

Indicatie

Symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie (1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Sacubitril/valsartan wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie (HFrEF) bij ouderen wegens aangetoonde effectiviteit, gunstig bijwerkingenprofiel, gebruiksgemak en ervaring bij ouderen. Wel dient rekening gehouden te worden met toename van hypotensie in vergelijking met een angiotensine-II-antagonist zonder toevoeging van sacubitril en met een relatief groot interactiepotentieel met name i.c.m. andere middelen die de nierfunctie kunnen verminderen of het kalium kunnen verhogen of i.c.m. renaal geklaarde middelen met een smalle therapeutische breedte.

Dosering:

Aanvankelijk 1 tablet 49/51 mg 2x per dag, na 2-4 weken verdubbelen tot 1 tablet 97/103 mg 2x per dag. Indien niet eerder een ACE-remmer (ACEi) of angiotensine-II-antagonist (ARB) is gebruikt of in een lage dosering wordt gebruikt en bij een systolische bloeddruk van 100-110 mmHg aanvankelijk 1 tablet 24/26 mg 2x per dag, na 3-4 weken verdubbelen tot 1 tablet 49/51 mg 2x per dag, na 3-4 weken verdubbelen tot 1 tablet 97/103 mg 2x per dag.

De behandeling dient niet te worden gestart bij patiënten met een serum kalium niveau > 5,4 mmol/l of met een SBD < 100 mmHg. Bij een SBD 100-110 mmHg: overweeg een startdosis van 24 mg/26 mg tweemaal daags.

Gebruiksgemak:

Film-omhulde tabletten van 24/26 mg, 49/51 mg en 97/103 mg tweemaal daags. De tabletten mogen gebroken of fijngemalen worden.

Stoppen van de medicatie:

Als sacubitril/valsartan niet verdragen wordt, bijvoorbeeld als er een systolische bloeddruk (SBD) ≤ 95 mmHg, symptomatische hypotensie, hyperkaliëmie of nierinsufficiëntie optreedt, wordt aanpassing van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, tijdelijke dosisverlaging of stopzetting van behandeling aanbevolen.(1) Sacubitril/valsartan kan op indicatie (bijvoorbeeld in geval van kwetsbaarheid en het optreden van bijwerkingen of een gering geschatte resterende levensverwachting) gestopt worden, bij voorkeur na stapsgewijs afbouwen tot de laagste dosering (niet meer dan 1 antihypertensivum tegelijk).(20)

Ervaring: het aantal in RCT's bestudeerde ouderen is groot (>1000).

Effectiviteit:

Actiefgecontroleerde studies HFrEF

Subgroep analyse van de PARADIGM-HF studie toonde in ouderen ≥ 75 jaar met HFrEF dat sacubitril/valsartan (n=1563; 27% vrouw) niet significant verschilde van enalapril t.a.v. het gecombineerde primaire eindpunt (cardiovasculaire sterfte of

ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen) (HR 0,86; 95% CI 0,72-1,04), cardiovasculaire sterfte (HR 0,84; 95% CI 0,67-1,06), ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen (HR 0,85; 95% CI 0,66-1,09) en sterfte door alle oorzaken (HR 0,87; 95% CI 0,71-1,07).

Bij ouderen tussen 65 en 75 jaar was sacubitril-valsartan (n=1557; 23% vrouw) significant beter dan enalapril in het voorkomen van cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopname door hartfalen (HR 0,80; 95% CI 0,68-0,93), cardiovasculaire sterfte (HR 0,74; 95% CI 0,60-0,90) en sterfte door alle oorzaken (HR 0,81; 95% CI 0,68-0,97). Het risico op ziekenhuisopname door hartfalen verschilde niet tussen de sacubitril-valsartan en enalapril groepen (HR 0,86; 95% CI 0,70-1,06).

Een multicenter gerandomiseerde klinische studie bij HFrEF toonde geen significant verschil tussen sacubitril/valsartan (200 mg tweemaal daags; n=440; 51-71 jaar, gem 61 jaar; 26% vrouw) in vergelijking met enalapril (10 mg tweemaal daags; n=441; 54-72 jaar, gem 63 jaar; 30% vrouw) voor wat betreft de samengestelde klinische eindpunt (sterfte, ziekenhuis heropname i.v.m. hartfalen en samengestelde serieuze klinische events).

Retrospectieve cohortstudies

Er zijn een aantal retrospectieve cohortstudies naar sacubitril/valsartan bij hartfalen. Greene (7) liet zien dat sacubitril/valsartan in ouderen >75 jaar (n=1551; gem. 78 jaar; 41% vrouw) na 1 jaar niet geassocieerd was met een lager risico dan ACEi/ARB op het gecombineerde eindpunt sterfte door alle oorzaken of ziekenhuisopname voor hartfalen (HR 0,95; 95% CI 0,86-1,05; p=0,3). Wel was ≥ 75 jaar er sprake van een lager risico op sterfte door alle oorzaken (HR 0,78; 95% CI 0,67-0,91) maar niet voor 65-74 jaar (HR 0,9; 0,71-1,15).

Chen (9) liet zien dat er een significant voordeel was voor sacubitril/valsartan (n=384; 65 $\pm$ 15 jaar) ten opzichte van ACEi/ARB op het gecombineerde eindpunt sterfte door alle oorzaken of ziekenhuisopname voor hartfalen (HR 0,71; 95% CI 0,52-0,97; p=0,03) en dat dit effect met name gold voor <75 jaar (HR 0,57; 0,36-0,90), maar niet voor ouderen ≥ 75 jaar (HR 0,98; 0,65-1,48; p=0,09).

Hsieh (9) liet zien dat in patiënten met hartfalen (zowel gereduceerde als behouden ejectiefractie) sacubitril/valsartan (n=136; 73 $\pm$ 15 jaar; 44% vrouw) na 18 maanden geen significant verschil liet zien ten opzichte van valsartan in (cardiovasculaire) sterfte en/of ziekenhuisopname door hartfalen.

Bijwerkingen:

Hypotensie, nierfunctiestoornis en hyperkaliëmie zijn zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen.

Bij ouderen ≥ 75 jaar kwam hypotensie (18%) frequenter voor bij sacubitril/valsartan dan <75 jaar (13%). Bij ouderen ≥ 75 jaar leidden bijwerkingen vaker tot stoppen met sacubitril/valsartan (2,8%) dan <75 jaar (1,7%).(5)

Hyperkaliëmie kwam vaker voor bij sacubitril/valsartan (gem 61 jaar) dan bij enalapril en angio-oedeem minder vaak.(6) Bij ouderen ≥ 80 jaar kwam symptomatische hypotensie vaker voor gedurende 7 maanden sacubitril/valsartan vergeleken met <80 jaar.(16)

In vergelijking met ACEi/ARB was er gedurende 1-1,5 jaar geen verschil in effect van sacubitril/valsartan op de nierfunctie. Ten opzichte van historische controles was na 1 jaar sacubitril/valsartan gebruik de nierfunctie verbeterd bij <65 jaar (verandering tov baseline +9 ml/min/1,73 m²) en niet bij ≥65 jaar (verandering t.o.v. baseline -1 ml/min/1,73 m²).⁽¹⁵⁾

Interactiepotentieel:

Het interactiepotentieel is groot: 10-20 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen(-groepen).

