

ORIGINAL ARTICLE

Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms

Faiez Zannad, M.D., Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., Henry Krum, M.B., Ph.D., Dirk J. van Veldhuisen, M.D., Ph.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., Harry Shi, M.S., John Vincent, M.B., Ph.D., Stuart J. Pocock, Ph.D., and Bertram Pitt, M.D.,
for the EMPHASIS-HF Study Group*

**Préparé par l'interne: TAIEB
MERIEM**



INTRODUCTION:

- L'activation des récepteurs minéralocorticoïdes par l'aldostérone et du cortisol a des effets délétères chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires
- Les antagonistes des minéralocorticoïdes améliorent la survie chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque sévère ou d'une insuffisance cardiaque systolique après un infarctus du myocarde.

Problématique et But:

- Selon des études antérieures les anti aldostérones jouent un rôle non négligeable dans le traitement des insuffisances cardiaques modérées et sévères.
- Le but de ce travail est de tester un anti aldostérone (eplerenone) dans le traitement des insuffisances cardiaques peu symptomatiques

Comme exemple d'antagoniste
des minéralocorticoïdes :

EPLERENONE

Méthodologie:

- Une étude randomisée, en double-aveugle.
- **Critères d'inclusion:**
 - Tranche d'âge: plus que 55ans
 - NYHA classe II symptômes
 - une fraction d'éjection < 35%
 - un traitement avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, ou les deux et un bêta-bloquant (sauf contre-indication) à la dose recommandée ou dose maximale tolérée.

Critères d'exclusion:

- **infarctus du myocarde.**
- **la classe NYHA III ou IV d'insuffisance cardiaque.**
- **un taux de potassium sérique supérieure à 5,0 mmol par litre.**
- **un taux de filtration glomérulaire estimé (GFR) de moins de 30 ml par minute par 1,73m² de surface corporelle.**

Critères de jugement

- **Principal:** un critère composite de décès d'origine cardiovasculaire ou une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque.
- **Secondaires:** hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou des décès de toute causes, décès d'origine cardiovasculaire, l'hospitalisation pour une raison quelconque, et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque

Protocole:

L'éplérénone a été instauré à la dose de 25 mg une fois par jour et a été augmenté après 4 semaines à 50 mg une fois par jour. Evaluation des patients tous les 4 mois

The background image shows the exterior of a hospital building. At the top, there is a sign in Arabic script. Below it, a large sign reads "SERVICE DES URGENCES". In the foreground, several people are standing near the entrance. A sign on the left side of the entrance says "OBSERVEZ POUR LES AMBULANCES!".

RESULTATS

- **2737 patients atteints d'insuffisance cardiaque avec: NYHA classe II et une fraction d'éjection pas plus de 35% ont reçus l'éplérénone (jusqu'à 50 mg par jour) ou un placebo, en plus du traitement recommandé.**
- **1364 ont eu au hasard de l'éplérénone et 1373 un placebo. Les deux groupes étaient semblable en ce qui concerne les caractéristiques de base, et tous les patients ont reçu un traitement pharmacologique recommandé pour l'insuffisance cardiaque systolique.**



Caractéristiques démographiques

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients, According to Study Group.*

Characteristic	Eplerenone (N = 1364)	Placebo (N = 1373)
Age — yr	68.7±7.7	68.6±7.6
Female sex — no. (%)	309 (22.7)	301 (21.9)
Race — no. (%)†		
White	1127 (82.6)	1141 (83.1)
Black	37 (2.7)	30 (2.2)
Asian	158 (11.6)	158 (11.5)
Other	42 (3.1)	44 (3.2)
Heart rate — beats/min	72±12	72±13
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	124±17	124±17
Diastolic	75±10	75±10
Left ventricular ejection fraction — %	26.2±4.6	26.1±4.7
QRS duration — msec	121±45	122±44
QRS duration >130 msec in nonpaced baseline ECG — no./total no. (%)	298/1157 (25.8)	307/1143 (26.9)
Body-mass index‡	27.5±4.9	27.5±4.9
Principal cause of heart failure — no. (%)		

