



Spreekuur

CARDIOLOGIE / HARTFALEN



Welke rol speelt (adequate) hartfalenbehandeling bij reverse cardiac remodelling?

→ Inleiding

Cardiac remodelling bij de hartfalen (HF)-patiënt kent twee gezichten. Enerzijds zijn de veranderingen in onder meer grootte en functie van het hart het gevolg van HF, anderzijds draagt cardiac remodelling op zichzelf bij aan het progressieve karakter van de aandoening. Met name plotse hartdood ('sudden cardiac death') vormt een belangrijk risico bij HF-patiënten. Het tij kan echter gekeerd worden door reverse cardiac remodelling, waarmee de negatieve effecten van veranderingen in het hart verminderd kunnen worden. Dit betekent echter wel dat de HF-behandeling zo vroeg mogelijk op de juiste manier geoptimaliseerd zal moeten worden. Dr. Martin Hemels, cardioloog-elektrofysioloog in het Rijnstate ziekenhuis te Arnhem buigt zich in deze uitgave over (reverse) cardiac remodelling, de invloed die dit heeft op de elektrofysiologie én de noodzaak tot optimalisatie van de HF-behandeling.

→ Kernboodschappen

- Cardiac remodelling is het geheel aan veranderingen in grootte, massa, geometrie en de functie van het hart en betekent een slechte prognose voor de patiënt
- Bij reverse cardiac remodelling verbeteren structuur en functie van het hart
- Reverse cardiac remodelling verbetert het perspectief van de patiënt door onder meer een afname in plotse hartdood
- Sacubitril/valsartan heeft onder andere in de PROVE-HF en EVALUATE-HF reverse cardiac remodelling aangetoond
- Sacubitril/valsartan verbetert de prikkelgeleiding, waardoor het bij HF-patiënten met aritmieën een belangrijke factor bij optimalisatie van de behandeling vormt

Wat is (reverse) cardiac remodelling?

HF is onlosmakelijk verbonden met het optreden van cardiale hypertrofie dat aan de ziekte voorafgaat.¹ Ten grondslag aan hypertrofie – al dan niet in combinatie met cardiale dilatatie – ligt cardiac remodelling, dat gedefinieerd wordt als het geheel aan moleculaire,



Auteur:
dr. Martin
Hemels

cellulaire en interstitiële veranderingen die zich klinisch manifesteren als veranderingen in grootte, massa, geometrie en de functie van het hart na een of meer stressoren.² Ischemie, inflammatie, hemodynamische overbelasting en neurohormonale activatie kunnen dit proces uitlokken.³⁻⁷ Cardiac remodelling fungeert in de acute fase van myocardiale stress als een adaptieve respons die ervoor zorgt dat het hart in staat is om de cardiac output te behouden. Echter, na (een) langdurige stressor(en) resulteert deze situatie in progressieve decompensatie, waarmee het negatieve effect op de gezondheid van de patiënt evident wordt.¹ Cardiac remodelling is verantwoordelijk voor een slechte prognose van de patiënt als gevolg van de associatie met ventriculaire dysfunctie en

aritmieën.⁸ Adequate behandeling kan het proces van cardiac remodelling bij patiënten met HF met verminderde ejectiefractie (HFrEF) echter ombuigen naar reverse cardiac remodelling.

Reverse cardiac remodelling in de praktijk

Uit het verleden was reeds bekend dat renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)-remming met angiotensine-converterend enzym (ACE)-remmers en angiotensinereceptorblokkers (ARB's) enig effect op reverse cardiac remodelling laten zien. Recent werd echter duidelijk hoe groot het effect van sacubitril/valsartan is op cardiac remodelling ten opzichte van ACE-remmers en ARB's.⁹⁻¹² Dit bleek onder meer uit de recente PROVE-HF- en de EVALUATE-

