Regionaal ziekenhuis
Heilig Hart Leuven

Hartfalen en angiotensine-neprilysine inhibitie
Wat is belangrijk voor huisarts?

Dr. H. Celen
Cardiologie
RZ HHart Leuven

Inhoud

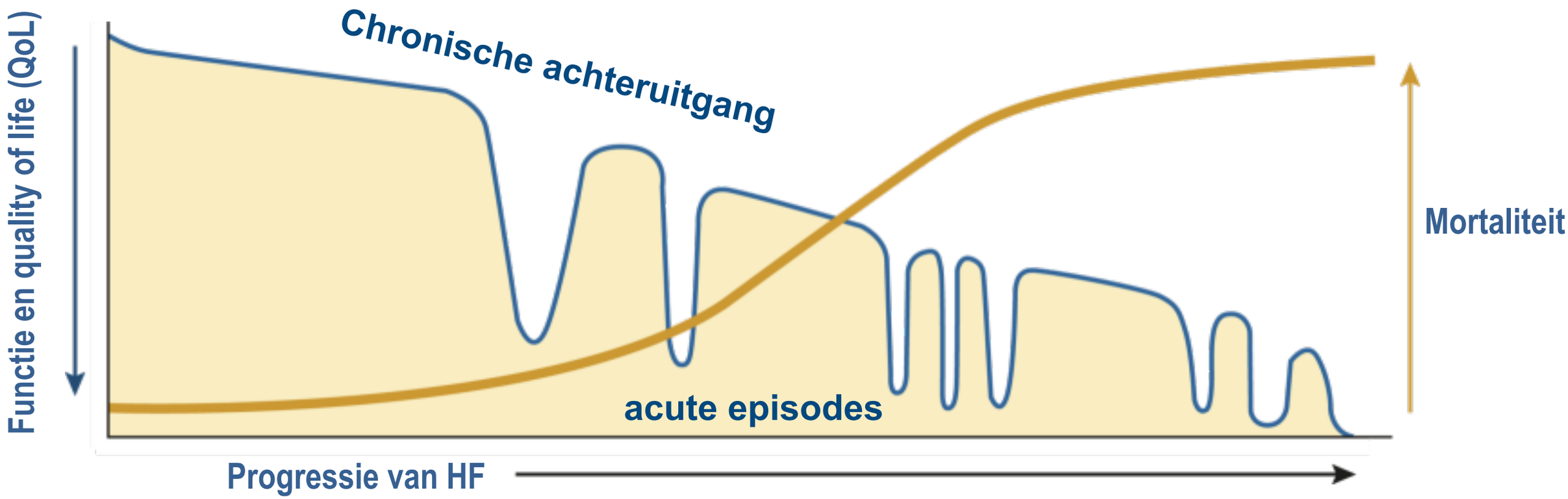
- pathofysiologie, indeling en diagnose
- 3 casussen
- Werkingsmechanisme ARNI
- Praktische richtlijnen, taak huisarts
- www.cardiologie-bertem.be
  - huisartsen -opleiding
  - http://www.cardiologie-bertem.be/wp-content/uploads/2020/02/ARNI-en-huisarts-kopie.pdf

Disclosure

- Novartis sponsort deze avond
- Alle slides namens mezelf

Hartfalen is een chronisch progressieve aandoening met acute episodes

Toenemende frequentie van acute episodes in combinatie met ziekteprogressie zal leiden tot meer ziekenhuisopnames en een verhoogde mortaliteit



Ahmed et al. Am Heart J 2006; 151: 444–50; Gheorghiade et al. Am J Cardiol 2005; 96:11G–17G
Gheorghiade, Pang. J Am Coll Cardiol 2009;53:557–73; Holland et al. J Card Fail 2010;16:150–6
Muntwyler et al. Eur Heart J 2002;23:1861–6.

Behandeling 2020

Normal

Asymptomatic LV dysfunction EF <40%

ACEI (SGLT2-I)

Symptomatic CHF NYHA II

Diuretics mild MRA's Digoxin Betablokkers CRT ARNI

Symptomatic CHF NYHA - III

Lis Diuretica CRT-D Ivabradine

Symptomatic CHF NYHA - IV

Inotropica Bijzondere therapie Transplant CRT-P

Secondary prevention Modification of physical activity

HUIDIGE THERAPIE ANNO 2020

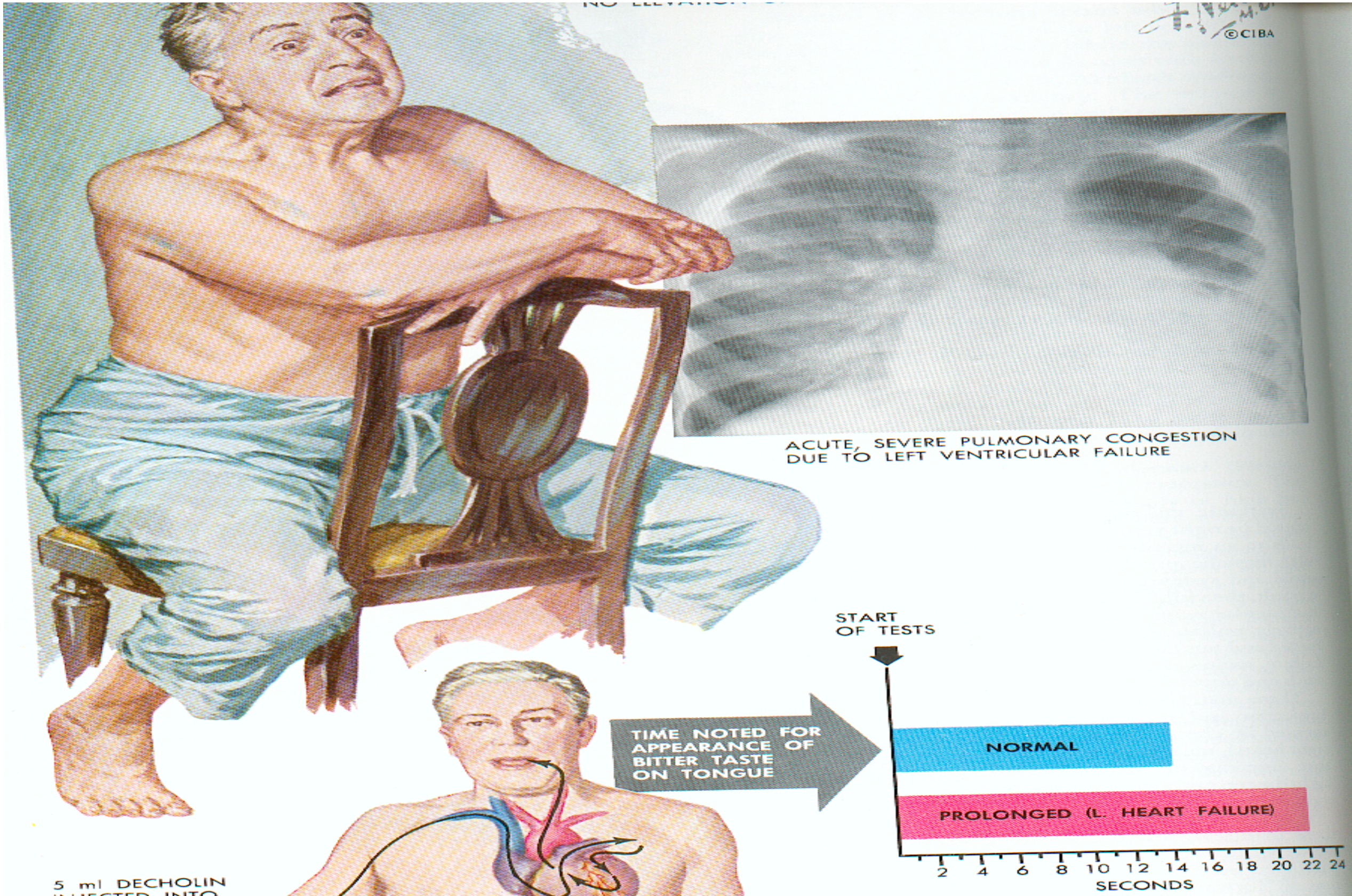
VERBETERT SYMPTOMEN

- DIURETICS
- DIGOXIN
- ACE INHIBITORS
- AT2 blokkers
- CRT-P
- (SGLT2-I)
- Ivabradine

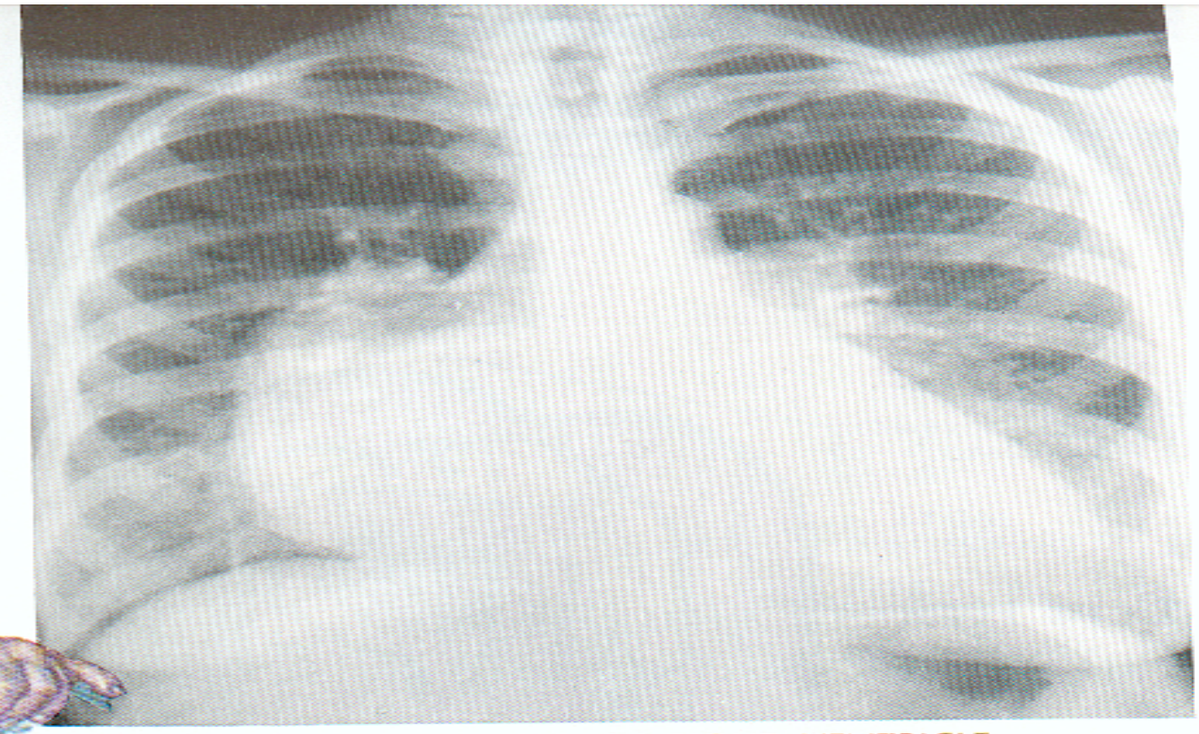
VERBETERT OVERLEVING

- ACE INHIBITORS
- β BLOCKERS
- ORAL NITRATEN PLUS HYD
- MRA's
- ARNI
- (SGLT2-I)
- CRT-D en ICD

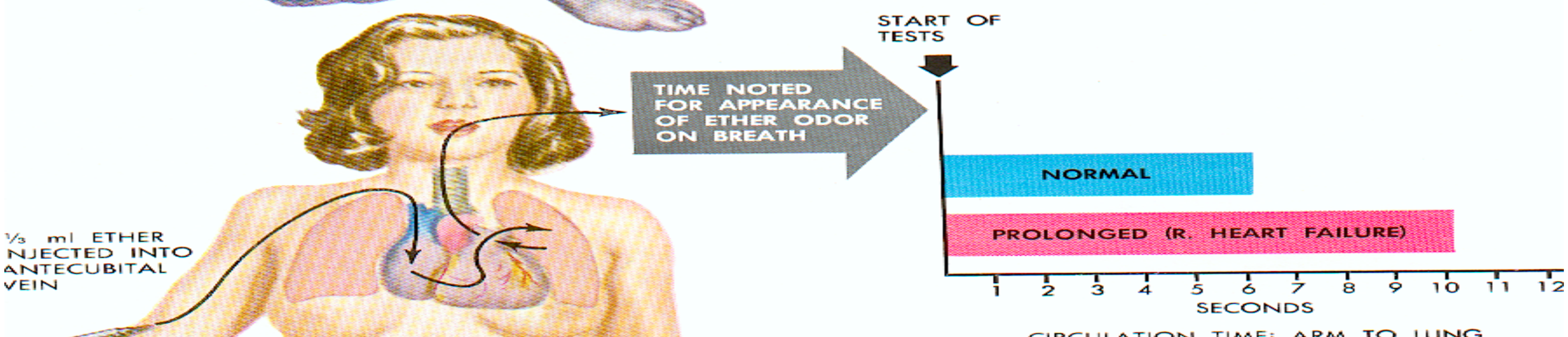
Klinische indeling : Linker hartfalen



Klinische indeling :Rechter hartfalen

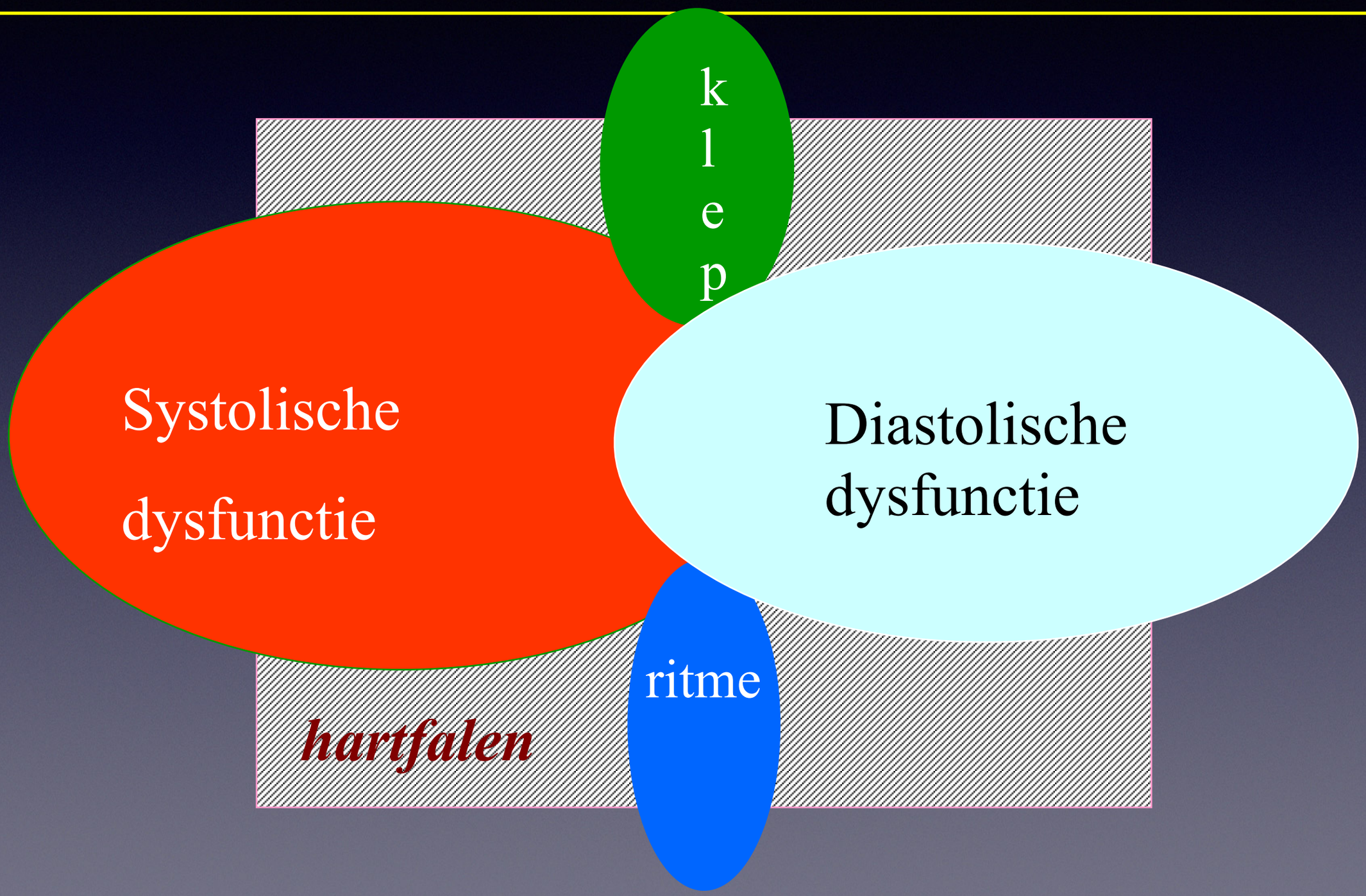


MARKED DILATATION OF RIGHT VENTRICLE DUE TO MITRAL VALVULAR DISEASE RESULTING IN RIGHT HEART FAILURE

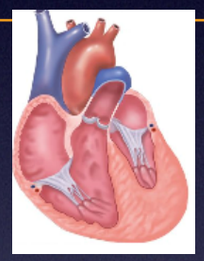
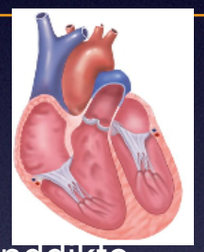


