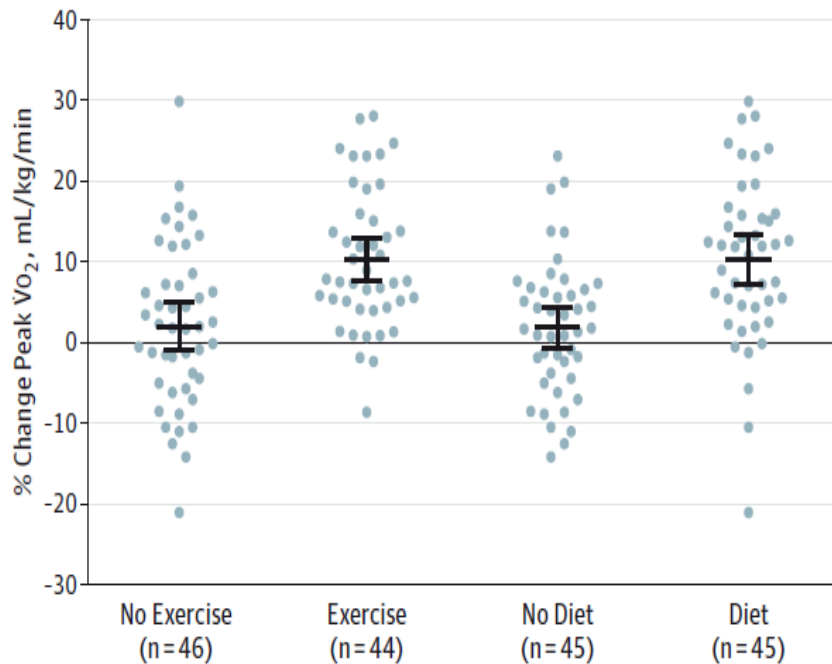
Tuk v hrudníku
vyvolává obraz
podobný
konstriktivní
perikarditidě

Redukce váhy zlepšuje symptomy HFpEF

Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training
on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older
Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction
A Randomized Clinical Trial

100 pacientů s HFpEF, 20 týdnů hypokalorické diety, cvičení, nebo obojího (2x2 design)

Změna BW: 7% dieta, 3% cvičení, 10% dieta+cvičení, 1% kontrola.



Jak cvičení, tak kalorická restrikce zvýšila VO_2 max, proporcčně k poklesu váhy, efekt je aditivní.

Terapie obezity k snížení KV rizik

Redukční dieta a modifikace životního stylu

Hypokalorická dieta 1200-1500 kcal/d ženy, 1500-1800 kcal muži
+ zvýšení pohybové aktivity cvičením

≈ 5-10% BW redukce

Vest AR: HFSA consensus on obesity and HF: J Card Fail 2019; 35: 380-400

Intensive lifestyle intervention in T2DM or obesity (Look AHEAD trial, n=5145)

1y: **8.9% vs 0.3 % BMI loss**, end: 6% vs 3.5% BW loss

No efekt na MACE: (p=0.5) a HF (p=0.1)

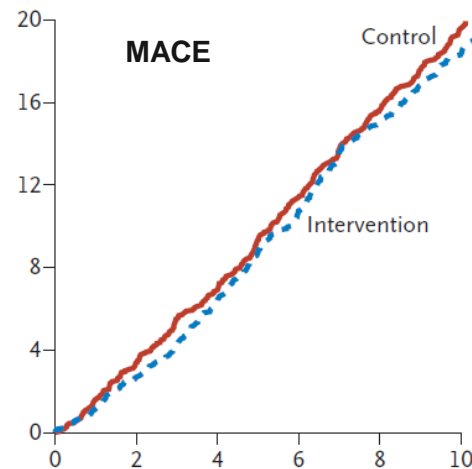
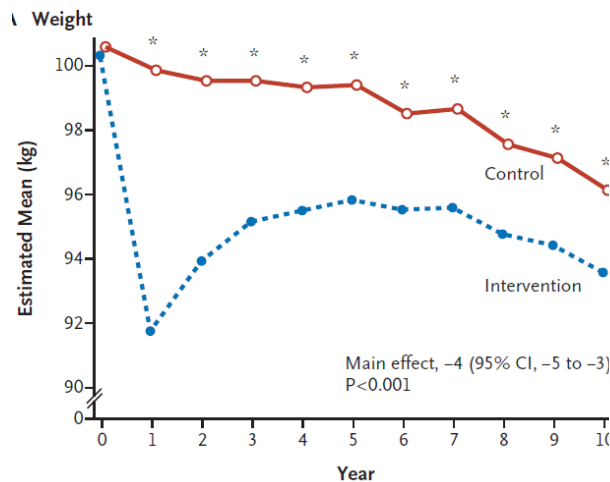


Table 2. Primary and Secondary Outcomes and Other Cardiovascular Outcomes.*

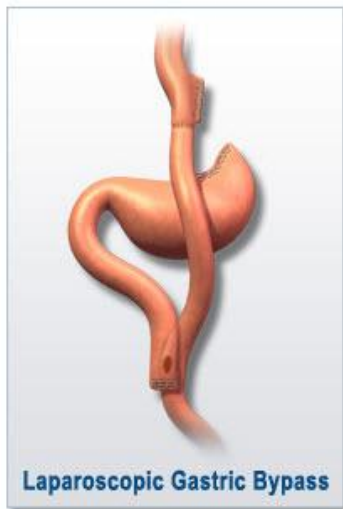
Outcome	Patients with Event no.	Control Group no. of events (rate/100 person-yr)	Intervention Group no. of events (rate/100 person-yr)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary outcome					
Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for angina	821	418 (1.92)	403 (1.83)	0.95 (0.83–1.09)	0.51
Death					
Any cause	376	202 (0.86)	174 (0.73)	0.85 (0.69–1.04)	0.11
Cardiovascular cause	109	57 (0.24)	52 (0.22)	0.88 (0.61–1.29)	0.52
Myocardial infarction					
Fatal or nonfatal†	354	191 (0.84)	163 (0.71)	0.84 (0.68–1.04)	0.11
Fatal	16	11 (0.05)	5 (<0.02)	0.44 (0.15–1.26)	0.13
Nonfatal	342	183 (0.80)	159 (0.69)	0.86 (0.69–1.06)	0.16
Hospitalization for angina	390	196 (0.87)	194 (0.85)	0.97 (0.80–1.19)	0.79
Stroke	165	80 (0.34)	85 (0.36)	1.05 (0.77–1.42)	0.78
Heart failure	218	119 (0.51)	99 (0.42)	0.80 (0.61–1.04)	0.10



Klinický efekt diety/cvičení riziko HF je marginální (díky malému efektu intervence)

Efektivní léčba obezity: bariatrická chirurgie

Laparoskopický bypass žaludku (RYGB) nebo Sleeve gastrektomie (SG)



Bypass žaludku (RYGB):

BW redukce 25-30%

- ↑metabolický efekt (na DM ledviny)
- ↑malabsorbce (nutrientů, léků...)
- ↑pozdních chir. komplikací (stenozy..)



