



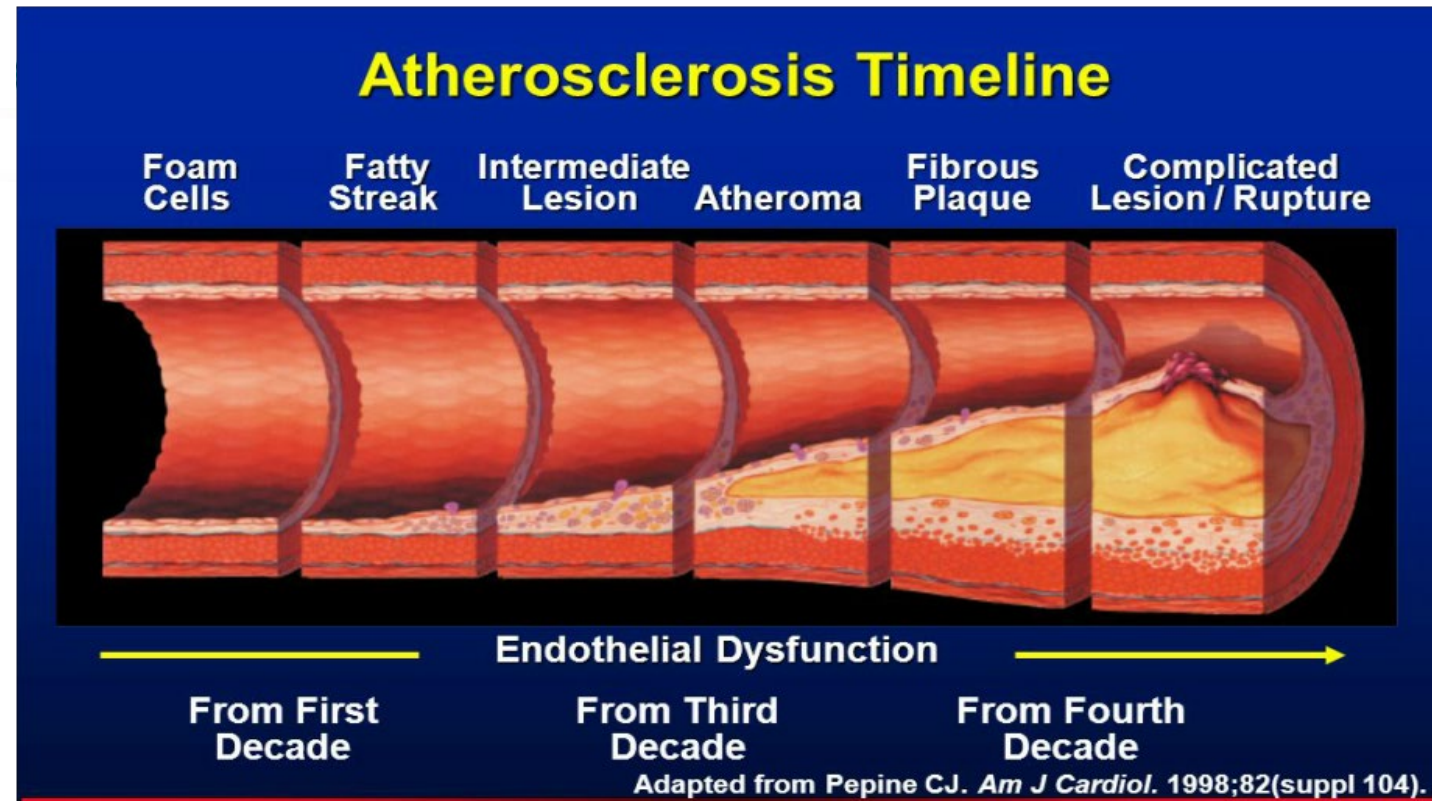
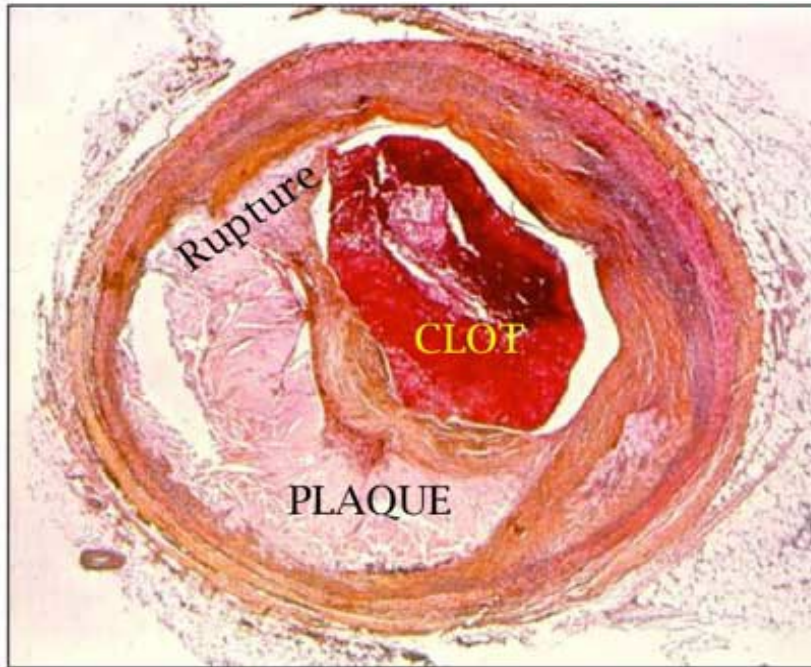
Hypercholesterolemie: Secundaire preventie Anno 2023

Dr. Ann-Sofie Vanstappen

Recap: Géén aspirine



Primaire preventie: Aspirine geeft géén klinisch voordeel op MACE/ overleving bij ‘gezonde ouderen’.



Asprine verhoogt de kans op bloedingen (+30%)

Secundaire preventie = zeer hoog risico

RISICOBEOORDELING	ZEER HOOG RISICO
Cardiovasculaire voorgeschiedenis	ASCVZ (klinisch/beeldvorming)
Diabetes	<ul style="list-style-type: none">• Doelorgaanschade (microalbuminurie, retinopathie of neuropathie)• ≥ 3 belangrijke risicofactoren of• T1DM met een duur van > 20 jaar
Nierfunctie	eGFR < 30 mL/min/1,73 m ²
Erfelijke factor	FH & ASCVZ of andere belangrijke risicofactoren
Geïsoleerde risicofactoren	-
SCORE <i>10-jaars risico op fatale ASCVZ</i>	$\geq 10\%$

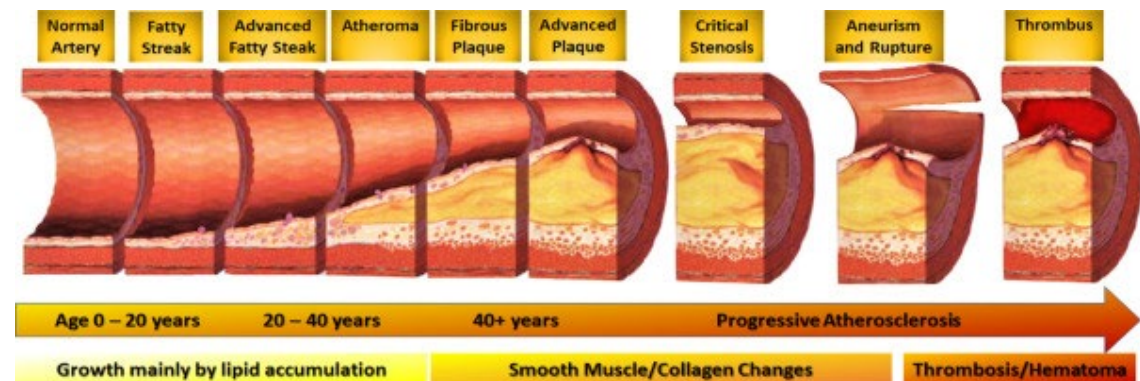
Secundaire preventie

= vasculair event

= zeer hoog risico

→ LDL doel < 55 mg/dl +

→ $> 50\%$ reductie



ALGORITME VOOR CARDIOVASCULAIRE PREVENTIE

RISICOBEOORDELING	ZEER HOOG RISICO	HOOG RISICO	MATIG RISICO	LAAG RISICO
Cardiovasculaire voorgeschiedenis	ASCVZ (klinisch/beeldvorming)	-	-	-
Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> Doelorgaanschade (microalbuminurie, retinopathie of neuropathie) ≥ 3 belangrijke risicofactoren of T1DM met een duur van > 20 jaar 	<ul style="list-style-type: none"> Geen doelorgaanschade ≥ 1 belangrijke risicofactor of met duur van ≥ 10 jaar (T1DM of T2DM) 	Jonge patiënten <ul style="list-style-type: none"> T1DM < 35 jaar oud T2DM < 50 jaar oud met DM duur < 10 jaar zonder andere risicofactoren 	-
Nierfunctie	eGFR < 30 mL/min/1,73 m ²	eGFR 30–59 mL/min/1,73 m ²	-	-
Erfelijke factor	FH & ASCVZ of andere belangrijke risicofactoren	FH zonder andere belangrijke risicofactoren	-	-
Geïsoleerde risicofactoren	-	<ul style="list-style-type: none"> BD > 180/110 mmHg of TC > 310 mg/dL of LDL-C > 190 mg/dL 	-	-
SCORE <i>10-jaars risico op fatale ASCVZ</i>	≥ 10%	≥ 5% en < 10%	≥ 1% en < 5%	< 1%



Objectief 1	LDL-C	< 40 mg/dL Klasse IIb	< 55 mg/dL EN ≥ 50% reductie* Klasse I	< 70 mg/dL EN ≥ 50% reductie* Klasse I	< 100 mg/dL Klasse IIa	< 116 mg/dL Klasse IIb
					
Objectief 2	Non-HDL-C	< 85 mg/dL	< 100 mg/dL	< 130 mg/dL	-	
	OF ApoB	< 65 mg/dL	< 80 mg/dL	< 100 mg/dL		





Cardiovascular diseases are a disorders that can lead to heart



#1

cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide

1 out of **3**

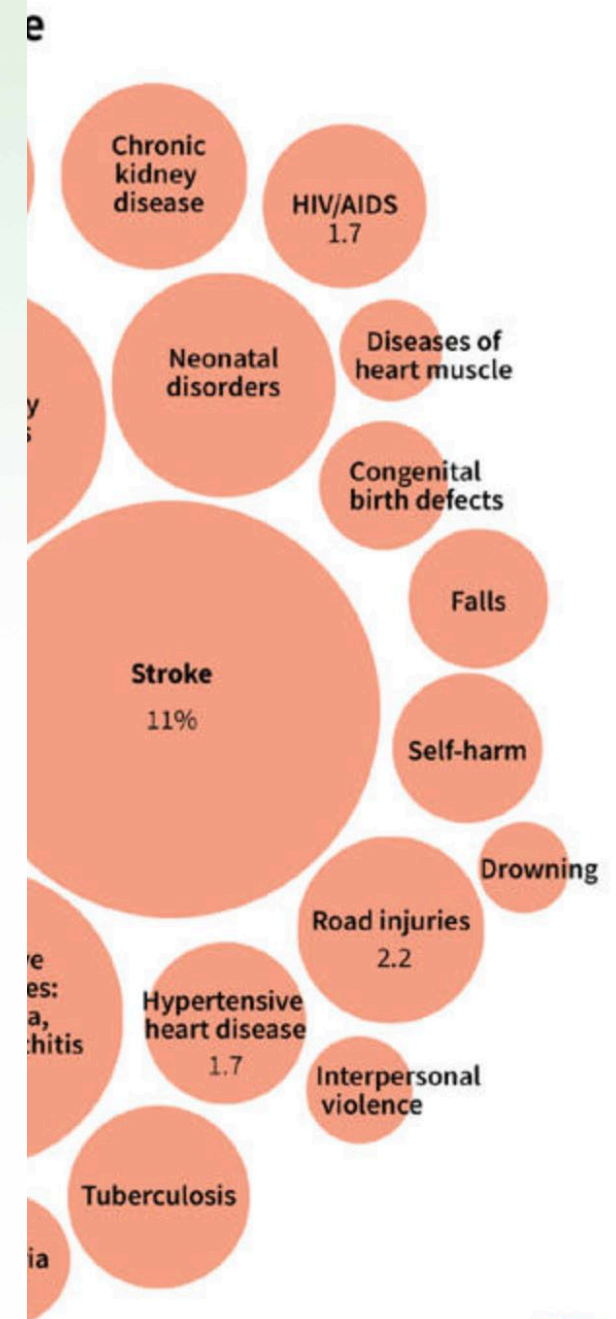
deaths worldwide are due to cardiovascular disease:



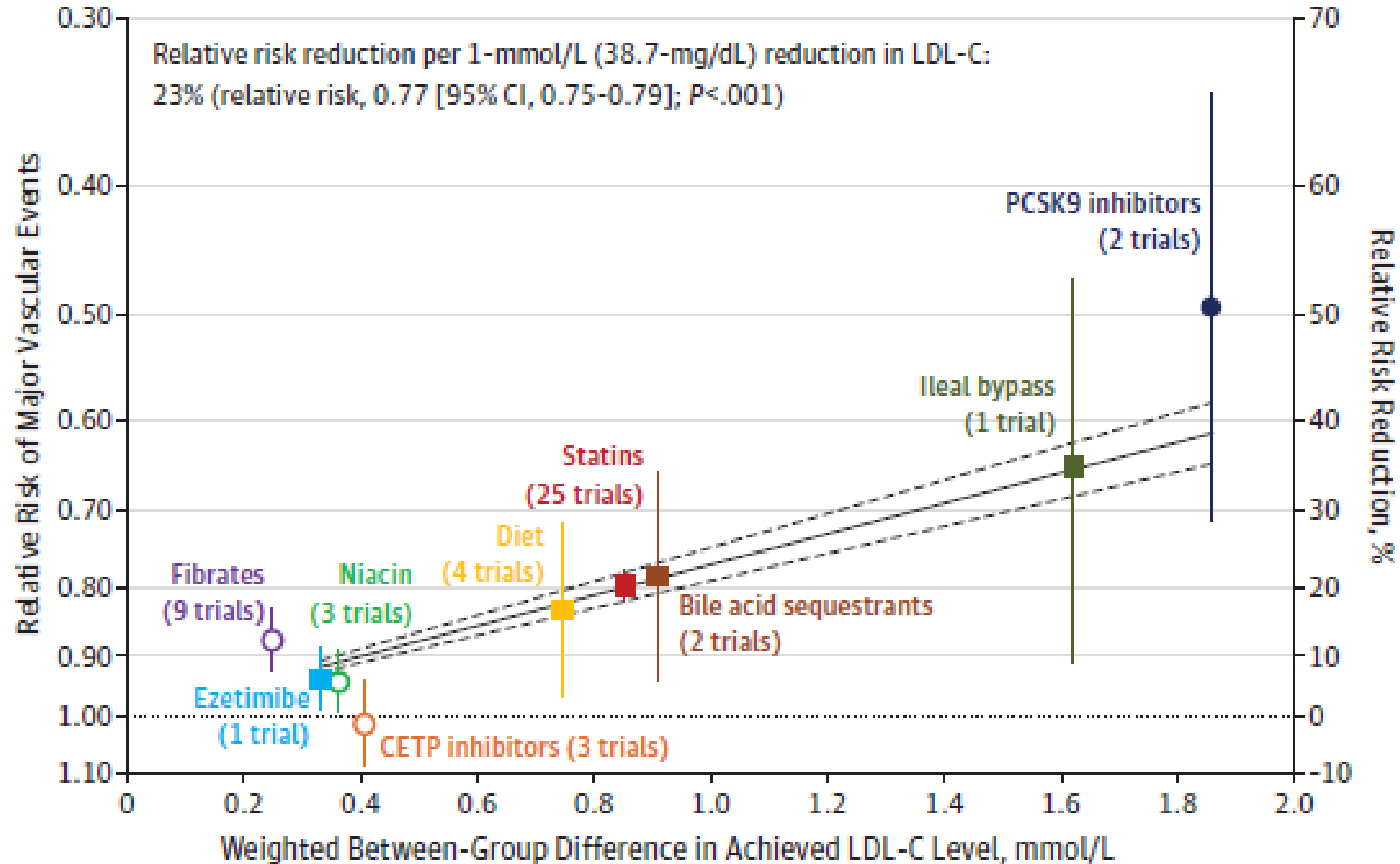
© Glasbergen/ glasbergen.com

GLASBERGEN

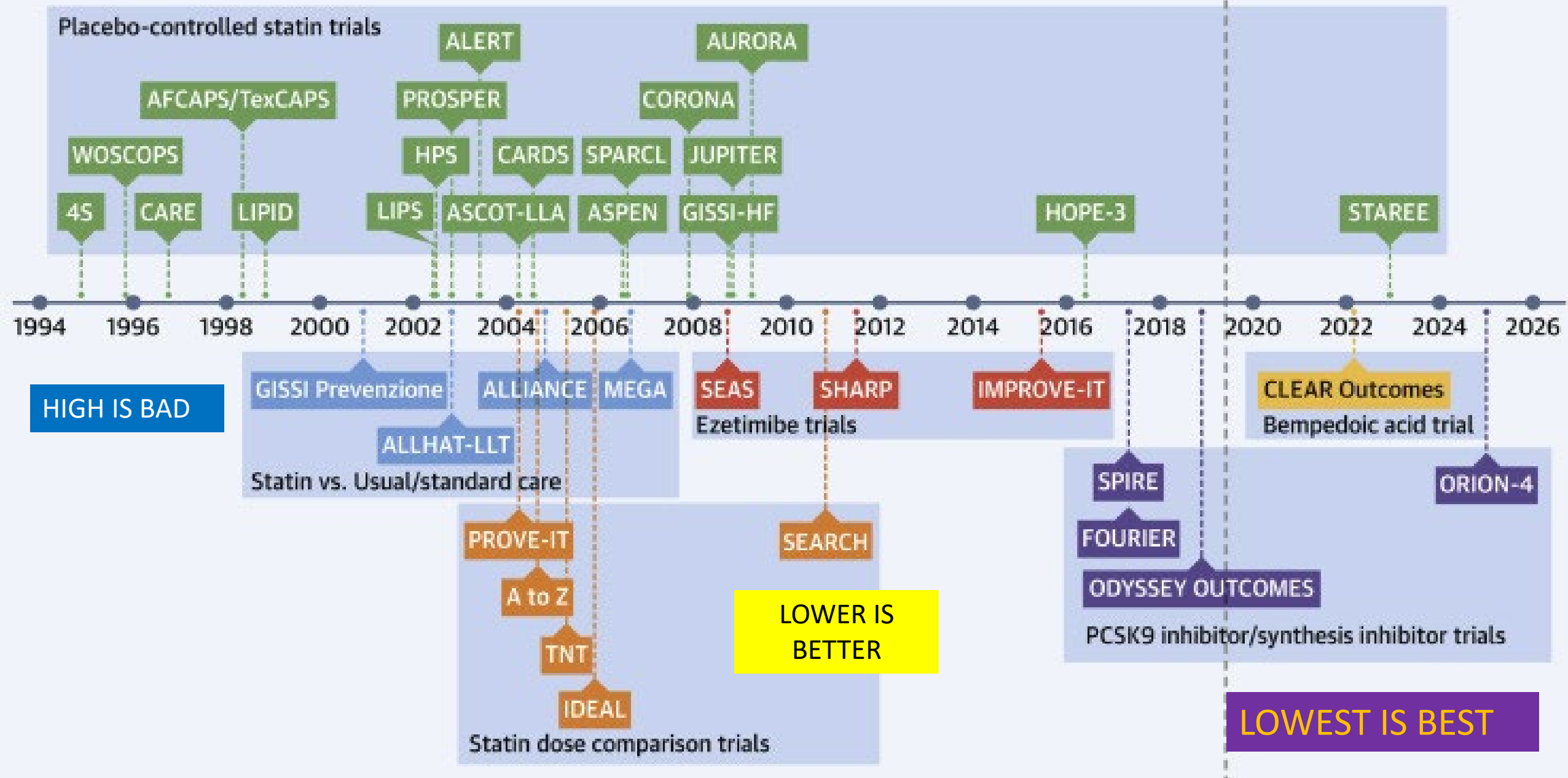
“My heart has survived 23 girlfriends, 6 fiancées and 4 ex-wives. Do you think my heart is afraid of a little *cholesterol*?!”



LDL reductie drijft de relatieve risico reductie ongeacht therapie



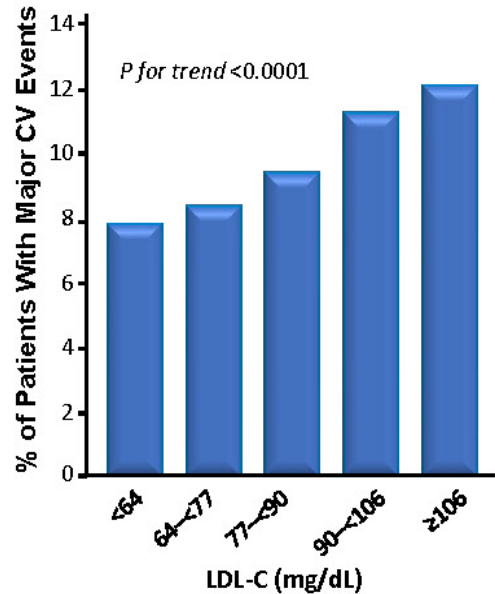
AVERAGE IS NOT GOOD



LOWEST IS BEST

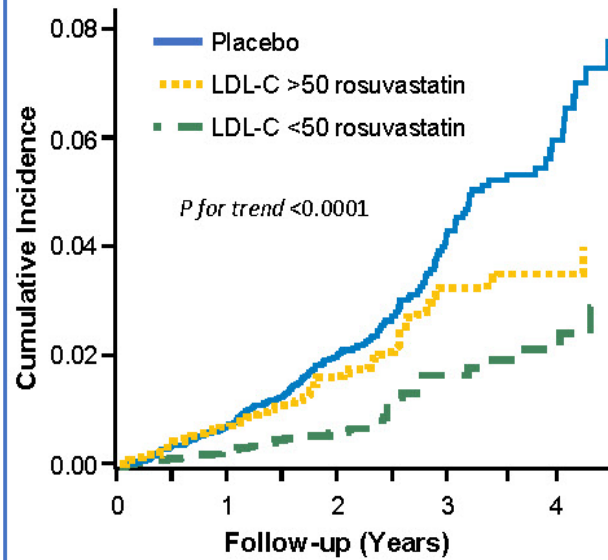
TNT^{1,a}

Rate of major CV events



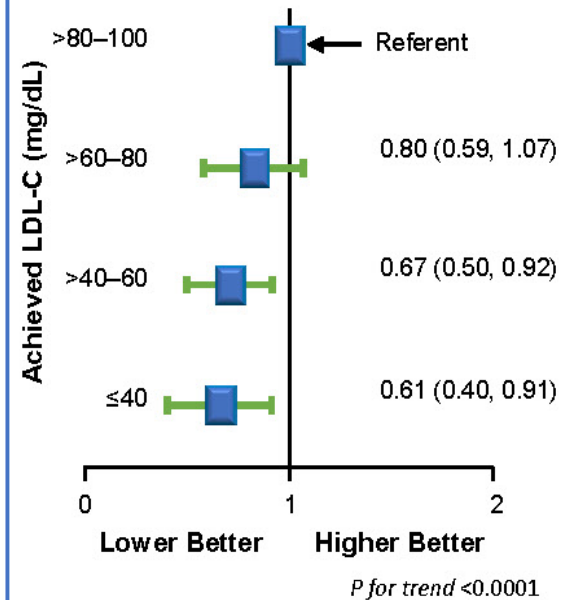
JUPITER^{2,b}

Time to occurrence of major CV events



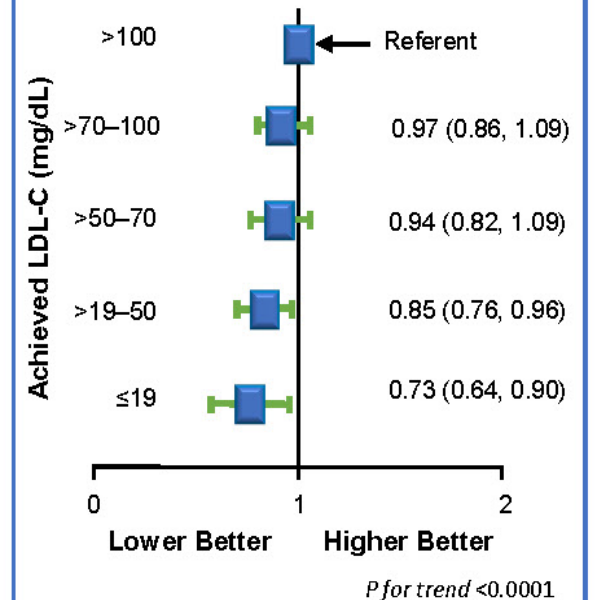
PROVE-IT^{3,c}

Hazard ratio of primary endpoint



FOURIER^{4,d}

Hazard ratio of primary endpoint

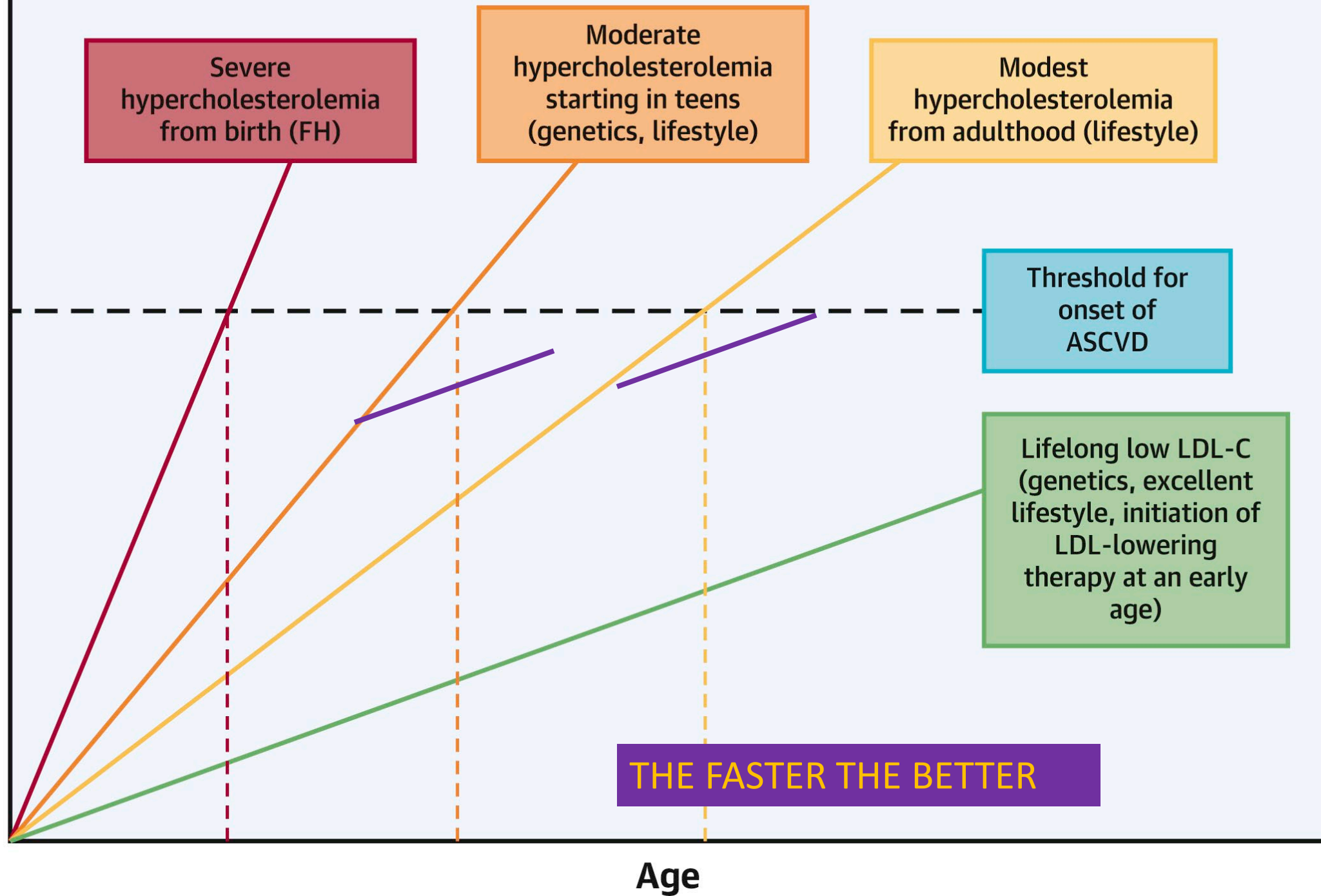


^aRCT in patients with stable coronary disease. Major CV Events = death from CHD, nonfatal non-procedure-related MI, resuscitation after cardiac arrest, or fatal or nonfatal stroke. ^bRCT of patients with LDL-C <130 mg/dL, high-sensitivity C-reactive protein ≥2.0 mg/L, and no history of CVD or diabetes mellitus. Major CV events = CV death, MI, stroke, arterial revascularization, or hospitalized UA. ^cpost randomization LDL-C. ^dRCT in patients with stabilized ACS. Primary composite endpoint of death, MI, stroke, revascularization, and UA requiring hospitalization.