Farmacokinetiek:

De blootstelling aan LBQ657 (de actieve metaboliet van sacubitril) en valsartan is bij een leeftijd ≥ 65 jaar verhoogd met respectievelijk 42% en 30% in vergelijking met jongere proefpersonen.

Uitgebreide tekst

Dosis

Aanvankelijk 1 tablet 49/51 mg 2x per dag, na 2-4 weken verdubbelen tot 1 tablet 97/103 mg 2x per dag; indien niet eerder een ACE-remmer of angiotensine-II-antagonist is gebruikt of in een lage dosering wordt gebruikt en bij een systolische bloeddruk van 100-110 mmHg aanvankelijk 1 tablet 24/26 mg 2x per dag, na 3-4 weken verdubbelen tot 1 tablet 49/51 mg 2x per dag, na 3-4 weken verdubbelen tot 1 tablet 97/103 mg 2x per dag.

De behandeling dient niet te worden gestart bij patiënten met een serum kalium niveau > 5,4 mmol/l of met een SBD < 100 mmHg. Bij een SBD 100-110 mmHg: overweeg een startdosis van 24 mg/26 mg tweemaal daags.

Gebruiksgemak:

Film omhulde tabletten van 24/26 mg, 49/51 mg en 97/103 mg tweemaal daags. De tabletten mogen gebroken of fijngemalen worden (de filmomhulling is alleen ter maskering van smaak, de kleur geeft onderscheid in sterkte).

Innemen onafhankelijk van een maaltijd en met een glas water.⁽¹⁾

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Bij oudere patiënten dient de dosis in overeenstemming te zijn met de nierfunctie.⁽¹⁾

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Nee

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij een licht verminderde nierfunctie [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m²:

Dosis aanpassing niet noodzakelijk.

Bij een matig verminderde nierfunctie (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²):

Startdosis van 24 mg/26 mg tweemaal daags moet overwogen worden

Ernstig verminderde nierfunctie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²):

Een startdosis van 24 mg/26 mg tweemaal daags wordt aanbevolen; i.v.m. zeer beperkte klinische ervaring met voorzichtigheid gebruiken.

Eindstadium nierfalen:

Niet aanbevolen.(1)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Sacubitril/Valsartan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, galcirrose en bij patiënten met cholestase (Child-Pugh-klasse C). Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) of met ASAT/ALAT-waardes meer dan tweemaal de bovengrens van het normale bereik is beperkte klinische ervaring; de aanbevolen startdosering is 2 maal daags 24/26 mg; met voorzichtigheid gebruiken. Bij een licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse A) is dosisaanpassing niet vereist.(1)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Er bestaan film omhulde tabletten van 24/26 mg, 49/51 mg en 97/103 mg sacubitril/valsartan tweemaal daags. De tabletten mogen gebroken of fijngemalen worden.

Innemen onafhankelijk van een maaltijd en met een glas water.(1)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Sacubitril/valsartan kan op indicatie (kwetsbaarheid, bijwerkingen, gering geschatte resterende levensverwachting, systolische bloeddruk <130 en gebruik van >2 bloeddrukverlagers, diastolische bloeddruk <70) afgebouwd en gestopt worden.

Bij een gering geschatte resterende levensverwachting kan overwogen worden om te stoppen met bloeddrukverlagende medicatie. Een systolische bloeddruk van 160-190 mmHg zonder klachten lijkt bij een korte levensverwachting van <2 jaar acceptabel (20), hoewel er aanwijzingen zijn dat in patiënten in het verpleeghuis met een dementie het staken van anti-hypertensieve therapie geassocieerd is met slechtere uitkomsten dan het continueren ervan. (21)

Bouw stapsgewijs af onder monitoring van de bloeddruk en tekenen van hartfalen.(20)

Als patiënten verdraagbaarheidsproblemen (systolische bloeddruk [SBD] $\leq$ 95 mmHg, symptomatische hypotensie, hyperkaliëmie, nierinsufficiëntie) krijgen, wordt aanpassing van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, tijdelijke dosisverlaging of stopzetting van behandeling aanbevolen.(1)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

65-74 jaar: 1199 mannen en 358 vrouwen

$\geq$ 75 jaar: 1141 mannen en 422 vrouwen

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2021)

65-75 jaar: 6520 mannen en 2597 vrouwen.

≥75 jaar: 6916 mannen en 3052 vrouwen.

Sacubitril/Valsartan is sinds 2015 internationaal in de handel. (1)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

In de multinationale, multicenter PARADIGM-HF RCT bij hartfalen met gereduceerde ejectiefractie (HFrEF, o.a. NYHA klasse II of hoger, LVEF ≤35%) werd sacubitril-valsartan (200 mg tweemaal daags; n=4187; 64±12 jaar; 21% vrouw) op dubbelblinde wijze vergeleken met die van enalapril (10 mg tweemaal daags; n=4212; 64±11 jaar; 23% vrouw).(4) Na een follow-up van 27 weken was sacubitril-valsartan significant effectiever dan enalapril t.a.v. de kans op cardiovasculaire sterfte en/of ziekenhuisopname door hartfalen (het primaire eindpunt; HR 0,8; 0,73-0,87; P<0,001). Sterfte door alle oorzaken was significant lager voor sacubitril-valsartan dan voor enalapril. Dit verschil werd met name gezien <75 jaar, ≥75 jaar was er geen significant verschil. Ook was er geen sekseverschil op het primaire eindpunt.

Bij sacubitril-valsartan overleden 711 patiënten (17%) en bij enalapril 835 (19,8%); de kans op overlijden door iedere oorzaak (hazard ratio of HR) voor sacubitril-valsartan ten opzichte van enalapril was 0,84 (95% CI 0,76-0,93; P<0,001). Hiervan overleden respectievelijk 558 (13,3%) en 693 (16,5%) door cardiovasculaire oorzaak (HR, 0,80; 95% CI, 0,71-0,89; P<0,001).

In de volgende subgroepen had sacubitril-valsartan een significant lagere kans dan enalapril op het gecombineerde eindpunt sterfte door alle oorzaken en ziekenhuisopname door hartfalen: leeftijd <75 jaar, mannen, blanke huidskleur, NYHA klasse I en II en bij eerder gebruik van een ACE remmer.

