



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Adult congenital heart disease-related heart failure: challenges and opportunities in pharmacological therapies and device interventions

Neijenhuis, R.M.L.

Citation

Neijenhuis, R. M. L. (2026, September 11). *Adult congenital heart disease-related heart failure: challenges and opportunities in pharmacological therapies and device interventions*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4309465>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4309465>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



12

Dutch Summary

Samenvatting

Dit proefschrift heeft tot doel de on vervulde behoefte aan evidence-based behandelingsopties voor hartfalen bij volwassen patiënten met aangeboren hartafwijkingen (ACHD-gerelateerd HF) te adresseren door nieuwe farmacologische en device-gebaseerde behandelingsopties te evalueren. **Hoofdstuk 1** biedt een algemeen overzicht van de impact van ACHD-gerelateerd HF en introduceert de potentiële behandelingsopties die in dit proefschrift worden onderzocht.

Farmacologische therapieën

De doelstelling van dit proefschrift werd grotendeels gerealiseerd door de oprichting van de *Adult Congenital Heart Disease International Evaluation of the Effectiveness of SGLT2i (ACHIEVE-SGLT2i) registry* (ClinicalTrials.gov NCT06932081). Het doel van deze registry is om de praktijkervaring met SGLT2i binnen de ACHD-populatie te evalueren. Eind 2025 waren reeds meer dan 400 patiënten geïncludeerd vanuit 10 deelnemende centra. In **Hoofdstuk 2** wordt het eerste bewijs voor het gebruik van SGLT2i uit deze internationale samenwerking gepresenteerd.¹ Bij een gebrek aan richtlijn-gestuurde therapeutische opties voor ACHD-gerelateerd HF weerspiegelt het toenemende voorschrijven van SGLT2i dat in deze studie wordt gerapporteerd een aanzienlijke on vervulde behandelingsbehoefte bij deze populatie. Gezien het heterogene ACHD-cohort historisch gezien wordt uitgesloten van deelname aan baanbrekende HF-studies, lijken ACHD-clinici gedwongen om te extrapoleren vanuit richtlijnaanbevelingen voor niet-ACHD-patiënten, ondanks het gebrek aan ondersteunend wetenschappelijk bewijs. Het is dan ook positief dat deze studie concludeerde dat SGLT2i veilig waren en over het algemeen goed werden verdragen bij 174 ACHD-patiënten, met een prevalentie van bijwerkingen die vergelijkbaar was met de aantallen gerapporteerd in de conventionele HF-studies. Bovendien ging het gebruik van SGLT2i gepaard met een afname van het percentage HF-gerelateerde ziekenhuisopnames over een periode van 6 maanden, wijzend op eerste tekenen van een mogelijk prognostisch voordeel van SGLT2i voor ACHD-patiënten met HF.

Zoals uiteengezet in hoofdstuk 1 lijkt de ziektelast van HF het meest urgent bij patiënten met een systemische rechterventrikel (sRV) en een univentriculaire/Fontancirculatie. Wat de eerste groep betreft, presenteert **Hoofdstuk 3** de eerste ervaring met SGLT2i dapagliflozine bij 10 volwassenen met sRV falen uit één centrum.² Uit het onderzoek bleek dat dapagliflozine goed werd verdragen; geen enkele patiënt stopte met de behandeling en de bloeddruk, glucose en elektrolyten bleven stabiel. Hoewel een lichte afname van de nierfunctie werd waargenomen, herstelde deze zich tijdens de follow-up tot het uitgangsniveau. Een dergelijke bevinding zou tot voorzichtigheid kunnen manen, maar deze zorg kan worden getemperd

door de inmiddels vastgestelde renoprotectieve effecten van SGLT2i.^{3,4} Bovendien werden significante verbeteringen in NT-proBNP – een belangrijke prognostische biomarker voor HF – en *New York Heart Association (NYHA)*-klasse – een classificatie voor de ernst van HF – waargenomen. Gedurende de follow-up vond slechts één ziekenhuisopname wegens HF plaats, wat aanzienlijk minder was dan de opnamefrequentie in de voorgaande maanden voor die specifieke patiënt. Dit ondersteunt het idee van een potentieel voordeel, zoals beschreven in hoofdstuk 2. De echocardiografische systolische ventrikelfunctie, dat wil zeggen de knijpkracht van de kamers van het hart gemeten met een echo via de borstwand, werd bij slechts acht patiënten geëvalueerd en toonde geen veranderingen, wat mogelijk kan worden toegeschreven aan de kleine studiepopulatie en de inherente variabiliteit in beeldvorming bij sRV patiënten.