Tabel 1 Uitkomsten en inzichten EVALUATE-HF en PROVE-HF^{11,12}

	EVALUATE-HF (n=464)	PROVE-HF (n=794)
Belangrijkste uitkomsten in het kader van reverse cardiac remodelling	<ul style="list-style-type: none"> • Significante effecten op structuur en functie van de linkerventrikel, zoals LAVI, LVEDVI, LVESVI en mitrale E/e' ratio (gemeten vanaf baseline tot week 12; secundair eindpunt) 	<ul style="list-style-type: none"> • Significante correlatie tussen verbeteringen in mediane NT-proBNP-concentratie en positieve veranderingen in cardiale structuur zoals LVEDVI, LVESVI, LAVI en E/e' en het pompfunctievermogen (LVEF) (gemeten op 12 maanden) • Vanaf baseline tot 12 maanden bedroeg de gemiddelde toename in LVEF 9,4% (dit was 12,8% voor patiënten met nieuw ontstaan HF)
Conclusie	<ul style="list-style-type: none"> • Suggereert significante verbetering op cardiac remodelling (en geschatte vullingsdrukken) en biedt daarmee inzicht in de mechanistische effecten van behandeling van HFrEF-patiënten met sacubitril/valsartan 	<ul style="list-style-type: none"> • Significante correlatie tussen sacubitril/valsartan geïnduceerde verlaging van NT-proBNP en een verbeterde cardiale functie van de hartspier aangetoond • De positieve invloed op reverse cardiac remodelling zou mechanistisch kunnen verklaren waarom sacubitril/valsartan een positief effect heeft in de behandeling van HFrEF

E/e' = ratio van vroege transmitrale doppler snelheid/vroege diastolische mitrale annulaire snelheid; LAVI = linkeratrium volume-index; LVEDVI = einddiastolische LV-avolume-index; LVESVI = eindsystolische LV-volume-index; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

HF-studies,” aldus Hemels. “Behandeling met de angiotensine-receptor-nepriylsineremmer (ARNi) sacubitril/valsartan liet in EVALUATE-HF significante effecten zien wat betreft structuur en functie van de linkerventrikel, hetgeen een verbetering in cardiac remodelling en geschatte vullingsdrukken suggereerde. In PROVE-HF waren significante verbeteringen op cardiale structuur en functie zichtbaar op 6 maanden en op 1 jaar bij HFrEF-patiënten. Dit bevestigde de hypothese genererende positieve resultaten van de effecten van sacubitril/valsartan op cardiac remodelling uit de EVALUATE-HF-studie (Tabel 1).”^{11,12}

Beide studies bieden dan ook ondersteunend bewijs voor de noodzaak tot optimale medicamenteuze behandeling en maken het belang duidelijk van een brede inzetbaarheid van deze behandeling bij de HFrEF-patiënt die hiervoor in aanmerking komt.¹³

Wat is het effect van cardiac remodelling op de elektrofysiologie?

“Als reactie op zowel functionele (i.c. veranderde elektrische activering) als structurele (HF, myocardinfarct [MI], etc.) stressoren, kan cardiac electric remodelling optreden”, aldus Hemels. “Dit kan zich zowel in beide atria als in de ventrikels voordoen. In het eerste geval kan dit in verband gebracht worden met atriale aritmie zoals atriumfibrilleren (AF). Is de electric remodelling echter gelokaliseerd in het ventrikel, dan brengt dit het risico van een (levensbedreigende) ventriculaire aritmie met zich mee.”¹⁴ Hij illustreert dit aan de hand van het voorbeeld van een patiënt na een MI of bij een patiënt met HF met verwijde hartkamer: “Als gevolg van de structurele veranderingen in het hart kan het zich anders gedragen. Zo duurt het langer voor de prikkel zich over de gedilateerde hartkamer beweegt. Dat kunnen we zien op het electrocardiogram (ECG) in de vorm van een breder (en in geval van verlies aan hartspiermassa een kleiner) wordend QRS-complex.”¹⁴

Risico op plotse hartdood

Hemels benadrukt het risico op plotse hartdood bij deze patiënten: “Bij een slechte kamerfunctie is vaker sprake van dispersie van refractaire perioden: de hartspiercellen komen als het ware in een andere fase. En dat is precies de reden waarom we vaak QRS-verbreding en/of QT-tijdverlenging op het ECG zien, én patiënten kwetsbaarder worden voor een hartstilstand. Plotse hartdood kan namelijk niet alleen worden veroorzaakt door ischemische cardiomyopathie maar ook als gevolg van cardiac remodelling waardoor de hartgeleiding kwetsbaarder wordt.” Hij wijst er in dit kader op dat bij patiënten met HF en/of ventriculaire ritmestoornissen het risico op plotse hartdood voldoende aandacht verdient.¹⁴ “Er valt zeker iets voor te zeggen om patiënten met een relatief goede kamerfunctie (ca. 45-50%) die zich over het algemeen goed voelen en in het kader van het cardiovasculair risicomanagement (CVRM) periodiek bij de huisarts komen, op dit gebied extra goed in de gaten te houden. Het is namelijk niet ondenkbaar dat de kamerfunctie van de patiënt mettertijd vermindert, hetgeen de kans op plotse ritmestoornissen verhoogt.” Juist deze onvoorspelbaarheid van de ziekte noopt tot optimalisatie van de behandeling, zoals onderstaande casus illustreert.