Jhund et al (5) rapporteerden de resultaten van subgroep analyse van de PARADIGM-HF studie gebaseerd op leeftijd. Zij verdeelden de deelnemers in 4 leeftijd categorieën (<55 jaar n=1624; 55-64 jaar n=2655, 65-74 jaar n=1557 en ≥75 jaar n=1563). Het percentage vrouwen was hoger in de leeftijdsgroep ≥75 jaar (27%) in vergelijking met de andere leeftijdsgroepen (19% tot 23%). Bij ouderen ≥75 jaar bleek er geen verschil te zijn in de effectiviteit van sacubitril-valsartan vergeleken met enalapril in het gecombineerde primaire eindpunt (cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen) HR 0,86 (95% CI 0,72-1,04), cardiovasculaire sterfte (HR 0,84; 95% CI 0,67-1,06), ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen (HR 0,85; 95% CI 0,66-1,09) en sterfte door alle oorzaken (HR 0,87; 95% CI 0,71-1,07). Bij ouderen tussen 65 en 75 jaar was sacubitril-valsartan significant beter dan enalapril in het voorkomen van cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopname door hartfalen (HR 0,80; 95% CI 0,68-0,93), cardiovasculaire sterfte (HR 0,74; 95% CI 0,60-0,90) en sterfte door alle oorzaken (HR 0,81; 95% CI 0,68-0,97). Het risico op ziekenhuisopname door hartfalen verschilde niet tussen de sacubitril-valsartan en enalapril groepen (HR 0,86; 95% CI 0,70-1,06).

In een multicenter gerandomiseerde klinische studie (6) bij acuut gedecompenseerd hartfalen met gereduceerde ejectiefractie (≤40%) en een N-terminaal pro-B-type natriuretisch peptide (NT-pro BNP) concentratie ≥1600 pg/mL of een B-type natriuretisch peptide (BNP) concentratie ≥400 pg/mL en tekenen van vochtophoping werd na hemodynamische stabilisatie sacubitril/valsartan (doeldosering 200 mg

tweemaal daags; n=440; 51-71 jaar, gem 61 jaar; 26% vrouw) vergeleken met enalapril (doeldosering 10 mg tweemaal daags; n=441; 54-72 jaar, gem 63 jaar; 30% vrouw). Het primaire eindpunt was de gemiddelde verandering van de NT-pro BNP concentratie na 4 en 8 weken. De concentratie NT-pro BNP nam af in beide behandelgroepen, maar de afname was significant groter voor sacubitril-valsartan (-46,7% na 1 week) dan voor enalapril (-25,3% na 1 week); het relatieve reductie was 0,71 (95% CI 0,63-0,81; $p < 0,001$). Tot week 8 was er sprake van een verdere geleidelijke afname voor beide middelen, maar het verschil bleef gelijk. Het effect op NT-pro BNP was vergelijkbaar in de subgroepen < 65 jaar t.o.v. ≥ 65 jaar.

De samengestelde klinische events waren vergelijkbaar in beide groepen: sacubitril/valsartan 56,6% en enalapril 59,9% (HR 0,93; 0,78-1,10), waarvan sterfte resp. 2,3 en 3,4% (HR 0,66; 0,3-1,48), heropname ziekenhuis i.v.m. hartfalen resp. 8 en 13,8% (HR 0,56; 0,37-0,84). Samengestelde serieuze klinische events resp. 9,3% versus 16,8% (HR 0,54; 0,37-0,79). Het troponine was significant lager voor sacubitril/valsartan ten opzichte van enalapril resp. -36,6% en -25,2% (HR 0,85; 0,77-0,94). De verandering in BNP concentratie was niet significant verschillend (HR 1,07; 0,92-1,23).

Retrospectieve cohortstudies hartfalen met gereduceerde ejectiefractie

In een retrospectieve cohort studie naar het effect van sacubitril/valsartan in ouderen ≥ 65 jaar met hartfalen werd gebruik gemaakt van gegevens uit het Get With The Guidelines Heart Failure register.⁽⁷⁾ In totaal werden tussen oktober 2015 en december 2018 1551 (10,9%) HFrEF-patiënten ontslagen uit het ziekenhuis met sacubitril/valsartan als medicatie (72-84 jaar, gem. 78 jaar; 41% vrouw), 7857 (62%) had bij ontslag uit het ziekenhuis een ACEi/ARB (71-85 jaar, gem. 78 jaar; 41% vrouw). Na inverse probability weighing (IPW) was sacubitril/valsartan in het eerste jaar geassocieerd met een lagere sterfte door alle oorzaken (HR 0,82; 95% CI 0,72-0,94; $p = 0,004$) ten opzichte van ACEi/ARB. Deze associatie gold met name voor ouderen ≥ 75 jaar HR 0,78 (0,67-0,91) maar niet voor de leeftijdsgroep 65-74 jaar HR 0,9 (0,71-1,15), P-interactie 0,32.

Sacubitril/valsartan was niet geassocieerd met een lagere ziekenhuis opname door alle oorzaken (HR 0,97; 95% CI 0,89-1,07; $p = 0,55$), gecombineerde eindpunt sterfte door alle oorzaken of ziekenhuisopname voor hartfalen (HR 0,95; 95% CI 0,86-1,05; $p = 0,3$) en ziekenhuisopname voor hartfalen (HR 1,04; 95% CI 0,91-1,18; $p = 0,59$).

In een retrospectieve cohort studie ⁽⁹⁾ werd in patiënten met hartfalen (zowel met behouden als met gereduceerde ejectiefractie) onderzocht wat het klinisch effect was van sacubitril-valsartan ($n = 136$; 73 ± 15 jaar; 66% man) in vergelijking met valsartan alleen ($n = 137$; gem. 73 ± 15 jaar; 66% man). Na 18 maanden was de cardiovasculaire sterfte en/of ziekenhuisopname door hartfalen 29 (21,2%) voor sacubitril/valsartan ten opzichte van 30 (22%) voor valsartan. De sterfte door alle oorzaken was 5 (3,7%) voor sacubitril/valsartan ten opzichte van 16 (11,7%) voor valsartan alleen. Er werd geen subgroep analyse gerapporteerd voor 75-plussers.

In een retrospectieve cohort studie (gebruik makend van de Chan Gung Research database) naar patiënten met HFrEF werd sacubitril/valsartan ($n = 384$; 65 ± 15 jaar) vergeleken met ACEi/ARB ($n = 3276$; 67 ± 16 jaar).⁽⁹⁾ Na inverse probability weighing (IPW) was dit 3276 voor sacubitril/valsartan en 3645 voor ACEi/ARB ⁽⁹⁾.

Na 6 maanden was er geen significant verschil in het samengestelde eindpunt van ziekenhuisopname voor hartfalen en sterfte door alle oorzaken voor sacubitril/valsartan ten opzichte van ACEi/ARB (HR 0,78; 0,55-1,12; p=0,18). Na 11,8 maanden was verschil wel significant: 22,9% voor sacubitril/valsartan en 32,6% voor ACEi/ARB (HR 0,71; 95% CI 0,52-0,97; p=0,03).