In het verlengde van deze kleine studie werd in **Hoofdstuk 4** getracht om uitgebreidere echocardiografische gegevens systematisch te analyseren om de effecten van SGLT2i op de functie van de ventrikels te evalueren.⁵ De echocardiografische beelden van 39 patiënten met sRV falen die waren geïnccludeerd in de *ACHIEVE-SGLT2i registry* werden opnieuw systematisch beoordeeld. Er werd gebruikgemaakt van *linear mixed models*, een statistische techniek om herhaalde, ongebalanceerde datapunten verkregen gedurende follow-up, effectief te analyseren. Behandeling met SGLT2i was geassocieerd met een significante vroege verbeteringen in de *global longitudinal strain (GLS)* en *fractional area change (FAC)* van de sRV, twee gevalideerde parameters voor systolische sRV functie.⁶ Bovendien bleek uit analyse van relevante covariabelen dat chronische subpulmonale linkerventrikel (spLV) pacing de verbetering van FAC op langere termijn afzwakte. Leeftijd bleek een negatieve invloed te hebben op de globale sRV GLS waarden, maar beïnvloedde de positieve respons op de behandeling met SGLT2i niet. Daarnaast werden verbeteringen waargenomen in de *tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)* en *spLV free-wall strain (FWS)*, wat verder wijst op een mogelijk herstellend effect van SGLT2i op ventriculaire functie (reverse remodelling). Alles bij elkaar genomen levert deze studie aanwijzingen dat behandeling met SGLT2i de systolische sRV functie kan verbeteren, hoewel het belang van patiënt-specifieke factoren op de behandelingsrespons moet wordt benadrukt.

Hoofdstuk 5 gaat wederom over patiënten met sRV falen, maar verschuift de focus van de evaluatie van SGLT2i naar een andere HF medicatiegroep, angiotensine receptor-neprilysine inhibitors (ARNI).⁷ In deze prospectieve studie werd de impact van de ARNI sacubitril/valsartan op veranderingen in de *quality of life (QOL)*, kwaliteit van leven) op middellange termijn onderzocht. De studie vond dat sacubitril/valsartan geassocieerd was met betekenisvolle en aanhoudende verbeteringen in de QOL. Eenendertig patiënten

vulden 98 QOL-vragenlijsten in en wederom werden met behulp van *linear mixed models* significante en consistente verbeteringen aangetoond op meerdere QOL-domeinen. Deze bevindingen bevestigen de eerder gerapporteerde verbeteringen in de QOL op korte termijn en breiden deze verder uit op de middellange termijn na het starten met sacubitril/valsartan.⁸ Dit versterkt het bewijs voor de therapeutische rol van sacubitril/valsartan, dat verder gaat dan functionele en op biomarkers gebaseerde voordelen, en ondersteunt de hypothese dat sRV falen kan verbeteren door gerichte farmacologische therapie.⁸

Aangaande de populatie met een univentriculaire/Fontancirculatie, had **Hoofdstuk 6** tot doel de veiligheid en werkzaamheid van SGLT2i te onderzoeken bij 33 patiënten met een Fontancirculatie en HF (*Fontan Circulatory Failure, FCF*) die waren geïncludeerd in de *ACHIEVE-SGLT2i registry*.⁹ Deze studie toonde aan dat behandeling met SGLT2i in deze specifieke populatie ook veilig was en goed werd verdragen. In een poging om verschillende pathofysiologische mechanismen van FCF te verkennen en ons inzicht in de complexe onderliggende hemodynamica van FCF te verdiepen, werden verschillen in de behandelrespons tussen patiënten met verminderde en behouden ventriculaire functie onderzocht. Behandeling met SGLT2i ging gepaard met een significante afname van NT-proBNP bij FCF-patiënten, ongeacht het onderliggende FCF-fenotype.