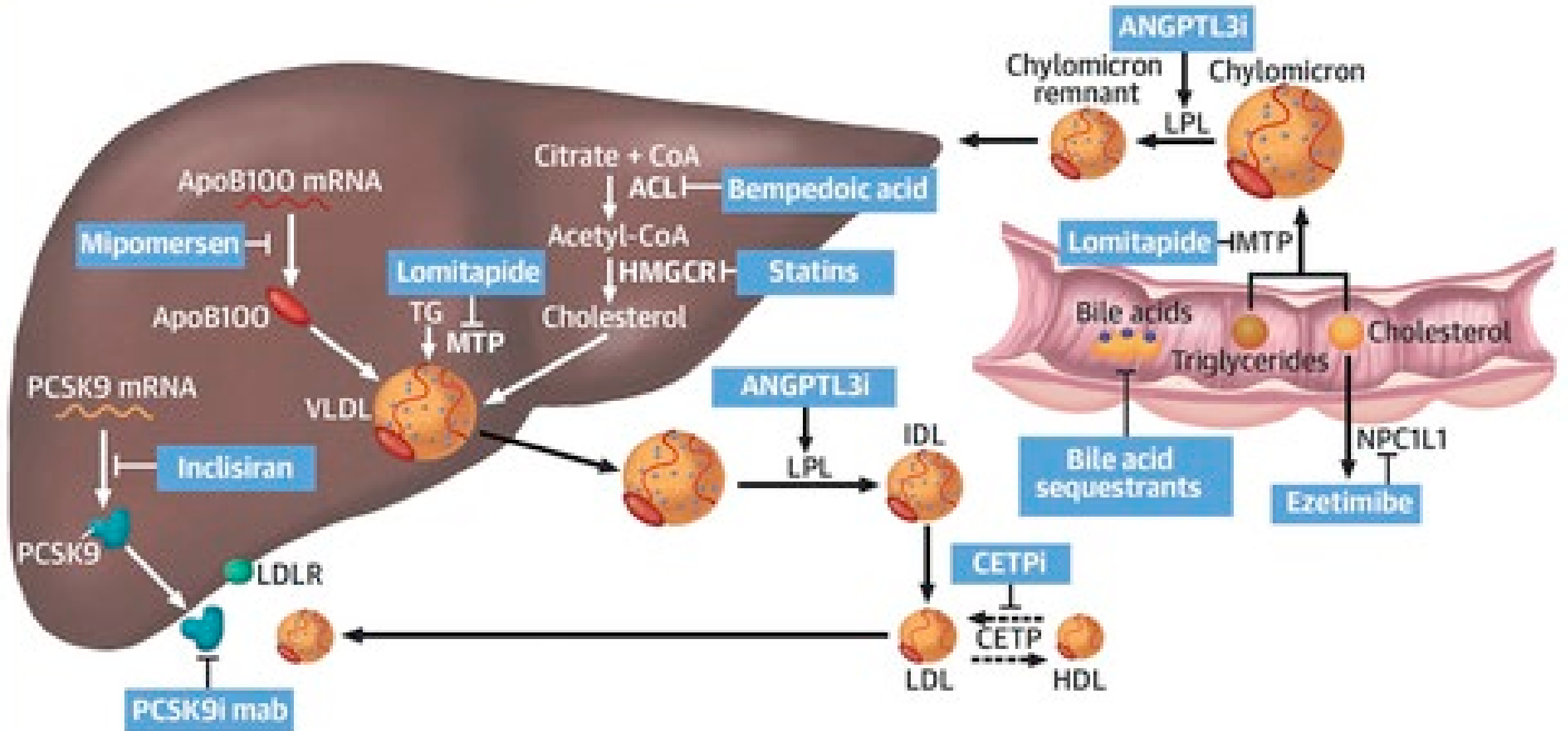
1. LaRosa JC, et al. J Am Coll Cardiol 2007. 2. Hsia J, et al. J Am Coll Cardiol 2011. 3. Wiviott SD, et al. J Am Coll Cardiol 2005. 4. Giugliano RP et al. Lancet 2017



Cumulative Cholesterol-Years



CENTRAL ILLUSTRATION: Working Mechanisms of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering Therapies





Statines en ezetimibe

- Simvastatine
- Pravastatine
- Atorvastatine
- Rosuvastatine
- Ezetimibe

Bempedoïnezuur

- Nilemdo
- Nustendi
 - Bempedoïnezuur + ezetimibe

PCSK9

- Antilichamen
 - Evolocumab (Repatha)
 - Alirocumab (Praluent)
- siRNA
Inclisiran (Leqvio)

Lp(a)

- small interfering RNA (Olpasiran)

Bempedoïnezuur

- Nilemdo
- Nustendi
 - Bempedoïnezuur + ezetimibe

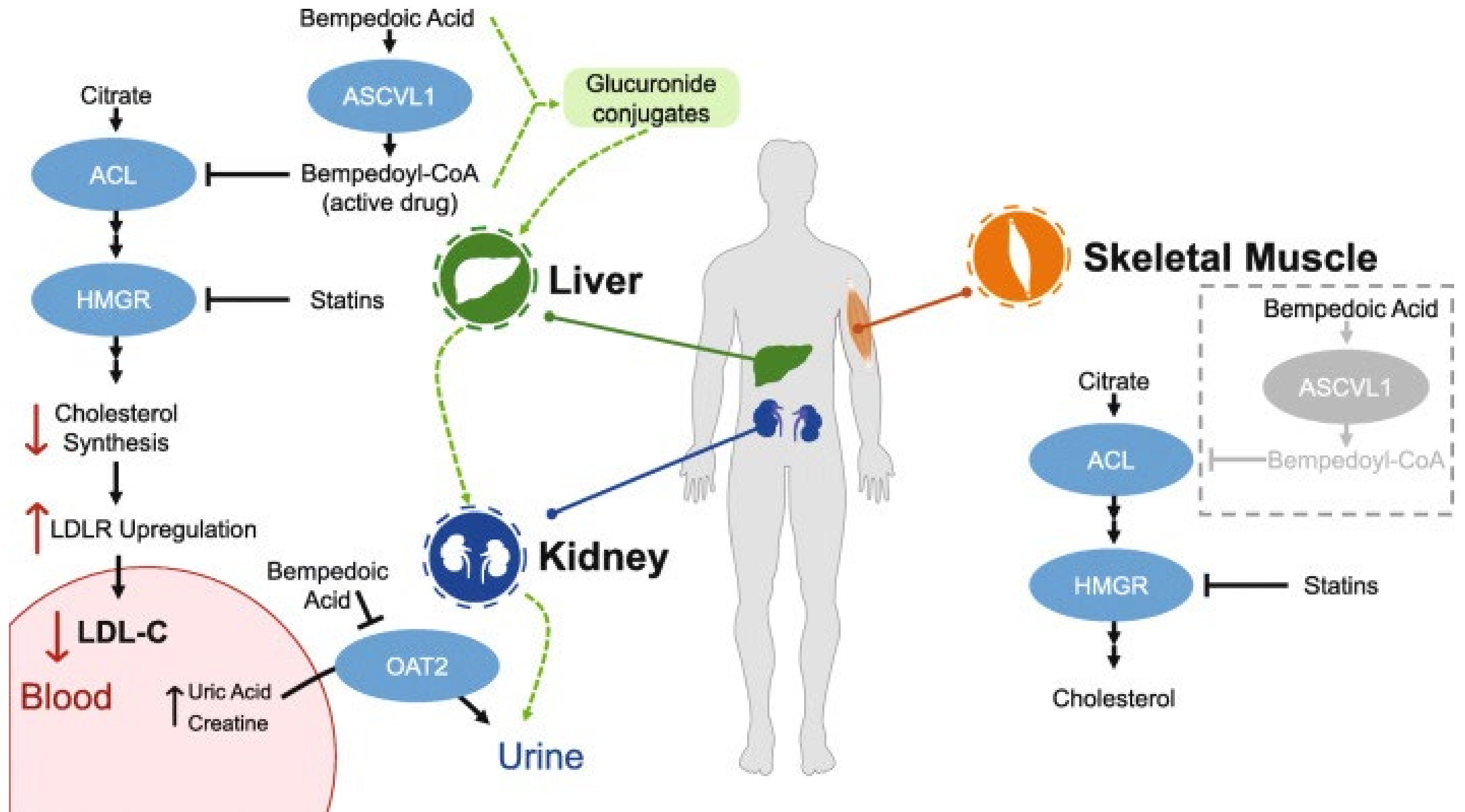


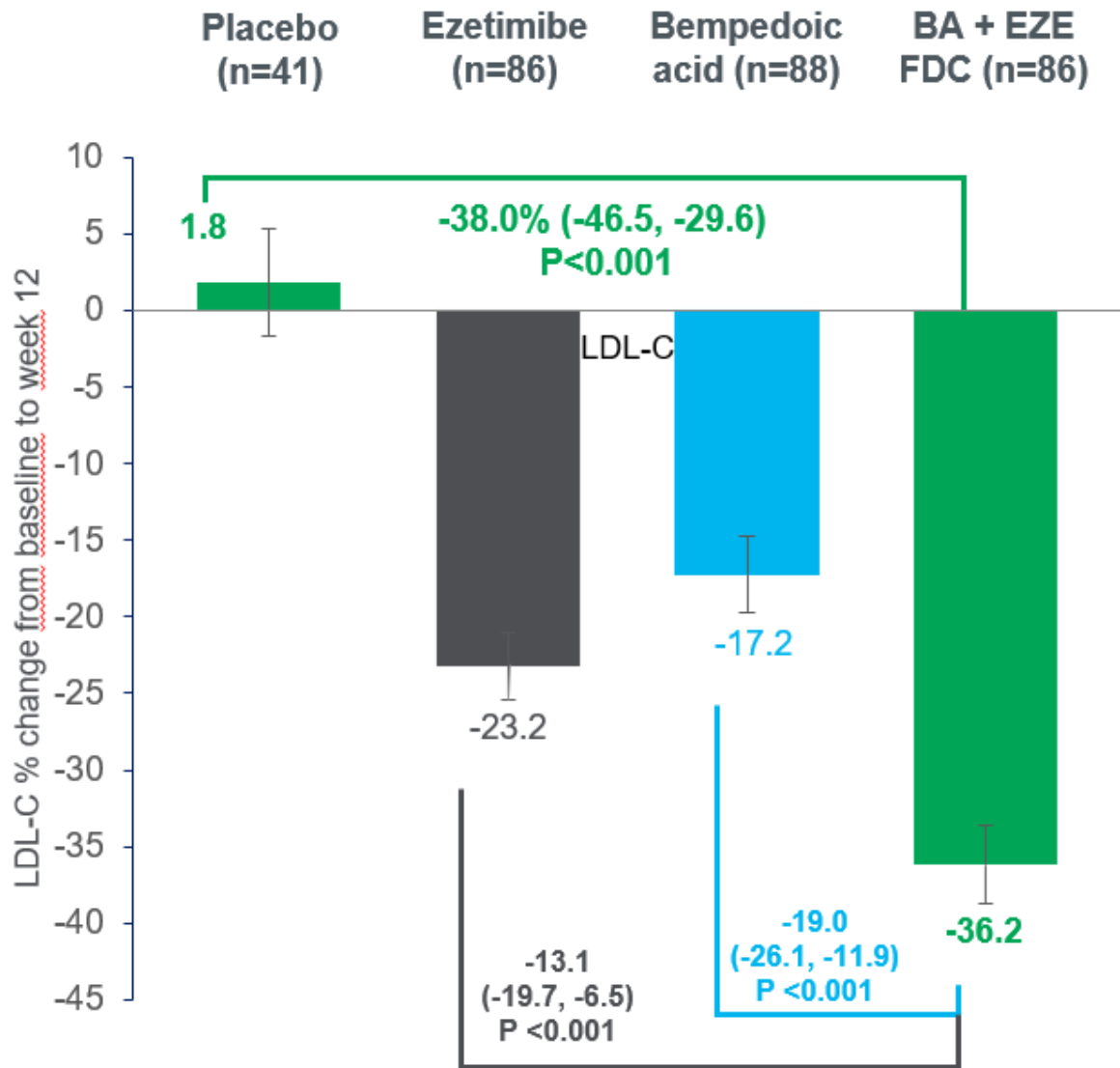
1 tablet per dag

Met/zonder voedsel

Enkel of in combinatie met ezetimibe

Bempedoïnezuur





Add-on: - 17,8%

Statine-naïef: - 24,5 %

Statineverdubbeling: -6%

Bempedoïnezuur - terugbetaling

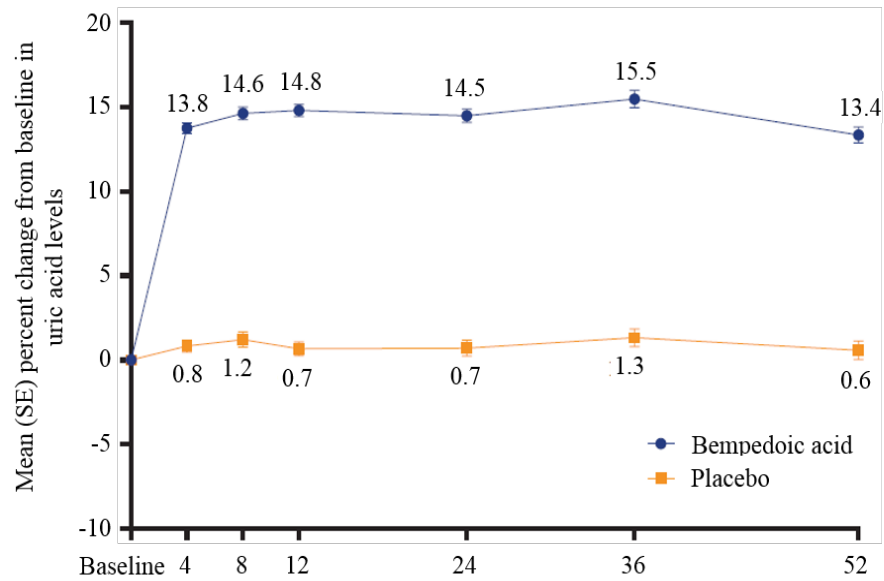


- Patiënten met een **gemengde dyslipidemie of een primaire hypercholesterolemie met een hoog en met een zeer hoog cardiovasculair risico (Bf)**:
 - In combinatie met de maximaal verdraagbare dosis statine en ezetimibe, waarbij de streefwaarde van LDL-C < 70 mg/dl (hoog risico) of < 55 mg/dl (zeer hoog risico) niet kon bereikt worden.

