

Protocol Entresto® (sacubitril/valsartan)

Entresto® '24/26', (sacubitril 24.3 mg/valsartan 25.7 mg)

Entresto® '49/51' (sacubitril 48.6 mg/valsartan 51.4 mg)

Entresto® '97/103' (sacubitril 97.2 mg/valsartan 102.8 mg)

Indicaties:

Bij symptomatisch chronisch hartfalen bij volwassenen met een verminderde ejectiefraction (LVEF \leq 35%) die een stabiel gedoseerde behandeling met een ACE-remmer/angiotensine II receptor blokker (ARB) en β -blokker ontvangen verdient het de voorkeur om de ACE-remmer of ARB te vervangen door sacubitril/valsartan.

Gebaseerd op:

ESC richtlijn acuut en chronisch hartfalen 2016, PARADIGM-HF (2014)

Werking:

Combinatie van een neprilysineremmer (neutrale endopeptidase, NEP) en een angiotensinereceptorblokker (ARB). Sacubitril is een prodrug en wordt na opname gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet LBQ657, een NEP-remmer. Door neprilysineremming 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 aldosteronafgifte, verlaging van de sympathische activiteit en voor antihypertrofe en antifibrotische effecten. Tegelijkertijd worden de effecten van angiotensine II op de bloeddruk, de bloeddorstrooming in de nieren, de proliferatie van gladde spiercellen en aldosteronafgifte geantagoniseerd door valsartan. Dit leidt onder andere tot vasodilatatie en een verminderde aldosteronsecretie.

De valsartan in deze combinatietablet heeft een hogere biologische beschikbaarheid dan valsartan in andere tabletformuleringen; 26 mg, 51 mg and 103 mg of valsartan in LCZ696 is equivalent aan 40 mg, 80 mg and 160 mg valsartan.

Omzetting ACE remmer of ARB naar Entresto:

ACE remmer

Gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer is gecontra-Indiceerd vanwege meer kans op angio-oedeem bij gelijktijdige remming van neprilysine en ACE; sacubitril/valsartan minimaal 36 uur ná inname van de laatste dosis van een ACE-remmer starten. **Praktisch is 48 uur, dus eerst 2 dagen stoppen met ACE-remmer.** Dit geldt ook andersom; na staken van de behandeling met sacubitril/valsartan, niet eerder dan 36 uur na de laatste dosering starten met een ACE-remmer. Normale start-dosering)

ARB

Gelijktijdige behandeling met ARB is niet gewenst wegens risico op hypotensie. Er hoeft echter niet een periode van uitwas te zijn, dus direct omzetten naar Entresto is mogelijk. Voor dosis-equivalentie van ACE remmer en ARB zie schema beneden.

Aliskiren stoppen voor Entresto:

Aliskiren

De directe renine-remmer Aliskiren wordt nog gebruikt voor mensen met diabetes mellitus, maar niet voor hartfalen. Gelijktijdig gebruik van Aliskiren en Entresto wordt niet aanbevolen (teveel RAAS blokkade, risico hypotensie).

Dosering:

Startdosis:	2 x dd 24/26 mg	Bij een ernstig verminderde nierfunctie (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73m ²). Bij een matige verminderde leverfunctie (ASAT/ALAT $>$ 2x ULN). Bij een systolische bloeddruk van $<$ 110 mmHg. Overweeg deze begindosering ook bij een matig verminderde nierfunctie (eGFR 30–60 ml/min/1,73m ²).
	2 x dd 49/51 mg	Normale start-dosering indien geen bovenstaande bezwaren.

Streefdosis: 2 x dd 97/103 mg

Titratie: De dosis om de 2 tot 4 weken verdubbelen, titreren op geleide RR en nierfunctie

Dosis equivalentie met ACE remmers en ARBs

Omdat niet meteen met de hoge dosering Entresto wordt gestart, wordt hieronder aangegeven bij welke dosis ACE remmer of ARB gestart kan worden met de normale dosis Entresto 2 x dd 49/51 mg; als de totale dosis ACE remmer of ARB lager is dan in onderstaand schema, kan beter gestart worden met de lage dosis Entresto 2 x dd 24/26 mg en kan daarna opgetitreerd worden.

Enalapril 10 mg of meer
Lisinopril 10 mg of meer
Ramipril 5 mg of meer
Perindopril 4 mg of meer

Valsartan 160 mg of meer
Losartan 50 mg of meer
Candesartan 16 mg of meer

Contra-indicaties:

- angio-oedeem in de voorgeschiedenis (al dan niet in verband met een ACE-remmer of een ARB);
- ernstige leverinsufficiëntie, biliaire cirrose en cholestase.
- Zwangerschap: gebruik tijdens het 2e en 3e trimester is gecontra-indiceerd.
- **Overgang in de moedermelk:** Ja, bij dieren (sacubitril, valsartan). Risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten.
- **Advies:** Het gebruik van dit geneesmiddel of het geven van borstvoeding ontraden.

Voorzichtigheid bij:

- Zwangerschap: Gebruik tijdens het 1e trimester wordt niet aanbevolen.
- Bij kinderwens en zwangerschap instellen op een alternatieve therapie; aangeraden wordt de patiënte bij het begin van de behandeling al hierop te wijzen. Als blootstelling vanaf het 2e trimester heeft plaatsgevonden van de foetus een echoscopie verrichten van de nieren en schedel. Neonaten nauwkeurig controleren op hypotensie.
- Voorzichtig toepassen bij ernstig verminderde nierfunctie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), matig verminderde leverfunctie (Child-Pughscore 7-9 of ASAT/ALAT > 2x ULN) of hartfalen NYHA-klasse IV vanwege weinig gegevens over de werkzaamheid en veiligheid.

Bijwerkingen:

Zeer vaak (> 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%): orthostatische hypotensie. (Draai-)duizeligheid, hoofdpijn, syncope. Hoesten. Diarree, misselijkheid, gastritis. (Acuut) nierfalen. Vermoeidheid, asthenie. Anemie, hypokaliëmie, hypoglykemie. Soms (0,1-1%): overgevoeligheid zoals jeuk, huiduitslag, angio-oedeem.

Controles:

_ **Bloeddruk:** Bij problemen met verdragen (SBD ≤ 95 mmHg, symptomatische hypotensie, hyperkaliëmie, nierdisfunctie): de dosering van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen verlagen óf de dosering sacubitril/valsartan verlagen of stopzetten.

_ **Gewicht/hartfalensymptomen:** Patiënt moet zich dagelijks wegen, bij voorkeur op vaste tijden voor het ontbijt. Bij toename hartfalensymptomen (gewicht, vochtretentie) overleg cardioloog

_ Laboratoriumcontrole:

Voor start Leverfuncties (ASAT of ALAT) als ze niet recent bepaald zijn (marge tot een jaar lijkt acceptabel).

Na start Natrium, kalium, kreatinine (en NT pro-BNP als men dat gewend is) na 1-2 weken. Bij een serumkalium > 5,4 mmol/l dosis reductie overwegen van co-medicatie of van sacubitril/valsartan. Overweeg een verlaging van de dosis bij vermindering van de nierfunctie tijdens de behandeling (> 25% stijging van kreat, eGFR < 30/ml/min/1.73 m²). Leverfunctie controle alleen op indicatie.

Zo nodig overleg met cardioloog.

Artsenverklaring:

Voor vergoeding van Entresto moet een artsverklaring worden ingevuld, die vind u [hier](#)