In **Hoofdstuk 7** werden vervolgens de longitudinale veranderingen in ventriculaire functie, gemeten met transthoracale echocardiografie bij 13 patiënten met een univentriculaire circulatie en HF geëvalueerd.¹¹ De meerderheid van de patiënten had een Fontancirculatie en alle longitudinale echocardiogrammen werden opnieuw geanalyseerd. Uit het onderzoek bleek dat behandeling met een SGLT2i geassocieerd was met een significante afname van de end-systolic area van de ventrikel, verbetering in de systemic *ventricular FWS* en *basal lateral strain* en een vroege verbetering in de isovolumic acceleration. Patiënten met verminderde systolische ventriculaire functie vertoonden een vroege verbetering in FAC, terwijl patiënten met behouden systolische ventriculaire functie dat niet deden. Deze bevindingen suggereren dat behandeling met SGLT2i inderdaad de ventriculaire functie bij patiënten met een univentriculaire circulatie kan verbeteren, hoewel dit deels een fenotype-specifieke reactie kan zijn. Deze eerste inzichten in de effecten van SGLT2i op ventriculaire functie worden beperkt door de kleine steekproefomvang en de inherente heterogeniteit die gepaard gaat met deze complexe aangeboren hartaandoeningen. Niettemin levert deze studie het eerste gestructureerde bewijs dat behandeling met SGLT2i geassocieerd lijkt met verbeteringen in systolische ventriculaire functie bij patiënten met een univentriculaire circulatie en HF.

Device-gebaseerde therapieën

Naast de hierboven beschreven farmacologische therapieën werden in dit proefschrift twee specifieke *device*-gebaseerde therapieën voor ACHD-gerelateerd HF onderzocht. In **Hoofdstuk 8** wordt het complexe en op de patiënt afgestemde besluitvormingsproces rond de behandeling van *baffle leaks* bij volwassenen met sRV falen lang na de atriale switch procedure besproken.¹⁰ Bij de atriale switch procedure worden chirurgisch tunnels gecreëerd in de boezems van het hart – de zogenaamde *baffles* – om het bloed naar de juiste ventrikels te leiden. Naarmate de tijd vordert kunnen lekkages in deze *baffles* optreden – de *baffle leaks* – die kunnen leiden tot problemen. Er worden drie gevallen met uiteenlopende hemodynamische profielen en illustratieve behandelingsstrategieën gepresenteerd. Twee patiënten vertoonden cyanose – een daling in de zuurstofsaturatie – tijdens inspanning als gevolg van een functionele rechts-naar-links *shunt* en ondergingen een succesvolle percutane sluiting van de *shunt*, waarna de cyanose verdween. Het derde geval betrof een patiënt met volumeoverbelasting van de sPLV, veroorzaakt door een significante links-naar-rechts *shunt*. Deze patiënt werd conservatief behandeld om verdere verslechtering van de sRV functie te voorkomen, omdat de links-naar-rechts *shunt* als hemodynamisch gunstig werd beschouwd aangezien deze shunt de falende sRV met zijn verhoogde eind-diastolische druk effectief ontlastte. Tezamen genomen onderstrepen deze gevallen het belang van geïndividualiseerde, patiëntgerichte besluitvorming die gebaseerd is op multimodale beeldvorming en invasieve hemodynamische beoordeling.

Hoofdstuk 9 had tot doel de effecten van cardiale resynchronisatietherapie (CRT), een integraal onderdeel van de behandeling van geselecteerde patiënten met 'conventioneel HF', te onderzoeken in een retrospectief *multicentre* cohort van 101 ACHD-patiënten.¹² Deze studie toonde aan dat CRT, wanneer uitgevoerd in gespecialiseerde centra en wanneer technisch haalbaar, geassocieerd was met significante verbeteringen in QRS-duur, systemische ventriculaire functie en NYHA-klasse in het eerste jaar na implantatie. Hoewel de reductie van de QRS-duur meer uitgesproken was bij patiënten die een upgrade-procedure ondergingen (dat wil zeggen patiënten die al een conventionele pacemaker hadden en een upgrade naar een CRT-device ondergingen), werd er ook een significante reductie in QRS-duur geobserveerd bij patiënten met een sRV en patiënten met een QRS-morfologie zonder linkerbundeltakblok (LBTB), waarbij deze laatste morfologie doorgaans in verband wordt gebracht met een slechtere respons op CRT in de 'conventionele HF'-populatie.¹³ Concluderend ondersteunt deze studie CRT als een veilige en effectieve therapie bij geselecteerde ACHD-patiënten, waarbij bij meer dan 70% van de patiënten na 12 maanden een gunstige respons werd waargenomen.