Ischemic heart disease	951 (69.7)	935 (68.1)
Nonischemic heart disease	410 (30.1)	436 (31.8)
Unknown	3 (0.2)	2 (0.1)
Duration of heart failure — yr	4.8±5.9	4.6±5.5
Medical history — no. (%)		
Hospitalization for heart failure	714 (52.3)	726 (52.9)
Hypertension	910 (66.7)	909 (66.2)
Angina pectoris	590 (43.3)	599 (43.6)
Myocardial infarction	686 (50.3)	695 (50.6)
PCI	300 (22.0)	296 (21.6)
CABG	256 (18.8)	260 (18.9)
Atrial fibrillation or flutter	409 (30.0)	435 (31.7)
Left bundle-branch block in nonpaced baseline ECG	304/1171 (26.0)	318/1162 (27.4)
Diabetes mellitus	459 (33.7)	400 (29.1)
Stroke	136 (10.0)	126 (9.2)

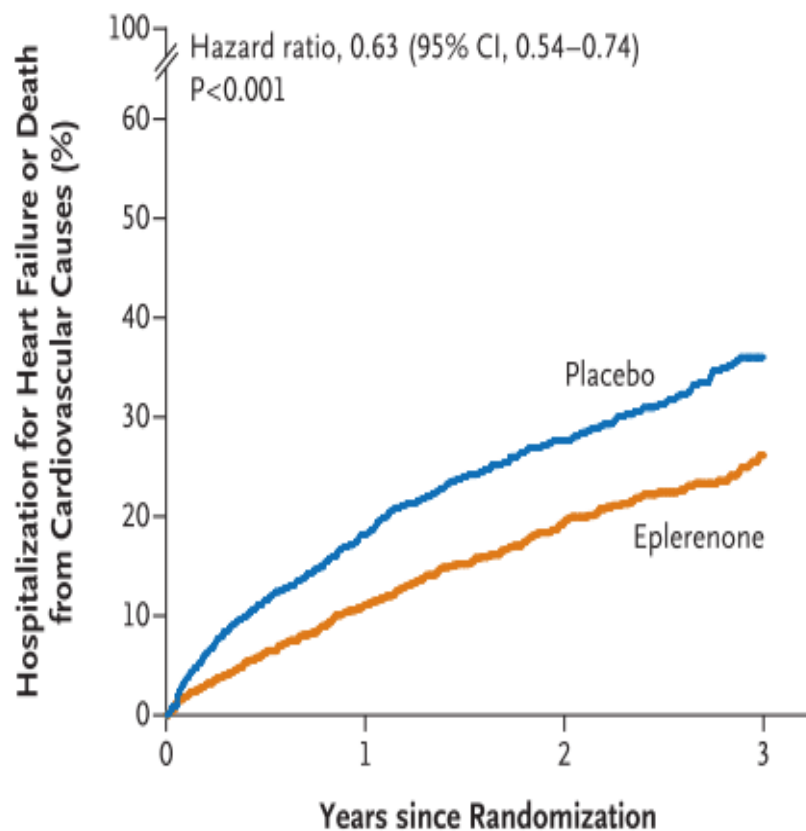
Hemoglobin — g/dl	13.8±1.6	13.8±1.6
Serum creatinine — mg/dl	1.14±0.30	1.16±0.31
Estimated GFR — ml/min/1.73 m ² of body-surface area	71.2±21.9	70.4±21.7
Estimated GFR rate <60 ml/min/1.73 m ² — no. (%)	439 (32.2)	473 (34.5)
Serum potassium — mmol/liter	4.3±0.4	4.3±0.4
Device therapy — no. (%)		
Implantable cardioverter–defibrillator	178 (13.0)	184 (13.4)
Cardiac-resynchronization therapy	38 (2.8)	22 (1.6)
Implantable cardioverter–defibrillator with cardiac resynchronization	74 (5.4)	99 (7.2)
Medication at randomization visit — no. (%)		
Diuretic	1150 (84.3)	1176 (85.7)
ACE inhibitor	1068 (78.3)	1055 (76.8)
ARB	261 (19.1)	266 (19.4)
ACE inhibitor, ARB, or both	1282 (94.0)	1275 (92.9)
Beta-blocker	1181 (86.6)	1193 (86.9)
Digitalis glycosides	363 (26.6)	377 (27.5)
Antiarrhythmic drug	196 (14.4)	192 (14.0)

