

Sakubitril-valsartan är en ny hörnsten i hjärtsviktsterapin

ÖPPNAR NYA MÖJLIGHETER FÖR BEHANDLING – VIKTIGT ATT DET ORDNADE NATIONELLA INFÖRANDET FÖLJS

Sakubitril-valsartan är ett nytt läkemedel av typen angiotensinreceptor-neprilysinhämmare som i PARADIGM-studien minskade dödlighet, hospitalisering och symtom vid behandling av hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion (HFREF; heart failure with reduced ejection fraction).

Eftersom det rör sig om en stor patientpopulation och potentiellt stora kostnader för samhället samt osäkerhet kring optimal prioritering av patienter, kommer ett nationellt ordnat införande att ske (<http://www.janusinfo.se/Nationellt-införande-av-nya-lakemedel/>).

Hjärtsvikt drabbar 2 procent

Hjärtsvikt förekommer hos ca 2 procent av befolkningen och upp till 20 procent av de äldre. Trots förbättrad evidensbaserad behandling är hjärtsvikt fortfarande förenad med en dödlighet på 20 procent per år, och det är den vanligaste orsaken till inläggning på sjukhus. Kostnaderna för samhället beräknas tredubblas mellan 2010 och 2030 [1].

Hjärtsvikt definieras patofysiologiskt som otillräcklig hjärtminutvolym för att möta kroppens behov (ovanligt och förenat med tilltagande organpåverkan och dålig prognos) eller tillräcklig hjärtminutvolym



Lars H Lund, docent, överläkare,

enheten för kardiologi, institutionen för medicin, Karolinska institutet; hjärtkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

● lars.lund@alumni.duke.edu



Michael Fu, professor, överläkare, hjärtsektionen

tionen



Karl Swedberg, seniorprofessor,

överläkare; de båda sistnämnda medicin, geriatrik och akutmottagning Östra, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

tack vare neurohormonell kompensation (betydligt vanligare). Denna kompensation utgörs primärt av det adrenerga systemet och renin-angiotensin-aldosterosystemet (RAAS). Fram till 1980-talet trodde man också att hjärtat behövde ytterligare stimulans i form av tex adrenerga, stimulerande läkemedel eller digitalis. Men eftersom hjärtsvikt spontant och progressivt försämras, förstod man till slut att denna kompensation är maladaptiv.

Höga nivåer av tex noradrenalin är både en riskmarkör för allvarligare hjärtsvikt och sämre prognos och en riskfaktor som förvärrar hjärtsvikten och prognosen. Behandlingen bör därför i stället utgöras av neurohormonell blockad i form av framför allt betablockerare och ACE-hämmare. Men nu har det visat sig att kompensation även kan vara adaptiv.

Kompensatoriskt förhöjt BNP bra

Vid tryck- och volymbelastning utsöndrar hjärtat proBNP (natriuretisk peptid av B-typ) som sedan klyvs till inaktivt N-terminalt proBNP (NT-proBNP) och aktivt BNP. Båda mäts för diagnostisering och prognostisering av hjärtsvikt. BNP är en riskmarkör för allvarlighetsgrad, men det är inte en kausal riskfaktor för progression. Tvärtom har kompensatoriskt förhöjt BNP ett flertal positiva, adaptiva effekter på hjärta, kärl och njurar. Denna insikt utgör ett paradigmskifte, och den låg också till grund för PARADIGM-studien [2].

Neprilysin (neutralt endopeptidas; enkefalin) bryter ned endogena vasoaktiva peptider såsom BNP men även tex bradykinin och angiotensin II. Sakubitril är en prekursor och omvandlas snabbt till den aktiva komponenten LBQ657. Denna är en neprilysinhämmare, som därmed ökar endogena nivåer av BNP och andra adaptiva peptider. Eftersom sakubitril också ökar angiotensin II-nivåer bör det ges tillsam-

mans med RAS-inhibition (renin-angiotensinsystemet), och man utvecklade därför ett kombinationspreparat.

Eftersom sakubitril ökar nivåerna av bradykinin, får det inte ges med ACE-hämmare som också ökar bradykininnivåerna; tillsammans kan sakubitril och ACE-hämmare orsaka allvarligt angioödem [3]. Därför kombineras sakubitril i stället med angiotensinreceptorblockeraren valsartan.

PARADIGM-studiens upplägg

I PARADIGM-studien [2] jämfördes sakubitril-valsartan (97 respektive 103 mg × 2) med enalapril (10 mg × 2) hos 8 442 patienter med hjärtsvikt och ejektionsfraktion (EF) ≤40 procent (29 patienter i Sverige). Enalapril 10 mg × 2 valdes som jämförelse, eftersom jämförelsen när en behandling ska ersättas måste vara vanlig underhållsdos av befintlig behandling, vilket baserades på SOLVD-studien [4].