Patiëntbetrokkenheid

Ten slotte culmineren de bevindingen van dit proefschrift in **Hoofdstuk 10**. Dit hoofdstuk is geschreven in samenwerking met een ervaringsdeskundige met sRV falen, die heeft deelgenomen aan meerdere onderzoeken die in dit proefschrift zijn opgenomen. Het artikel is gepubliceerd in het kwartaalblad Sinus van de Patiëntenvereniging Aangeboren Hartafwijkingen.¹⁴ Het artikel heeft tot doel de recente ontwikkelingen in de behandeling van ACHD-gerelateerd hartfalen te vertalen naar toegankelijke, patiëntgerichte taal, en benadrukt het belang van patiëntbetrokkenheid bij onderzoek en zorg voor ACHD-patiënten. Het versterken van patiëntbetrokkenheid is van cruciaal belang voor de toekomst van de ACHD-zorg, met name in een tijdperk van overvloedige en steeds complexere medische informatie en behandelmogelijkheden. Uiteindelijk moeten onze wetenschappelijke activiteiten worden geleid door de behoeften van onze patiënten.

Context en toekomstperspectieven

De afgelopen jaren zijn er aanzienlijke inspanningen geleverd om potentiële farmacologische en *device*-gebaseerde therapieën te evalueren om de last van HF bij de ACHD-populatie te verminderen. Het bewijst ondersteuning van deze behandelingsopties is gestaag toegenomen en de studies die in dit proefschrift worden gepresenteerd leveren een zinvolle bijdrage aan dit dynamische vakgebied. Naast het werk dat in dit proefschrift wordt gepresenteerd, zijn er verschillende belangrijke studies gepubliceerd door andere onderzoeksgroepen die context bieden voor de in dit proefschrift gepresenteerde bevindingen.

Het gebruik van SGLT2i in de ACHD-populatie is samengevat in een systematische review door *Marshall et al.* (2024) en een meta-analyse door *Das et al.* (2025). Beide studies bevestigden dat SGLT2i veilig zijn en goed worden verdragen bij ACHD-gerelateerd HF.^{15,16} Hoewel een directe vergelijkingen met betrekking tot de veiligheid en verdraagbaarheid tussen deze studies en de baanbrekende SGLT2i-onderzoeken bij “conventionele HF patiënten” niet haalbaar is, lijken de gerapporteerde percentages van patiënten die bijwerkingen ervaren en het bijwerkingenprofiel wel vergelijkbaar.¹⁷ Door de resultaten van 8 studies met in totaal 287 patiënten te combineren, toonde de analyse van *Das et al.* aan dat SGLT2i ook de klinische symptomen en NT-proBNP waarden leken te verbeteren, bevindingen die in lijn zijn met de resultaten die in Hoofdstukken 3 en 6 van dit proefschrift worden gerapporteerd. Het is wel belangrijk op te merken dat Hoofdstuk 2 van dit proefschrift de meerderheid van de onderliggende gegevens bevat die in de meta-analyse zijn geanalyseerd. Toch moet ook nadrukkelijk worden verwezen naar de DAPA-SERVE-studie; tot op heden de enige *open-label*, gerandomiseerde studie over dit onderwerp. De auteurs onderzochten 50 patiënten met sRV falen, van wie er 25 werden behandeld met SGLT2i. Ze concludeerden