Table 2. Primary Outcome, Component Events, and Key Secondary Outcomes.*

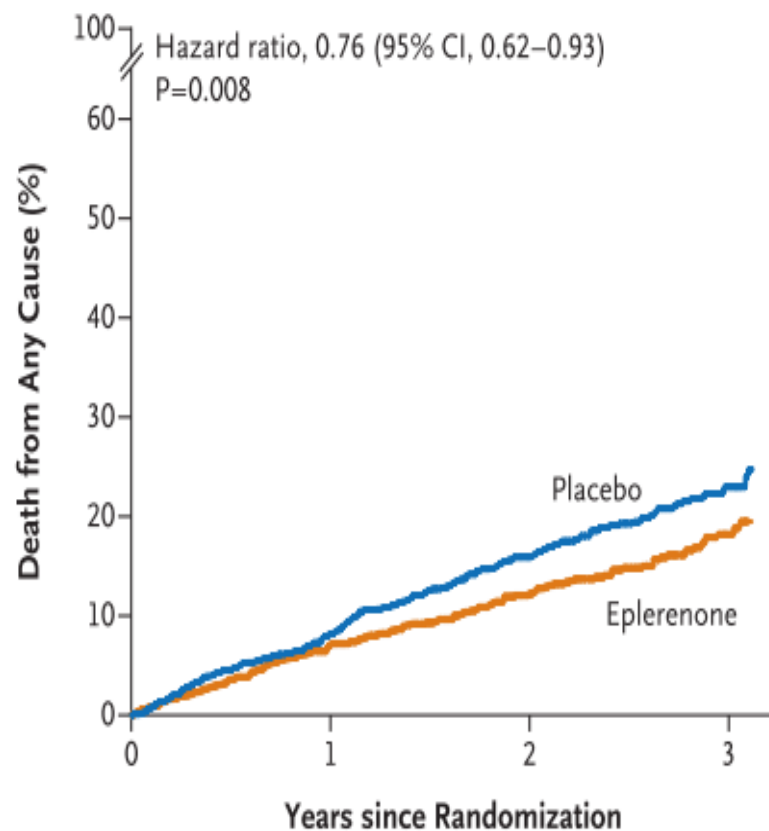
Outcome	Eplerenone (N=1364)	Placebo (N=1373)	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	Adjusted P Value	Unadjusted Hazard Ratio (95% CI)	Unadjusted P Value
	<i>no. of patients (%)</i>					
Primary outcome: death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure	249 (18.3)	356 (25.9)	0.63 (0.54–0.74)	<0.001	0.66 (0.56–0.78)	<0.001
Prespecified adjudicated secondary outcomes						
Death from any cause or hospitalization for heart failure	270 (19.8)	376 (27.4)	0.65 (0.55–0.76)	<0.001	0.68 (0.58–0.79)	<0.001
Death from any cause	171 (12.5)	213 (15.5)	0.76 (0.62–0.93)	0.008	0.78 (0.64–0.95)	0.01
Death from cardiovascular causes	147 (10.8)	185 (13.5)	0.76 (0.61–0.94)	0.01	0.77 (0.62–0.96)	0.02
Hospitalization for any reason	408 (29.9)	491 (35.8)	0.77 (0.67–0.88)	<0.001	0.78 (0.69–0.89)	<0.001
Hospitalization for heart failure	164 (12.0)	253 (18.4)	0.58 (0.47–0.70)	<0.001	0.61 (0.50–0.75)	<0.001
Hospitalization for cardiovascular causes	304 (22.3)	399 (29.1)	0.69 (0.60–0.81)	<0.001	0.72 (0.62–0.83)	<0.001
Fatal or nonfatal myocardial infarction	45 (3.3)	33 (2.4)	1.32 (0.84–2.06)	0.23	1.34 (0.86–2.10)	0.20
Death from any cause or hospitalization for any reason	462 (33.9)	569 (41.4)	0.75 (0.66–0.85)	<0.001	0.76 (0.68–0.86)	<0.001