Subgroep analyse liet zien dat sacubitril/valsartan in de leeftijdsgroep <75 jaar significant beter scoorde dan ACEi/ARB voor het gecombineerde eindpunt hernieuwde ziekenhuisopname voor hartfalen en sterfte door alle oorzaken (HR 0,57; 0,36-0,90). Echter, voor ouderen ≥75 jaar had sacubitril/valsartan geen significant voordeel boven ACEi/ARB (HR 0,98; 0,65-1,48); P-interactie was echter 0,09, wat betekent dat er sprake was van interactie. Sacubitril/valsartan gaf significant betere uitkomsten dan ACEi/ARB bij een BMI <27 was (HR 0,59; 0,41-0,84), p-interactie 0,05 en bij een percutane coronaire interventie (HR 0,26; 0,09-0,73), p-interactie 0,04.

Voorspelling 5-jaars overleving in HFrEF patiënten op basis van cohort data modellering

In een retrospectieve cohort studie, gecombineerd met model simulatie, werd de 5-jaars overleving in ouderen ≥65 jaar HFrEF onderzocht, gebruik makend van gegevens uit de Medicare database, een ziekenfonds voor 65+ in de Verenigde Staten.(8) De associatie tussen sacubitril/valsartan gebruik bij ontslag uit het ziekenhuis na HFrEF en de klinische uitkomsten (sterfte door alle oorzaken en heropname in het ziekenhuis) werd vergeleken met ACEi/ARB gebruik.

Tussen 2016 en 2018 werden in totaal 3164 HFrEF patiënten ontslagen uit het ziekenhuis met sacubitril/valsartan als medicatie (65-74: 36,5%; 75-84: 45,4%; 85+: 18,1%; 37% vrouw). 42740 HFrEF patiënten hadden bij ontslag uit het ziekenhuis een ACEi of ARB (65-74: 30,3%; 75-84: 41%; 85+: 28,7%; 49,3% vrouw). Na inverse probability weighting (IPW) 45346 HFrEF patiënten met sacubitril/valsartan (65-74: 31,5%; 75-84: 41,3%; 85+: 27,2%; 47,8% vrouw) en 45346 HFrEF patiënten met ACEi/ARB (65-74: 30,7%; 75-84: 41,3%; 85+: 28%; 48,5% vrouw). Patiënten met eindstadium nierfalen, hyperkaliëmie, hypotensie en een voorgeschiedenis van allergie of angio-oedeem werden uitgesloten.

Voor het bepalen van de referentiewaarde voor sterfte door alle oorzaken of heropname in het ziekenhuis door hartfalen werd gekeken naar HFrEF patiënten die na ontslag uit het ziekenhuis zowel niet met sacubitril/valsartan als niet met ACEi/ARB werden behandeld (n=59667).

Om de risico reductie van ACEi/ARB te schatten werd gebruik gemaakt van de hazard ratio's (HR's) uit de placebogecontroleerde klinische studie SOLVD en deze werden toegepast op de referentiewaarden uit de Medicare database. Om de risicoreductie van sacubitril/valsartan ten opzichte van ACEi/ARB te schatten werd gebruik gemaakt van de risico reducties uit de PIONEER-HF en PARADIGM-HF klinische studies voor resp. de eerste 2 maanden en de periode daarna.

Met behulp van gegevens uit het Medicare systeem werd een schatting gemaakt van leeftijds- en medicijn-specifiek stoppen met medicatie.

Er is bij deze studie vanuit gegaan dat in patiënten met HFrEF de waarschijnlijkheid op een niet-cardiovasculair gerelateerde sterfte toeneemt met de leeftijd en de schatting van de waarschijnlijkheid op cardiovasculaire versus non-cardiovasculaire sterfte per leeftijdsgroep is hierop aangepast.

HFrEF patiënten die behandeld werden met sacubitril/valsartan hebben na modellering een geschatte levensverwachting van 41,6 maanden (95% CI 41,2-42) vergeleken met 40,8 maanden (95% CI 40,4-41,2) voor ACEi/ARB (p=0,008). Het absolute verschil is

+0,8 maanden (95% CI 0,8-0,81) en een relatief verschil van +1,97% (95% CI 1,94-2,01) ten gunste van sacubitril/valsartan. De leeftijdsverdeling was als volgt: 66-74 jaar: absoluut voordeel +0,8 maanden (95% CI 0,79-0,82) en relatief voordeel +1,74% (95% CI 1,7-1,78); 75-84 jaar: absoluut voordeel +0,75 maanden (95% CI 0,74-0,76) en relatief voordeel +1,7% (95% CI 1,66-1,73) en 85+ jaar: absoluut voordeel +1,1 maand (95% CI 1,09-1,11) en relatief voordeel 2,93% (95% CI 2,88-2,99).

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

De NNT voor het primaire eindpunt over 27 maanden was 21.(11) Voor patiënten met diabetes mellitus (DM) en HFrEF in de PARADIGM-HF studie (n=2907; gem. 65 jaar; 21% vrouw) was de 1-jaars NNT ten opzichte van enalapril 57 (31-433) voor het primaire eindpunt.(12). Voor patiënten zonder DM in de PARADIGM-HF studie (n=2158; gem. 62 jaar; 22% vrouw) was de 1-jaars NNT ten opzichte van enalapril 33 (24-62) voor het primaire eindpunt.(13)

De 5-jaars NNT voor ouderen ≥ 75 jaar in HFrEF werd berekend ten opzichte van enalapril: NNT 14 (primaire eindpunt), NNT 16 (cardiovasculaire sterfte) en NNT 18 (sterfte door alle oorzaken). Voor het totale cohort was dit resp. 14, 19 en 21.(10) Uit de modelleringsstudie van Gilstrap et.al. (8) was een 5-jaars NNT=72 gedestilleerd (aantal patiënten dat gedurende 5 jaar behandeld moet worden om 1 leven te redden). Per leeftijdscategorie: 66-74 jaar: NNT=84, 76-84 jaar NNT=77 en 85+ NNT=67.

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Analyse van gegevens uit de PARADIGM-HF studie laten een tijd tot effect zien van 28 dagen.(14)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Bij ouderen ≥ 75 jaar was sacubitril-valsartan niet effectiever dan enalapril op alle eindpunten. Bij ouderen tussen 65 en 75 jaar was sacubitril-valsartan significant beter in het voorkomen van cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopname door hartfalen (HR 0,80; 95% CI 0,68-0,93), cardiovasculaire sterfte (HR 0,74; 95% CI 0,60-0,90) en sterfte door alle oorzaken (HR 0,81; 95% CI 0,68-0,97), maar niet ziekenhuisopname door hartfalen (HR 0,86; 95% CI 0,70-1,06).(5)

In de cohort studie van Greene et al.(7) was sacubitril/valsartan in het eerste jaar na ziekenhuisopname voor HFrEF geassocieerd met een lagere sterfte door alle oorzaken voor ouderen ≥ 75 jaar (HR 0,78; 0,67-0,91) maar niet voor de leeftijdsgroep 65-74 jaar (HR 0,9; 0,71-1,15), dit verschil was echter niet significant (P-interactie 0,32).

