

Region Halland
Läkemedelskommittén

**HJÄRTSVIKT – terapi finns,
men används den optimalt?**

Bengt Sandstedt, Hjärtmott. Hallands sjukhus Kungsbacka

Mål med behandling

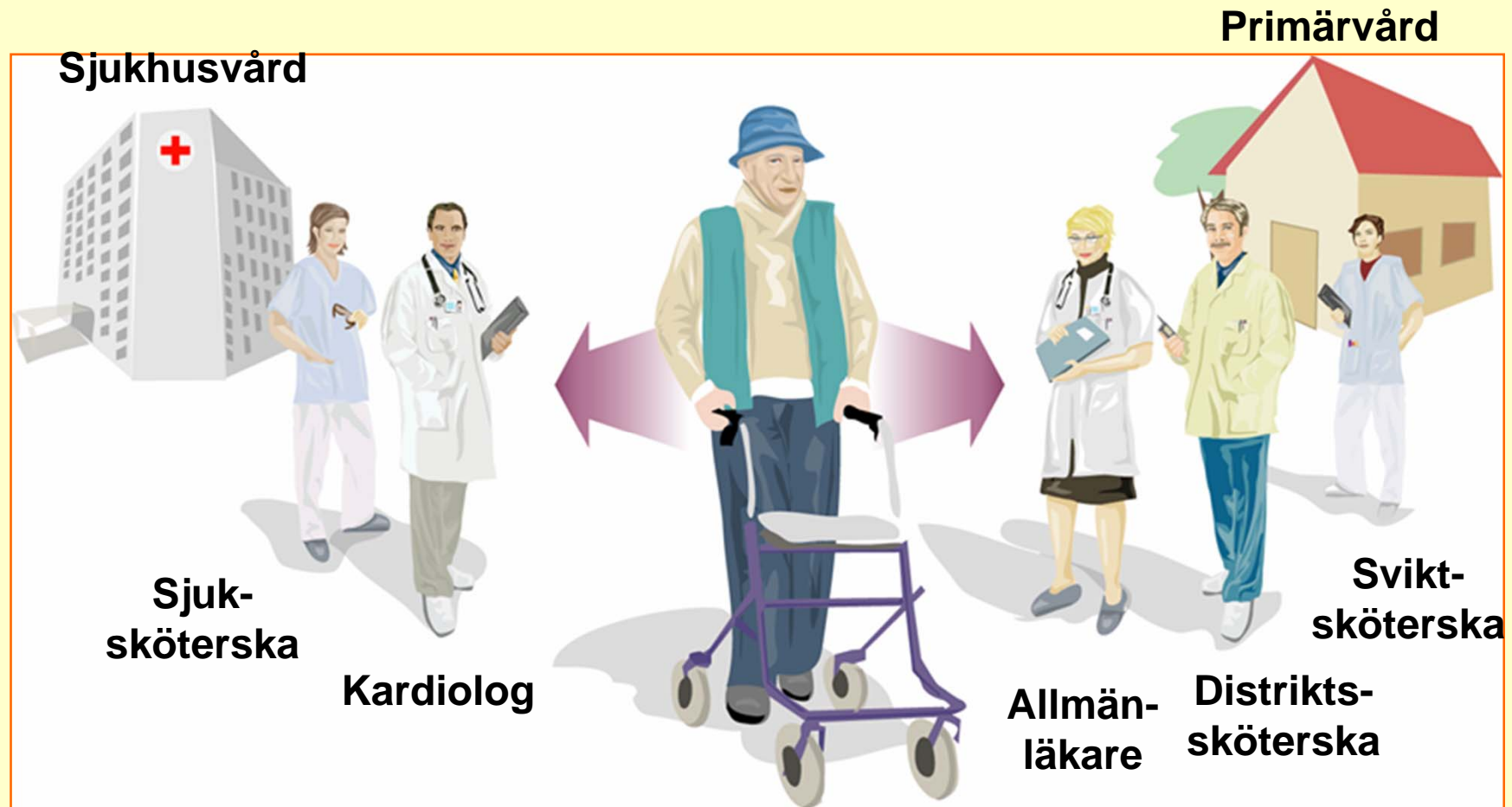
♥ Förhindra

- sjukdomar som leder till nedsatt hjärtfunktion
- progress av hjärtsvikt när väl nedsatt hjärtfunktion är konstaterad

♥ Vidmakthålla eller förbättra livskvalitet

♥ Förbättra överlevnad och minska behov av sjukhusvård

Vilken väg ger optimal behandling?



HJÄRTSVIKT

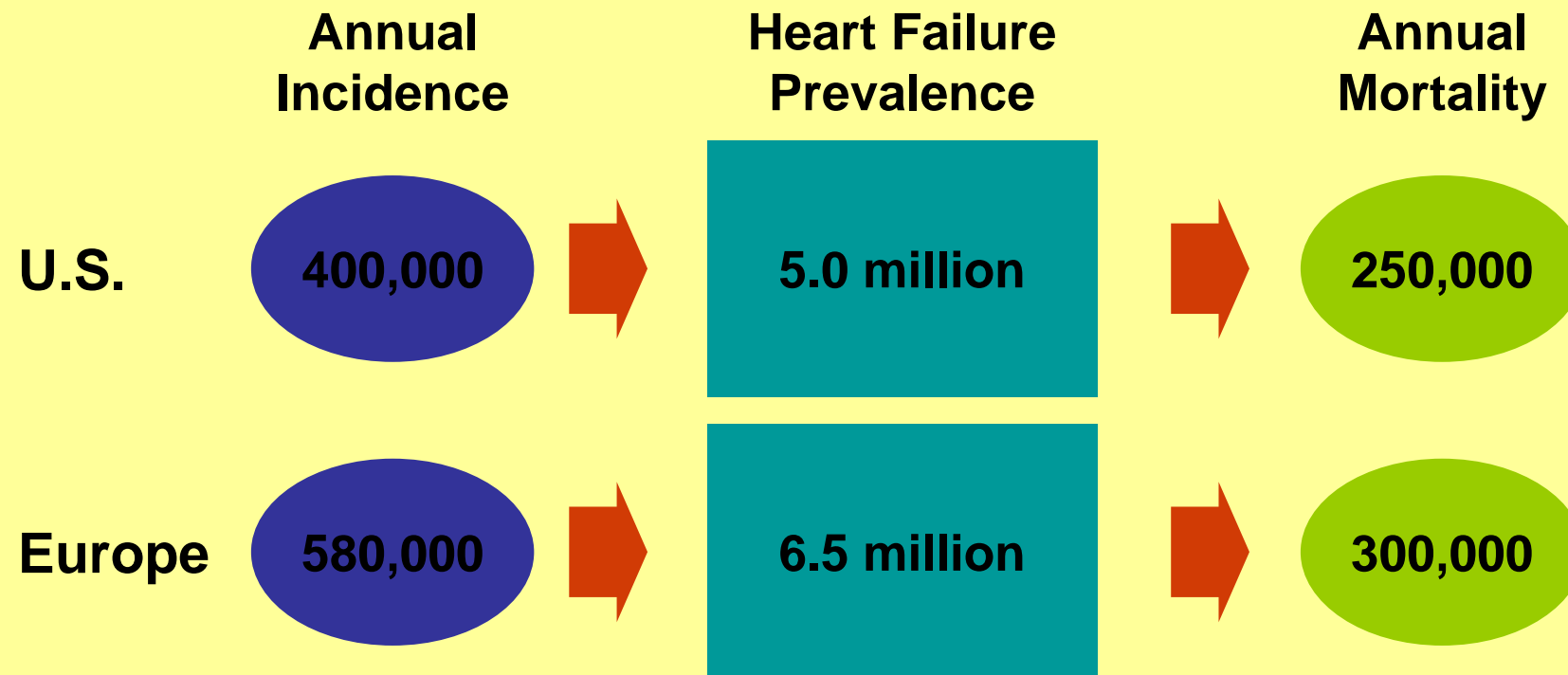
- **Introduktion och bakgrund**
- **Nationell statistik**
- **Diagnostik, synpunkter**
- **Guidelines**
- **Farmakologisk terapi**
- **Övrig terapi**
- **Slutkommentar**

Behandling av hjärtsvikt

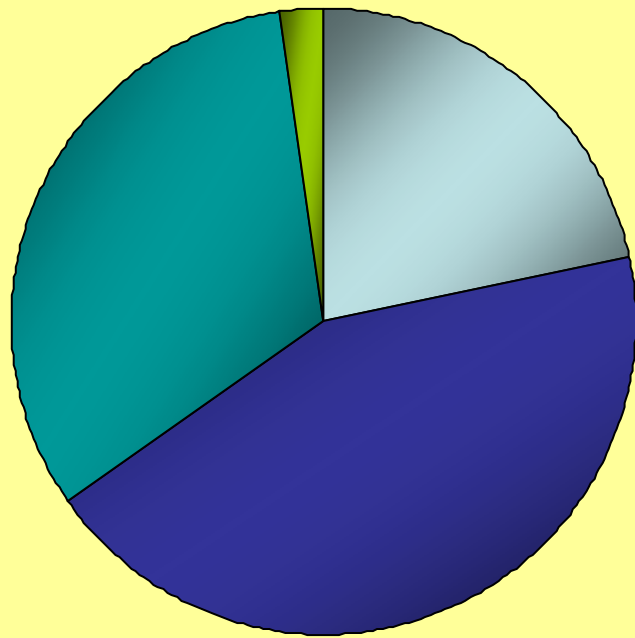
- **Livsstilsråd**
- **Farmakologisk behandling**
- **Biventrikulär (svikt-)pacemaker, CRT-P/CRT-D**
- **ICD (Implantabel defibrillator)**
- **Hjärttransplantation**
- **Revascularisering, CABG/PCI**
- **Klaffkirurgi (ex. TAVI)**

A Growing Medical Challenge

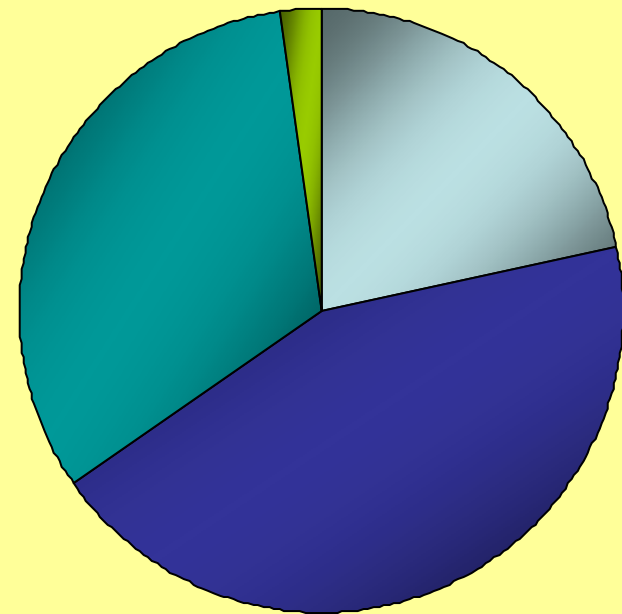
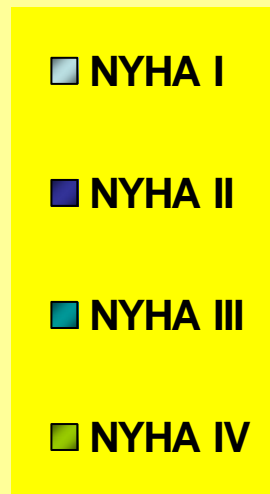
Heart failure management



HF Introduction: NYHA Classification







Europe



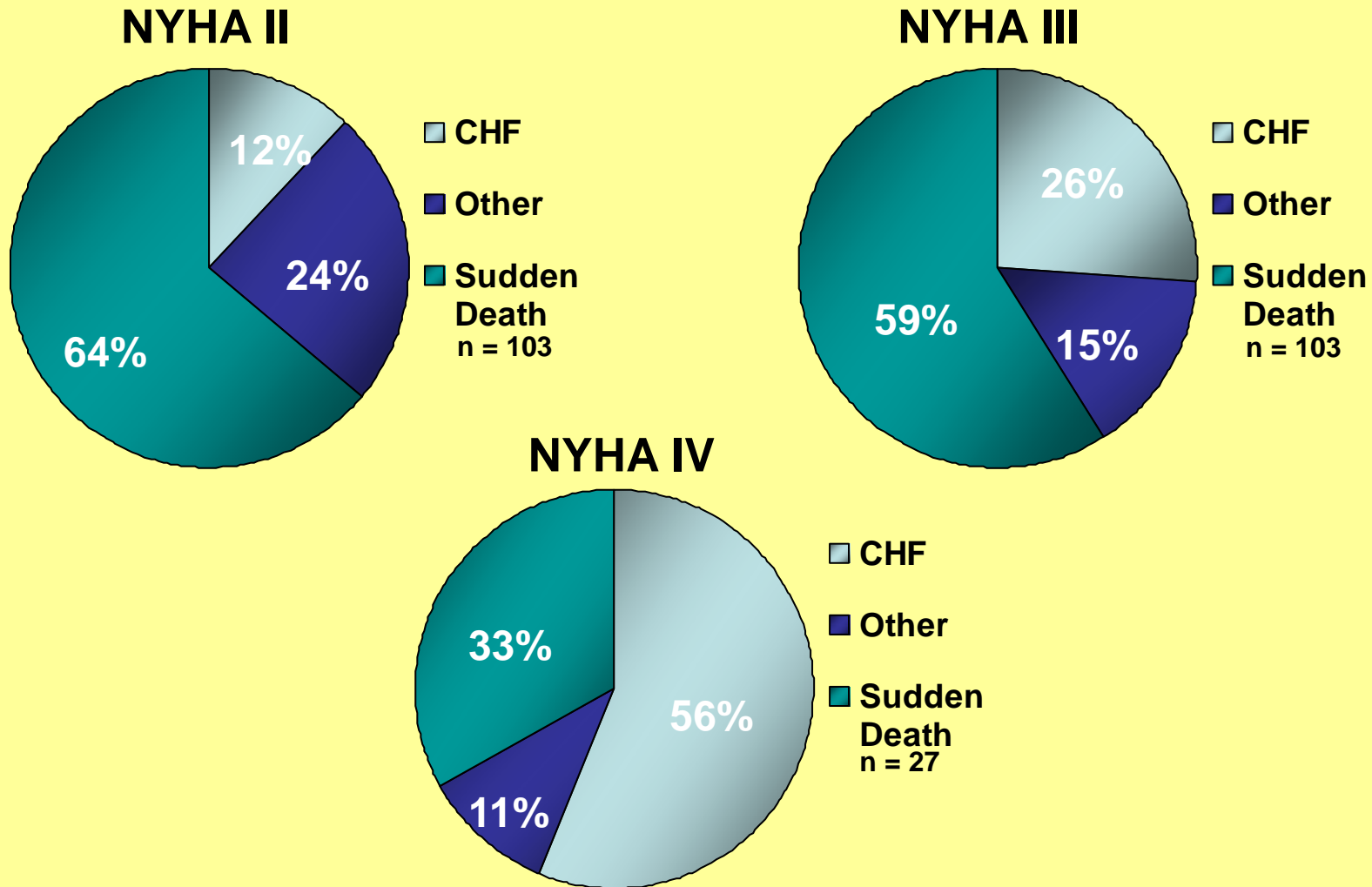
World Wide

NYHA-funktionsklasser

Subjektiv funktionsklassificering enligt New York Heart Association (NYHA)

NYHA-klass	Klinisk bild
NYHA I 	Organisk hjärtsjukdom utan symtom.
NYHA II 	Lätt hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet endast efter fysisk aktivitet av mer uttalad grad.
NYHA III 	A Medelsvår hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet vid lätt/måttlig fysisk aktivitet, allt ifrån gång i lätt motlut till av- och påklädning. Kan gå >200 m.
	B Medelsvår hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet vid lätt/måttlig fysisk aktivitet, allt ifrån gång i lätt motlut till av- och påklädning. Kan gå <200 m.
NYHA IV 	Svår hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet redan vid vila. Ökande symtom vid minsta aktivitet. Patienten är ofta bunden till säng eller stol.

Severity of Heart Failure Modes of Death



MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *LANCET*. 1999;353:2001-07.

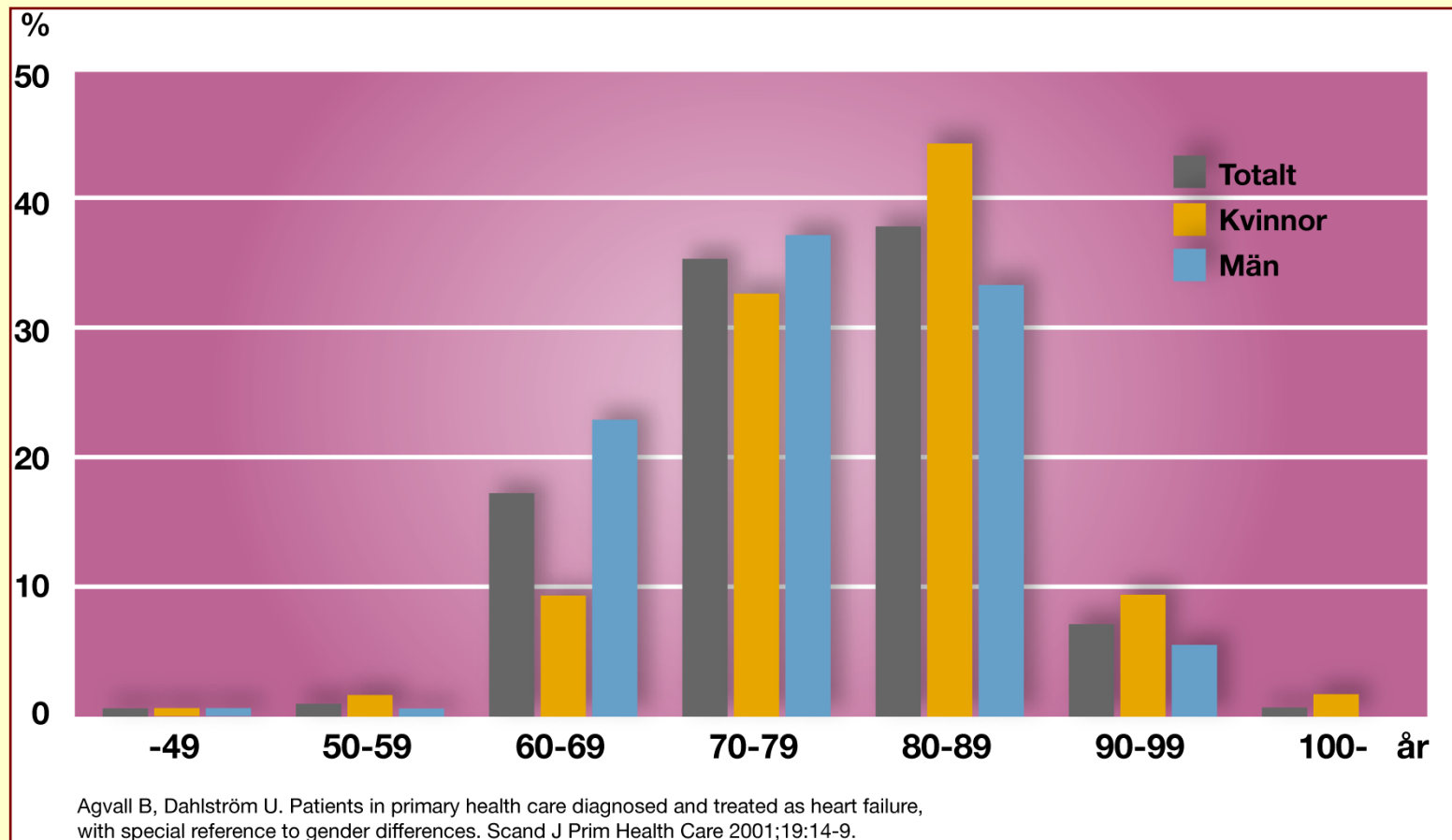
Förekomst av hjärtsvikt

- ♥ Prevalens ca 2 %^{1, 2}
- ♥ Ca 200 000 patienter med hjärtsvikt i Sverige ^{1, 2}
- ♥ Vårdcentral med 10 000 patienter har ca 200 patienter med hjärtsvikt
- ♥ En allmänläkare har ca 40–50 patienter

