

Verbeteren bèta-blokkers en remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) de overleving en verminderen ze de morbiditeit bij personen met chronisch hartfalen met bewaarde ejection fraction?

Referentie

Martin N, Manoharan K, Thomas J, et al. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD012721.pub2

Duiding

Maureen Lanssen, assistante en médecine générale, UCLouvain, Michel De Jonghe, CAMG UCLouvain

Klinische vraag

Hoe doeltreffend zijn bèta-blokkers, mineralocorticoïde receptorantagonisten (MRA), angiotensineconversie-enzymremmers (ACE-inhibitoren), angiotensine II-antagonisten (sartanen) en angiotensinereceptor-neprilysineremmers/angiotensineantagonisten versus placebo of geen behandeling op het vlak van overleving, cardiovasculaire morbiditeit, hospitalisatie voor hartfalen, kwaliteit van leven en kaliumspiegels bij personen met chronisch hartfalen met bewaarde ejection fraction?

Achtergrond

Hartfalen is een veel voorkomende aandoening die optreedt wanneer de hartfunctie achteruitgaat. Hartfalen uit zich in kortademigheid en vermoeidheid en een lagere levensverwachting (1-5). Myocardcontractiliteit wordt gemeten aan de hand van de ventriculaire ejection fraction. Deze kan gedaald (<40%), bewaard (≥50%) of gemiddeld (40 tot 49%) zijn. In ongeveer de helft van de gevallen van hartfalen is er een verminderde myocardcontractiliteit (hartfalen met verminderde ejection fraction). Hier hebben verschillende behandelingen hun werkzaamheid inzake overleving en vermindering van het aantal hospitalisaties bewezen. In het geval van hartfalen met bewaarde ejection fraction (HF-BEF) is het echter onzeker of deze medicamenteuze behandelingen wel gunstige effecten hebben. In 2019 publiceerde Minerva reeds een kritische analyse van een systematische review met meta-analyse over de werkzaamheid van geneesmiddelen bij hartfalen met bewaarde ejection fraction (6,7). We kwamen toen tot het besluit dat de bevindingen uit de review onvoldoende bewijs opleverden om de bestaande aanbevelingen (gebruik van diuretica voor de symptomatische behandeling van vochtretentie) in vraag te stellen (4,5). We benadrukten wel het mogelijke belang van bèta-blokkers bij sommige patiënten bij wie het fenotype nog bepaald moest worden. Een nieuwe meta-analyse van de Cochrane Collaboration onderzocht deze vraag opnieuw met, volgens de auteurs, een striktere methodologie.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Embase, Embase classic, ClinicalTrials.gov, Cochrane central register of controlled trials (central) in the Cochrane Library, Medline (Ovid 1946 to July week 2 2017), Medline in-process and other non-indexed citations, Ovid, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP); tot juli 2017

- referentielijsten van de gevonden artikels, contact met de auteurs en promotoren van de studies
- doorgedreven zoektocht naar alle beschikbare informatie voor elke geïncludeerde studie; indien nodig werd contact opgenomen met de auteurs van de originele artikels
- geen beperkingen qua taal of publicatietype.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: de auteurs includeerden RCT's met een parallelle groepsofzet, met volwassen deelnemers (≥ 18 jaar) met een linkerventriek-ejectiefractie (LVEF) $>40\%$; volledige publicaties of alleen abstracts en niet-gepubliceerde studies
- exclusiecriteria: crossover-studies die methodologisch niet geschikt bleken voor de klinische vraag
- van de 7 831 gevonden studies werden er 37 geselecteerd.

Studiepopulatie

- 18 311 volwassen deelnemers van 18 jaar of ouder werden verdeeld volgens leeftijd, geslacht, ejectiefractie tussen 40% en 49% of $\geq 50\%$, een follow-upduur van <12 maanden of ≥ 12 maanden; er werden ook subgroepen samengesteld op basis van de cardiovasculaire mortaliteit en de nood tot hospitalisatie voor hartdecompensatie.

Uitkomstmeting

- primaire eindpunten: cardiovasculaire mortaliteit, hospitalisatie voor hartdecompensatie, hyperkaliëmie
- secundaire eindpunten: mortaliteit door alle oorzaken, kwaliteit van leven (gemeten met de 'Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire' (8) of de 'Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire' (9)), studie-uitval wegens hypotensie, hyperkaliëmie, nierfalen.