In de cohortstudie van Chen et al. (9) was sacubitril/valsartan in de leeftijdsgroep < 75 jaar geassocieerd met een significant voordeel op het gecombineerde eindpunt hernieuwde ziekenhuisopname voor hartfalen en sterfte door alle oorzaken in vergelijking met ACEI/ARB gebruik (HR 0,57; 0,36-0,9). Echter, voor ouderen ≥ 75 jaar had sacubitril/valsartan geen significant voordeel boven ACEI/ARB (HR 0,98; 0,65-1,48); P-waarde voor interactie was echter 0,09, wat betekent dat er sprake was van interactie.

In een modelleringsstudie (8) werd gevonden dat het absolute voordeel in levensverwachting over een periode van 5 jaar voor de leeftijd 66-74 jaar +0,8 maand, voor de leeftijd van 75-84 jaar +0,75 jaar en voor de leeftijd 85+ jaar een absoluut voordeel van 1,1 maand.

Bijwerkingen en veiligheid

In een multinationale multicenter dubbelblinde klinische studie (PARADIGM-HF) werd in patiënten met hartfalen met gereduceerde ejectie fractie (HFREF) gedurende 27 weken het effect van angiotensine receptor-nepriylsine inhibitor LCZ696 (sacubitril-valsartan; 200 mg tweemaal daags) vergeleken met enalapril (10 mg tweemaal daags).(4)

Uit de subgroep analyse door Jhund et al. (5) kwam naar voren dat bij volwassenen <55 jaar en bij ouderen ≥75 jaar hypotensie vaker voorkwam bij sacubitril-valsartan (resp. 11,9 en 17,7%) dan door enalapril (resp. 7,6 en 11,9%). Ernstige hypotensie met een SBD <90 mmHg kwam vaker voor bij sacubitril-valsartan (2,9%) dan bij enalapril (1,8%), maar was minder leeftijdsafhankelijk. Bij ouderen ≥75 jaar was hypotensie vaker aanleiding voor stoppen met de behandeling dan bij volwassenen <55 jaar (resp. 1,8 en 1,3%). Bij ouderen ≥75 jaar gaf sacubitril-valsartan minder frequent nierproblemen dan enalapril (serum creatinine ≥2,5 mmol/L in resp. 4,2% en 5,9%). Bij ouderen ≥75 jaar kwam hyperkaliëmie minder frequent voor bij sacubitril-valsartan dan bij enalapril (resp. 17,7% en 19,5%), hoest kwam minder frequent voor bij sacubitril-valsartan ≥75 jaar in vergelijking met enalapril (resp. 9,8% en 12,7%). Bij enalapril was dit relatief vaker aanleiding om te stoppen met de behandeling (0,6%) dan bij sacubitril-valsartan (0,1%).

Sacubitril/valsartan in ouderen ≥75 jaar was vaker geassocieerd met symptomatische hypotensie dan in ouderen <75 jaar (resp. 18 en 13%), stoppen met medicatie (resp. 1,8 en 0,6%), serum kalium >5,5 mmol/L (resp. 4,2 en 3%), hyperkaliëmie (resp. 18 en 16%), maar minder met hoest (resp. 9,8 en 12,6%).

In een observationele follow-up studie naar HFREF werd het effect van sacubitril/valsartan (n=54; 66±12 jaar) op de nierfunctie vergeleken met historische controles (n=30; 65±11 jaar).(15) De geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) bij aanvang was lager voor ouderen ≥65 jaar in vergelijking met <65 jaar (40 ±15 vs 71 ±17 ml/min/1,73 m²; p < 0.001). Na 12 maanden was de eGFR 65,6 voor sacubitril/valsartan en 55,8 voor de historische controles (p-interaction < 0.001) de verbetering was met name bij <65 jaar (verandering tov baseline +9 ml/min/1,73 m²) en niet bij ≥65 jaar (verandering tov baseline -1 ml/min/1,73 m²).

In een multicenter gerandomiseerde klinische studie bij patiënten met acuut gedecompenseerd hartfalen met gereduceerde ejectiefractie na hemodynamische stabilisatie werd sacubitril/valsartan (doeldosering 200 mg tweemaal daags; n=440; 51-71 jaar, gem 61 jaar; 26% vrouw) vergeleken met enalapril (doeldosering 10 mg tweemaal daags; n=441; 54-72 jaar, gem 63 jaar; 30% vrouw).(6) Verslechterende nierfunctie kwam voor bij resp. 14% vs. 15% (RR 0,93; 0,67-1,28), hyperkaliëmie 12% vs. 9% (RR 1,25; 0,84-1,84), symptomatisch hypotensie 15 vs. 13% (RR 1,18; 0,85-1,64) en angio-oedeem 0,2 vs. 1,4% (RR 0,17; 0,02-1,38). Er waren bij vooraf vastgestelde subgroep analyses geen significante verschillen in het percentage nierinsufficiëntie, hyperkaliëmie en symptomatische hypotensie tussen de groepen lager en hoger dan 65 jaar.

In een prospectieve register studie bij patiënten met HFREF werd sacubitril/valsartan vergeleken in 3 verschillende leeftijdscategorieën: <70 jaar (n=222; 28% vrouw), 70-79 jaar (n=140; 30% vrouw) en ≥80 jaar (n=65; 46% vrouw), p=0,144. Exclusie criterium was start van Sacubitril/valsartan tijdens ziekenhuisopname.(16) De gemiddelde

follow-up was 7 maanden. Symptomatische hypotensie kwam vaker voor ≥ 80 jaar dan < 70 en 70-79 jaar: resp. 33%, 25,6% en 19,8% ($p=0,17$). Stoppen van medicatie kwam vaker voor in jongere patiënten (resp. 14,4%, 10% en 4,6%; $p=0,05$) en was gerelateerd aan bijwerkingen (OR 5,2; 95% CI 2,1-12,9; $p<0,001$) en een slechte prognose (HR 13,5; 95% CI 3,2-56,1; $p<0,001$). Het is echter onduidelijk of dit werkelijk een leeftijdseffect is, omdat vrouwen over gerepresenteerd waren in de oudere groep en ouderen ≥ 70 jaar gemiddeld een lagere dosis (24/26 mg b.d.) kregen dan ouderen < 70 jaar (49/51 mg 2dd), zowel als startdosis ($p=0,056$) als de finale dosis ($p=0,005$).