CIRCULATION TIME: ARM TO LUNG

Indeling hartfalen



Indeling HF volgens Ejectie Fractie

HFpEF preserved ejection fraction	HFmrEF Mid range ejection fraction	HFrEF reduced ejection fraction
Diastolische disfunctie		Systolische/diastolische disfunctie
EF >50%	EF 40-49%	EF <40%
 • ↑ wanddikte • Normaal EDV • ↑ Prevalentie voor arteriële hypertensie • Voornamelijk vrouwen en oudere patiënten • Geen prognostische verbetering met huidige HF-therapie		 • ↓ wanddikte • Vergrootte kamers • ↑ EDV • ↑ Prevalentie MI • Voornamelijk mannen en jongere patiënten • Verbetering met huidige HF therapie, maar morbiditeit en mortaliteit blijven hoog

HF: Heart Failure
EF: Ejectie Fractie
EDV: Eind Diastolisch Volume

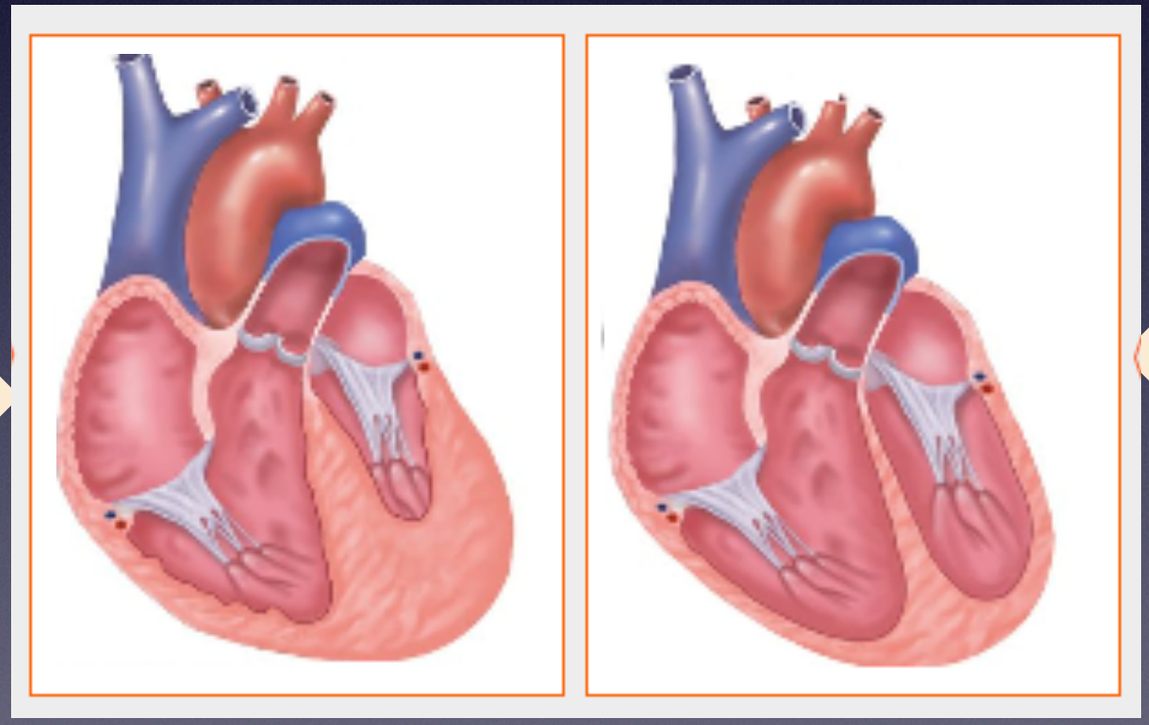
Aurigemma. Circulation 2006;113: 296–304; Paulus et al. Eur Heart J 2007; 28: 2539–50
Colucci (Ed.). Atlas of Heart Failure, 5th ed. Springer 2008; McMurray et al. Eur Heart J 2012; 33: 1787–847; 5. Ponikowski et al. Eur J Heart Fail. 2016; 10: 1002/ejhf.592; ESC-HF: European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200.

Hartfalen: een verstoring van de natuurlijke balans van het neurohormonale systeem

HF kan zich ontwikkelen als gevolg van myocardletsel door de aanwezigheid van
- comorbiditeiten
- cardiovasculaire risicofactoren zoals ischemische hartziekte, hypertensie en diabetes mellitus

HFpEF

- Concentrische cardiale hypertrofie en verhoogde stijfheid van LV
- Minder bloed vult LV

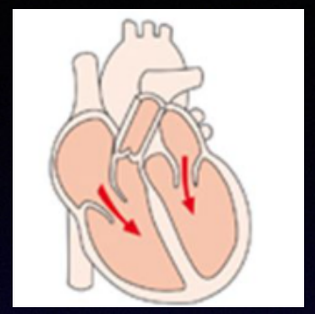


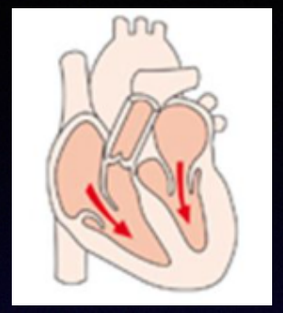
HFrEF

- Progressieve ventriculaire dilatatie (excentrische cardiale hypertrofie)
- Minder bloed gaat uit LV

McMurray J N Engl Med 2010; 362:228-38, Gheorghiade M et al. Am J Cardiol 2005; 96: 11G-17G, Krum H & Abraham W. Lancet 2009; 373: 941-55, Kemp CD& Conte. JV Cardiovasc Pathol 2012: 2:365-71, Ferro CJ et al Circulation 1998;97:2323-30, Levin ER et al. N Engl J Med 1998;339:321-8, Nathisuwan S & Talbert R Pharmacotherapy 2002;22:27-42, Schrier RW et al. Kidney int 2000;57:1418-25, Schrier RW & Abraham W. N Engl J Med 1999;341:577-85, Francis G et al. Ann Intern Med 1984;101:370-7, Komamura K. Cardiol Res Pract. 2013;2013:824135

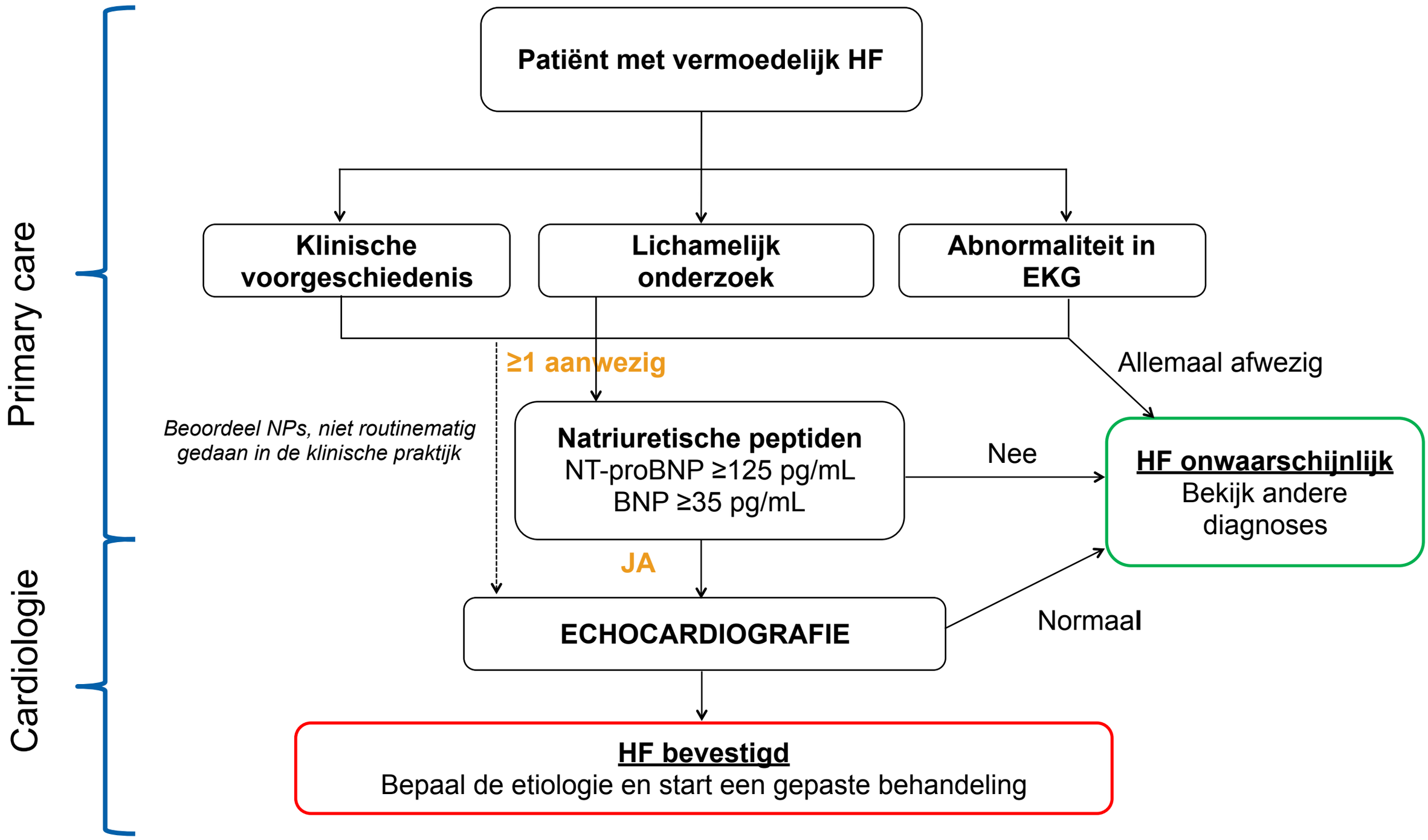
HFrEF versus HFpEF





	HFrEF	HFpEF
Tekenen en symptomen	✓ Patiënten hebben tekenen en symptomen die compatibel zijn met HF ✓ beeldvorming onthult systolische disfunctie	✓ Patiënten hebben tekenen en symptomen die compatibel zijn met HF
Diagnose	✓ Tekenen / symptomen ✓ Mechanistische gegevensondersteuning	✓ De diagnose is complexer en onderwerp van discussie ✓ Tekenen / symptomen ✓ Geen mechanistische gegevensondersteuning
Behandeling	Veel evidence based behandeling	Geen evidence-based behandeling

Diagnose van chronisch hartfalen



HF: Heart Failure

Ponikowski et al. Eur Heart J 2016; 37: 2129-2200

3 casussen

- Go to www.menti.com and use the code 862439
- Na elke casus volgt een vraag
- www.bertem-cardiologie.be : huisartsen-opleiding

Casus, vrouw 75j

Voorgeschiedenis

- Ideopatisch gedilateerde CMP (EF:30%)
- Coronaro 2005: 50% stenose RCA
- CCE, appendectomie, THP

Therapie

asaflow 80mg, pantomed 20mg, coversyl 5mg, bisoprolol 5mg
aldactone 12,5mg, burinex 5mg

Anamnese:

- Dyspnee NYHA klasse IV
- Malleolaire oedemen
- Anorexie
- Toename gewicht

Regionaal ziekenhuis
Heilig Hart Leuven

Casus, vrouw 75j

Klinisch onderzoek

- wegens orthostatische hypotensie en nierinsufficientie worden ACE-I gestopt

Labo:

- Hct: 37,5%
- Creatinine: 1,6mg/dl; Ureum: 89mg/dl
- Normaal ionogram

Regionaal ziekenhuis
Heilig Hart Leuven

Casus, vrouw 75j

Klinisch onderzoek na 3 weken, dyspneu en spoed

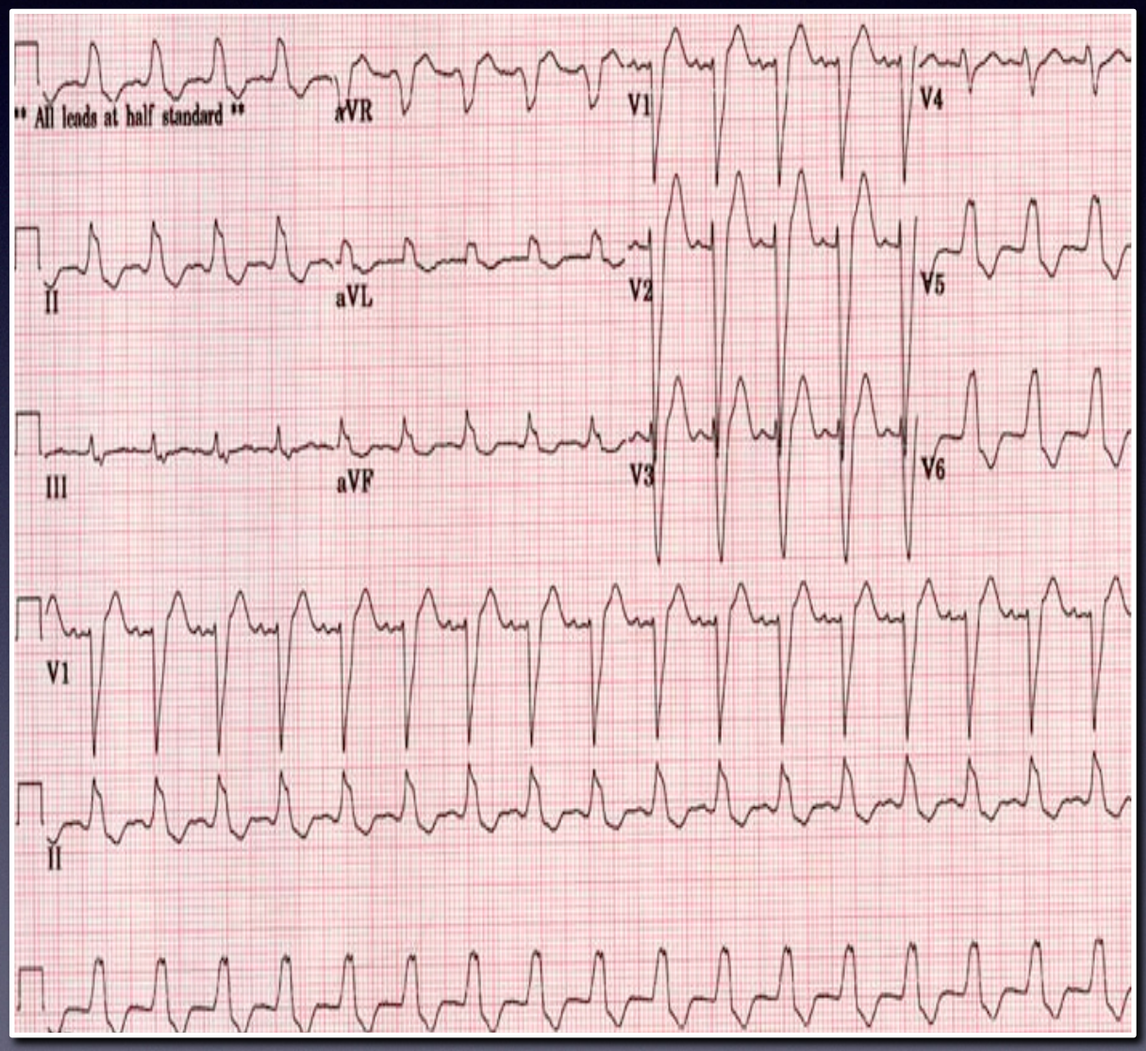
- BD: 110/60mmHg
- 110x'
- Sat: 89%
- Systolische souffle en derde harttoon
- Bibasale demping en crepitaties
- CVD↗, malleolaire oedemen