Sleeve gastrektomie:

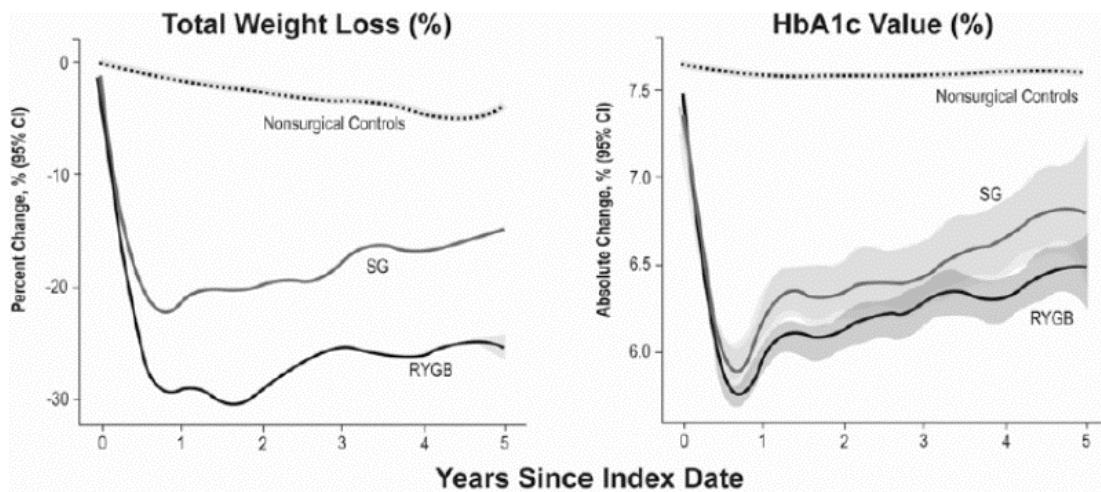
nyň hlavní výkon

BW redukce 20-25%

USA: 250 000 výkonů/rok
2 denní hospitalizace

Perioperační mortalita < 0.2%

Významné komplikace < 5%

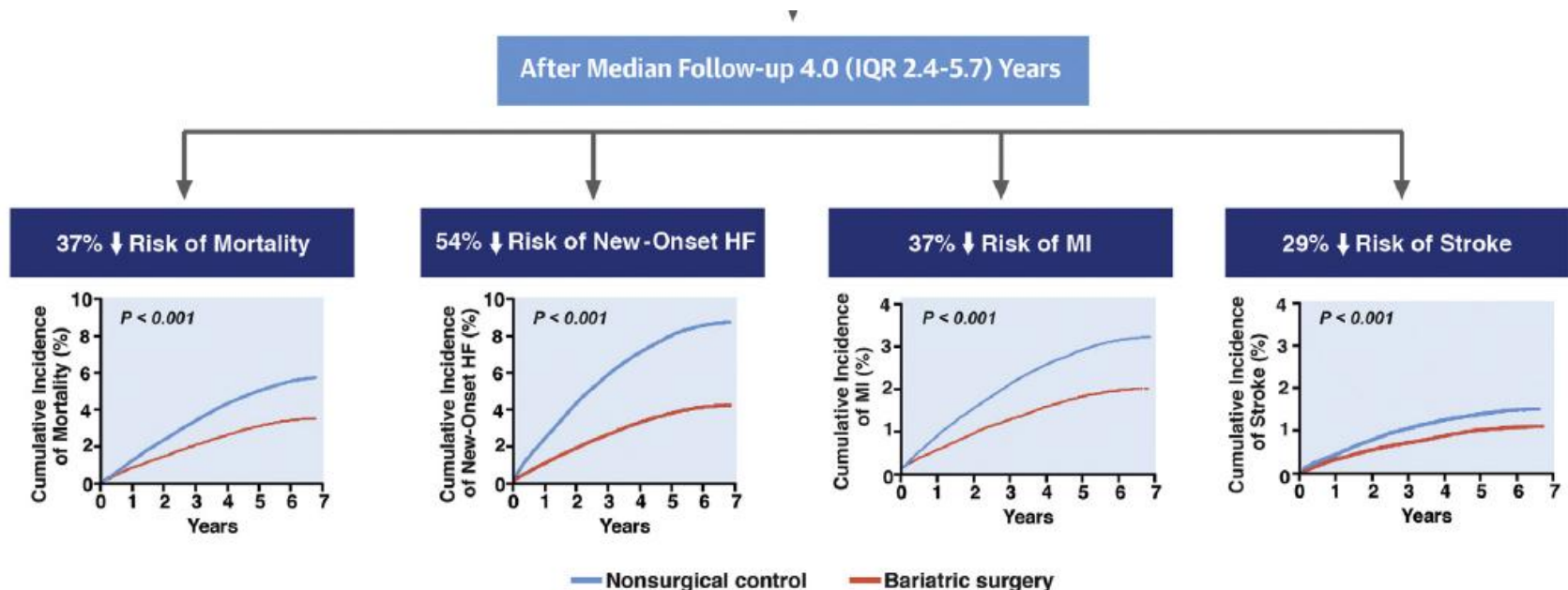


ČR: 2000/ rok
500 z jich cizinci-samoplátci

Bariatrická chirurgie a prevence KV události MEDICARE populace

MEDICARE pojištěnci co prodělali bariatrickou operaci 2013-2019, 94 885 osob
94 885 obézních kontrol bez operace – propensity matching
Průměr věk: 62 let, BMI: 44, 70% žen
30-d mortality operace: 0,3%