Death from heart failure or hospitalization for heart failure	170 (12.5)	262 (19.1)	0.58 (0.48–0.70)	<0.001	0.61 (0.51–0.74)	<0.001
Fatal or nonfatal stroke	21 (1.5)	26 (1.9)	0.79 (0.44–1.41)	0.42	0.78 (0.44–1.39)	0.40
Implantation of a cardioverter–defibrillator	61 (4.5)	59 (4.3)	0.99 (0.69–1.42)	0.98	1.01 (0.71–1.45)	0.95
Implantation of a cardiac-resynchronization device	33 (2.4)	41 (3.0)	0.77 (0.49–1.22)	0.27	0.78 (0.49–1.23)	0.28
Hospitalization for worsening renal function†	9 (0.7)	8 (0.6)	0.97 (0.37–2.58)	0.95	1.09 (0.42–2.82)	0.86
Hospitalization for hyperkalemia†	4 (0.3)	3 (0.2)	1.15 (0.25–5.31)	0.85	1.31 (0.29–5.87)	0.72
Other outcomes‡						
Sudden cardiac death	60 (4.4)	76 (5.5)	0.76 (0.54–1.07)	0.12	0.77 (0.55–1.08)	0.12
Death from worsening heart failure	45 (3.3)	61 (4.4)	0.68 (0.46–1.00)	0.05	0.71 (0.48–1.04)	0.08

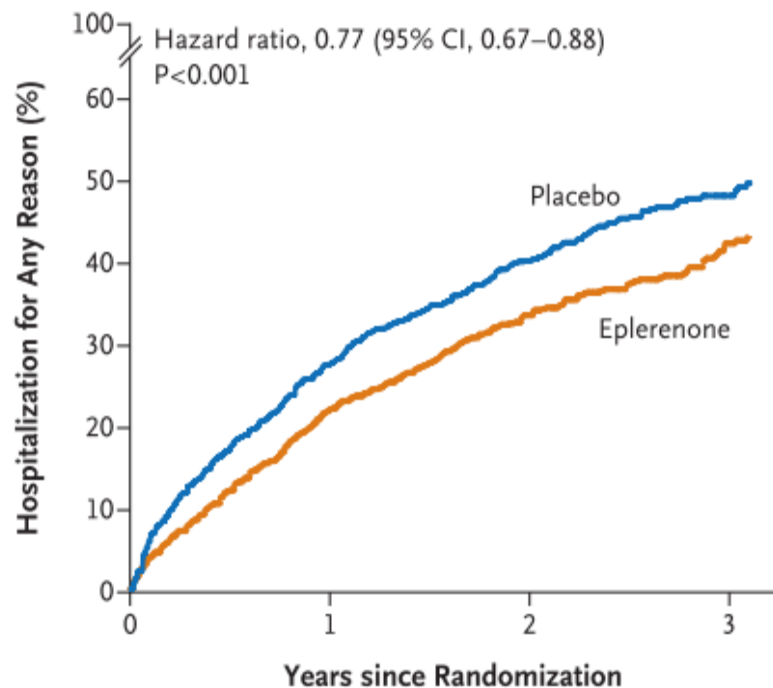
- **Décès d'origine cardiovasculaire ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque : 249 patients (18,3%) dans le groupe éplérénone et 356 patients (25,9%) dans le groupe placebo .**
- **La mort de toute cause ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque : 270 patients (19,8%) dans le groupe éplérénone contre 376 patients (27,4%) dans le groupe placebo.**
- **Dans le groupe éplérénone, 408 patients (29,9%) ont été hospitalisés pour une raison quelconque, par rapport à 491 (35,8%) patients dans le groupe placebo**

