

Update 2021 ACC HF expert consensus, ARNI to first line What we have learnt and what's the next for HF management?"

January 26th, 2021

**Moderator**

Assoc.Prof. Teerapat Yingchoncharoen, M.D.
Ramathibodi Hospital

**Speaker**

Dr. Aekarach Ariyachaipanich, M.D.
Chulalongkorn Hospital



Dr. Srisakul Chirakarnjanakorn, M.D.
Siriraj Hospital

What we have learnt from ARNI through past 5 years?

Dr. Aekarach Ariyachaipanich, M.D.

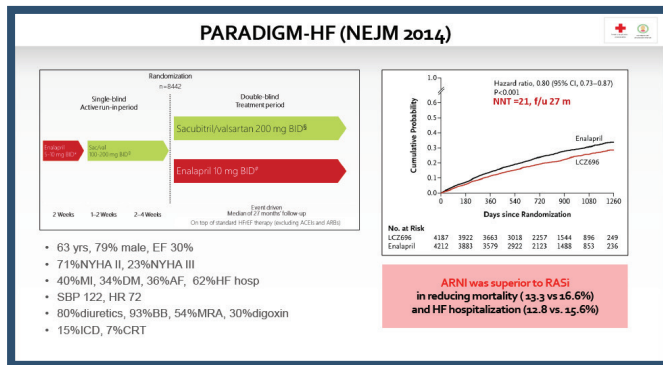
Chulalongkorn Hospital

ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure: HF) เป็นกลุ่มอาการที่มีสาเหตุจากความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือดที่พบได้บ่อยและมี high mortality และ morbidities สูง โดย 1 ใน 5 หรือประมาณ 20% ของคนที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป มีโอกาสที่จะเกิด HF ขึ้นได้ในชีวิต และในคนที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหัวใจล้มเหลว 50% จะเสียชีวิตภายในเวลา 5 ปี หลังจากได้รับการวินิจฉัย นอกจากนี้ HF ยังเป็น most common admission diagnosis ของผู้ป่วยในวอร์ดอายุรกรรมทั่วไปอีกด้วย

มีความผิดปกติของ autonomic nervous system และ hormones หลายตัวที่มีบทบาทสำคัญในกลไกการเกิด adverse cardiac remodeling ซึ่งเป็น pathophysiology หลักของการเกิด HF

ไม่ว่าจะเป็น sympathetic nervous system (SNS), renin-angiotensin system (RAS), endothelin หรือ cytokines ดังนั้น neurohormonal blockage เพื่อ reverse adverse cardiac remodeling จึงเป็นเป้าหมายหลักในการรักษาคนไข้ HF มาโดยตลอด โดยยา 3 กลุ่มหลักที่นิยมใช้กันอยู่แต่เดิมสำหรับรักษาผู้ป่วย HFrEF ประกอบด้วย beta-blockers, angiotensin II receptor blockers (ARBs) หรือ angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEIs) และ mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs)

จนกระทั่ง ในปี ค.ศ. 2014 การศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่ที่มีชื่อว่า PARADIGM-HF ได้รับการตีพิมพ์ในวารสาร New England Journal of Medicine (NEJM) โดยการศึกษานี้มีรูปแบบเป็น