Resultaten

- primaire eindpunten:
 - er werden 10 studies geïncludeerd (3 087 deelnemers) over bèta-blokkers: een gepoolde analyse wees op een afname van de cardiovasculaire mortaliteit (15% van de deelnemers in de interventiegroep versus 19% in de controlegroep; RR 0,78 met 95% BI van 0,62 tot 0,99; number needed to treat (NNT) van 25; N=3 studies; n=1 046 deelnemers); nochtans was de kwaliteit van het bewijs volgens GRADE laag en werd er geen effect waargenomen op de cardiovasculaire mortaliteit wanneer de analyse werd beperkt tot de studies met een laag risico van bias (RR 0,81 met 95% BI van 0,50 tot 1,29; N=1 onderzoek; n=643 deelnemers); er was geen effect op de mortaliteit door alle oorzaken, noch op het aantal hospitalisaties voor hartfalen, noch op de kwaliteit van leven, maar gezien de beperkte beschikbare gegevens zijn deze effecten onzeker
 - er werden 12 studies geïncludeerd (4 408 deelnemers) over mineralocorticoïde receptorantagonisten (MRA): de behandeling met MRA verminderde het aantal hospitalisaties voor hartfalen (11% van de deelnemers in de interventiegroep versus 14% in de controlegroep; RR 0,82 met 95% BI van 0,69 tot 0,98; NNT 41; N=3 studies; n=3 714 deelnemers; bewijs van matige kwaliteit volgens GRADE); het effect op de uitkomstmeting van de cardiovasculaire mortaliteit, van de mortaliteit door alle oorzaken en van de kwaliteit van leven was echter gering of onbestaande; een behandeling met MRA was geassocieerd met een hoger risico van hyperkaliëmie (16% van de deelnemers in de interventiegroep versus 8% in de controlegroep; RR 2,11 met 95% BI van 1,77 tot 2,51; N=6 studies; n=4 291 deelnemers; bewijs van hoge kwaliteit volgens GRADE)

- 8 geïncludeerde studies (2 061 deelnemers) onderzochten ACE-inhibitoren: het bewijs werd beoordeeld als zijnde doorgaans van matige kwaliteit volgens GRADE; er zijn aanwijzingen dat ACE-inhibitoren waarschijnlijk weinig of geen effect hebben op de cardiovasculaire mortaliteit, de mortaliteit door alle oorzaken, het aantal hospitalisaties wegens hartfalen of de kwaliteit van leven; gegevens over het effect van ACE-inhibitoren op de hyperkaliëmie waren slechts beschikbaar voor één enkele geïncludeerde studie (RR 5,27 met 95% BI van 0,26 tot 106,16; n=74 deelnemers; zeer laag niveau van bewijs)
- 8 geïncludeerde studies (8 755 deelnemers) onderzochten de angiotensine II-antagonisten (sartanen): het bewijs volgens GRADE was over het algemeen van hoge kwaliteit; er zijn aanwijzingen dat de behandeling met sartanen weinig of geen effect heeft op de cardiovasculaire mortaliteit, de mortaliteit door alle oorzaken, het aantal hospitalisaties wegens hartfalen of de kwaliteit van leven; sartanen waren geassocieerd met een verhoogd risico van hyperkaliëmie (0,9% van de deelnemers in de interventiegroep versus 0,5% in de controlegroep; RR van 1,88 met 95% BI van 1,07 tot 3,33; N=2 studies; n=7 148 deelnemers; bewijs van hoge kwaliteit volgens GRADE)
- de auteurs identificeerden slechts 1 lopend placebogecontroleerd onderzoek naar het effect van de angiotensinereceptor-nepriylsineremmers) (ARNi) bij personen met hartfalen met bewaarde ejectionfracie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er aanwijzingen zijn dat een behandeling met MRA het aantal hospitalisaties voor hartfalen vermindert bij personen met hartfalen met bewaarde ejectionfracie (HF-BEF). De effecten op uitkomstmaten gerelateerd aan de mortaliteit en de kwaliteit van leven blijven echter onduidelijk. De beschikbare gegevens voor bèta-blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen en ARNi zijn beperkt. Het is bij gebrek aan een alternatieve indicatie voor hun gebruik overigens niet duidelijk of deze behandelingen een rol spelen bij de behandeling van HF-BEF. Deze grondig uitgevoerde review wijst op de nog steeds grote lacunes in het wetenschappelijk bewijs, die hopelijk kunnen worden aangevuld dankzij de verschillende thans lopende grote klinische studies.