dat behandeling met SGLT2i veilig was en gepaard ging met verbeteringen in de systolische sRV functie.¹⁸ De prospectieve DAPA-SRV studie ondersteunt ook het gebruik van SGLT2i bij sRV falen, door verbeteringen vast te stellen in de afgelegde afstand bij de 6-minuten-looptest, QOL en de echocardiografische sRV functie na het starten van SGLT2i bij 32 patiënten.¹⁹ De afgelopen jaren is er daarnaast bewijs naar voren gekomen dat het gebruik van ARNI ondersteunt. Observationele studies richtten zich voornamelijk op sRV falen en toonden over het algemeen bevredigende veiligheid en verdraagbaarheid aan. Er worden veelbelovende verbeteringen beschreven in klinische uitkomsten, beeldvormingsparameters en metingen van natriuretische peptiden, hoewel er ook een risico lijkt te bestaan op hypotensie en achteruitgang van de nierfunctie, hetgeen zorgvuldige monitoring vereist.^{8, 20-23}

Ondanks dat het bewijs voor de effectiviteit van nieuwe farmacologische middelen bij de behandeling van ACHD-gerelateerd HF dus beperkt blijft en is gebaseerd op kleine, voornamelijk observationele studies, lijken zowel SGLT2i als ARNI veilig, worden ze goed verdragen en vertonen ze veelbelovende tekenen van vroege effectiviteit. Desalniettemin blijft een verschil in ziekte- en fenotype-specifieke respons op de behandeling met SGLT2i mogelijk. Dit vereist verdere evaluatie, met name in relevante subgroepen zoals sRV of univentriculaire/Fontancirculatie patiënten en in HF met verminderde versus behouden ejectiefractie.

Er kunnen parallellen worden getrokken tussen de stand van zaken met betrekking tot het bewijs voor SGLT2i, ARNI en CRT. Tot op heden is er slechts één systematische review die het bewijs voor CRT binnen de sRV populatie samenvat, waarin alleen retrospectieve, observationele studies zijn opgenomen. De auteurs concludeerden dat CRT een effectieve behandeling kan zijn voor sRV-falen, met variërende CRT-responspercentages en definities.²⁴ Recenter onderzoek met een propensity-matched analyse van 105 sRV patiënten die een CRT-implantatie ondergingen suggereert echter dat CRT niet geassocieerd is met verbeterde overleving en trekt de effectiviteit van deze behandeling voor sRV falen in twijfel.²⁵ Andere observationele studies hebben veelbelovende resultaten laten zien in de algemene ACHD-populatie, hoewel er momenteel geen consensus bestaat over nauwkeurige definities van responders en studies met gegevens over harde klinische eindpunten en systematische reviews ontbreken.²⁶ Om de kennis over dit onderwerp verder te vergroten, heeft onze groep de *Real-World Data on the Effects of Cardiac Resynchronization Therapy in Adult Patients With Congenital Heart Disease (RECORD-CHD) registry* (NCT06969924) opgezet.

Uit de resultaten die in dit proefschrift worden gepresenteerd en de studies die de afgelopen jaren zijn gepubliceerd, komt een overkoepelende limitatie naar voren. Het onderzoek

naar ACHD wordt structureel belemmerd door heterogene studiepopulaties van beperkte omvang, observationele en vaak single-centre onderzoeksopzetten en een algemeen gebrek aan prospectieve studies met voldoende statistische power. Hoewel de vroege voordelen die voor deze nieuwe behandelingsopties zijn waargenomen bemoedigend zijn, is het bewijs verre van definitief en zal het in zijn huidige vorm waarschijnlijk niet leiden tot sterke aanbevelingen in ACHD- of HF-specifieke richtlijnen. Dit proefschrift biedt daarom een sterke rationale voor grote, *multicentre*, prospectieve, gerandomiseerde studies die gericht zijn op het ophelderen van de potentiële effectiviteit van deze nieuwe behandelingsopties bij de ACHD-populatie. Niettemin blijven de aanzienlijke kosten die gepaard gaan met het uitvoeren van dergelijke klinische trials een belangrijke beperkende factor in ACHD-onderzoek.

