

# Welke geneesmiddelen zijn effectief voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectionfractie?

## Referentie

Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2018;104:407-15. [Epub 2017 Aug 5.] DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311652

## Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

## Klinische vraag

Wat is de effectiviteit op het vlak van globale mortaliteit van medicamenteuze behandelingen versus controle (placebo, controle of een referentiebehandeling) bij (hoog-)bejaarde patiënten met hartfalen met een linkerventrikel-ejectionfractie  $\geq 40\%$  na 3 maanden tot 3 jaar opvolging?

## Achtergrond

De huidige definitie van hartfalen beperkt zich tot symptomatische ziektestadia gebaseerd op de linkerventrikel-ejectionfractie. Deze ejectionfractie kan gedaald zijn ( $<40\%$ ), bewaard ( $\geq 50\%$ ) of, volgens een nieuwe classificatie, een gemiddelde waarde hebben (40 tot 49%) (1).

Het aandeel patiënten met hartfalen met bewaarde ejectionfractie varieert van 22 tot 73% naargelang de klinische context (eerstelijns, tweedelijns, hospitalisatie), de leeftijd en het geslacht, de antecedenten (myocardinfarct) en de publicatiedatum (1). De aanbevolen medicamenteuze behandelingen voor hartfalen met gedaalde ejectionfractie zijn gebaseerd op bestaande bewijzen, wat niet het geval is voor hartfalen met bewaarde ejectionfractie (1,2). Volgens de praktijkrichtlijnen is in geval van hartfalen met bewaarde of matig gereduceerde ejectionfractie voor geen enkele behandeling op een overtuigende manier aangetoond dat ze de morbiditeit of de mortaliteit vermindert. Een systematische review gepubliceerd in 2017 herbekijkt de literatuur in dit domein.

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met meta-analyses

### Geraadpleegde bronnen

- gegevensbanken : Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials tot 1 mei 2016, met hervatting op 1 april 2017 (zonder nieuwe publicatie)
- raadplegen van de referentielijsten van de geïncludeerde studies en van gepubliceerde systematische reviews en meta-analyses.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's met patiënten met hartfalen en bewaarde linkerventrikel-ejectionfractie (drempel  $\geq 40\%$ ), die een medicamenteuze behandeling vergelijken met placebo, geen behandeling, een diureticum of een referentiebehandeling, met een minimale follow-up van 12 weken, met vermelding van de resultaten voor vooraf gedefinieerde primaire en secundaire uitkomstmaten (*zie verder*)
- exclusiecriteria: niet in het Engels gepubliceerde studies
- inclusie van 27 publicaties met een totaal van 25 studies met 28 vergelijkingen.

### *Bestudeerde populatie*

- studies: 6 met een bèta-blokker, 5 met een ACE-inhibitor, 6 met een sartaan, 5 met een aldosteronantagonist, 2 met een calciumantagonist en 1 met een ander geneesmiddel (digoxine, sildenafil, sitaxentan of doxazosine)
- drempel voor linkerventrieklejectiefractie: 7 studies met een drempel van 40%, 9 studies met een drempel van 45 en 50%
- 18 101 patiënten in totaal: 1 299 in de studies met een bèta-blokker, 1 305 met een ACE-inhibitor, 9 704 met een sartaan, 4 003 met spironolacton, 988 met digoxine, 242 met een calciumantagonist, 216 met sildenafil, 192 met sitaxentan, 145 met doxazosine
- karakteristieken van de geïncludeerde patiënten in de originele studies: niet beschreven in deze systematische review; de studies met evaluatie van bèta-blokkers includeerden patiënten van minstens 70 jaar (gemiddeld tussen 72 tot 81 jaar).

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: cardiovasculaire mortaliteit, hospitalisatie voor hartfalen, inspanningscapaciteit (wandellafstand na 6 minuten, oefentijd,  $VO_2$ max), levenskwaliteit gemeten met de Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), biologische markers (BNP, NT-proBNP)
- relatief risico (RR) voor de dichotome uitkomstmaten en gewogen gemiddeld verschil voor de continue uitkomstmaten.