Bariatrická operace snížila celkovou mortalitu, IM i de-novo srdeční selhání
NNT = 15 ! Benefit i u >65 let, i nediabetiků



Farmakoterapie obezity inkretinovými analogy

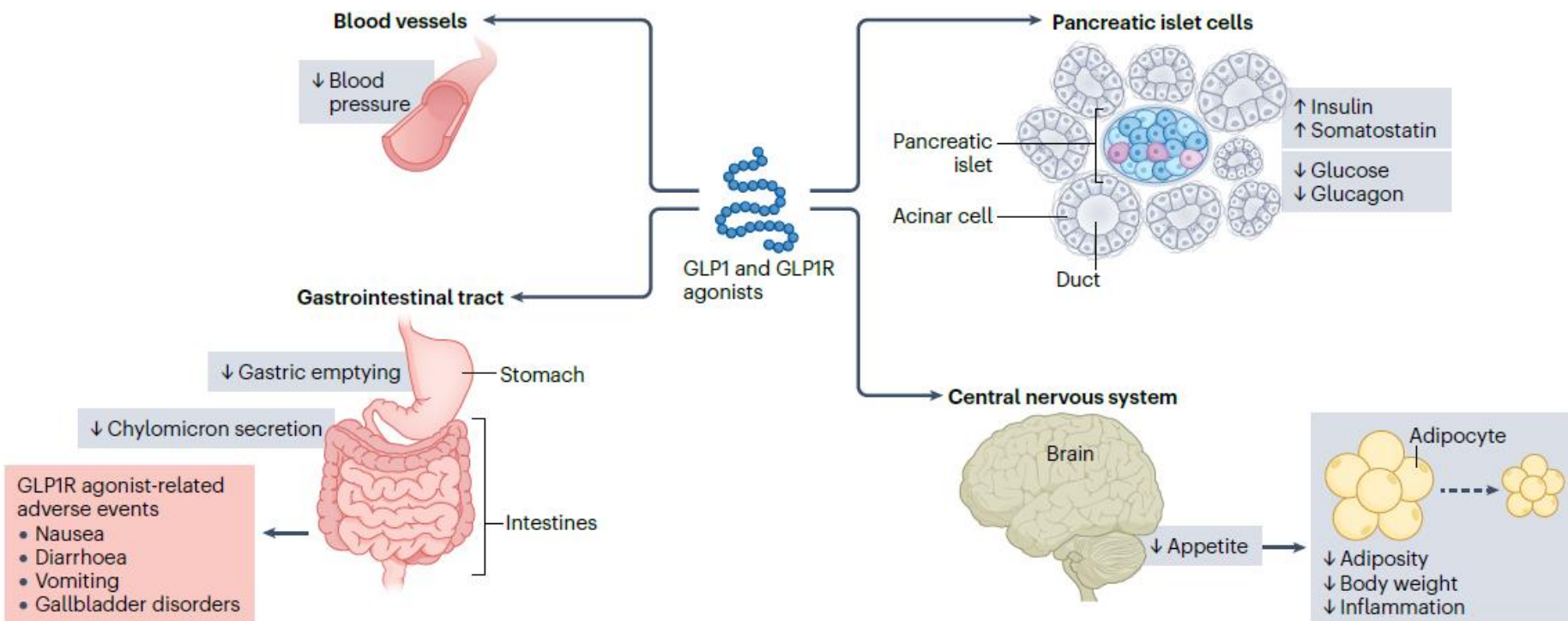
Glucagon-like peptide-1

Zdroj: intestinální L-buňky

antihyperglykemický účinek (efekt na pankreas)

efekt na příjem potravy

Hypotenze, vzestup TF



Farmakoterapie obezity inkretinovými analogy alternativa k bariatrii ?

Liraglutid – GLP1 analog, s.c. 1x týdně, slabý efekt

Semaglutid – GLP1 analog, již dostupný k léčbě T2DM,

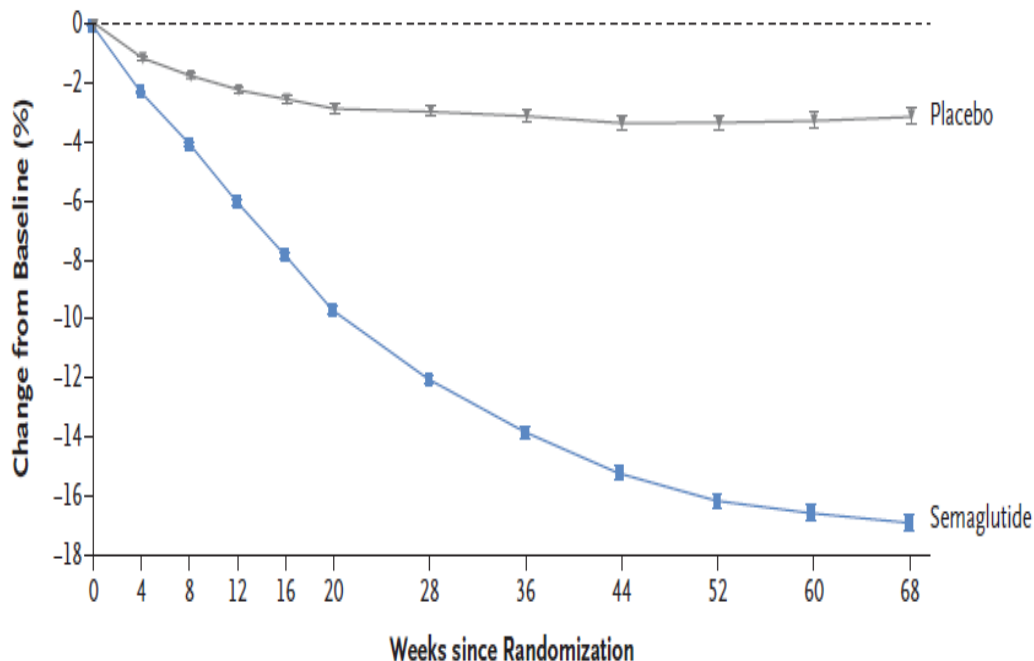
Ozempic/Wegovy s.c. 1x týdně, Rybelsus tbl 1x denně. (NovoNordisk)