→ Casus:

Patiënt is een man van 64 jaar die zich presenteert met acuut HF en ventriculaire hartritmestoornissen met een ejectiefraction van 25-30%.

Patiënt heeft drie jaar geleden een MI gehad. Na het MI blijkt de kamerfunctie redelijk te zijn (ejectiefraction rond de 45%), en is de patiënt terugverwezen naar de eerste lijn. Deze patiënt heeft een body mass index (BMI) van 28 kg/m², heeft in het verleden een periode gerookt en gebruikt de volgende medicatie: een ACE-remmer, een bètablokker, aspirine en een statine.

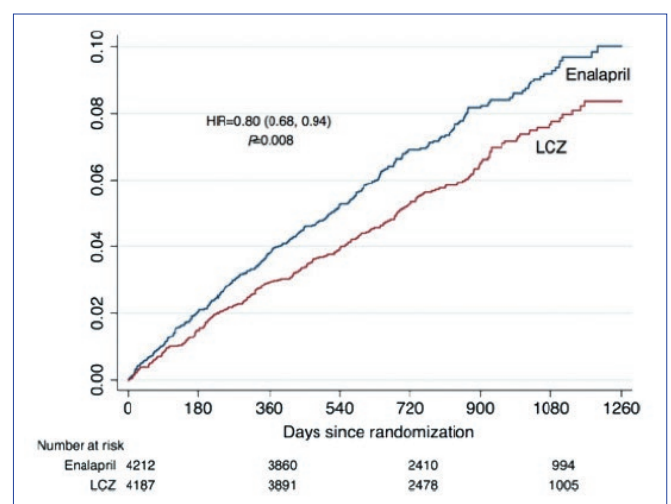
Patiënt krijgt een diureticum toegevoegd aan de reeds bestaande medicatie. Klinisch wordt gestart met sacubitril/valsartan. 'Vervolgens krijgt de patiënt in het kader van secundaire preventie een implanteerbare cardioverter defibrillator (ICD). Uit de echo die twee maanden na opname werd gedaan bleek dat patiënt nog een verminderde pompfunctie had; vervolgens is de HF-medicatie verder geoptimaliseerd.' In het daaropvolgende jaar heeft hij geen enkele ritmestoornis meer gehad; zijn linkerkamerfunctie is intussen weer verbeterd naar een ejectiefraction van 40%.

Optimaliseren HF-therapie

"Hoewel het implanteren van de ICD geheel conform de richtlijnen is, kan desalniettemin de vraag worden gesteld of deze interventie hier werkelijk noodzakelijk was", aldus Hemels.¹⁵ "Immers, de patiënt uit deze casus is door de moderne HF-therapie en een goede instelling dusdanig verbeterd dat hij geen episodes met ritmestoornissen meer heeft doorgemaakt. De aanbevelingen in de richtlijnen daarentegen zijn gebaseerd op (oudere) studies waarin patiënten met een groot MI geïncludeerd waren en waarbij niet binnen afzienbare tijd herstel van de pompfunctie optrad.

Misschien is het in dit kader dan ook beter om als eerste kritisch te kijken naar de mogelijkheden voor het optimaliseren van de HF-therapie en het bepalen van de kamerfunctie en vervolgens pas de beslissing te nemen of een ICD (nog wel) nodig is." Optimalisatie van de behandeling wordt hier bereikt door de inzet van sacubitril/valsartan. Het middel – dat in de European Society of Cardiology (ESC) Richtlijn Hartfalen een klasse 1A indicatie bij de behandeling van patiënten met HFrEF en ventriculaire aritmieën heeft – reduceert immers het risico op plotse hartdood.¹⁵ Dat bleek uit de PARADIGM-HF-studie waarin sacubitril/valsartan een relatieve risicoreductie van 20% (4,7% absolute risicoreductie [ARR], number needed to treat [NNT] 21, p<0,0001) op cardiovasculaire (CV) sterfte of HF-hospitalisatie (het primaire eindpunt van de PARADIGM-HF-studie) versus enalapril bij patiënten met systolisch HF liet zien. Tevens vertoonde sacubitril/valsartan een 20% RRR in CV sterfte (3,2% ARR, NNT 32) (Figuur 1).¹⁶ Een recent gepubliceerde sub-analyse van PARADIGM-HF laat zien dat het effect van sacubitril/valsartan op plotse hartdood onafhankelijk van al dan niet ICD-gebruik is.¹⁷