- Patiënten met **familiale heterozygote hypercholesterolemie (DLCN* > 8 punten) (Af)**:
 - In combinatie met de maximaal verdraagbare dosis statine en ezetimibe, waarbij de streefwaarde van respectievelijk < 55 mg/dL (bij een coronaire/cerebrale/perifere aandoening gedocumenteerd door een technisch onderzoek en minstens 1 van de volgende risicofactoren: ≥65j, diabetes, hypertensie, roken en/of obesitas) of in alle andere gevallen < 70 mg/dL niet kon bereikt worden.

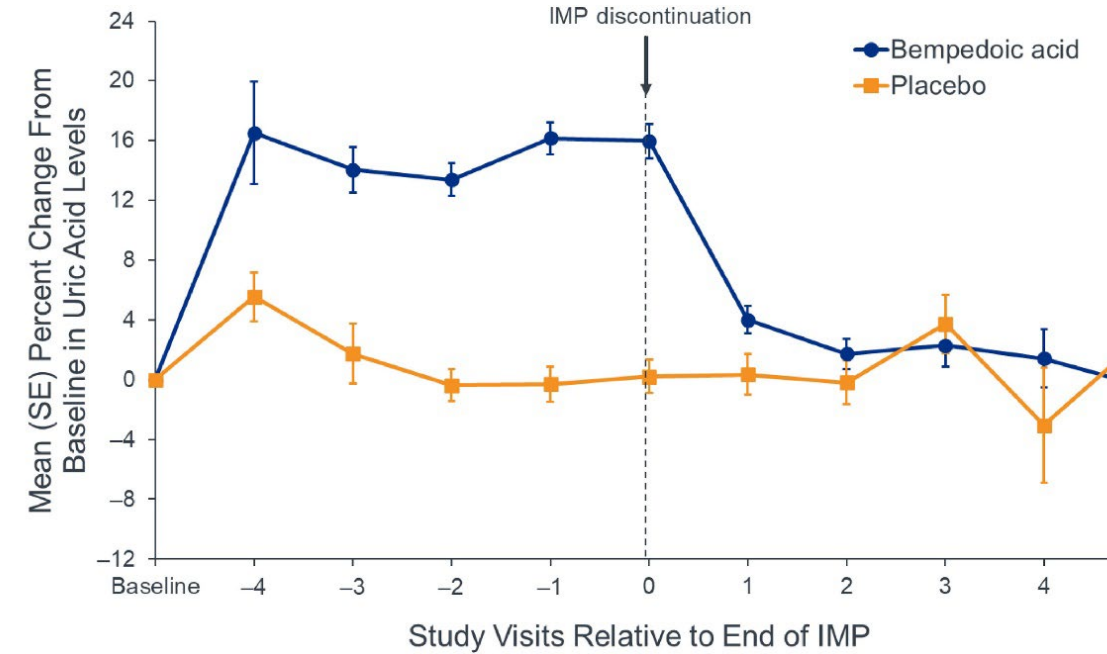
- Intolerantie of contra-indicatie voor statines (Bf et Af)**

Bempedoïnezuur - bijwerkingen



	Weeks						
Patients, n	Baseline	4	8	12	24	36	52
Bempedoic acid	2424	2357	1571	2321	2102	1373	1825
Placebo	1197	1173	801	1168	1060	693	918

Figure 1. Uric acid levels relative to baseline values, pooled safety analysis¹



	Study Visits Relative to End of IMP										
Patients, n	Baseline	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
Bempedoic acid	312	41	77	194	253	312	312	221	163	67	28
Placebo	123	17	38	96	110	123	123	69	51	12	5

Figure 2. Change in uric acid levels before, during, and after treatment in the ASCVD/HeFH on statins pool.²

Gemiddelde toename van **0.8 mg/dl** ten opzichte van baseline met bempedoïnezuur in week 12

Bempedoïnezuur - opvolging



Renal impairment

- No dosage adjustment necessary
- Not studied in end-stage renal disease

Hepatic impairment

- No dosage adjustment necessary^a
- Not studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C)

All patients

- Assess serum uric acid when clinically indicated

Prior history of gout

- Increased vigilance for hyperuricemia and gout

Taking simvastatin >40 mg^b

- Avoid concomitant use with bempedoic acid
- Consider lowering dose or switching statin

Pregnancy

Breastfeeding

- Not recommended during bempedoic acid treatment

No concern

Monitor

Discontinue

Zeer hoog risico



LDL reductie van 50% EN $< 55\text{mg/dl}$

- Lange termijn
- Zo snel mogelijk, zo laag mogelijk

Matig-intens statine	>> -30%
Hoog-intens statine	>> -50%
Hoog-intens statine + Ezetimibe	>> -65%
Hoog-intens statine + Ezetimibe + Bempedoïnezuur	>> -70-75%



Statines en ezetimibe

- Simvastatine
- Pravastatine
- Atorvastatine
- Rosuvastatine
- Ezetimibe

Bempedoïnezuur

- Nilemdo
- Nustendi
 - Bempedoïnezuur + ezetimibe

PCSK9

- Antilichamen
 - Evolocumab (Repatha)
 - Alirocumab (Praluent)
- siRNA
Inclisiran (Leqvio)

Lp(a)

- small interfering RNA (Olpasiran)



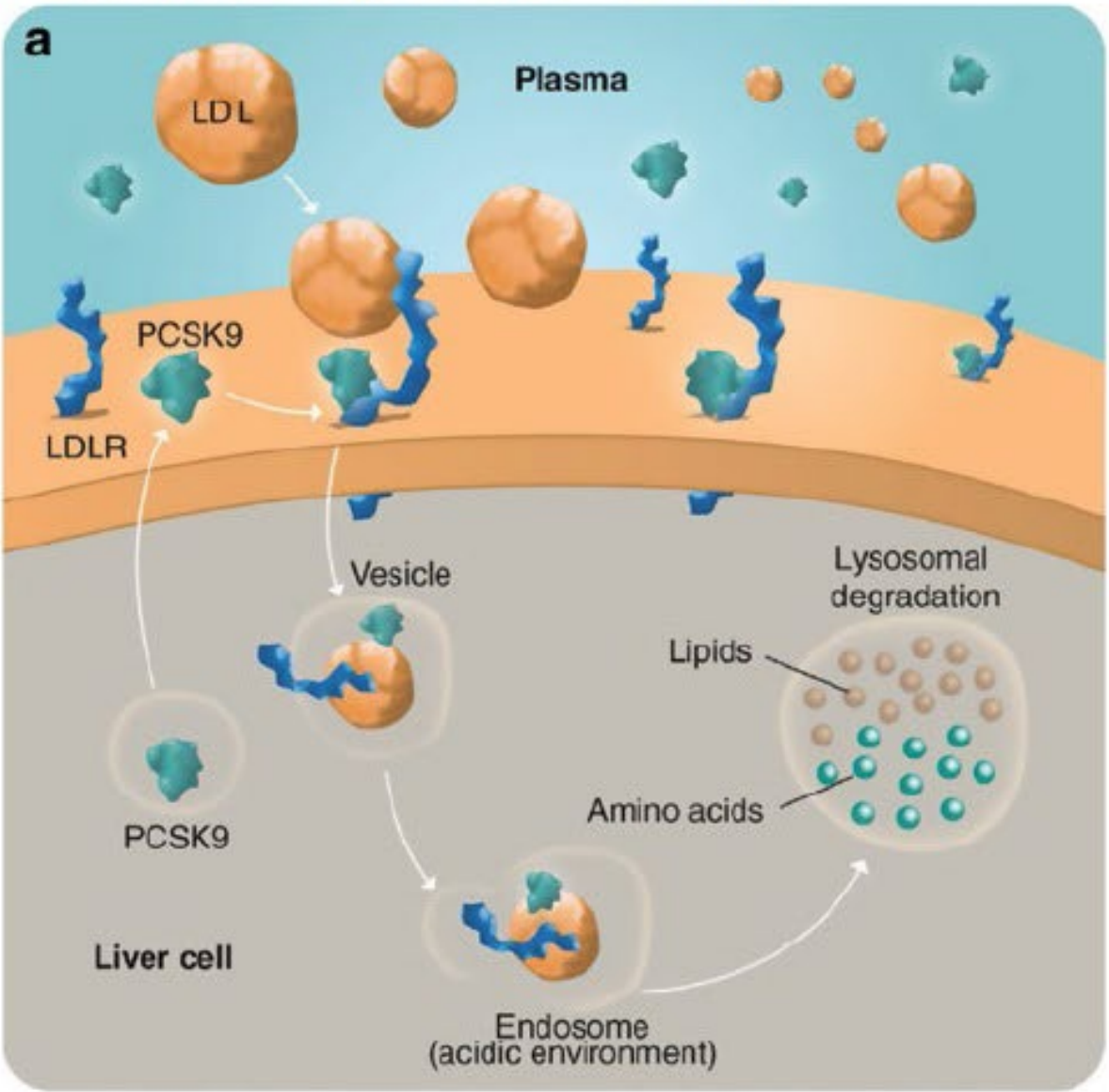
Antilichamen

- Blokkeren afbraak LDL-receptor
- Evolocumab (Repatha) en Alirocumab (Praluent)
- Zelfinjecties 1-2x/maand

siRNA

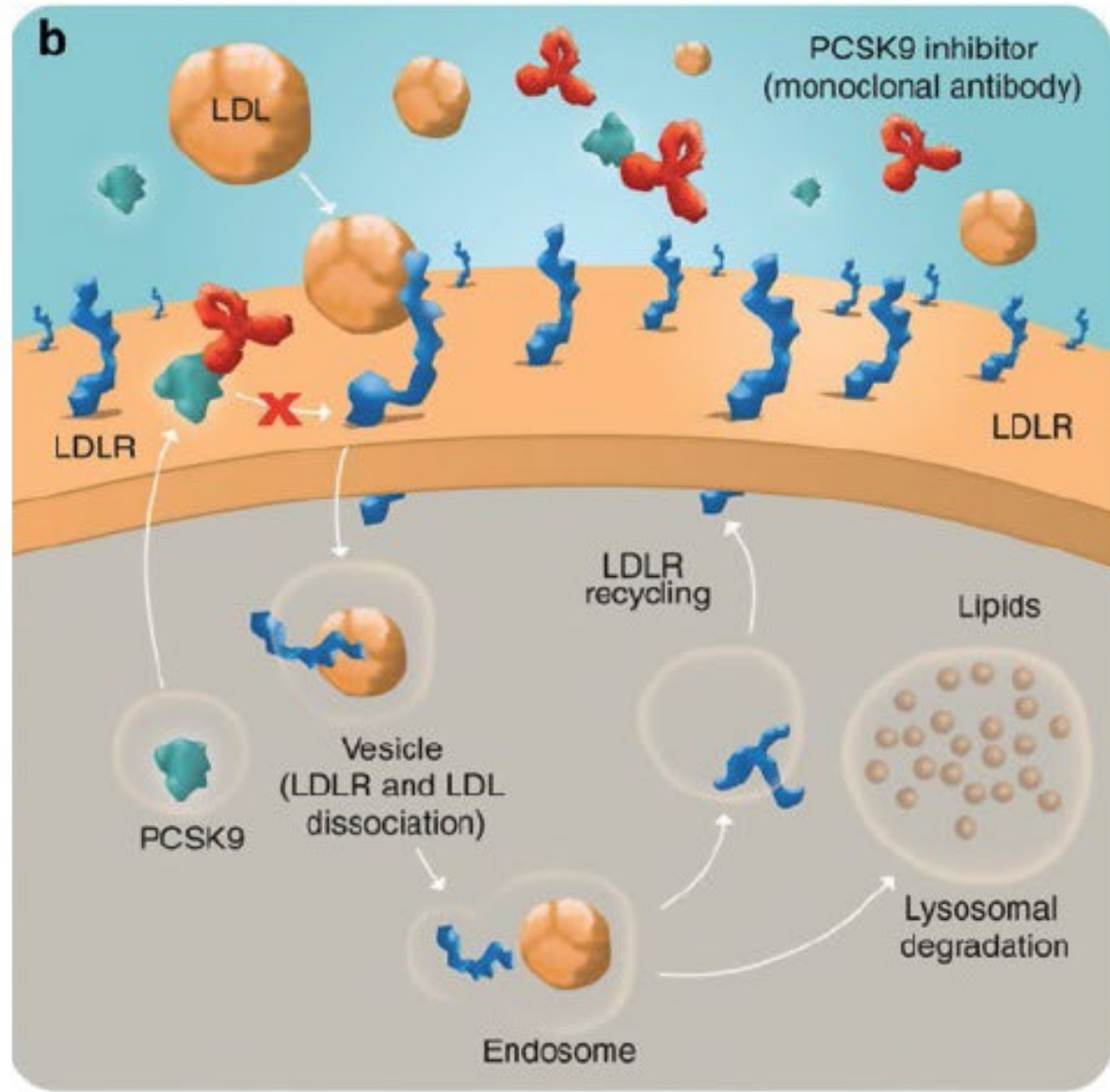
- Inhibeert synthese van PCSK9
- Inclisiran (Leqvio)
- SC injectie door arts of gezondheidsmedewerker
- 2x/jaar

How does PCSK9 work?



a) Secreted PCSK9 binds to LDLR on the liver cell surface and mediates the lysosomal degradation of the complex formed by PCSK9 - LDLR - LDL.