STEP-1 trial: n=1961, BMI > 30 kgm/m²

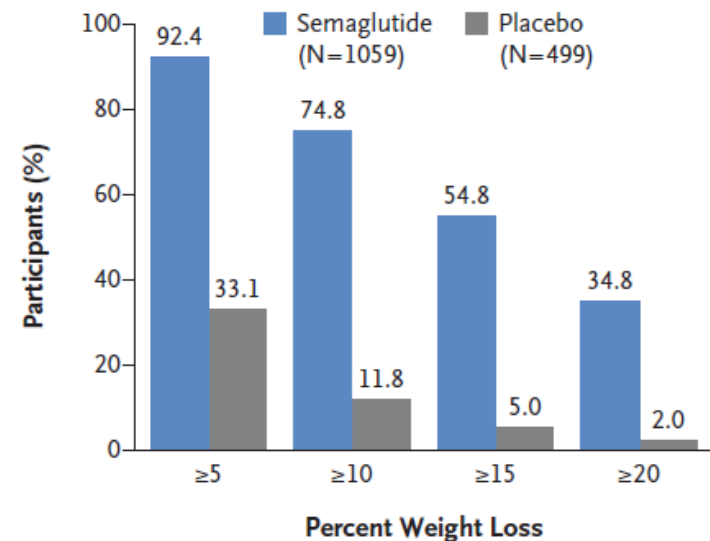
semaglutide 2.4 mg/placebo 1x týdně, 68 týdnů: **BW change: - 14.9 %** vs – 2.4%

SE: nauzea, průjem, discontinuation rate 4,5%

Body Weight Change from Baseline by Week, Observed On-Treatment Data



On-Treatment Data at Wk 68



STEP-HFpEF: významné zlepšení kvality života u HFpEF s obezitou

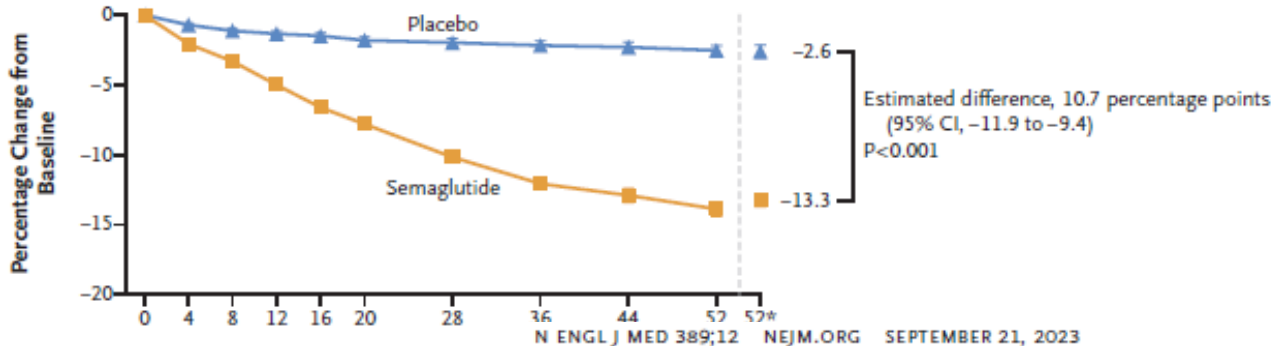
Wilding et al. NEJM 2021; 384: 989-1002

Léčba HFpEF s obezitou

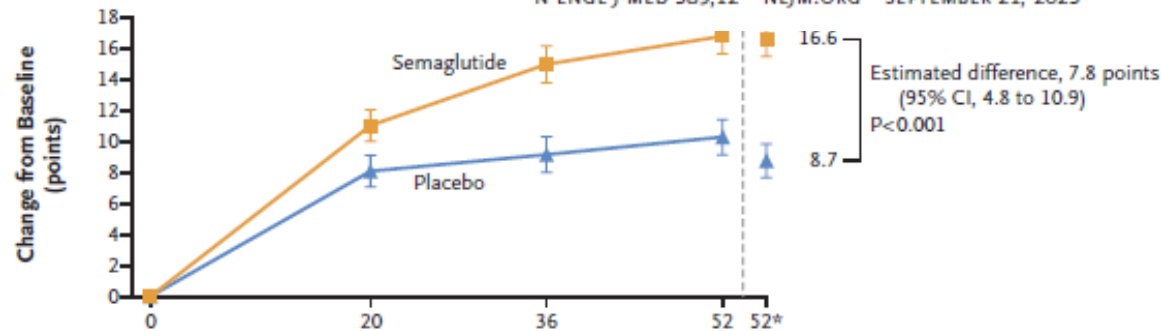
STEP-HFpEF trial: Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity

529 pts s HFpEF a BMI>30

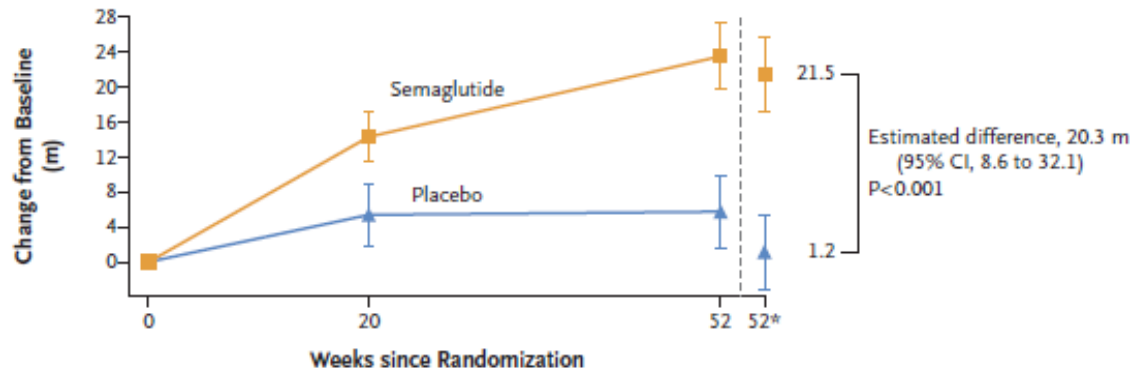
Long-acting GLP-1 agonist **semaglutide** 2,4 mg/ 1 týden s.c./placebo