Figuur 1. Reductie in plotse hartdood sacubitril/valsartan (LCZ) vs enalapril¹⁶



Deze significante afname van CV sterfte van 20% kan mogelijk in verband worden gebracht met het herstel van cardiac remodeling, wat verder aangetoond werd in de studies PROVE-HF en EVALUATE-HF.^{11,12}

Grotere mate van reverse cardiac remodelling met ARNi

Een ander aanknopingspunt hiervoor werd aangedragen door Martens et al. die in 2019 aantoonde dat initiatie van sacubitril/valsartan bij HFrEF-patiënten geassocieerd is met minder ventriculaire tachycardie/ventrikelfibrilleren (waardoor minder ICD-interventies hoefden plaats te vinden) hetgeen mogelijk gerelateerd is aan reverse cardiac remodelling.¹⁸ Ook in de 'real-world' is inmiddels aangetoond dat sacubitril/valsartan de ejection fraction (LVEF) significant verbetert, evenals de reverse cardiac remodelling parameters.¹⁹ Niet alleen zorgt sacubitril/valsartan voor reverse cardiac remodelling, het werkt daarin ook beter dan ACE-remming of ARB's. Gonzalez-Torres et al. vergeleken het effect van ARNi met dat van een ACE-remmer op LVEF en linkerventrikel diastolische grootte bij HFrEF-patiënten, en concludeerden dat ARNi een grotere mate van reverse cardiac remodelling gaf dan ACE-remmers. Uit deze meta-analyse bleek dat sacubitril/valsartan ten opzichte van ACE-remmers – die immers ook enig effect hebben op de LVEF – de LVEF met 5-6% verhoogde en de linkerventrikel deed afnemen in grootte.²⁰ In de PROVE HF-studie was de verbetering van LVEF met sacubitril/valsartan op 12 maanden ten opzichte van baseline 9,4%.¹² Daarnaast zijn de veranderingen die sacubitril/valsartan bewerkstelligt snel zichtbaar en zijn ze uitgesprokener over tijd. Dit bleek uit een meta-analyse met meer dan 10.000 patiënten. Hieruit bleek eveneens dat de voordelen op reverse cardiac remodelling waarschijnlijk groter zijn als patiënten zo snel mogelijk met een ARNi worden behandeld voor de duur van minimaal 3 maanden.²¹

→ Vervolg casus (2)

In de twee jaar na opname i.v.m. HF en medicamenteuze optimalisatie heeft de patiënt geen hartritmestoornissen meer ervaren, en is de ejection fraction (LVEF) stabiel rond de 40%. Een jaar later komt patiënt echter op de HF-poli waar blijkt dat hij een linkerbundeltakblok heeft ontwikkeld, daarbij wat kortademigheid bij inspanning ervaart en de LVEF 30-35% is. Er wordt besloten een linkerkamerdraad bij te plaatsen waarbij de ICD een biventriculaire ICD wordt gemaakt waarmee ook de linkerkamer middels pacing beter ondersteund wordt. Hierdoor kan de kamerfunctie mogelijk zelfs weer verbeteren hetgeen de kans op hartritmestoornissen verkleint.

Betere behandeling HF geeft lager risico op acute problematiek

Volgens Hemels toont deze casus een paradox aan. "Als een patiënt zich presenteert met ritmestoornissen, zal optimale behandeling/bescherming weliswaar vaak betekenen dat er anti-aritmica worden ingezet terwijl bijvoorbeeld sotalol QT-tijd verlengend kan werken, waardoor dit anti-aritmicum – evenals andere vergelijkbare anti-aritmica – het risico op plotse hartdood kan vergroten." Hij wijst erop dat wanneer volume overload de oorzaak van de ritmestoornissen bij HF is, optimalisering van de HF-behandeling zonder meer de beste behandeling is. "Sacubitril/valsartan verbetert duidelijk de ejection fraction waardoor er 20% minder plotse hartdood bij deze patiënten optreedt. Dat is heel opvallend; vaak wordt gedacht dat sacubitril/valsartan op de vochthuishouding werkt, en dat het ontstaan van plotse hartdood iets is wat exclusief hoort bij een dichtgeslibt kransslagvat. De ervaringen met sacubitril/valsartan laten juist zien dat hoe beter je het HF behandelt, hoe beter de hartkamer kan functioneren en hoe lager het risico op acute problematiek is."