In een retrospectieve cohort studie (9) bij patiënten met hartfalen (zowel met behouden als met gereduceerde ejectiefraction) werd sacubitril-valsartan ($n=136$; 73 ± 15 jaar; 66% man) vergeleken met valsartan ($n=137$; gem. 73 ± 15 jaar; 66% man). De nierfunctie was vergelijkbaar aan de start van het onderzoek (71 ± 25 mL/min/1,73 m²). Na 18 maanden follow-up was er in beide groepen een significante achteruitgang van de eGFR (naar respectievelijk 69 en 64 mL/min/1,73 m²; $p<0,01$), die significant hoger bleef voor sacubitril/valsartan in vergelijking met valsartan (+7,2; 2,9-11,5; $p<0,001$). Dit effect van sacubitril/valsartan werd vooral gemeten bij een behouden ejectiefraction (LVEF $\geq 40\%$) waar de eGFR van sacubitril/valsartan hoger was dan bij valsartan: +8,2 (95% CI: 3,8-12,6) mL/min/1.72 m²; $P<0.01$). In patiënten met een gereduceerde ejectiefraction (LVEF $< 40\%$), was het verschil in eGFR tussen sacubitril/valsartan en valsartan niet significant. Geconcludeerd wordt dat sacubitril/valsartan met name in de groep met behouden ejectiefraction een bescherming van de nieren geeft, maar niet in de groep met een gereduceerde ejectiefraction.

In een retrospectieve cohort studie naar patiënten met HFrEF werd sacubitril/valsartan ($n=384$; 65 ± 15 jaar) vergeleken met ACEi/ARB ($n=3276$; 67 ± 16 jaar). (9)
Het risico van verslechtering van de nierfunctie, een afname in eGFR $> 50\%$ vanaf baseline, verergering naar eindstadium nierfalen, toename van creatinine van ≥ 2.5 mg/dL of ≥ 3 mg/dL en ernstige hyperkaliëmie verschilde niet significant tussen sacubitril/valsartan en ACEi/ARB. Het risico van verslechterende nierfunctie en progressie naar eindstadium nierfalen was vergelijkbaar voor subgroepen met chronisch nierfalen (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) en zonder chronisch nierfalen (eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²) (P-interactie = 0.53 and 0.49, respectievelijk)

Vaak (1-10%) en zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen:

Zeervak (> 10%): hypotensie (SBD < 90 mmHg). Verminderde nierfunctie.

Hyperkaliëmie; waarbij bij ca. 20% van de patiënten een serumkalium > 5,4 mmol/l wordt gevonden.

Vaak (1-10%): orthostatiese hypotensie. (Draai-)duizeligheid, hoofdpijn, syncope. Hoesten. Diarree, misselijkheid, gastritis. (Acuut) nierfalen. Vermoeidheid, asthenie. Anemie, hypokaliëmie, hypoglykemie. (2)

Ervaart uw patiënt een vermoedelijke bijwerking? Meld dit dan bij bijwerkingencentrum Lareb via <https://meldformulier.lareb.nl/>

Bijwerkingen EudraVigilance (Europees bijwerkingencentrum van het European Medicines Agency)):

Gemelde bijwerkingen bij ouderen vanaf 75 jaar met een relatieve Odd's ratio (ROR) $\geq 1,5$ (puntschatter) versus mensen <75 , ondergrens betrouwbaarheidsinterval ≥ 1 en minimaal aantal meldingen van 10:

duizeligheid, dysfagie, bewustzijnsverlies, shock, aortaklep insufficiëntie, aortaklep stenose, aritmie, mitralisklepinsufficiëntie, myocardischemie, sinusknopdisfunctie.

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Nee

Anticholinerge effecten: geen.

Delier: zelden (0,01-0,1%): hallucinaties (incl. auditieve en visuele hallucinaties).

Duizeligheid: vaak (1-10%)

Valneiging en/of motorische functie: vaak (1-10%) flauwvallen.

Sedatieve effecten: vaak (1-10%): vermoeidheid, asthenie, anemie; zelden (0,01-0,1%): slaapstoornissen.

Orthostatische effecten: zeer vaak ($>10\%$): hypotensie; vaak (1-10%) orthostatische hypotensie.(1,2)

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%) diarree, misselijkheid, gastritis, hypoglycemie.

Hemostase: nee

Cardiovasculaire bijwerkingen: zeer vaak ($>10\%$): hyperkaliëmie, waarbij bij ca. 20% van de patiënten een serumkalium $> 5,4$ mmol/l wordt gevonden; vaak (1-10%): hypokaliëmie.

Cognitie: zeer zelden ($<0,01\%$): paranoia.

Invloed op rijvaardigheid: gering.(1)

Intoleranties en/of allergieën: vaak (1-10%): hoesten; soms (0,1-1%): overgevoeligheid zoals jeuk, huiduitslag, angio-oedeem.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Er zijn geen veiligheidsstudies bij ouderen gepland.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Contra-indicatie in verband met interactie

Het gelijktijdig gebruik met ACE-remmers is gecontra-indiceerd, omdat gelijktijdige remming van neprilysine (NEP) en ACE het risico van angio-oedeem kan verhogen. Sacubitril/valsartan mag pas 36 uur na het innemen van de laatste dosis van de behandeling met een ACE-remmer worden gestart. De behandeling met een ACE-remmer mag pas 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart.

Sacubitril/valsartan bevat valsartan en moet daarom niet gelijktijdig met een ander ARB-bevattend geneesmiddel worden toegediend.

Bij diabetespatiënten of een verminderde nierfunctie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) is het gebruik in combinatie met aliskiren gecontra-indiceerd.

Verhoging van het bijwerkingenpotentieel van sacubitril-valsartan

Bij niet-diabetes patiënten wordt de combinatie met aliskiren ontraden in verband met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen).

Bij oudere patiënten, patiënten met volumedepletie (inclusief patiënten op een behandeling met diuretica) of patiënten met een verstoorde nierfunctie kan het gelijktijdige gebruik met NSAID's (inclusief COX2-remmers) leiden tot een verhoogd risico op een verslechtering van de nierfunctie. Om die reden wordt de controle van de nierfunctie aanbevolen wanneer de behandeling wordt gestart of veranderd.

Gelijktijdig gebruik met kalium sparende diuretica (triamtereën, amiloride), mineralocorticoïd receptorantagonisten (bijv. spironolacton, eplerenon), kaliumsupplementen, zoutvervangers met kalium of andere stoffen (zoals heparine) kan leiden tot verhoogde serumkaliumconcentraties en verhoogde serumcreatinineconcentraties. Controle van kalium in het serum wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik met deze middelen. Volgens de STOP NL criteria is controle van de serum kalium concentratie minimaal 1x per halfjaar gewenst. (3)

Bij gelijktijdig gebruik met nitroglycerine gaf een verschil van 5 hartslagen per minuut vergeleken met de toediening van alleen nitroglycerine. Een vergelijkbaar effect op de hartslag kan zich voordoen als sacubitril/valsartan gelijktijdig wordt toegediend met sublinguale, orale of transdermale nitraten. Over het algemeen is geen dosisaanpassing nodig.

