

Hogyan menedzseljük a szívelégtelenségben szenvedő beteget?

Zámolyi Károly

Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Budapest

Mi az előadás célja?

➤ **Összefoglalni azokat a teendőket, amik az utóbbi időben megváltoztak**

De miért fontos ez?

- Sok a beteg – ismerni kell a korszerű diagnosztikát és kezelést
- A morbiditási és mortalitási adatok változatlanul rosszak
- Jelentős javulást hozó **új gyógyszerek** jelentek meg
- Orvos és beteg edukáció fontossága – ajánlások betartása
- Háziorvos – kardiológus szoros együttműködése
- Szívelégtelenség ambulanciák?

A szívelégtelenség előfordulási gyakorisága

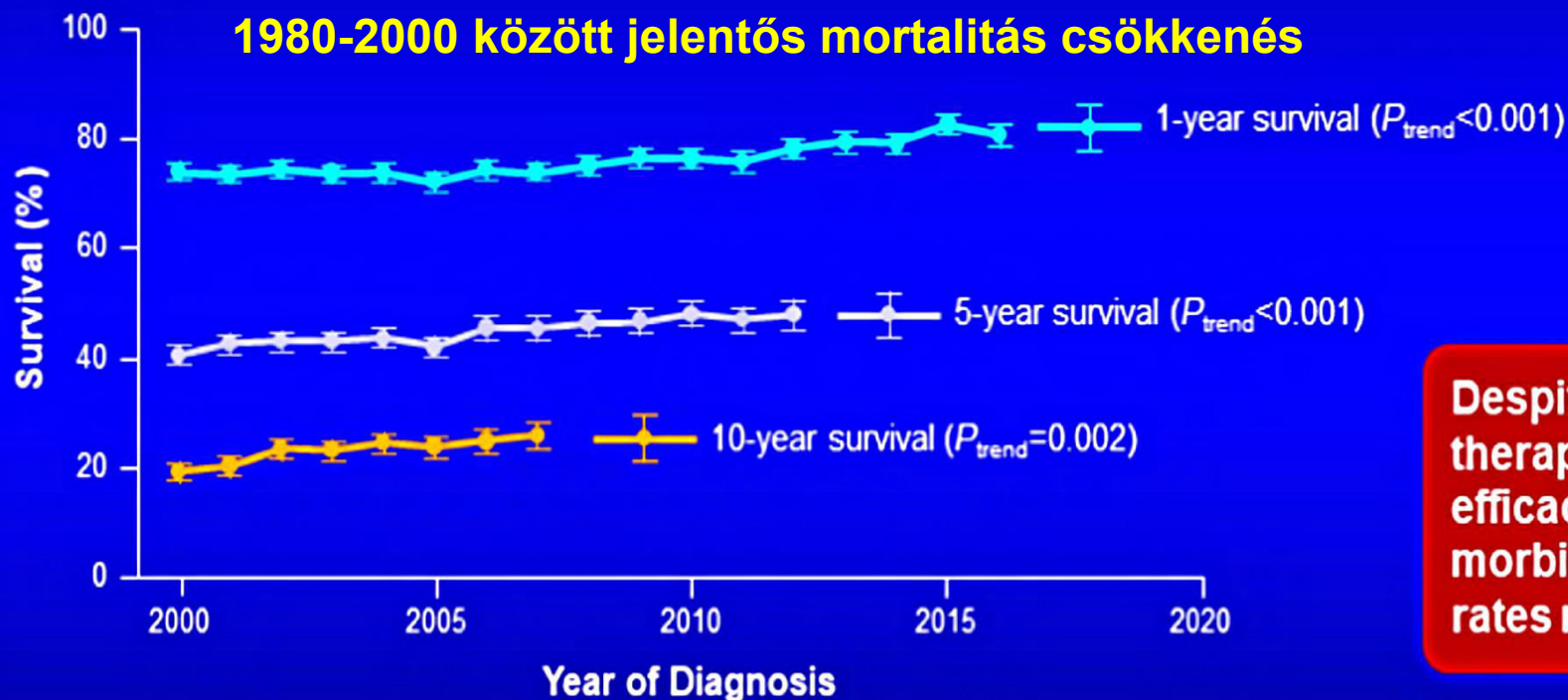
- USA¹
 - Közel 5 millió SZE* beteg
 - Közel 500 000 új eset évente
 - Közel 300 000 halál SZE miatt évente
 - Összpopuláció 1,2-2,0 %-a
 - 60 éves felett 6-10 %
- Európa²
 - Összpopuláció 0,4-2%-a
- Leggyakoribb okok: ischemiás szívbetegség (60%), hypertonia (40%)

1. ACC/AHA Task Force, 2001. http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf_index.htm

2. ESC Task Force. Eur Heart J 2001;22:1527–60 .

Mortality Among Patients Diagnosed with HF is High

Survival Rates for People With New Onset HF by Year of Diagnosis



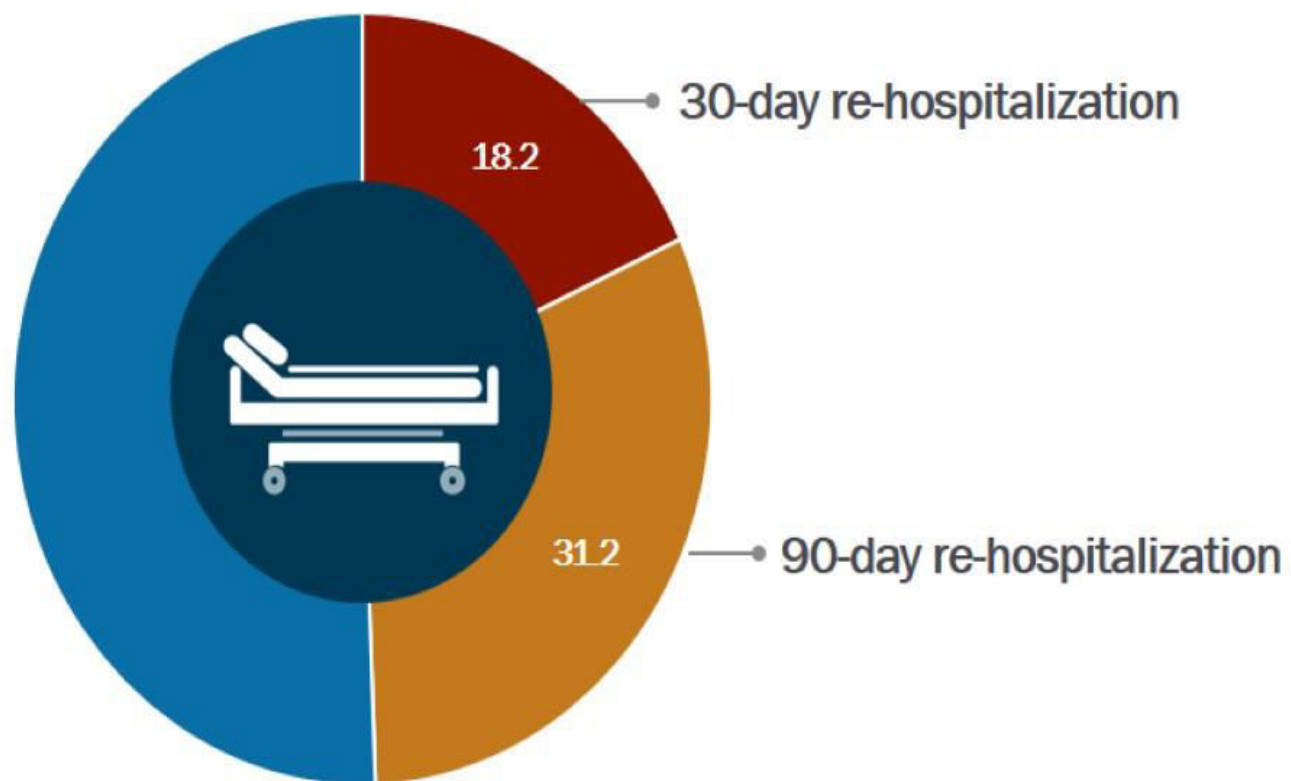
Despite the availability of therapies with established efficacy in HFrEF, morbidity and mortality rates remain high²

Primary care data in the United Kingdom for 55,959 patients aged 45 years and older with a new diagnosis of HF and 278,679 age- and sex-matched controls.

1. Taylor CJ, et al. *BMJ*. 2019;364:l223. doi:10.1136/bmj.l223; 2. Yancy CW, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:201-230.

Re-Hospitalization for HF Within 30 and 90 Days

Rate of Re-hospitalization*



- 1 in 4 patients with HF are readmitted within 30 days of discharge
- ~ 50% of patients are readmitted within 6 months

*Based on a total of 6,669,313 index HF hospitalizations for 30-day, and 5,077,949 index HF hospitalizations for 90-day readmission included from The National Readmission Database between 2010 and 2017.
Khan MS, et al. Circ Heart Fail. 2021;14:e008335.