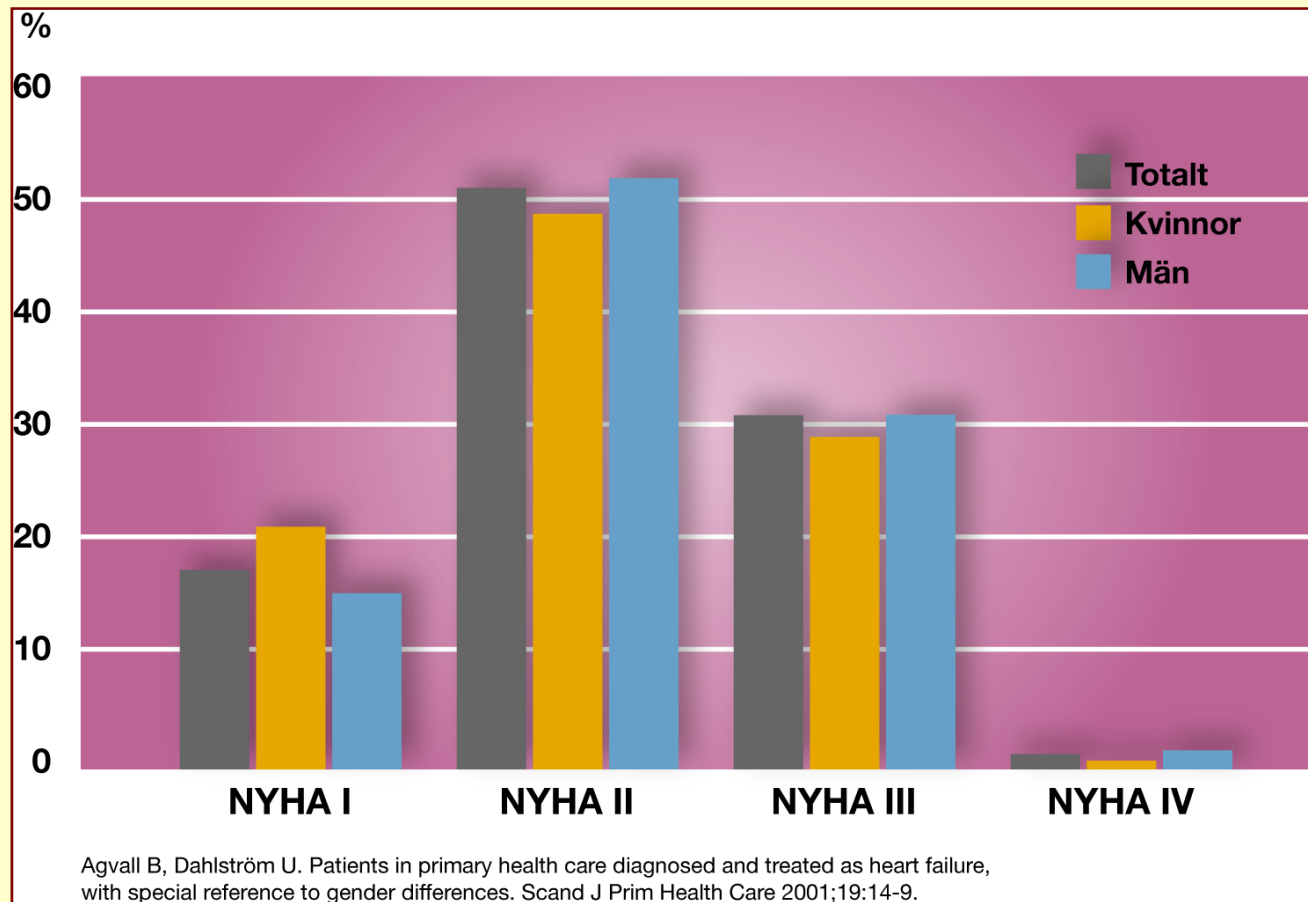


1. Mosterd A, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, Grobbee DE. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001 Aug;22(15):1318-27.
2. Agvall B, Dahlström U. Patients in primary health care diagnosed and treated as heart failure, with special reference to gender differences. *Scand J Prim Health Care* 2001;19: 14-9.

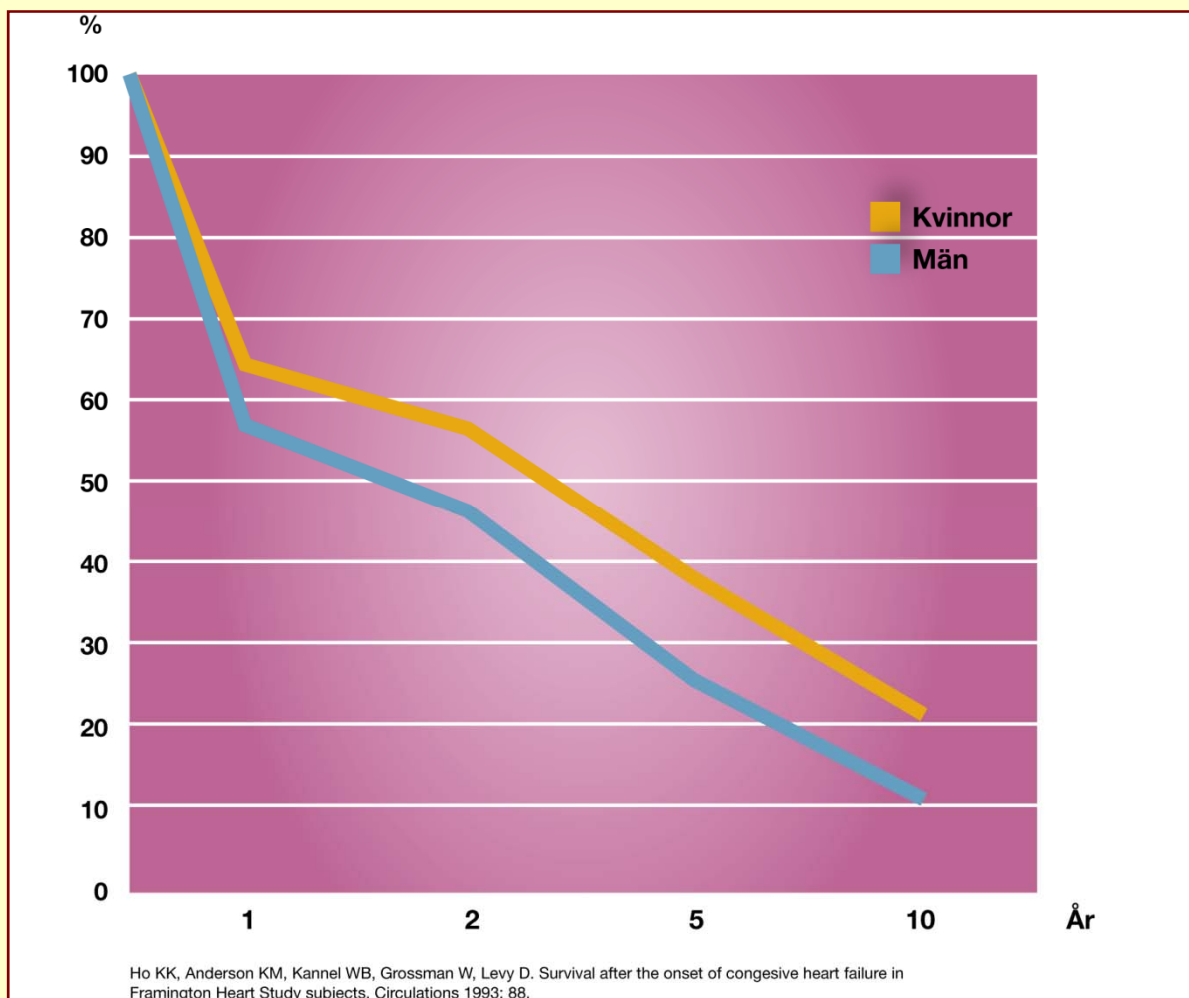
Åldersfördelning



Vilken grad av symtom har primärvårdspatienterna med diagnosen hjärtsvikt?



Överlevnad vid hjärtsvikt



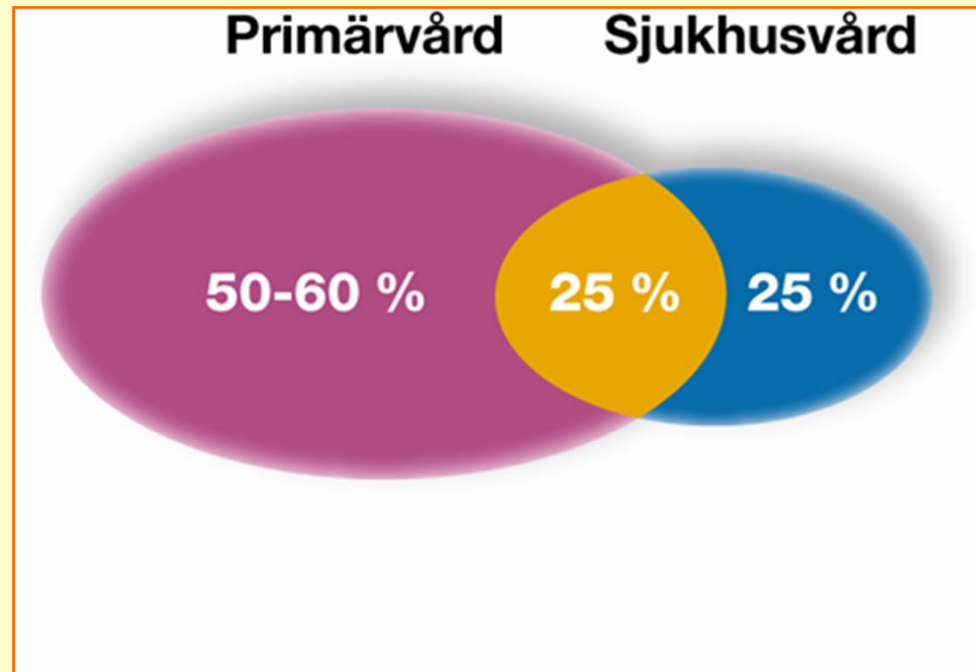
- ♥ Mindre än hälften överlever 5 år¹
- ♥ Vid lätt hjärtsvikt (NYHA I) är dödligheten 5 %¹
- ♥ Vid svår hjärtsvikt (NYHA IV) är dödligheten 40–50 %¹
- ♥ Kvinnor har bättre överlevnad²

Hälsoekonomi

- ♥ 37 000 kr per patient med hjärtsvikt per år
- ♥ 1,5 miljarder kr i primärvårdskostnad
- ♥ 2,5–3,0 miljarder kr i sjukvårdskostnad
- ♥ 5,0–6,7 miljarder kr totalt i Sverige



Fördelning av hjärtsviktspatienter i vården



Man räknar med att åtminstone 50-60 % av patienterna med hjärtsvikt kontrolleras i primärvården.

Etiologi

Vanliga

- ♥ Ischemisk hjärtsjukdom
- ♥ Hypertoni

Mindre vanliga

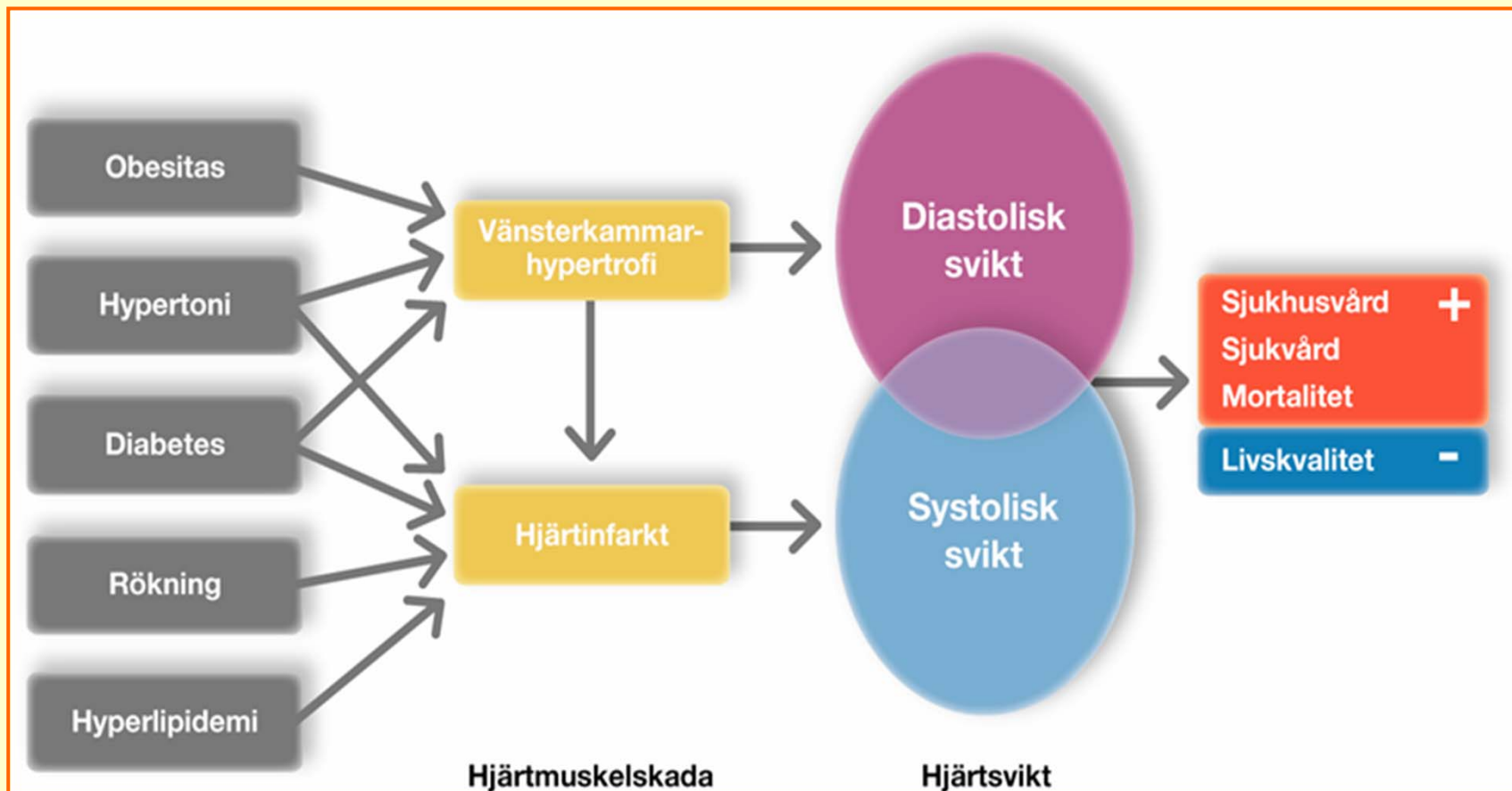
- ♥ Klaffvitium
- ♥ Kardiomyopati
- ♥ Arytmi

Ischemisk hjärtsjukdom och hypertoni beräknas stå för 70–75 % av all svikt¹.

Diagnostik och behandling av kronisk hjärtsvikt. Information från LäkeMedelsverket 1:2006.

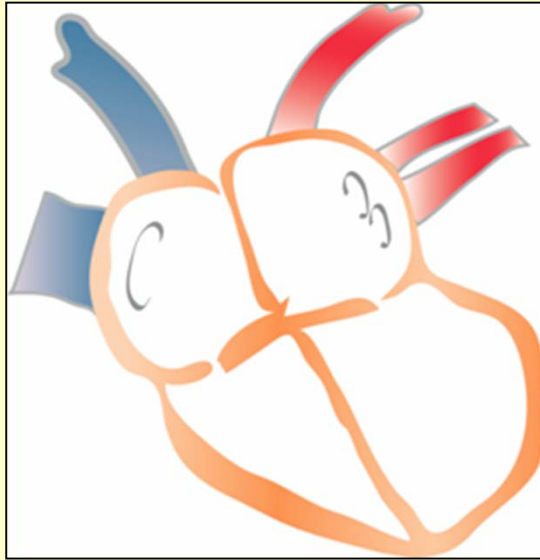
Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Folath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26(11):1115-40.

Risikfaktorer för hjärtsvikt



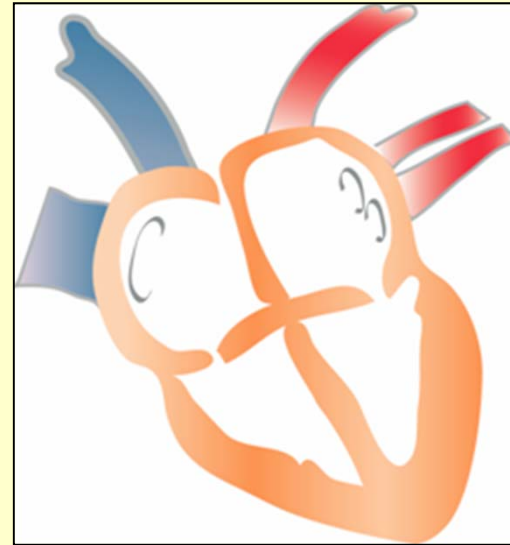
Förändringar i hjärtat vid systolisk och diastolisk hjärtsvikt

Systolisk svikt



Svaga, förtunnade hjärtväggar

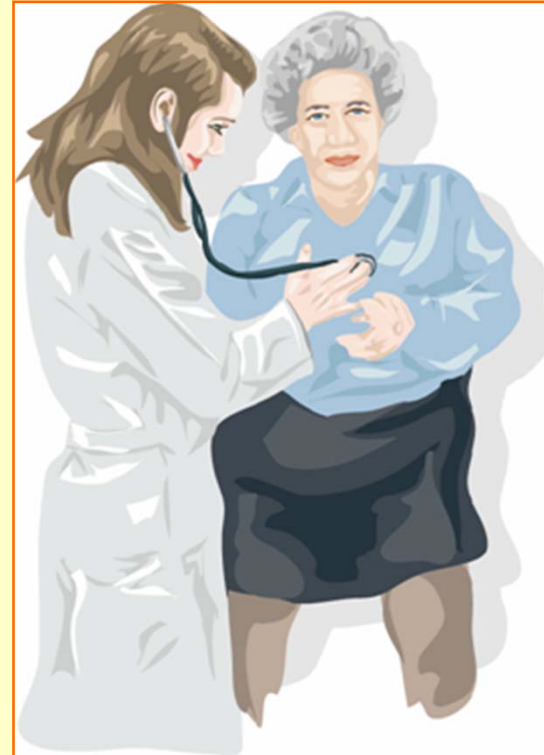
Diastolisk svikt



Stela, förtjockade hjärtväggar

Diagnostik

- ♥ Anamnes
- ♥ Klinisk undersökning
- ♥ EKG
- ♥ Laboratorieprover
- ♥ Lungröntgen
- ♥ Ekokardiografi



