



Nut van semaglutide bij obese patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie?

Referentie

Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* 2023;389:1069-84. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963

Duiding

Fatima Hammouch, assistante en médecine générale, Faculté de Médecine UCLouvain ; Asad Abulatifa, assistant en médecine générale, Faculté de Médecine UCLouvain et Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain.

Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Verbeterd semaglutide, een GLP-1-agonist, in vergelijking met placebo, de cardiale symptomen en leidt het tot gewichtsverlies bij obese patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie (linkerventrieejectiefractie $\geq 45\%$)?

Achtergrond

Hartfalen met bewaarde ejectiefractie (HFpEF) komt steeds vaker voor. Obese patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie zijn er hemodynamisch en klinisch slechter aan toe dan patiënten met HFpEF zonder obesitas: ze hebben meer symptomen, een lagere functionele capaciteit en hun levenskwaliteit is meer aangetast (1). Tot op heden werd er geen therapie specifiek voor deze populatie goedgekeurd. Minerva besprak reeds 2 dubbelblinde RCT's uit 2021 en 2022 waarbij men een significante gewichtsvermindering zag met semaglutide, een GLP-1-analoog (glucagon-like peptide-1) (2-5). Deze studies waren evenwel alleen gericht op volwassenen en adolescenten met obesitas (3,5). De auteurs formuleerden hierbij de hypothese dat het gewichtsverlies de symptomen van hartfalen zou kunnen verbeteren. De hier geduide studie onderzoekt het nut van semaglutide bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie én obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²) (1).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
 - leeftijd ≥ 18 jaar
 - hartfalen met linkerventrieejectiefractie $\geq 45\%$
 - BMI ≥ 30 kg/m²
 - NYHA-klasse II tot IV
 - **Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score (KCCQ-CSS)**-score < 90
 - 6-minutenwandelaafstand ≥ 100 m
 - ten minste een van volgende criteria aanwezig: verhoogde linkerventriekelvullingsdruk, verhoogde natriuretische peptiden plus afwijkingen op echocardiografie, ziekenhuisopname voor hartfalen plus aanhoudende diuretische behandeling of afwijkingen op echocardiografie
- exclusiecriteria:
 - gewichtsverandering van meer dan 5 kg in de 90 dagen voorafgaand aan de screening
 - diabetes (HbA1c $\geq 6,5\%$) of gedocumenteerde voorgeschiedenis van diabetes

- in totaal includeerde men 529 patiënten, waarvan 56,1% vrouwen, 95,8% blank, met een mediane leeftijd van 69 jaar; een mediaan gewicht van 105,1 kg, een mediane BMI van 37 kg/m² waarbij 66% met een BMI ≥ 35 kg/m²; de mediane KCCQ-CSS-score bedroeg 58,9 punten; de mediane 6-minutenwandelaafstand 320 m; 66,2% had een NYHA-klasse II en 33,8% een NYHA-klasse III of IV; de linkerventrieklejectiefraction bedroeg mediaan 57,0% en NT-proBNP was mediaan 450,8 pg/ml.

Onderzoeksopzet

Multicenter dubbelblinde 1:1 gerandomiseerde placebogecontroleerde studie

- uitgevoerd op 96 locaties in 13 landen in Azië, Europa, Noord- en Zuid-Amerika
- stratificatie voor initiële BMI (<35 versus ≥ 35)
- interventiegroep (n=263): subcutane toediening van 2,4mg semaglutide eenmaal per week; men startte met een initiële dosis van 0,25 mg eenmaal per week gedurende de eerste 4 weken, waarna de dosis om de 4 weken werd verhoogd tot een onderhoudsdosis van 2,4 mg op week 16
- controlegroep (n=266): subcutane toediening van placebo
- follow-up: 52 weken met behandeling gevolgd door 5 weken zonder behandeling.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - verandering in KCCQ-CSS-score tussen aanvang van de studie en week 52
 - procentuele verandering in lichaamsgewicht tussen aanvang van de studie en week 52
- secundaire uitkomstmaten:
 - verandering in 6-minutenwandelaafstand tussen aanvang van de studie en week 52
 - samengesteld eindpunt bestaande uit: overlijden, behandeling voor acuut hartfalen (tot week 57) en verandering van minstens 15, 10 en 5 punten in KCCQ-CSS-score en minstens 30 m in 6-minutenwandelaafstand (tot week 52)
 - verandering in C-reactief proteïne (CRP) tussen aanvang van de studie en week 52
- uitkomstmaten met betrekking tot veiligheid: ernstige en specifieke ongewenste gebeurtenissen tussen aanvang van de studie en week 57
- intention-to-treat-analyse (ITT) en per protocol analyse (behandeling zoals gepland gevolgd, zonder onderbreking).