→ Referenties

- 1 Dhalla NS, et al. Subcellular remodeling as a viable target for the treatment of congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2006;11(1):31-45.
- 2 Cohn JN, et al. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569-582.
- 3 Hochman JS, et al. Expansion of acute myocardial infarction: An experimental study. *Circulation.* 1982;65(7):1446-1450.
- 4 Pfeffer MA, et al. Ventricular remodeling after myocardial infarction: Experimental observations and clinical implications. *Circulation.* 1990;81(4):1161-1172.
- 5 Gaasch WH. Left ventricular radius to wall thickness ratio. *Am J Cardiol.* 1979;43(6):1189-1194.
- 6 Sayer G, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin.* 2014;32(1):21-32.
- 7 Florea VG, et al. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res.* 2014;114(11):1815-1826
- 8 Azevedo PS, et al. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2016 Jan; 106(1): 62–69.
- 9 Yoshizawa M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor prevents left ventricular remodeling after myocardial infarction in angiotensin II type 1 receptor knockout mice. *Heart.* 2005 Aug; 91(8):1080-1085.
- 10 Nakamura Y, et al. Beneficial effects of combination of ACE inhibitor and angiotensin II type 1 receptor blocker on cardiac remodeling in rat myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2003;57(1):48-54.
- 11 Desai AS, et al. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;322(11):1077-1084.
- 12 Januzzi J, et al. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA.* 2019;322(11):1085-1095.
- 13 Drazner MH. Angiotensin Receptor–Nephrilysin Inhibition (ARNI) Therapy and Reverse Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA.* 2019 Sep 2;1-3.
- 14 Cutler MJ, et al. Cardiac electrical remodeling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2011 March;32(3):174-180.
- 15 Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-2200.
- 16 Desai AS, et al. Effect of the angiotensin-receptor-nephrilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J.* 2015;36(30):1990-1997.
- 17 Rohde LE, et al. Sacubitril/Valsartan and Sudden Cardiac Death According to Implantable Cardioverter-Defibrillator Use and Heart Failure Cause. *J Am Coll Cardiol HF.* 2020. doi.org/10.1016/j.jchf.2020.06.015.
- 18 Martens P, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(10):1074-108.
- 19 Almufleh A, et al. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with Sacubitril/Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients. *Am J Cardiovasc Dis.* 2017;7(6):108-113.
- 20 Gonzalez-Torres L, et al. Angiotensin-nephrilysin inhibition further reverses cardiac remodeling as compared to angiotensin inhibition in reduced heart failure patients. *Clin Cardiol J.* 2018;2(1):6-9.
- 21 Wang Y, et al. Effects of the Angiotensin-Receptor Nephrylysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012272.

→ Conclusies

Cardiac remodelling is een (negatieve) factor van belang bij HF-patiënten; meer specifiek speelt cardiac electric remodelling een rol bij het ontstaan van AF en ventriculaire ritmestoornissen. Verbetering kan worden bereikt met sacubitril/valsartan, waarvan is aangetoond dat het tot reverse cardiac remodelling leidt, en daarbij effectiever is dan ACE-remmers en ARB's. Sacubitril/valsartan dat in de ESC Richtlijn Hartfalen een klasse 1A indicatie heeft bij ventriculaire aritmieën, vormt dan ook de aangewezen behandeling bij deze populatie.

Colofon:

Spreekuur Cardiologie/Hartfalen

Deze uitgave wordt gratis verzonden naar cardiologen. Mogelijk gemaakt door Novartis Pharma B.V.

Retouren

Bij onjuiste adressering of verhuizing s.v.p. retour zenden, zo mogelijk met de verbeterde gegevens, aan Springer Healthcare, Postbus 511, 3990 GH Houten.

Hoewel de inhoud van deze uitgave zorgvuldig en naar beste weten waarheidsgetrouw is samengesteld, aanvaarden auteur(s), redacteur(en), noch uitgever enige aansprakelijkheid voor onjuistheden of omissies. De bijdragen in deze publicatie en elke advertentie vallen onder de verantwoordelijkheid van de samensteller(s), respectievelijk de adverteerder(s). Het vermelden van een product, dienst of therapie in een bijdrage mag niet worden opgevat als een aanbeveling. Gelieve de meest actuele productinformatie van de fabrikant te raadplegen alvorens enig product vermeld in deze publicatie voor te schrijven.

© 2020. Alle rechten voorbehouden.

 Springer Healthcare