Váha ↓ 10.7%



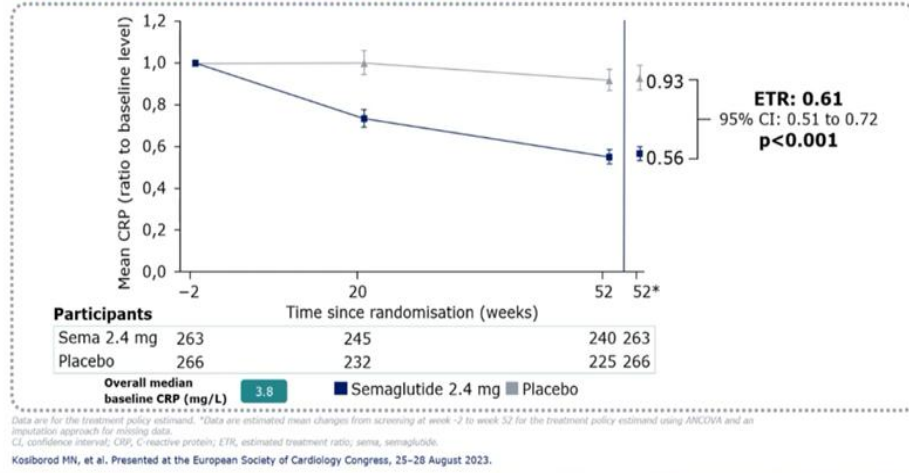
**Kvalita života
KCCQ-CSS ↑ 8 bodů**



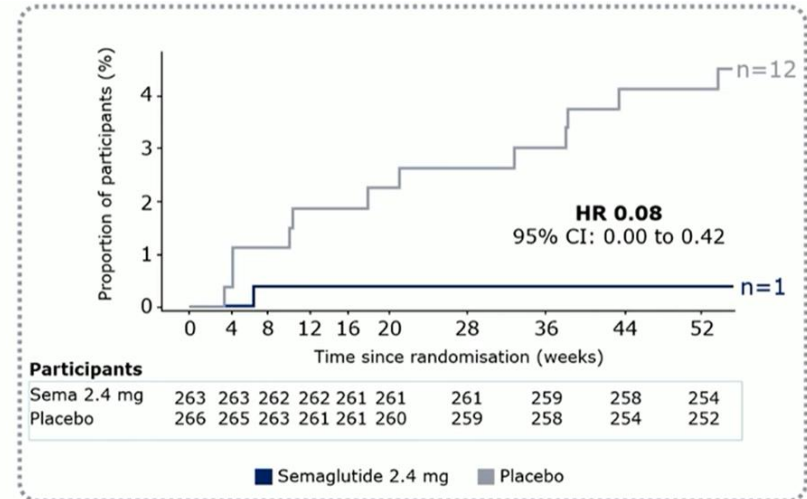
**6 min test chůze
↑ 20 metrů**

STEP-HFpEF: sekundární endpointy

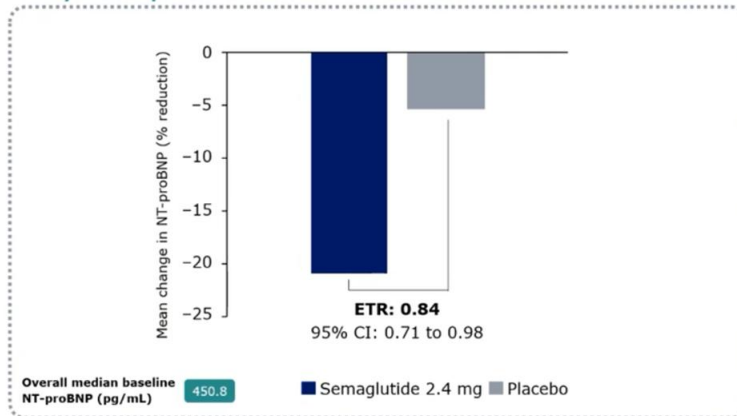
Change from baseline (screening) to week 52 in CRP Confirmatory secondary endpoints



Heart failure events



Change from baseline to week 52 in NT-proBNP Exploratory endpoints



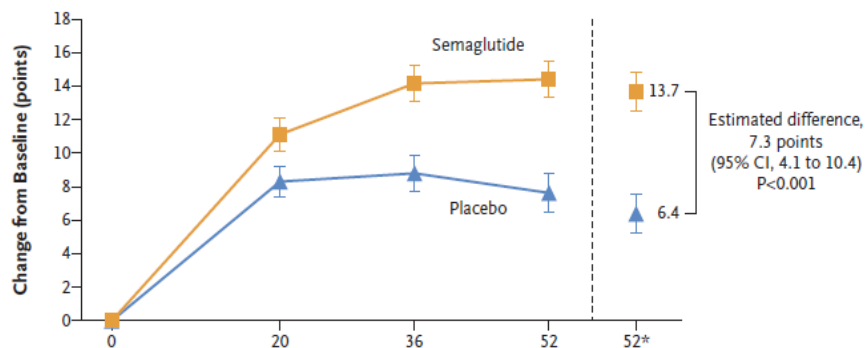
I přes pokles váhy, došlo k poklesu NTproBNP !!! ...