Resultaten

- 256 (97,3%) in de semaglutidegroep en 254 (95,5%) in de placebogroep voltooiden de studie
- primaire uitkomstmaten: statistisch significant in het voordeel van semaglutide
 - gemiddelde toename in KCCQ-CSS-score op week 52:
 - 16,6 punten voor semaglutide versus 8,7 punten voor placebo
 - verschil van 7,8 punten (met 95% BI van 4,8 tot 10,9 punten; $p < 0,001$) volgens ITT en 8,8 punten (met 95% BI van 5,9 tot 11,7 punten; $p < 0,001$) volgens per protocol
 - gewichtsverlies op week 52:
 - -13,3% voor semaglutide versus -2,6% voor placebo
 - verschil van -10,7% (met 95% BI van -11,9% tot -9,4%; $p < 0,001$) volgens ITT en -12,7% (met 95% BI van -13,9 tot -11,5) volgens per protocol
 - toename in KCCQ-CSS op week 52 tussen de semaglutide- en placebogroep:
 - toename ≥ 5 punten : OR van 1,9 (met 95% BI van 1,3 tot 2,8)
 - toename ≥ 10 punten : OR van 2,1 (met 95% BI van 1,4 tot 3,1)
- secundaire uitkomstmaten op week 52:
 - gemiddelde verandering in 6-minutenwandelaafstand:
 - semaglutide: +21,5 m versus placebo: +1,2 m; verschil: +20,3 m met 95% BI van 8,6 tot 32,1 m; $p < 0,001$ volgens ITT
 - semaglutide: +29,0 m versus placebo: +8,3 m; verschil: +20,6 m met 95% BI van 9,5 tot 31,8 m; $p < 0,001$ volgens per protocol

- samengesteld eindpunt:
 - OR van 1,72 (met 95% BI van 1,37 tot 2,15; $p < 0,001$) in het voordeel van semaglutide voor de belangrijkste componenten
- daling van het CRP-niveau:
 - semaglutide: -43,5% versus placebo : -7,3%
 - geschatte behandelratio van 0,61 met 95% BI van 0,51 tot 0,72; $p < 0,001$
- uitkomstmaten in verband met veiligheid:
 - minder ernstige ongewenste effecten met semaglutide:
 - semaglutide: 13,3% (n=35) versus placebo 26,7% (n=71); $p < 0,001$
 - het verschil had voornamelijk betrekking op hartproblemen: semaglutide: 7 (2,7%) versus placebo: 30 (11,3%), $p < 0,001$
 - redenen om de behandeling te onderbreken:
 - gastro-intestinaal: 35 voor semaglutide versus 14 voor placebo
 - ernstige ongewenste effecten: 6 in elke groep
 - aantal sterfgevallen: 3 voor semaglutide en 4 voor placebo.

Besluit van de auteurs

Bij obese patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie resulteert een wekelijkse subcutane toediening van 2,4mg semaglutide, vergeleken met placebo, in een sterkere afname van de symptomen en de lichamelijke beperkingen gerelateerd aan hartfalen, alsook tot een beter lichamenlijk functioneren en meer gewichtsverlies.

Financiering van de studie

Studie gefinancierd door Novo Nordisk.

