

DE NIEUWE ESC 2016 HARTFALEN RICHTLIJN

Tijdens het NVVC Najaarscongres werd een ontbijtsymposium gehouden met als doel het bespreken van nieuwe aanbevelingen in de ESC Hartfalen Richtlijn die in mei 2016 zijn gepresenteerd op het ESC Hartfalencongres in Florence, Italië. Speciale aandacht werd gegeven aan hoe deze nieuwe adviezen in de praktijk kunnen worden toegepast.

ONDERWERPEN

Update belangrijkste wijzigingen

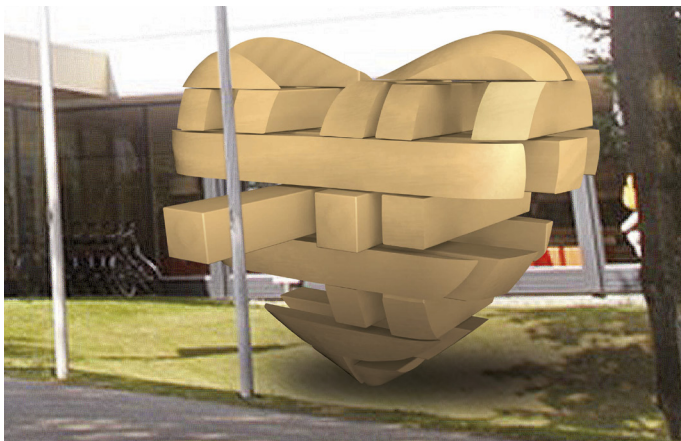
- Dr. Peter van der Meer

Wat is de wetenschappelijke onderbouwing?

- Prof. dr. Yigal M. Pinto

Hoe gaat de implementatie in de praktijk?

- Dr. Dirk J.A. Lok



Korte Update Sessie

* Update belangrijkste wijzigingen

Dr. Peter van der Meer – *cardioloog, UMCG, Groningen*

Peter van der Meer zette de nieuwe aanbevelingen in deze laatste versie van de hartfalen richtlijn¹ helder op een rij. Als eerste sprak hij over het nieuwe algoritme voor de diagnose van hartfalen. In niet-acute setting wordt een algoritme aangeraden dat is gebaseerd op klinische waarschijnlijkheid (afgeleid van voorgeschiedenis, anamnese, lichamelijk onderzoek en ECG), het bepalen van natriuretische peptiden en transthoracale echocardiografie. Transthoracale echocardiografie moet worden ingezet bij patiënten met een verdenking op, of met vastgesteld hartfalen voor de evaluatie van myocardiale structuur en functie en het meten van de linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) voor het bevestigen van de diagnose van HF_rEF: LVEF<40%, HF_mrEF: LVEF: 40-49% of HF_pEF: LVEF≥50%.

Uit dit lijstje blijkt een andere vernieuwing in de 2016 richtlijn: er is een extra categorie van hartfalen op basis van een middensegment LVEF toegevoegd: met 'mid-range' (MR) ejectiefractie tussen 40 en 49%. Er was al veel discussie over de gehanteerde afkapwaarden voor diagnose van HF_pEF en HF_rEF; het is discutabel of LVEF van 45% nog als behouden ejectiefractie kan worden gezien. Carolyn Lam en Scott Solomon hebben daarom in 2014 de mid-range EF-categorie beschreven en gesteld dat deze extra aandacht verdient². Er zijn aanwijzingen dat zo'n 10 tot 20% van de patiënten in deze range valt, en dat zij een uniek klinisch, echocardiografisch, hemodynamisch en biomarker profiel hebben ten opzichte van HF_rEF- en HF_pEF-patiënten.

Er is voornamelijk een groot gebrek aan data over deze groep. Het is dan ook nog niet zeker of dit echt een andere patiëntenpopulatie betreft. Waarschijnlijk blijkt het een mix van verschillende patiënten, met zowel patiënten met ernstiger hartfalen bij wie het beter gaat, of patiënten bij wie de conditie aan het verslechteren is. Mogelijk hebben patiënten die in deze groep vallen andere behandeling nodig. In trials is deze groep onderbelicht geweest; dit zou in de toekomst moeten veranderen.

Het specifiek benoemen van deze categorie moet stimuleren dat er meer onderzoek wordt gedaan naar de eigenschappen van deze patiëntengroep, en naar de pathofysiologie en behandeling van de conditie.

Een andere belangrijke verandering in de 2016 richtlijn is dat er een nieuw geneesmiddel aan de therapeutische opties is toegevoegd: sacubitril/valsartan, de eerste angiotensinereceptor-neprilysine-remmer (ARNi). Er is een klasse I aanbeveling voor het geven van een ARNi als de patiënt nog symptomatisch is (NYHA klasse II-IV) en LVEF \leq 35% houdt, ondanks behandeling met een ACE-remmer en bètablokker en toevoeging van een MRA en de patiënt een ACE-remmer (of ARB) kan verdragen.