How does Inhibitors work?



b) In the presence of a monoclonal antibody that binds to PCSK9, the PCSK9-mediated degradation of LDLR is inhibited, resulting in an increased uptake of LDL-cholesterol by LDLR as more LDLR are recycled at the cell

Source: Krähenbühl S, et al. Unmet Needs in LDL-C Lowering: When Statins Won't Do! *Drugs*. 2016 Aug;76(12):1175-90

PCSK9 AL- terugbetaling



Ik ondergetekende, arts-specialist in cardiologie of inwendige geneeskunde of neurologie of arts-specialist in een andere specialiteit met een titel niveau 3 'in de endocrino-diabetologie', verantwoordelijk voor de behandeling, attesteer dat de hierboven vermelde rechthebbende alle voorwaarden vervult van § 8670500 van hoofdstuk IV van de lijst gevoegd bij van het K.B. van 1 februari 2018 voor de vergoeding van een behandeling met deze specialiteit:

- De rechthebbende lijdt aan **atherosclerotische cardiovasculaire hart- en vaatziekten** [ASCVD] gedocumenteerd door een voorafgaande coronaire hartziekte [CHD], cerebrovasculaire ziekte [CVD] of perifere arteriële ziekte [PAD]) in het medisch dossier.
- De specialiteit wordt toegevoegd aan de huidige behandeling beschreven in de hierna volgende situatie en gedocumenteerd in het medisch dossier: **LDL-C \geq 100 mg/dL** ondanks een behandeling van minimum 6 weken met een statine aan maximaal verdraagbare dosis (behoudens intolerantie of contra-indicatie) in combinatie met ezetimibe (behoudens intolerantie of contra-indicatie).

Ik heb het belang van aanhoudende therapietrouw aan maximaal verdraagbare dosis van een statine (behoudens intolerantie of contra-indicatie) in combinatie met ezetimibe (behoudens intolerantie of contra-indicatie) uitgebreid besproken met de rechthebbende.

Een secundaire hypercholesterolemie (hypothyroïdie, leverziekte, andere) werd uitgesloten.

PCSK9 AL – veiligheid & bijwerkingen



- ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) zijn niet onderzocht
 - Evolocumab moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.
- Niet geven bij zwangeren / borstvoeding.
- Geen dosis aanpassing voor nierinsufficiëntie.
- Bijwerkingen
 - nasofaryngitis (7,4%),
 - infectie van de bovenste luchtwegen (4,6%),
 - rugpijn (4,4%),
 - artralgie (3,9%),
 - influenza (3,2%)
 - reacties op de plaats van de injectie (2,2%).



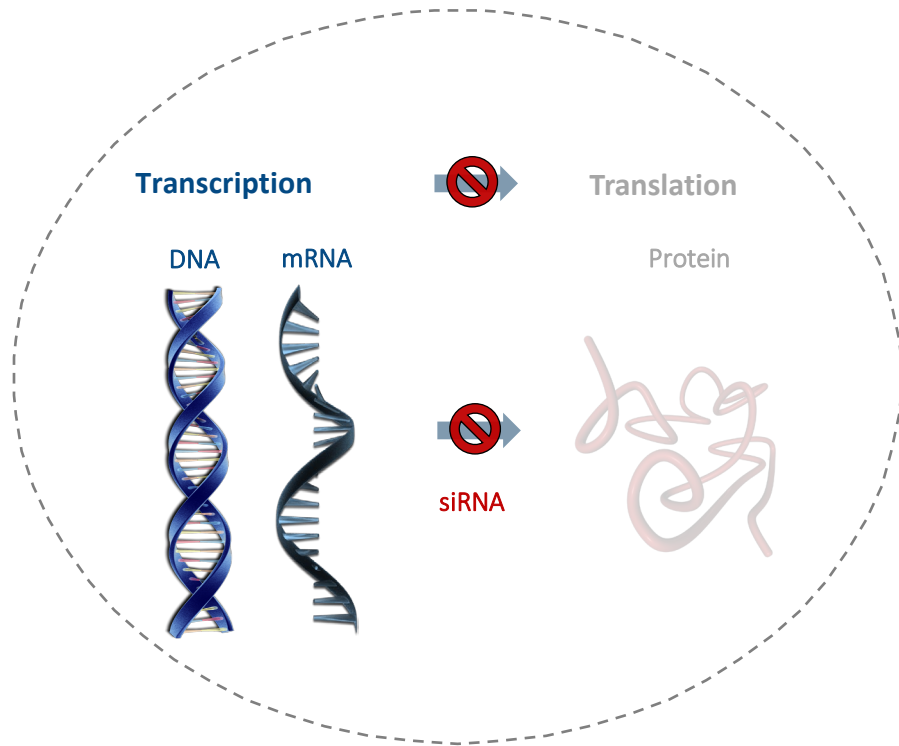
Antilichamen

- Blokkeren afbraak LDL-receptor
- Evolocumab (Repatha) en Alirocumab (Praluent)
- Zelfinjecties 1-2x/maand

siRNA

- Inhibeert synthese van PCSK9
- Inclisiran (Leqvio)
- SC injectie door arts of gezondheidsmedewerker
- 2x/jaar

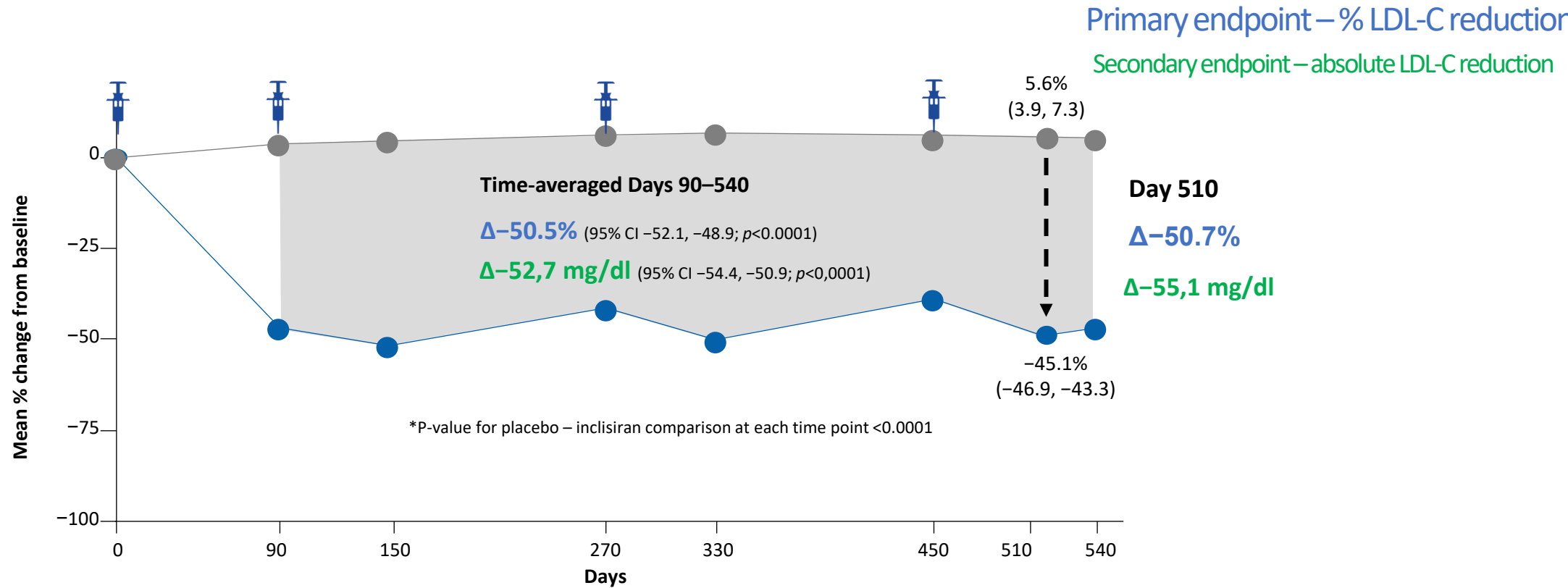
PCSK 9 siRNA – natuurlijk mechanisme van gen- expressie silencing



Small interfering RNAs (siRNA) are short double-stranded non-coding RNAs that function in gene silencing^{1,2}

siRNAs **prevent protein synthesis** by degrading unique target mRNA through a natural mechanism called RNA interference^{1,2}

PCSK9 siRNA - effect



	No. of patients	Day 0	Day 90	Day 150	Day 270	Day 330	Day 450	Day 510	Day 540
●	Inclisiran	1833	1788	1792	1755	1741	1726	1646	1679
●	Placebo	1827	1796	1768	1733	1721	1695	1634	1651

PCSK 9 siRNA - bijwerkingen



- Geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis
 - Inclisiran dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.
- geen dosisaanpassingen nodig voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis of patiënten met terminaal nierfalen
 - voorzorgsmaatregelen in het geval van hemodialyse.
- Bijwerkingen
 - bijwerkingen op de injectieplaats (8,2%).

PCSK9 siRNA - terugbetaling



- De rechthebbende lijdt aan **atherosclerotische cardiovasculaire hart- en vaatziekten** [ASCVD] gedocumenteerd door een voorafgaande coronaire hartziekte [CHD], cerebrovasculaire ziekte [CVD] of perifere arteriële ziekte [PAD] in het medisch dossier.
- De specialiteit wordt toegevoegd aan de huidige behandeling beschreven in de hierna volgende situatie en gedocumenteerd in het medisch dossier: **LDL-C \geq 100 mg/dL** ondanks een behandeling van minimum 6 weken met een statine aan maximaal verdraagbare dosis (behoudens intolerantie of contra-indicatie) in combinatie met ezetimibe (behoudens intolerantie of contra-indicatie).

Ik heb het belang van aanhoudende therapietrouw aan maximaal verdraagbare dosis van een statine (behoudens intolerantie of contra-indicatie) in combinatie met ezetimibe (behoudens intolerantie of contra-indicatie) uitgebreid besproken met de rechthebbende.

Een secundaire hypercholesterolemie (hypothyroïdie, leverziekte, andere) werd uitgesloten.

De rechthebbende heeft **heterozygote familiale hypercholesterolemie**, gedefinieerd door een score hoger dan 8 punten op de Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria for diagnosis of HeFH.

De specialiteit wordt toegevoegd aan de huidige behandeling beschreven in de hierna volgende situatie en gedocumenteerd in het medisch dossier:

LDL-C \geq 100 mg/dl ondanks een behandeling van minimum 6 weken

- ofwel met ezetimibe in combinatie met een maximaal verdraagbare dosis van een statine;
- ofwel met enkel ezetimibe in geval van intolerantie aan of contra-indicatie voor statines;
- ofwel met enkel een statine in geval van intolerantie aan of contra-indicatie voor ezetimibe.

Ik heb het belang van aanhoudende therapietrouw aan maximaal verdraagbare dosis van een statine (behoudens intolerantie of contra-indicatie) in combinatie met ezetimibe (behoudens intolerantie of contra-indicatie) uitgebreid besproken met de rechthebbende.

Een secundaire hypercholesterolemie (hypothyroïdie, leverziekte, andere) werd uitgesloten.