Laboratoriediagnostik

♥ CRP

♥ Hb

♥ Natrium

♥ Kalium

♥ Kreatinin

♥ ALAT

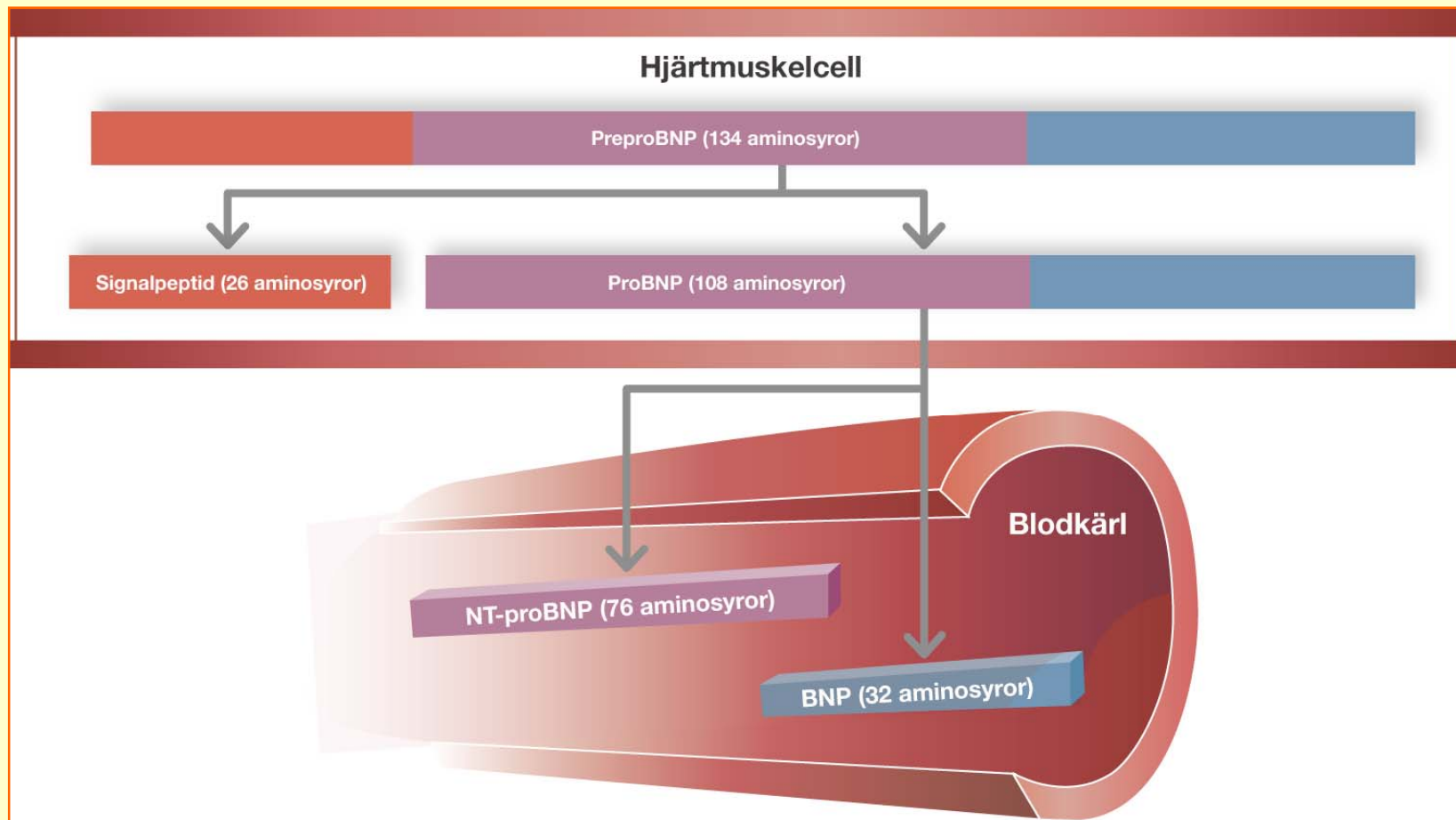
♥ TSH

♥ Glukos

♥ Natriuretiska peptider

Viktigt för att kartlägga sekundära orsaker till hjärtsvikt eller patientens symtom som är tillgängliga för behandling!

Natriuretiska peptider



Clerico A. Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: are they merely markers of cardiac disease? Clin Chem Lab Med 2002;40:752-60.

Användningsområde – natriuretiska peptider

- ♥ Diagnostik vid hjärtsvikt
- ♥ Vägledning för modifiering av hjärtsviktsbehandling
- ♥ Prognostisk faktor

Vilka faktorer utöver hjärtsviktsindikation kan stegra nivån av natriuretiska peptider?



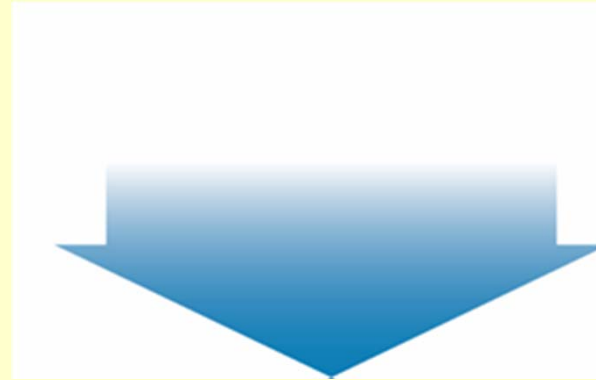
- ♥ Nedsatt njurfunktion
- ♥ Förmaksflimmer, supraventrikulära takyarytmier
- ♥ Klaffvitium
- ♥ Hjärtinfarkt
- ♥ Hög ålder
- ♥ Kvinnligt kön

Vad kan minska nivån av natriuretiska peptider?

♥ Kardiovaskulär medicinering

- ACE-hämmare
- ARB
- betablockerare
- aldosteronantagonist

♥ Obesitas



NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients

The International Collaborative of NT-pro-BNP Study

Optimal NT-proBNP cut-points for the diagnosis or exclusion of acute HF among dyspnoeic patients

Category	Optimal cut-point	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
Confirmatory ('rule in') cut-points						
< 50 years (n=184)	450 pg/mL	97	93	76	99	94
50-75 years (n=537)	900 pg/mL	90	82	83	88	85
> 75 years (n=535)	1800 pg/mL	85	73	92	55	83
Rule in, overall		90	84	88	66	85
Exclusionary ('rule out') cut-point						
All patients (n=1256)	300 pg/mL	99	60	77	98	83

Januzzi et al. EHJ 2006

NT-proBNP in 1297 patients suspected of non-acute HF

Studies on the optimal exclusion cut-point for NT-proBNP in patients *suspected* of non-acute new HF

Study	Patients (n)	Prevalence (prior chance) of HF or LV systolic dysfunction (%)	Optimal cut-point (pg/mL) ^a	NPV (%)	PPV (%)
Zaphiriou et al.	306	34	125	97	44
Nielsen et al.	345	24	93 men 144 women	97 97	57 48
Gustafsson et al.	367	9	125	99	15
Fuat et al.	279	38	150	92	48

^a To convert NT-proBNP pg/mL to pmol/L, multiply by 0.118.

LV = left ventricular; HF = heart failure; NPV = negative predictive value; PPV = positive predictive value.

BNP-diagnostiken vid hjärtsvikt

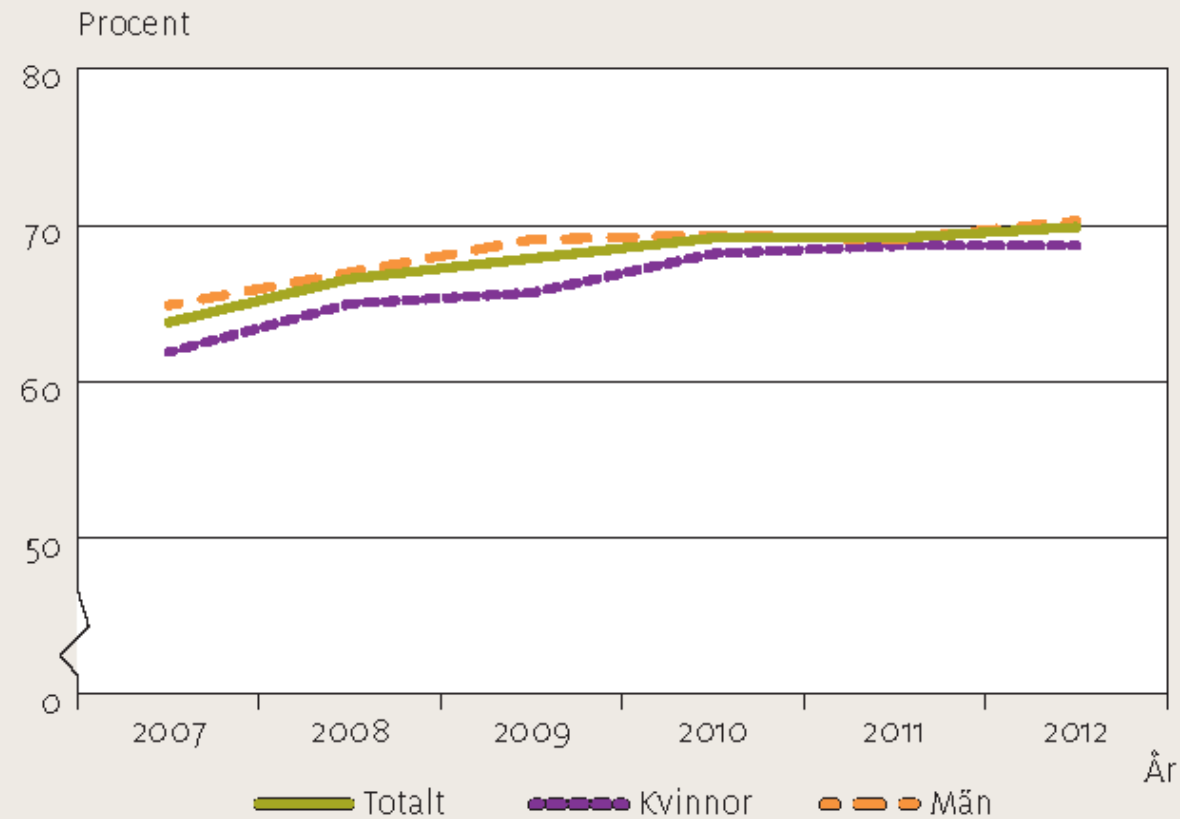


- ♥ **Normalt värde utesluter hjärtsvikt hos obehandlad patient**
- ♥ **Ett förhöjt värde är inte liktydigt med hjärtsvikt. Utred vidare.**
- ♥ **Nedsatt hjärtfunktion påvisad exempelvis med ekokardiografi krävs för diagnos**

ÖPPNA JÄMFÖRELSER 2014, CHF

SoS, LV, SKL

DIAGRAM 17C – RIKET: Andel patienter som sjukhusvårdades för hjärtsvikt under 2007–2012, och som under påföljande halvår behandlats med RAAS-hämmare och betablockerare. Åldersstandardiserade värden.

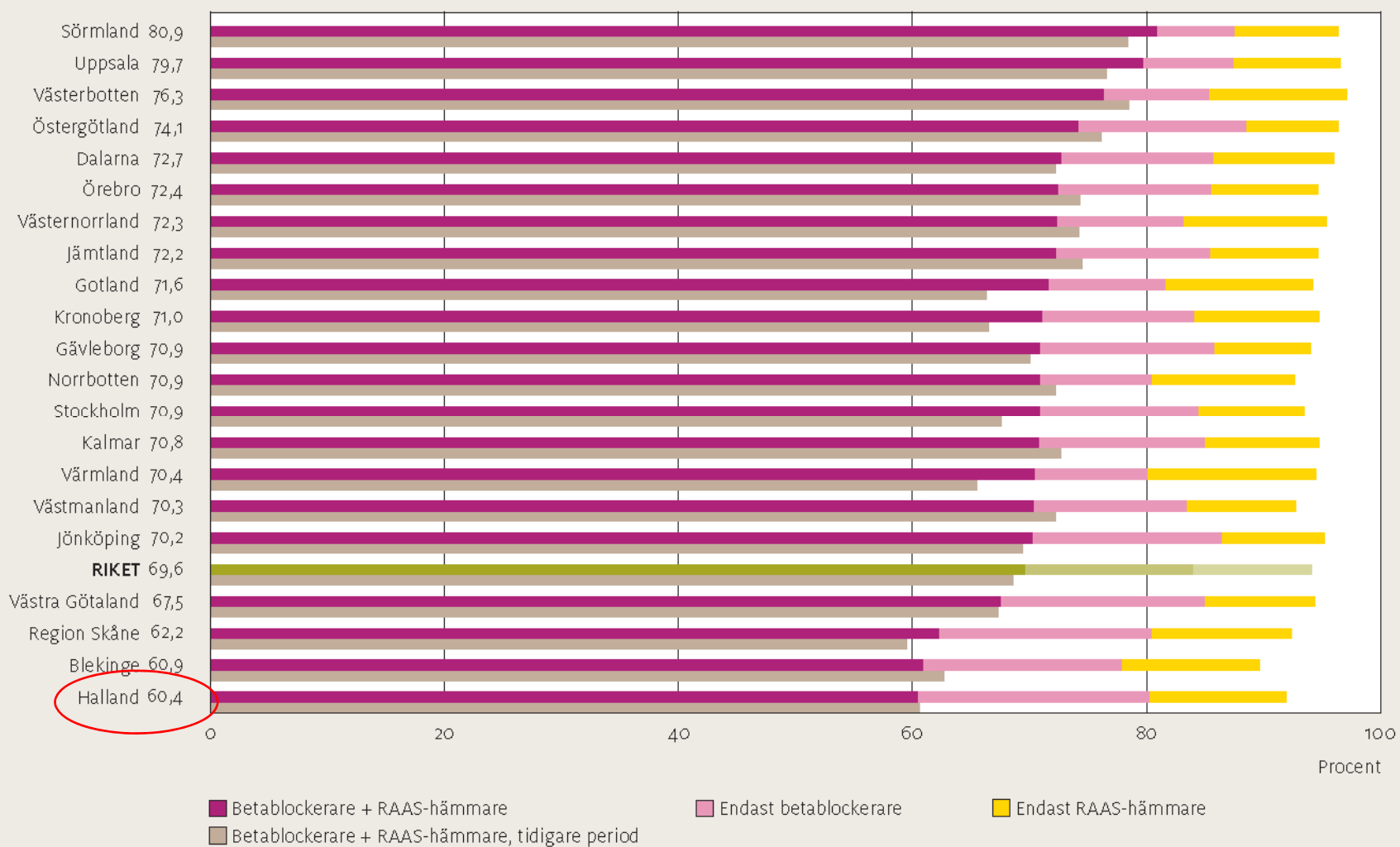


Källa: Läkemedelsregistret och Patientregistret, Socialstyrelsen

ÖPPNA JÄMFÖRELSE 2014, CHF

SoS, LV, SKL

DIAGRAM 17A – LÄN: Andel patienter som sjukhusvårdades för hjärtsvikt under 2011–2012, och som under påföljande halvår behandlats med RAAS-hämmare och betablockerare. Åldersstandardiserade värden.

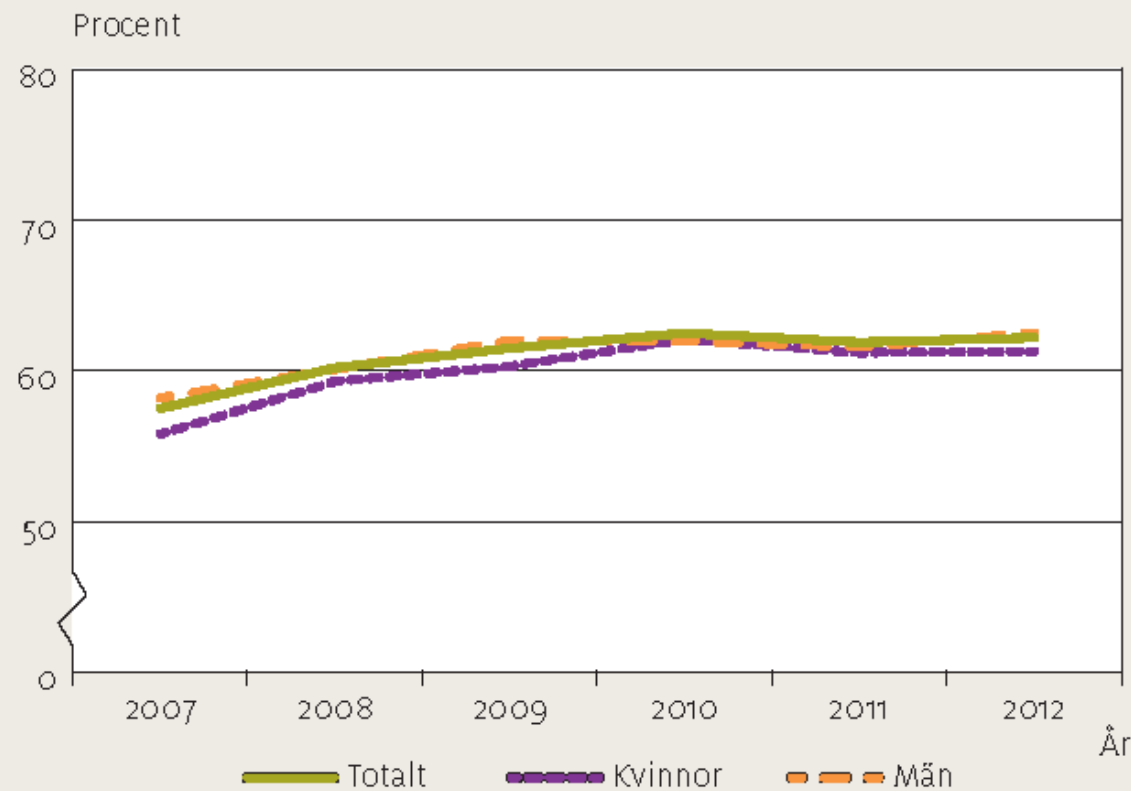


Källa: Läkemedelsregistret och Patientregistret, Socialstyrelsen.

ÖPPNA JÄMFÖRELSER 2014, CHF

SoS, LV, SKL

DIAGRAM 18C – RIKET: Andel patienter som sjukhusvårdades för hjärtsvikt under 2007–2012, och som 12–18 månader senare behandlats med RAAS-hämmare och betablockerare. Åldersstandardiserade värden.

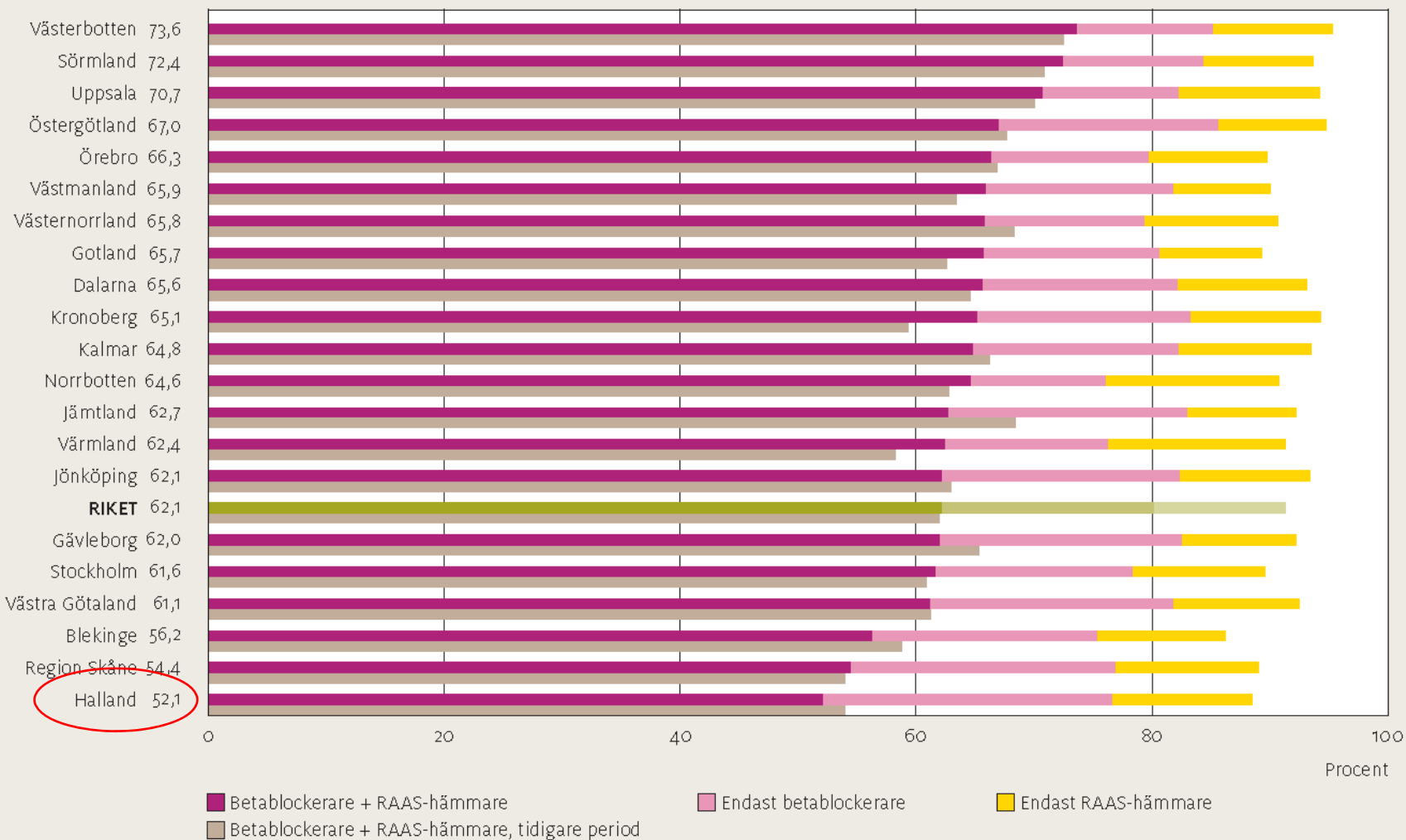


Källa: Läkemedelsregistret och Patientregistret, Socialstyrelsen

ÖPPNA JÄMFÖRELSE 2014, CHF

SoS, LV, SKL

DIAGRAM 18A – LÄN: Andel patienter som sjukhusvårdades för hjärtsvikt under 2011–2012, och som 12–18 månader senare behandlats med RAAS-hämmare och betablockerare. Åldersstandardiserade värden.