Belangenconflicten van de auteurs

De stuurgroep, bestaande uit academische onderzoekers en vertegenwoordigers van Novo Nordisk, bepaalde de studieopzet en superviseerde de studie; het leidinggevend comité, bestaande uit academische onderzoekers en vertegenwoordigers van de sponsor (Novo Nordisk), bepaalde het studiedesign in samenwerking met de sponsor.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze dubbelblinde, gerandomiseerde placebogecontroleerde studie werd correct uitgevoerd, met duidelijke in- en exclusiecriteria en een interventie die in lijn lag met de literatuur. Ondanks een evenwichtige verdeling van demografische en klinische kenmerken, kunnen we het gebrek aan details over de randomisatieprocedure als een zwak punt beschouwen. De steekproefgrootte werd berekend teneinde met 90% power een verschil van 4,1 punten op de KCCQ-CSS en met 99% power een verschil van 9,9% in gewichtsverandering te detecteren. De uitkomstmaten waren duidelijk gedefinieerd en men gebruikte gevalideerde instrumenten. De analyse werd uitgevoerd volgens ITT en de veiligheid werd beoordeeld door een onafhankelijke externe commissie. De auteurs specificerden het verloop van de consultaties niet. Evenmin de genomen maatregelen en door wie ze genomen werden. De ESC definieert hartfalen met bewaarde ejectiefractie (HFpEF) als ejectiefractie EF >50%, terwijl de hier geduide studie een drempel van $\geq 45\%$ hanteert, wat de resultaten zou kunnen vertekenen.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten suggereren dat semaglutide de symptomen van hartfalen verbetert en tot significant meer gewichtsverlies leidt. De gekozen instrumenten zijn valide. De KCCQ-CSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Clinical Summary Score) is door de FDA erkend als een reproduceerbare methode voor een relevante bevraging van de frequentie en de ernst van symptomen,

alsook van de lichamelijke en sociale beperkingen die met deze symptomen gepaard gaan en van de perceptie van patiënten over de impact van hun symptomen en functioneren op de kwaliteit van leven. De gezondheidstoestand van de patiënt werd bij elke consultatie opnieuw beoordeeld via een ‘gestandaardiseerde anamnese’, wat een essentieel element was voor de opvolging en de samenwerking (6). Om de resultaten van de KCCQ correct te interpreteren, moeten we vermelden dat een verandering van 5 punten als een kleine, maar klinisch belangrijke verandering wordt gezien, terwijl veranderingen van 10 en 20 punten respectievelijk als matige tot belangrijke en belangrijke tot zeer belangrijke klinische veranderingen worden beschouwd (7). Eigenlijk lijkt de KCCQ op een samengesteld eindpunt, met alle interpretatieproblemen van dien (8). De auteurs geven geen details over de veranderingen in scores voor elk item dat men binnen deze score beoordeelde. We kunnen dus niet te weten komen in hoeverre een van deze items het waargenomen algemene resultaat domineert of dat alle items verbeterden. De auteurs benadrukken dat de grootte van de reductie van symptomen en lichamelijke beperkingen met semaglutide voor patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractione aanzienlijk was. De gemiddelde toename van de KCCQ-CSS-score bedroeg bijna 8 punten in het voordeel van semaglutide. Ter vergelijking citeren ze 3 eerdere studies met SGLT2-inhibitoren, sacubitril-valsartan en spironolactone. Hier zag men slechts bescheiden veranderingen in KCCQ-scores (variërend van 0,5 tot 2,3 punten). Andere studies met andere behandelingen toonden geen (9) of minder significante resultaten bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractione (10,11). De auteurs beklemtonen dat semaglutide daarom een hoopvolle piste kan zijn voor obese patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractione. Deze positieve resultaten sporen aan om in de toekomst te evalueren in hoeverre semaglutide ook harde klinische uitkomstmaten verbetert, zoals cardiovasculaire mortaliteit en/of ziekenhuisopnames voor hartfalen en/of andere aandoeningen gerelateerd aan hartfalen. De resultaten met betrekking tot gewichtsverlies zijn vergelijkbaar met die van andere studies en ontkrachten de ‘obesitasparadox’ (12): een hogere BMI zou geassocieerd zijn met een betere prognose bij patiënten met hartfalen (13) en gewichtsverlies zou geassocieerd zijn met een slechte prognose (12). Gerandomiseerde studies zouden deze bevindingen verder kunnen uitklaren. De resultaten stroken wel met studies die suggereren dat intentioneel gewichtsverlies voordelig kan zijn in deze groep van patiënten (14), zoals is aangetoond in de STEP1- (15) en STEP2-studies (16), die respectievelijk zijn uitgevoerd bij patiënten met overgewicht of obesitas en bij patiënten met type 2-diabetes.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De aanbevelingen van de ESC (European Society of Cardiology) van 2023 geven aan dat gliflozines het gecombineerde risico van cardiovasculaire mortaliteit en ziekenhuisopnames voor hartfalen bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractione aanzienlijk reduceren (17).

