

Semaglutide, een potentieel zinvol geneesmiddel bij de behandeling van hartfalen

Referentie

Deanfield J, Verma S, Scirica BM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet* 2024;404:773-86. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01498-3

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; LabMeF, Université Libre de Bruxelles.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

De hier geduide analyse behandelt drie vragen:

- 1) Wat is bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen en een voorgeschiedenis van hartfalen en overgewicht het effect van semaglutide in vergelijking met placebo op een samengesteld eindpunt ‘niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale CVA en cardiovasculair overlijden’, een samengesteld eindpunt ‘hartfalen (cardiovasculair overlijden, ziekenhuisopname of dringend ziekenhuisbezoek voor hartfalen)’, op cardiovasculaire sterfte en sterfte door alle oorzaken?
- 2) Is er een verschil in uitkomsten tussen patiënten met hartfalen en bewaarde ejectiefractie en patiënten met hartfalen en gedaalde ejectiefractie?
- 3) Is de werkzaamheid en veiligheid van semaglutide bij patiënten met hartfalen afhankelijk van de basiskenmerken of het subtype van hartfalen?

Achtergrond

Een in Minerva geduide systematische review met meta-analyse, waarin meerdere vormen van bias aanwezig waren, concludeerde dat bij volwassenen met overgewicht en obesitas fentermine-topiramaat en GLP-1-receptoragonisten de meest doeltreffende geneesmiddelen zijn voor gewichtsreductie. Van de analogen van het incretinehormoon *glucagon-like peptide-1* (aGLP-1) zou semaglutide mogelijk het meest effectief kunnen zijn (1,2). In een studie die door Minerva werd besproken (3,4), bleek dat bij patiënten met hartfalen met licht verminderde of behouden ejectiefractie, dapagliflozine (een remmer van de renale natrium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2-i)) het risico verlaagde van het primaire samengestelde eindpunt: verergering van hartfalen en cardiovasculaire sterfte. Voorts ging het gebruik van dapagliflozine gepaard met minder toename van gebeurtenissen van hartfalen, lagere cardiovasculaire sterfte en een afname van symptomen, zonder dat er sprake was van overmatige ongewenste effecten. Deze gegevens onderbouwden het gebruik van SGLT2-i als essentiële behandeling bij patiënten met hartfalen, ongeacht de aan- of afwezigheid van type 2-diabetes of linkerventrikelejectiefractie. Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij hartfalenpatiënten met obesitas én bewaarde ejectiefractie toonde aan dat semaglutide, toegediend in een wekelijkse subcutane dosis van 2,4 mg, na 52 weken leidde tot een significante vermindering van de cardiale symptomen, lichamelijke beperkingen en lichaamsgewicht (5,6). Deze resultaten suggereren dat semaglutide een waardevolle therapeutische optie kan zijn in deze populatie. Een nieuw gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek, de SELECT-studie, beoordeelde de werkzaamheid van semaglutide bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening en een BMI ≥ 27 kg/m² (7). Hier bespreken we het vooraf gedefinieerde deelonderzoek in het SELECT-protocol dat zich meer specifiek richt op patiënten met een cardiovasculaire aandoening, een voorgeschiedenis van hartfalen en overgewicht (8).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
 - leeftijd 45 jaar en ouder
 - BMI van 27 kg/m² of meer
 - aangetoonde cardiovasculaire aandoening, gedefinieerd als ten minste een van volgende: voorgeschiedenis van myocardinfarct, voorgeschiedenis van ischemisch of hemorragisch CVA of symptomatische perifere arteriële aandoening
 - schriftelijke geïnformeerde toestemming
- exclusiecriteria:
 - myocardinfarct, CVA, ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris of TIA binnen de 60 dagen voor inclusie
 - HbA1c van 6,5% (48 mmol/mol) of meer
 - voorgeschiedenis van diabetes mellitus
 - New York Heart Association (NYHA) hartfalenklasse IV
 - eindstadium nierinsufficiëntie of nood aan chronische of intermitterende dialyse
- in totaal werden 17 604 patiënten gerandomiseerd op basis van de inclusiecriteria; gemiddelde leeftijd 61,6 jaar (SD 8,9); gemiddelde BMI 33,4 kg/m² (SD 5,0); 4 872 vrouwen (27,7%); 24,3% had hartfalen, 53% met bewaarde ejectiefractie (HFpEF), 31,4% met gedaalde ejectiefractie (HFrEF) en 15,5% niet-geclassificeerd.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch, placebogecontroleerd, gebeurtenisgestuurde fase 3-studie uitgevoerd in 41 landen verspreid over 804 locaties
- 1:1-randomisatie, deelnemers werden toegewezen aan een van volgende armen (naast standaardzorg tijdens de interventieperiode):
 - wekelijkse subcutane toediening van 2,4 mg semaglutide
 - placebo.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: tijd vanaf de randomisatie tot het optreden van een eerste majeure cardiovasculaire gebeurtenis (MACE), gedefinieerd als een samengesteld eindpunt 'cardiovasculaire sterfte (inclusief onbepaalde doodsoorzaak), niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA
- secundaire uitkomstmaten:
 - cardiovasculaire sterfte
 - samengesteld eindpunt voor hartfalen: cardiovasculaire sterfte, ziekenhuisopname of dringende medische consultatie voor hartfalen
 - sterfte door alle oorzaken.