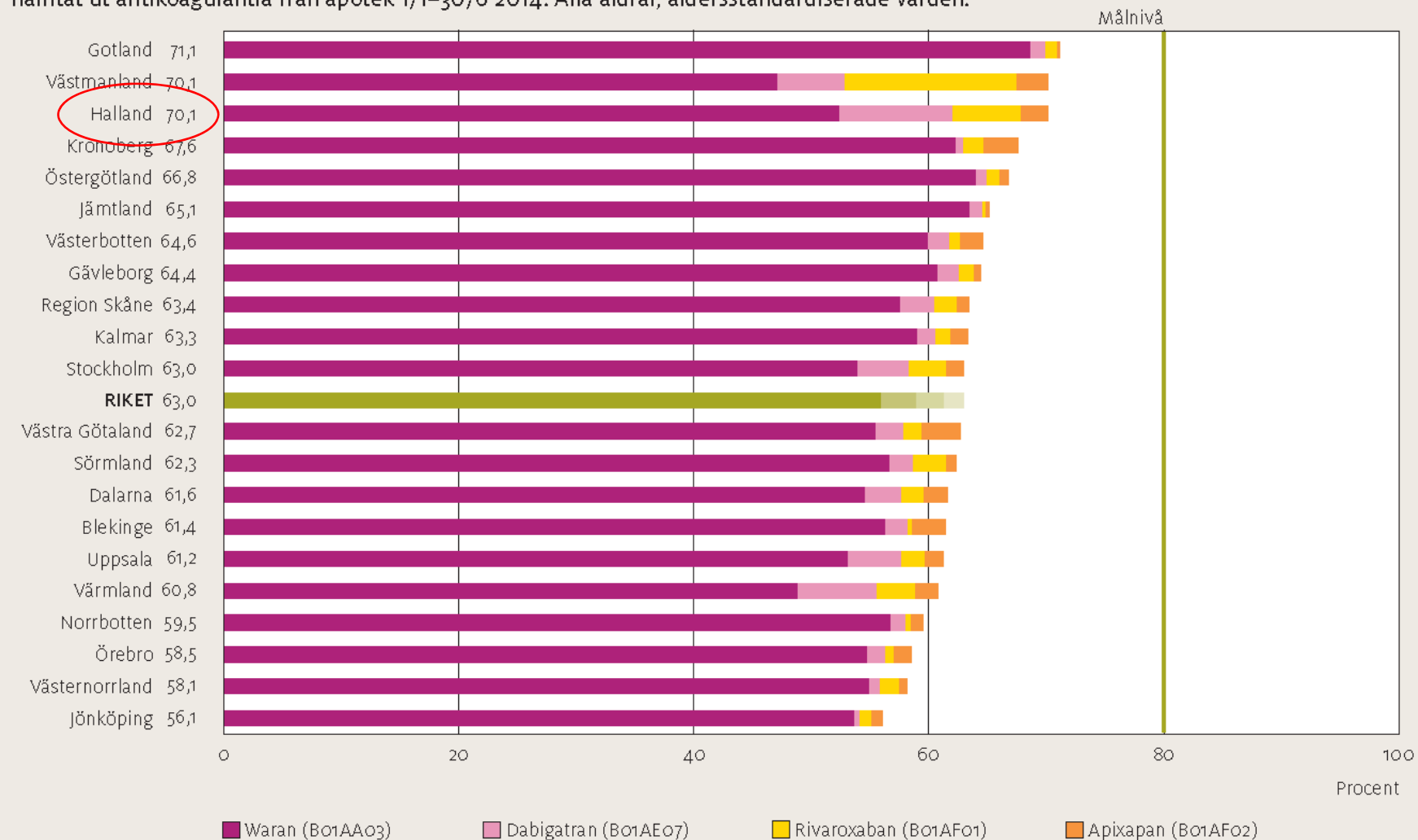


Källa: Läkemedelsregistret och Patientregistret, Socialstyrelsen.

ÖPPNA JÄMFÖRELSER 2014, Ff

SoS, LV, SKL

DIAGRAM 19A – LÄN: Andel patienter som sjukhusvårdats med förmaksflimmer och riskfaktor för stroke under 2011–2013, och som hämtat ut antikoagulantia från apotek 1/1–30/6 2014. Alla åldrar, åldersstandardiserade värden.



Källa: Läkemedelsregistret och Patientregistret, Socialstyrelsen.

ÖPPNA JÄMFÖRELSER 2014, Ff

SoS, LV, SKL

DIAGRAM 20A – LÄN: Andel patienter med förmaksflimmer som sjukhusvårdats för stroke under 2011–2012, och som 12–18 månader senare behandlats med antikoagulantia. Avser patienter 55–79år. Åldersstandardiserade värden



Källa: Läkemedelsregistret och Patientregistret, Socialstyrelsen.

ÖPPNA JÄMFÖRELSER 2014, IHD

SoS, LV, SKL

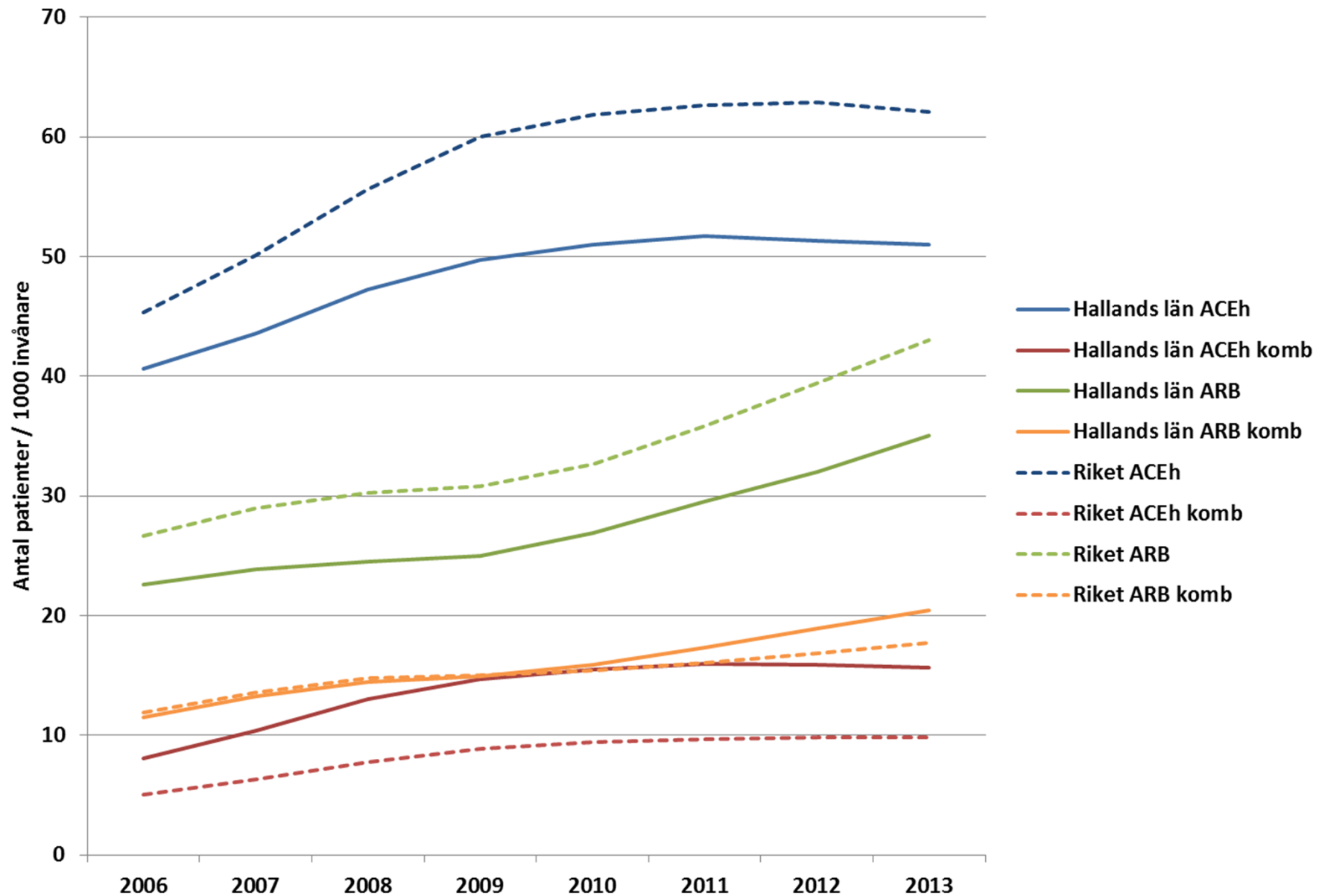
DIAGRAM 21B – MÄN/KVINNOR: Andel patienter som vårdats för hjärtinfarkt under 2011–2012, och som 12–18 månader senare behandlats med blodfettsänkande behandling. Avser personer under 80 år. Åldersstandardiserade värden.



Källa: Läkemedelsregistret och Patientregistret, Socialstyrelsen.

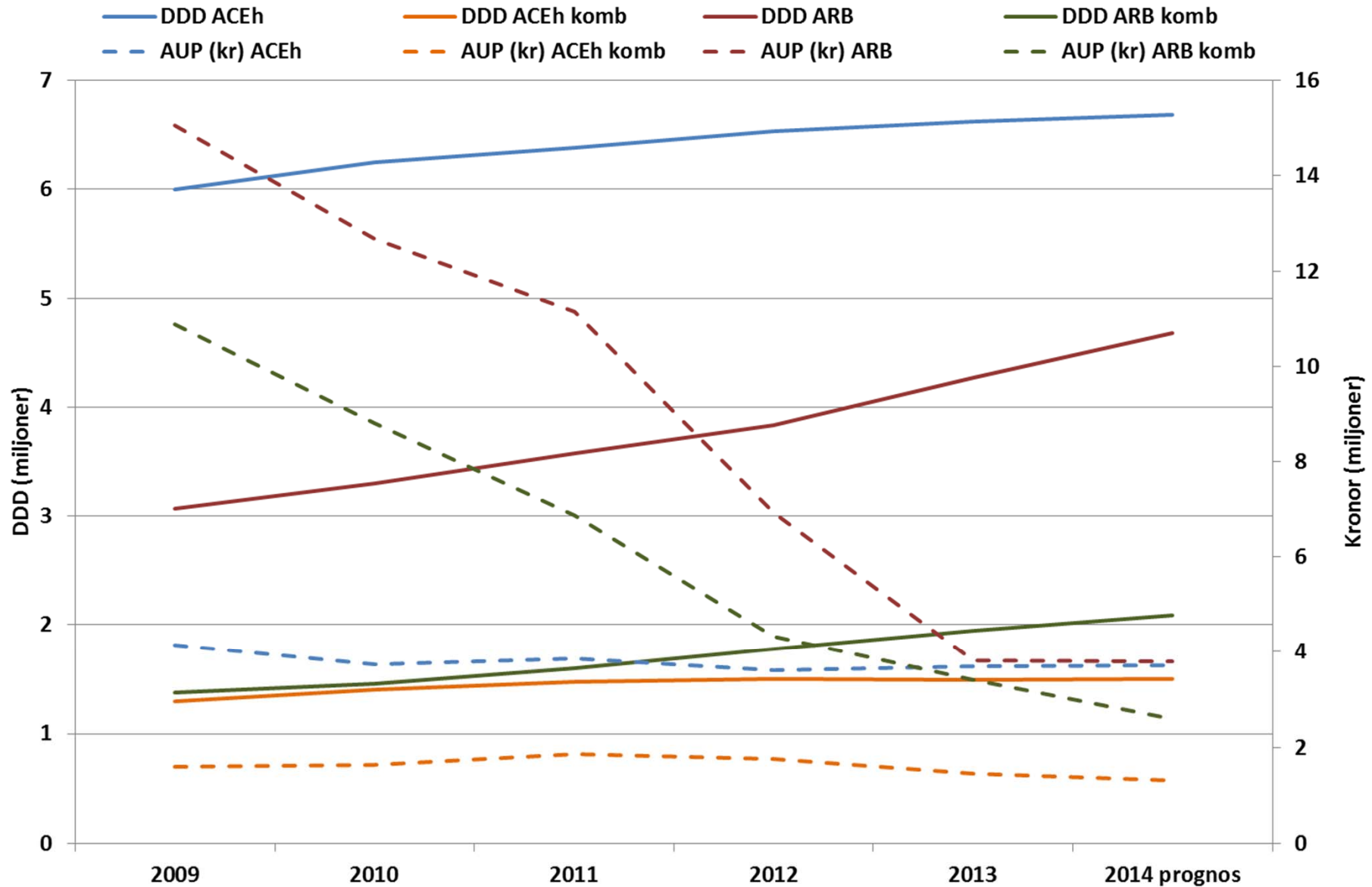
Antal patienter/1000 invånare RAAS-hämmare Halland vs Riket.

Källa: Socialstyrelsen



Användning av RAAS-hämmare i Halland, DDD och Kronor

källa: Concise



European journal of heart failure and pocket version



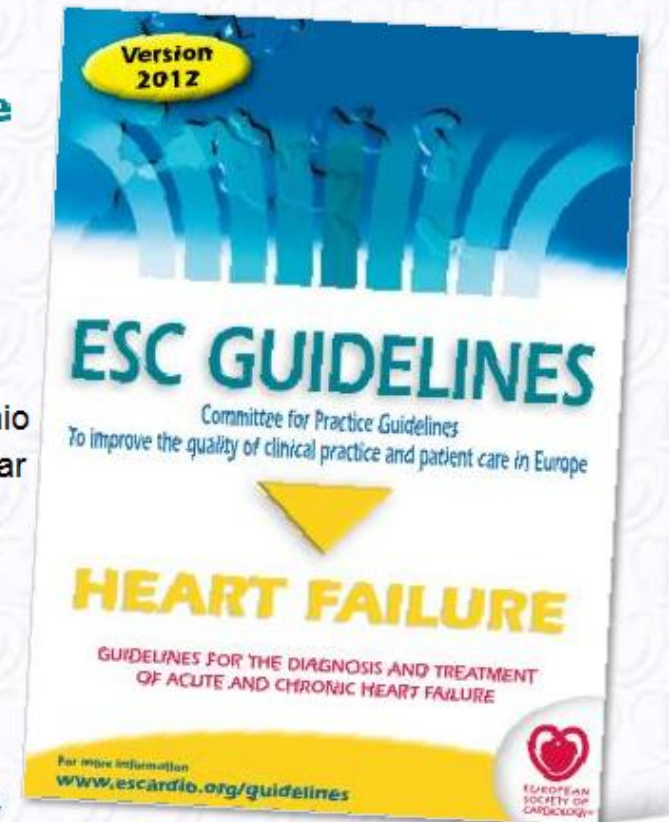
European Heart Journal (2012) 14, 803-869
doi:10.1093/eurheartj/ehs105

ESC GUIDELINES

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012

The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Authors/Task Force Members: John J.V. McMurray (Chairperson) (UK), Stamatis Adamopoulos (Greece), Stefan D. Anker (Germany), Angelo Auricchio (Switzerland), Michael Böhm (Germany), Kenneth Dickstein (Norway), Volkmar Falk (Switzerland), Gerasimos Filippatos (Greece), Cândida Fonseca (Portugal), Miguel Angel Gomez-Sanchez (Spain), Tiny Jaarsma (Sweden), Lars Køber (Denmark), Gregory Y.H. Lip (UK), Aldo Pietro Maggioni (Italy), Alexander Parkhomenko (Ukraine), Burkert M. Pieske (Austria), Bogdan A. Popescu (Romania), Per K. Rønnevik (Norway), Frans H. Rutten (The Netherlands), Juerg Schwiter (Switzerland), Petar Seferovic (Serbia), Janina Stepinska (Poland), Pedro T. Trindade (Switzerland), Adriaan A. Voors (The Netherlands), Faiez Zannad (France), Andreas Zeiher (Germany).