Zeer hoog risico



LDL reductie van 50% EN < 55mg/dl

- Lange termijn
- Zo snel mogelijk, zo laag mogelijk

Matig-intens statine

>> -30%

Hoog-intens statine

>> -50%

Hoog-intens statine + Ezetimibe

>> -65%

Hoog-intens statine + Ezetimibe + Bempedoïnezuur

>> -70-75%

Hoog-intens statine + PCSK-9 inhibitor

>> -75%

Hoog-intens statine + Ezetimibe + PCSK-9 inhibitor

>> -85%

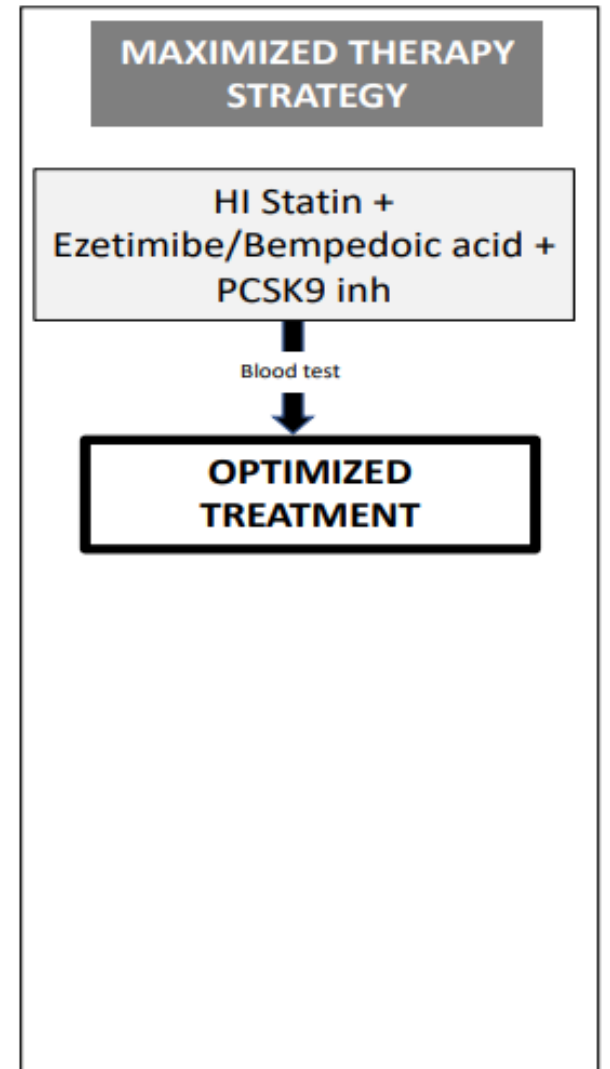
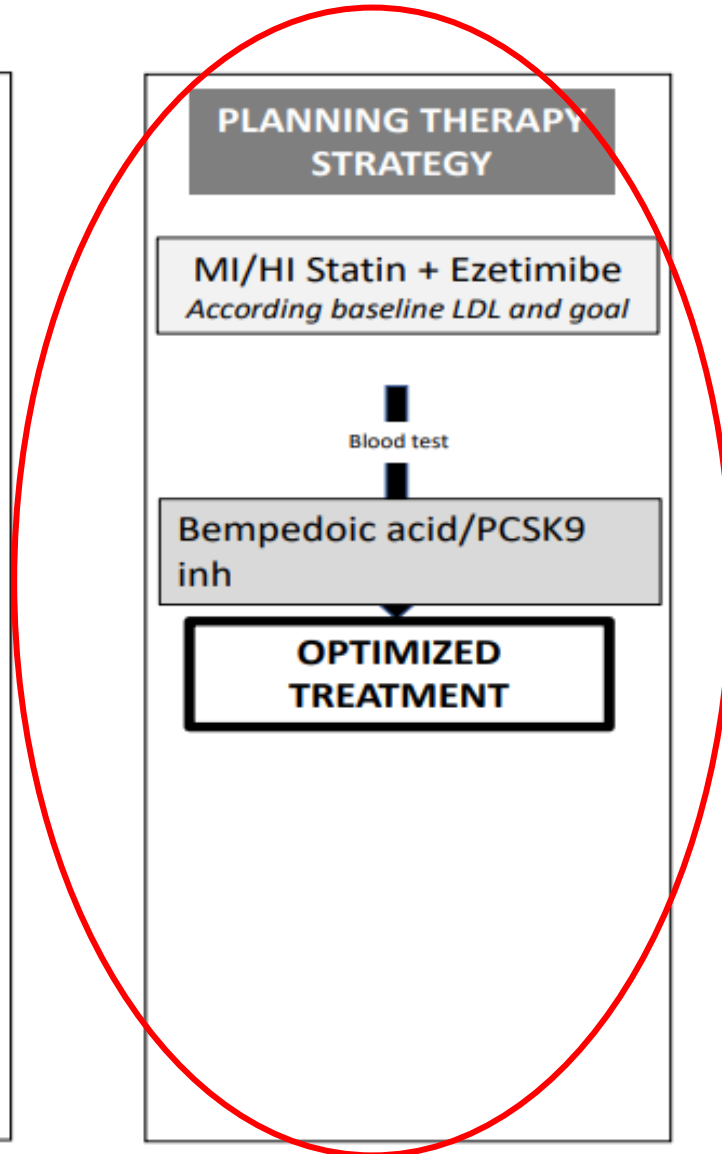
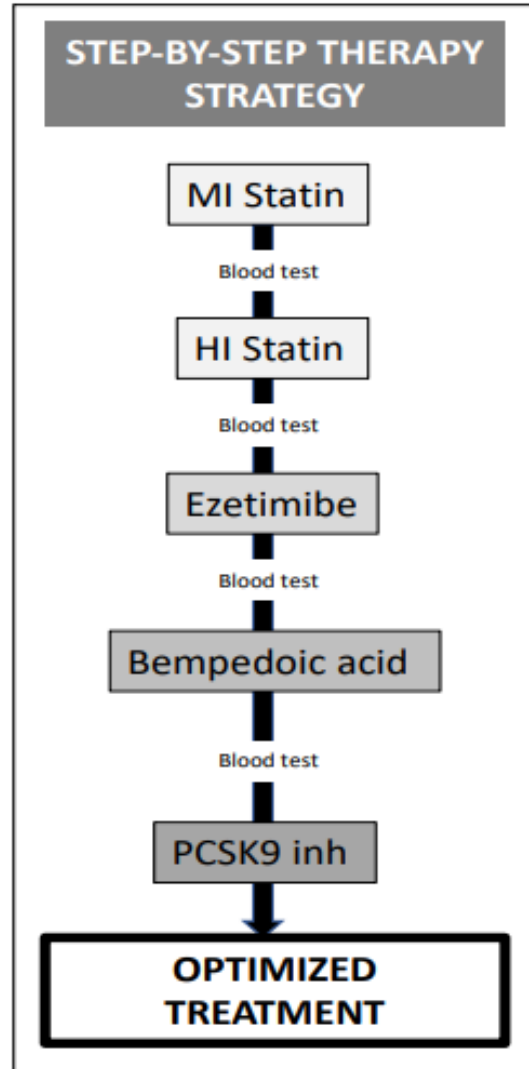
Strategie



IMPLEMENTATION
TIME

-

+





In secundaire preventie (= very high risk)

Met maximaal statine en ezetimibe

LDL 55-70mg/dl → + Bempedoïnezuur

LDL 71-99mg/dl → + Bempedoïnezuur

LDL > 100mg/dl → + PCSK9 AL of Inclisiran

Take home message



Secundaire preventie (= very high risk)

Met maximaal statine en ezetimibe

LDL 55-70mg/dl → + Bempedoïnezuur

LDL 71-99mg/dl → + Bempedoïnezuur

LDL > 100mg/dl → + PCSK9 AL of Inclisiran

THE FASTER THE BETTER

LOWEST IS BEST

Statines en ezetimibe

- Simvastatine
- Pravastatine
- Atorvastatine
- Rosuvastatine
- Ezetimibe

Bempedoïnezuur

- Nilemdo
- Nustendi
 - Bempedoïnezuur + ezetimibe

PCSK9

- Antilichamen
 - Evolocumab (Repatha)
 - Alirocumab (Praluent)
- siRNA
Inclisiran (Leqvio)

Lp(a)

- small interfering RNA (Olpasiran)



My doctor told me to watch my cholesterol. So now I stare at my French fries for a few seconds before I eat them.



Wat met al dat nat?

Hulp bij decongestie

David Raes MD FHFA

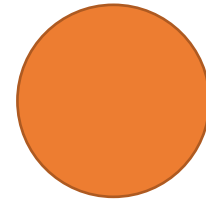
ESC HFA geaccrediteerd voor HF

Cardio GZA-ZNA-ZAS

Practopic Plus

26-05-23

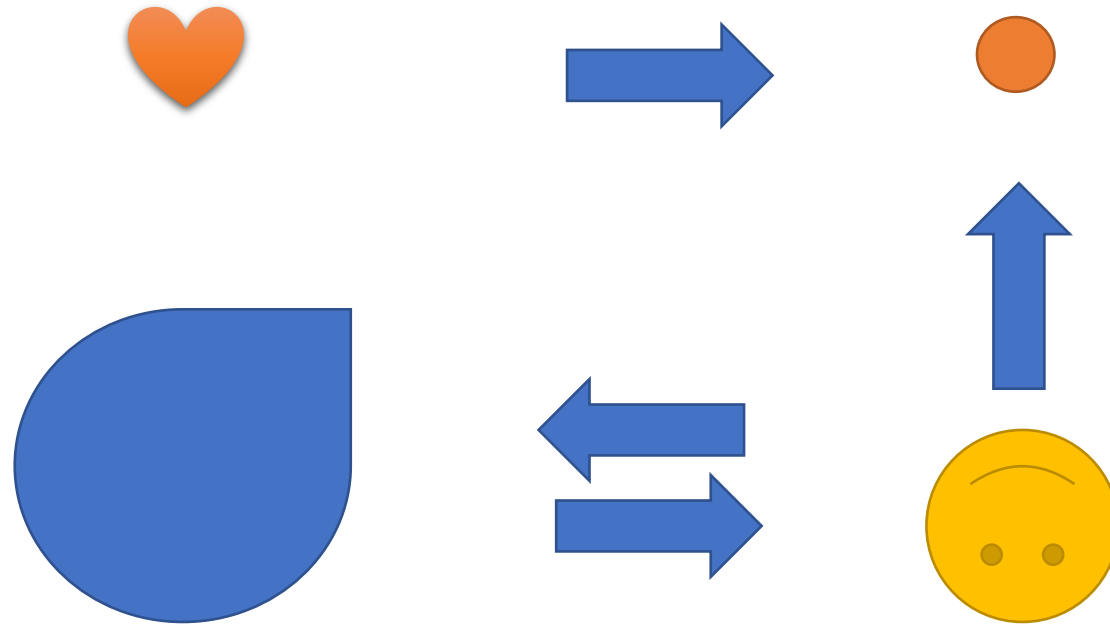
Ideale wereld



Hartfalen

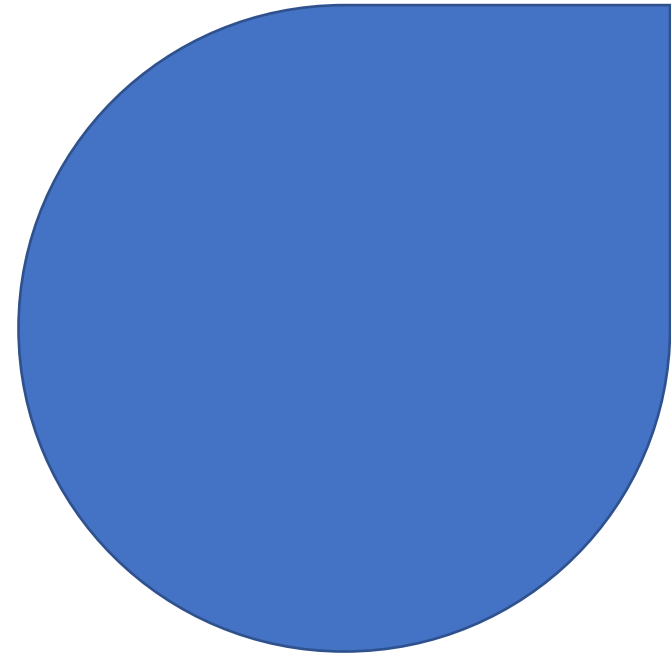
- Neurohormonale cascade

- Stress op hart
- Vaatkramp
- Spons



Hartfalen => spons voor water en zout

Hartfalen geeft hypervolemie



Hypervolemie is gelinkt aan

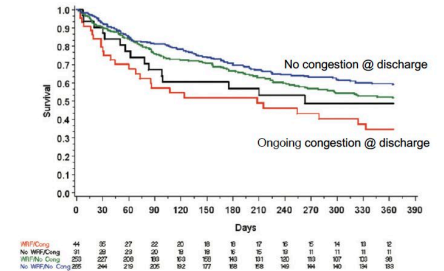
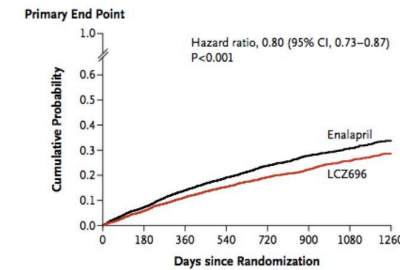


- HF mortaliteit
 - nog altijd hoog!
 - 75% op 5 jaar
- HF hospitalisaties
 - nog altijd frequent!
 - 83% op 5 jaar

Underappreciated risk for hospitalization / death linked to residual congestion in HFpts

Ambulatory: 20% risk at 2 years

Recently Hospitalized: 60% risk at 1 year



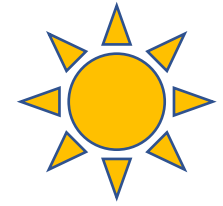
Streven naar Euvolemie is belangrijk

- Menselijk leed
- Maatschappelijke kost (geld en arbeidskrachten)

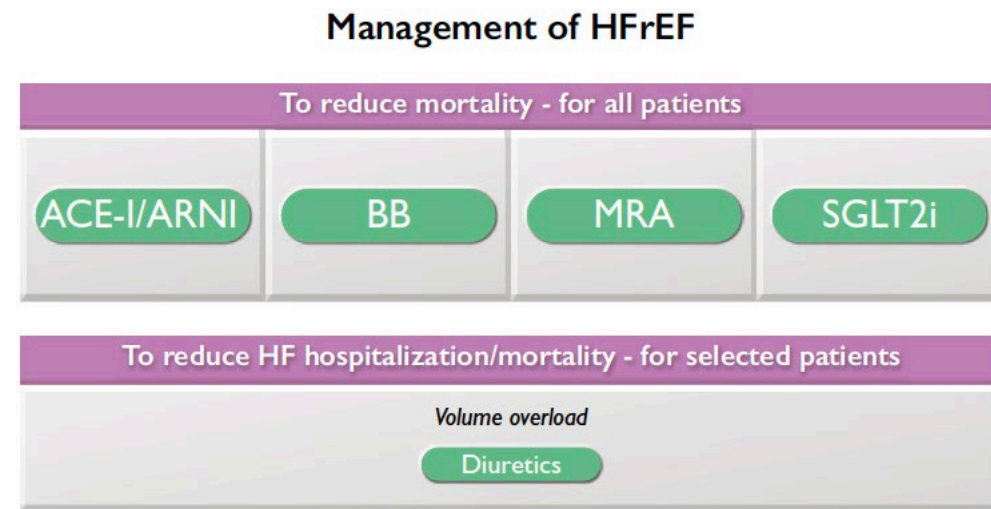
“Decongestie” is het nieuwe doel

Hoe?

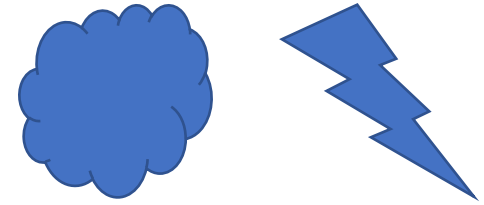
Casus Xavier – 67 jaar



- Hypertensie - Prostaatcarcinoma - Alcohol
- Bij huisarts : orthopneu / crepitaties / malleolair oedeem
 - Diagnose Hartfalen
 - Therapie Lisdiuretica => beter
- Bij cardioloog :
 - Diagnose HFrEF
 - Therapie :
- Guidelines 2021
 - 4 “Neurohormonale blokkers”
 - Streef naar “maximale” dosis
- ...Diuretica enkel waar nodig, streef naar een minimale dosis



Casus Yvonne – 79 jaar



- Obesitas - Hypertensie - Diabetes type II - Heupprotheses
- Gekend met HFpEF
- Medicatie
 - Perindopril/HCT 5/12,5mg 1x1/dag – Metformine 500mg 2x1/dag
- Guidelines 2021...
 - Streef naar “euvolemie”
 - Met diuretica
 - Om symptomen te verbeteren

Diuretics are recommended in congested patients with HFpEF in order to alleviate symptoms and signs.¹³⁷

I

C

Yvonne

- Gewicht: stijgt 78 => 83
 - Volume: oedeem
 - Activiteit: NYHA III dyspneu
 - BD 154 / 87 mm Hg
 - Nierfunctie 54 => 58
 - LVEF 55
- Euvolemie?
 - Diuretica?

- Gewicht: daalt 83 => 79
 - Volume: nog oedeem
 - Activiteit: nog NYHA II dyspneu
 - BD 145 / 78 mm Hg
 - Nierfunctie 58 => 50
 - LVEF 55
- Euvolemie?
 - Diuretica?

- Gewicht: daalt 79 => 77
- Volume: nog oedeem
- Activiteit: NYHA III dyspneu
- BD 115 / 67 mm Hg
- Nierfunctie gedaald 50 => 21 !
 - Kalium 3,2
- LVEF 50
- Ritme VKF 111

- Euvolemie?
- Diuretica?