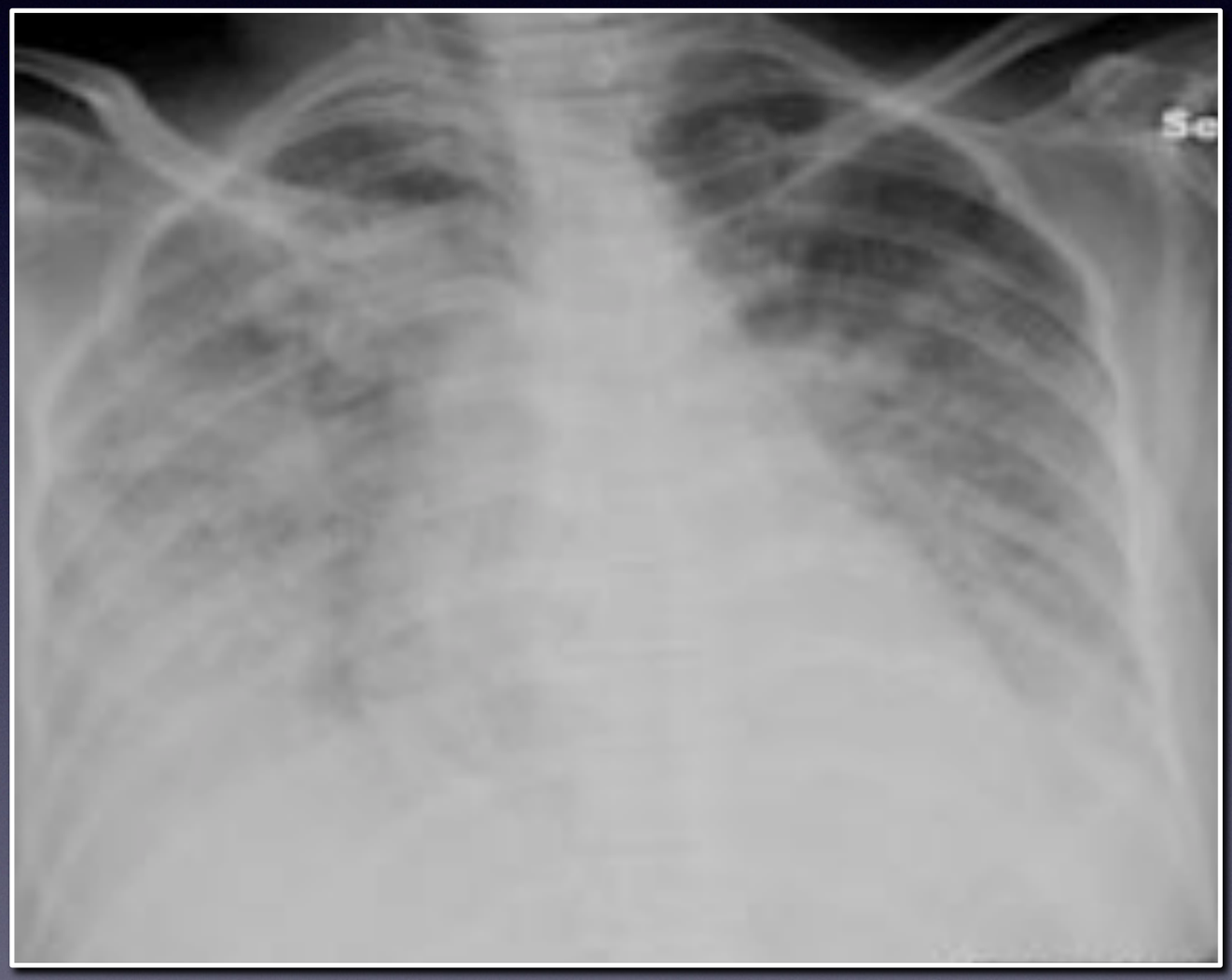
Labo:

- Hct: 37,5%
- Creatinine: 1,8mg/dl; Ureum: 105mg/dl
- Normaal ionogram

Regionaal ziekenhuis
Heilig Hart Leuven

ECG + RX Thorax



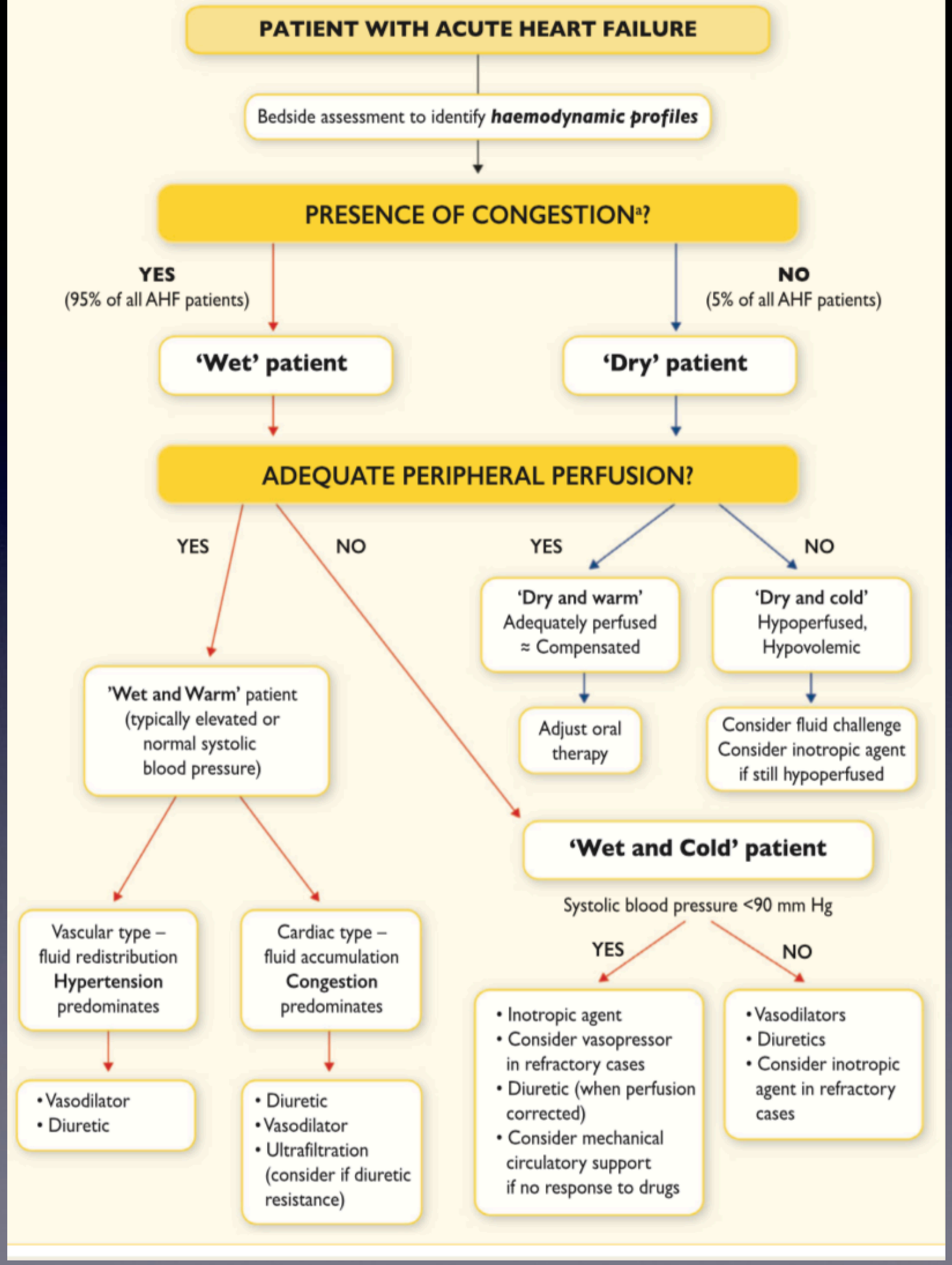


CONGESTION (-)

CONGESTION (+)
Pulmonary congestion
Orthopnoea/paroxysmal nocturnal dyspnoea
Peripheral (bilateral) oedema
Jugular venous dilatation
Congested hepatomegaly
Gut congestion, ascites
Hepatojugular reflux

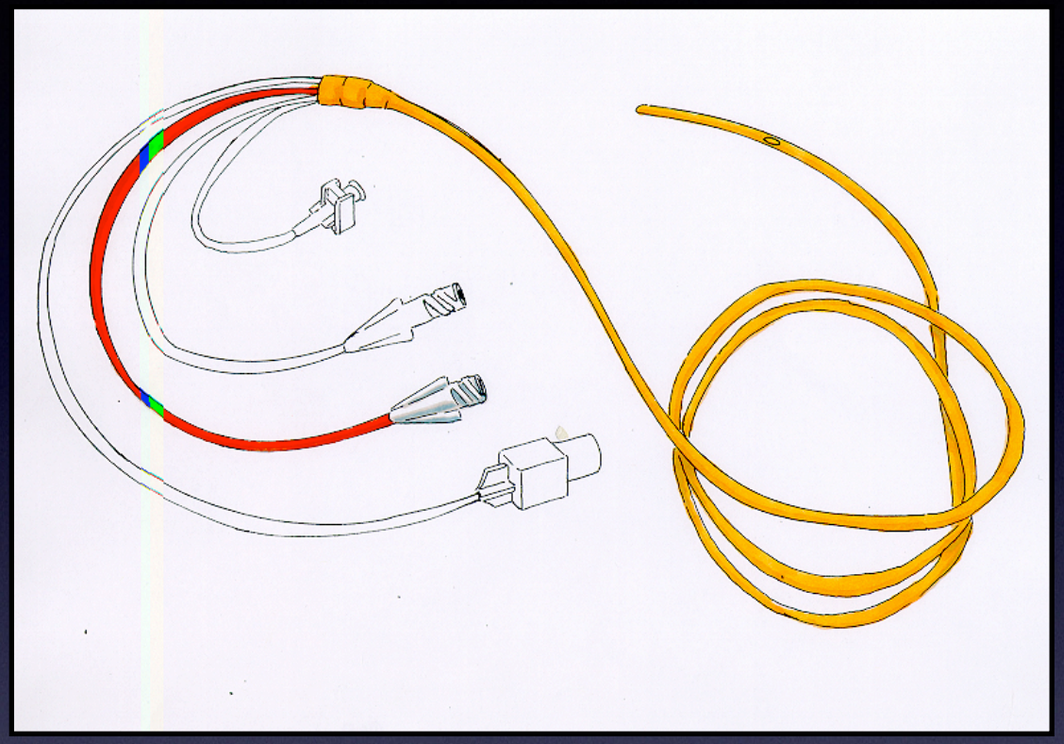
HYPOPERFUSION (-)

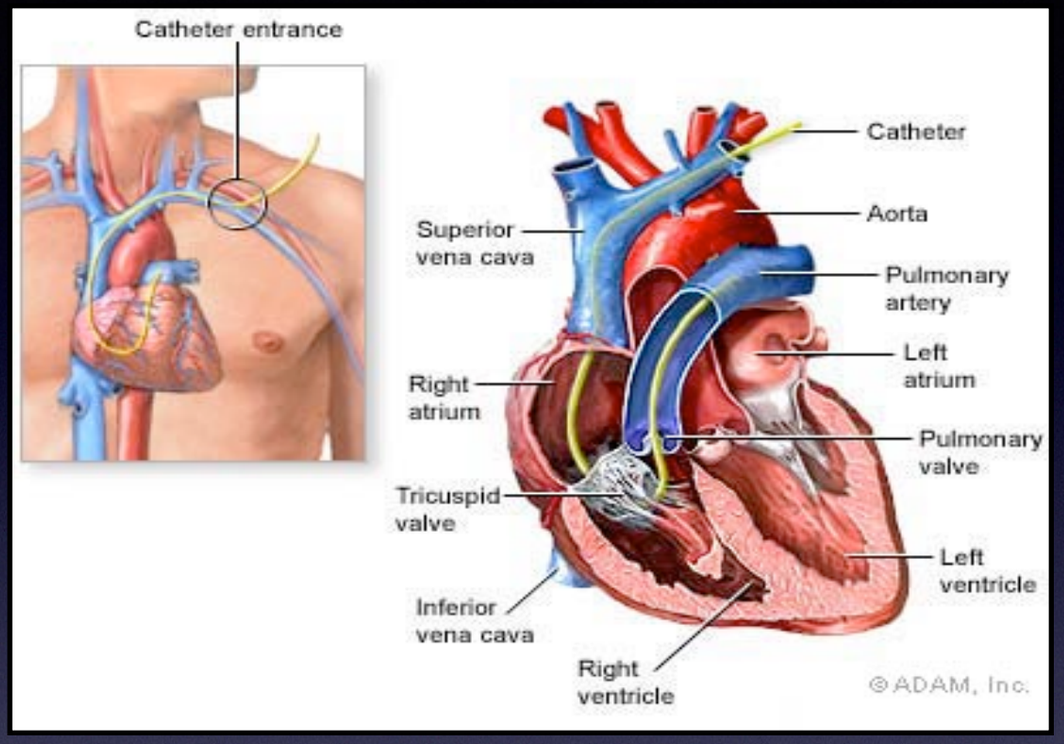
HYPOPERFUSION (+)
Cold sweated extremities
Oliguria
Mental confusion
Dizziness
Narrow pulse pressure

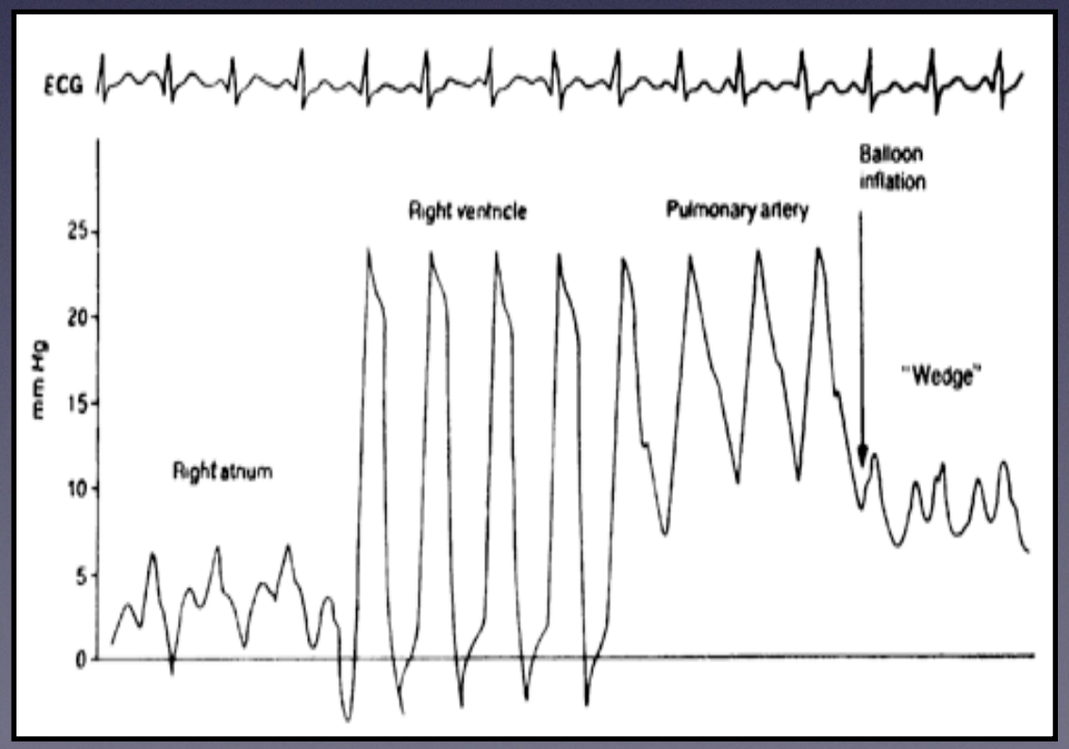

PATIENT WITH ACUTE HEART FAILURE
Bedside assessment to identify haemodynamic profiles
PRESENCE OF CONGESTION[a]?
YES
(95% of all AHF patients)
NO
(5% of all AHF patients)
'Wet' patient
'Dry' patient
ADEQUATE PERIPHERAL PERFUSION?
YES
NO
YES
NO
'Dry and warm'
Adequately perfused
≈ Compensated
'Dry and cold'
Hypoperfused,
Hypovolemic
Adjust oral therapy
Consider fluid challenge
Consider inotropic agent if still hypoperfused
'Wet and Warm' patient (typically elevated or normal systolic blood pressure)
'Wet and Cold' patient
Systolic blood pressure <90 mm Hg
YES
NO
Vascular type – fluid redistribution
Hypertension predominates
Cardiac type – fluid accumulation
Congestion predominates
• Vasodilator
• Diuretic
• Diuretic
• Vasodilator
• Ultrafiltration (consider if diuretic resistance)
• Inotropic agent
• Consider vasopressor in refractory cases
• Diuretic (when perfusion corrected)
• Consider mechanical circulatory support if no response to drugs
• Vasodilators
• Diuretics
• Consider inotropic agent in refractory cases