Háziorvos (SBO) feladata

- ❖ A beteg részletes vizsgálata (anamnézis, panaszok, fizikális vizsgálat, ekg?)
- ❖ Mi a fulladás oka? (tüdőre vagy szívre fullad?)
- ❖ Akut, rövid ideje fennálló panaszokról van szó, vagy régóta ismert a beteg (krónikus szívelégtelenség akut exacerbációja)
- ❖ A panaszok nagyon megtévesztőek lehetnek – diureticum próba
- ❖ Ne tüdőgyógyászhoz küldjük először a beteget – kivéve ha egyértelműen pulmonális ok áll fenn
- ❖ NT-proBNP vizsgálat (HO-nak kellene, nem a kórházban)
- ❖ Kardiológiai vizsgálatra küldés

Diagnózis

	szisztolés szívelégtelenség	diasztolés szívelégtelenség
Tünetek		
terhelésre fulladás	85 %	96 %
éjszakai fulladás	55 %	50 %
légzési zavar fekve	60 %	73 %
Fizikális eltérések		
tág juguláris véna	35 %	46 %
tüdőpangás jelei	72 %	70 %
S3 galopp	45 %	65 %
S4 galopp	45 %	66 %
májmeagnagyobbodás	15 %	16 %
oedema	30 %	40 %
nagy szív a mellkas rtg-n	90 %	96 %
magas pulmonális nyomás	75 %	80 %

A pangásos szívelégtelenség Framingham-kritériumai

Major kritériumok:

- paroxizmális éjszakai dyspnoe vagy orthopnoe,
- telt nyaki vénák,
- pangásos szörtyzörej,
- cardiomegalia,
- akut pulmonális oedema,
- telődési galopp,
- növekedett vénás nyomás (>16 vízcm),
- pozitív hepatojuguláris reflux.

Minor kritériumok:

- alsó végtagi oedema,
- éjszakai köhögés,
- effort dyspnoe,
- hepatomegalia,
- hydrothorax,
- vitalkapacitás-csökkenés (a maximum 1/3-ára),
- tachycardia (> 120 /perc).

Major vagy minor:

- több mint 4,5 kg-os testsúlycsökkenés 5 napos kezelés hatására.

A diagnózishoz két major, vagy egy major és két minor kritérium szükséges.

A szívelégtelenség diagnosztikus algoritmus az ESC ajánlása alapján

1. SZE gyanúja

- rizikófaktorok
- szimptómák
- kóros EKG

2. NT-proBNP: ≥ 125 pg/ml
BNP: ≥ 35 pg/ml

3. Echokardiográfia kóros

4. Definitív SZE Fenotípus EF szerint

<40%
HFrEF

40–49%
HFmrEF

>50%
HFpEF

Causes for Elevated Natriuretic Peptide Levels

Cardiac	Noncardiac
• Heart failure, including RV syndromes • Acute coronary syndrome • Heart muscle disease, including LVH • Valvular heart disease • Pericardial disease • Atrial fibrillation • Myocarditis • Cardiac surgery • Cardioversion	• Advancing age • Anemia • Renal failure • Pulmonary causes: obstructive sleep apnea, severe pneumonia, pulmonary hypertension • Critical illness • Bacterial sepsis • Severe burns • Toxic-metabolic insults, including cancer chemotherapy and envenomation



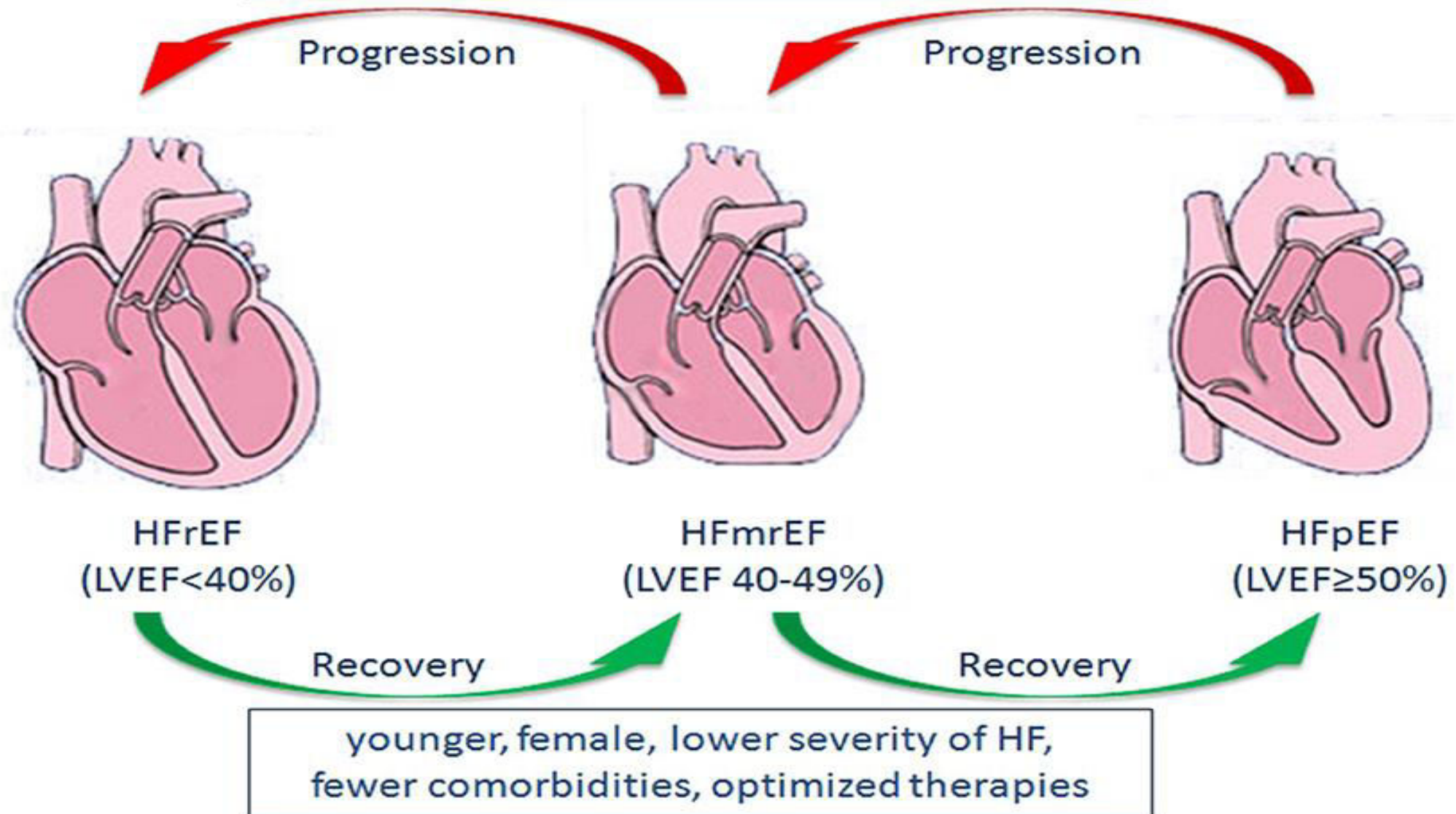
*Helping Cardiovascular Professionals
Learn. Advance. Heal.*



Kardiológus feladata

SZE definíciója

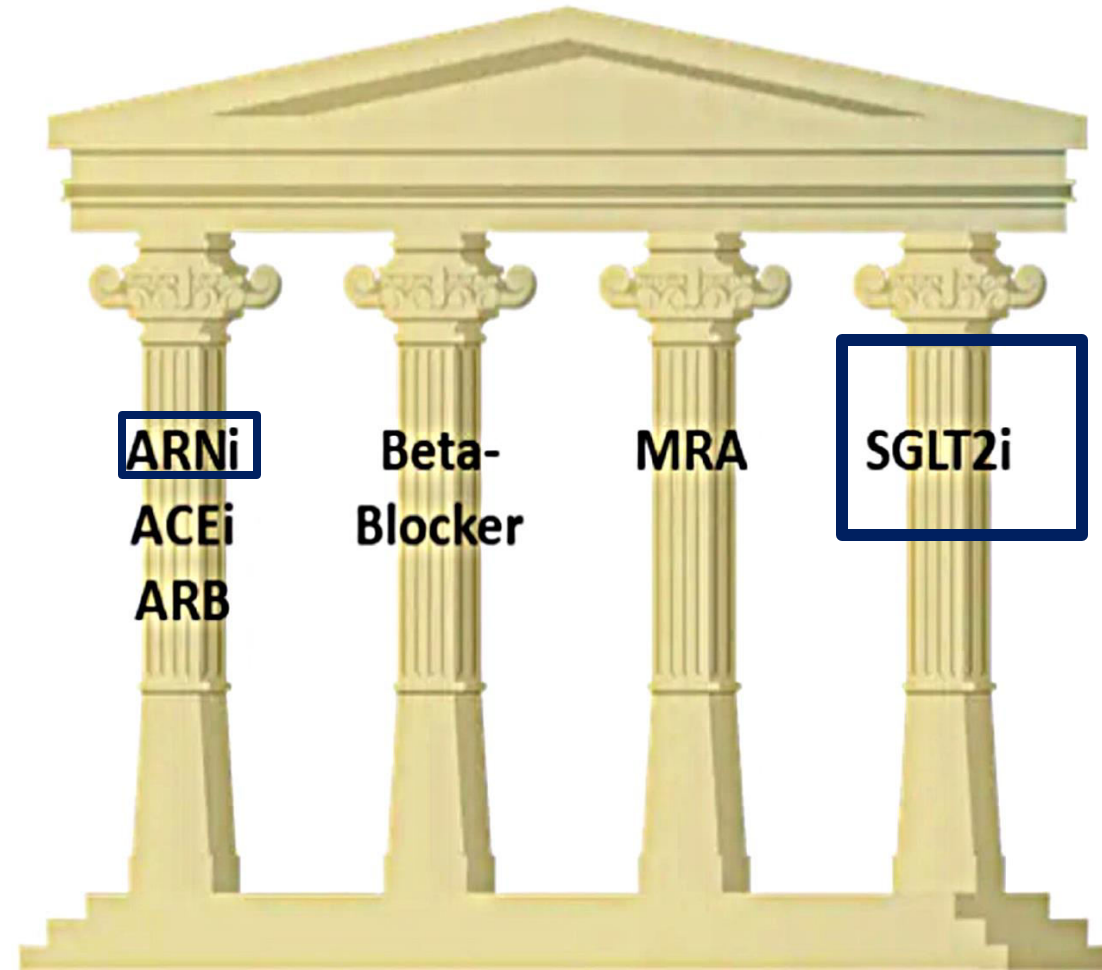
diabetes, ischemic heart disease,
higher severity of HF, more comorbidities,
low adherence to treatments



Szisztolés szívelégtelenség kezelése

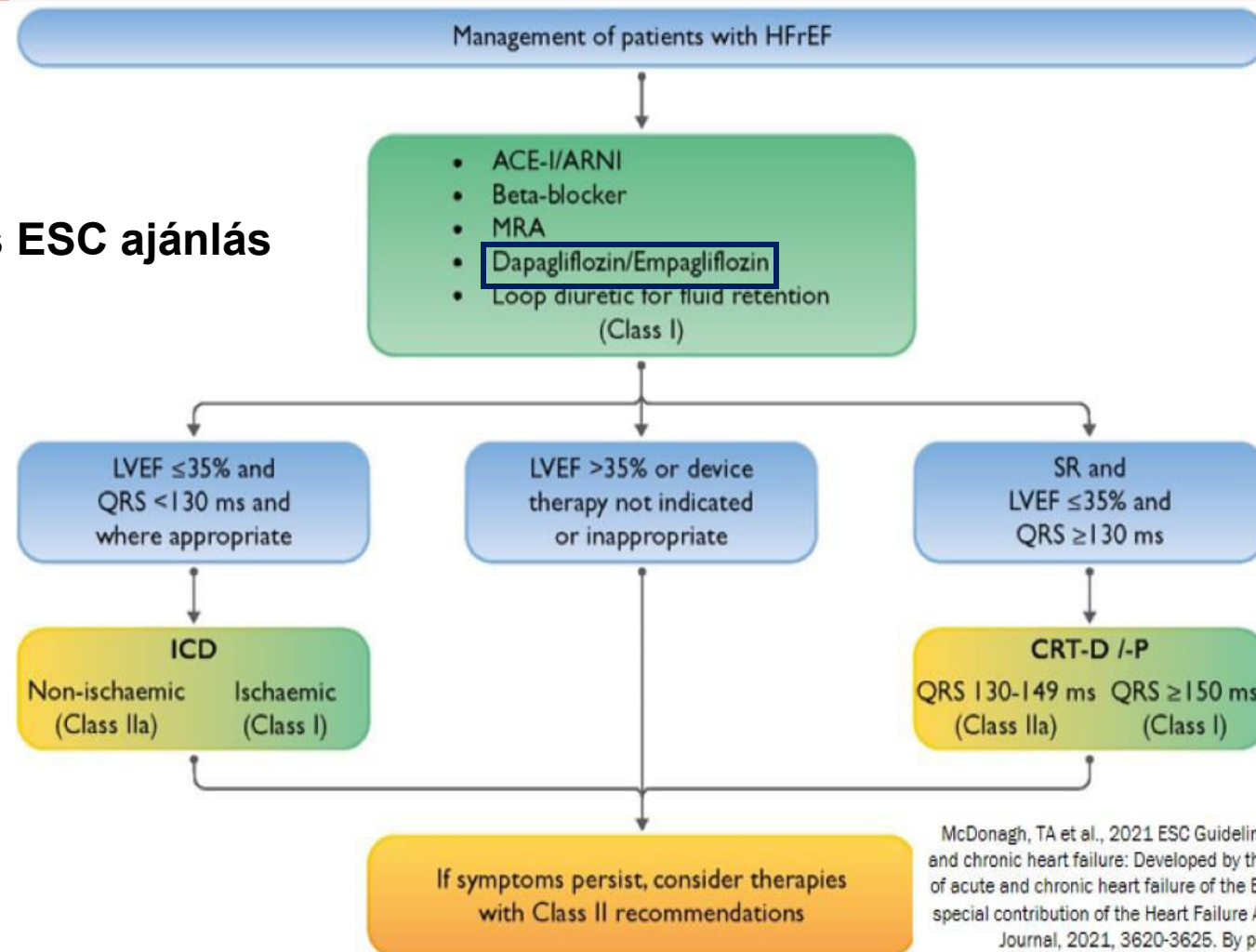
EF: < 40%

The Four Pillars of Heart Failure Pharmacological Therapy



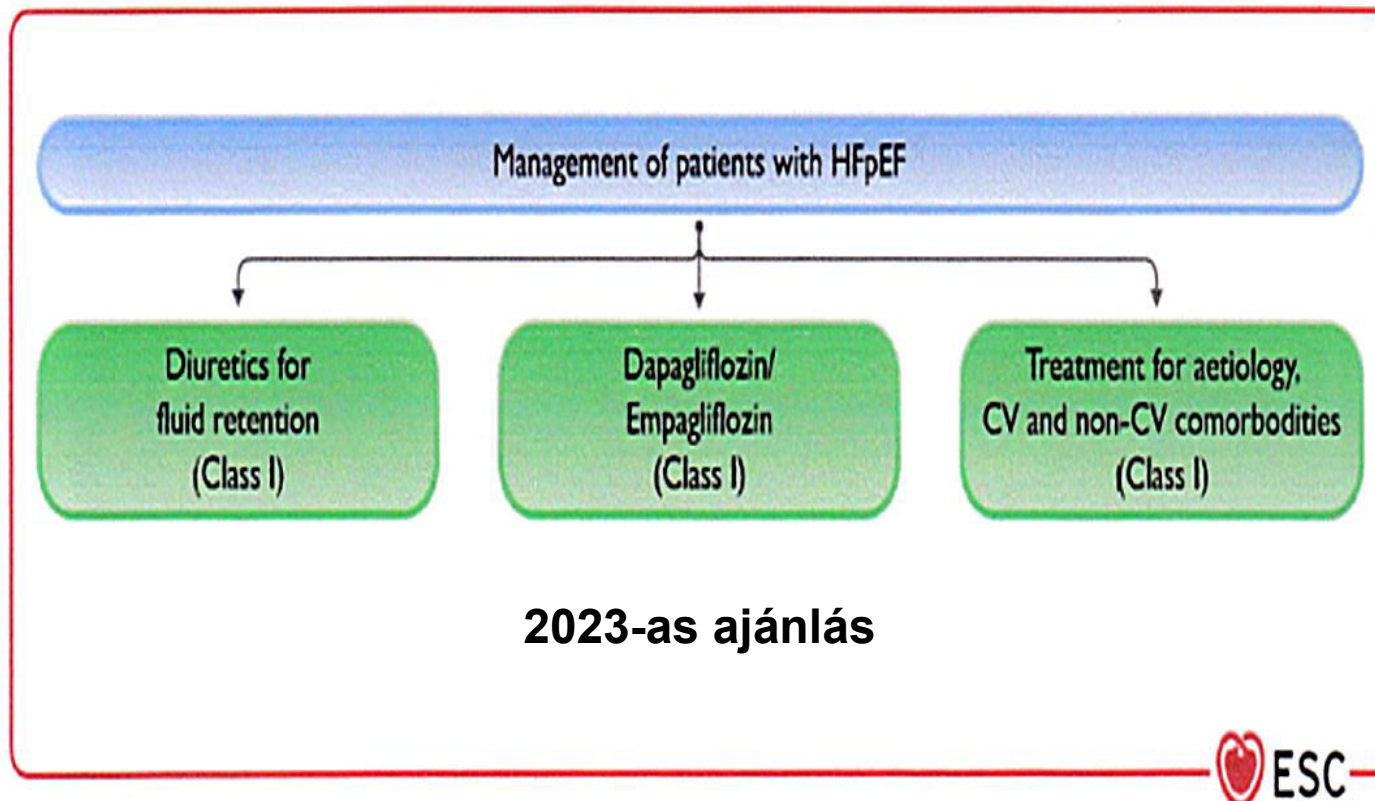
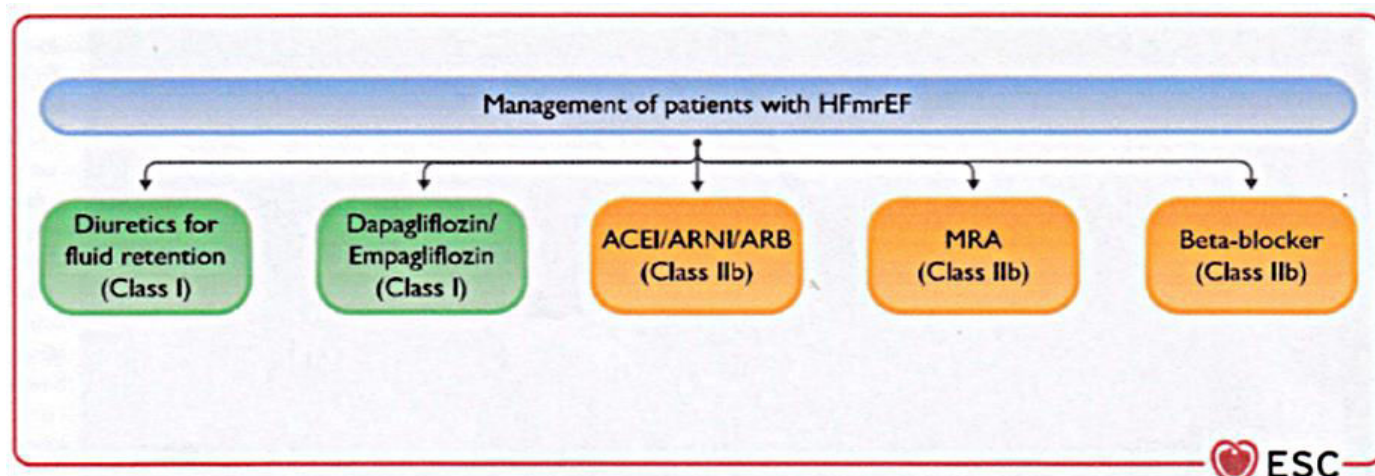
ESC 2021 Therapeutic Algorithm of Class I Therapy Indications for HFrEF

2021 –es ESC ajánlás



McDonagh, TA et al., 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal, 2021, 3620-3625. By permission of Oxford University Press.

ESC, European Society of Cardiology; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; QRS, Q, R, and S waves; SR, sinus rhythm.
McDonagh TA, et al; for the ESC Scientific Document Group. Eur Heart J. 2021;42:3599-3726. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Oct 14.



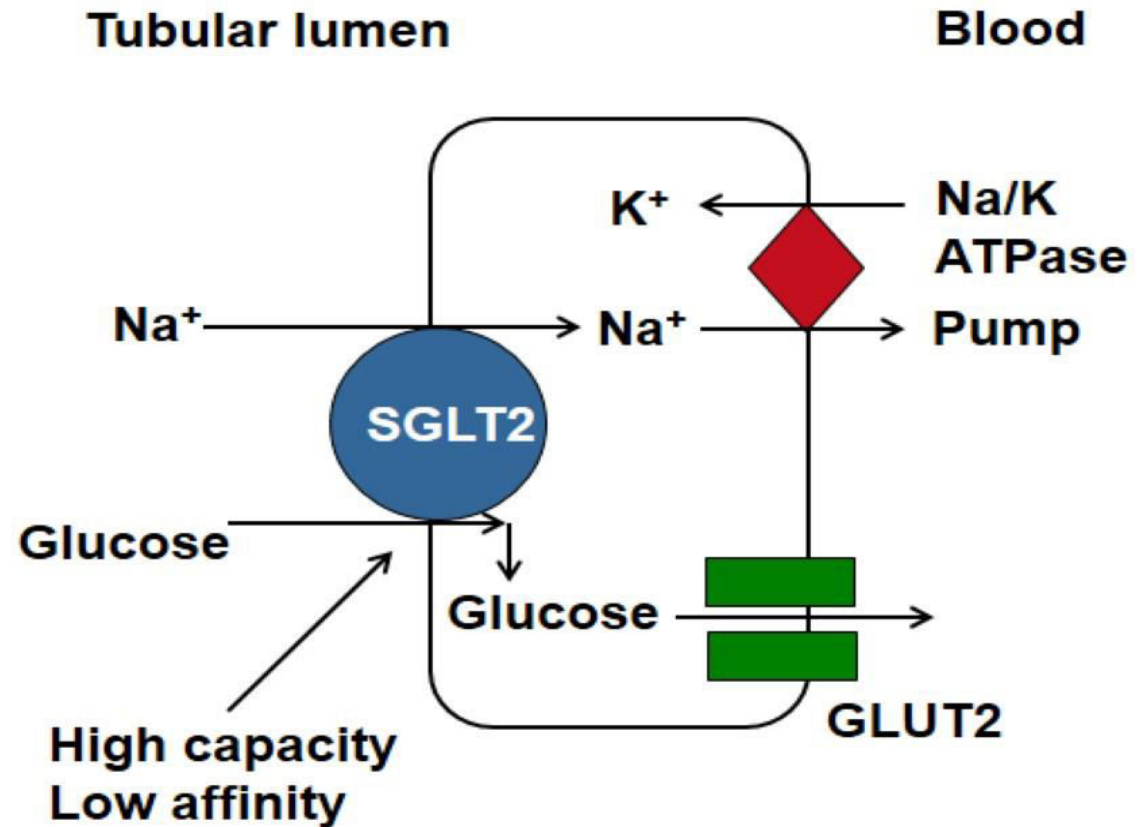
SGLT2 - gátlók

SGLT2 Inhibition

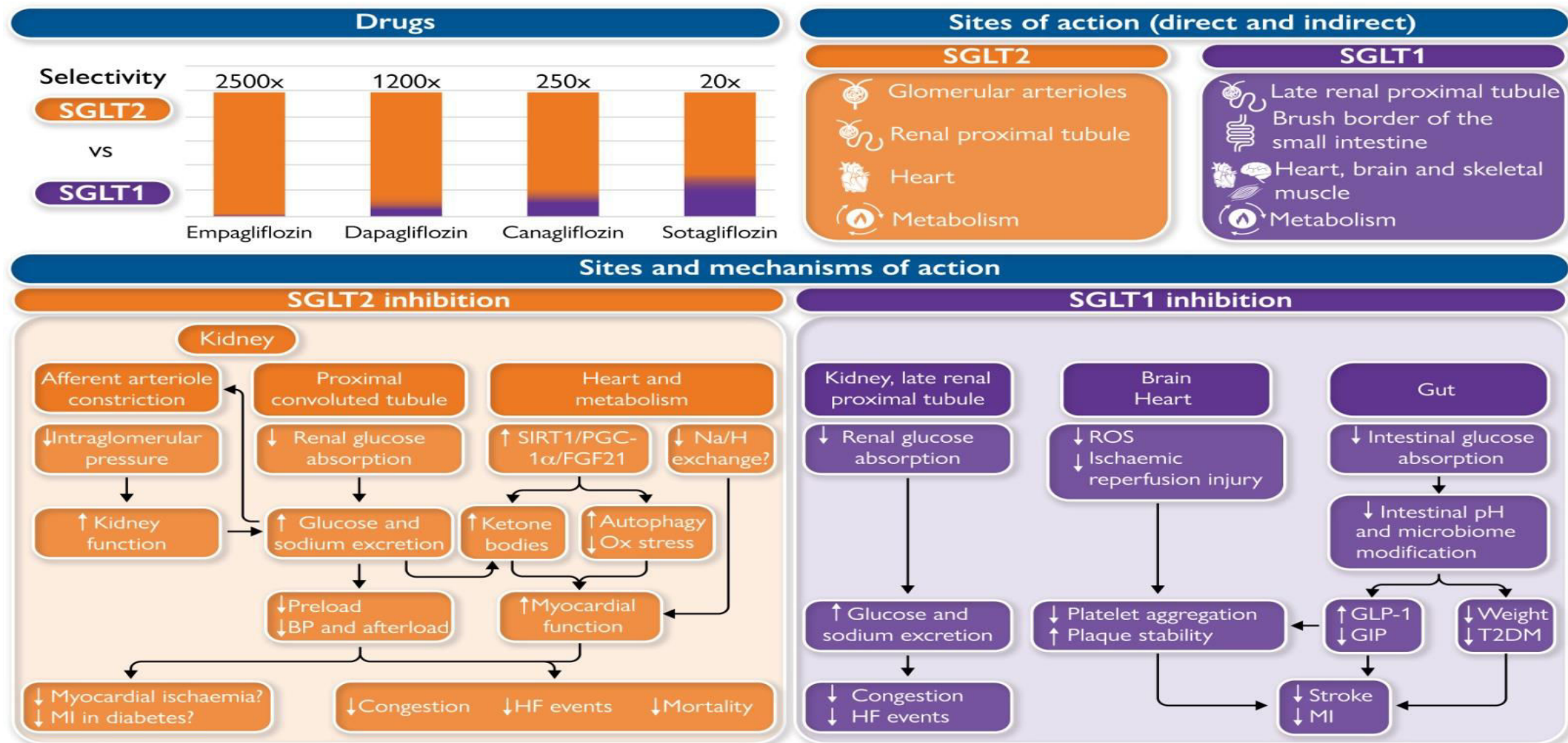
Sodium glucose cotransporter 2

- SGLT2 inhibitors inhibit glucose and sodium reabsorption in the renal proximal tubule
- 90% of glucose reabsorption occurs in the S1 segment of the renal proximal tubule
- They are effective at lowering blood glucose and body weight in T2D
- Reductions in BP have been observed in clinical trials

S1 and S2 Segments of Proximal Tubule



Graphical Abstract Selectivity of SGLT inhibitors and possible mechanisms of action. FGF21, fibroblast growth factor 21; Ox, ...



The Important SGLT2i HF Trials

Szívelégtelenség vizsgálatok

Trial	Entry Criteria	Number Patients/Duration/Drug	Outcomes
DAPA-HF <i>NEJM</i> 2019	EF $\leq$ 40% NYHA II to IV NT-proBNP > 600 <u>No diabetes requirement</u>	4744 pts/18 m Dapagliflozin	↓ CV death: 9.6% vs 11.5% ↓ HF hosp: 10.0% vs 13.7%
EMPEROR-HF <i>NEJM</i> 2020	EF $\leq$ 30% EF 31% to 40% if HF hosp/↑BNP NYHA II to IV <u>No diabetes requirement</u>	3730 pts/16 m Empagliflozin	NS CV death: 10.0% vs 10.8% ↓ HF hosp: 13.2% vs 18.3%
SOLOIST-WHF <i>NEJM</i> 2021	T2D HF hospitalization <u>No EF requirement</u>	1222 pts/9 m Sotagliflozin (SGLT1/2 inhibitor)	NS CV death: 10.6 vs 12.5 per 100 pt-years ↓ HF hosp/visits: 194 vs 297 per 100 pt-years

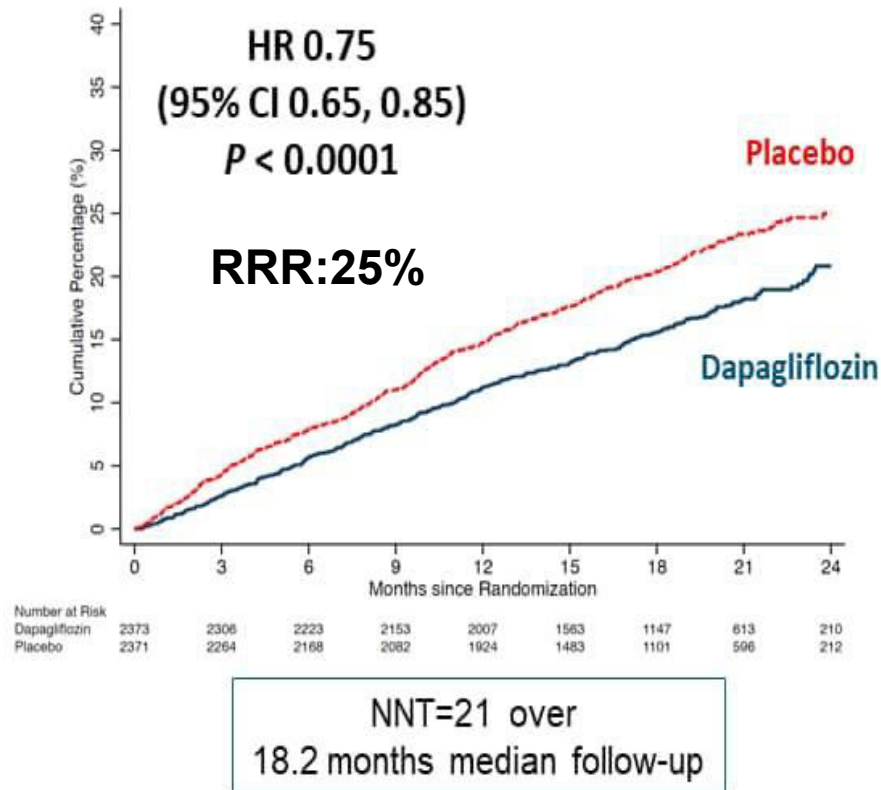
EF, ejection fraction.

SGLT2 inhibitors in ambulatory patients with HFrEF

Patients with and without type 2 diabetes

DAPA-HF

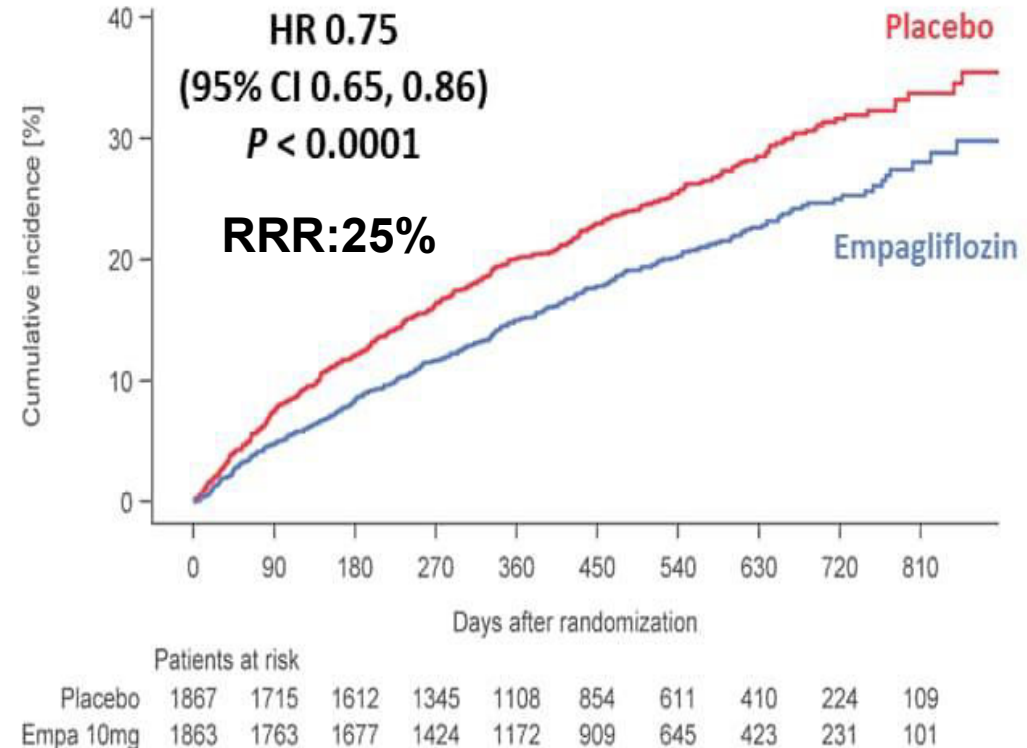
CV Death/ HF hospitalization



McMurray, Solomon, Inzucchi et al N Engl J Med 2019;381:1995-2008

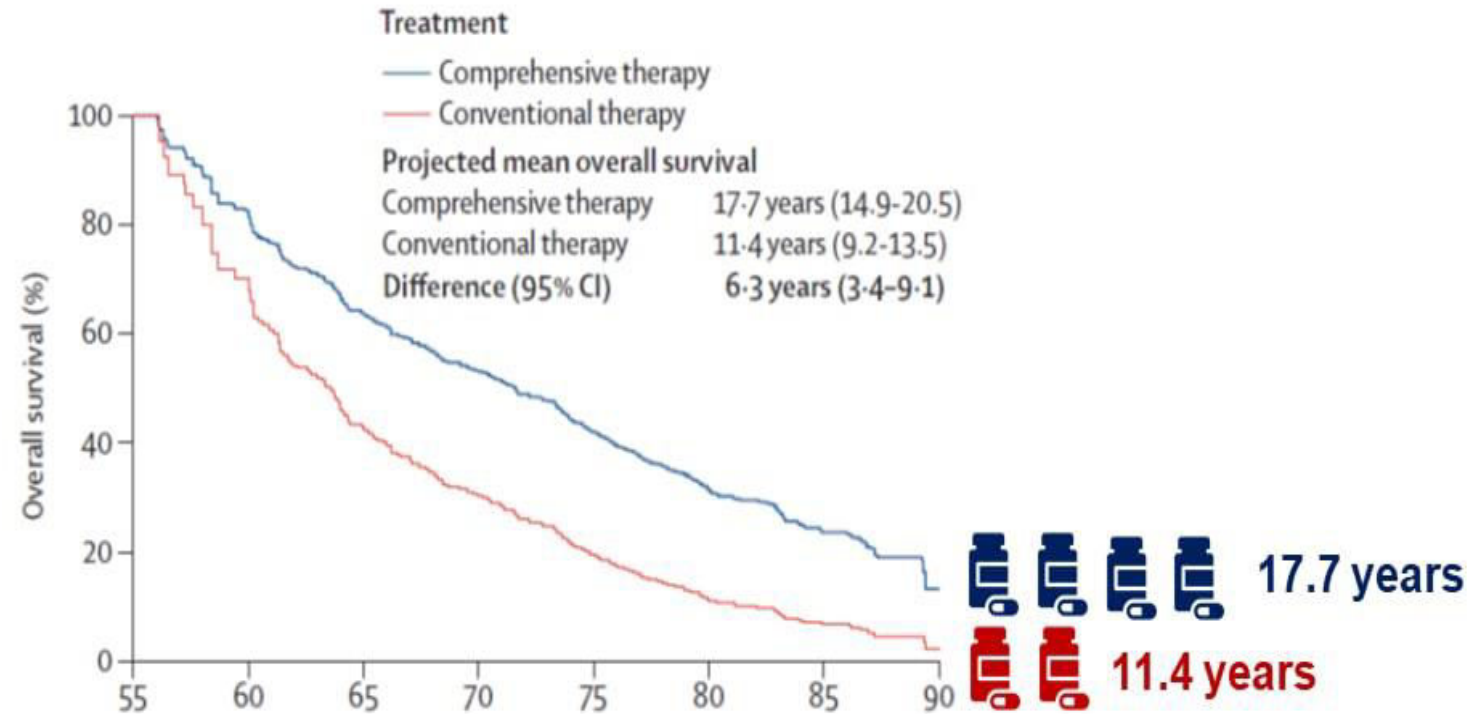
EMPEROR-Reduced

CV Death/ HF hospitalization



Packer M et al N Engl J Med. 2020 Aug 29. doi: 10.1056/NEJMoa2022190

Comprehensive Therapy (ARNI+BB+MRA+SGLT2i) vs. Conventional Therapy (ACEi/ARB + BB) in a 55-year-old patient with HFrEF

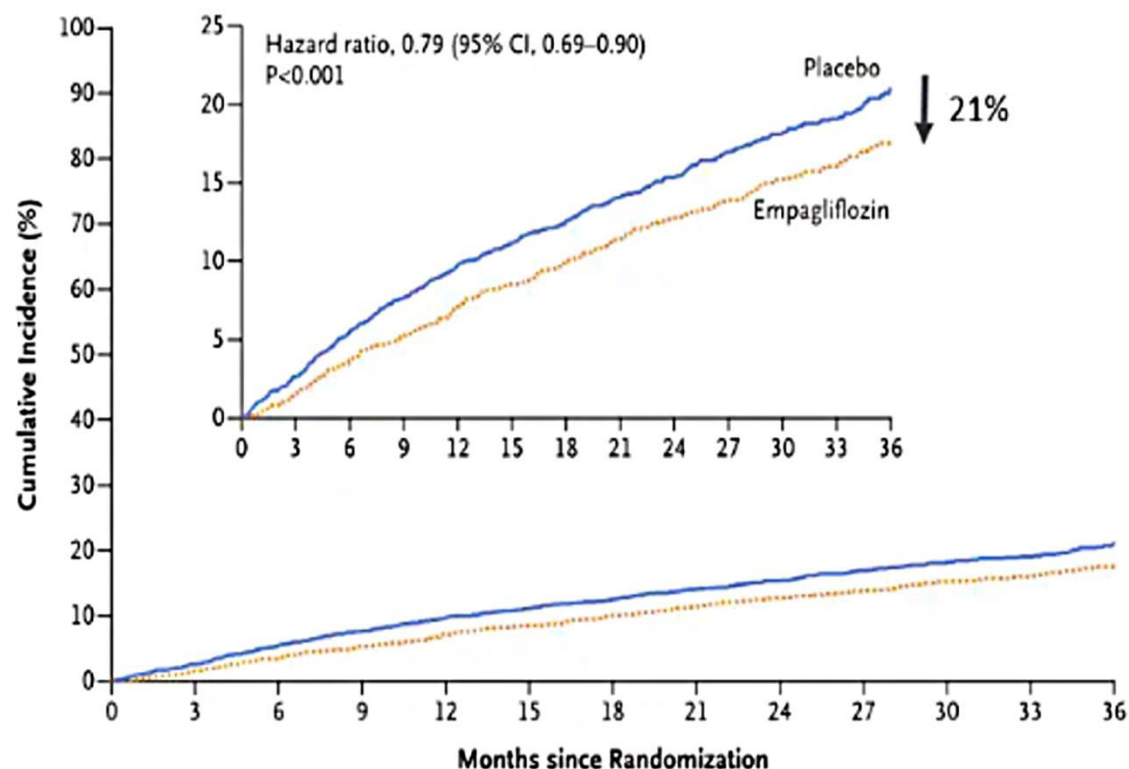


**6.3 additional years of
overall survival**

EMPEROR-Preserved Primary Endpoint: Composite of First Adjudicated HHF or CV Death

Empagliflozin

Composite of CV Death/HHF (Primary Endpoint)

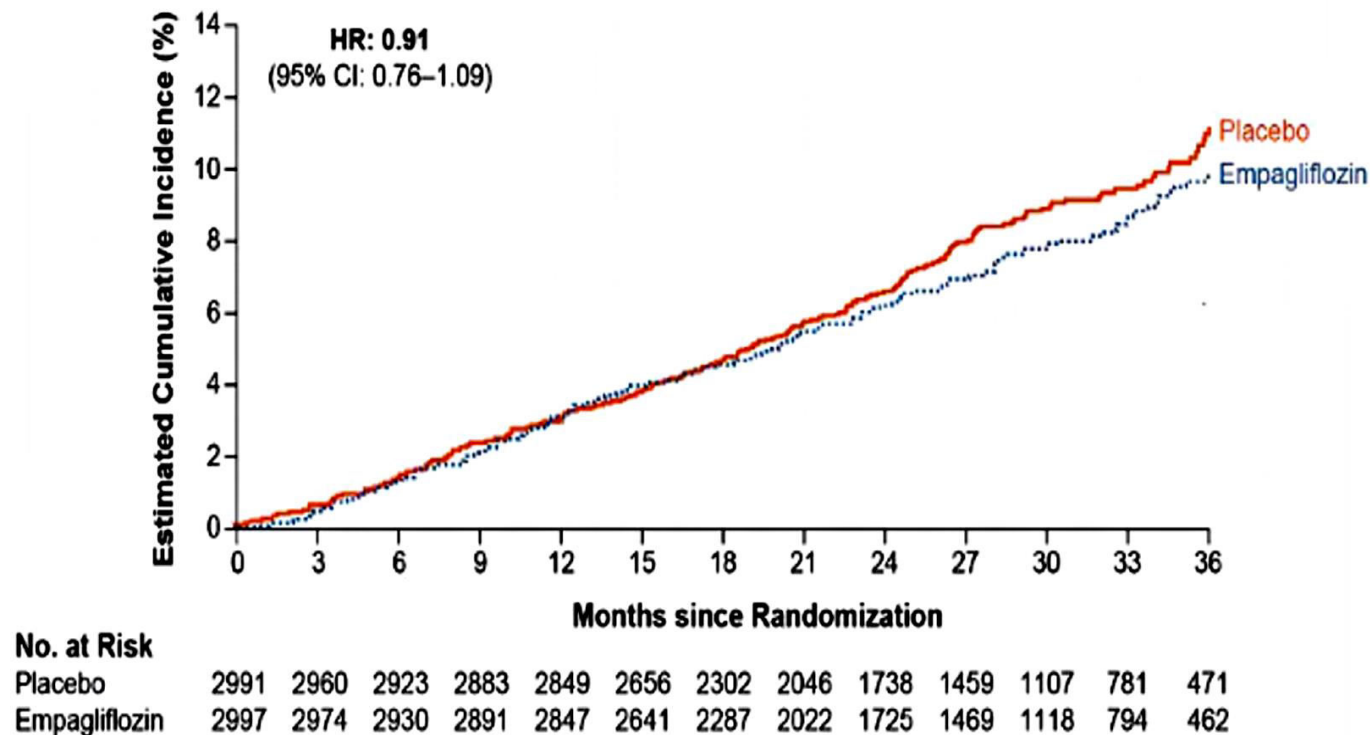


No. at Risk

Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400
Empagliflozin	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402

- 5988 patients randomized
- Median follow-up of 26.2 mo
- Significant difference observed after mean of 18 d^[b]

EMPEROR-Preserved: CV Death



- Modest reduction in CV death could have been due to issues related to study design
- DELIVER trial results will provide additional information regarding effect of SGLT2 inhibition on CV death
- A smaller percentage of overall deaths in HFpEF (vs HFrEF) are related to CV causes

Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction The DELIVER Trial

Scott D. Solomon, MD

**Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School**

**on behalf of the DELIVER Committees, Investigators, Sponsor and
Participants**

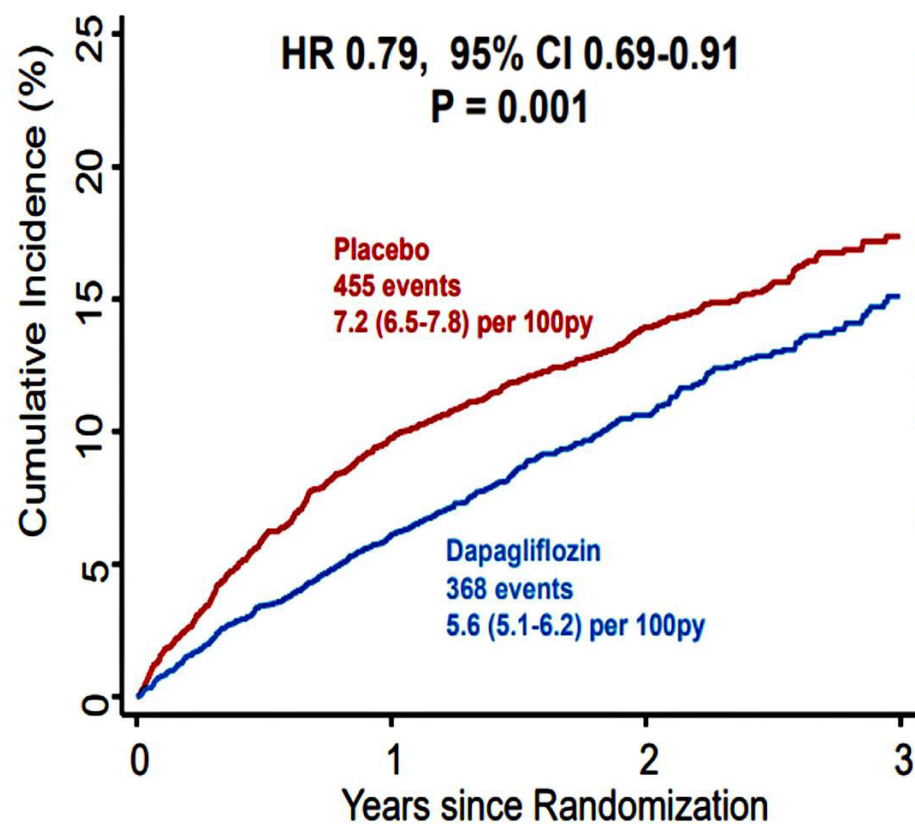


Components of Primary Endpoint

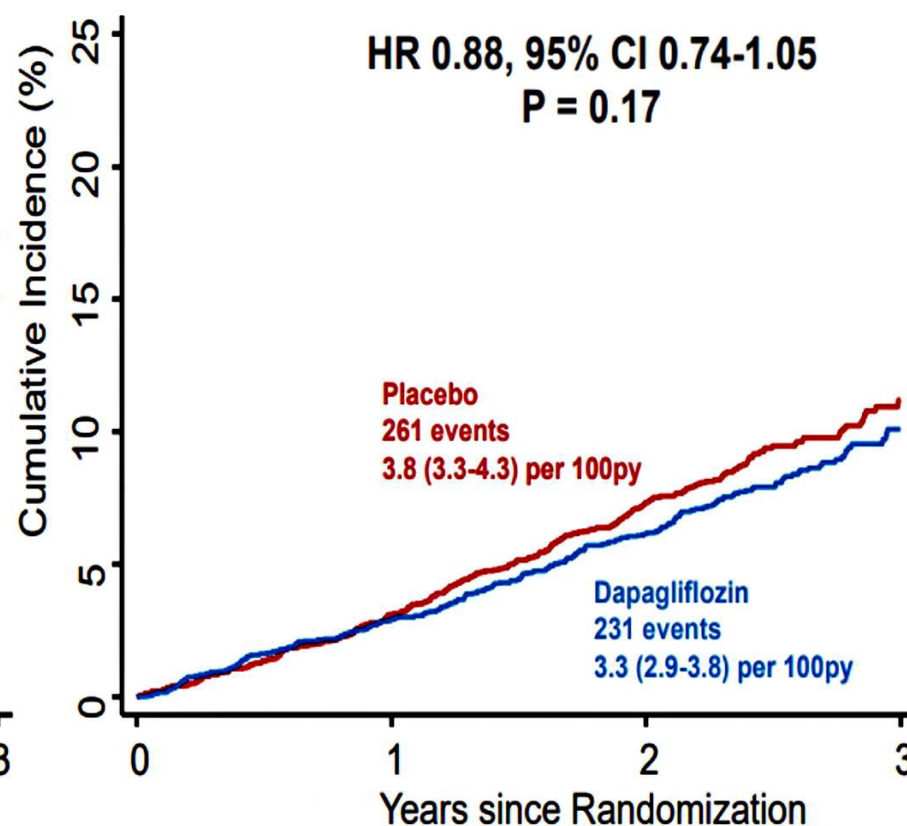
Full Population



Worsening Heart Failure (HF Hospitalization + Urgent HF Visit)



Cardiovascular Death



Quadruple Therapy for HF and Mortality Benefits

	Relative Risk Reduction	2-Year Mortality
None		35%
ARNI	28%	25%
+BB	35%	16%
+MRA	30%	12%
+SGLT2 inhibitor	17%	10%
Quadruple Tx	73%	10%

Tx, treatment.

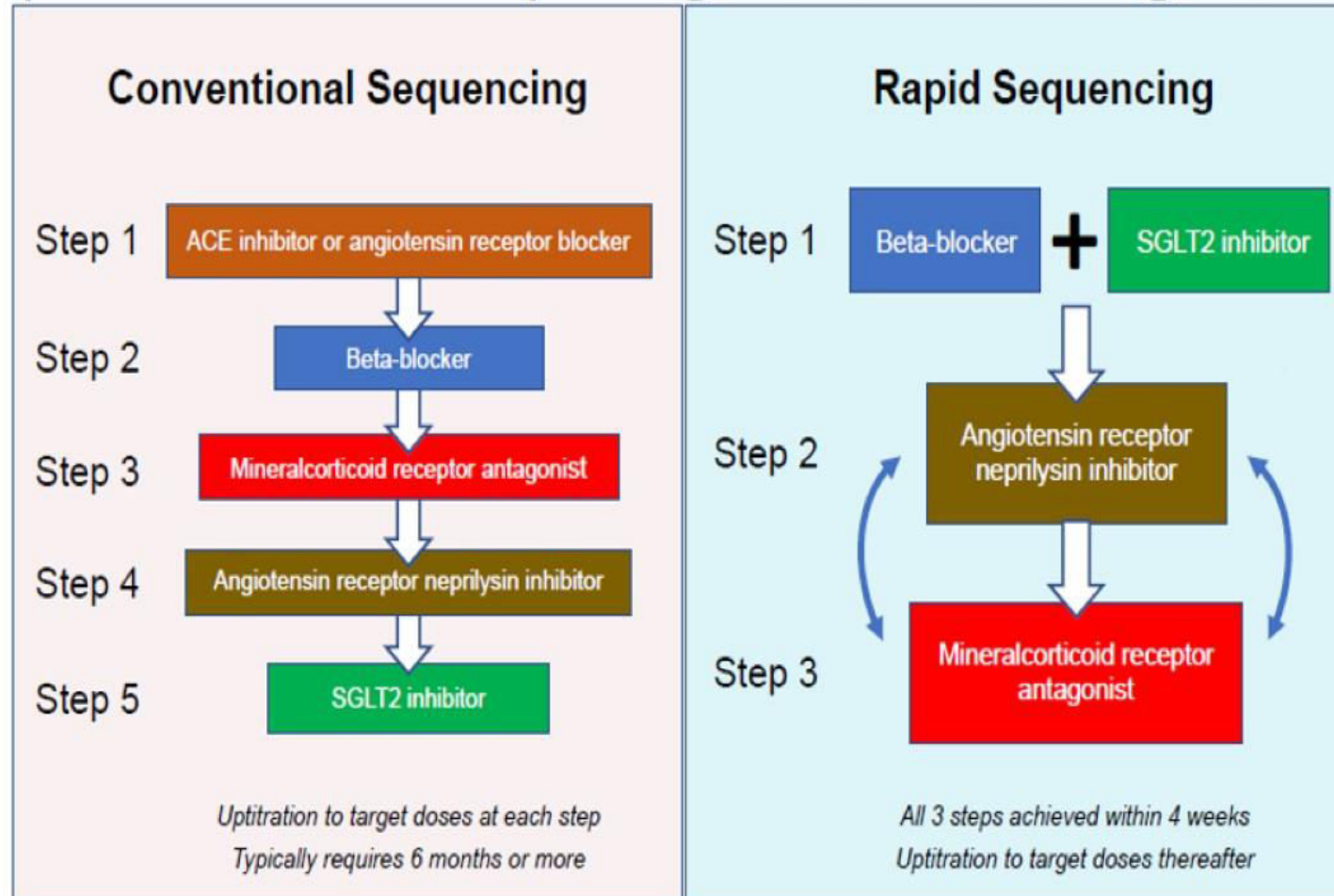
Bassi NS, et al. JAMA Cardiol. 2020;5:948-951.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

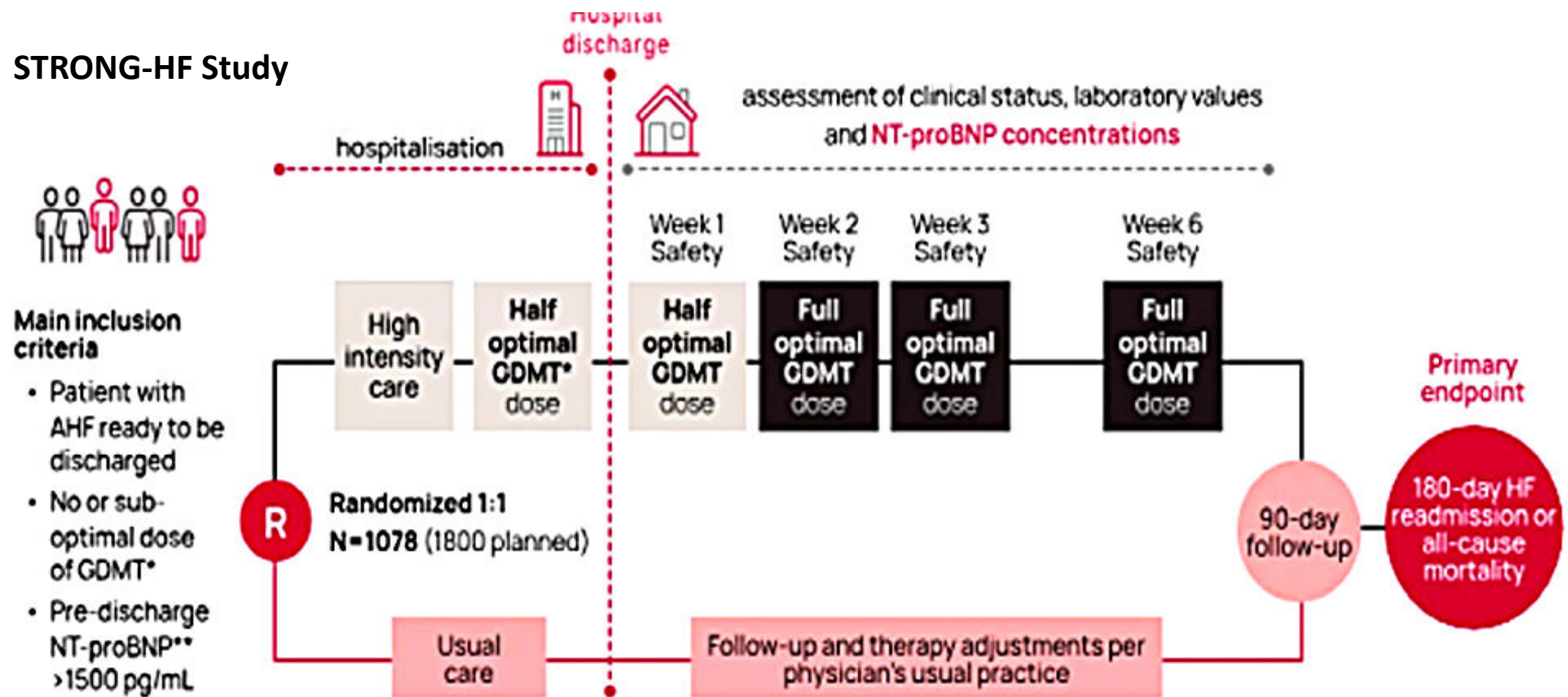
Consensus

Focus is On 4 Foundational Drugs and Add Drugs Rapidly

Rapid Evidence-Based Sequencing of Foundational Drugs for HFrEF



STRONG-HF Study



*ACEi/ARB, ARNi, BB vagy MRA; **NT-proBNP-kritériumok a perzisztáló pangásra ACEi, angiotenzin-konvertáló enzimgátlók; AHF, akut szívelégtelenség; ARB, angiotenzin receptor blokkolók; BB, béta-blokkolók; GDMT, iránymutatás-vezérelt orvosi terápia; HF, szívelégtelenség; MRA, mineralokortikoid receptor antagonisták; NT-proBNP, N-terminális pro b-típusú natriuretikus peptid

Eredmények

A magas intenzitású gondozási csoport: **34%-os relatív és 8,1%-os abszolút kockázatcsökkentés (ARR)** a halál vagy szívelégtelenség kombinációja esetén. ¹⁴



CV (cardiovascularis)
halálozás

**26%-kal
alacsonyabb**

HF visszafogadás

**44%-kal
alacsonyabb**

Az összes okozta
halálozás

**16%-kal
alacsonyabb**

Új jelszó a HFrEF bázisterápiájában: akcelerált stratégia a prognózisért

A

ACEI/
ARB/
ARNI

S

SGLT2-gátló
(dapagliflozin/
empagliflozin)

A

Aldoszteron
antagonista
(MRA)

P

Pulzus-
csökkentő
(Béta-blokkoló)

„as soon as possible”

Gyakorlati tanácsok

- Kardiológiai vizsgálat után visszaérkező beteg
 - a kardiológus mondjon **pontos diagnózist** – ischemiás nem ischemiás, hypertoniás stb. SZE- cardiomyopathia típusai
 - pontosan határozza meg a teendőket (beteg, háziorvos, kardiológus)
- **Szoros együttműködés szükséges a beteg – háziorvos – kardiológus között – gondozás fontossága**
- NYHA III. stádium – szívelégtelenség ambulancia – beteg edukáció
- Kórházi kibocsátás után 1-2 hét első vizit – pangás jelenléte, gyógyszer tolerancia, titrálás folytatása
- **Háziorvossal közösen mire kell figyelni?**
 - anaemia – vashiány- szükség esetén pótlás (ferric carboxymaltose)
 - vesefunkció (SGLT2 gátlóknál 20 ill. 30-as GFR esetén óvatosság szükséges)
 - ionok (hyponatraemia, hyperkalaemia) – folyadék bevitel – rendszeres testsúlymérés
 - SGLT2 gátlók – genitalis gombás infectio nőknél
 - vérnyomás, pulzus – orthostaticus hypotonia – diureticum dózis – szekvenciális nefron blokád, ivabradin szükséglet
 - **gyógyszerek tolerálható szintig történő feltitrálása (lásd a dózisokat)**
 - diasztolés szívelégtelenségben a kiváltó okok kezelése (hypertonia, statin stb)
 - acut exacerbatio – NT-proBNP mérés (≥ 125 pg/ml) – biomarker követés
 - **ACE gátló ARNI csere** (36 óra szünet) – ha az ARNI-t elsőként adjuk, akkor IIb indikáció
 - diabetesben SGLT2 gátló adása (ajánlás szerint öt féle)

Tartsuk be a kezelési ajánlást (ESC 2021-23)

Köszönöm a figyelmet

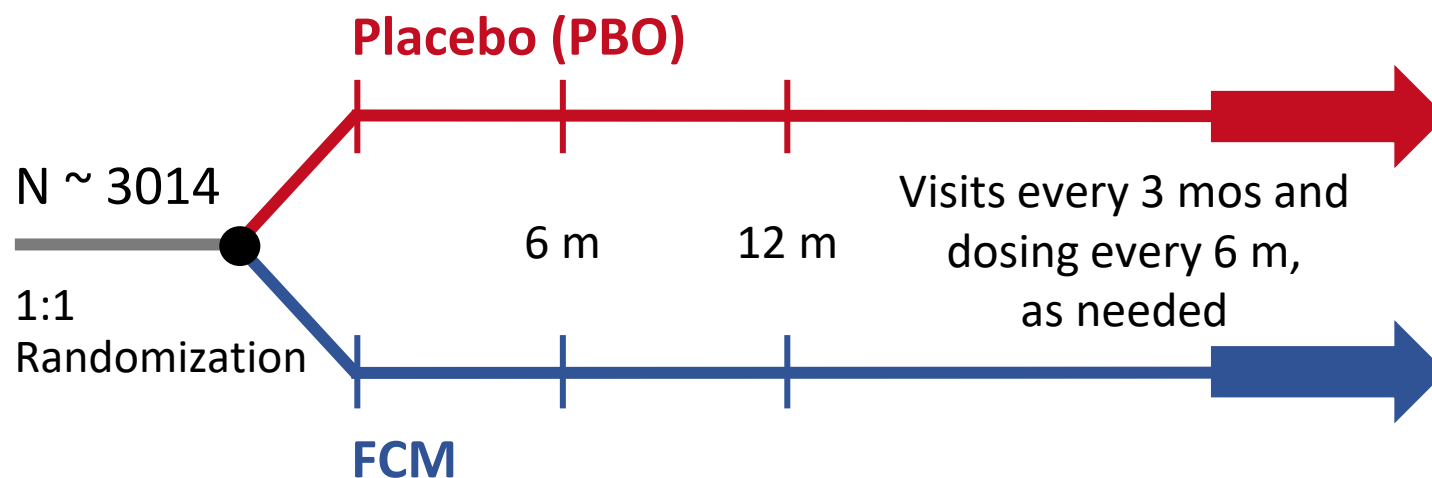


Design

Double-blind, placebo-controlled, event-driven RCT



**Chronic HFrEF (EF $\leq$ 40%)
with Iron Deficiency***



FCM Dosing (every 6 m based on labs†)	
<50 kg	$\geq$ 50kg
Two doses of 15 mg/kg separated by 7 days	Two doses of 750 mg separated by 7 days

†Once iron replete, transition to placebo; blinding maintained

Primary Endpoint:

Hierarchical Composite:

All-cause mortality (12 m)
HF hospitalizations (12 m)
Change in 6-MWD (6 m)

Top Secondary Endpoint:

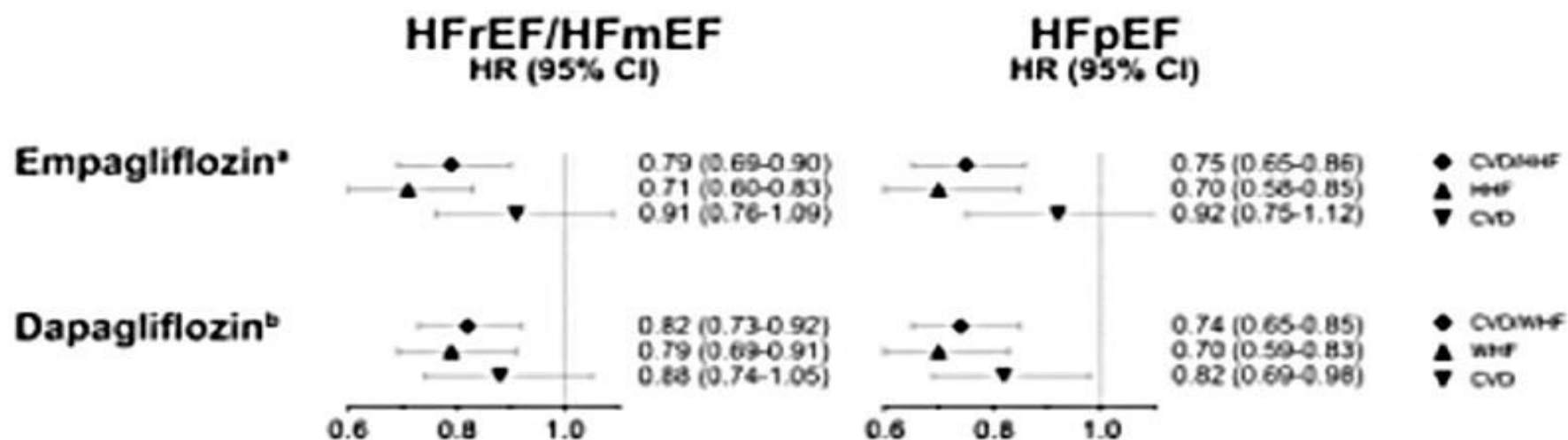
CV death or HF hospitalization

Key Inclusion Criteria:

- *Iron deficiency
 - Ferritin <100 ng/mL or
 - 100-300 ng/mL + TSAT <20%
- HF hosp (12 m) or $\uparrow$ NT-proBNP (90 d)
[>600 pg/mL (NSR) or >1000 pg/mL (AF)]

GLIFLOZINS: CARDIAC EFFECTS

CLINICAL EFFECTS



MECHANISTIC INSIGHTS