Resultaten

- A. belangrijkste resultaten van de oorspronkelijke studie (7):
 - primaire uitkomstmaat: superioriteit van semaglutide versus placebo: RR 0,80 met 95% BI van 0,72 tot 0,90, wat overeenkomt met een reductie van het relatieve risico van MACE met 20%
 - secundaire uitkomstmaten:
 - cardiovasculaire sterfte: RR 0,85 met 95% BI van 0,71 tot 1,01
 - samengesteld eindpunt hartfalen: RR 0,82 met 95% BI van 0,71 tot 0,96 in het voordeel van semaglutide
 - sterfte door alle oorzaken: RR 0,81 met 95% BI van 0,71 tot 0,93 in het voordeel van semaglutide
- B. resultaten van de geanalyseerde studie (8):
 - uitkomstmaten in de subgroep hartfalen (4 286 personen van wie 2 273 met bewaarde ejectiefractie, 1 347 met gedaalde ejectiefractie en 666 niet-geclassificeerd):

- aanwezigheid versus afwezigheid van hartfalen: semaglutide gaf verbetering op alle uitkomstmaten: HR van 0,72 met 95% BI van 0,60 tot 0,87 voor majeure cardiovasculaire gebeurtenissen; HR van 0,79 met 95% BI van 0,64 tot 0,98 voor het samengestelde eindpunt hartfalen; HR van 0,76 met 95% BI van 0,59 tot 0,97 voor cardiovasculaire sterfte; en HR van 0,81 met 95% BI van 0,66 tot 1,00 voor sterfte door alle oorzaken
- volgens subtype hartfalen: semaglutide gaf betere resultaten bij gedaalde ejectiefractie (HR van 0,65 met 95% BI van 0,49 tot 0,87 voor majeure cardiovasculaire gebeurtenissen) en bewaarde ejectiefractie (HR van 0,69 met 95% BI van 0,51 tot 0,91 voor majeure cardiovasculaire gebeurtenissen), zonder aangetoonde heterogeniteit voor deze resultaten
- ernstige ongewenste gebeurtenissen: minder frequent met semaglutide vergeleken met placebo, ongeacht het subtype hartfalen.

Besluit van de auteurs

Bij patiënten met overgewicht of obesitas en een atherosclerotische cardiovasculaire aandoening leidde een behandeling met semaglutide 2,4 mg vergeleken met placebo tot een vermindering van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen en van de samengestelde eindpunten voor hartfalen. Dit effect werd waargenomen bij patiënten met én zonder klinisch vastgesteld hartfalen en ongeacht het subtype. Deze resultaten zouden het voorschrijfgedrag kunnen ondersteunen en bijdragen aan een verbetering van de klinische uitkomsten binnen deze patiëntengroep.

Financiering van de studie

Door het farmaceutische bedrijf Novo Nordisk.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs rapporteren meerdere en uiteenlopende belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Hoewel het hier een gerandomiseerde studie betreft waarvan de vooraf gedefinieerde doelstellingen reeds geanalyseerd en gepubliceerd waren, werd het idee om de analyse van de resultaten te stratificeren volgens het type hartfalen (al dan niet met verminderde linkerventrikelejectiefractie) pas tijdens de studie geïntroduceerd (7). Het bij de publicaties gevoegde protocol maakt hier echter geen melding van. Dit verklaart waarschijnlijk de ontbrekende gegevens en het ontbreken van een geformaliseerde cardiale behandeling, die werd overgelaten aan het oordeel van de onderzoeker ('standaardzorg'). De studie was niet primair opgezet op basis van statistische overwegingen voor deze specifieke onderzoeksvraag en de resultaten dienen dan ook als verkennend te worden beschouwd die moeten bevestigd worden in een ad-hocstudie. Het is van belang te benadrukken dat de patiënten werden geselecteerd op basis van overgewicht. De resultaten zijn daardoor niet toepasbaar op patiënten met hartfalen zonder overgewicht. Opmerkelijk is dat, hoewel de impact van semaglutide versus placebo op lichaamsgewicht als secundaire uitkomstmaat in het supplement wordt vermeld, deze uitkomstmaat niet gerapporteerd wordt in de publicatie. We mogen niet vergeten dat het bedrijf verschillende specialiteiten voor semaglutide heeft ontwikkeld: Ozempic (injecteerbare vorm) en Rybelsus (orale vorm) voor type 2-diabetes mellitus en Wegovy (injecteerbare vorm) voor obesitas en overgewicht.