Versterking van het effect van sacubitril-valsartan

Toevoeging van een enkele dosis sildenafil aan sacubitril/valsartan bij steady state bij patiënten met hypertensie ging gepaard met een significant grotere bloeddrukverlaging in vergelijking met de toediening van alleen sacubitril/valsartan. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer sildenafil of een andere PDE-5-remmer wordt gestart bij patiënten die worden behandeld met sacubitril/valsartan.

Gecombineerd gebruik met NSAID's kan het antihypertensief effect van valsartan verminderen.

Toename concentratie

Omkeerbare stijgingen in de serumlithiumspiegels en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdig gebruik van lithium met ACE-remmers of angiotensine II-receptorantagonisten, waaronder sacubitril/valsartan. Daarom wordt deze combinatie niet aanbevolen. Als de combinatie nodig blijkt te zijn, wordt nauwkeurige controle van serumlithiumniveaus aanbevolen. Als ook een diureticum wordt gebruikt, kan het risico op lithiumtoxiciteit mogelijk verder worden verhoogd.

De actieve metabolieten van sacubitril (LBQ657) en valsartan zijn substraten voor OATP1B1, OATP1B3, OAT1 en OAT3; valsartan is ook een MRP2-substraat. Gelijktijdige toediening met remmers van OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (bijv. rifampicine, ciclosporine), OAT1 (bijv. tenofovir, cidofovir) of MRP2 (bijv. ritonavir) kan de systemische blootstelling aan LBQ657 of valsartan verhogen. Passende voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het starten of stoppen van de gelijktijdige behandeling met dergelijke geneesmiddelen.

Verlaging concentratie

Gelijktijdige toediening met furosemide had geen effect op de farmacokinetiek van sacubitril/valsartan maar verminderde de C_{max} en de AUC van furosemide met respectievelijk 50% en 28%. Hoewel er geen relevante wijziging was van het urinevolume, was de uitscheiding van natrium in de urine binnen 4 uur en 24 uur na gelijktijdige toediening verminderd.

Gelijktijdige toediening met metformine verminderde zowel de C_{max} als de AUC van metformine met 23%. De klinische relevantie van deze resultaten is onbekend. Daarom moet de klinische status van patiënten die metformine krijgen, worden geëvalueerd als behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestart.

Het interactiepotentieel is groot: 10-20 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen (-groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Gestoorde leverfunctie, biliaire cirrose en cholestase.

Angio-oedeem in de voorgeschiedenis (al dan niet in verband met een ACE-remmer of een ARB).(2)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Combinatie van een neprilysine remmer (neutrale endopeptidase, NEP) en een angiotensine receptorblokker (ARB). Sacubitril is een prodrug en wordt na opname gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet LBQ657, een NEP-remmer. Door neprilysine remming worden verschillende natriuretische peptiden versterkt, die normaal door NEP worden afgebroken. Natriuretische peptiden activeren membraangebonden, aan guanylylcyclase gekoppelde, receptoren. Hierdoor stijgt de concentratie cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP). cGMP zorgt voor vaatverwijding, diurese en natriurese, stijging van de renale doorbloeding en glomerulaire filtratiesnelheid, remming van de renine- en aldosteron afgifte, verlaging van de sympathische activiteit en voor

antihypertrofische en antifibrotische effecten. Tegelijkertijd worden de effecten van angiotensine II op de bloeddruk, de bloeddoorstroming in de nieren, de proliferatie van gladde spiercellen en aldosteron afgifte geantagoniseerd door valsartan. Dit leidt onder andere tot vasodilatatie en een verminderde aldosteron secretie.(2)

Kinetiek: Valsartan in sacubitril/valsartan heeft een hogere biologische beschikbaarheid dan valsartan in andere tabletten: 26 mg, 51 mg en 103 mg valsartan in sacubitril/valsartan komt overeen met respectievelijk 40 mg, 80 mg en 160 mg valsartan in andere tabletformuleringen die op de markt zijn. De absolute orale biologische beschikbaarheid van sacubitril en valsartan wordt geschat op resp. meer dan 60% en 23%. De blootstelling aan LBQ657 en valsartan is bij een leeftijd ≥ 65 jaar verhoogd met respectievelijk 42% en 30% in vergelijking met jongere proefpersonen.(1) T_{max} is 1 uur (sacubitril) en 2 uur (valsartan en actieve metaboliet van sacubitril LBQ657), het verdelingsvolume is 1,5 l/kg (sacubitril) en 1,1 l/kg (valsartan).(2) Eiwitbinding 94-97% (sacubitril, LBQ657 en valsartan). Metabolisering van sacubitril door carboxylesterase 1b en 1c tot actieve metaboliet LBQ657; valsartan wordt ca. 20% omgezet in metabolieten. De eliminatie van valsartan is bi-exponentieel, vnl. onveranderd via feces (83%) en 13% via urine. Sacubitril 52-68% via urine vnl. als LBQ657 en 37-48% via feces (vnl. als LBQ657). LBQ657 en valsartan worden waarschijnlijk niet effectief door hemodialyse verwijderd. Eliminatiehalfwaardetijd 1,4 uur voor sacubitril, 11,5 uur voor LBQ657 en 9,9 uur voor valsartan.(2)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

De farmacokinetiek van één orale dosis valsartan (80 mg) werd onderzocht in gezonde oudere personen >65 jaar ($n=6$; gem 76 jaar) en vergeleken met jongere volwassenen ($n=6$; gem 23 jaar). De gemiddelde systemische blootstelling was significant hoger in ouderen in vergelijking met jongeren (AUC +52-70%). De variabiliteit was groter voor ouderen dan voor jongeren. Dit verschil werd veroorzaakt door 5 individuen (1 man en 4 vrouwen) waarbij de AUC 2x hoger was dan de rest van de groep. De hoogste AUC waarden werden gemeten in de 3 oudste deelnemers (88-89 jaar). The eliminatie halfwaardetijd ($T_{1/2}$) was 45% groter in ouderen (7,4 uur) dan in jonger volwassenen (5,1 uur). Deze verhoging van de eliminatiehalfwaardetijd in ouderen was sterker bij oudere vrouwen ($T_{1/2}$ 7,7 uur) in vergelijking met oudere mannen ($T_{1/2}$ 6,3 uur).(18) De farmacokinetiek van één orale dosis LCZ696, de actieve component van sacubitril (400 mg) werd onderzocht in gezonde oudere personen >65 jaar ($n=18$; gem 73 ± 4 jaar; 50% vrouw) en vergeleken met jongere volwassenen ($n=18$; gem 39 ± 5 jaar; 44% vrouw). De gemiddelde systemische blootstelling was significant hoger in ouderen in vergelijking met jongeren (AUC +42%). The eliminatie halfwaardetijd ($T_{1/2}$) was 30% groter in ouderen dan in jonger volwassenen. C_{max} was vergelijkbaar tussen de leeftijdsgroepen. Voor valsartan was de gemiddelde systemische blootstelling significant hoger in ouderen dan in jonger volwassenen (AUC_{inf} +30%) en C_{max} +24%. De eliminatiehalfwaardetijd was 3,35 uur langer in ouderen in vergelijking met jongeren. De farmacokinetische parameters waren vergelijkbaar voor mannen en vrouwen. Dosisaanpassing wordt niet noodzakelijk geacht. (17)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