....semaglutid léčí srdeční selhání

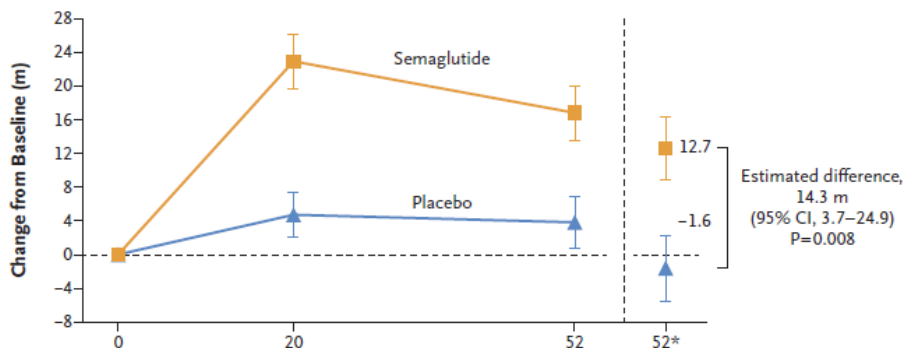
STEP-HFpEF-DM trial

Identická studie, ale u HFpEF s T2DM

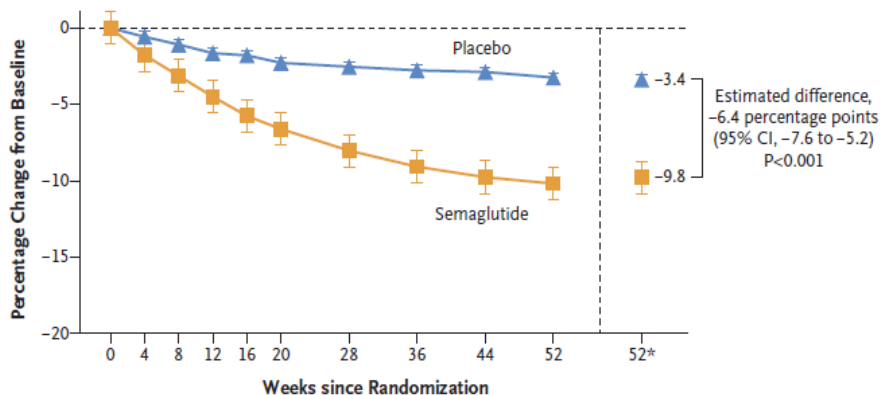
Change in KCCQ-CSS



Change in 6-Minute Walk Distance



Change in Body Weight



STEP-HFpEF-DM trial

616 pts s HFpEF, BMI>30 a T2 DM

semaglutid 2,4 mg/1 týden s.c./placebo

Zlepšení QoL, tolerance zátěže
NTproBNP, CRP

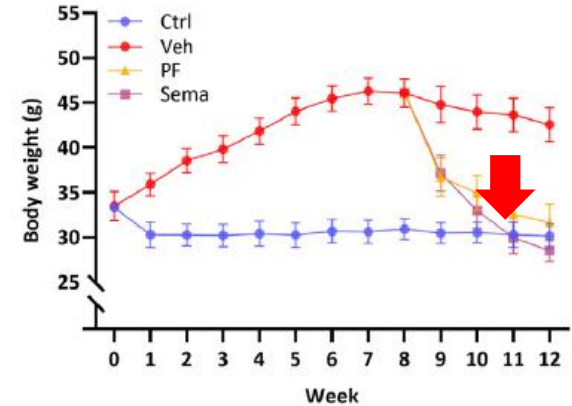
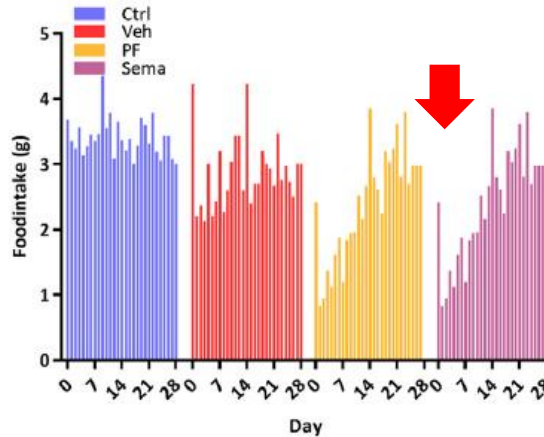
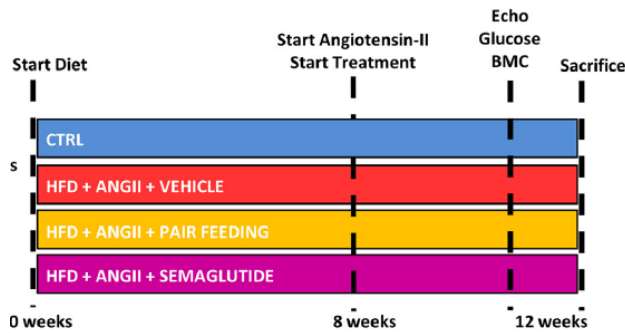
Zlepšení QoL a 6MWT
časově předcházelo poklesu váhy

(dtto in pokles BNP...
prezentace na ESC HF 2024)

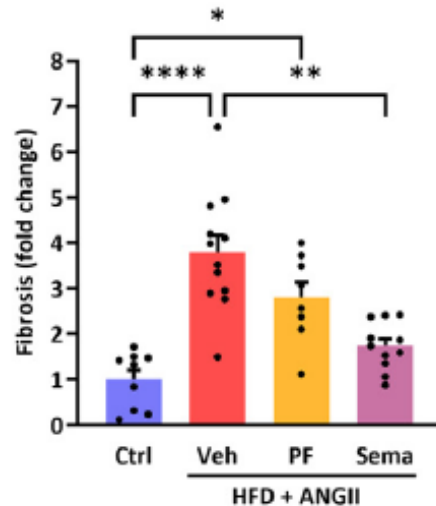
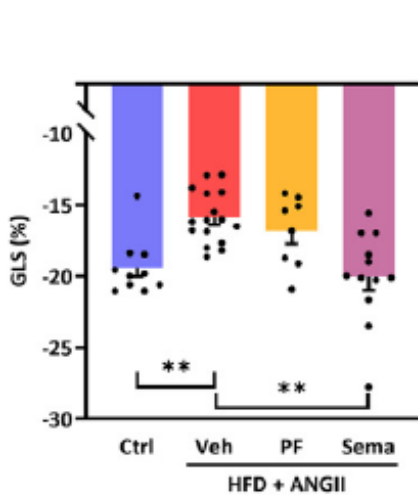
- ovlivnění viscerálního tuku ?
- BW-independent efekty GLP1RA ?
- Obezita je nedílnou součástí HFpEF

Semaglutide u HFpEF: efekty nezávislé na redukci váhy ??