Een laatste aanvulling in de richtlijn is het advies (klasse IIa, niveau A) om ijzerdeficiëntie (serumferritine <100 $\mu\text{g/L}$ of ferritine tussen 100-299 $\mu\text{g/L}$ en transferrinesaturatie $<20\%$) te behandelen met intraveneus ijzer, met als doel hartfalensymptomen te verlichten en de inspanningscapaciteit en de kwaliteit van leven te verbeteren.

*Wat is de wetenschappelijke onderbouwing?

Prof. dr. Yigal M. Pinto – *cardioloog, AMC, Amsterdam*

Yigal Pinto nam het woord over om de wetenschappelijke onderbouwing van de genoemde wijzigingen onder de loep te nemen. Omdat bij de totstandkoming van de nieuwe richtlijn meestal maar kleine stapjes worden gezet ten opzichte van de vorige versie, vond Pinto deze richtlijn opvallend. Hij legde uit waar zijn verbazing in zat, en plaatste een aantal kanttekeningen bij de wijzigingen. Ten aanzien van de introductie van de HFmrEF categorie merkte hij op dat er nu twee overgangsgebieden zijn. Er is inderdaad meer onderzoek nodig, want vooralsnog is er niet veel bewijs voor deze indeling. Veel studies includeren patiënten met EF $\leq 40\%$ - 45% . In de meeste landmarkstudies werd zelfs een strengere afkapwaarde gehanteerd, namelijk $\leq 35\%$. Dus met name in deze patiënten is de bewijsvoering tot stand gekomen. In de cardiografische literatuur wordt EF $< 50\%$ vaak als verlaagd beschouwd en daarboven wordt veelal gezien als behouden ejectiefractie. Een studie³ beschreef dat zo'n 50% van de patiëntenpopulatie LVEF $\leq 40\%$ heeft, 36% heeft LVEF $> 50\%$ en 14% zou er tussenin vallen.

Het valt Pinto op dat het meten van natriuretische peptiden in het stroomdiagram voor diagnose – in ieder geval visueel – boven echocardiografie is gezet, terwijl

echocardiografie eerder als hoeksteen van de diagnostiek werd gezien. Dus het meten van natriuretische peptiden heeft in de nieuwe richtlijn een andere positie verworven. In antwoord op een vraag uit het publiek of NT-proBNP gevoeliger is dan BNP, antwoordde Pinto dat hij zelf met name ervaring heeft met NT-proBNP. Zijn afdeling heeft op basis van studies gekozen voor NT-proBNP omdat deze metingen stabielere zouden zijn. In studies is geen verschil aangetoond tussen BNP en NT-proBNP qua sensitiviteit en specificiteit, maar het kan zijn dat BNP-metingen iets meer variabiliteit opleveren in de klinische setting, als gevolg van een iets mindere optimale logistiek dan in de trials.

Ook het feit dat de ARNi na één studie plaats heeft gekregen in de richtlijn is opvallend. Overigens heeft de Amerikaanse FDA sacubitril/valsartan ook goedgekeurd op basis van de resultaten van de PARADIGM-HF studie⁴. Dit betekent dat de patiëntenpopulatie die ervoor in aanmerking komt, overeenkomt met de studiepopulatie van de PARADIGM-HF, waarin sacubitril/valsartan werd vergeleken met enalapril 10 mg tweemaal daags. De studie-opzet omvatte een run-in-fase om te testen of patiënten zowel deze dosis van de ACE-remmer als daarna de ARNi kunnen verdragen. In de ARNi-arm van deze studie verving sacubitril/valsartan de ACE-remmer/ARB. Geïnccludeerde patiënten hadden symptomatisch HF (NYHA klasse II-IV, milde klachten) en in eerste instantie werd een afkapwaarde van EF $\leq 40\%$ gehanteerd, later werd dit veranderd naar $\leq 35\%$. Patiënten moesten ook verhoogd BNP/NT-proBNP hebben, hetgeen overeenkomt met het voorgestelde diagnostische algoritme in de nieuwe richtlijn. In PARADIGM-HF moesten patiënten minimaal 4 weken stabiele ACE-remmer/ARB-therapie ontvangen en een bètablokker. Gebruik van een MRA werd aangemoedigd. Behandeling met sacubitril/valsartan leidde tot een duidelijke daling van het eindpunt van sterfte door CV oorzaken of eerste ziekenhuisopname bij volwassen patiënten met een verminderde ejectiefractie, in vergelijking met enalapril 10 mg tweemaal daags (HR: 0.80, 95%CI: 0.73-0.87, $P < 0.001$).