A**No. at Risk**

Placebo	1373	848	512	199
Eplerenone	1364	925	562	232

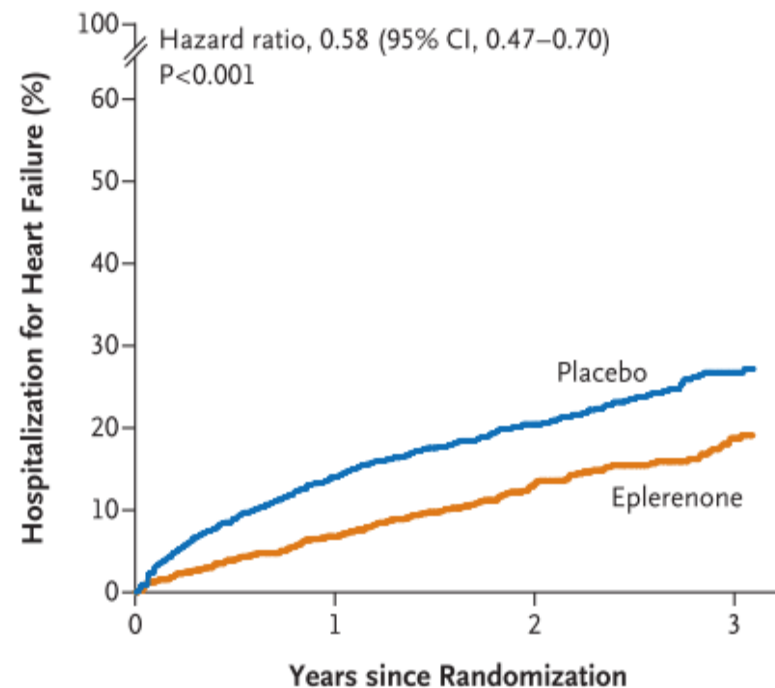
B**No. at Risk**

Placebo	1373	947	587	242
Eplerenone	1364	972	625	269



No. at Risk

Placebo	1373	742	403	146
Eplerenone	1364	795	451	179




















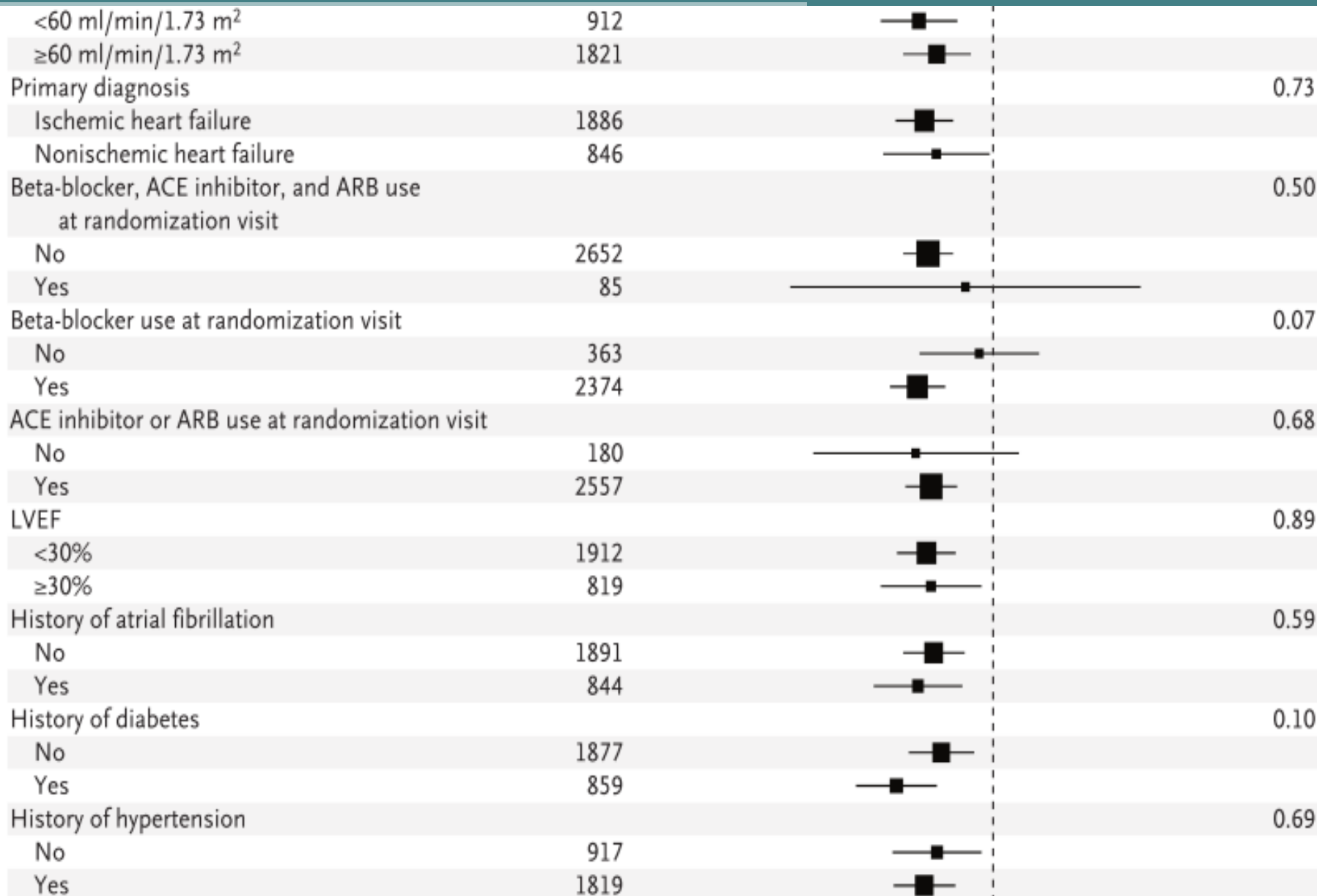
No. at Risk

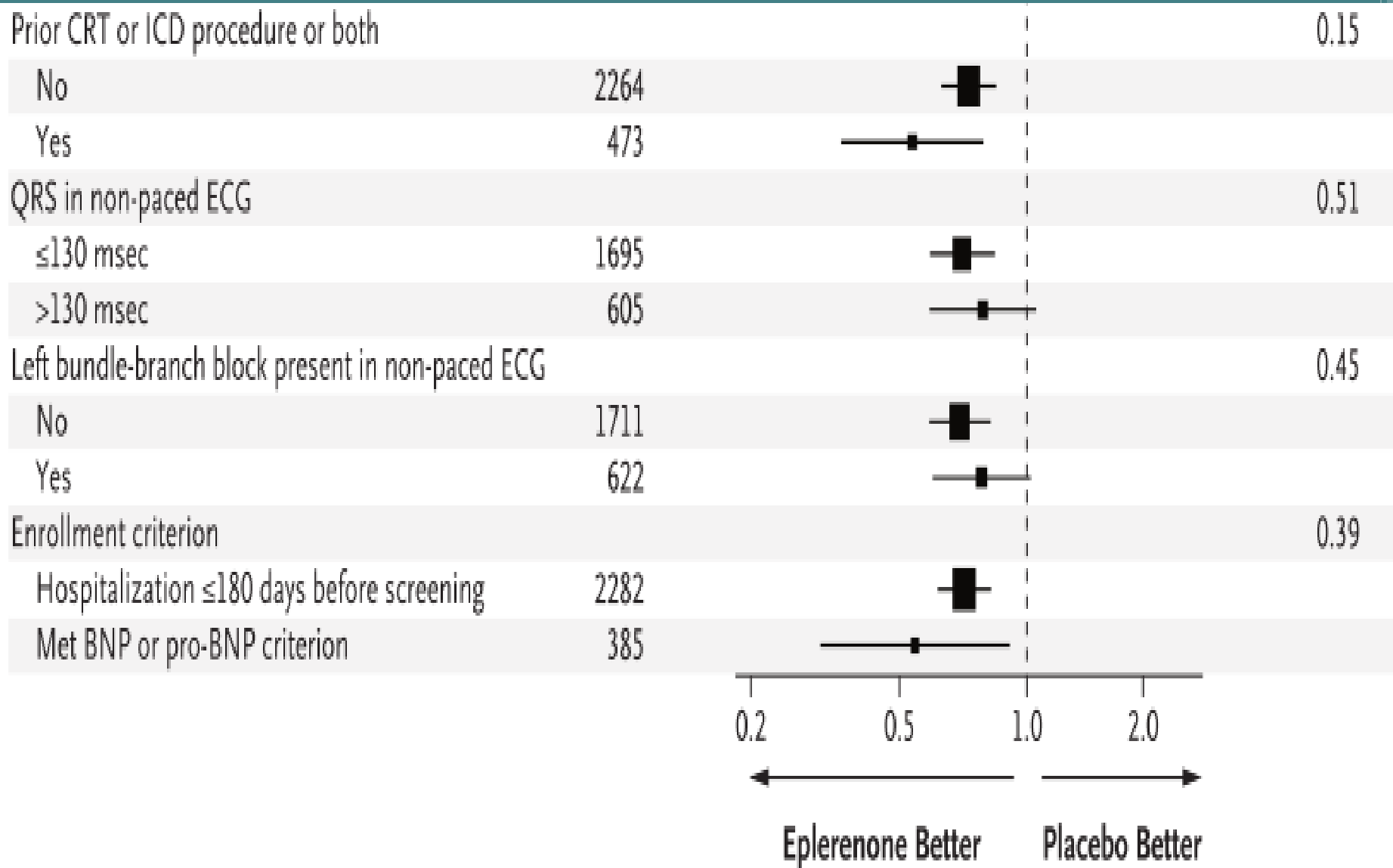
Placebo	1373	848	512	199
Eplerenone	1364	925	562	232

Figure 1. Cumulative Kaplan–Meier Estimates of Rates of the Primary Outcome and Other Outcomes, According to Study Group.

The hazard ratios for eplerenone versus placebo are shown for hospitalization for heart failure or death from cardiovascular causes (the primary outcome) (Panel A), death from any cause (Panel B), hospitalization for any reason (Panel C), and hospitalization for heart failure (Panel D).