### **Resultaten**

- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit (16 studies): statistisch significant resultaat uitsluitend voor de bèta-blokkers (3 studies (carvedilol, nebivolol, propranolol), 1 046 patiënten): RR 0,78 met 95% BI van 0,65 tot 0,94;  $p=0,008$ ;  $I^2=0\%$ ); resultaat niet statistisch significant voor de andere geneesmiddelen en voor alle geneesmiddelen samen
- secundaire uitkomstmaten:
  - cardiovasculaire mortaliteit (11 studies): statistisch significant resultaat alleen voor de bèta-blokkers (3 studies, 1 046 patiënten): RR 0,75 met 95% BI van 0,60 tot 0,94;  $p=0,01$ ;  $I^2=0\%$ ); resultaat niet statistisch significant voor de andere geneesmiddelen en voor alle geneesmiddelen samen
  - hospitalisatie voor hartfalen: statistisch significant resultaat voor de meta-analyse van alle studies samen: RR 0,88 met 95% BI van 0,81 tot 0,95; geen statistisch significant resultaat voor elke geneesmiddelenklasse apart en voor elke individuele studie
  - levenskwaliteit (9 studies, 3 510 patiënten): beter onder behandeling: gewogen gemiddeld verschil -1,63 met 95% BI van -2,94 tot -0,31.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat de effectiviteit van geneesmiddelen bij patiënten met hartfalen met een ejectionfractie  $\geq 40\%$  verschilt naargelang het type geneesmiddel waarbij de bèta-blokkers een daling geven van de globale en cardiovasculaire mortaliteit; verdere studies zijn nodig om de effectiviteit van bèta-blokkers voor deze groep van patiënten te bevestigen.

### **Financiering van de studie**

British Heart Foundation, de laatste auteur (Dr. Ayis) heeft een beurs ontvangen van de Health Research Biomedical Research Centre.

### **Belangenvermenging van de auteurs**

Geen enkele belangenvermenging vermeld.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

Deze systematische review berust op een correct uitgewerkte methodologie maar vertoont belangrijke tekortkomingen. De auteurs voerden een uitgebreide literatuurzoektocht over het onderwerp uit in 3 databanken. De selectie van studies gebeurde op basis van vooraf gedefinieerde criteria door 2 van elkaar onafhankelijke auteurs. Ook de extractie van gegevens gebeurde door 2 onafhankelijke auteurs. De onderzoekers evalueerden het risico van bias volgens de criteria van de Cochrane Collaboration en onderzochten de aanwezigheid van publicatiebias (wanneer minstens 10 studies in rekening gebracht konden worden). Ze konden geen publicatiebias aantonen. De pooling van de gegevens gebeurde op een correcte manier met het random effects model. Ze stratificeerden de resultaten naargelang de geneesmiddelenklasse, de follow-up (3 tot 12 maanden versus meer dan 12 maanden), de initiële drempel van de ejectiefractie (40 tot 49% en  $\geq 50\%$ ), de gemiddelde ejectiefractie ( $< 60\%$  en  $\geq 60\%$ ). Ook analyseerden ze de statistische heterogeniteit tussen de studies met de  $I^2$  van Higgins. De grootste bias voor deze meta-analyse is de variabele duur van de studies waardoor er vooral resultaten in RR, en niet in HR verkregen worden.

Het poolen van de resultaten van studies met een variable duur is problematisch. Dat illustreren de auteurs in hun discussie: in de studie met perindopril (3) waren de resultaten na 2,1 jaar opvolging niet significant verschillend, maar na 1 jaar opvolging wel in het voordeel van perindopril. De andere, belangrijke beperking is de grote klinische heterogeniteit van de patiënten in de geïncludeerde studies van wie de karakteristieken in deze publicatie onvoldoende vermeld worden.

### Interpretatie van de resultaten

Deze systematische review met meta-analyses toont een (zeer) beperkt en weinig betrouwbaar voordeel aan van een medicamenteuze behandeling. Alleen voor bèta-blokkers is er een voordeel op het vlak van globale en cardiovasculaire mortaliteit. De meta-analyses voor deze criteria berusten op 3 studies: 2 ervan tonen geen significante resultaten, waarvan een eerste gepubliceerd in 2009 die nebivolol evalueerde (4), en een tweede, gepubliceerd in 2013, die carvedilol evalueerde (5). Alleen de studie van Aronow et al., gepubliceerd in 1997, toont een gunstig resultaat voor deze twee criteria (6). Deze kleine studie (158 patiënten, 111 vrouwen en 47 mannen, met een gemiddelde leeftijd van 81 (SD 8) jaar, een gemiddelde ejectiefractie van 56%), includeerde een specifieke studipopulatie van patiënten die minstens 6 maanden voor inclusie een myocardinfarct (met pathologische Q-golf) hadden doorgemaakt. We moeten rekening houden met het specifieke belang van bèta-blokkers bij patiënten met hartfalen post-myocardinfarct. Het is dus niet correct om de resultaten van deze (kleine) meta-analyses te extrapoleren naar alle patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie. Op het vlak van hospitalisatie voor hartfalen zag men een gunstig resultaat na het poolen van de resultaten van alle studies samen, maar geen enkele RCT kon op zichzelf een statistisch significant resultaat aantonen. Het resultaat van deze meta-analyse blijft dus hypothetisch en moet met een correct uitgevoerde RCT bevestigd worden (7). Wat betreft de verbetering van de levenskwaliteit, lijkt een gewogen gemiddeld verschil van 1,63 op een score van 0 tot 105 (8) klinisch weinig relevant en dat wordt door de auteurs ook aangehaald in de discussie.