Wanneer een nieuw middel wordt toegevoegd aan de therapeutische opties, rijst de vraag wie ervoor in aanmerking komt; welke patiënten omgezet moeten worden. De ESC guideline zegt daarover dat sacubitril/valsartan als vervanging van een ACE-remmer wordt aanbevolen om het risico op HF hospitalisatie en sterfte verder te verlagen, in ambulante patiënten met HFmrEF die symptomatisch blijven ondanks optimale behandeling met een ACE-remmer, een bètablokker en een MRA (klasse I, niveau B). Pinto merkte op dat natriuretische peptiden in deze aanbeveling geen rol spelen.

* Hoe gaat de implementatie in de praktijk?

Dr. Dirk J.A. Lok – *cardioloog, Deventer Ziekenhuis, Deventer*

Dirk Lok ging vervolgens in op de klinische implementaties van deze wijzigingen. Hij noemde twee zaken die van belang zijn voor de klinische praktijk. Over het geven van intraveneus ijzer (IIa level A) zei hij dat dit momenteel ter verbetering van de kwaliteit van leven en van het inspanningsvermogen is. Er is nog geen data beschikbaar over het effect op morbiditeit en mortaliteit. De FAIR HF 2 studie is hiertoe gestart, waar overigens nergens in Nederland aan wordt deelgenomen; in Nederland wordt wel aan de AFFIRM-AHF studie deelgenomen. Over een paar jaar zal duidelijker zijn of intraveneus ijzer ook voordeel geeft op morbiditeit en mortaliteit.

Over farmacotherapeutische opties die een effect hebben op mortaliteit, merkte hij op dat we vaak denken dat ACE-remmers en ARB-remmers zo krachtig zijn in het reduceren van mortaliteit bij HFrEF. Maar eigenlijk is hun effect bescheiden: ARBs geven 10% reductie, ACE-remmers ongeveer 15%. Hoewel dit de hoeksteen van behandeling is, is het effect dus beperkt. β -blokkers geven wel meer sterftedaling, zo'n 30%, dus door deze toe te voegen aan de hoeksteen van behandeling is meer effect te bereiken. Behandeling met een ARNi zou 20% extra winst kunnen geven. Dat roept de vraag op waarom je het niet ook bij de novo patiënten geeft. Volgens de regelgeving moeten eerst de oudere/generieke opties geprobeerd worden. Lok is van mening dat het voor de patiënt beter is niet te lang te blijven hangen bij ACE-remmers. Hij gaat liever sneller door naar een middel dat meer voordeel geeft.

Op de vraag hoe patiënten over zijn te zetten op een ARNi, legde Lok uit hoe dit in Deventer is geregeld. Daar herkent de cardioloog de patiënt met NYHA klasse II/III, die waarschijnlijk op een ACE-remmer of ARB staat. Als de patiënt in aanmerking komt voor omzetting, meldt de cardioloog de patiënt aan bij de HF polikliniek. De HF polikliniek zorgt dat aan voorwaarden voor behandeling wordt voldaan (check of EF in range is, of de nierfunctie adequaat is, etc). Indien de patiënt inderdaad voor behandeling met ARNi in aanmerking komt, stopt de polikliniek de ACE-remmer. Na anderhalve dag wachttijd (36 uur washout) wordt de patiënt op een ARNi ingesteld. De HF polikliniek overlegt met de cardioloog bij doseerstappen en bij eventuele problemen. De dosering wordt na 2 weken veranderd, zoals ook in de studie werd gedaan. Logistiek is dit makkelijker op de HF polikliniek, dan op de cardiologie polikliniek. Na instellen verwijst de HF polikliniek de patiënt weer terug naar de cardioloog.

De tweede doseerstap zou ook bij de huisarts kunnen plaatsvinden. De ervaringen met deze werkwijze in Deventer zijn positief; het bevalt cardiologen goed om het logistieke deel uit handen te geven.

In Deventer worden patiënten met de volgende eigenschappen in overweging genomen voor omzetten op ARNi; patiënten met voldoende goede nierfunctie (klaring ≥ 30 ml/min), $K^+ \leq 5.4$ mmol/L, leverfuncties moeten getest worden (net als in trial, ASAT/ ALAT moeten lager zijn dan < 2 ULN), de bloeddruk mag niet te laag zijn (systolische BP ≥ 100 mmHg), EF $\leq 35\%$ en BNP ≥ 150 pg/ml of NT-proBNP ≥ 600 pg/ml of in geval van hospitalisatie in de afgelopen 12 maanden BNP ≥ 100 pg/ml of NT-proBNP ≥ 400 pg/ml. Patiënten mogen geen angio-oedeem of andere ernstige bijwerkingen hebben gehad en ontvangen standaard background therapie. De meeste patiënten starten in Deventer op tweemaal daags 24/26 mg of 49/51 mg.