- Euvolemie is moeilijk klinisch in te schatten
- Diuretica zijn potentieel schadelijk

Euvolemie is moeilijk klinisch in te schatten

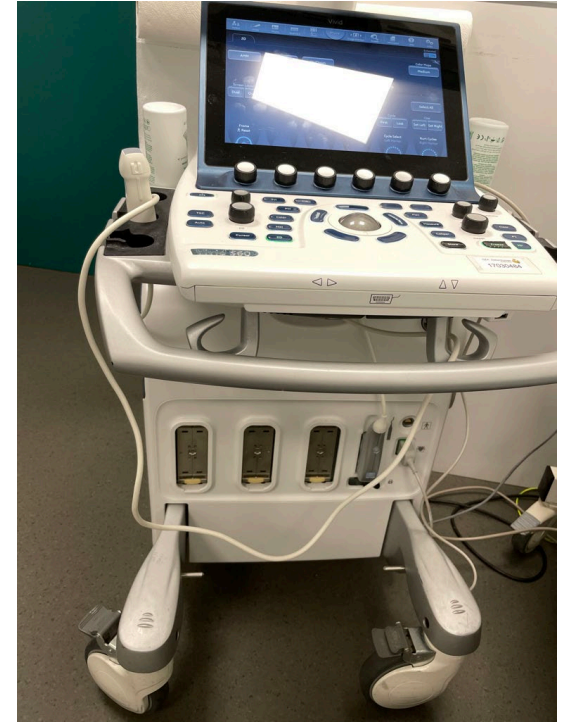
- Niet alle oedeem = hypervolemie
 - Extracardiale oorzaken
 - Obesitas / Sedentariteit / Lymfoedeem / Veneus lijden geven lokaal “trapping”
 - Hypo-albuminemie geeft extravasatie van vocht
- Niet alle dyspneu = hypervolemie
 - Het hartlijden op zich geeft symptomen zelfs bij euvolemie!
 - Extracardiale oorzaken
 - Obesitas / COPD... / Ruglijden / Anemie
- Geldt ook voor verminderd inspanningsvermogen, vermoeidheid

Diuretica zijn potentieel schadelijk

- Hypovolemie
 - Orthostatisme - Symptomatische hypotensie - Syncope - Shock
 - Nierfalen
- Elektrolytenstoornissen ↔ hartritmestoornissen ↔ plotse dood
- Hyperuricemie - jicht
- Gigantische achterpoort : versterken het neurohormonale probleem
 - “tubuloglomerulaire feedback” en activatie van het RAA-systeem:
 - Aldosterone => water en zout retentie : “diuretica-resistentie”
 - Angiotensine => vasoconstrictie
 - Het zoutspons-effect neemt toe

Euvolemie beter inschatten ?

- Echografisch
- Vena Cava Inferior en perifeer oedeem
 - **als ze platvalt dan is het perifeer oedeem niet-cardiaal**
 - *zegt iets over de RECHTER ATRIUM druk*
- “Doppler van de LV diastolische functie” en dyspneu
 - **als het normaal is dan is de dyspneu niet-cardiaal...**
 - *zegt iets over de LINKER ATRIUM druk*
- Niet zo simpel (beeldkwaliteit, VKF, rust \neq inspanning, P \neq V)
 - => soms meer nodig
 - Inspanningsecho
 - Swan-Ganz katheter...



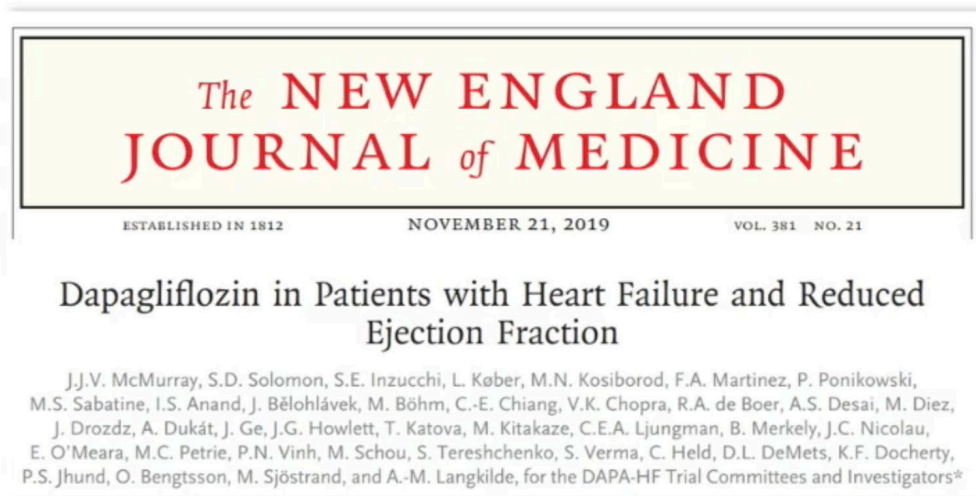
SGLT2 en hartfalen

Tijd voor intelligente diuretica

Richtlijnen hartfalen 2021

SGLT2 inhibitors in ambulatory patients with HFrEF

DAPA-HF



EMPEROR-Reduced



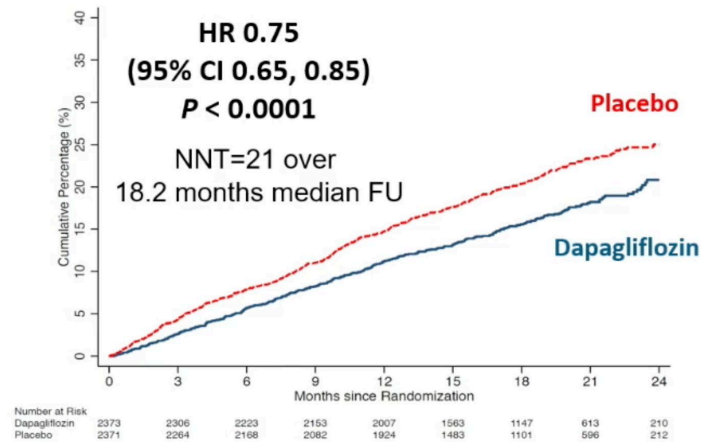
CV mortaliteit en HF opname

SGLT2 inhibitors in ambulatory patients with HFrEF

Patients with and without type 2 diabetes

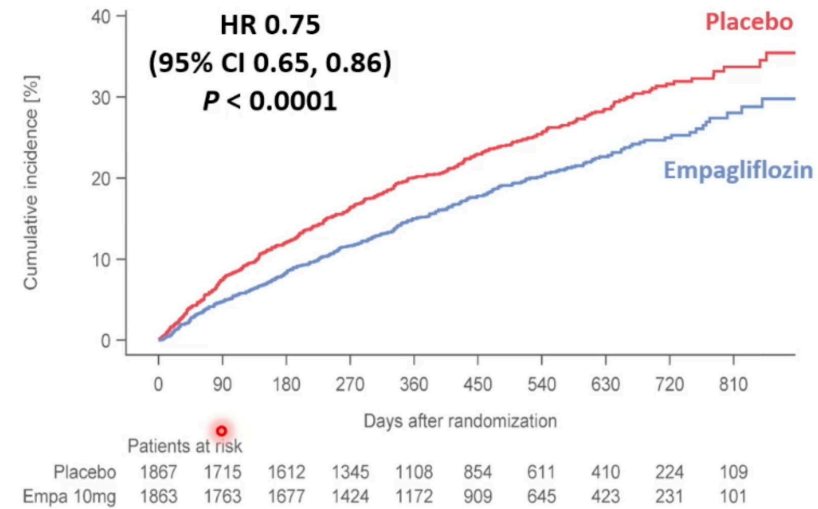
DAPA-HF

CV Death/ HF hospitalization



EMPEROR-Reduced

CV Death/ HF hospitalization



NIEUW

SGLT2-inhibitors in ambulatory patients with HFmrEF and HFpEF

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 14, 2021

VOL. 385 NO. 16

Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction

S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos, J.P. Ferreira, E. Bocchi, M. Böhm, H.-P. Brunner–La Rocca, D.-J. Choi, V. Chopra, E. Chuquiure-Valenzuela, N. Giannetti, J.E. Gomez-Mesa, S. Janssens, J.L. Januzzi, J.R. Gonzalez-Juanatey, B. Merkely, S.J. Nicholls, S.V. Perrone, I.L. Piña, P. Ponikowski, M. Senni, D. Sim, J. Spinar, I. Squire, S. Taddei, H. Tsutsui, S. Verma, D. Vinereanu, J. Zhang, P. Carson, C.S.P. Lam, N. Marx, C. Zeller, N. Sattar, W. Jamal, S. Schnaidt, J.M. Schnee, M. Brueckmann, S.J. Pocock, F. Zannad, and M. Packer, for the EMPEROR-Preserved Trial Investigators*

EMPEROR-Preserved

ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction

S.D. Solomon, J.J.V. McMurray, B. Claggett, R.A. de Boer, D. DeMets, A.F. Hernandez, S.E. Inzucchi, M.N. Kosiborod, C.S.P. Lam, F. Martinez, S.J. Shah, A.S. Desai, P.S. Jhund, J. Belohlavek, C.-E. Chiang, C.J.W. Borleffs, J. Comin-Colet, D. Dobreanu, J. Drozd, J.C. Fang, M.A. Alcocer-Gamba, W. Al Habeeb, Y. Han, J.W. Cabrera Honorio, S.P. Janssens, T. Katova, M. Kitakaze, B. Merkely, E. O'Meara, J.F.K. Saraiva, S.N. Tereshchenko, J. Thierer, M. Vaduganathan, O. Vardeny, S. Verma, V.N. Pham, U. Wilderäng, N. Zaozerska, E. Bachus, D. Lindholm, M. Petersson, and A.M. Langkilde, for the DELIVER Trial Committees and Investigators*

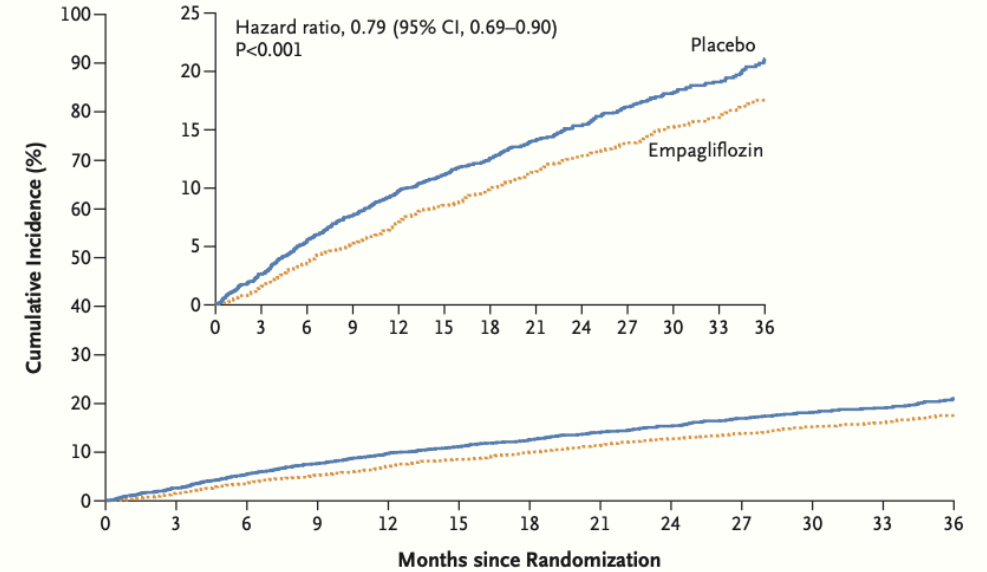
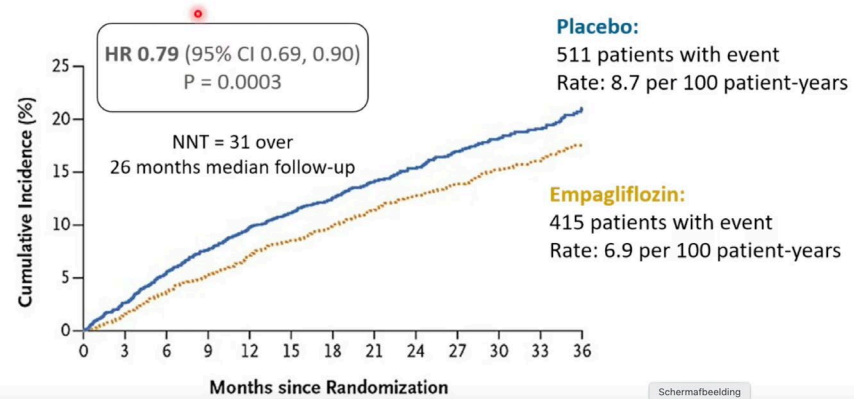
DELIVER