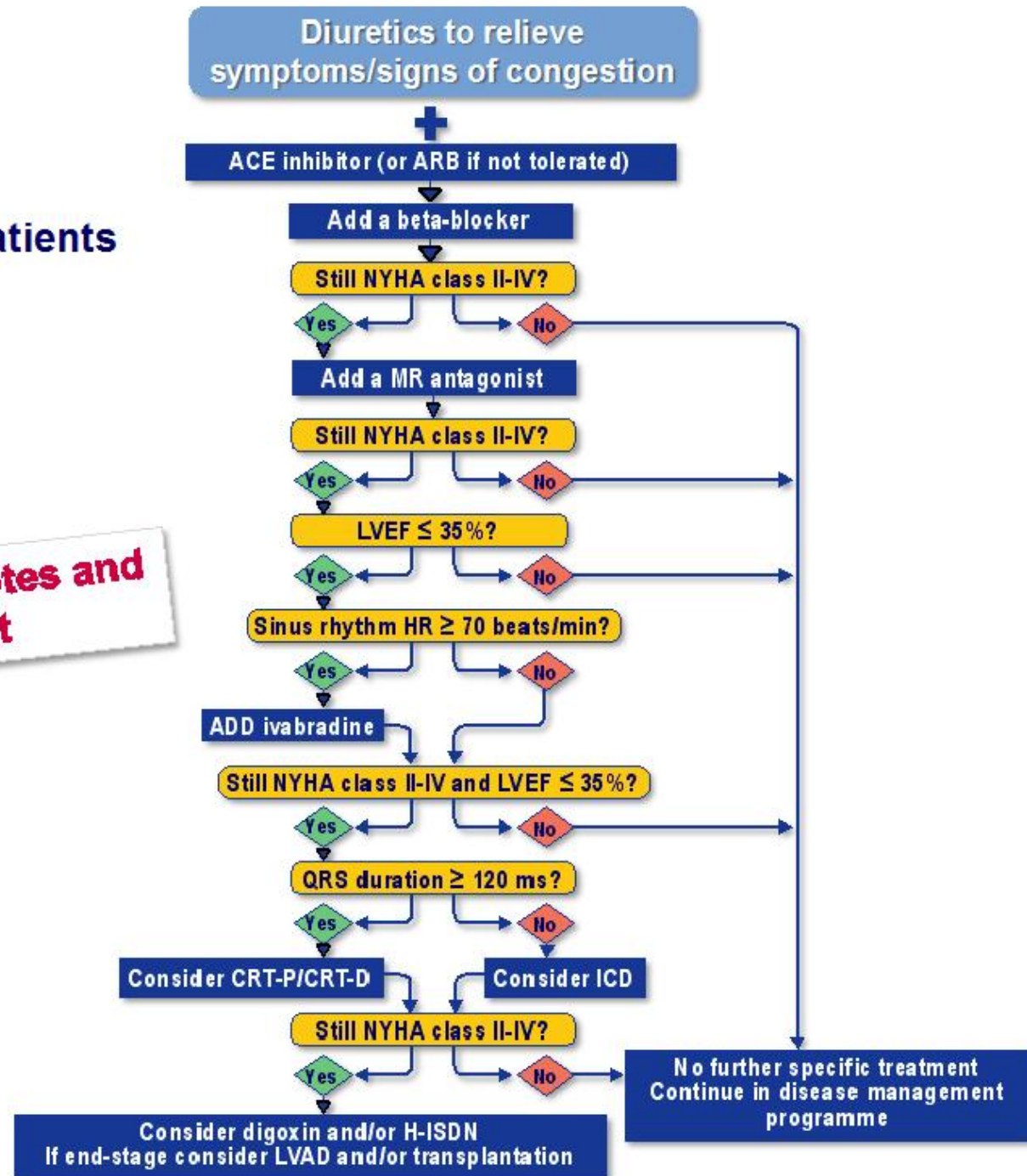
www.escardio.org/guidelines

European Heart Journal (2012) 33, 1787-1847
European Journal of Heart Failure (2012) 14, 803-869

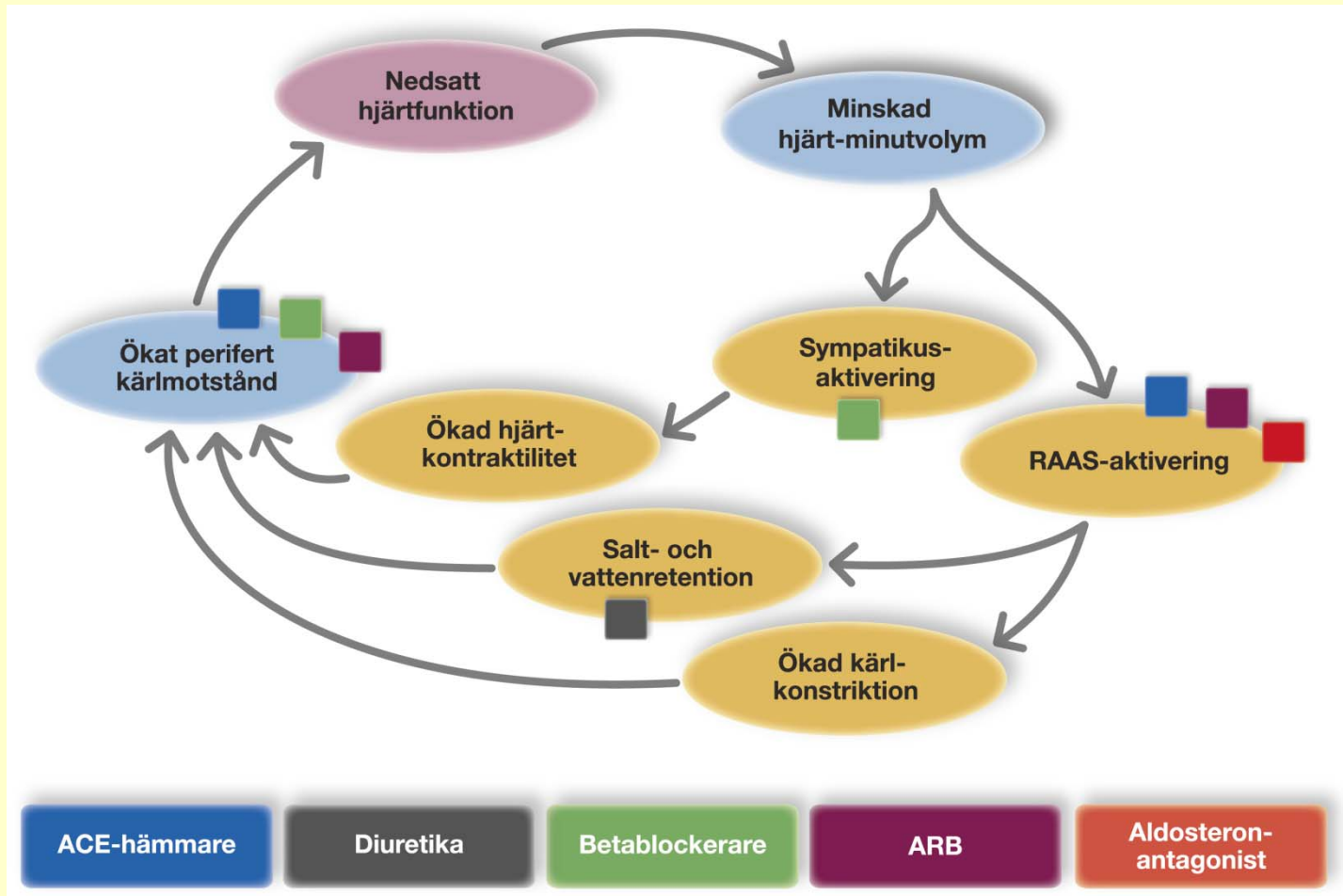


Treatment options for patients with chronic HFrEF (NYHA class II-IV)

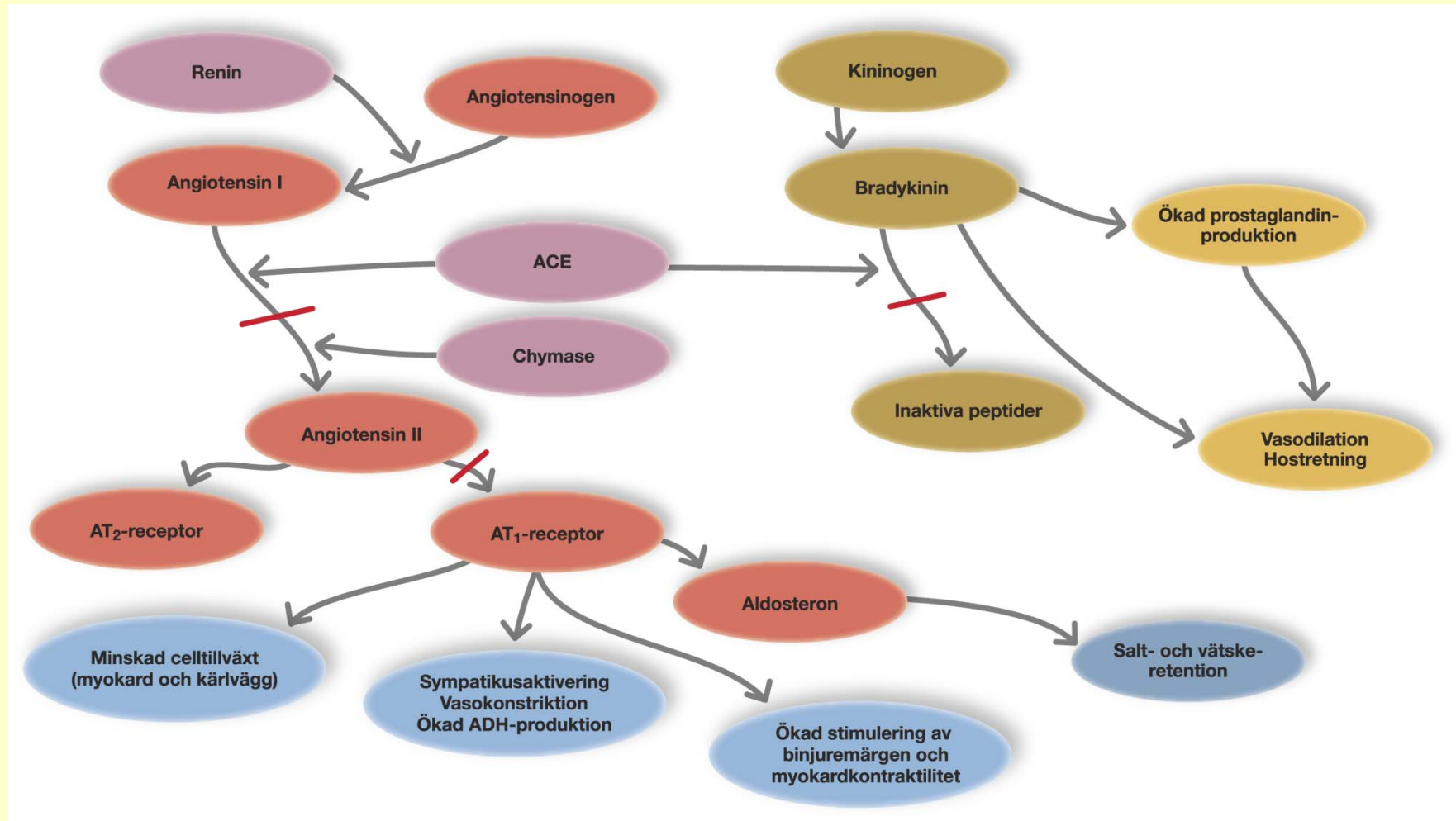
Please read the footnotes and the accompanying text

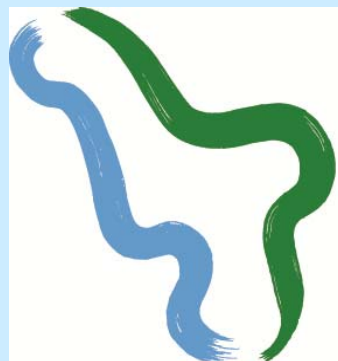


Patofysiologi



Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systemet (RAAS)





Region Halland
Läkemedelskommittén

TERAPIREKOMMENDATIONER 2015

- **Hjärtsvikt – riktlinjer för sjuksköterskebaserad mottagning** (150622)

- [Introduktion](#)
- [Etiologi](#)
- [Symtom och kliniska fynd](#)
- [Funktionsbedömning](#)
- [Diagnostik](#)
- [Icke-farmakologisk behandling](#)
- [Farmakologisk behandling](#)
- [Sjuksköterskebaserad hjärtsviktsmottagning](#)
- [Ämnen vid undervisning och information till patienter med hjärtsvikt](#)
- [Behandling med ACE-hämmare](#)
- [Behandling med Beta-blockerare](#)
- [Behandling med aldosteronantagonister](#)
- [Behandling med angiotensin II-receptor-blockerare \(ARB\)](#)
- [Behandling med diuretika](#)
- [Uppdaterat från föregående version](#)

Initial pharmacological therapy

Diuretics to relieve symptoms/signs of congestion

+

ACE inhibitor (or ARB if not tolerated)

Add a beta-blocker

Still NYHA class II-IV?

Yes

No

Add a MR antagonist

Still NYHA class II-IV?

Yes

No

ACE-hämmares positiva effekter (vid optimal dosering!)

♥ Ger förbättrad

- överlevnad
- arbetsförmåga
- vänsterkammarmfunktion

♥ Ger minskad

- hospitalisering
- hjärtsviktssymtom
- vänsterkammarmodulering

The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative north Scandinavian enalapril survival study. N Engl J Med 1987;316:1429-35.

The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325: 293-302.

The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993;342:821-8.

ACE-hämmare

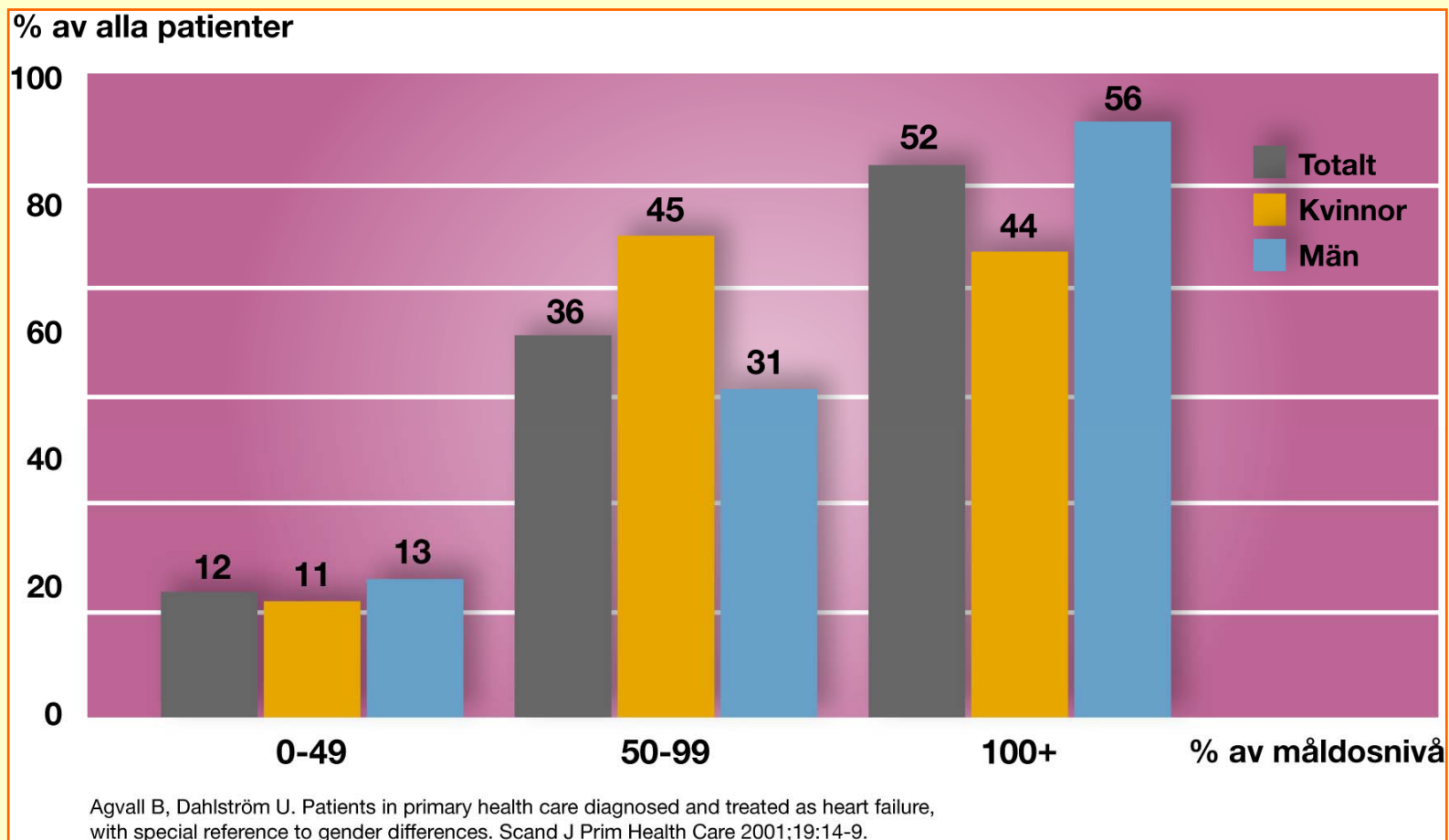
- ♥ Förstahandsmedel vid nedsatt vänsterkammarmfunktion
- ♥ Motverkar neuroendokrina aktiveringen
- ♥ Central kärldilatation
- ♥ Perifer kärldilatation

Biverkningar

- ♥ Hosta
- ♥ Hypotension
- ♥ Renal insufficiens, kreatininstegring
- ♥ Hyperkalemi
- ♥ Angioödem

<u>Läkemedel</u>	<u>Startdos</u>	<u>Måldos</u>
Enalapril	2,5 - 5,0 mg x 1	10 mg x 2
Ramipril	1,25 mg x 1	5 mg x 2 alt. 10 mg x 1

Dosnivåer för ACE-hämmare



”Lathund” för ACE-hämmarbehandling

1. Verifiera nedsatt hjärtfunktion och ev klaffvitier med t ex ekokardiografi
2. Se över behovet av diuretika och kärldilatation
3. Undvik att överbehandla med diuretika
4. Starta med låg dos
5. Starta förslagsvis behandlingen med kvällsdos
6. Undvik kalium-sparande behandling i början
7. Avsluta behandlingen vid försämrad njurfunktion
8. Uppmärksamhet vid dehydrering (t.ex. diarré, hög feber). Extra kontroll av njurfunktion och K-värde. Ev. tillfällig dosminskning
9. Undvik behandling med NSAID och coxiber
10. Kontrollera blodtryck, kreatinin och elektrolyter vid doshöjning varje 1-2 veckor, sedan var 3-6 månad

Betablockerare

- ♥ Reducerar dödligheten
- ♥ Reducerar hospitaliseringen
- ♥ Färre försämringar i hjärtsvikt
- ♥ Ökar livskvaliteten
- ♥ Ökar funktionsförmågan

♥ Indikation

vid mild, måttlig eller uttalad hjärtsvikt (NYHA-klass II-IV)
även vid asymtomatisk hjärtsvikt efter hjärtinfarkt (NYHA-klass I-IV)
används utöver ACE-hämmare

♥ Kontraindikation

astma bronkiale
symtomgivande bradykardi eller hypotension

<u>Läkemedel</u>	<u>Startdos</u>	<u>Måldos</u>
Metoprolol succ.	12,5 - 25 mg x 1	200 mg x 1
Bisoprolol	1,25 - 2.5 mg x 1	10 mg x 1
Carvedilol	3,125 - 6.25 mg x 2	25-50 mg x 2

ARB (angiotensin II-receptorblockerare)

♥ ARB vs placebo

- minskar sjukhusinläggningar
- minskar sjukligheten
- minskar dödligheten

♥ ARB vs ACE-hämmare

- likvärdiga effekter

♥ Indikation

andrahandsmedel vid hjärtsvikt
används vid intolerans av
ACE-hämmare

<u>Läkemedel</u>	<u>Startdos</u>	<u>Måldos</u>
Candesartan	4-8 mg x 1	32 mg x 1
Valsartan	20-40 mg x 2	160 mg x 2
Losartan	25-50 mg x 1	100 (ev. 150) mg x 1

Aldosteronantagonister

- ♥ Reducerar sjukligheten och ökar hospitaliseringen
- ♥ Reducerar dödligheten
- ♥ Ökar funktionsnivån
- ♥ Minskar kärl- och hjärtmuskelfibros
- ♥ Minskar sympatikusaktivering och inhibering av parasympatikus
- ♥ Förhindrar kalium- och magnesiumutarmning

<u>Läkemedel</u>	<u>Startdos</u>	<u>Måldos</u>
Spironolakton (förstahandsmedel)	25 mg x 1	25-50 mg x 1
Eplerenon (postinfarktsvikt)	25 mg x 1	25-50 mg x 1

”Lathund” för behandling med aldosteronantagonist

- ♥ Patient med svår hjärtsvikt med NYHA II-IV trots behandling med ACE-hämmare och diuretika
- ♥ Kontrollera kreatinin (<250 mikromol/l)
- ♥ Kontrollera kalium (<5,0 mmol/l)
- ♥ Lägg till låg dos aldosteronantagonist (spironolakton 12,5–25 mg per dygn)
- ♥ Kontroll av kreatinin och kalium efter 4–6 dagar
- ♥ Om kalium går >5 mmol/l bör dosen halveras och om kalium >5,5 mmol/l avslutas behandlingen

Fritt efter: Diagnostik och behandling av kronisk hjärtsvikt. Information från Läkemedelsverket 1:2006.