Invasieve hemodynamische optimalisatie

Swan-Ganz katheter







Swan-Ganz katheter

target waarde

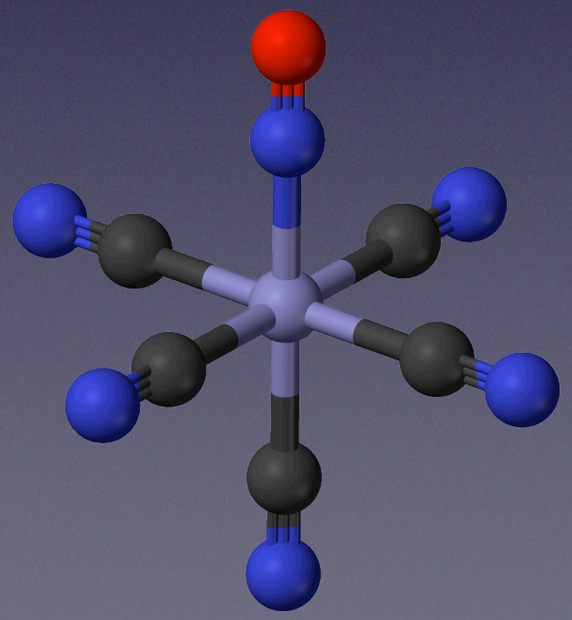
- CVP < 8mmHg
- CI > 2.2 L/min/m2
- SVR < 1000-1200 dynes.s.cm-5
- PCWP < 15mmHg
- MAP > 60-65mmHg

Regionaal ziekenhuis
Heilig Hart Leuven

Hemodynamische optimalisatie

Nitroprusside

- Intraveneuze vasodilatator
- Arteriële dilatatie → afterload ↘ → stroke volume ↗
- Veneuze dilatatie → veneuze capacitance ↗ → congestie ↘
- Renale bloedflow ↗ → diurese ↗
- Mortaliteit ↘



Hemodynamische optimalisatie

intraveneus → peroraal

- Recompensatie ~ intracardiale drukken target:
  - CVD < 8mmHg; PCWP < 15-18mmHg
  - MAP > 60mmHg
- Diuretica dosis ↘ door combinatie nitroprusside (behoud nierfunctie)
- Nitroprusside → orale vasodilatatoren
  - ACE-I / ARB ↗ (NH-blokkade en vasodilatatie)
  - Hydralazine / coruno (vasodilatator ↗)
- Hydralazine / coruno (*Mullens,et al*)

  → hemodynamiek ↗ (CI ↗ en SVR ↘)

  → all cause mortaliteit ↘

  (anti-oxidatieve stress↘ en NO donor <–> endotheeldysfunctie)

Hemodynamische optimalisatie

Doel

- Invasieve drukmeting → volledige recompensatie
- Mortaliteit en morbiditeit ↘ (*Metra*)
- Recompensatie met iv vasodilators en minimaal diuretica → nierfunctie bewaren

Regionaal ziekenhuis
Heilig Hart Leuven

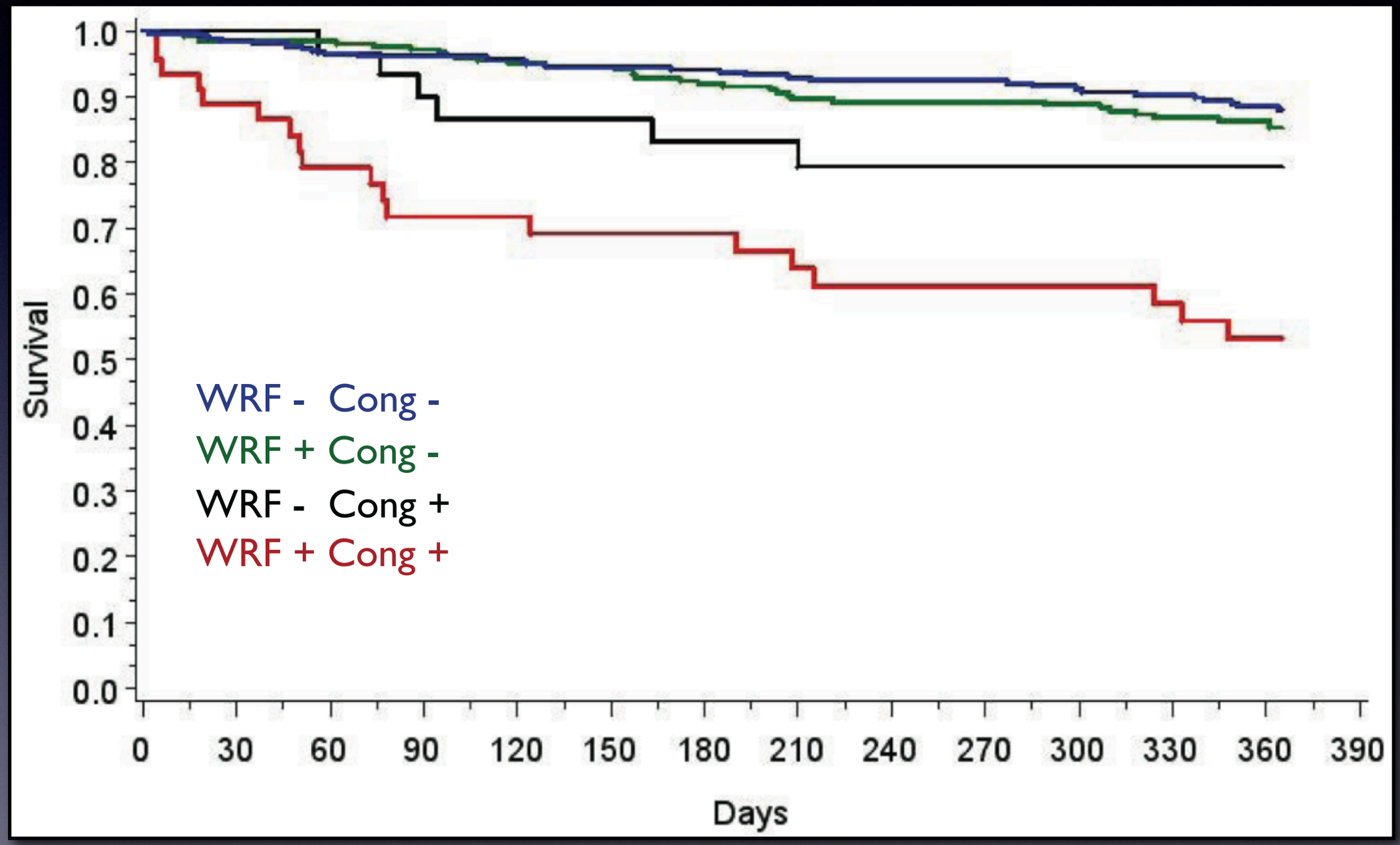
Casus, vrouw 75j

ontslag sept 2018

- Dyspnee NYHA II, geen perifeer oedemen, normale cortonen, normale CVD.
- R/ asaflow 80mg, pantomed 20mg, coversyl 7,5mg, bisoprolol 5mg, burinex 2,5mg, aldactone 12,5mg, hydralazine 10mg 4x/d, coruno 16mg.
- Labo: HCT:39%; Creat: 2.1mg/dl, ureum: 90mg/dl, normaal ionogram.

Hartfalen & nierfunktie

Metra



Circ Heart Fail published online December 13, 2011;
DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963413

Casus vrouw 75 j

- Go to www.menti.com and use the code 862439

Oktober2018

- Na 6 weken controle raadpleging : BD 90/60 en orthostatisme
- Dyspnee en inspanningsintolerantie NYHA III
- Crea 2, 1 mg/dl, geen decompensatie
- wat doen we met medicatie?

- hydralazine en diuretica gestopt wegens hypotensie
- Euvolemie, na 3 dagen stop ACE-I (coversyl 7,5) start entresto 24/26 mg, en uiteindelijke 49/51 mg, optitreren wegens hypotensie niet mogelijk

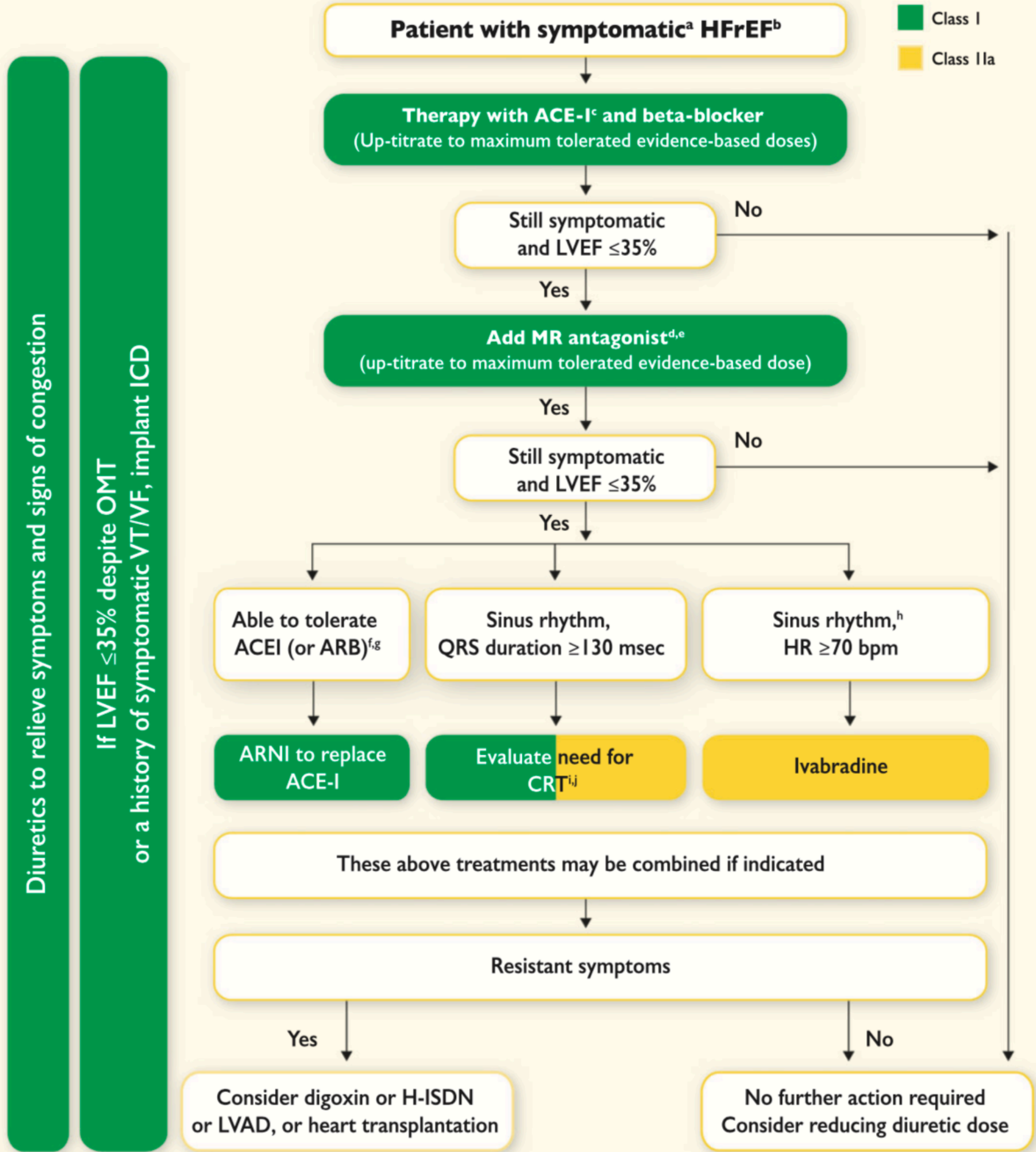
Regionaal ziekenhuis
Heilig Hart Leuven

evolutie labo

Entresto 24/26

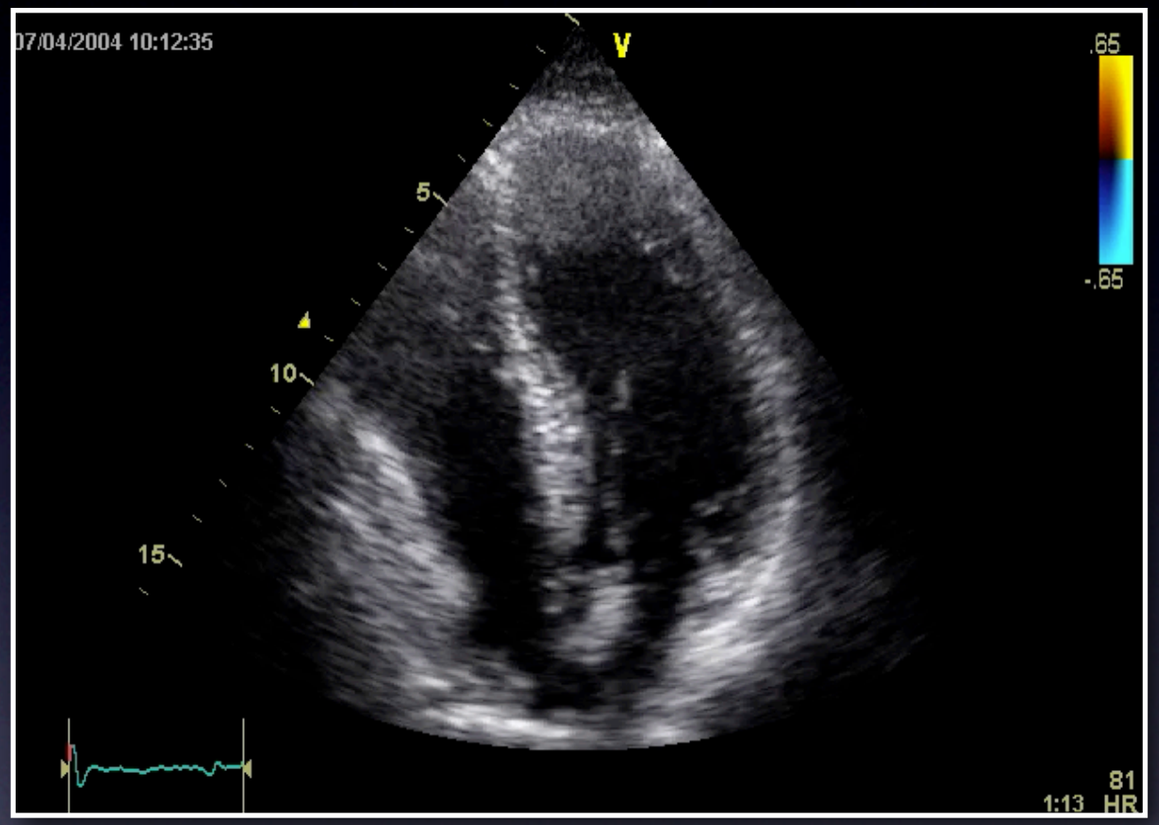
	dec 2018	nov 2018
NYHA	2	3
crea	1,9	2,1
K	5,2	4
Na	135	132

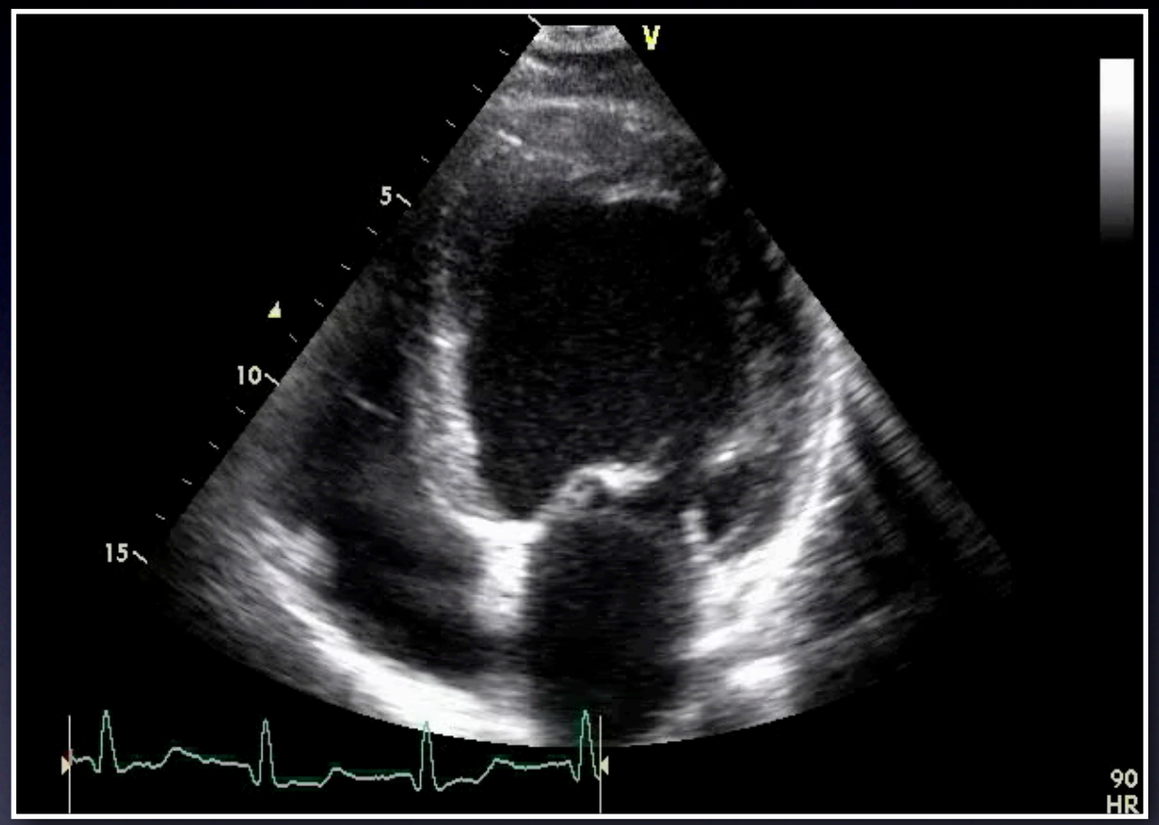
European Heart Journal (2010) 31,2677-2687