DELIVER

EMPEROR-Preserved: Results

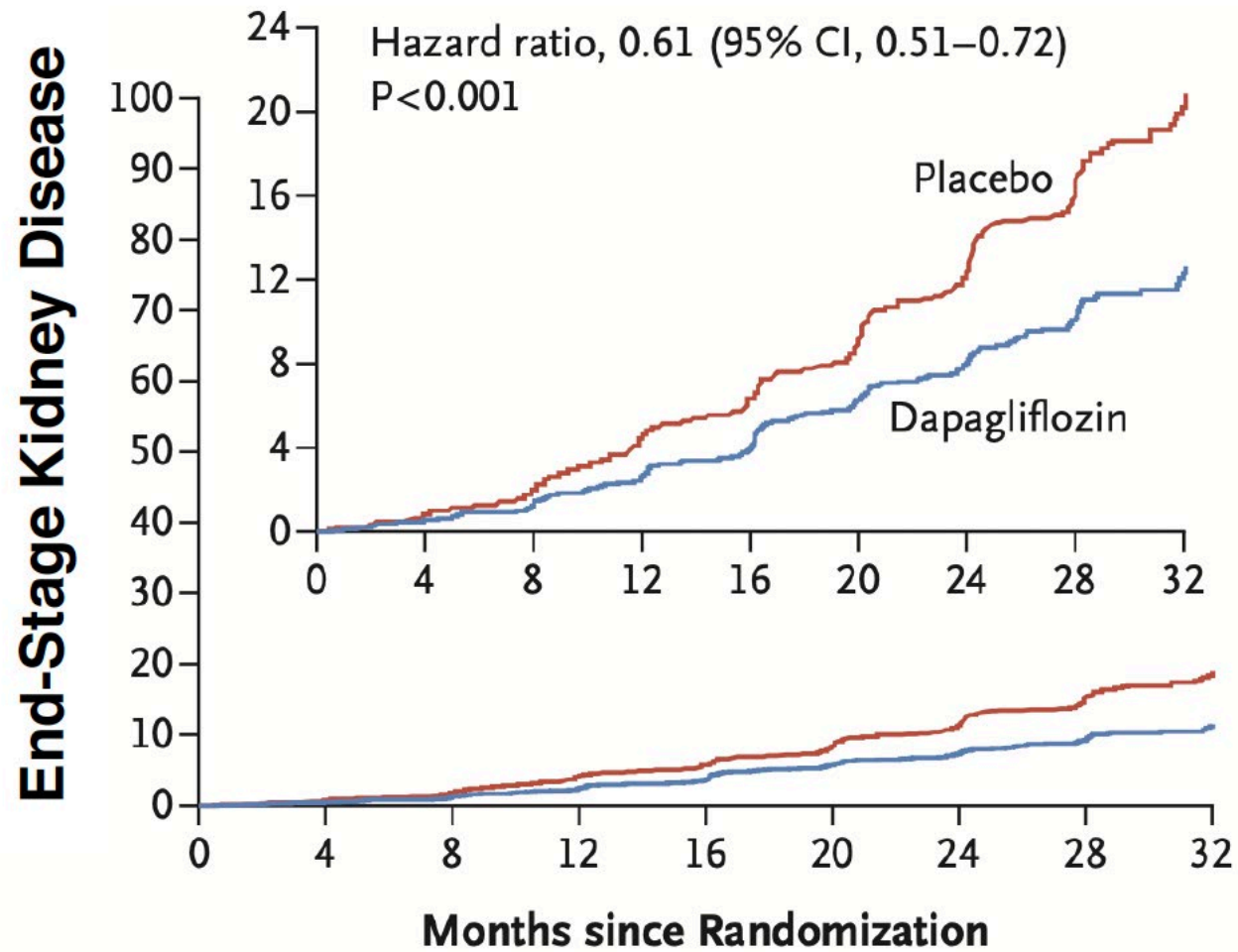
Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

**Primary composite endpoint:
Cardiovascular death or heart failure hospitalization**



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400
Empagliflozin	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402

Figure 1. Primary Outcome, a Composite of Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure.
The estimated cumulative incidence of the primary outcome in the two groups is shown. The inset shows the same data on an expanded y axis.



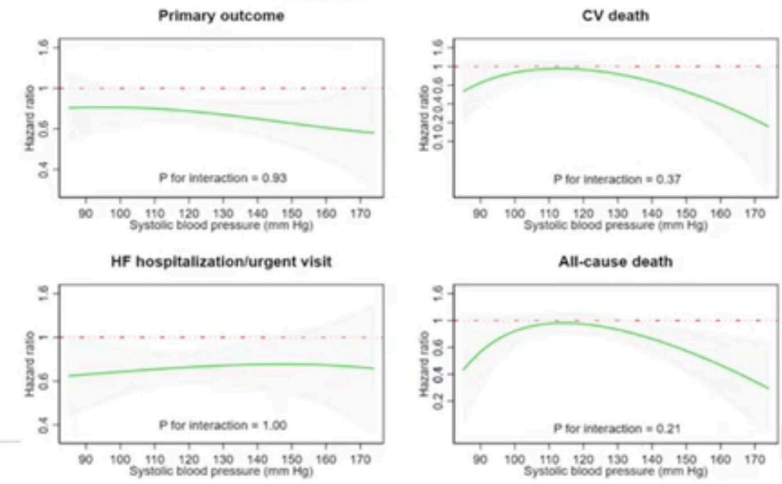
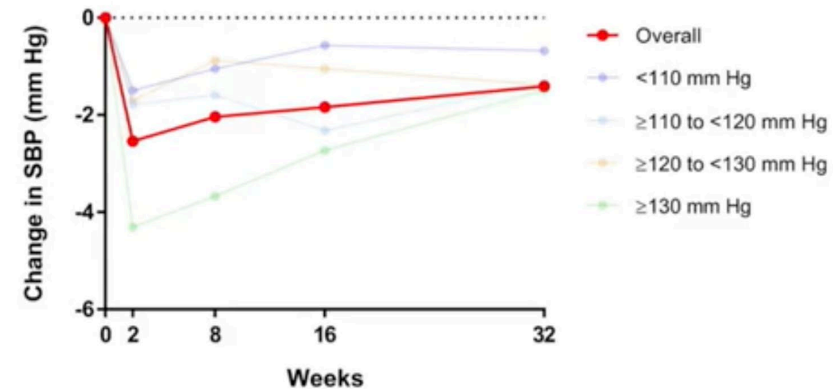
Effect op BD – pols – electrolieten

ESC European Society of Cardiology
 European Heart Journal (2020) 41, 1–17
 doi:10.1093/eurheartj/ehaa496

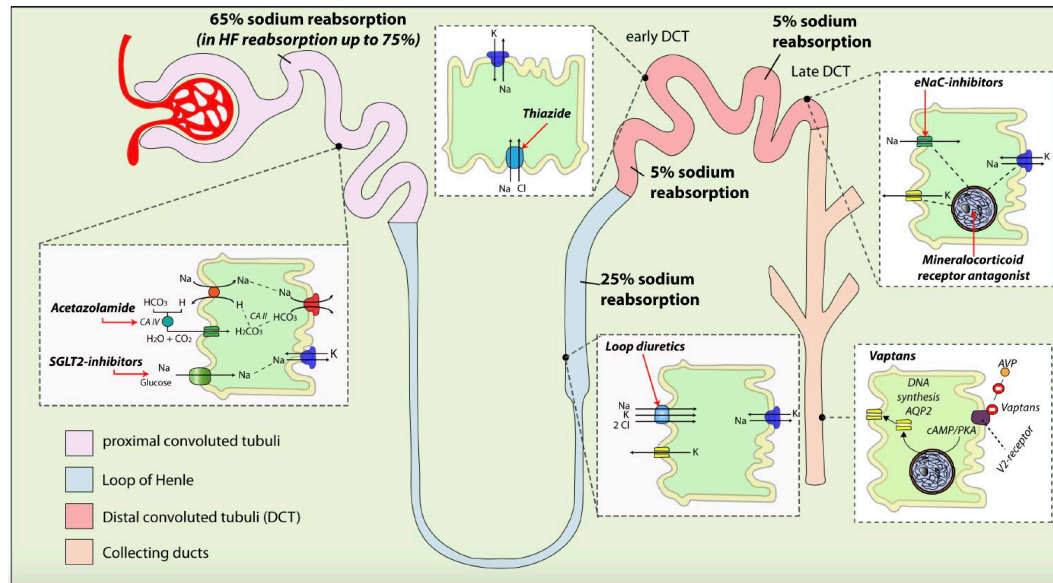
CLINICAL RESEARCH

Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF)

Matteo Serenelli^{1,2}, Michael Böhm³, Silvio E. Inzucchi⁴, Lars Køber⁵, Mikhail N. Kosiborod⁶, Felipe A. Martinez⁷, Piotr Ponikowski⁸, Marc S. Sabatine⁹, Scott D. Solomon⁸, David L. DeMets¹⁰, Olof Bengtsson¹¹, Mikaela Sjöstrand¹¹, Anna Maria Langkilde¹¹, Inder S. Anand¹², Chern-En Chiang¹³, Vijay K. Chopra¹⁴, Rudolf A. de Boer¹⁵, Mirta Diez¹⁶, Andrej Dukát¹⁷, Junbo Ge¹⁸, Jonathan G. Howlett¹⁹, Tzvetana Katova²⁰, Masafumi Kitakaze²¹, Charlotta E. A. Ljungman²², Subodh Verma²³, Kieran F. Docherty¹, Pardeep S. Jhund¹, and John J. V. McMurray^{1a}; on behalf of the DAPA-HF Investigators and Committees



Werkingsmechanisme



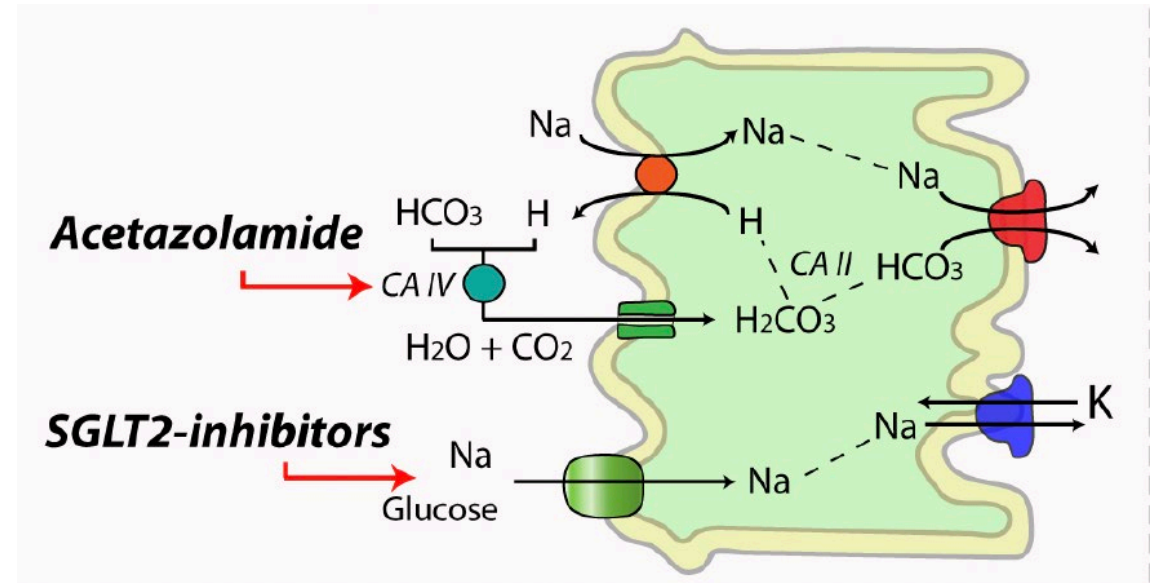
NEFRON

- * Complexe structuur
- * Dynamische autoregulatie
 - glomerulaire druk
 - tubulaire Na-reabsorptie

Normaal...

Bij hartfalen...!

Bij lisdiuretica...!!



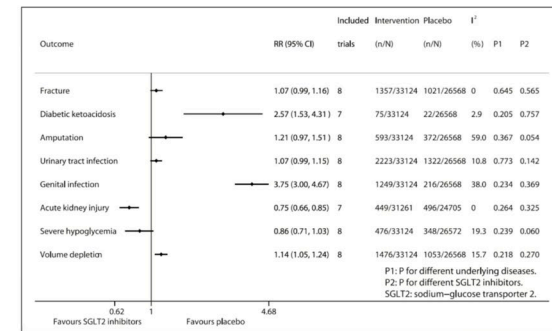
SGLT-2-inhibitoren

- Proximale tubulus
 - => Groot effect
- Natriurese en glucosurie
 - => Dubbel effect
- Zonder K / H
 - => Neutraal effect
- Afname activatie RAAS...

Nevenwerkingen volgens relevantie

- Meest frequente
 - UroGenitale infecties (glucosurie)
- Meest gevreesde
 - Diabetische keto-acidose
- Laag risico op hypovolemie
 - Compensatie
- Laag risico op hypoglycemie
 - Compensatie
 - Enkel bij DM

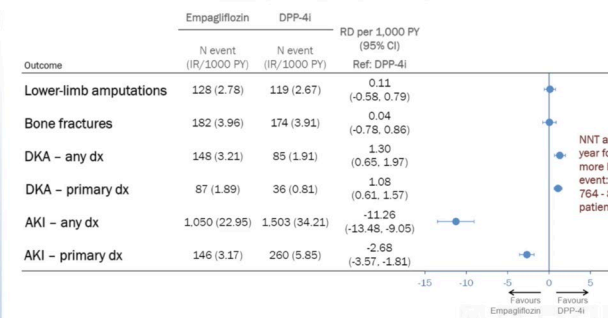
A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors



Diabetes and Vascular Disease (Review), 18(2), 14791641211011016



Incidence rate differences per 1,000 person-years



Mean follow-up: 7.8 months

2021 Harvard / Brigham Division of Pharmacoepidemiology

PROMISE

ePoster ADA 2021

Voorzorgen

- UroGenitale infecties
 - Zelfhygiene
- Diabetische Keto-acidose
 - Bij diabetes
 - Verbod bij type I (Absolute insulinedeficientie)
 - Voorzichtig bij type II op insuline (Relatieve insulinedeficientie)
 - Pas op bij het verminderen van insuline bij opstarten van SGLT-2-i (maximaal 20%)
 - Pas op bij intercurrente ziekte ⇔ verhoogde nood aan insuline

Voordelen tov neurohormonale blokkers en diuretica

- Niet de typische problemen lisdiuretica en neurohormonale blokkers
- Niet optitreren
- Over het hele spectrum van hartfalen (HFrEF – HFmrEF – HFpEF) !
- Het helpt de huisarts
 - ambulante patienten uit het ziekenhuis houden

Dosering

- Dapagliflozine = Forxiga = 10 mg
- Empagliflozine = Jardiance = 10 mg

Terugbetaling voor hartfalen

- LVEF < 40% = terugbetaling vanaf 1 – 2 – 22 (eerst forxiga)
- LVEF > 40% = terugbetaling vanaf 1 – 4 – 23 (eerst jardiance)
- Door cardioloog (volgens LVEF)

Wie – wat – waar?

SGLT2-inhibitoren bij hartfalen

- Hartfalen - NYHA II-IV
- Niet bij type I diabetes en VG van diabetische keto-acidose (DKA)
- Voorzichtig bij
 - eGFR < 30 (20) ml/min/1,73m²
 - Type II diabetes op insuline
 - Recidiverende genitale infecties
- Raad voor de patient:
 - Zelfhygiene
 - SGLT2 stoppen bij vasten / operatie

DUS

- HF opnames verminderen is belangrijk
- Decongestie is het doel
- Euvolemie is moeilijk in te schatten
- Lisdiuretica zijn potentieel schadelijk
- HFpEffers hebben pech

EN

- SGLT2-inhibitoren zijn eenvoudiger
- SGLT2-inhibitoren zijn fysiologischer
- SGLT2-inhibitoren verminderen HF opnames en beschermen de nier
- Ze werken over het hele spectrum van hartfalen

Nu binnen bereik / Later in de Guidelines