Diuretika

♥ Indikation

- symtomgivande hjärtsvikt (NYHA II-IV)
- vätskeretention

Loop-diuretika

Tiaziddiuretika

♥ Kan administreras

- intravenöst (intramuskulärt)
- peroralt
 - reguljärt
 - slow-release

♥ Snabbt insättande effekt

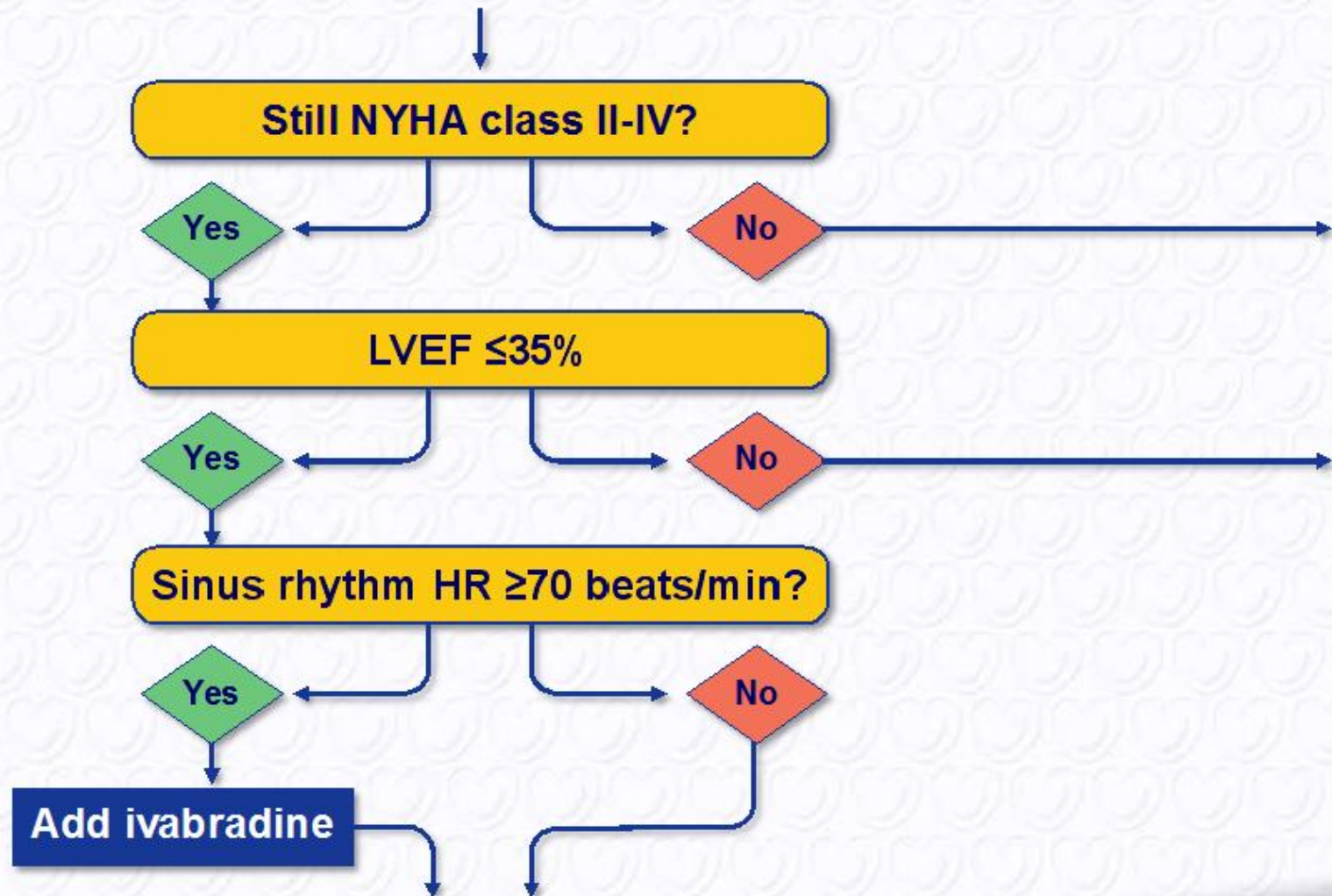
♥ Monitoreringsmöjligheter

Läkemedel	dosering
Furosemid	40-80 (160) mg/dygn
Hydroklortiazid	25-50 (100) mg/dygn
Bendroflumetazid	2,5 – 10 mg/dygn

Övriga farmaka

- ♥ **Digitalis**
- ♥ **Metolazone**
- ♥ **Levosimendan (Simdax®)**
- ♥ **Ivabradin (Procoralan®)**
- ♥ **Neprolysin (FDA-godkänt)**

Pharmacological therapy – Next step



Ivabradine

Recommendations	Class	Level
Ivabradine		
Should be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients in sinus rhythm with an EF $\leq 35\%$, a heart rate remaining ≥ 70 beats per minute, and persisting symptoms (NYHA class II–IV) despite treatment with an evidence-based dose of beta-blocker (or maximum tolerated dose below that), ACE inhibitor (or ARB), and an MRA (or ARB).	IIa	B

Caveat about EMA labelling: ≥ 75 b.p.m.



Systolic **H**ear failure treatment with
the **If** inhibitor ivabradine **T**rial

Michel Komajda and Karl Swedberg

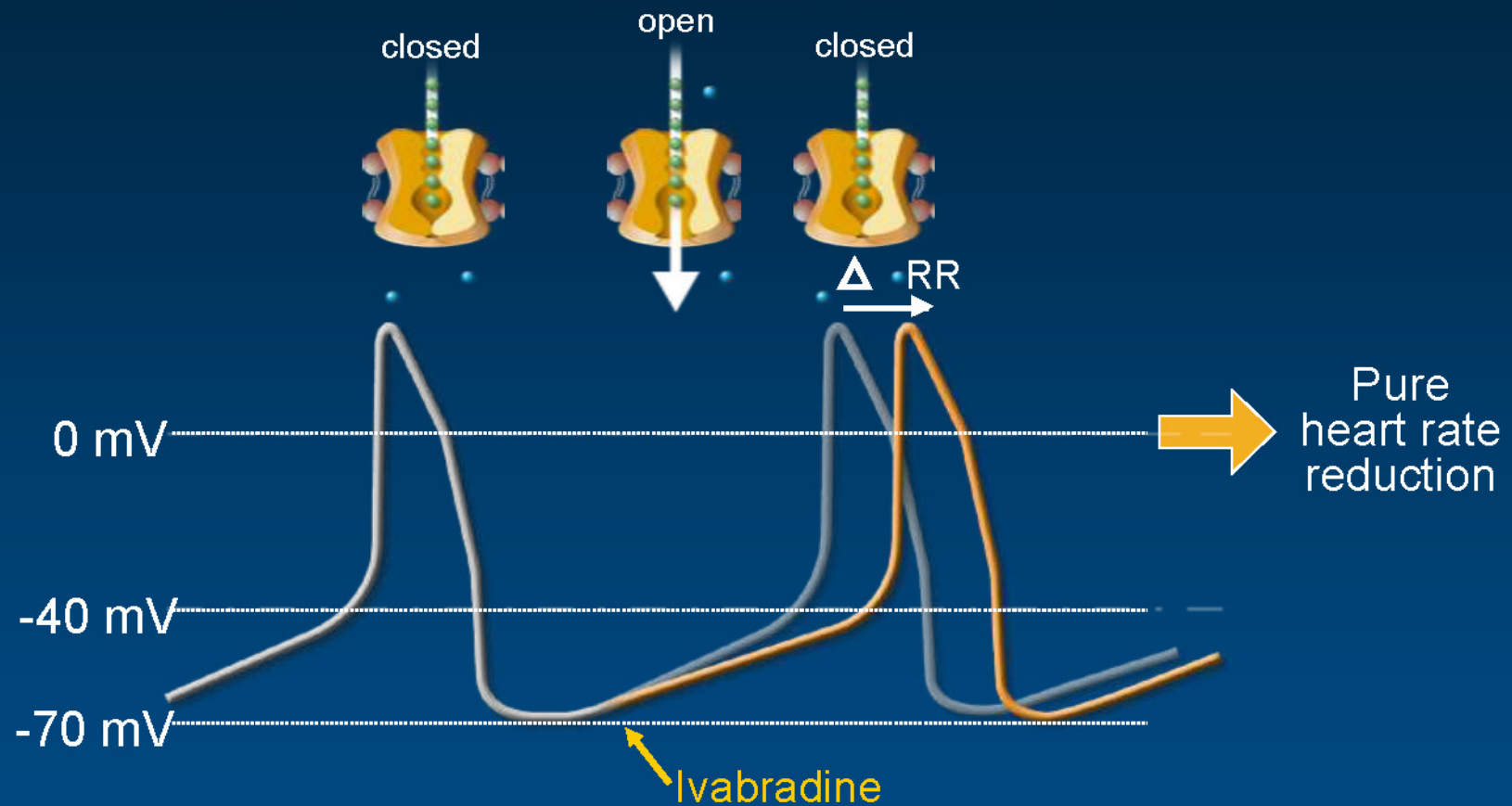
on behalf of the **SHIfT** Investigators



Background

- Elevated heart rate is associated with poor outcome in a number of cardiovascular conditions including heart failure
- Heart rate remains elevated in many heart failure patients despite treatment by beta-blockers
- Ivabradine is a novel heart rate-lowering agent acting by inhibiting the I_f current in the sino-atrial node
- We hypothesized that the addition of ivabradine to recommended therapy would be beneficial in heart failure patients with elevated heart rate

Ivabradine: pure heart rate reduction



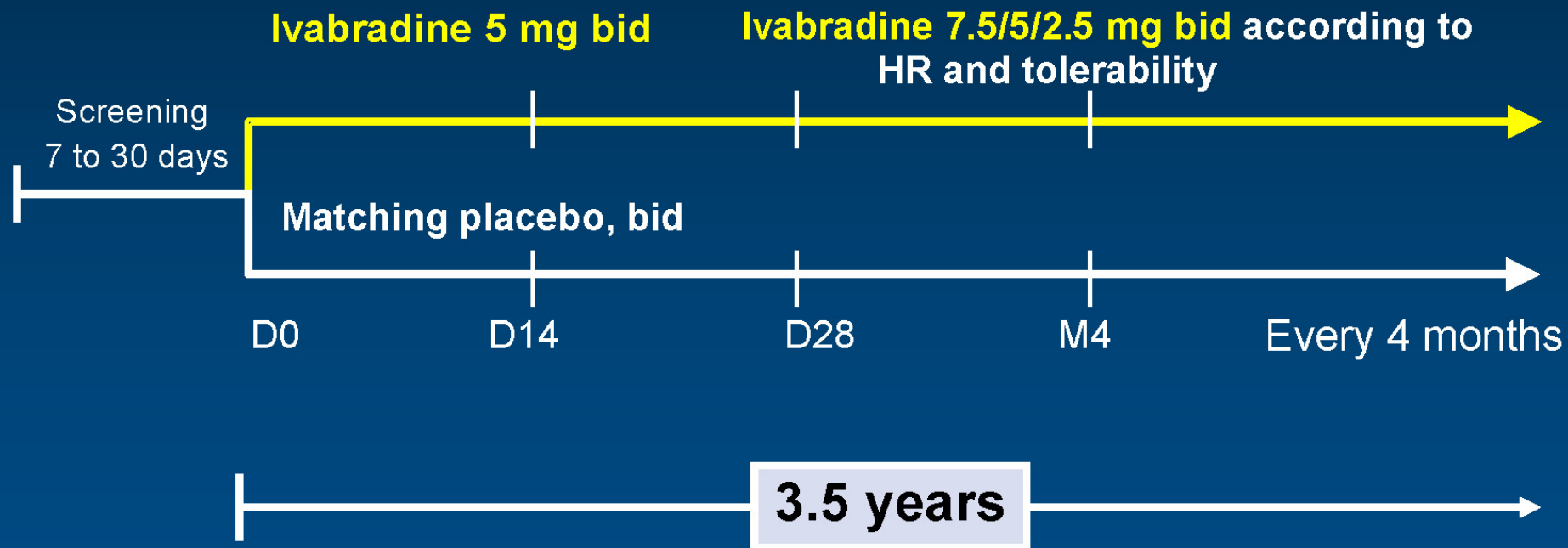
I_f inhibition reduces the diastolic depolarization slope, thereby lowering heart rate



Primary objective

To evaluate whether the I_f inhibitor ivabradine improves cardiovascular outcomes in patients with

1. Moderate to severe chronic heart failure
2. Left ventricular ejection fraction $\leq 35\%$
3. Heart rate ≥ 70 bpm and
4. Recommended therapy





Study endpoints

Primary composite endpoint

- Cardiovascular death
- Hospitalisation for worsening heart failure

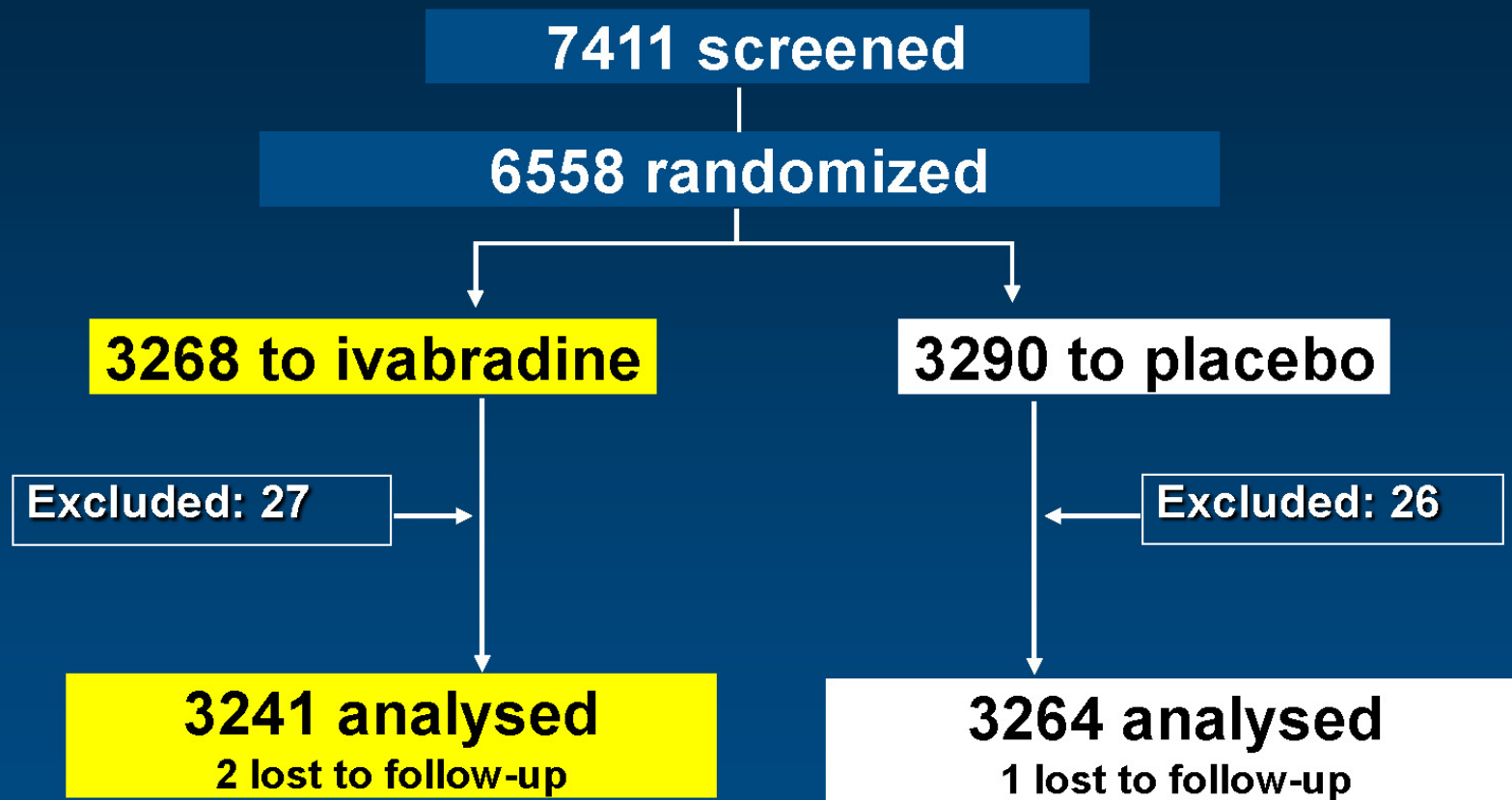
Other endpoints

- All-cause / CV / HF death
- All-cause / CV / HF hospitalisation
- Composite of CV death, hospitalisation for HF or non-fatal MI
- NYHA class / Patient & Physician Global Assessment

In total population and in patients with at least 50% target dose of beta-blockers



Patients and follow-up



Median study duration: 22.9 months; maximum: 41.7 months



Baseline characteristics

	Ivabradine	Placebo
	3241	3264
Mean age, y	60.7	60.1
Male, %	76	77
Ischaemic aetiology, %	68	67
NYHA II, %	49	49
NYHA III/IV, %	51	51
Previous MI, %	56	56
Diabetes, %	30	31
Hypertension, %	67	66



Baseline characteristics

	Ivabradine	Placebo
	3241	3264
Mean heart rate, bpm	80	80
Mean LVEF, %	29	29
Mean SBP, mm Hg	122	121
Mean DBP, mm Hg	76	76
eGFR, mL/min/1.73 m ²	75	75

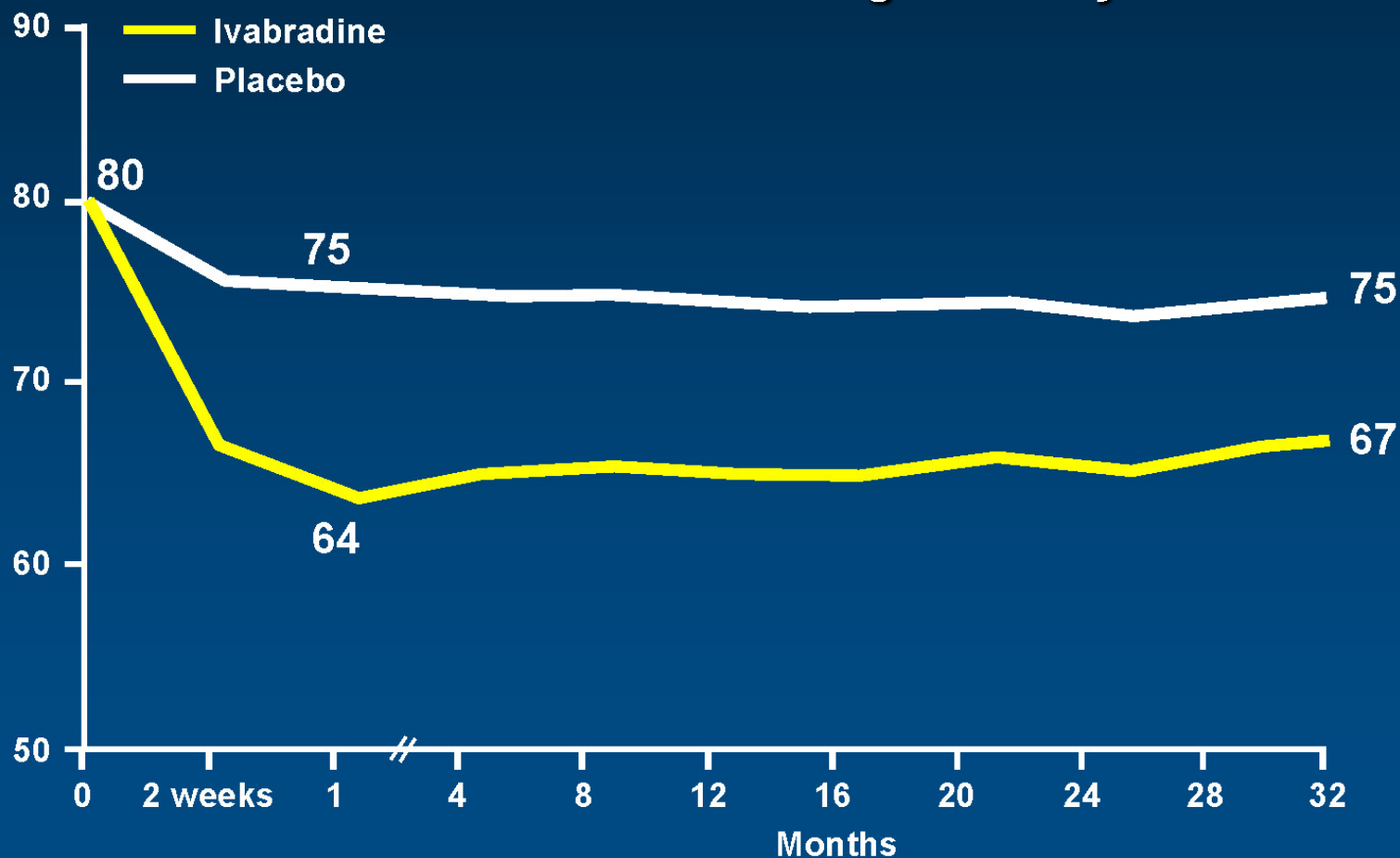


Mean heart rate reduction

Mean ivabradine dose: 6.4 mg bid at 1 month

6.5 mg bid at 1 year

Heart rate (bpm)