Class I
Class IIa
Patient with symptomatic[a] HFrEF[b]
Therapy with ACE-I[c] and beta-blocker
(Up-titrate to maximum tolerated evidence-based doses)
Still symptomatic and LVEF ≤35%
No
Yes
Add MR antagonist[d,e]
(up-titrate to maximum tolerated evidence-based dose)
Yes
Still symptomatic and LVEF ≤35%
No
Yes
Able to tolerate ACEI (or ARB)[f,g]
Sinus rhythm, QRS duration ≥130 msec
Sinus rhythm,[h] HR ≥70 bpm
ARNI to replace ACE-I
Evaluate need for CRT[i,j]
Ivabradine
These above treatments may be combined if indicated
Resistant symptoms
Yes
No
Consider digoxin or H-ISDN or LVAD, or heart transplantation
No further action required
Consider reducing diuretic dose
Diuretics to relieve symptoms and signs of congestion
If LVEF ≤35% despite OMT
or a history of symptomatic VT/VF, implant ICD

Sinusritme - 62/min - nl AV geleiding
QRS duur 170 msec - VLBTB

LBTB en hartfalen





LBTB en hartfalen

- LBTB: asynchroon contraheren van het hart

  het niet tesamen contraheren van alle delen van het ventrikel

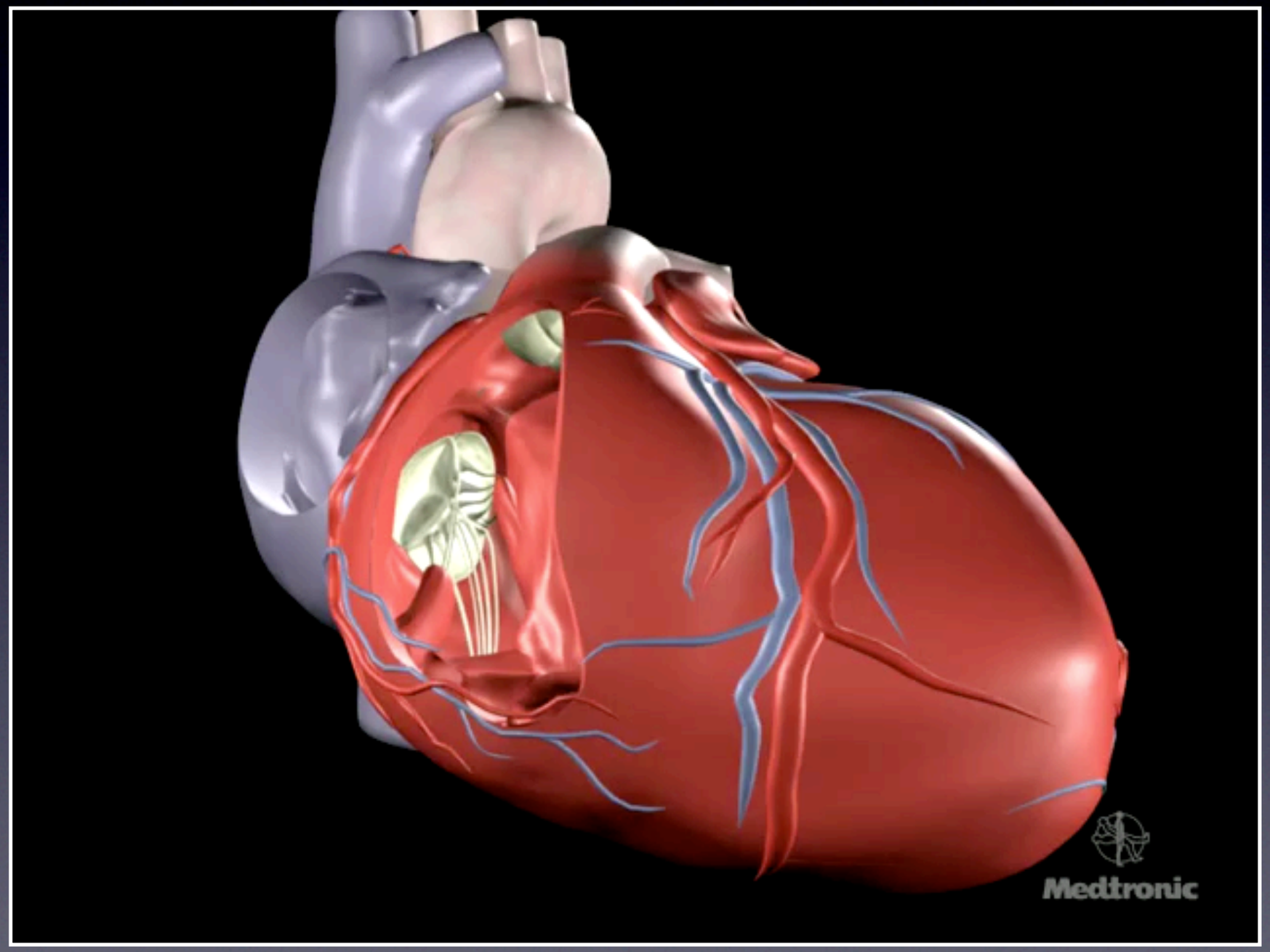
- CRT: cardiac resynchronisation therapy

  dmv pacemaker thv de beide ventrikels het opnieuw laten tesamen contraheren van de ventrikels

Regionaal ziekenhuis
Heilig Hart Leuven

CRT

Cardiale Resynchronisatie Therapie



Indicatie CRT

NYHA	Population	Indicatie
III-IV	SR QRS > 120 ms LVEF ≦ 35%	CRT-P of CRT-D
II	SR QRS > 150 msec LVEF ≦ 35%	CRT-P of CRT-D
III-IV	VKF QRS > 130 ms LVEF ≦ 35%	CRT-P of CRT-D

European Heart Journal (2010) 31,2677-2687

Indicatie CRT-P/D en prognose

Type pat	CRT P	CRT D
ECG	VLBTB	IVCD
Comorbiditeit	-	+
Litteken	-	+
Sec preventie	-	+
NYHA II	-	+
NYHA III-IV	+	-

Onduidelijk of CRT nood vermindert voor ICD (minder arrhytmieën)
of
Helpt werking van ICD (minder hartfalen)

Mullens et al 2020

Take home message

- Euvolemie , durven stoppen met diuretica zeker bij hypotensie

- Detoriatie nierfunctie ≠ stoppen RAAS ≠ slechte prognose
- starten met ARNI zo euvolemisch

LBTB → indicatie plaatsen CRT-P / CRT-D ? indien NYHA III
blijft overschakelen naar entresto

Regionaal ziekenhuis
Heilig Hart Leuven

Casus 76 j

Voorgeschiedenis

- gepensioneerd huisarts
- 2007: anterior infarct waarvoor PCI met plaatsen van Medtronic Driver stent. Echocardiografie: apicaal en mid anterior akinesie met hoge einddiastolische drukken waarvoor opstarten ACE-1 inhibitoren en lisdiuretica
- NMR hart: Acuut haemorrhagishe anteroseptale myocardinfarct met matige impact op de globale systolische functie, voorafbestaande linker ventrikelhypertrofie.
- LVEF bij ontslag 40% ; opstarten HARPA revalidatie 3 x wekelijks.
- 2016 : hospitalisatie wegens pleuritis ; CT emfyseem met beginnende longfibrose : diagnose CPFE ;; opstarten met steroïden en antibiotica. Ischemische cardiomyopathie met functioneel status NYHA-klasse II
- LVEF 33 % ; echocardiografie : radiale LVEF 36 % en een longitudinale strain -8.5 %. Opstarten Ivabradine bovenop ACE-I, diuretica , MRA's.

Anamnese:

- 2018 : Dyspnee NYHA klasse II tot III
-

Born:	17.07.1942
Age:	76 Y
Sex:	Male
Height:	170.0 cm
Weight:	70.0 kg
BP:	125 / 60 mmHg
Med:	
Rem:	

HR **56 /min**

Axis	
P	59 °
QRS	-81 °
T	34 °

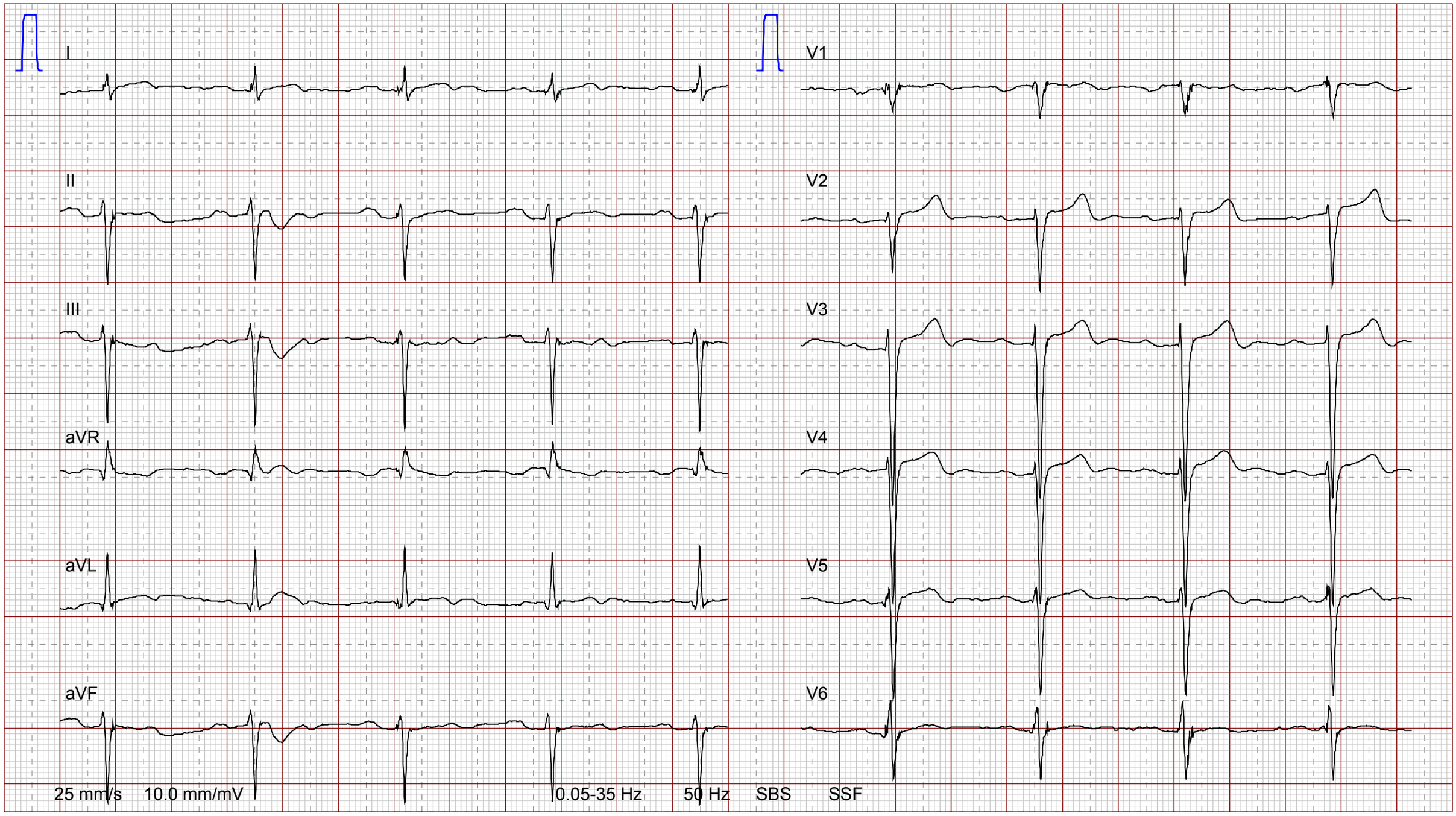
Intervals	
RR	1060 ms
P	158 ms
PQ	262 ms
QRS	110 ms
QT	454 ms
QTc	441 ms

Interpretation

SINUS RHYTHM
FIRST DEGREE AV BLOCK

ABNORMAL LEFT AXIS DEVIATION
R-S TRANSITION ZONE IN V LEADS DISPLACED TO THE LEFT
S1,S2,S3 PATTERN
LEFT ANTERIOR FASCICULAR BLOCK
LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY
NON-SPECIFIC ST-T ABNORMALITY (ELEVATION)

Validated by



Pat-No: **4207171010**

Case No.: **1535821906**

Casus 76 j

- CRT ? : Diskinesie van het interventriculair septum maar het QRS complex is kleiner dan 120 ms ; 'septal flush' geen duidelijke asynchronie, voorlopig geen kandidaat
- Overschakelen van ACE-I (3 dagen stop) naar ARNI

Regionaal ziekenhuis
Heilig Hart Leuven

- Go to www.menti.com and use the code 86 24 39

Jan 2018

Therapie

- Aldactone, 25 mg, 8u
- Asaflow, 80 mg, 1/d, 8u
- Burinex, 1 mg, 1 keer om de 3 dagen, 8u
- Emconcor, 10 mg, 1/d, 8u
- Entresto (filmtabl 97mg/103mg), 1 tabl, 8u 20u START
- Glucophage, 850 mg, 1/d, 8u
- Procoralan, 5 mg, 8u 20u
- Rosuvastatin sandoz, 20 mg, 1/d, 20u

Labo :
crea :1,3, GFR 51
Na 131 K 4

Wat gebeurt er met de nierfunctie ?

Dr. H. Celen
Cardiologie
RZ HHart Leuven

2018 na opstarten entresto

		Aug	Juli	Juni	Mei	April	Maart		Jan
NYHA		2	2	2	2	2	2		3
maand		11	9	8	6	4	2		1
Kreatinine	mg/dL	1,2	1,1	1,2	1,2	1,1	1,3		1,3
eGFR (volgens t	mL/min	57	64	58	61	65	52		53
Ureum	mg/dL	24	36	37	26	27	42		40
Osmolaliteit (b	mOsmol/kg						271		267
Urinezuur	mg/dL	6,9	6,2	6,7	5,6	6,3	7,7		6,4
Laktaat poc	mmol/L								
Hartmerkers									
HS TnT	ng/mL					0,015	0,026		0,021
NT-ProBNP	pg/ml					863			
CK-MB (immun	ng/mL					2,8	1		1,2
Ionogram									
Totaal eiwit (ou	g/dL	7,3	8						
Totaal eiwit	g/L			82,3	82,2	82	73,2		73,6
Natrium	mmol/L	140	142	146	143	137	133		131
Natrium poc	mmol/L								
Kalium	mmol/L	4,8	4,5	4,9	5	4,6	4,1		4,4

Casus 3, 57 j TF

Voorgeschiedenis

9/2011: STEMI inferoposterior. Coronaro: CTO RAC met collateralen uit LAD, CX en 1e lateraaltak proximale thrombotische occlusie waarvoor trombusaspiratie en BMS 3x33mm in Cx en BMS 2.5x38mm in lateraaltak. Echo LVEF 45%, MI 3/4. nsVT tijdens hospitalisatie. Dressler waarvoor Aspegic in afbouw.
lichte chronische nierinsufficientie: creatinine ca 1.3 mg/dl

LVEF 25%, ernstig functioneel MI 3/4.
isotopen LVEF 37%

-Jonggezel, samenwonend met hulpbehoevende demente moeder

Risicofactoren:

- Geen familiale antecedenten van cardiaal overlijden
- Diabetes , hypertensie , obesitas

Born:	13.11.1962
Age:	53 Y
Sex:	Male
Height:	178,0 cm
Weight:	106,0 kg
BP:	- / - mmHg
Med:	
Rem:	