Financiering van de studie

Deze studie werd gefinancierd door het NIHR (National Institute for Health Research via Cochrane Infrastructure en NIHR Incentive-financiering voor Cochrane Heart).

Belangenconflicten van de auteurs

Eén auteur vermeldt een beurs te hebben ontvangen van het NIHR (National Institute for Health Research via Cochrane Infrastructure en NIHR Incentive-financiering voor Cochrane Heart) en ook een subsidie van UKRI (UK Research and Innovation) voor onderzoek van gezondheidsgegevens. Twee auteurs hebben vergoedingen van meerdere farmaceutische firma's ontvangen. De andere auteurs vermelden geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze systematische review met meta-analyses verrichtten een grondig literatuuronderzoek in verschillende databanken en hielden rekening met verschillende talen; ze namen ook rechtstreeks contact op met auteurs en maakten in hun zoektocht naar niet-gepubliceerd materiaal een handmatige selectie van congresabstracts. De selectie van de studies gebeurde door twee auteurs onafhankelijk van elkaar. In geval van discordantie werd een derde partij geraadpleegd. De inclusie- en exclusiecriteria waren vooraf duidelijk vastgelegd. Men excludeerde patiënten die niet voldeden aan de definitie van hartfalen, alsook studies met inadequate protocollen of niet-adequaat beschreven diagnostische methoden. Twee auteurs beoordeelden, los van elkaar, het risico

van bias met behulp van de criteria van het 'Cochrane handbook for systematic reviews of interventions' (Higgins 2011). Het risico van bias werd in drie subgroepen ingedeeld: hoog, gemiddeld en laag risico. In een tabel maakten ze een classificatie van de risico's van bias voor elke studie. In 26 studies was het risico van bias onduidelijk. De auteurs merken op dat ze mogelijk bestaande studies hebben gemist en dat sommige studies niet werden vermeld omdat ze op sommige punten onduidelijk waren. Hiervoor wachtten ze nog op de reactie van de onderzoekers. De auteurs gebruikten de GRADE-methodiek om het niveau van bewijs te beoordelen waarop de resultaten van de studies steunen. Slechts twee auteurs van deze studie rapporteerden belangenconflicten. In deze meta-analyse stelden de auteurs significante verschillen vast tussen de onderzochte studies (kleinschaligheid, niet-significant behandelingseffect). Ze gebruikten in geval van beperkte heterogeniteit een fixed-effects-model en in geval van grotere heterogeniteit ($I^2 \geq 50\%$) een random-effects-model. Alleen de follow-upduur kon worden gebruikt om subgroepen te maken, want voor de andere criteria waren er geen gegevens beschikbaar.

Crossover-studies werden uitgesloten omdat ze niet geschikt werden geacht voor de onderzoeksvraag van de review en niet passen bij het progressieve karakter van hartfalen. De auteurs wilden een eventuele publicatiebias nagaan. Voor elke vergelijking konden niet voldoende studies gepoold worden, waardoor men geen funnel plot kon opstellen.

Interpretatie van de resultaten

Deze systematische review met meta-analyses includeerde 37 studies, terwijl de eerder in Minerva geanalyseerde studie van Zheng et al. 22 studies omvatte (6,7).

Deze review wijst op een gunstig effect van bètablokkers bij hartfalen met bewaarde ejectionfracctie; de kwaliteit van het bewijs is echter laag wegens de beperkte steekproef of de onduidelijke methodologie van de geïncludeerde studies (10). Bovendien wordt er geen voordeel meer waargenomen wanneer men alleen de resultaten van studies met een laag risico van bias analyseerde. Ondanks de toename van het aantal studies over dit onderwerp en de uitbreiding van de onderzochte moleculen (carvedilol, nebivolol, propranolol, metoprolol en bisoprolol), krijgen we dus hieromtrent nog geen duidelijk antwoord (6).

Wat het aantal hospitalisaties voor hartfalen betreft, blijkt uit de meta-analyse een gunstig effect van mineralocorticoïde receptorantagonisten, maar weliswaar met een matig niveau van bewijs. We brengen in herinnering dat mineralocorticoïden geen bewezen effect hebben op de mortaliteit door alle oorzaken noch op de cardiovasculaire mortaliteit. Er waren alleen resultaten beschikbaar voor 3 van de 12 geïncludeerde RCT's. We merken ook op dat het risico van hyperkaliëmie verdubbelt.