De steady-state farmacokinetiek van valsartan (40, 80 en 160 mg BDD) werd gedurende 21 dagen bestudeerd in patiënten met hartfalen ($n=18$; 22% vrouw; gem. 63 ± 10 jaar). Een vergelijking werd gemaakt tussen ouderen ($n=9$; >65 jaar) en jongere volwassenen

(n=9; ≤65 jaar). Voor alle doseringen werd steady-state bereikt na 7 dagen. Bij ouderen was er sprake van toename van de AUC(0-12) van >30% en een afname van de klaring van 10-20% in vergelijking met jongere volwassenen. De variabiliteit was groot en het verschil was echter niet significant.(19)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Accumulatie is beperkt.(18, 19)

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Controle van kalium in het serum wordt aanbevolen, met name bij patiënten met risicofactoren, zoals een verminderde nierfunctie, diabetes mellitus of hypoaldosteronisme of patiënten die een kaliumrijk dieet volgen (kaliumsupplementen, zout vervangers met kalium of andere stoffen zoals heparine) of bij gelijktijdig gebruik van mineralocorticoïd-receptorantagonisten (MRA's; bijv. spironolacton, eplerenon) of kalium sparende diuretica (triamteren, amiloride).

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Nee

Referenties

1. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter sacubitril/valsartan tabletten. [Internet] Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neparvis-epar-product-information_nl.pdf [Accessed 24 October 2022]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst losartan. [Internet] Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/sacubitril_valsartan [Accessed 24th October 2022]
3. Nederlands huisartsen genootschap, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der pharmacie (KNMP) Apothekersorganisatie, Expertisecentrum farmacotherapie bij ouderen (EPHOR). STOP START NL criteria. [internet] available from: https://richtlijnendatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/11821/STOP%20START%20NL%20criteria.pdf [Accessed 21th March 2022]
4. McMurray JJV, Packer M, Desai AS et.al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med 2014; 371: 993-1004
5. Jhund PS, Fu M, Bayram E et.al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. Eur. Heart J. 2015; 36: 2576–2584
6. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD et.al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N. Engl. Med. J. 2019; 380: 539-548

7. Greene SJ, Choi S, Lippmann SJ *et.al.* Clinical Effectiveness of Sacubitril/Valsartan Among Patients Hospitalized for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e021459
8. Gilstrap L †, Zipkin RJ, Barnes JA *et.al.* Sacubitril/valsartan vs ACEi/ARB at hospital discharge and 5-year survival in older patients with heart failure with reduced ejection fraction: A decision analysis approach. *Am Heart J* 2022;250:23–28
9. Renal protective effect of sacubitril/valsartan in patients with heart failure. Hsieh HL, Chen CY, Chen CH, Hsu SC, Huang WC, Sue YM, Lin FY, Shih CM, Chang YC, Huang PH, Liu CT. *Sci Rep.* 2021 Feb 25;11(1):4593. doi: 10.1038/s41598-021-84118-8. PMID: 33633282 Free PMC article.
10. Srivastava PK, Claggett BL, Solomon SD *et.al.* Estimated 5-Year Number Needed to Treat to Prevent Cardiovascular Death or Heart Failure Hospitalization With Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibition vs Standard Therapy for Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction An Analysis of Data From the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2018;3(12):1226-1231.
11. Cada DJ, Baker DE en Leonard J. Formulary drug reviews Sacubitril/valsartan. *Hosp Pharm* 2015; 50(11):1025–1036
12. Hammerman A, Azuri J, Aboalhasan E en Arbel R Dapagliflozin Versus Sacubitril–Valsartan to Improve Outcomes of Patients with Reduced Ejection Fraction and Diabetes Mellitus. *Am. J. of Cardiovascular Drugs* 2022; 22: 325–331
13. Arbel R, Aboalhasan E, Hammerstein A en Azuri J. Dapagliflozin vs. sacubitril-valsartan for prevention of heart failure events in non-diabetic patients with reduced ejection fraction: a cost per outcome analysis. *Eur. J. of Prev. Cardiology* 2021; 28, 1665–1669
14. Van der Linden L, Hias J, Walgraeve K. *et.al.* Estimating the Time to Benefit for Therapies in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Case Study of Sacubitril-Valsartan using reconstructed data from a randomized controlled trial. *Drugs and Aging* 2022; <https://doi.org/10.1007/s40266-022-00987-2>.
15. Spanella F, Marini M, Giulietti F *et.al.* Renal effects of Sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction: a real life 1-year follow-up study. *Int. and Emergency Med.* 2019; 14: 1287-1297
16. Esteban-Fernández A, Díez-Villanueva P, Vincent L *et.al.* Sacubitril/Valsartan is useful and safe in elderly people with heart failure and reduced ejection fraction. Data from a real-word cohort. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2020;55(2):65–69
17. Gan L, Langenickel T, Petruck J *et.al.* Effects of Age and Sex on the Pharmacokinetics of LCZ696, an Angiotensin Receptor Nepriylsin Inhibitor. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2016; 56(1): 78-86
18. Sioufi, A, et al. The effect of age on the pharmacokinetics of valsartan. *Biopharmaceutics & drug disposition* 19.4 (1998): 237-244.
19. Prasad, Pratapa P, et al. Pharmacokinetics of multiple doses of valsartan in patients with heart failure. *Journal of cardiovascular pharmacology* 40.5 (2002): 801-807.
20. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) Kennisdocument bloeddrukverlagende middelen. [internet] available from: https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-11/Eindversie%20Kennisdocument%20Bloeddrukverlagende%20middelen_0.pdf [Accessed 7th April 2022]

21. Bogaerts JMK et al. Effects of the discontinuation of antihypertensive treatment on neuropsychiatric symptoms and quality of life in nursing home residents with dementia (DANTON): a multicentre, open-label, blinded-outcome, randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2024 Jul 2;53(7):afae133.