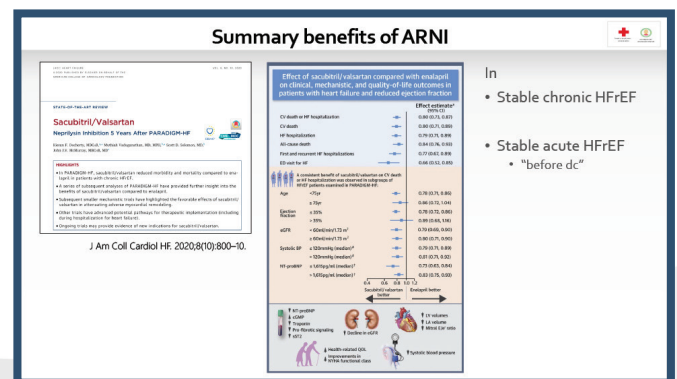
randomized, controlled trial, double-blind, active-controlled trial มีจุดมุ่งหมายเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ LCZ696 (sacubitril/valsartan) ซึ่งเป็นยาตัวแรกในยาในกลุ่มใหม่ที่เรียกกันว่า ARNI (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) เทียบกับ enalapril ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม ACEIs ในผู้ป่วยที่มี stable chronic HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) โดยมี inclusion criteria ที่สำคัญ ๆ คือ NYHA class II-IV, EF $\leq$ 35-40% และคนไข้ต้องสามารถรับประทาน ARB/ACEI อยู่แล้ว (dose equivalent to enalapril $\geq$ 10 mg/day) โดยมี endpoint เป็น cardiovascular (CV) death หรือการนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล เนื่องจาก HF (HF hospitalization) ผลการศึกษาพบว่า ARNI ซึ่งก็คือ LCZ696 มี primary endpoint น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เมื่อเทียบกับ enalapril ด้วย hazard ratio 0.8 จึงสรุปได้ว่า ARNI มีประสิทธิภาพเหนือกว่า enalapril ขณะเดียวกัน ก็พบว่าลักษณะของคนไข้ HFrEF แบบต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยอายุน้อยหรืออายุมาก ผู้ป่วยเป็นเบาหวานหรือไม่ได้เป็นเบาหวาน ผู้ป่วยเป็น chronic kidney disease (CKD) หรือคนไข้มี atrial fibrillation (AF) หรือไม่ได้มี AF ต่างก็ได้รับประโยชน์จากการได้รับ ARNI ไม่แตกต่างกัน

ด้วยผลลัพธ์ของ PARADIGM-HF ดังนั้น ARNI (sacubitril/valsartan) จึงได้รับคำแนะนำ (Class I recommendation) สำหรับใช้รักษาผู้ป่วย HFrEF ใน guidelines ทั้งในยุโรปและสหรัฐอเมริกา โดยใน updated guidelines ปี ค.ศ.2016 ของ European Society of Cardiology (ESC) แนะนำให้ใช้ ARNI ในผู้ป่วย HFrEF ที่สามารถ tolerate ACEI or ARB ได้ ขณะที่ใน updated guidelines ปี ค.ศ.2017 ของ American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) แนะนำให้ใช้ ARNI ในผู้ป่วย HFrEF ที่อยู่ใน NYHA class II-III, มี adequate blood pressure, ต้องกำลังได้รับ ACEI หรือ ARB อยู่แล้ว ต้องไม่มีข้อห้ามใช้ ARB หรือ sacubitril

จึงเกิดคำถามตามมาว่าคนไข้ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วย ACEI หรือ ARB มาก่อน หรือผู้ป่วย acute HF สามารถใช้ ARNI เป็น first-line ได้เลยหรือไม่

การศึกษาทางคลินิกที่สำคัญอีกการศึกษาหนึ่งของ ARNI ที่มีชื่อว่า PIONEER-HF ได้รับการตีพิมพ์ในวารสาร NEJM ปี ค.ศ.2019 โดยเป็นการศึกษาแบบ prospective, multicenter, double-blind, randomized controlled trial ที่ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ sacubitril/valsartan เปรียบเทียบกับ enalapril ใน hospitalized patients ที่มี acute decompensated heart failure (ADHF) after hemodynamic stabilization คือมี systolic blood pressure $\geq$ 100 mmHg, ไม่จำเป็นต้องเพิ่ม IV diuretics และไม่จำเป็นต้องใช้ IV vasodilators หรือ inotropes ที่สำคัญประมาณ 50% ของผู้ป่วยเกือบ 900 ราย ในการศึกษาครั้งนี้ไม่เคยใช้ ACEI หรือ ARB มาก่อน โดยมี primary endpoint อยู่ที่การเปลี่ยนแปลงของ NT-proBNP ซึ่งเป็น prognostic biomarker ของ outcomes และ cardiac remodeling ผลการศึกษาที่ 8 สัปดาห์ พบว่าระดับ NT-proBNP ในกลุ่มคนไข้ที่ได้รับ ARNI ต่ำกว่ากลุ่มคนไข้ที่ได้รับ enalapril อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีอัตราการนอนโรงพยาบาลที่เป็น exploratory endpoint ที่ 8 สัปดาห์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มคนไข้ที่ได้รับ enalapril (rehospitalization 8% เทียบกับ 13% ตามลำดับ)

โดยสรุป เกี่ยวกับองค์ความรู้ตลอดช่วง 5 ปีที่ผ่านมาของ ARNI (sacubitril/valsartan) บ่งถึงประโยชน์ของ ARNI ทั้งในผู้ป่วย stable chronic HFrEF และ stable acute HFrEF (เพื่อเป็นการปรับยาสำหรับผู้ป่วย HFrEF ก่อน discharge ออกจากโรงพยาบาล) ได้มี infographic สรุป (จากที่ Docherty KF และคณะ ที่ตีพิมพ์ในวารสาร Journals of the American College of Cardiology: Heart Failure ในปี ค.ศ.2020) ดังภาพด้านล่างนี้



What we have learnt from ARNI through past 5 years?