Myší model HFpEF; semaglutid s.c. nebo paired feeding (dieta)

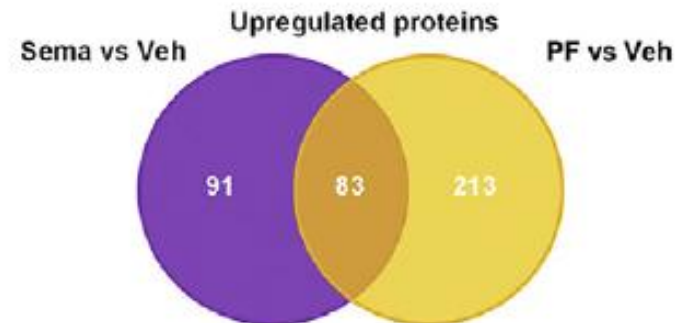


Identický efekt na příjem potravy a váhu



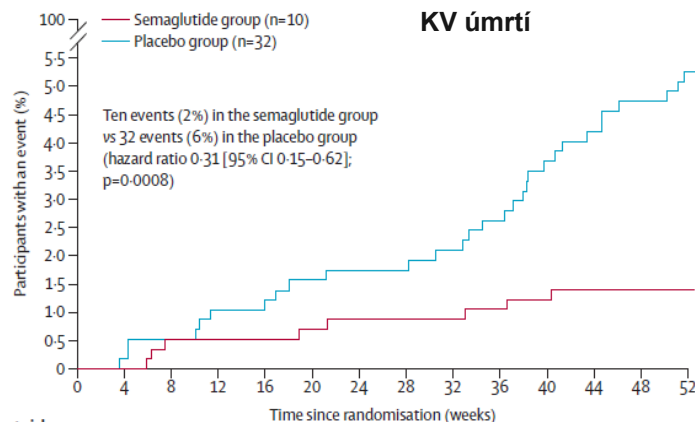
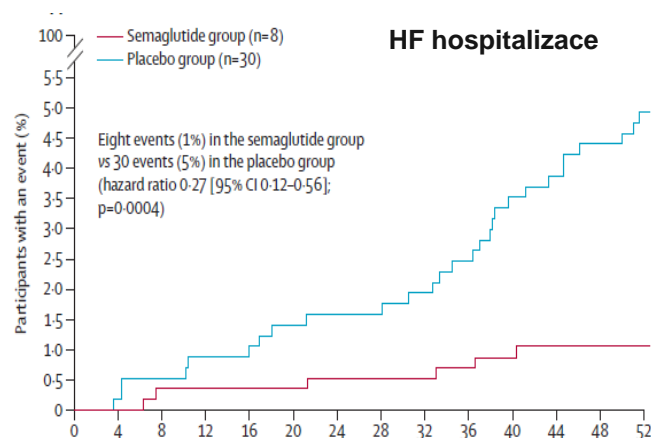
GLP1 receptory jsou i na endoteliích v srdci a cévách

Geny upregulované semaglutidem jsou jiné než geny upregulované redukční dietou



STEP-HFpEF a STEP-HFpEF-DM: Pooled analysis

	Semaglutide group (n=573)	Placebo group (n=572)	Estimated between-group difference (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	p value
Dual primary endpoints					
KCCQ-CSS, points	15.0 (18.0)	7.5 (18.0)	7.5 (5.3 to 9.8)	..	<0.0001
Percentage bodyweight	-11.4% (7.1)	-3.0% (7.1)	-8.4% (-9.2 to -7.5)	..	<0.0001
Confirmatory secondary endpoints					
6-min walk distance, m	16.7 (63.2)	-0.3 (63.2)	17.1 (9.2 to 25.0)	..	<0.0001
Hierarchical composite endpoint*	1.65 (1.42 to 1.91)	<0.0001
C-reactive protein ratio (week 52 to baseline)	0.57 (0.55)	0.90 (0.86)	..	0.64 (0.56 to 0.72)†	<0.0001
Supportive secondary endpoints					
Systolic blood pressure, mm Hg	-4.6 (15.7)	-1.7 (15.7)	-2.9 (-4.9 to -0.9)	..	0.0052
Waist circumference, cm	-10.3 (8.1)	-2.6 (8.1)	-7.6 (-8.7 to -6.6)	..	<0.0001
Exploratory endpoints					
NTproBNP ratio (week 52 to baseline)	0.78 (0.65)	0.95 (0.80)	..	0.82 (0.74 to 0.91)†	0.0002
Heart failure events, per 100 patient-years	1.3	4.9	..	0.27 (0.12 to 0.56)¶	0.0004



STEP-HFpEF a STEP-HFpEF-DM: Pooled analysis

	Semaglutide group (n=573)			Placebo group (n=572)		
	n (%)	Events (n)	Events (per 100 person-years)	n (%)	Events (n)	Events (per 100 person-years)
Serious adverse events	90 (16%)	161	28.7	159 (28%)	301	52.7
Adverse events leading to treatment discontinuation	68 (12%)	92	16.4	39 (7%)	51	8.9
Gastrointestinal disorders leading to treatment discontinuation	45 (8%)	60	10.7	16 (3%)	19	3.3
Cardiac disorders	26 (5%)	31	5.5	70 (12%)	101	17.7
Atrial fibrillation	8 (1%)	8	1.4	15 (3%)	20	3.5
Cardiac failure	3 (1%)	3	0.5	34 (6%)	43	7.5
Cardiac failure congestive	1 (<1%)	1	0.2	6 (1%)	6	1.1
Infections and infestations	16 (3%)	22	3.9	44 (8%)	60	10.5
Serious malignant neoplasms	8 (1%)	8	1.4	10 (2%)	10	1.8
Acute pancreatitis‡	1 (<1%)	1	0.2	1 (<1%)	1	0.2

Více dyspepsie, zvracení, GIT intolerance
Méně srdečního selhání, infekcí, arytmíí
Stejný výskyt pankreatitidy, malignit

Farmakoterapie obezity inkretinovými analogy pilepline

GLP-1 receptor agonists approved for obesity treatment		
Semaglutide	Weekly SC	STEP trials
Liraglutide	Daily SC	SCALE trials