Tilläggs effekten av sakubitril kan inte utvärderas, eftersom man inte jämförde kombinationspreparatet med valsartan utan endast med enalapril. Valsartan 103 mg är i anjonisk form och motsvarar måldosen valsartan 160 mg i syraform.

Exklusionskriterierna liknade dem som använts i tidigare studier av ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare (systoliskt blodtryck <100 mm Hg, estimateerad GFR [eGFR] <30 ml/min/1,73 m² och kalium >5,2 mmol/l).

Till och med totalmortalitet minskade

Studien avbröts i förtid enligt på förhand bestämda kriterier för effekt. Efter en mediantid om 27 månaders uppföljning hade primärt effektmått, dvs kombinationen av kardiovaskulär död eller hospitalisering för hjärtsvikt, uppnåtts för 21,8 procent vs 26,5 procent av patienterna (20 procent relativ riskreduktion; 4,7 procent absolut riskreduktion).

Vidare minskades kardiovaskulär död (13,3 procent vs 16,5 procent), hospitalisering för hjärtsvikt (12,8 procent vs 15,6 procent) och hjärtsviktssymtom samt till och med totalmortalitet (17,0 procent vs 19,8 procent), vilket numera är ovanligt i kliniska studier, även för ett så allvarligt

HUVUDBUDSKAP

- Sakubitril-valsartan är ett nytt läkemedel för behandling av hjärtsvikt som ersätter ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare.
- Sakubitril-valsartan ökar endogena nivåer av BNP, som är en adaptiv kompensatorisk natriuretisk peptid.
- Införandet i Sverige kommer att innebära praktiska frågor om prioritering av patienter, och därför sker ett ordnat nationellt införande.

syndrom som hjärtsvikt (alla $P \leq 0,001$). Effekten på totalmortalitet var lika stor som den av enalapril jämfört med placebo i SOLVD-studien [4].

Som väntat sjönk NT-proBNP (som en markör för allvarlighetsgrad), medan BNP steg (eftersom nedbrytning hämmas, varför BNP-mätning ej längre är användbar kliniskt).

Hårt selekterat patienturval

Som i alla randomiserade studier är patienturvalet hårt selekterat i PARADIGM-studien, och extern validitet (generaliserbarhet av både effekt och säkerhet till bredare population) kan vara begränsad. Till exempel var medelåldern 64 år, medan den är över 72 år för patientgruppen med HFREF i hjärtsviktsregistret RiksSvikt [1] och ännu högre i sviktpopulationen som helhet, eftersom RiksSvikt inte har komplett täckning.

PARADIGM-studien screenade ca 18 000 öppenvårdspatienter i stabilt sjukdomsskede, där det bl a krävdes befintlig behandling med RAS-antagonist, varav 10 513 påbörjade inkörningsperiod. Där skulle patienten tolerera först enalapril 10 mg \times 2 och därefter byte till sakubitril-valsartan 97 respektive 103 mg \times 2. Slutligen randomiserades 8 442 patienter. Bortfall under inkörningsperioden berodde i huvudsak på intolerans (lågt blodtryck, försämrad njurfunktion etc).

Fler patienter i sakubitril-valsartan-gruppen än i enalaprilgruppen fick symptomatisk hypotoni. Detta var väntat på grund av den potenta (och generellt fördelaktiga) vasodilaterande effekten av BNP. En blodtryckssänkande effekt kan också ha påverkat utfallet i positiv riktning, även om fördelen för sakubitril-valsartan kvarstod efter justering för förändring i blodtryck.

Att tänka på vid förskrivningen

Vad ska man tänka på vid förskrivning av sakubitril-valsartan? Liksom övrig sviktbehandling är sakubitril-valsartan bevisat effektiv endast vid reducerad EF (systolisk hjärtsvikt). Läkemedlet studeras dock i nuläget även hos patienter med hjärtsvikt och bevarad EF (diastolisk hjärtsvikt) (heart failure with preserved ejection fraktion, HFPEF).

Generellt behandlas hjärtsvikt (med reducerad EF) enligt en trappa med tillägg av behandlingar, och man bör se till att befintlig evidensbaserad behandling är optimerad innan behandling med sakubitril-valsartan övervägs.

Därefter ska alltså en tidigare fundamental hörnsten, nämligen ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare, ersättas med kombinationspreparatet sakubitril-valsartan. Det får inte ske misstag där detta läggs till befintlig behandling med

ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (däremot kan sakubitril-valsartan med fördel kombineras med aldosteronantagonister). ACE-hämmare ska vara utsatt minst 36 timmar innan behandling med sakubitril-valsartan påbörjas.