Eerdere ervaringen hebben aangetoond dat het uitvoeren van klinische *trials* in de ACHD-populatie geen sinecure is, zoals blijkt uit de recente voortijdige beëindiging van de PARACYS-RV -studie vanwege zorgen omtrent patiëntveiligheid. PARACYS-RV had tot doel de effecten van sacubitril/valsartan bij de populatie met sRV falen te evalueren via een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, *cross-over* onderzoeksopzet. Het onderzoek werd beëindigd omdat er een toename van worsening *HF events* werd waargenomen na het staken van sacubitril/valsartan na de run-in fase en tijdens de geplande *wash-out* periode. Hoewel er bij de met sacubitril/valsartan behandelde patiënten verbeteringen werden waargenomen in de submaximale inspanningsduur en NT-proBNP, kon er door de voortijdige beëindiging geen definitieve conclusie worden getrokken over de effectiviteit. Deze ervaring toont aan dat observationele resultaten kunnen afwijken van de uitkomsten van gerandomiseerde studies en benadrukt de complexiteit van een robuuste onderzoeksopzet binnen de ACHD-populatie. De bezorgdheid over de veiligheid bij PARACYS-RV is spijtig, gezien *cross-over* trials methodologisch aantrekkelijk zijn in ACHD-onderzoek vanwege hun efficiëntie, waardoor de vereiste steekproefomvang kan worden verkleind en variabiliteit tussen proefpersonen kan worden gecontroleerd.²⁷

Momenteel worden er deelnemers geworven voor een eenvoudiger single-centre onderzoek waarin ACHD-patiënten worden gerandomiseerd in een groep die sacubitril/valsartan krijgt en een placebogroep. Naar verwachting zal dit onderzoek in de toekomst waardevolle inzichten opleveren (NCT06693674). In de database van ClinicalTrials.gov zijn daarnaast nog twee gerandomiseerde klinische trials te vinden waarin de effecten van SGLT2i bij patiënten met FCF (NCT06955260) en tetralogie van Fallot (NCT06668389) worden geëvalueerd, en één waarin de effecten van CRT bij de algemene ACHD-populatie (NCT05524324) worden geëvalueerd. De resultaten van deze studies worden vol anticipatie afgewacht door de ACHD-gemeenschap, hoewel er nog steeds zorgen bestaan over de heterogeniteit van

de populatie, de balans tussen het bereiken van voldoende statistische power en haalbare inclusietermijnen en de keuze van optimale (surrogaat) eindpunten.

Om deze zorgen weg te nemen en een aanvullende strategie te bieden om de kennis over ACHD-gerelateerd HF te bevorderen, heeft dit proefschrift zich ten doel gesteld om gebruik te maken van *real-world data* door middel van de oprichting van de *ACHIEVE-SGLT2i* en *RECORD-CHD* registries. Hoewel deze *registries* beperkt blijven in omvang en alleen de verzameling van multicentre observationele gegevens faciliteren, kan mogelijk een deel van de antwoorden die we zoeken uiteindelijk worden afgeleid uit grote, prospectieve, *registry*-gebaseerde klinische onderzoeken.^{28, 29} *Real-world follow-up* studies kunnen in de praktijk inzicht verschaffen in de veiligheid van behandelingsopties op lange termijn en kunnen worden gebruikt om specifieke neurohumorale biomarker- en beeldvormingsstudies uit te voeren. Bovendien zijn *real-world registries* en *registry*-gebaseerde studies krachtige instrumenten om harde klinische eindpunten te meten, wat mogelijk patiëntselectie kan verbeteren, besluitvorming kan sturen en aanbevelingen in richtlijnen kan beïnvloeden.

Om deze infrastructuur op te zetten zou de ACHD-gemeenschap inspiratie kunnen putten uit succesvolle initiatieven zoals de Zweedse nationale HF *registry* (SwedeHF) en de koppeling van gegevens tussen deze ziektespecifieke *registry* en de nationale sterfte- en ziekenhuisopnamedatabases.³⁰ Specifiek voor de Nederlandse situatie zou dit kunnen worden bereikt via de Nederlandse database voor aangeboren hartafwijkingen (CONCOR), die gedeeltelijk is samengevoegd met de Nederlandse Hart Registratie (NHR) en een platform biedt voor *data-linkage* studies. Twee componenten zijn essentieel om het volledige potentieel van deze *real-world evidence*-benadering te kunnen benutten.