HR 145 /min

Axis	
P	--
QRS	-17 °
T	161 °

Intervals

RR	413 ms
P	--
PQ	--
QRS	88 ms
QT	318 ms
QTc	495 ms

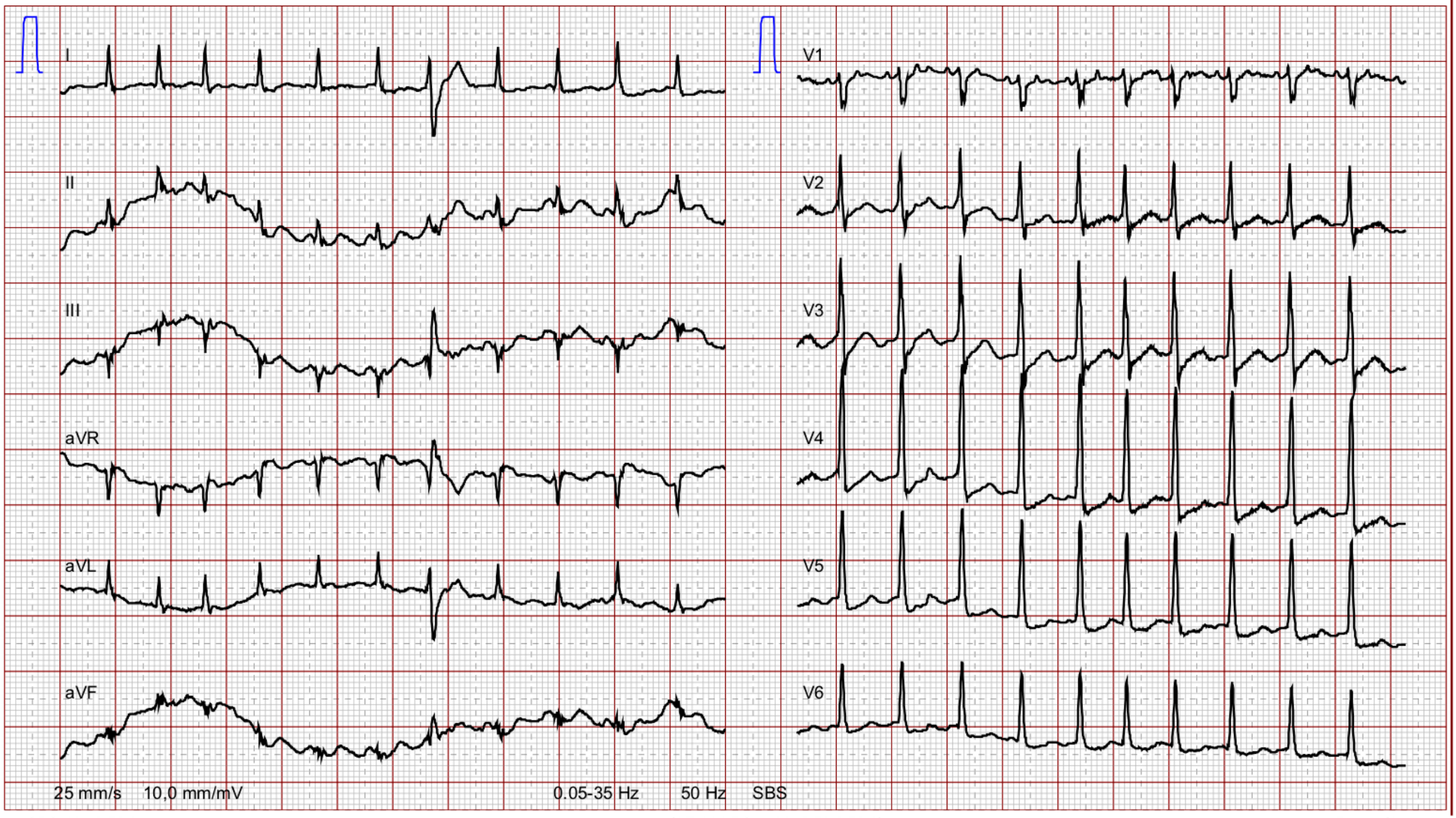
Interpretation

ATRIUM FIBRILLATIE MET SNELLE VENTRIKELRESPONS
LINKSVAARDSE AS
R-S TRANSITIE ZONE IN V AFLEID. VERPLAATST NAAR RECHTS
LVH MET REPOLARISATIESTOORNISSEN
QRS(T) CONTOUR AFWIJKING
INFERIOR INFARKT
OVEREENKOMEND MET WAARSCHIJNLIJK OUD

Validated by

Pat-No: **176**

Case No.:



Casus 3, 57 j TF

Voorgeschiedenis

2016 : Gedecompenseerd ischemische cardiomyopathie met ernstig verminderde ventrikelfunctie met subacuut longoedeem.novo voorkamerfibrillatie, cardiale ischemie en therapieontrouw.

TTE (LVEF 15%).. Kleplijden met functionele mitralisinsufficiëntie 2/4 en tricuspiedinsufficiëntie. ; electrisch gecardioverteerd.

Coro : RAC TO De cx had een instent occlusie in de lateraaltak en in de cx zelf. . Er was collaterale circulatie van de LAD naar de RAC via septale takken en via brugcollateralen naar de cx. eerste laterale tak werd na ballondilatatie een Boston scientific Synergy II Drug-eluting stent.

Born:	13.11.1962
Age:	54 Y
Sex:	Male
Height:	178.0 cm
Weight:	106.0 kg
BP:	- / - mmHg
Med:	
Rem:	

HR **62 /min**

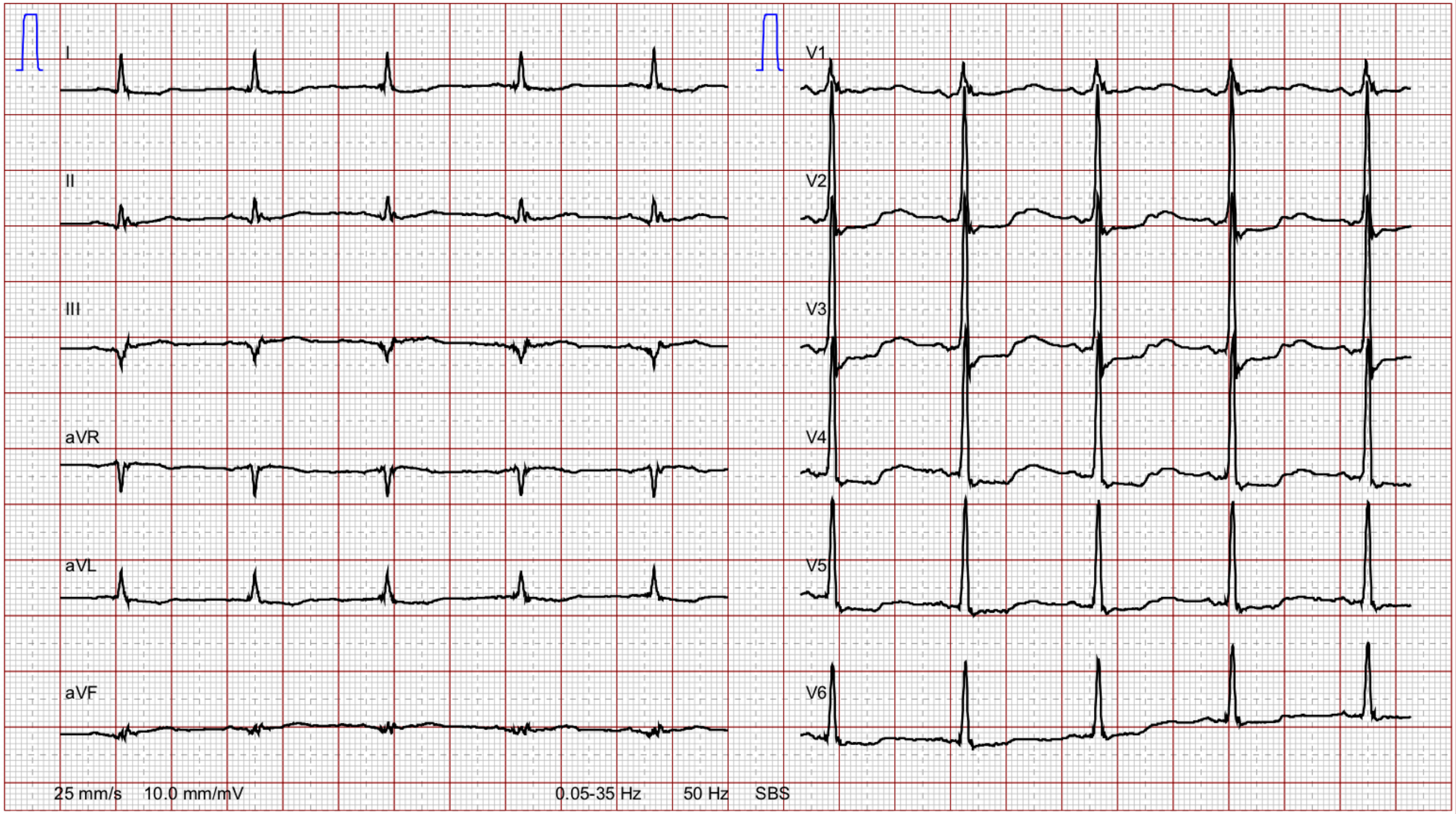
Axis	
P	90 °
QRS	7 °
T	103 °

Intervals	
RR	959 ms
P	134 ms
PQ	164 ms
QRS	112 ms
QT	428 ms
QTc	437 ms

Interpretation

SINUSRITME
NORMALE AS
R-S TRANSITIE ZONE IN V AFLEID. VERPLAATST NAAR RECHTS
LAAG VOLTAGE EXTREMITEITSAFLEIDINGEN
QRS(T) CONTOUR AFWIJKING
INFERIOR INFARKT
OVEREENKOMEND MET WAARSCHIJNLIJK OUD
ST&T-AFWIJKING, OVERWEEG
ANDERE ISCHEMIE OF LINKER VENTRIKEL STRAIN
T-AFWIJKING IN LATERAAL AFLEIDINGEN

Validated by



Casus 3, 57 j TF

Voorgeschiedenis
2016 : na herstel sinus ritme : LVEF 27 %
3/ 2017 LVEF 29 %, NYHA klasse II-III, holter geen VT ; opstarten entresto, crea 1,8 mg/dl (na stop ACE-I)
Holter : geen ventrikeltachycardie

Anamnese:
2017 : “hypoglycemie”, syncope, spoed Charleroi, korte observatie
Holter geen VT, LVEF 38 %, QRS<120 msec, NYHA klasse II

evolutie labo

START ENTRESTO

VKF

	april18	juni 17	maart 17	dec16
NYHA	2	2	2	3
crea	1,11	1,5	1,29	1,89
GFR	60	49	62	39
Na	142	136	143	138
K	5,2	4,1	4,5	5,1

Casus 3, 57 j

Therapie

- Aldactone, 25 mg, 1/d, 8u
- Cordarone, 200 mg, 1/d, 8u
- Eliquis, 5 mg, 8u 20u
- Emconcor, 2.5 mg, 1/d, 8u

Entresto (filmtabl 49mg/51mg), 1 tabl, 8u 20u gestart maart 2017

Lipitor, 40 mg, 1/d, 20u

- Metformine mylan, 500 mg, 8u
- Pantomed, 20 mg, 1/d, 8u

Casus 3, 57 j

- Go to www.menti.com and use the code 86 24 39

Doen we iets meer ?

Gezien LVEF = 38% op MRI hart en geen VT-runs op Holter werd de geplande DDD-ICD implantatie geannuleerd.

Afloop

augustus 2018 MUG oproep….
Reanimatie thuis…..

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 11, 2014 VOL. 371 NO. 11

Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

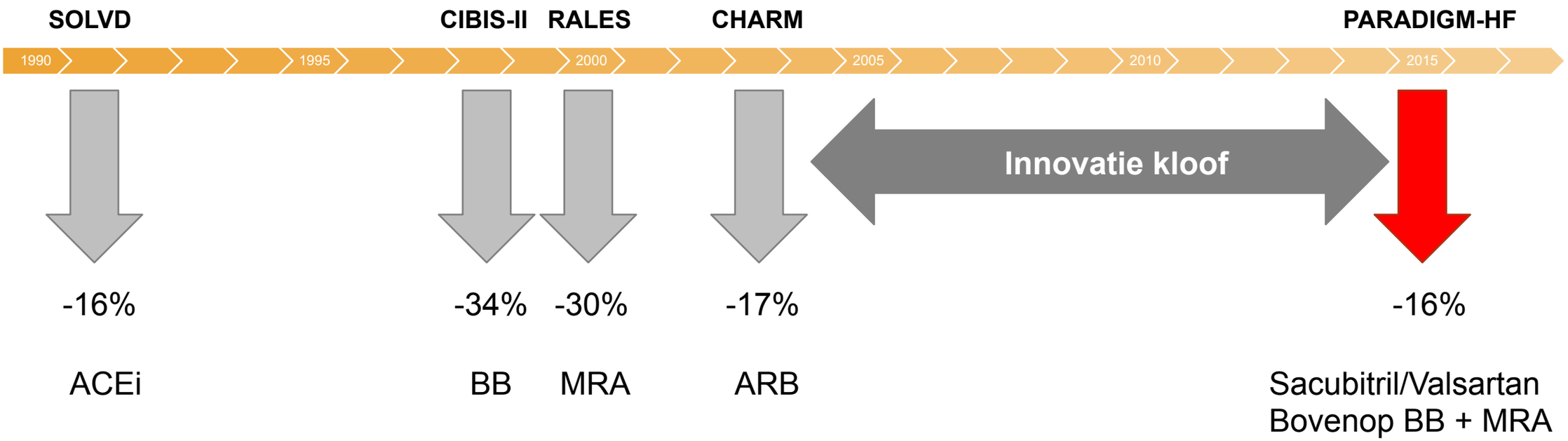
John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D., Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D., for the PARADIGM-HF Investigators and Committees*

Werkingsmechanisme ARNI

Paradigm-HF

Evolutie hartfalen therapie

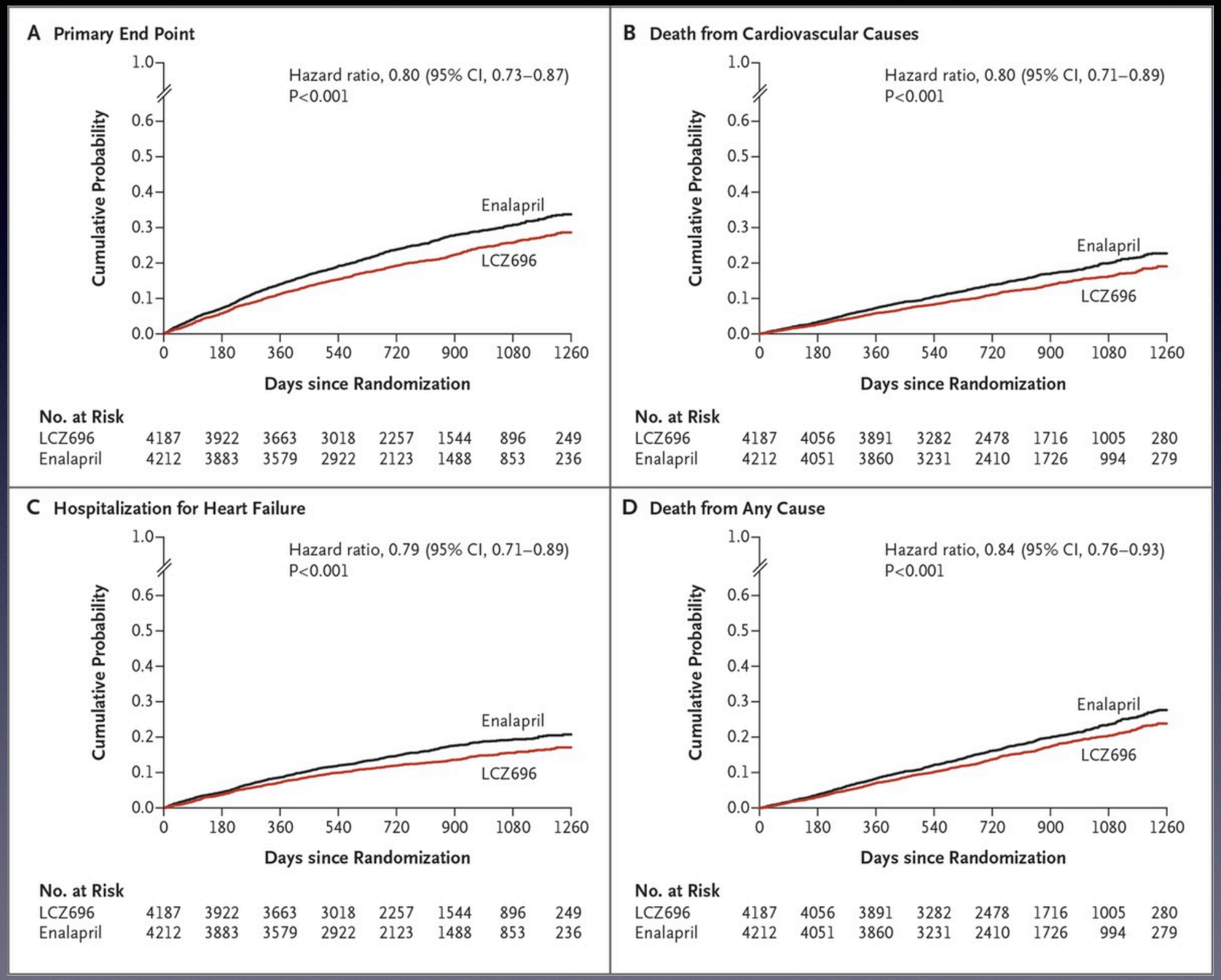
Risico reductie van mortaliteit door alle oorzaken over de jaren heen



McMurray JJ, et al. Eur Heart J. 2012; 33 (14): 1787-1847; SOLVD Investigators. N Engl J Med. 1991; 325: 293–302;
CIBIS-II Investigators. Lancet. 1999; 353: 9–13; Pitt B, et al. N Engl J Med. 1999; 341: 709-17;
Granger CB, et al. Lancet. 2003; 362: 772–6; Go AS, et al. Circulation. 2014; 129 :e28-e292; Yancy CW, et al. Circulation 2013; 128: e240–327;
Levy D, et al. N Engl J Med. 2002; 347: 1397–402.
Januzzi JL, et al. Am Heart J 2019. Epub ahead of print. doi:10.1001/jama.2019.12821 (Presented at ESC Paris 2019)

Kaplan–Meier Curves for Key Study Outcomes, According to Study Group.