MONOTHERAPY

ENDO-PANCREATIC receptor agonists				
Cagrilintide	AMY RA	Phase II	Novo Nordisk	NCT03856047
ZP8396	AMY RA	Phase I	Zealand Pharma	NCT05096598
Amylin agonist LA	AMY RA	Phase I	Eli Lilly	Not available
DACRA QW II	AMY/CAL RA	Phase I	Eli Lilly	Not available

ORAL MONOTHERAPY

ORAL GLP-1 receptor agonists				
Semaglutide	GLP-1 RA	Phase III	Novo Nordisk	NCT05035095
Danuglipron	sm GLP-1 RA	Phase II	Pfizer	NCT04707313
LY3502970	GLP-1R NPA	Phase II	Eli Lilly	NCT05051579

DUAL RA combinations

ENTERO-ENDOCRINE receptor agonists/antagonists				
Tirzepatide	GIP/GLP-1 dual RA	Phase III	Eli Lilly	NCT04184622
CT388	GIP/GLP-1 dual RA	Phase I	Carmot Therapeutics	NCT04838405
Dapigliptide	GIP/GLP-2 dual RA	Phase I	Zealand Pharma	NCT04838405
AMG133	GIP Receptor Antagonist/GLP-1 RA	Phase I	Amgen	NCT04478708

DUAL RA combinations

PANCREATIC-ENTERO-ENDOCRINE receptor agonists				
Cagri-Sema	AMY/GLP-1 dual RA	Phase III	Novo Nordisk	NCT03600480
Pemvidutide	GCG/GLP-1 dual RA	Phase II	Altimune	NCT05295875
BI456906	GCG/GLP-1 dual RA	Phase II	Boehringer Ingelheim	NCT04667377
NN9277	GCG/GLP-1 dual RA	Phase I	Novo Nordisk	NCT03308721

TRIPLE RA combinations

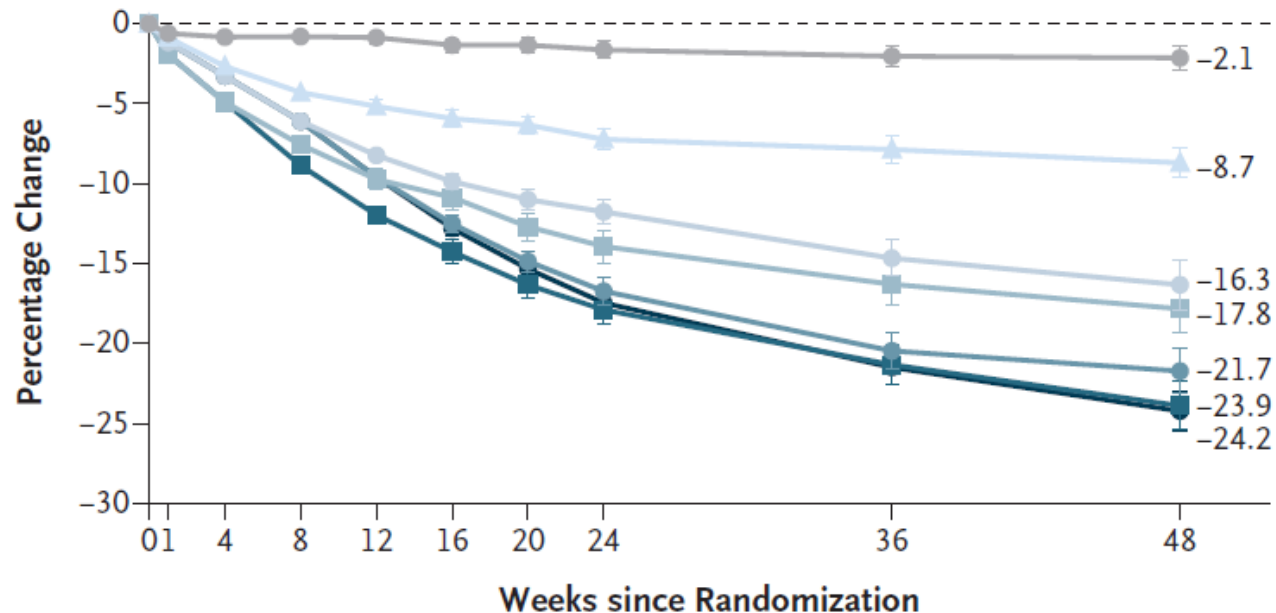
PANCREATIC-ENTERO-ENDOCRINE receptor				
Retatrutide	GIP/GCG/GLP-1 triple RA	Phase II	Eli Lilly	NCT04881

Farmakoterapie obezity inkretinovými analogy

Retatrutide: tripple-agonist: GLP-1, GIP a glukagonový receptor
s.c. 1x týdně, studie fáze 2

■ Placebo ■ Retatrutide, 1 mg ■ Retatrutide, 4 mg (ID, 2 mg) ■ Retatrutide, 4 mg (ID, 4 mg) ■ Retatrutide, 8 mg (ID, 2 mg) ■ Retatrutide, 8 mg (ID, 4 mg) ■ Retatrutide, 12 mg (ID, 2 mg)

Changes in Body Weight



Až 24% redukce BW !!

Závěry

Obezita a její konsekvence bude hlavní rizikový faktor HF v následujících letech, nutná prevence

K redukci rizika HF u osob se závažnou obezitou (BMI > 35) je nutné výrazný pokles váhy (> 10-15 % BMI), lifestyle modification obvykle nestačí

Bariatrická chirurgie redukuje váhu o 20-30% BMI,
snižuje riziko srdečního selhání o 50-60%, celk. mortalitu o 30%
více bariatrických center i pro rizikové pacienty !

Nová inkretinová analogá (GLP1, GIP) se efektivitou začínají blížit bariatrii

Snižují symptomy, zlepšují QoL a riziko hospitalizace pro HF u HFpEF

otázky: jak fungují u osob s HFrEF či pokročilým selháním ?
dlouhodobá účinnost ? Off target účinky ?
cena, dostupnost ?

Děkuji za pozornost

vojtech.melenovsky@ikem.cz

Děkuji za pozornost

vojtech.melenovsky@ikem.cz



Vyšlo 2.5.2023