Ten eerste is sterke nationale en internationale samenwerking onontbeerlijk om de vereiste schaal te bereiken. Dit kan nationaal worden gerealiseerd via netwerken zoals het “Deltaplan Hartfalen” van de *Dutch CardioVascular Alliance (DCVA)*, waarvan het werk in dit proefschrift reeds deel uitmaakt. Internationaal kunnen de *Working Group on Adult Congenital Heart Disease van de European Society of Cardiology (ESC)*, de *International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD)* en de *Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology (AARCC)* een sleutelrol spelen bij het verwezenlijken van deze ambitie.

Ten tweede zijn methodologische ontwikkelingen in ACHD-onderzoek nodig voor een robuuste analyse van deze *real-world data*. Zoals in dit proefschrift wordt benadrukt, biedt *mixed-effects modelling* een rigoreus statistisch kader voor de data-analyse van

ongebalanceerde herhaalde metingen, hetgeen nodig is om longitudinale veranderingen in complexe datasets betrouwbaar te analyseren. Daarnaast is target *trial emulation* een opkomend kader voor het ontwerpen van observationele studies, dat de kwaliteit van observationele studies aanzienlijk kan verbeteren en het mogelijk maakt het causale effect van interventies te benaderen.³¹

Tezamen kunnen sterke (inter-)nationale samenwerking en methodologische vooruitgang enkele van de praktische obstakels van conventionele gerandomiseerde gecontroleerde trials mitigeren, waardoor een realistische en haalbare strategie ontstaat om de vele hiaten in het bewijs rond ACHD-gerelateerd HF op te vullen.

Referenties

1. Neijenhuis RML, MacDonald ST, Zemrak F, Mertens BJA, Dinsdale A, Hunter A, et al. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Adults With Congenital Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024;83(15):1403-14.
2. Neijenhuis RML, Nederend M, Jongbloed MRM, Kiès P, Rotmans JI, Vliegen HW, et al. The potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of systemic right ventricular failure in adults with congenital heart disease. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1093201.
3. Neuen BL, Fletcher RA, Anker SD, Bhatt DL, Butler J, Cherney DZI, et al. SGLT2 Inhibitors and Kidney Outcomes by Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Meta-Analysis. *JAMA*. 2025.
4. Umanath K, Testani JM, Lewis JB. "Dip" in eGFR: Stay the Course With SGLT-2 Inhibition. *Circulation*. 2022;146(6):463-5.
5. Neijenhuis RM, Regeer MV, Walker NL, Mertens BJ, Hunter A, Kiès P, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on ventricular function in systemic right ventricular failure. *Open Heart*. 2025;12(2).
6. Zandstra TE, Jongbloed MRM, Widya RL, Ten Harkel ADJ, Holman ER, Mertens BJA, et al. Validation and Feasibility of Echocardiographic Assessment of Systemic Right Ventricular Function: Serial Correlation With MRI. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:644193.
7. Neijenhuis RML, Nederend M, van Groningen AE, Jongbloed MRM, Vliegen HW, Jukema JW, et al. Sacubitril/valsartan is associated with improvements in quality of life in adult congenital heart disease patients with systemic right ventricular failure. *Open Heart*. 2025;12(1).
8. Zandstra TE, Nederend M, Jongbloed MRM, Kiès P, Vliegen HW, Bouma BJ, et al. Sacubitril/valsartan in the treatment of systemic right ventricular failure. *Heart*. 2021;107(21):1725-30.
9. Neijenhuis RML, Cedars AM, Zaidi A, Torres-Viera G, Mazurek R, Walker NL, et al. Real-world experience with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in adults with Fontan circulatory failure. *Front Cardiovasc Med*. 2026;13:1771868.
10. Neijenhuis RML, Regeer MV, Walker NL, Hunter A, Kiès P, Holman ER, et al. Echocardiographic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Single Ventricle Circulatory Failure. *International Journal of Cardiology Congenital Heart Disease*. 2025;100603.
11. Neijenhuis RML, Regeer MV, van der Kley F, Vliegen HW, Jongbloed MRM, Kiès P, et al. Contemporary Management Strategies of Baffle Leaks in Adults with a Failing Systemic Right Ventricle Late after Atrial Switch: A Case Series and Literature Overview. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(3).
12. Neijenhuis RML, Zwaenepoel BAC, Jansen TD, Ezzat V, van Erven L, Lowe M, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy in adults with congenital heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2026;26(1).
13. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427-520.
14. Neijenhuis R, Dahlmans M, Egorova A. Behandelopties voor hartfalen bij patiënten met een systemische rechterkamer. Sinus. 2025 Juni 2025:18-20.
15. Das BB, Niu J. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of SGLT2 Inhibitors in Chronic Heart Failure in ACHD Patients. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2024.
16. Marshall WH, Wright LK. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Adult and