McMurray JJ et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Resultaten PARADIGM-HF et PIONEER-HF

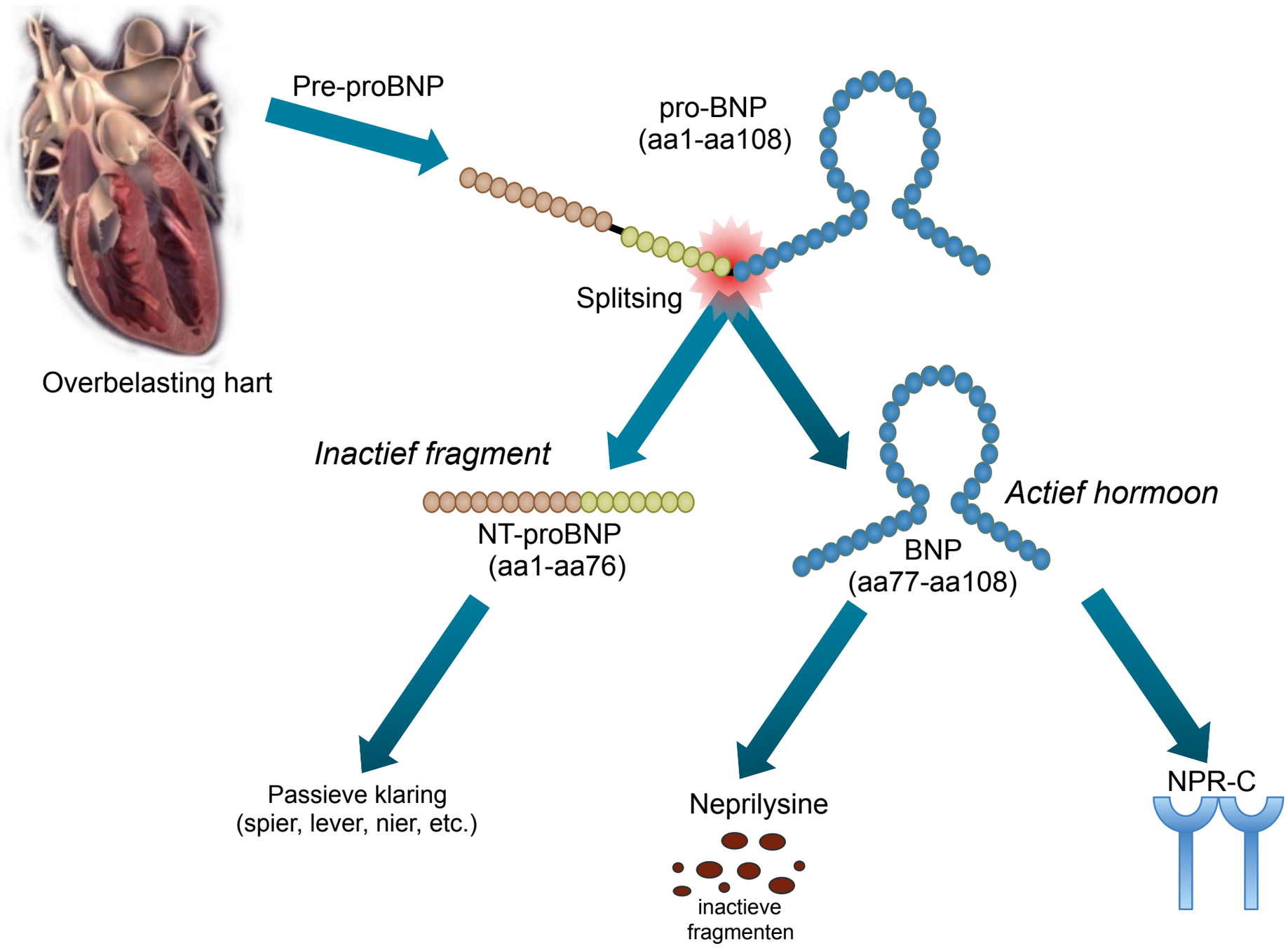
Primaire samengesteld eindpunt	Relatieve risico reductie vs enalapril	p-waarde
PARADIGM-HF 8442 pts : mediaan 27 maanden		
CV sterfte of eerste HF hospitalisatie	**↓20%**	<0.001
CV sterfte	**↓20%**	<0.001
Eerste HF hospitalisatie	**↓21%**	<0.001
PIONEER-HF 884 pts : 8 weken		
Tijdgemiddelde proportionele verandering van NT-proBNP vanaf baseline	**↓29%**	<0.001
Composiet van dood, HF heropnames, LVAD, lijst voor transplantatie Gedreven door de vermindering van het risico op overlijden en HF-heropnames	**↓46%**	0.001

McMurray JJ, et al. Eur J Heart Fail. 2013; 15: 1062–73;
McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2014; 16: 817–25.
Velazquez EJ et al. Late Breaker AHA 2018. Chicago, IL, USA November 10-12, 2018

Subanalyse

Subgroup	LCZ696	Enalapril	Primary End Point: Hazard Ratio (95% CI)	Primary End Point: P value for interaction	Death from Cardiovascular Causes: Hazard ratio (95% CI)	Death from Cardiovascular Causes: P value for interaction
	no.					
All patients	4187	4212				
Age				0.47		0.70
<65 yr	2111	2168				
≥65 yr	2076	2044				
Age				0.32		0.62
<75 yr	3403	3433				
≥75 yr	784	779				
Sex				0.63		0.92
Male	3308	3259				
Female	879	953				
Race				0.58		0.88
White	2763	2781				
Black	213	215				
Asian	759	750				
Native American	84	88				
Other	368	378				
Region				0.37		0.81
North America	310	292				
Latin America	713	720				
Western Europe and other	1026	1025				
Central Europe	1393	1433				
Asia–Pacific	745	742				
NYHA class				0.03		0.76
I or II	3178	3130				
III or IV	1002	1076				
Estimated GFR				0.91		0.73
<60 ml/min/1.73 m^2	1541	1520				
≥60 ml/min/1.73 m^2	2646	2692				

BNP en NT-proBNP in hartfalen



NP: Natriuretische Peptiden

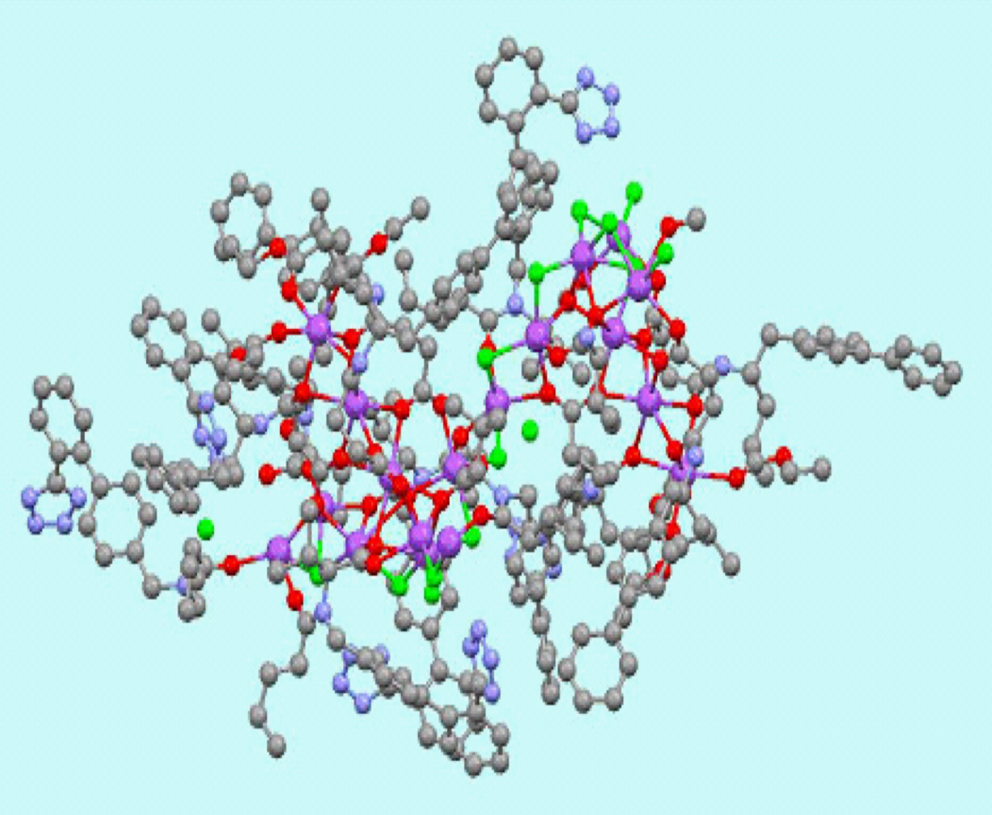
Martinez-Rumayor A, et al. Am J Cardiol. 2008;101[3A]: 3A-8A;
Vardeny O, et al. Clin Pharmacol Ther. 2013; 94 (4): 445-8.

Structuur van sacubitril/valsartan

Sacubitril/Valsartan is een zoutcomplex dat 2 actieve componenten omvat:

- sacubitril (AHU377) – een pro-drug; gemetaboliseerd tot de neprilysine inhibitor sacubitrilat (LBQ657)
- valsartan – een angiotensine II receptor blokker

in een 1:1 molaire ratio

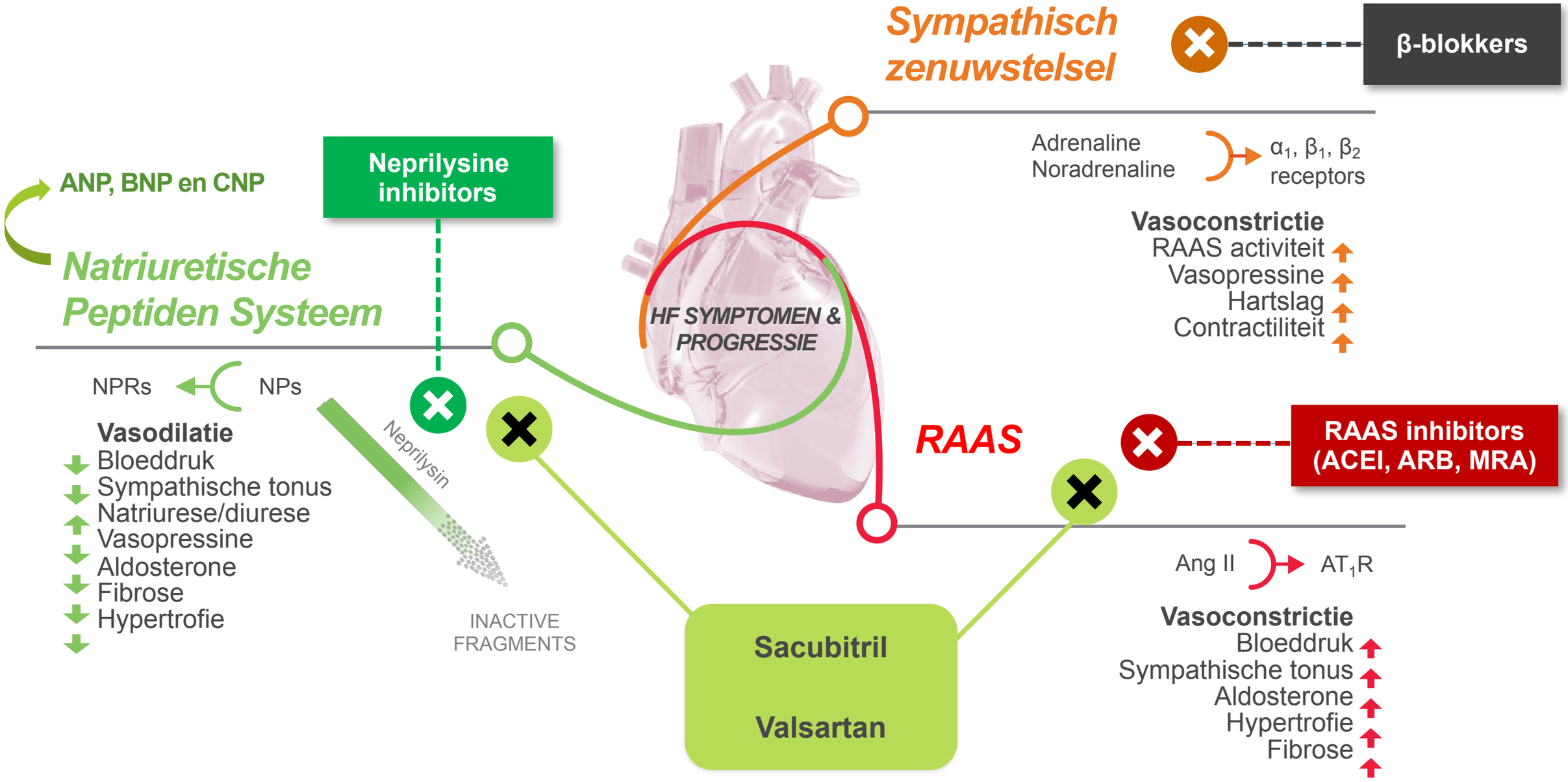


Sacubitril/valsartan = LCZ696 = Entresto®

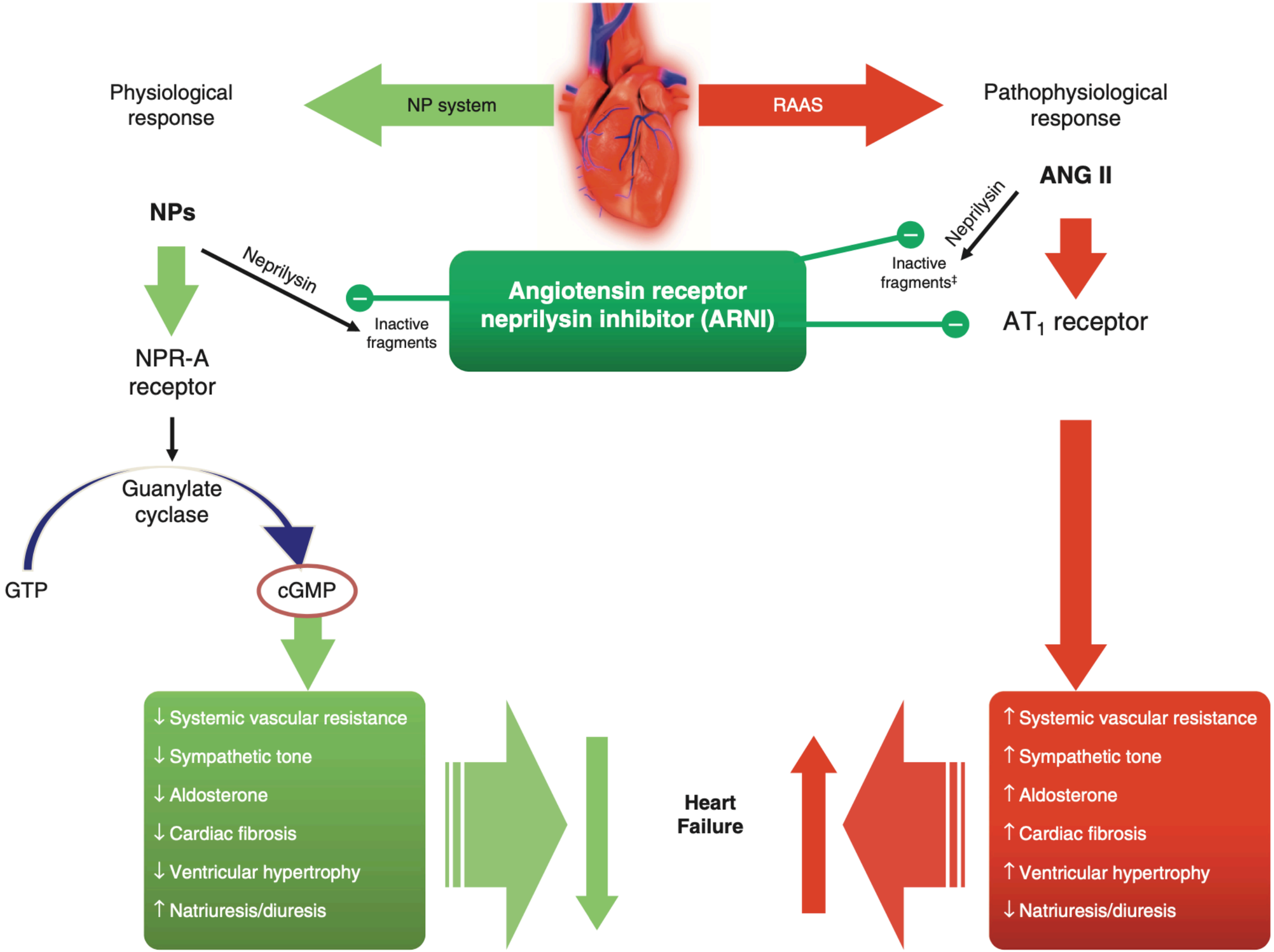
De angiotensine II receptor blokker component van de 200mg dosis in LCZ696, is equivalent aan 160mg valsartan.