De resultaten voor ACE-inhibitoren en sartanen versus placebo of geen behandeling zijn klinisch niet relevant.

Ten slotte observeerde men geen enkel positief effect op de kwaliteit van leven; de kwaliteit van het bewijs was immers zwak, ongeacht de bestudeerde moleculen.

Er waren geen voltooide studies voorhanden over het effect van angiotensinereceptor-neprilysineremmers bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectionfracctie.

Deze systematische review heeft enkele beperkingen. Zo weten we niet of de onderzochte studiebevolking andere comorbiditeiten had, of de meerderheid ervan uiteindelijk behoorde tot een meer specifieke leeftijdsgroep. We kennen evenmin de geografische spreiding van de geïncludeerde studies om te kunnen beoordelen of de resultaten van deze review extrapolbaar zijn. Desondanks formuleren de auteurs een eerlijk besluit. Ze geven toe dat er nog steeds grote lacunes zijn in het bewijs. Nieuwe meta-analyses over dit onderwerp leveren op dit moment niets nieuws op: er zijn heel wat blinde vlekken en alleen methodologisch correct uitgevoerde RCT's kunnen ons valide antwoorden geven. De auteurs spreken ook van meerdere thans lopende grote klinische studies die deze lacunes zouden moeten opvullen.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyses van de Cochrane Collaboration werd methodologisch zeer goed uitgevoerd, maar omvat talrijke studies waarvan de methodologische bias moeilijk te

beoordelen was. De review stelt dat het gebruik van mineralocorticoïde receptorantagonisten het aantal hospitalisaties voor hartfalen kan verminderen bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie (HF-BEF), maar gepaard gaat met een toename van het risico van hyperkaliëmie. Het gunstige effect van bèta-blokkers is nog steeds niet duidelijk aangetoond. Wel is duidelijk bewezen dat ACE-inhibitoren en angiotensine-II-antagonisten (sartanen) geen klinisch voordeel opleveren bij HF-BEF. We moeten de resultaten met betrekking tot angiotensinereceptor-neprilysineremmers (ARNi) nog afwachten.

Voor de praktijk

De resultaten van deze review stroken met de huidige klinische praktijkrichtlijnen voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie (1-5).

Deze nieuwe systematische review met meta-analyses van de Cochrane Collaboration toont dat de mineralocorticoïde receptorantagonisten mogelijk een plaats hebben in de medicamenteuze aanpak van hartfalen met bewaarde ejectiefractie en bijdragen tot een daling van het aantal hospitalisaties voor hartfalen. Het effect van bèta-blokkers is nog steeds niet duidelijk, waardoor voorzichtigheid dus geboden is. ACE-inhibitoren en sartanen zijn daarentegen niet nuttig bij hartfalen met bewaarde ejectiefractie.

Referenties

1. Ancion A, D'Orio V, Lancellotti P, et al. Recommandations européennes concernant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. *Rev Med Liège* 2017;72:68-73. Geraadpleegd op https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/211781/1/rev%20med%20lg%20201702_04.pdf
2. Westphal JG, Bekfani T, Schulze PC, et al. What's new in heart failure therapy 2018? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018;27:921-30. DOI: 10.1093/icvts/ivy282
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776-803. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of chronic heart failure. A national clinical guideline. SIGN publication no. 147. March 2016.
6. Chevalier P. Welke geneesmiddelen zijn effectief voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie? *Minerva* 2019;18(1):7-10.
7. Zheng SL, Chan FT, Nabebaccus 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. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311652
8. Naveiro-Rilo JC, Diez-Juárez DM, Romero Blanco A, et al. Validation of the Minnesota living with heart failure questionnaire in primary care. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:1419-27. DOI: 10.1016/S1885-5857(10)70276-0
9. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-12). Rev 2012/04/16. Geraadpleegd op <http://www.columbiaheartvalve.org/sites/default/files/PDF-Kansas-City-Questionnaire.pdf>
10. Yamamoto K. β -Blocker therapy in heart failure with preserved ejection fraction: importance of dose and duration. *J Cardiol* 2015;66:189-94. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.02.004