Dr.Srisakul Chirakarnjanakorn, M.D.

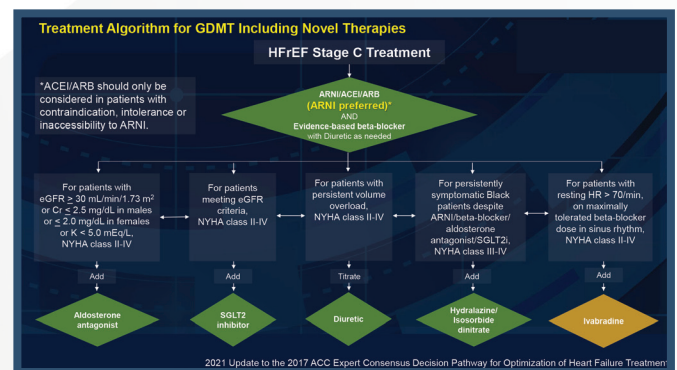
Siriraj Hospital

2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment ของ American College of Cardiology (ACC) ซึ่งเพิ่งออกมา เมื่อเดือนมกราคม ปี ค.ศ.2021 เป็น updated expert consensus decision pathway ของฉบับแรก ที่ออกมา เมื่อปี ค.ศ.2017 ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อส่งเสริมให้ quality of care ของคนไข้ heart failure (HF) โดยเฉพาะคนไข้ heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) ดีขึ้น โดยมุ่งตอบโจทย์ใน 10 ประเด็นหลัก ซึ่งในวันนี้เนื่องจากข้อจำกัดด้านเวลา เราจะพูดถึงถึง เฉพาะประเด็นเรื่อง how to implement guideline-directed medical therapy (GDMT), titration และ referral

ในประเด็นเรื่อง how to initiate, add, or switch GDMT เนื่องจากมี evidence ออกมาค่อนข้างมาก ในช่วง 2-3 ปีที่ผ่านมาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ ARNI (sacubitril/valsartan) โดยเฉพาะการศึกษาที่มีชื่อว่า PARADIGM-HF และ PIONEER-HF ซึ่งสนับสนุนการใช้ ARNI ในคนไข้ HFrEF ในสถานการณ์ต่าง ๆ เพิ่มมากขึ้น เช่น ข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ ARNI ในคนไข้ HFrEF ที่เป็น naïve ACEI/ARB หรือที่เรียกว่า de novo therapy สามารถ improve patient-reported outcomes ไม่ว่าจะเป็น symptoms, physical functioning หรือ quality of life ได้ดี และรวดเร็ว นอกจากนี้ยังมีข้อมูลที่เพิ่งออกมาเมื่อปีที่แล้วที่แสดงให้เห็นว่า ARNI มีประโยชน์ในแง่ของ reverse-cardiac remodeling effect ในคนไข้ chronic HFrEF โดยไม่ขึ้นอยู่กับ background therapy คือ ACEIs/ARBs ดังนั้น ใน 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway จึงเขียนไว้ค่อนข้างชัดเจนว่า Direct-to-ARNI approach is now recommended นั่นก็คือปัจจุบันสามารถใช้ ARNI เป็น first-line drug ได้เลย จากเดิมที่ก่อนหน้านี้ guidelines ต่าง ๆ ทั้งในสหรัฐอเมริกา ยุโรปหรือแม้แต่ guideline ในประเทศไทย ต่างก็แนะนำว่าจะต้อง start ด้วย ACEI หรือ ARB ก่อน แล้วจึงจะสามารถ switch ไปเป็น ARNI ในกรณีที่คนไข้ยังมี symptoms โดยในกรณีที่ใช้ ARNI เป็นยาตัวแรกในคนไข้ HFrEF ควรต้องมีการ monitor อย่างใกล้ชิด และมี serial assessment ในเรื่องของ angioedema และ hypotension