Subgroup	No. of Patients	Hazard Ratio (95% CI)	P Value for Interaction
Overall	2737		
Sex			0.36
Female	610		
Male	2127		
Age			0.37
<65 yr	883		
≥65 yr	1854		
Age			1.00
<75 yr	2080		
≥75 yr	657		
Region			0.46
Asia, Middle East, or Africa	380		
Eastern Europe	911		
North or South America	346		
Western Europe or Australia	1100		
Systolic blood pressure			0.65
Below median	1352		
At or above median	1384		
Pulse pressure			0.75
Below median	1272		
At or above median	1464		
Heart rate			0.79
Below median	1340		
At or above median	1383		
Estimated GFR			0.50





Conclusion:

- Comparativement à un placebo, l'éplérénone ,ajouté au traitement recommandé pour l'insuffisance cardiaque systolique chez les patients présentant des symptômes légers, réduit le taux de décès par une cause cardio-vasculaire ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.
- Des réductions similaires ont été observés dans les taux de mortalité de toute cause, décès d'origine cardiovasculaire, l'hospitalisation pour une raison quelconque, et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

The image shows the exterior of a hospital building. A large sign on the facade reads "SERVICE DES URGENCES" in French and Arabic. The word "MERCII" is superimposed in large, bold, orange letters in the center of the image. In the foreground, there are several people, a bicycle, and a sign that says "RESERVE POUR LES AMBULANCES".

MERCII