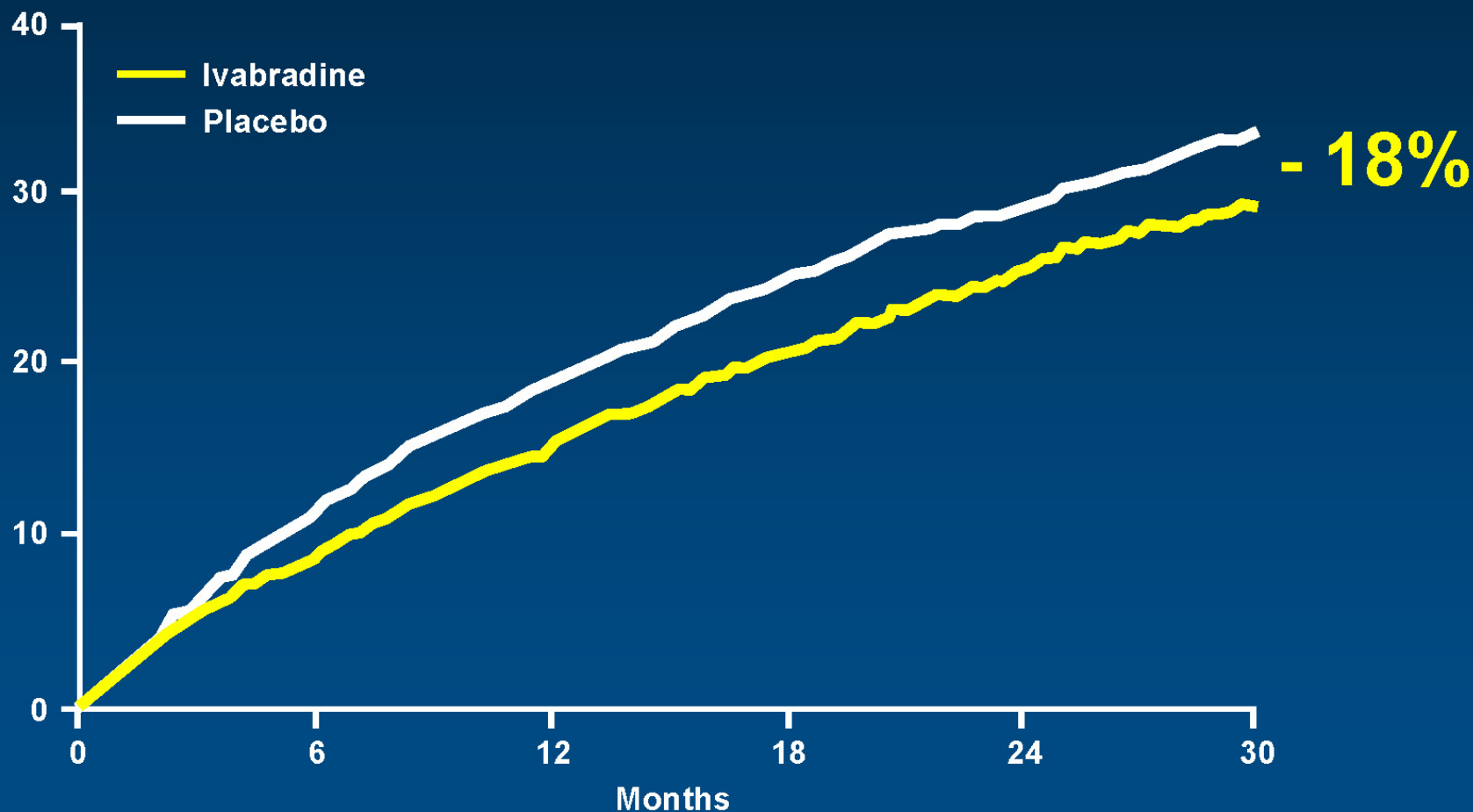


Primary composite endpoint

Ivabradine n=793 (14.5%PY) Placebo n=937 (17.7%PY)

HR = 0.82 [95% CI 0.75-0.90] $p < 0.0001$

Cumulative frequency (%)





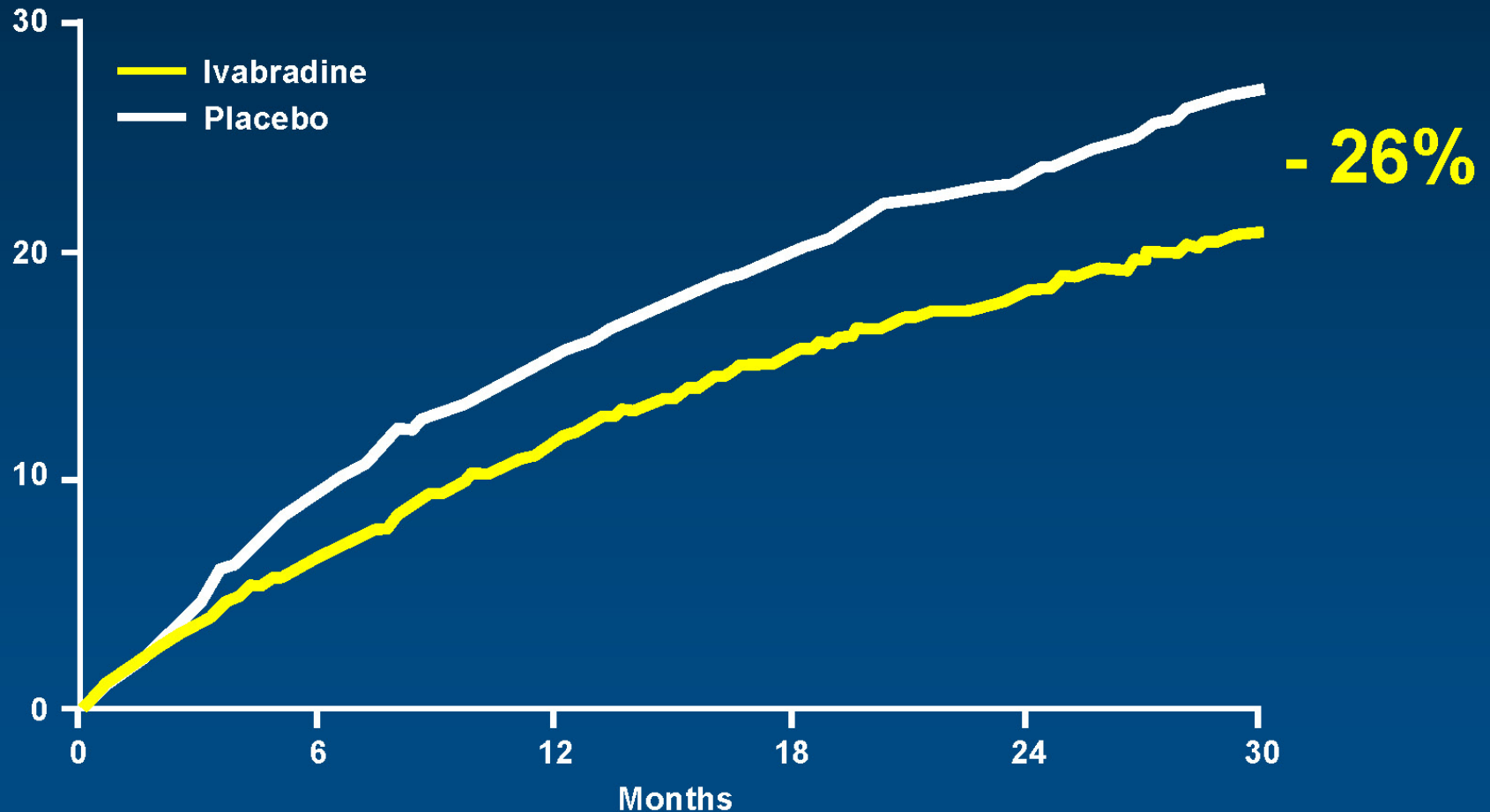
Hospitalisation for heart failure

Ivabradine n=514 (9.4%PY)

Placebo n=672 (12.7%PY)

HR = 0.74 [95% CI 0.66-0.83] $p < 0.0001$

Cumulative frequency (%)





Cardiovascular death

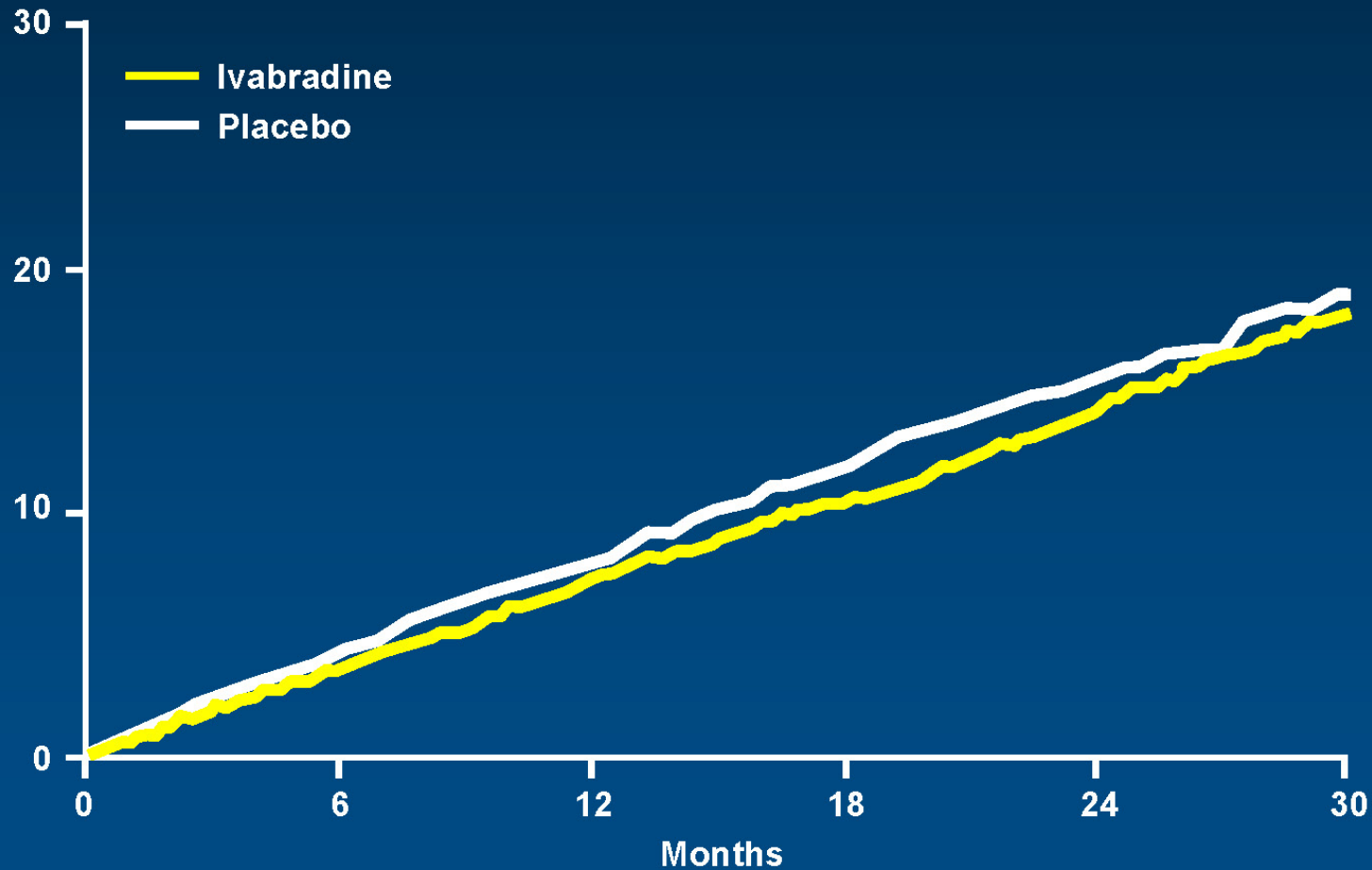
Ivabradine n=449 (7.5%PY)

Placebo n=491 (8.3%PY)

HR = 0.91

p=0.128

Cumulative frequency (%)





Conclusion

- Heart failure with systolic dysfunction and elevated heart rate is associated with poor outcomes (primary composite endpoint in the placebo group is 18%/year)
- Ivabradine reduced CV mortality or heart failure hospitalisation by 18% ($p < 0.0001$). The absolute risk reduction was 4.2%
- This beneficial effect was mainly driven by a favourable effect on HF death/hospitalisation (RRR 26%)
- Overall, treatment with ivabradine was safe and well tolerated

- The addition of ivabradine to recommended therapy significantly reduces death and hospitalisations related to heart failure in patients with heart rate ≥ 70 bpm
- The NNT for 1 year to prevent ...
 - ✓ One primary endpoint is 26
 - ✓ One hospitalisation for heart failure is 27

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 11, 2014

VOL. 371 NO. 11

Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril
in Heart Failure

John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D.,
Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D.,
Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D.,
for the PARADIGM-HF Investigators and Committees*

PARADIGM-HF

BACKGROUND

We compared the angiotensin receptor–neprilysin inhibitor LCZ696 with enalapril in patients who had heart failure with a reduced ejection fraction. In previous studies, enalapril improved survival in such patients.

METHODS

In this double-blind trial, we randomly assigned 8442 patients with class II, III, or IV heart failure and an ejection fraction of 40% or less to receive either LCZ696 (at a dose of 200 mg twice daily) or enalapril (at a dose of 10 mg twice daily), in addition to recommended therapy. The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure, but the trial was designed to detect a difference in the rates of death from cardiovascular causes.

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	LCZ696 (N=4187)	Enalapril (N=4212)
Age — yr	63.8±11.5	63.8±11.3
Female sex — no. (%)	879 (21.0)	953 (22.6)
Race or ethnic group — no. (%) [†]		
White	2763 (66.0)	2781 (66.0)
Black	213 (5.1)	215 (5.1)
Asian	759 (18.1)	750 (17.8)
Other	452 (10.8)	466 (11.1)
Region — no. (%)		
North America	310 (7.4)	292 (6.9)
Latin America	713 (17.0)	720 (17.1)
Western Europe and other [‡]	1026 (24.5)	1025 (24.3)
Central Europe	1393 (33.3)	1433 (34.0)
Asia-Pacific	745 (17.8)	742 (17.6)
Systolic blood pressure — mm Hg	122±15	121±15
Heart rate — beats/min	72±12	73±12
Body-mass index [§]	28.1±5.5	28.2±5.5
Serum creatinine — mg/dl	1.13±0.3	1.12±0.3
Clinical features of heart failure		
Ischemic cardiomyopathy — no. (%)	2506 (59.9)	2530 (60.1)
Left ventricular ejection fraction — %	29.6±6.1	29.4±6.3
Median B-type natriuretic peptide (IQR) — pg/ml	255 (155–474)	251 (153–465)
Median N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (IQR) — pg/ml	1631 (885–3154)	1594 (886–3305)
NYHA functional class — no. (%) [¶]		
I	180 (4.3)	209 (5.0)
II	2998 (71.6)	2921 (69.3)
III	969 (23.1)	1049 (24.9)
IV	33 (0.8)	27 (0.6)
Missing data	7 (0.2)	6 (0.1)
Medical history — no. (%)		
Hypertension	2969 (70.9)	2971 (70.5)
Diabetes	1451 (34.7)	1456 (34.6)
Atrial fibrillation	1517 (36.2)	1574 (37.4)
Hospitalization for heart failure	2607 (62.3)	2667 (63.3)
Myocardial infarction	1818 (43.4)	1816 (43.1)
Stroke	355 (8.5)	370 (8.8)
Pretrial use of ACE inhibitor	3266 (78.0)	3266 (77.5)
Pretrial use of ARB	929 (22.2)	963 (22.9)

PARADIGM-HF

Table 1. (Continued.)

Characteristic	LCZ696 (N=4187)	Enalapril (N=4212)
Treatments at randomization — no. (%)		
Diuretic	3363 (80.3)	3375 (80.1)
Digitalis	1223 (29.2)	1316 (31.2)
Beta-blocker	3899 (93.1)	3912 (92.9)
Mineralocorticoid antagonist	2271 (54.2)	2400 (57.0)
Implantable cardioverter–defibrillator	623 (14.9)	620 (14.7)
Cardiac resynchronization therapy	292 (7.0)	282 (6.7)

* Plus–minus values are means \pm SD. There were no significant differences between the two groups except for the use of digitalis ($P=0.04$) and mineralocorticoid-receptor antagonists ($P=0.01$), with values not adjusted for multiple testing. Percentages may not total 100 because of rounding. More details about the baseline characteristics are provided in Section 3 in the Supplementary Appendix. To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4. IQR denotes interquartile range.

† Race or ethnic group was reported by the investigators.

‡ This category includes South Africa and Israel.

§ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

¶ The data for New York Heart Association (NYHA) class reflect the status of patients at the time of randomization. Patients were required to have at least NYHA class II symptoms at screening.

|| At the screening visit, 20 patients were not receiving the protocol-required treatment with an angiotensin-converting–enzyme (ACE) inhibitor or an angiotensin-receptor blocker (ARB), and 45 patients were taking both drugs. Doses of pretrial ACE inhibitors and ARBs are provided in the Supplementary Appendix.

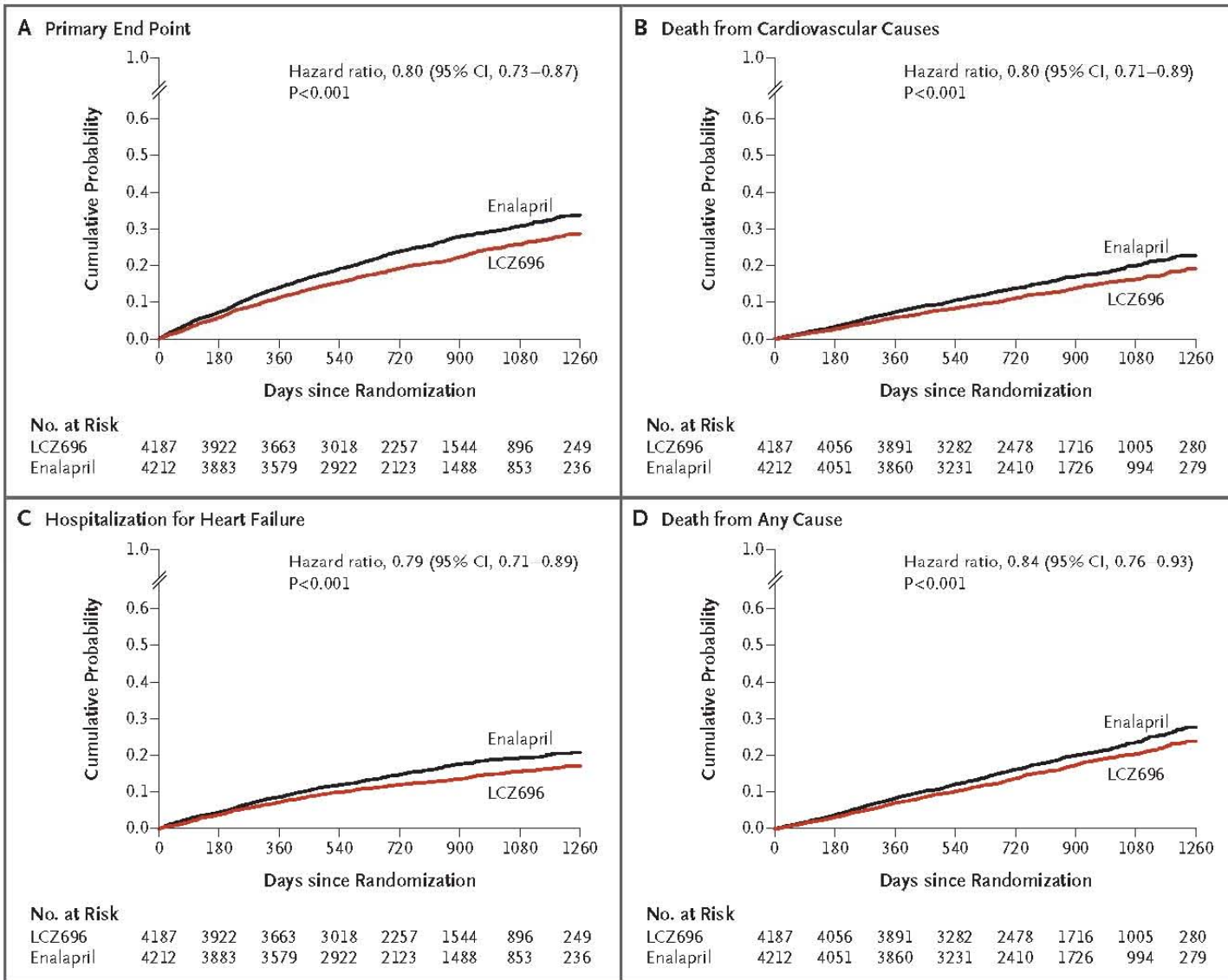


Figure 2. Kaplan–Meier Curves for Key Study Outcomes, According to Study Group.