จาก ACC expert consensus statement ที่กล่าวมา ในส่วนของ ARNI จึงนำมาสู่การเปลี่ยนแปลงที่ค่อนข้างมากในส่วนของ treatment algorithm for GDMT ที่เกี่ยวข้องกับ ARNI โดยเดิมที

ใน 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway แนะนำให้เริ่มจาก ACEI/ARB และ beta-blocker และ/หรือ diuretics ต่อจากนั้น สำหรับคนไข้ที่ stable จากการได้รับ optimized ACEI/ARB และอยู่ใน NYHA class II-IV ให้สามารถ switch ไปเป็น ARNI (Class I recommendation) แต่สำหรับใน 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway มี Treatment Algorithm for GDMT Including Novel Therapies ที่เกี่ยวข้องกับ ARNI เปลี่ยนไป ด้วยการยกบทบาทของ ARNI ขึ้นมาอยู่ในระนาบเดียวกันกับ ACEI/ARB แต่ก็จะระบุว่า prefer ARNI มากกว่า ACEI/ARB โดยระบุว่าจะใช้ ACEI/ARB ก็ต่อเมื่อคนไข้มีข้อห้ามใช้ ARNI คนไข้ intolerance to ARNI หรือคนไข้ไม่สามารถ access to ARNI ได้ และแนะนำให้ใช้ ARNI ร่วมกับ beta-blocker ที่มี evidence-based สนับสนุนว่ามีประโยชน์ และ/หรือร่วมกับ diuretic หากคนไข้มีภาวะ congestion



โดยสรุป 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment แนะนำให้ใช้ ARNI เป็นยาตัวแรกแทนที่ ACEI หรือ ARB ร่วมกับ background GDMT สำหรับรักษาคนไข้ HFrEF ที่มี left ventricular ejection fraction (LVEF) เท่ากับหรือน้อยกว่า 40% และอยู่ใน NYHA class II-IV (symptomatic HFrEF) โดยในกรณีที่คนไข้มีการใช้ ACEI อยู่ก่อน การ switch จาก ACEI ไปเป็น ARNI จำเป็นต้องมี washout period 36 ชั่วโมง ก่อนเริ่ม ARNI และมี target dose อยู่ที่ 200 mg BID

สำหรับประเด็นในเรื่อง titration GDMT ที่มีการใช้ยากกลุ่มใหม่ ๆ ร่วมอยู่ด้วย ซึ่งรวมถึง ARNI ใน 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment ยังคงย้ำถึงความสำคัญของการที่ต้องพยายาม up-titrate dose ให้ถึง target dose เพื่อ achieve optimal therapy

What's next for HF management?

Assoc.Prof. Teerapat Yingchoncharoen, M.D.

Ramathibodi Hospital

ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา มีการศึกษาทางคลินิกที่ถือเป็น landmark trials ของ HF อยู่หลายการศึกษา ซึ่งรวมถึง DAPA-HF (SGLT2 inhibitor dapagliflozin), EMPEROR-reduced (SGLT2 inhibitor empagliflozin), VICTORIA (oral soluble guanylate cyclase stimulator vericiguat, GALACTIC-HF (selective cardiac myosin activator omecamtiv mecarbil และ LEVO-CTS (inotrope levosimendan) โดย dapagliflozin และ empagliflozin น่าจะเข้ามามีบทบาทในการรักษาคนไข้ HFrEF ในประเทศไทยในอนาคตอันใกล้

Recent HFrEF Trials in comparison

Trial	Background therapy	CV death/HF hospitalization	HF hospitalization	CV death	All-cause mortality
PARADIGM-HF (n=8399) Sac/val Vs Enalapril	ACEI/ARB 100% BB 93% MRA 56%	0.80 (0.73,0.87)	0.79 (0.71,0.89)	0.80 (0.71,0.89)	0.84 (0.71,0.93)
DAPA-HF (n=4744) Dapagliflozin Vs Placebo	ACEI/ARB 84.5% ARNI 10.5% BB 96% MRA 71%	0.75 (0.65,0.85)	0.70 (0.59,0.83)	0.82 (0.69,0.98)	0.83 (0.71,0.97)
VICTORIA (n=5050) Vericiguat Vs Placebo	ACEI/ARB 73.3% ARNI 14.3% BB 93.2% MRA 69.3%	0.90 (0.82,0.98)	0.91* (0.84-0.99) (*Total HHF)	0.93 (0.81-1.06)	0.95 (0.84-1.07)
EMPEROR-reduced (n=3730) Empagliflozin Vs Placebo	ACEI/ARB 70.7% ARNI 18.3% BB 94.7% MRA 70.1%	0.75 (0.65,0.86)	0.69 (0.59-0.81)	0.92 (0.75-1.12)	0.92 (0.77-1.10)
GALACTIC (n=8256) Omecamtiv Mecarbil vs Placebo	ACEI/ARB 67% ARNI 19.9% BB 94.2% MRA 77.6% SGLT2 2.5%	0.92 (0.86-0.99)	0.95 (0.87-1.03) (First HHF)	1.01 (0.92-1.11)	1.00 (0.92-1.09)