Oro för ökad risk för Alzheimers sjukdom

Säkerhetsaspekter är svåra att generalisera från hårt selekterade populationer i kliniska prövningar, och designen för inkörningsperioden i PARADIGM uteslöt patienter som inte tolererade enalapril eller sakubitril-valsartan. Angioödem var ovanligt men numerärt mer vanligt i den patientgrupp som fick sakubitril-valsartan ($n = 10$ [0,2 procent] vs 5 [0,1 procent]), men det fanns inget fall av påverkan på luftvägar.

Vidare är neprilysin är ett av många enzymer (t ex ACE [5]) som bryter ned amyloid- β i hjärnan, och oro har väckts att sakubitril-valsartan därmed skulle kunna öka risken för Alzheimers sjukdom liksom för makuladegeneration. I musmodeller har neprilysinnivåer i hjärnan kopplats till amyloid- β -homeostas och kognitiva förändringar [6].

LBQ657 har låg penetration över blodhjärnbarriären men kunde detekteras i cerebrospinalvätska hos människa efter administration av sakubitril-valsartan. Dock noterades ingen påverkan på nivåer av de amyloid- β -typer som har observerats i senila plack hos patienter med Alzheimers sjukdom [7].

Den långsiktiga risken är dock svår att bedöma och kommer att följas med hjälp av bl a det svenska nationella hjärtsviktsregistret RiksSvikt och i flera randomiserade multicenterstudier, bl a PARAGON där sakubitril-valsartan studeras hos över 4 000 patienter med HFPEF.

Nationellt införande måste beaktas

Kostnaden för sakubitril-valsartan blir betydligt högre än för generiska ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare. Med en ny typ av läkemedel för potentiellt 100 000–200 000 av Sveriges invånare är det viktigt att det nationella ordnade införandet beaktas. Implementeringen kommer också att följas i Socialstyrelsens läkemedelsregister och i RiksSvikt. Det vore intuitivt att prioritera de sjukaste (NYHA-klass III–IV), och absoluta riskreduktioner är generellt högre för dem med högre risk.

Det är dock viktigt att komma ihåg att patienterna i PARADIGM-studien var i stabilt sjukdomsskede och majoriteten i NYHA-klass II, och där finns således mest erfarenhet. Relativa riskreduktioner är också ofta högre för de lindrigt sjuka, och NYHA-klass II-patienter har även lägre risk för biverkningar.

Behandlingsstart hos hospitaliserade pa-

tienter skulle medge lättare monitorering, men PARADIGM-patienterna behandlades i öppenvården. Hjärtspecialister kan vara mer lämpade att införa ny behandling, men många svenska patienter med kronisk hjärtsvikt sköts enbart i primärvården.

Sakubitril-valsartan har förbättrat vår förståelse för maladaptiv och adaptiv kompensation vid hjärtsvikt och öppnar nya möjligheter för hjärtsviktsbehandling. Införandet kompliceras dock av frågor om hur man extrapolerar studiefynd till bredare populationer, väger nytta mot risk under längre tid, prioriterar patienter inom en stor patientpopulation och tar hänsyn till kostnader, eventuella undanträngningseffekter och inte minst optimering av befintlig evidensbaserad behandling [1].

Det blir därför särdeles viktigt att beakta det ordnade nationella införandet, vars rekommendationer också överensstämmer med nyliga riktlinjer från den europeiska hjärtförbundet [8]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Lars H Lund: Konsultuppdrag och föreläsningar för Novartis; nationell ledare i den pågående PARAGON-studien (sakubitril-valsartan för hjärtsvikt med bevarad EF); forskningsanslag, föreläsningar för Novartis, AstraZeneca, Bayer, Servier och ViforPharma. Michael Fu: Nationell ledare i den avslutade PARADIGM-studien (sakubitril-valsartan för hjärtsvikt med reducerad EF); föreläsningar för Novartis, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Resmed, Servier och ViforPharma. Karl Swedberg: Medlem i exekutivkommittén för PARADIGM-studien; konsultuppdrag och arvoden för Novartis, AstraZeneca, Pfizer och Servier.

Citera som: *Läkartidningen*. 2016;113:D6UU

REFERENSER

1. Thorvaldsen T, Benson L, Dahlström U, et al. Use of evidence-based therapy and survival in heart failure in Sweden 2003-2012. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(5):503-11.
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
3. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation.* 2002;106:920-6.
4. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302.
5. Hemming ML, Selkoe DJ. Amyloid beta-protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor. *J Biol Chem.* 2005;280:37644-50.
6. Feldman AM, Haller JA, DeKosky ST. Valsartan/sacubitril for heart failure: reconciling disparities between preclinical and clinical investigations. *JAMA.* 2016;315:25-6.
7. Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, et al. The effect of LCZ696 on amyloid-beta concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;81(5):878-90.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al; Authors/Task Force Members, Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* Epub 20 maj 2016.