Beoordeling van de resultaten

Het is niet eenvoudig om de resultaten van de SELECT-studie te extrapoleren naar de dagelijkse behandeling van patiënten met hartfalen. Dit komt doordat het type hartfalen bij inclusie niet expliciet gedefinieerd werd en dat de patiënten naast semaglutide ook andere behandelingen kregen, zonder voorgeschreven richtlijnen in het protocol. Bovendien maakten SGLT2-remmers bij aanvang van de

SELECT-studie nog geen deel uit van de standaardbehandeling voor hartfalen, terwijl ze nu wel voor deze indicatie worden aanbevolen (9). Hun introductie tijdens het verloop van de studie bleef dan ook beperkt tot een klein deel van de geïncludeerde patiënten met hartfalen. Het potentiële effect van een combinatie van GLP-1-receptoragonisten en SGLT2-remmers, die via verschillende en mogelijk complementaire werkingsmechanismen opereren, moet nog worden onderzocht in specifiek daarvoor opgezette studies. Hierdoor blijft het opstellen van een goed gedefinieerde therapeutische strategie voorlopig complex. Wat wel interessant is, is het gerapporteerde voordeel bij patiënten met hartfalen én bewaarde ejectiefraction, waarvoor de beschikbare therapeutische opties momenteel beperkt zijn. Deze resultaten zijn vergelijkbaar met die van de STEP-HFpEF-studie uitgevoerd bij patiënten met obesitas (body mass index ≥ 30), met hartfalen én bewaarde linkerventrikelectiefraction, waarin men gewichtsverlies en verbetering van symptomen en fysieke beperkingen als primaire uitkomstmaten hanteerde (6). De resultaten toonden een significante verbetering van zowel lichaamsgewicht als functionele capaciteit. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met hartfalen en een normaal lichaamsgewicht. Hoewel ernstige ongewenste effecten minder frequent voorkwamen in de interventiegroep, werd de behandeling met semaglutide vaker gestaakt, vooral vanwege gastro-intestinale klachten.

Wat zeggen richtlijnen voor de klinische praktijk?

Eind 2024 vond een RIZIV-consensusconferentie plaats over het beleid bij hartfalen (9). De methodologie van de conferentie stoelt op een grondige beoordeling van de literatuur gericht op het hoogste niveau van bewijs, aangevuld met een analyse van klinische praktijkrichtlijnen (waaronder die van WOREL (10)). Het expertpanel adviseerde om bij patiënten met hartfalen met verminderde linkerventrikelectiefraction ($<40\%$) snel te starten met de 4 verschillende geneesmiddelenklassen (ACE-remmers, bètablokkers, SGLT2-i en diuretica) aan lagere doses om daarna snel op te titreren. Specifieke aandachtspunten zijn tolerantie, afstemming op het profiel van de patiënt, ongewenste effecten en het vermijden van onderbehandeling. Wat betreft de start en opvolging van SGLT2-i bij patiënten met hartfalen met bewaarde linkerventrikelectiefraction, is het de rol van de eerste lijn om patiënten met symptomen van hartfalen te identificeren, een eerste evaluatie uit te voeren en om SGLT2-i te starten wanneer er een sterk klinisch vermoeden aanwezig is. De cardioloog dient daarna de diagnose van hartfalen aan de hand van echocardiografie te bevestigen en moet oordelen of een behandeling met SGLT2-i aan de orde is. Met betrekking tot semaglutide stelt de jury het volgende voor: "Voor patiënten die aan morbide obesitas en hartfalen lijden, stelt de jury dezelfde therapeutische aanbevelingen voor als voor andere patiënten. Studies over het gebruik van semaglutide en tirzepatide bij patiënten met hartfalen hebben gunstige resultaten aangetoond, hoewel er in het huidige stadium geen precieze aanbeveling kan gedaan worden (GRADE B, zwakke aanbeveling) (...) "gelet op de bemoedigende resultaten van studies met semaglutide en tirzepatide zullen de criteria voor de toegang tot terugbetaling in de toekomst moeten worden herzien."

Besluit van Minerva

De resultaten van deze multicenter dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie suggereren dat patiënten met overgewicht of obesitas, met atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen en hartfalen, baat zouden kunnen hebben bij semaglutide (minder majeure cardiovasculaire gebeurtenissen, minder hartfalen, minder cardiovasculaire sterfte en sterfte door alle oorzaken) zonder dat een voorafgaande gedetailleerde cardiovasculaire risicofraterificatie nodig is. Het veiligheidsprofiel en de stopzettingspercentages van semaglutide waren vergelijkbaar bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van hartfalen, en dit gold voor alle subtypes van hartfalen. Dat ondersteunt het gunstige risico-batenprofiel van semaglutide in deze patiëntengroepen.

Referenties zie website