อย่างไรก็ตาม ในบรรดา recent HFrEF trials นั้น PARADIGM-HF (sacubitril/valsartan) ถือเป็น landmark HFrEF trial ที่มีขนาดใหญ่ที่สุดด้วยจำนวนคนไข้ที่เข้าร่วมเกือบ 8,400 ราย และติดตามคนไข้ยาวนานที่สุดถึง 27 เดือน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง PARADIGM-HF แสดงให้เห็นว่า sacubitril/valsartan สามารถลด 4 major endpoints ของ HF ไม่ว่าจะเป็น composite CV death/HF hospitalization, HF hospitalization, CV death หรือ all-cause mortality ได้อย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้น sacubitril/valsartan จึงเป็นยาที่มี evidence-based ในการลด clinical outcomes ของ HF ที่ชัดเจน นอกจากนี้ ในส่วนของ acute HF ก็มีการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญของ sacubitril/valsartan อยู่ด้วยเช่นกัน นั่นก็คือการศึกษาที่มีชื่อว่า PIONEER-HF ที่ออกมาในปี ค.ศ.2019 ซึ่งเป็นการศึกษาการใช้ ARNI (sacubitril/valsartan) ในคนไข้นอนโรงพยาบาลเนื่องจาก HF และมี hemodynamic stabilization หลังจากเกิด acute HF ผลการศึกษาพบว่า sacubitril/valsartan สามารถลดระดับ biomarker NT-proBNP และอัตราการนอนโรงพยาบาลลงได้อย่างมีนัยสำคัญ

สำหรับ challenging issues ของ HFpEF ในแง่การวินิจฉัย ใน ESC guideline ปี ค.ศ.2016 แนะนำให้ใช้เกณฑ์สำหรับการวินิจฉัย HFpEF ที่ประกอบด้วย signs and symptoms, LVEF มากกว่า 50%, elevated natriuretic peptide levels (BNP > 35 pg/mL และ/หรือ NT-proBNP > 125 pg/mL) และร่วมกับการมี structural abnormalities อย่างน้อย 1 อย่าง คือ left ventricular hypertrophy (LVH) และ/หรือ left atrial enlargement (LAE) อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาว่ายังเป็น diagnostic criteria สำหรับ HFpEF ที่ยังไม่ชัดเจนมากพอ ดังนั้น ในปี ค.ศ.2019 ESC และ Heart Failure Association (HFA) จึงได้ออก consensus statement เกี่ยวกับการวินิจฉัย HFpEF โดยเฉพาะ ซึ่งประกอบด้วย 4 steps approach หรือ PEFF ได้แก่ P = Pretest probability, E = Echocardiogram, F₁ = Functional testing และ F₂ = Final etiology ส่วน challenging issues ของ HFpEF ในแง่ของการรักษาของคนไข้ HFpEF มักจะมีโรคร่วมต่าง ๆ อยู่เป็นจำนวนมาก โดยในขณะนั้น 80-85% ของ death ในคนไข้ HFrEF มีสาเหตุจาก CV death หรือ worsening HF แต่ในคนไข้ HFpEF พบว่า death เกือบ 50% หรือมากกว่า 50% ในบางการศึกษาเป็น non-CV death

สรุปด้วย treatment algorithm ของการรักษาคนไข้ HFpEF ประการแรกต้องดูว่าคนไข้มี volume overload หรือไม่ ถ้ามีก็ต้องใช้ diuretics ควบคู่ไปกับการ treat comorbidities ที่คนไข้แต่ละราย มีอยู่เป็นหลัก เช่น ถ้ามี hypertension แนะนำให้ prefer diuretics (including MRAs) ถ้ามี diabetes แนะนำให้ prefer SGLT2 inhibitors หรือถ้ามี coronary artery disease (CAD) แนะนำให้ prefer statins หรือ aspirin