Shown are estimates of the probability of the primary composite end point (death from cardiovascular causes or first hospitalization for heart failure) (Panel A), death from cardiovascular causes (Panel B), first hospitalization for heart failure (Panel C), and death from any cause (Panel D).

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*

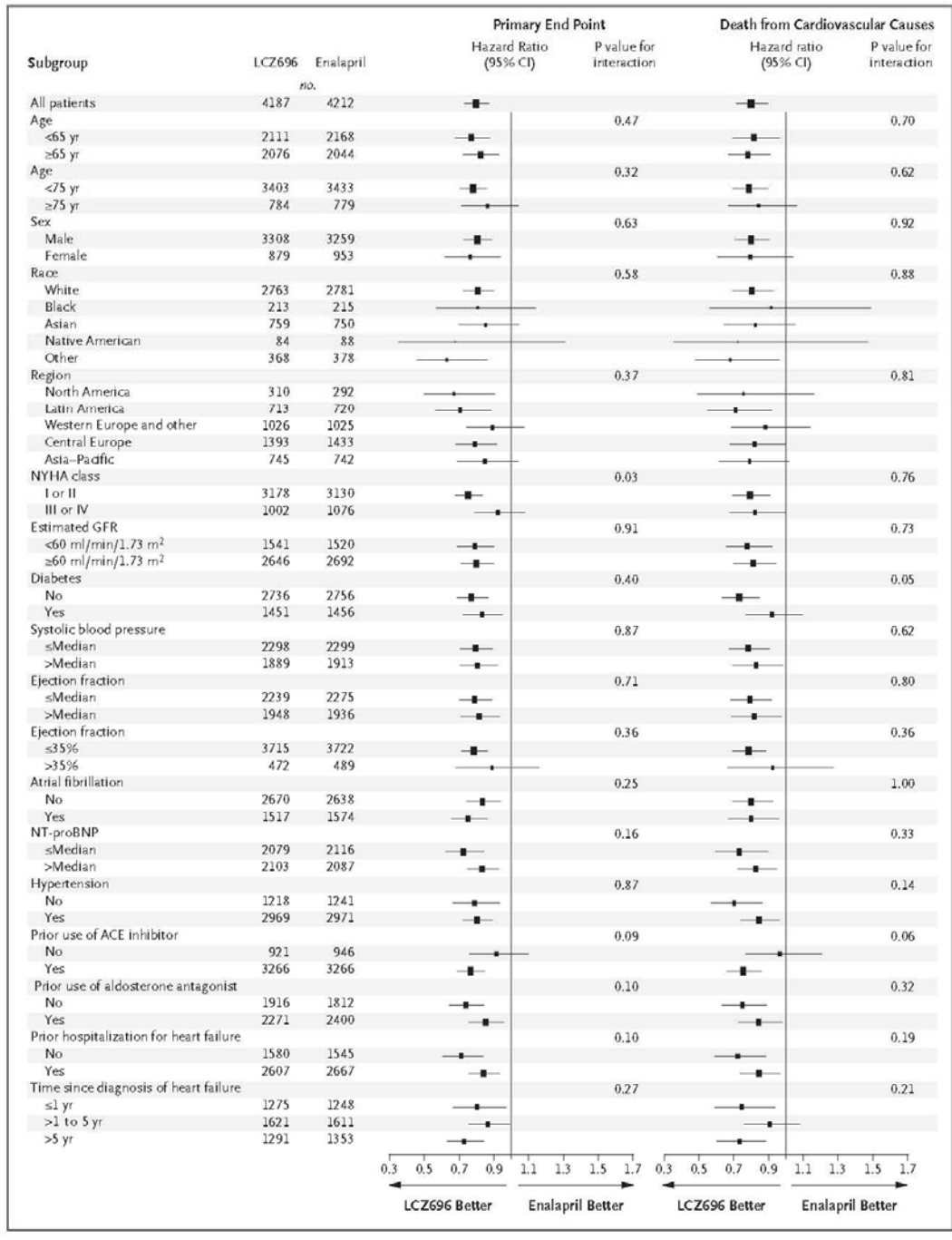
Outcome	LCZ696 (N=4187)	Enalapril (N=4212)	Hazard Ratio or Difference (95% CI)	P Value
Primary composite outcome — no. (%)				
Death from cardiovascular causes or first hospitalization for worsening heart failure	914 (21.8)	1117 (26.5)	0.80 (0.73–0.87)	<0.001
Death from cardiovascular causes	558 (13.3)	693 (16.5)	0.80 (0.71–0.89)	<0.001
First hospitalization for worsening heart failure	537 (12.8)	658 (15.6)	0.79 (0.71–0.89)	<0.001
Secondary outcomes — no. (%)				
Death from any cause	711 (17.0)	835 (19.8)	0.84 (0.76–0.93)	<0.001
Change in KCCQ clinical summary score at 8 mo†	-2.99±0.36	-4.63±0.36	1.64 (0.63–2.65)	0.001
New-onset atrial fibrillation‡	84 (3.1)	83 (3.1)	0.97 (0.72–1.31)	0.83
Decline in renal function§	94 (2.2)	108 (2.6)	0.86 (0.65–1.13)	0.28

* Hazard ratios were calculated with the use of stratified Cox proportional-hazard models. P values are two-sided and were calculated by means of a stratified log-rank test without adjustment for multiple comparisons.

† Scores on the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) range from 0 to 100, with higher scores indicating fewer symptoms and physical limitations associated with heart failure. The treatment effect is shown as the least-squares mean (\pm SE) of the between-group difference.

‡ A total of 2670 patients in the LCZ696 group and 2638 patients in the enalapril group who did not have atrial fibrillation at the randomization visit were evaluated for new-onset atrial fibrillation during the study.

§ A decline in renal function was defined as end-stage renal disease or a decrease of 50% or more in the estimated glomerular filtration rate (eGFR) from the value at randomization or a decrease in the eGFR of more than 30 ml per minute per 1.73 m², to less than 60 ml per minute per 1.73 m².



PARADIGM-HF

Table 3. Adverse Events during Randomized Treatment.*

Event	LCZ696 (N=4187)	Enalapril (N=4212)	P Value
	no. (%)		
Hypotension			
Symptomatic	588 (14.0)	388 (9.2)	<0.001
Symptomatic with systolic blood pressure <90 mm Hg	112 (2.7)	59 (1.4)	<0.001
Elevated serum creatinine			
≥2.5 mg/dl	139 (3.3)	188 (4.5)	0.007
≥3.0 mg/dl	63 (1.5)	83 (2.0)	0.10
Elevated serum potassium			
>5.5 mmol/liter	674 (16.1)	727 (17.3)	0.15
>6.0 mmol/liter	181 (4.3)	236 (5.6)	0.007
Cough	474 (11.3)	601 (14.3)	<0.001
Angioedema†			
No treatment or use of antihistamines only	10 (0.2)	5 (0.1)	0.19
Use of catecholamines or glucocorticoids without hospitalization	6 (0.1)	4 (0.1)	0.52
Hospitalization without airway compromise	3 (0.1)	1 (<0.1)	0.31
Airway compromise	0	0	—

* Shown are results of the analyses of prespecified safety events at any time after randomization. The numbers of patients who permanently discontinued a study drug were as follows: for hypotension, 36 (0.9%) in the LCZ696 group and 29 (0.7%) in the enalapril group (P=0.38); for renal impairment, 29 (0.7%) and 59 (1.4%), respectively (P=0.002); and for hyperkalemia, 11 (0.3%) and 15 (0.4%), respectively (P=0.56).

† Angioedema was adjudicated in a blinded fashion by an expert committee.

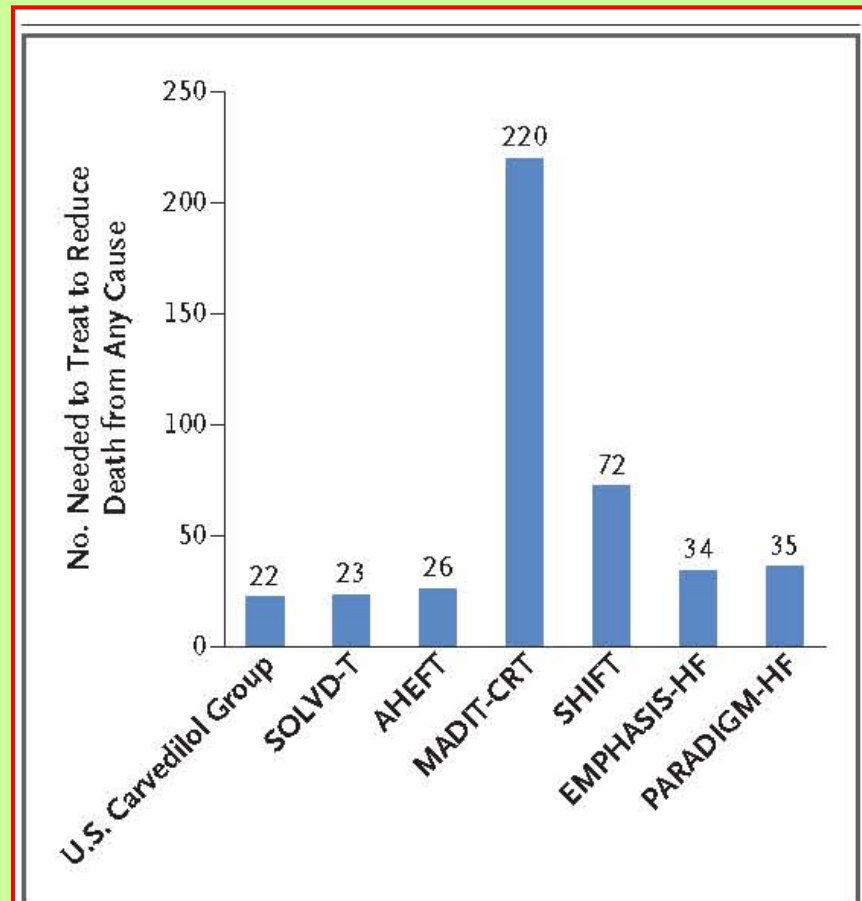


Figure 1. Numbers of Patients with Heart Failure Who Would Need to Be Treated to Reduce Any-Cause Mortality in Seven Clinical Trials.

SOLVD-T denotes Studies of Left Ventricular Dysfunction–Treatment.⁹ The data for the MADIT-CRT study are from the initial report, with an average follow-up of 2.5 years.

PARADIGM-HF

CONCLUSIONS

LCZ696 was superior to enalapril in reducing the risks of death and of hospitalization for heart failure. (Funded by Novartis; PARADIGM-HF ClinicalTrials.gov number, NCT01035255.)

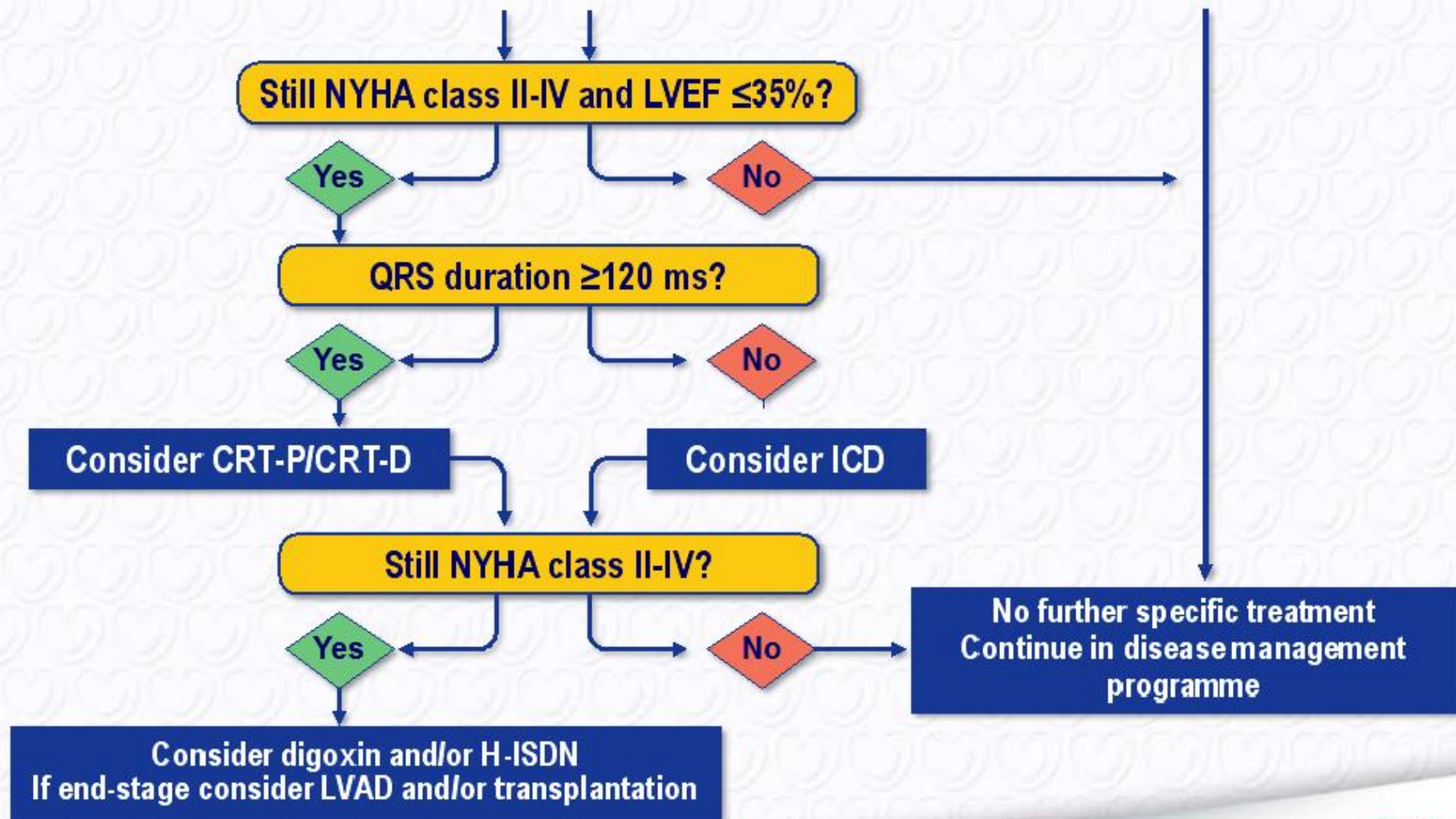
N ENGL J MED 371;11 NEJM.ORG SEPTEMBER 11, 2014

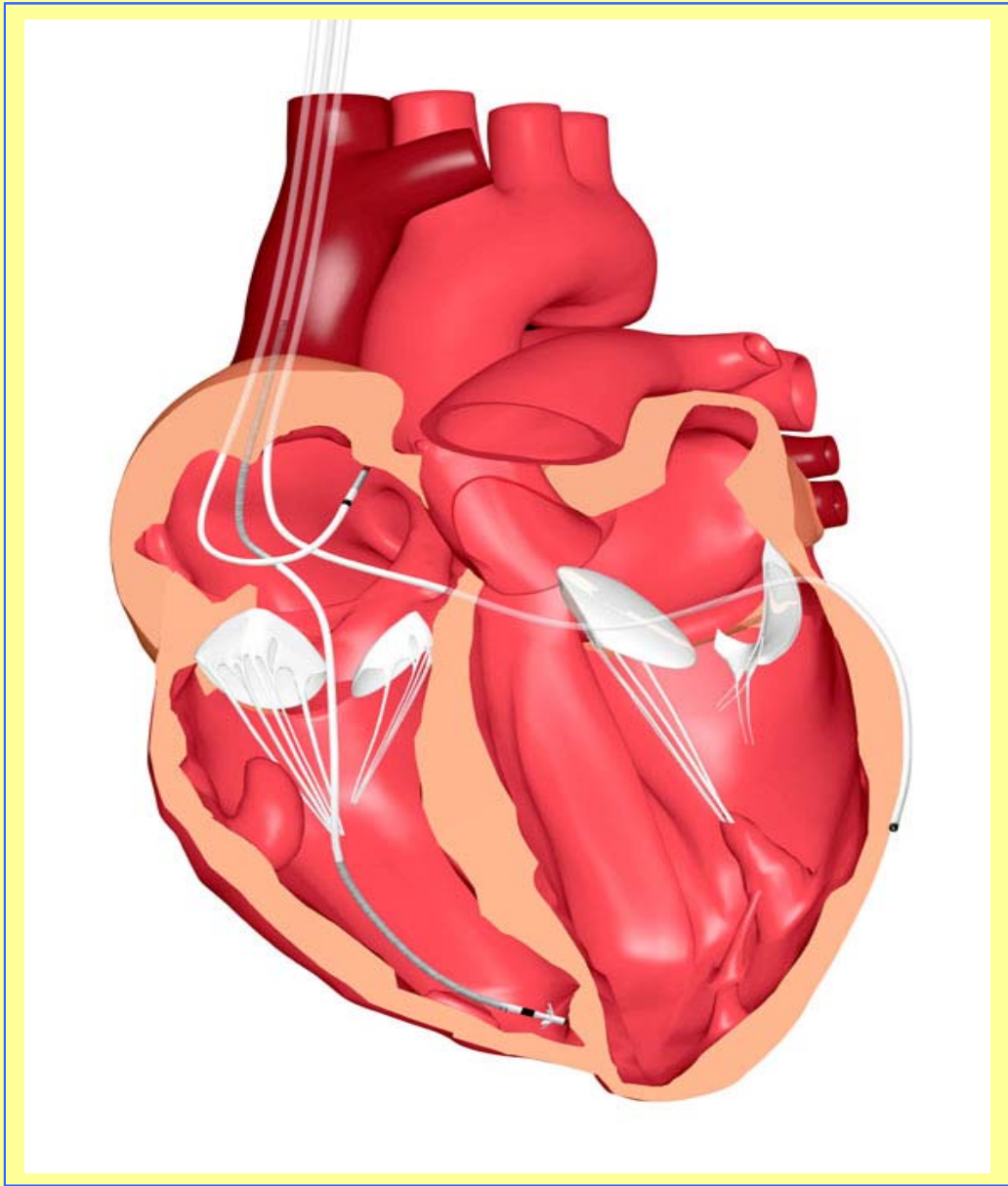
PARADIGM-HF

Behandling av hjärtsvikt

- **Livsstilsråd**
- **Farmakologisk behandling**
- **Biventrikulär (svikt-)pacemaker, CRT-P/CRT-D**
- **ICD (Implantabel defibrillator)**
- **Hjärttransplantation**
- **Revascularisering, CABG/PCI**
- **Klaffkirurgi (ex. TAVI)**

When to consider CRT and ICD





Sammanfattning

- **NTproBNP bäst för att uteslutande av CHF**
- **Minst kombination av ACE och betablockad vid CHF, ofta även aldosteronantagonister. Förbättrar avsevärt symptom och prognos**
- **Ev. andra farmaka som tillägg, hanteras av hjärtspecialist**
- **Ytterligare andra behandlingsmöjligheter kan finnas**
- **Glöm inte LMK's Terapirek. och "Hjärtsvikt – riktlinjer för sjuksköterskebaserad mottagning"**

THE END