Gu et al. J Clin Pharmacol 2010;50:401–14;
Langenickel & Dole. Drug Discov Today: Ther Strateg 2012;9:e131–9.
Januzzi JL, et al. Am Heart J 2019. Epub ahead of print. doi:10.1001/jama.2019.9282 (Presented at ESC Paris 2019)

Daling in systolische functie: activatie van 3 neurohormonale systemen

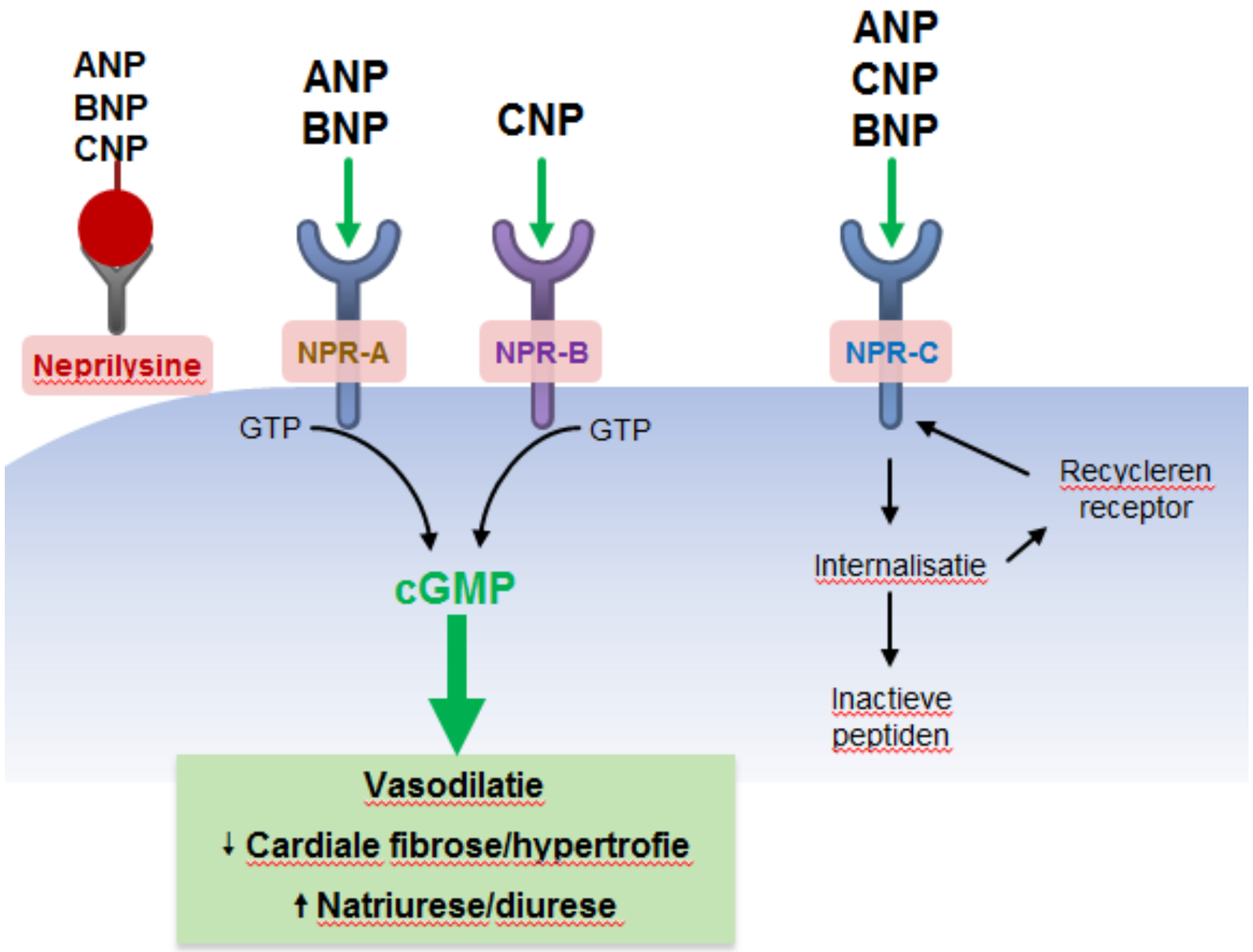


Levin et al. N Engl J Med 1998; 339: 321–8. Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy 2002; 22: 27–42 . Kemp & Conte. Cardiovascular Pathology 2012; 365–71 . Schrier & Abraham. N Engl J Med 1999; 341: 577–85..



Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies

Rol van natriuretische peptiden



Levin et al. New Engl J Med 1998;339:321–8; Gardner et al. Hypertension 2007;49:419–26;
Molkentin. J Clin Invest 2003;111:1275–77; Nishikimi et al. Cardiovasc Res 2006;69:318–28;
Guo et al. Cell Res 2001;11:165–80; Von Lueder et al. Circ Heart Fail 2013;6:594–605;
Yin et al. Int J Biochem Cell 2003;35:780–3; Mehta and Griendling. Am J Physiol Cell Physiol 2007;292:C82–97; Langenickel and Dole. Drug Discov Today:
Ther Strateg 2012;9:e131–9..

Praktische richtlijnen en taak voor huisarts

Sacubitril/valsartan een **nieuw geneesmiddel** voor een **verbeterde behandeling** van HFrEF patiënten

Sacubitril/valsartan is beschikbaar in **3 doseringen**

24/26 mg	**49/51 mg**	**97/103 mg**
sacubitril 24 mg en valsartan 26 mg	sacubitril 49 mg en valsartan 51 mg	sacubitril 97 mg en valsartan 103 mg

SmPC, Entresto, 09/2017.

Terugbetalingscriteria

Terugbetaling – categorie b (1 Nov 2016)

Symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie

Cumulatieve voorwaarden

- **NYHA klasse II/III/IV**
- **Linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) ≤ 35% - volgens echocardiografie**
- **Voorafgaande behandeling met een optimale dosis van ACE- remmers of van sartanen**

Initiatie door arts-specialist in de cardiologie of in inwendige geneeskunde

SmPC, Entresto, 09/2017.
http://www.riziv.gof accessed on 04/05/2018

Nevenwerkingen

Zeer vaak (≥10%)	Vaak (1 tot 9%)
• Hypotensie • Verminderde nierfunctie • Hyperkaliëmie	• Hoesten • Duizeligheid • Nierfalen • Diarree • Hypokaliëmie • Vermoeidheid • Hoofdpijn • Syncope • Misselijkheid • Asthenie • Orthostatische hypotensie • Vertigo • Anemie • Hypoglycemie • Gastritis

SmPC, Entresto, 09/2017.

Management van sacubitril/valsartan is vergelijkbaar met andere RAASi[3]

Monitoring

nierfunctie	kaliemie Let op K > 5.4 mmol/L	bloeddruk Let op SBP < 100 mmHg

Aandachtspunten

• NSAIDS • Dehydratie • STOP als creatinine >100%↑	• ↓ nierfunctie • Diabetes mellitus • Hypoaldosteronisme • Hoog K dieet • MRA • NSAIDs is kaliumretinerend	• ↓nierfunctie • ouderdom • Laag SBP • Volume depletie

1) SmPC, Entresto, 11/2019. 2) Ponikowski et al. Eur Heart J 2016; 37: 2129-2200, 3) Seferovic P, et al. Eur J Heart Fail 2019 21, 1169-1186 3 3) Elastar A. et al., Eur J H Fail 2018; 20: (Suppl S1), 5-638

Interacties

Bestudeerd	Verwacht	Geen significante interactie
• **Statines** ○ **Atorvastatine: ↑ systeemcirculatie** ○ Simvastatine: geen effect gezien • **PDE-5 inhibitoren** ○ Sildenafil: grotere ↓ SBD	• K+ verhogende geneesmiddelen • NSAID • Lithium • Inhibitoren van valsartan en sacubitrilat substraten • ○ Antivirale geneesmiddelen: rifampicine, cyclosporine, tenofovir, cidofovir ritonavir ↑ **Sacubitril/ valsartan systeemcirculatie**	• Furosemide • Digoxine • Warfarine • Hydrochloorthiazide • Amlodipine • Metformine • Omeprazole • Carvedilol • IV nitroglycerine • Levenorgestrel/ethinyl estradiol • CYP450 enzymen

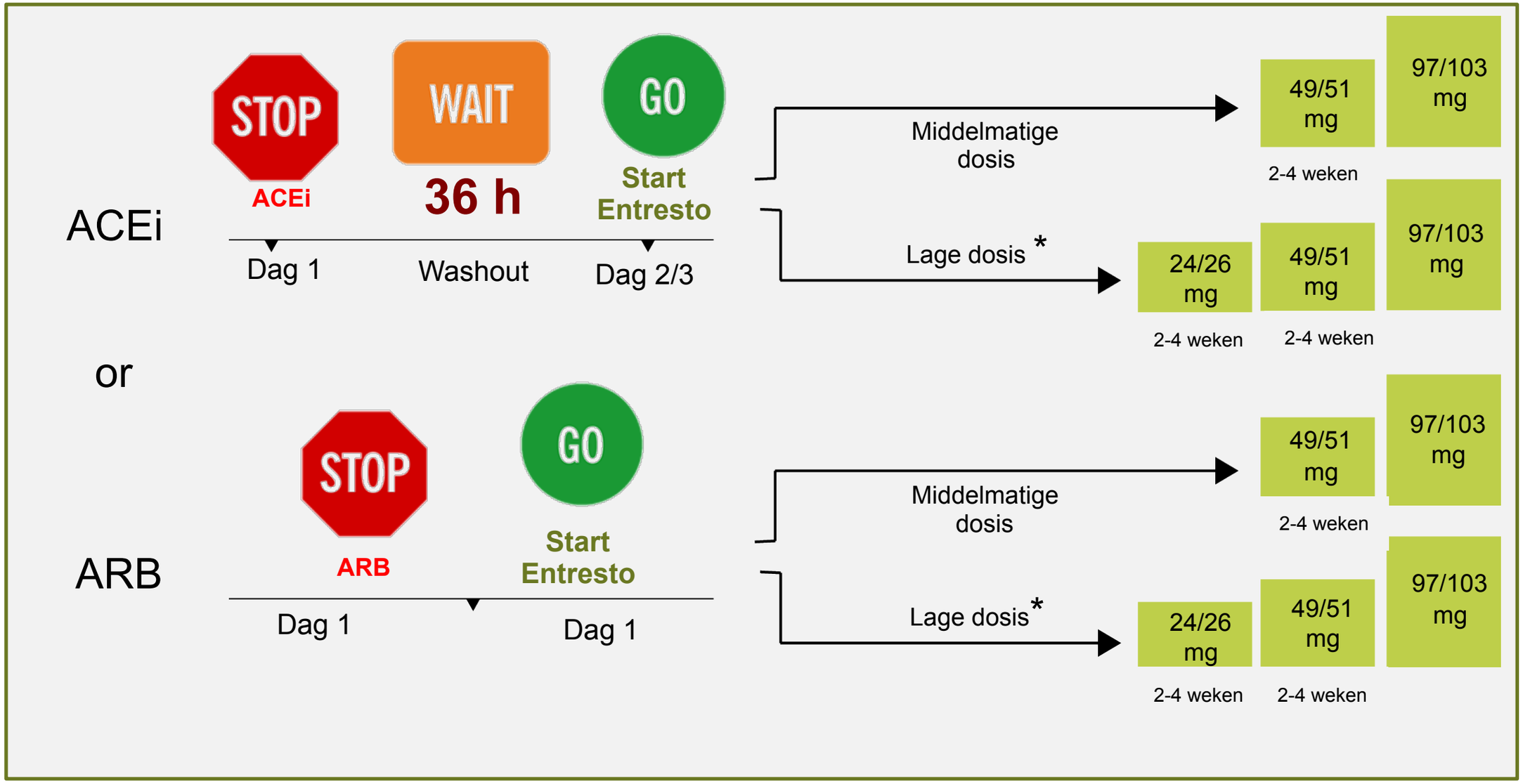
PDE-5 inhibitoren: fosfodiësterase inhibitoren; SBD: Systolische bloeddruk

SmPC, Entresto, 09/2017

PDE

Dosering en optitratie

Twee dosissen per dag, tot 200 mg 2x/d



* Nier- of leverinsufficiëntie, hypotensie (SBP < 100-110 mmHg)

! 36 u tussen ACEi en sacubitril/valsartan

SmPC, Entresto, 09/2017.

Welke patiënten doorverwijzen? Signalen die HF doen verdenken

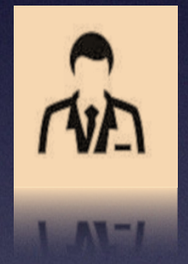
Zwelling van de voeten of benen

Toegenomen kortademigheid bij fysieke activiteit

Slaapmoeilijkheden

Zwelling/ onbehagen ter hoogte van de buik

Plotse gewichtstoename 1 à 1,4 kg in 24u of 2,2 kg in 1 week



Voorgeschiedenis van MI

♥ **NT-proBNP** meting is het meest gevoelige hulpmiddel om **doorverwijzing** naar een specialist te stimuleren bij afwezigheid van dwingende specifieke HF-symptomen

Mant, Doust et al. Jul 2009. Health Technology Assessment Volume: 13, Issue: 32,

Ponikowski P et al. Eur Heart J 2016;37:2129-2200

Patiënten met dringende nood aan actie
Denk aan:

Frequente droge of irriterende hoest

Plotse gewichtstoename
Meer dan 1 à 1,4 kg in 24u of 2,2 kg in 1 week

Duizeligheid, verwardheid, droefheid of depressie

Kortademig heid bij rust

Niet plat kunnen liggen

Verlies van eetlust

Toegenomen zwelling of onbehagen ter hoogte van de benen of buik

♥ **NT-proBNP** is niet nodig voor **doorverwijzing** naar een specialist

Mant, Doust et al. Jul 2009. Health Technology Assessment Volume: 13, Issue: 32,

Ponikowski P et al. Eur Heart J 2016;37:2129-2200

Multidisciplinaire samenwerking – Minimum vereisten bij consultatie

- Klinische beoordeling van functionele capaciteit, vloeistofstatus, hartritme, cognitieve status en voedingsstatus
- Herziening van medicamenteuze behandeling
- Serumureum, elektrolyten, creatinine en geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) minstens om de 4 maanden

Rich MW et al. N Engl J Med 1995;333(18):1190-1195. Ponikowski et al. Eur Heart J 2016; 37: 2129-2200 2) Kwaja Nephron Clin Pract 2012;120(4

Brief naar huisarts

- **Aanwezigheid hartfalen: Ja/Nee/Onduidelijk**
- **Type hartfalen: HFrEF/HFmREF/HFpEF**
- **Etiologie hartfalen**
- **Behandelstrategie**
  - **Welke geneesmiddel categorieën?**
  - **Nood aan diuretica?**
  - **Nood aan device?**
  - **Nood aan cardiale rehabilitatie?**
  - **Taken voor de huisarts**
  - **Optitratie medicatie noodzakelijk?**
  - **Controle bloedonderzoek noodzakelijk?**
  - **Opvolgingsbeleid**

Te bespreken ?

- Vanuit HA perspectief (wat is een typisch patiënt om door te verwijzen?)
- Gekende HF-patiënt vs niet gekend HF-patiënt
- Wat is belangrijk voor de cardioloog?
- Naar welk profiel van patiënten moeten HA zich concentreren?
- Wat is belangrijk voor de huisarts?
- Hoe samenwerking optimaliseren?

Hoe ruzies ontstaan