Besluit van Minerva

Deze dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT, uitgevoerd bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractione (HFpEF) én obesitas, toont dat 2,4 mg semaglutide eenmaal per week subcutaan toegediend, de cardiale symptomen en lichamelijke beperkingen aanzienlijk verbetert en leidt tot een groter gewichtsverlies op 52 weken. Deze resultaten suggereren dat semaglutide een belangrijke behandeloptie zou kunnen zijn voor deze populatie. Semaglutide wordt echter geassocieerd met meer onderbrekingen van de behandeling, voornamelijk als gevolg van gastro-intestinale effecten. De auteurs wijzen ook op bepaalde beperkingen van de studie, met name de beperkte follow-up van één jaar, de lage vertegenwoordiging van niet-blanke deelnemers en het ontbreken van de evaluatie van ziekenhuisopnames voor hartfalen.

Referenties

1. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* 2023;389:1069-84. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963

2. Sculier J-P. Semaglutide, een GLP-1-analoog, zorgt in combinatie met dieetmaatregelen en lichaamsbeweging voor een aanzienlijke gewichtsvermindering na een jaar behandeling bij volwassenen met overgewicht of obesitas zonder diabetes mellitus. *Minerva* 2021;20(9):114-7.
3. Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183
4. Vanhaeverbeek M. Semaglutide eenmaal per week effectief bij obese adolescenten? *Minerva* 2023;22(7):172-4.
5. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et al; STEP TEENS Investigators. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2022;387:2245-57. DOI: 10.1056/NEJMoa2208601
6. Spertus JA. Evolving applications for patient-centered health status measures. *Circulation* 2008;118:2103-10. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.747568
7. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in clinical trials and clinical care: JACC State-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2379-90. DOI:10.1016/j.jacc.2020.09.542
8. Chevalier P. Samengestelde eindpunten: hoe klinisch interpreteren? *Minerva* 2009;8(4):56.
9. Pandey A, Shah SJ, Butler J, et al. Exercise intolerance in older adults with heart failure with preserved ejection fraction: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1166-87. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.014
10. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439-50. DOI: 10.1001/jama.2009.454
11. Forman DE, Fleg JL, Kitzman DW, et al. 6-min walk test provides prognostic utility comparable to cardiopulmonary exercise testing in ambulatory outpatients with systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2653-61. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.1010
12. Zamora E, Díez-López C, Lupón J, et al. Weight loss in obese patients with heart failure. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002468. DOI: 10.1161/JAHA.115.002468
13. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;61:151-6. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.05.005
14. Hundertmark MJ, Burrage M, Miller J, et al. Abstract 11064: intentional weight loss as a novel treatment for heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2021;144. DOI: 10.1161/circ.144.suppl_1.11064. Available at: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.144.suppl_1.11064
15. Adamson C, Kondo T, Jhund PS, et al. Dapaglif lozin for heart failure according to body mass index: the DELIVER trial. *Eur Heart J* 2022;43:4406-17. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac481
16. Bertoni AG, Wagenknecht LE, Kitzman DW, et al. Impact of the look AHEAD intervention on NT-pro brain natriuretic peptide in overweight and obese adults with diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1511-8. DOI: 10.1038/oby.2011.296
17. Société Européenne de Cardiologie. Les nouvelles recommandations de l'insuffisance cardiaque en 2023. *Louvain Médical* 14/11/2023. URL : <https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/nov-dec23-acpouleur-webi.pdf>, guide basé sur : McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44:3627-39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195. Published correction in *Eur Heart J* 2024;45:53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad613