



PIONEER-HF

Impact van resultaten voor hartfalen behandeling

Mireille Emans
Cardioloog Ikazia ZH
Maatschap Cardiologen Rijnmond-Zuid



CARDIOLOGEN
RIJNMOND-ZUID

Disclosure potential conflicts of interest

(potentiële) belangenverstrengeling	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties:	
Sponsoring of onderzoeksgeld	<ul style="list-style-type: none">• Studiedirecteur WCN Paradise-MI studie; sacubitril/valsartan in ACS
Honorarium of andere (financiële) vergoeding	<ul style="list-style-type: none">• Novartis Pharma, Vifor Pharma
Aandeelhouder	<ul style="list-style-type: none">• geen
Andere relatie, namelijk ...	geen



Achtergrond Pioneer-HF

- Sacubitril/valsartan is geïndiceerd voor ptn;
 - met *symptomatisch hartfalen met verminderde LVEF* (HFrEF)
 - die **reeds behandeld** worden met optimale hartfalenmedicatie, dus optimale ACEi/ARB, BB, MRA
 - **Ambulant, stabiel**



Paradigm-HF

- 8399 ptn
- Gemiddelde leeftijd 64 jr
- **2.8% sterfte reductie**
(Sterfte 19.8 vs 17% 27 mnd)
- NNT 70 per jaar (bij reeds OMT !!!)
- Mean survival 65-jarige pt:
 - met enalapril: 7.6 jaar
 - met sacubitril/valsartan: 9.2 jaar
 - Verschil: 1.6 jaar

Chronic HF NYHA class II or III
BNP (or NT-proBNP) ≥ 150 (or ≥ 60) ng/L at screening
 ≥ 100 (or ≥ 40) ng/L at screening for HFrEF within the last 12 months
 ≥ 4 weeks stable on ACEI or ARB[†], and a β -blocker
Aldosterone antagonist in all patients (with or without prior MI) for ≥ 4 weeks, if tolerated

t screening,
ng/L at screening
with both ACEI and
BP < 100 mmHg at
ed HF
disease
roke, transient
otid, or other major
ngioplasty within the

CARDIOLOGEN
RIJNMOND-ZUID

McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2013;15:1062–73

- # Paradigm-HF
- 8399 ptn
 - Gemiddelde leeftijd 64 jr
 - **2.8% sterfte reductie**
(Sterfte 19.8 vs 17% 27 mnd)
 - NNT 70 per jaar (bij reeds OMT !!!)
 - Mean survival 65-jarige pt:
 - met enalapril: 7.6 jaar
 - met sacubitril/valsartan: 9.2 jaar
 - Verschil: 1.6 jaar
- Chronic HF NYHA class II or III
BNP (or NT-proBNP) ≥ 150 (or ≥ 60) ng/L at screening
 ≥ 100 (or ≥ 40) ng/L at screening for HFrEF within the last 12 months
 ≥ 4 weeks stable on ACEI or ARB[†], and a β -blocker
Aldosterone antagonist in all patients (with or without prior MI) for ≥ 4 weeks, if tolerated
- t screening,
ng/L at screening
with both ACEI and
BP < 100 mmHg at
ed HF
disease
roke, transient
otid, or other major
ngioplasty within the
- CARDIOLOGEN
RIJNMOND-ZUID
- McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2013;15:1062–73

Achtergrond Pioneer-HF

- 2019:
 - 4 jaar na publicatie Paradigm,
 - 3 jaar na nieuwe ESC richtlijn hartfalen

Voorschrijven sacubitril/valsartan blijft achter...

- *Omzetten bij stabiele ingestelde ptn is een “gedoe” voor patient en zorgverlener*
- *Meestal gaat het net weer wat beter....ca 2-3 mnd na opname, weer nieuwe medicatie....wash-out periode...uitleg...*
- *Laagdrempeliger indien instellen mogelijk is tijdens klinische of instabiele fase*



Pioneer-HF studie design

Hospitalized with Acute Decompensated HF with Reduced EF

Stabilized

Sacubitril/valsartan
97/103 mg twice daily*

Enalapril
10 mg twice daily*

In-hospital initiation

Study Drug for 8 weeks

Inclusiecriteria:

Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure

LVEF $\leq 40\%$ within the last 6 months

NT-proBNP ≥ 1600 pg/mL or BNP ≥ 400 pg/mL*

Stabilized while hospitalized

SBP ≥ 100 mmHg in prior 6h; no symptomatic hypotension

No increase in IV diuretics in prior 6h

No IV vasodilators in prior 6h

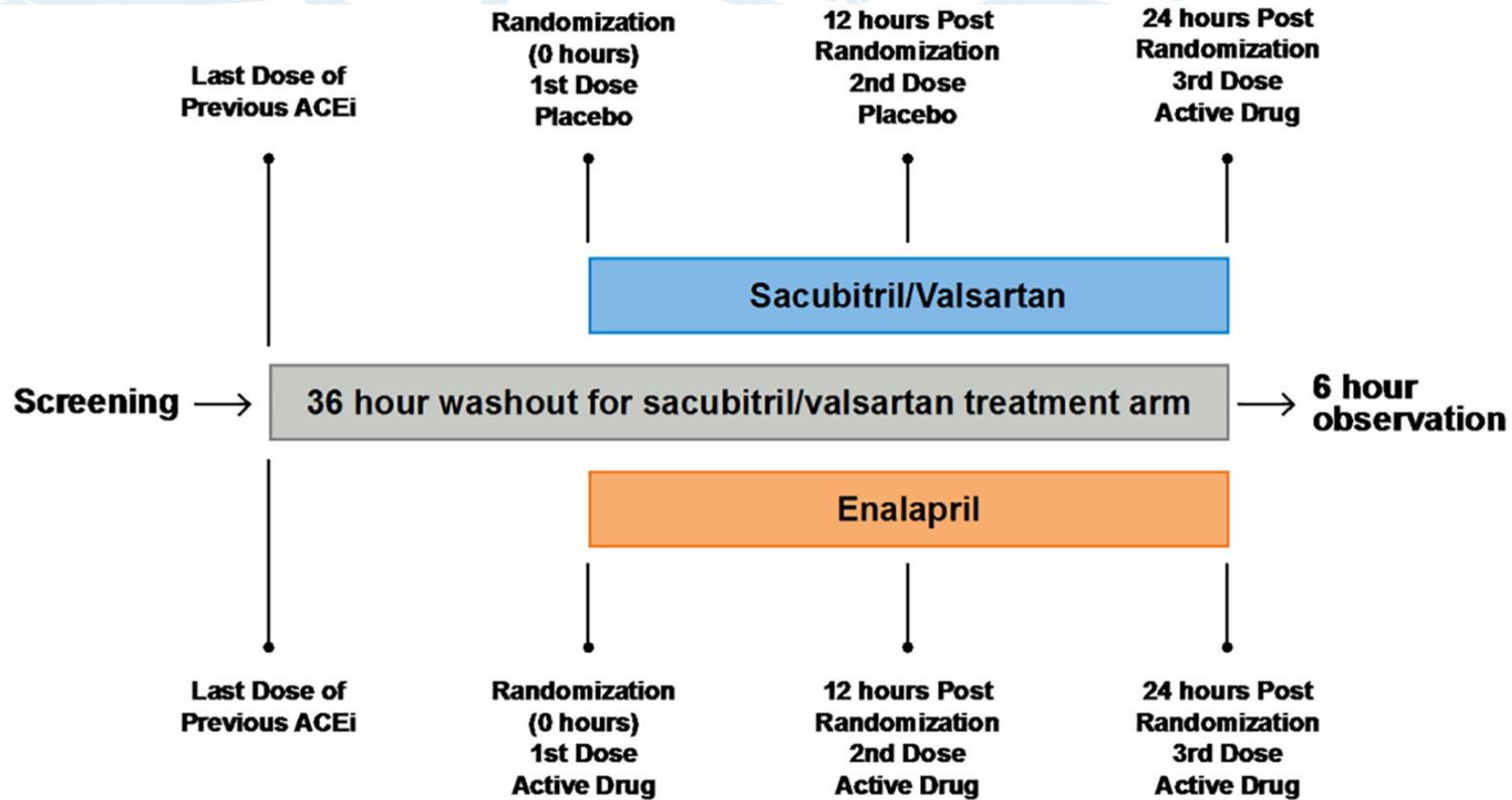
No IV inotropes in prior 24h

Exclusiecriteria: **eGFR < 30 ml/min/1.73m²**

en the usual suspects...



Pioneer-HF studie design

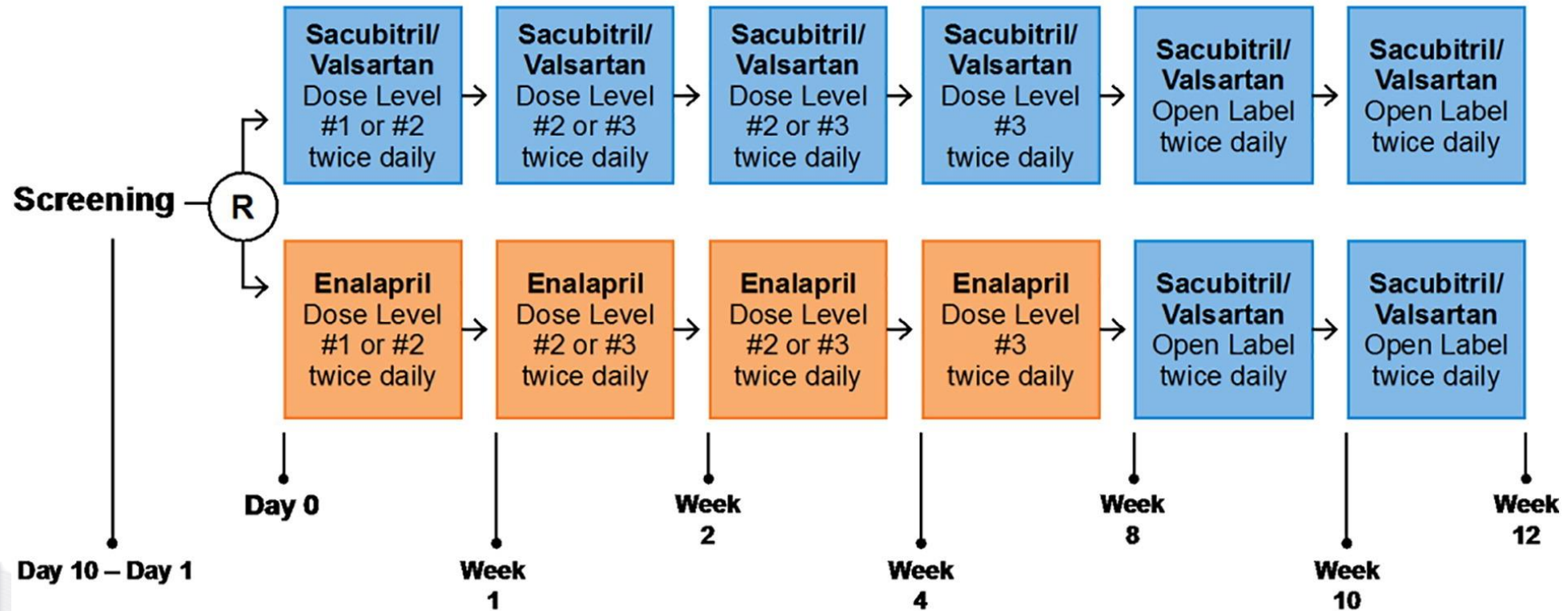


Abbreviations: ACEi = angiotensin converting-enzyme inhibitor

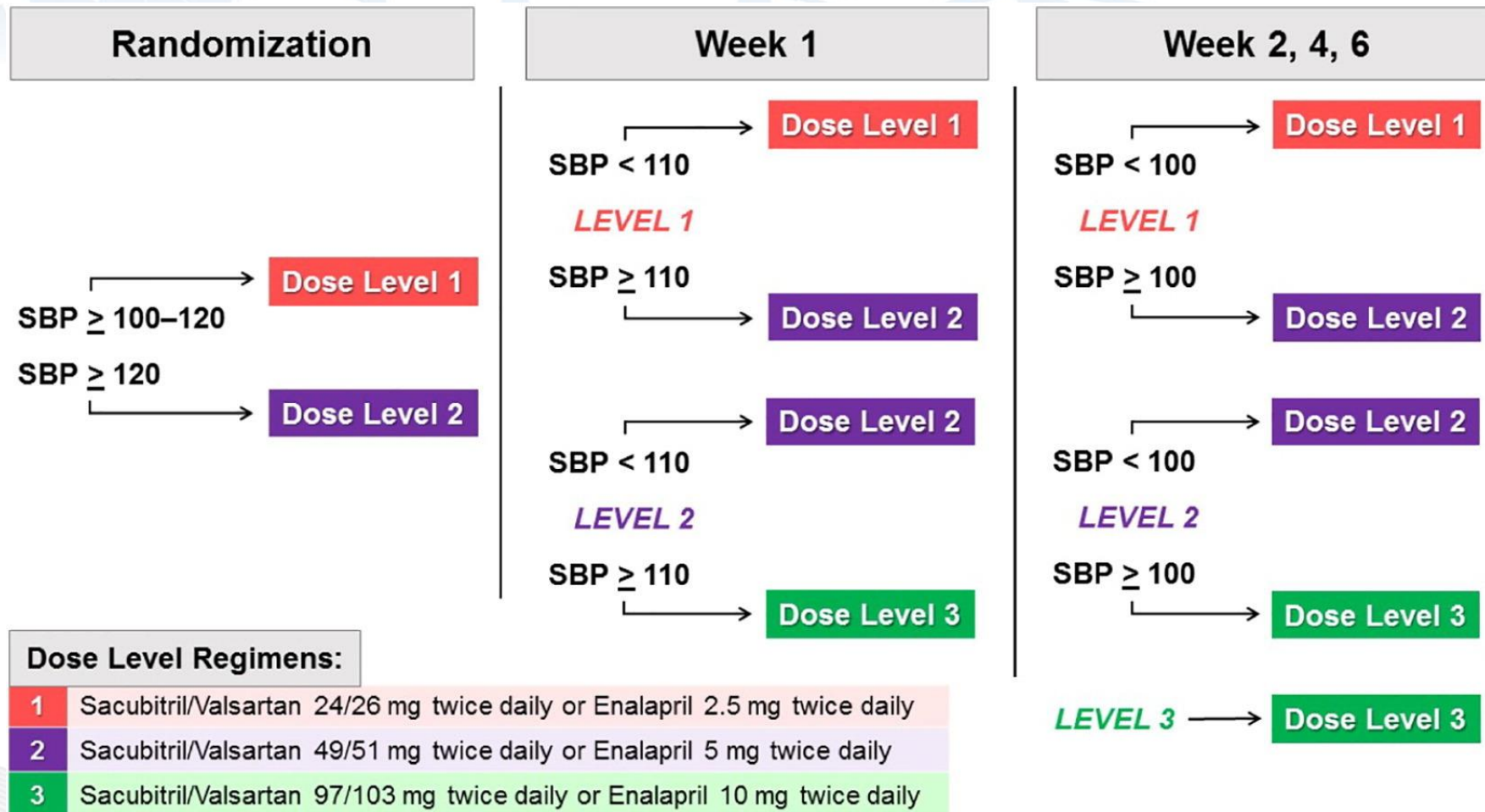


Pioneer-HF studie design

1:1 double-blind randomization



Pioneer-HF studie design



Abbreviation: SBP = systolic blood pressure



Pioneer-HF

studie design; eindpunten

Primary endpoint:

- Time-averaged proportional change in NT-proBNP from baseline at 4 and 8 weeks

Safety

- Worsening renal function
- Hyperkalemia
- Symptomatic hypotension
- Angioedema

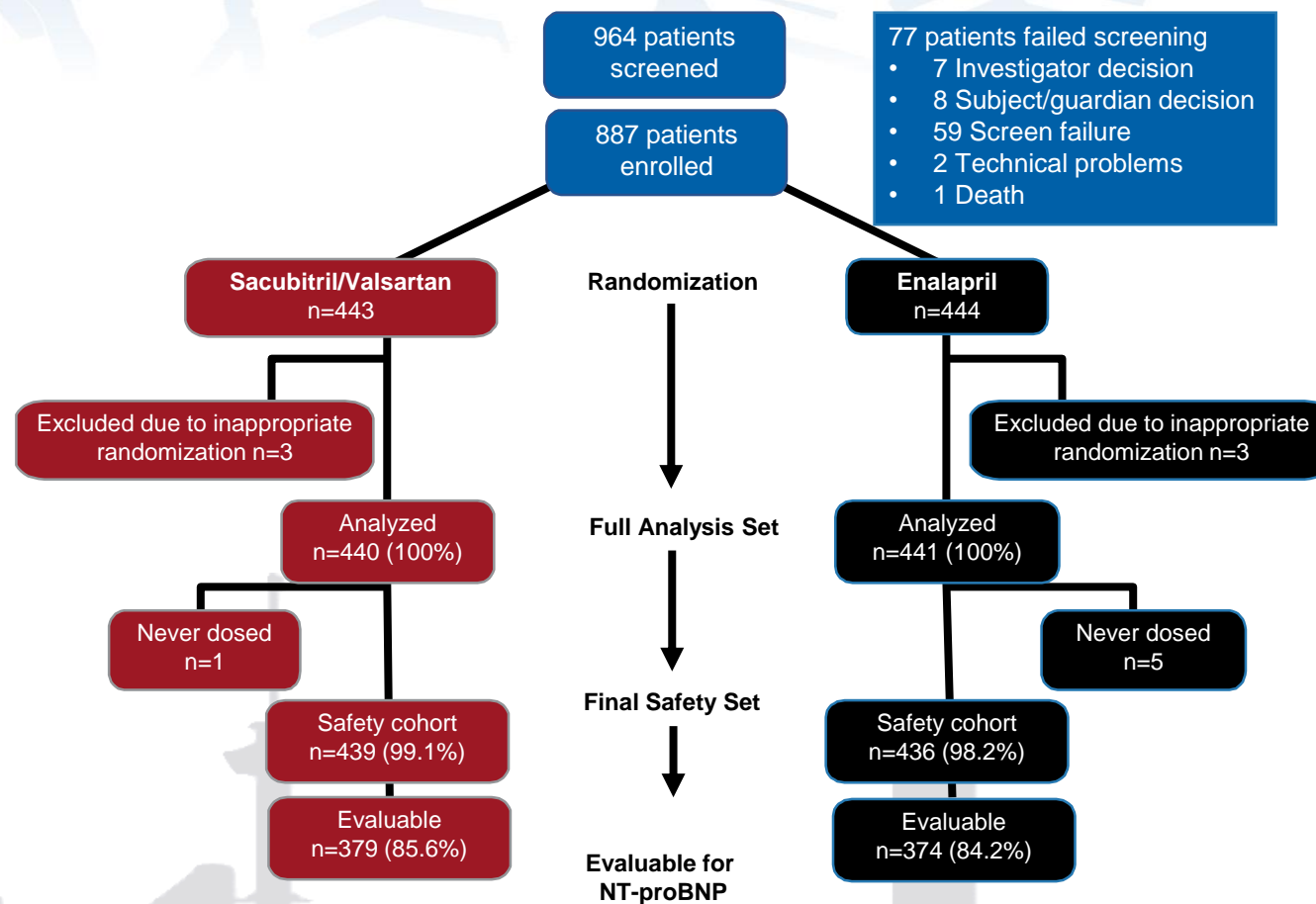
Exploratory Clinical Outcomes

- Serious Clinical Composite: Death, Hospitalization for HF, LVAD or listing for cardiac transplant



Pioneer-HF resultaten

- 129 centra in US
- Mei 2016-mei 2018



Pioneer-HF

Resultaten

	Sacubitril/Valsartan (n=440)	Enalapril (n=441)
Age (years)	61 (50.5, 71)	63 (54, 72)
Women (%)	25.7	30.2
Black (%)	35.9	35.8
Prior HF diagnosis (%)	67.7	63.0
LVEF, median (25th, 75th)	0.24 (0.18, 0.30)	0.25 (0.20, 0.30)
Systolic pressure, median (25th, 75th) mm Hg	118 (110, 133)	118 (109, 132)
NT-proBNP median (25th, 75th) pg/mL at randomization	2883 (1610, 5403)	2536 (1363, 4917)
ACEi/ARB therapy (%)	47.3	48.5
Beta-adrenergic blockers (%)	59.6	59.6
NYHA class, %		
I	0.9	1.1
II	22.7	27.7
III	64.3	61.0
IV	8.9	8.2



Pioneer-HF

Resultaten

- Duur v presentatie tot randomisatie;
 - Median 68 uur (IQR 48-98 uur), dus ca. 3 dagen
- Ten tijde van randomisatie :
 - 61.7% perifeer oedeem
 - 32.9% crepitaties
- Bloeddruk median 118 mmHg (IQR 110-132mmHg)
- 93.0% iv diuretica
- 7.7 % iv inotropie voor randomisatie
- Mediane opname duur: 5.2 dagen (IQR 4.09-7.24)

Studiemedicatie is gestopt in:

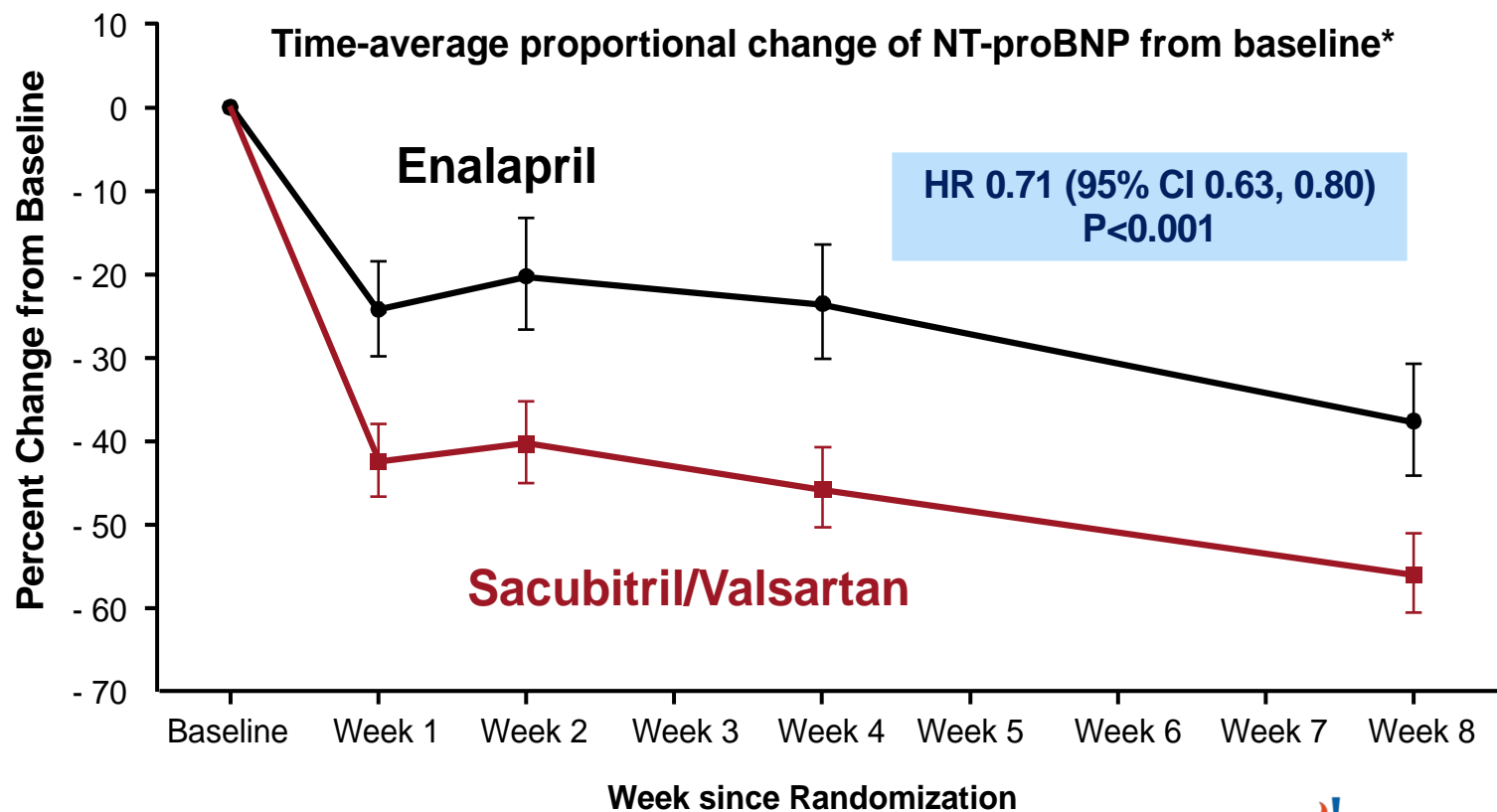
- 19.6% sacubitril/valsartan groep
- 20.3% enalapril groep



Ratio van geometric mean of values:

- 0.53 sacubitril/valsartan groep
- 0.75 enalapril groep
- Procentuele verandering:
-46,7% vs -25.3%

Pioneer-HF Resultaten



Pioneer-HF

Resultaten

Safety Events (%)	Sacubitril/ Valsartan (n=440) (%)	Enalapril (n=441) (%)	RR (95% CI)
Worsening renal function ^a	13.6	14.7	0.93 (0.67-1.28)
Hyperkalemia	11.6	9.3	1.25 (0.84-1.84)
Symptomatic hypotension	15.0	12.7	1.18 (0.85-1.64)
Angioedema events ^b	0.2	1.4	0.17 (0.02-1.38)

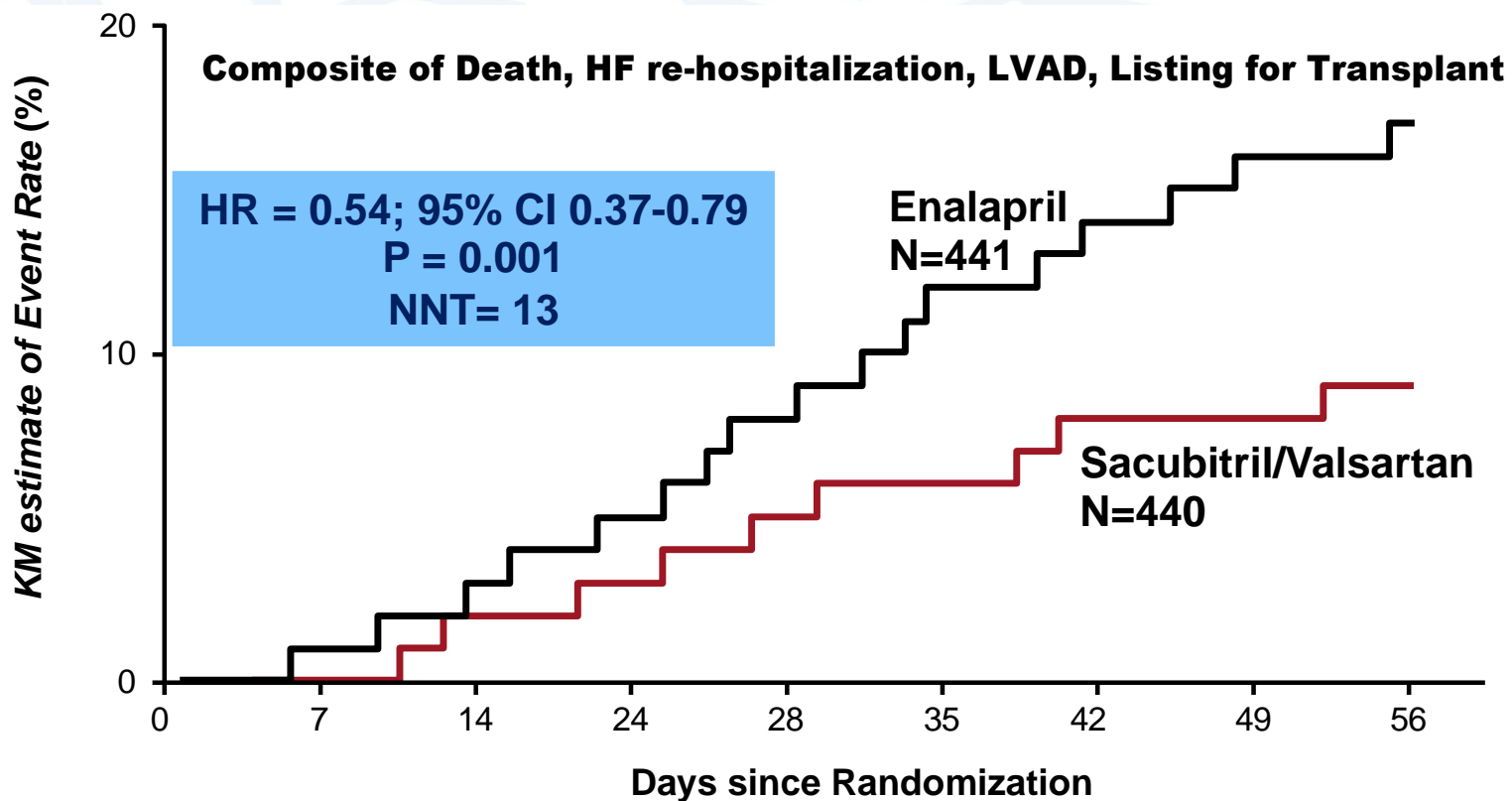
All reported during 8 weeks of treatment

Worsening renal function defined as $\text{Scr} \geq 0.5 \text{ mg/dl}$ (44 mmol/l)

There were 1 positively adjudicated angioedema event in the sac/val group (0.2%), and 6 cases in the enalapril group (1.4%)



Pioneer-HF Resultaten



Exploratory Serious Clinical Composite endpoint was driven by the reduction of risk of death and HF re-hospitalizations



Pioneer-HF

Resultaten

	Sacubitril/ Valsartan (n=440)	Enalapril (n=441)	HR	P-value
<i>Serious Composite, %</i>	9.3	16.8	0.54	0.001
Death, %	2.3	3.4	0.66	0.311
Re-hospitalization for HF, %	8.0	13.8	0.56	0.005
Requirement of LVAD, %	0.2	0.2	0.99	0.999
Cardiac Transplant, %	0	0	-	-



Pioneer-HF

Conclusies

- Snellere en betere reductie NTproBNP waarden mbv sacubitril/valsartan
- Veilig in te stellen in klinische fase ttv congestie mbt nierfunctie, hyperK, hypotensie
- Minder rehospitalisaties
- Bevordert mogelijk implementatie en compliantie

CAVE:

- Na hemodynamische stabilisatie !
- NIET ttv gebruik vasodilatoren
- NIET bij GFR < 30 ml/min vooralsnog
- Nog immer in 20% vd ptn staken van ACEi of sacubitril/valsartan gedurende 8 wkn
- Mgl langere opname duur door wash-out periode (DOT < 6 dgn vs DOT > 6 dgn...)