Gevraagd naar de ervaringen in de zaal, gingen vingers de lucht in van mensen die al patiënten hebben behandeld met de ARNi. De fabrikant heeft een schema opgesteld waarin een vergelijkbare procedure voor omzetting staat beschreven. In het publiek waren hier goede ervaringen mee.

In reactie op een pittig geformuleerde stelling dat het onethisch is om patiënten niet naar ARNi om te zetten, werd gezegd dat de omzetting zeker moet gebeuren, maar dat natuurlijk niet iedereen zich in de voorhoede bevindt. Ook werd opgemerkt dat het aandeel patiënten met EF $< 35\%$ misschien niet zo groot is. Er wordt een verschuiving in het palet van patiënten gezien, als gevolg van bredere inzet van andere ingrepen. Er worden dus meer patiënten met hogere ejection fraction gezien dan vroeger.

Over het feit dat de PARADIGM-HF de enige fase III studie is op basis waarvan sacubitril/valsartan in de richtlijn is opgenomen, merkte Pinto nog op dat hoewel het effect indrukwekkend was, het prettig zou zijn geweest om te zien of het effect even groot is in een iets andere studie-opzet, met iets andere inclusiecriteria. Het risico bestaat dat het effect niet zo groot zou zijn als het nog een keer getest werd. Anderzijds kan deze situatie ertoe leiden dat het middel niet aan patiënten wordt gegeven die er misschien ook baat bij zouden hebben, omdat het maar in één populatie getest is.

Tijdens het opstellen van de 2016 richtlijn is uiteraard discussie geweest over of er nog een studie zou moeten zijn voordat ARNi wordt opgenomen. Statistici zeiden dat de kracht van de trial wel zo groot was dat deze beschouwd kan worden als drie studies. Het voordeel van aparte trials om variatie te krijgen in de inclusiecriteria en studieopzet, blijft echter staan. Desondanks waren

de sprekers het erover eens dat het medicijn bewezen effectief is voor het verminderen van ziekenhuisopnames voor hartfalen en cardiovasculaire sterfte.

Resterende vragen over de veiligheid waren bijvoorbeeld hoe veilig de ARNi is in bepaalde patiënten. Nu wordt de ARNi vaak niet gegeven aan patiënten die geen ACE-remmer kunnen verdragen. De veiligheid in trialverband was goed, dus moet niet teveel van die patiëteigenschappen worden afgeweken. ARNi lijkt minder effect te hebben op parameters als kalium en nierfunctie, dan bijvoorbeeld een ACE-remmer. Sacubitril/valsartan had wel wat lagere bloeddruk tot gevolg, dus dat is iets om op te letten.

Belangrijk is om ARNi niet te combineren met een ACE-remmer, omdat dit meer kans op angio-neurotisch oedeem geeft. Mogelijk is het een goed idee om dit in de brief naar de huisarts erbij te vermelden, zodat deze op de hoogte is dat niet opnieuw met een ACE-remmer gestart mag worden.

Angio-oedeem is de potentieel meest ernstige bijwerking bij de ARNi. In de PARADIGM-HF trial trad dit op in 10 van de 4000 patiënten, de ernstige vorm van angio-oedeem waarbij intubatie benodigd is, kwam daarbij niet voor.

Een laatste relevant punt kwam tijdens de discussie uit het publiek, namelijk de waarde van NT-proBNP versus BNP tijdens behandeling met ARNi. Sacubitril remt de afbraak van natriuretische peptiden, waaronder BNP. Dus als gevolg van behandeling met ARNi zal het BNP-niveau stijgen. Dit maakt BNP geen goede parameter om LV dysfunctie in te schatten tijdens behandeling met de ARNi. Dit geldt niet voor NT-proBNP: dit is zelf al een splitsingsproduct en het zal waarschijnlijk verlagen omdat het hartfalen positief wordt beïnvloed door de behandeling. NT-proBNP blijft, in tegenstelling tot BNP, dus wel een goede maat voor het monitoren van hartfalen bij behandeling met een ARNi.

Referenties

1. Ponikowski et al., Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129-200
2. Lam and Solomon. Eur J Heart Fail. 2014;16:1049-55
3. Steinberg et al., Circulation 2012; 126: 65-75
4. McMurray et al., N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):993-1004



MEDCON
INTERNATIONAL

© 2016 MEDCON International

Deze Meeting Impression is ontwikkeld en uitgegeven door MEDCON International (uitgever) namens CVGK. Het educatieve programma is ontwikkeld onder auspiciën van de Programmacommissie van het Internistisch Vasculair Genootschap. Het NVVC ontbijtsymposium is georganiseerd door MEDCON International namens CVGK en gesponsord door Novartis.

Meningen in dit verslag komen volledig voor rekening van de sprekers en zijn niet noodzakelijk die van de uitgever.

Voor meer informatie, video's met de sprekers en presentaties, bezoek CVGK.nl