

ARNi's: nieuwe medicatie bij hartfalen?

INLEIDING

Van angiotensine converterende enzymremmers (ACE-remmers) en angiotensine receptorblokkers (ARB's) is bekend dat zij een gunstig effect hebben bij hartfalen. ARNi's (Angiotensine Receptor Nephilysine inhibitors) zijn nieuwe receptorblokkers, die de neprilysine-receptoren blokkeren in combinatie met ACE-remmers of ARB's. Neprilysine is het enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak van biologische ACE-remmers (natriuretische peptiden, bradykinine en adrenomedulline). Door deze afbraak te remmen ontstaat een verminderde vasoconstrictie en natriumretentie. In het PARADIGM-HF-onderzoek is gekeken naar het effect op de progressie van hartfalen.

ONDERZOEK

Design Het onderzoek heeft een dubbelblinde opzet en vergelijkt het effect van de ARNi LCZ696 (400 mg = sacubitril (AHU377) + valsartan 320 mg) met de ACE-remmer enalapril (20 mg/dag), bij patiënten die de cardioloog bezoeken met mild tot matig systolisch hartfalen (HF-REF). Deze patiënten vallen in NYHA-klasse II-IV, hebben een ejectiefractie < 35-40, BNP \geq 150 pg/ml of NTproBNP \geq 600 pg/ml. Bij aanvang van het onderzoek is in een 2 maal 2 weken durende proefperiode bekeken of de patiënten (10.521 uit 47 landen) beide middelen verdragen. Daarna vond dubbelblinde randomisatie plaats (8399 patiënten geïncludeerd, 4187 LCZ696, 4212 enalapril). Bij deze analyse keken de onderzoekers naar een aantal kenmerken die passen bij progressie van hartfalen (verslechtering NYHA-klasse, meer medicatie of interventies voor hartfalen, meer symptomen, beoordeling via spoedeisende hulp, verslechtering biomarkers). Het aantal doden en ziekenhuisopnames gerelateerd aan hartfalen werd bijgehouden.

Resultaten Het onderzoek is, in verband met een significant betere overleving in de LCZ696-groep, na 27 maanden vroegtijdig afgebroken. Tijdens het onderzoek zijn 835 (7,5%) patiënten overleden in de enalapril-groep tegen 711 (6%) in de LCZ696-groep (sterftereductie van 6%). Als gekeken wordt naar overlijden + opname bedraagt de reductie 12,6% ten gunste van de LCZ696-groep (2093 versus 1892 patiënten). Op alle fronten zijn de resultaten in de LCZ696-groep gunstiger, met minder progressie van hartfalen, minder benodigde aanvullende medicatie, 30% minder beoordelingen op de spoedeisende hulp, minder opnames voor exacerbaties hartfalen, 15,6% minder ziekenhuisopnames, 16% minder cardiovasculaire opnames, 23% minder opnames voor hartfalen, 22% minder transplantaties en/of plaatsingen van cardiale devices. Bij 4-8-12 maanden follow-up is er daarentegen steeds sprake van meer achteruit-

gang in NYHA-klasse bij de enalapril-groep. Het verschil is ook meetbaar op het niveau van biomarkers (plasma-BNP en cyclisch GMP in urine zijn hoger, NTproBNP en atropine meetbaar lager).

Conclusie van de auteurs Bij HF-REF met milde tot matige symptomen veroorzaakt gecombineerde remming met LCZ696 ten opzichte van enalapril een verminderde overall en cardiovasculaire mortaliteit en minder achteruitgang van hartfalen. Deze resultaten zijn opvallend. Daarnaast overlijdt in de enalapril-groep een groter aantal van de ziekste mensen, wat een preferente exclusie geeft van de hoogrisicopatiënten. Zelfs bij de overblijvende patiënten, met relatief milder hartfalen, was het verschil in resultaten op alle fronten significant. Hierdoor zou een onderschatting kunnen optreden van het ware verschil in superioriteit van het nieuwe middel.

INTERPRETATIE

Dit onderzoek is zeer veelbelovend voor de toekomst van patiënten met hartfalen, maar voorlopig is het spannend of LCZ696 even effectief zal blijken op de lange termijn en in de dagelijkse praktijk. Ook in de huisartsenpraktijk hebben wij te maken met patiënten met mild tot matig hartfalen. Opvallend is dat dit onderzoek is uitgevoerd onder patiënten die gevoelig zijn voor de geteste medicatie en er weinig bijwerkingen van ondervinden. Degenen voor wie dit niet gold, zijn al voor de randomisatie afgevallen. Daarnaast betreft het onderzoek patiënten met systolisch (HF-REF-)hartfalen, terwijl de meeste patiënten met wie wij als huisartsen te maken krijgen, de oudere hypertensie- en diabetespatiënten zijn die op latere leeftijd diastolisch (HF-PEF-)hartfalen krijgen. Onderzoek naar het effect van LCZ696 op deze vorm van hartfalen is nog gaande (PARAMOUNT). Jammer genoeg is het onderzoek aan alle kanten gesponsord, waardoor de resultaten farmaceutisch gekleurd zijn. De vraag blijft wat het resultaat geweest zou zijn als: enalapril, net als valsartan, maximaal gedoseerd was; de neprilysine receptorblokker gekoppeld was aan enalapril (dit geeft mogelijk een te hoog risico op angio-oedeem) en dit met enalapril was vergeleken; valsartan vergeleken was met LCZ696. Zijn hier kortom appels met peren vergeleken? ■

LITERATUUR

- 1 Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015;131:54-61.