- Pediatric Congenital Heart Disease: Review of Emerging Data and Future Directions. *Congenital Heart Disease*. 2024;19(4):419--33.
17. Mascolo A, Di Napoli R, Balzano N, Cappelletta D, Urbanek K, De Angelis A, et al. Safety profile of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A brief summary. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1010693.
 18. Fusco F, Scognamiglio G, Abbate M, Merola A, Grimaldi N, Ciriello GD, et al. Dapagliflozin in Patients With a Failing Systemic Right Ventricle: Results From the DAPA-SERVE Trial. *JACC Heart Fail*. 2024;12(4):789-91.
 19. Albertini M, Waldmann V, David P, Barat A, Legendre A, Chaussade AS, et al. Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Patients With Systemic Right Ventricular Dysfunction: DAPA-SRV Trial. *J Am Heart Assoc*. 2025:e040302.
 20. Nederend M, Kiës P, Regeer MV, Vliegen HW, Mertens BJ, Robbers-Visser D, et al. Tolerability and beneficial effects of sacubitril/valsartan on systemic right ventricular failure. *Heart*. 2023;109(20):1525-32.
 21. Fusco F, Scognamiglio G, Merola A, Iannuzzi A, Palma M, Grimaldi N, et al. Safety and Efficacy of Sacubitril/Valsartan in Patients With a Failing Systemic Right Ventricle: A Prospective Single-Center Study. *Circ Heart Fail*. 2023;16(2):e009848.
 22. Konduri A, Duimstra A, Lowery R, Yu S, Huebschman A, Crandall B, et al. Single-Center Experience with Sacubitril/Valsartan in Patients with Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. 2025.
 23. Das BB, Deshpande S, Nikolaidis L, Niu J. Impact of the angiotensin receptor-neprilysin inhibitor on chronic heart failure due to adult congenital heart disease: A systematic review and meta-analysis. *JHLT Open*. 2025;8:100230.
 24. Kharbanda RK, Moore JP, Taverne Y, Bramer WM, Bogers A, de Groot NMS. Cardiac resynchronization therapy for the failing systemic right ventricle: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2020;318:74-81.
 25. Fusco F, Scognamiglio G, Dellborg M, Dehghani P, Jameson SM, Kay WA, et al. Cardiac resynchronization therapy among adults with a systemic right ventricle: a multicentre experience. *Heart*. 2025:heartjnl-2025-326384.
 26. Schamroth Pravda N, Richter I, Brem O, Yehuda D, Rahat O, Ofek H, et al. Long Term Efficacy and Safety of Cardiac Resynchronization Therapy in Adult Congenital Heart Disease Patients: A Single Center Cohort Study. *Am J Cardiol*. 2025;242:82-7.
 27. Chaix M-A, Dore A, Mondésert B, Mongeon F-P, Roy V, Desrosiers-Gagnon C, et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor vs. placebo in congenital systemic right ventricular heart failure: the PARACYS-RV trial. *European Heart Journal*. 2024;45(16):1481-3.
 28. James S, Rao SV, Granger CB. Registry-based randomized clinical trials—a new clinical trial paradigm. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(5):312-6.
 29. Lund LH, Oldgren J, James S. Registry-Based Pragmatic Trials in Heart Failure: Current Experience and Future Directions. *Current Heart Failure Reports*. 2017;14(2):59-70.
 30. Lindberg F, Benson L, Dahlström U, Lund LH, Savarese G. Trends in heart failure mortality in Sweden between 1997 and 2022. *Eur J Heart Fail*. 2025;27(2):366-76.
 31. Fu EL. Target Trial Emulation to Improve Causal Inference from Observational Data: What, Why, and How? *J Am Soc Nephrol*. 2023;34(8):1305-14.