De te grote heterogeniteit van biomarkers tussen de studies ( $I^2=84,4\%$ ) laat niet toe om hierover conclusies te trekken. Geen enkele studie includeerde uitsluitend patiënten met een ejectiefractie tussen 40 en 49% en geen enkele vermeldde een specifieke analyse van deze subgroep. In hun praktijkrichtlijn erkennen de experts van de European Society of Cardiology geen enkele behandeling waarvoor de effectiviteit op vlak van morbiditeit of mortaliteit in geval van hartfalen met bewaarde of matig gereduceerde ejectiefractie bewezen is (1).

### Andere publicaties

Een meta-analyse van 2 RCT's en 10 observationele studies met een totaal van 21 206 patiënten toonde bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie voor bèta-blokkers een RR van 0,91 (met 95% BI van 0,87 tot 0,95) (9). Twee achteraf gepubliceerde observationele studies hadden eveneens gunstige resultaten. Een prospectieve observationele studie met regressie-analyse volgens

een propensity score toonde in een patiëntenpopulatie met een gemiddelde leeftijd van 76 jaar (SD 12) met hartfalen met bewaarde ejectionfracie aan dat een behandeling met bèta-blokkers de globale mortaliteit reduceerde, zonder verschil in een samengestelde uitkomstmaat van globale mortaliteit en hospitalisatie voor hartfalen (10). Een prospectieve studie over 10 jaar met correctie volgens de propensity score toonde het belang van bisoprolol of carvedilol bij 2 704 patiënten met hartfalen met bewaarde ejectionfracie op vlak van globale en cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisatie (11). Dit voordeel dat aangetoond werd in observationele studies, moet nog bevestigd worden in RCT's met een correcte methodologie.

### **Enkele belangrijke bijkomende beschouwingen**

Patiënten met hartfalen met bewaarde ejectionfracie zijn gemiddeld genomen ouder en hebben meer comorbiditeit dan patiënten met hartfalen met een verminderde ejectionfracie (longziekten, diabetes, anemie, obesitas (12), maar tegelijk is de prevalentie gelijk voor hypertensie, voorkamerfibrillatie). De noodzakelijke behandeling voor de comorbiditeit, vooral cardiovasculair, kan pleiten voor (ondersteunend bewijsmateriaal) het gebruik van bepaalde geneesmiddelen waarvan de effectiviteit niet bewezen is voor de aanpak van hartfalen alleen.

## **Besluit van Minerva**

Deze systematische review met meta-analyses levert geen echt bewijsmateriaal op voor het belang van verschillende geneesmiddelen voor de behandeling van hartfalen met bewaarde linkerventrieklejectionfracie. Ze bevestigt wel het bewijs (beperkte bewijskracht: 1 kleine RCT) van het belang van bèta-blokkers post-myocardinfarct met een linkerventrieklejectionfracie van minstens 40%.

## **Voor de praktijk**

Door een tekort aan bewijzen doen de huidige praktijkrichtlijnen (1,2,13) geen aanbevelingen over het gebruik van medicamenteuze behandelingen bij hartfalen met bewaarde linkerventrieklejectionfracie, behalve over het symptomatisch gebruik van diuretica bij vochtretentie. Nochtans insisteren ze op het belang van de aanpak van comorbiditeit die bij bewaarde ejectionfracie frequenter aanwezig is. Deze systematische review levert onvoldoende bewezen elementen op om deze aanbevelingen in vraag te stellen, maar ze onderlijnt (net zoals de observationele studies) het potentiële belang van bèta-blokkers bij sommige patiënten (fenotype nog te bepalen).

**Referenties** zie website