

BEHANDELING VAN CHRONISCH HARTFALEN

De jongste jaren zijn meerdere studies gepubliceerd over de behandeling van chronisch hartfalen; de meeste studies betreffen systolisch hartfalen, d.w.z. hartfalen met linkerventrikeldisfunctie (ejectiefractie $\leq 40\%$).

- De meeste patiënten met hartfalen hebben een *thiazidediureticum* of een *lisdiureticum* nodig om de zout- en waterretentie en de symptomen ten gevolge van congestie te controleren.
- Men neemt algemeen aan dat, in afwezigheid van contra-indicaties, alle patiënten met systolisch hartfalen behandeld moeten worden met een *ACE-inhibitor* gezien de gunstige effecten van deze klasse op de morbiditeit en de mortaliteit. De *angiotensine II-receptorantagonisten* zijn een alternatief voor de ACE-inhibitoren wanneer deze laatsten niet verdragen worden.
- Een β -blokker wordt aanbevolen bij elke patiënt met systolisch hartfalen, op voorwaarde dat zijn toestand stabiel is.
- Met *spironolacton* in lage dosis, in combinatie met een ACE-inhibitor en een diureticum, werd bij patiënten met ernstig systolisch hartfalen (NYHA-klassen III en IV) een gunstig effect gezien op de morbiditeit en de mortaliteit.
- *Digoxine* heeft bij systolisch hartfalen waarschijnlijk geen effect op de mortaliteit, maar het vermindert de nood voor hospitalisatie.

In principe is het aanbevolen binnen de verschillende klassen, enkel die geneesmiddelen te gebruiken waarvoor de doeltreffendheid in degelijke studies werd aangetoond.

Hartfalen is een klinisch syndroom gekenmerkt door verminderde inspanningstolerantie (dyspnoe, vermoeidheid), vaak in combinatie met water- en zoutretentie. De evaluatie van het hartfalen bestaat niet alleen uit het stellen van de diagnose, maar men dient ook de ernst van het hartfalen te evalueren, en te zoeken naar de etiologie, de voorbeschikkende factoren en een eventuele onderliggende aandoening. De diagnose berust op de anamnese, het klinisch onderzoek en de echocardiografie. Meting van de natriuretische peptiden kan nuttig zijn bij twijfel over de cardiale oorsprong van de symptomen.

Door een beter inzicht in de fysiopathologie van hartfalen, en het beschikbaar komen van de resultaten van meerdere grootschalige klinische studies over morbiditeit en mortaliteit, zijn er de jongste jaren belangrijke wijzigingen opgetreden in de behandeling van chronisch hartfalen. De meeste studies betreffen de behandeling van systolisch hartfalen, d.w.z. met linkerventrikeldisfunctie (ejectiefractie $\leq 40\%$); er zijn maar zeer weinig gegevens over de behandeling van diastolisch hartfalen, d.w.z. zonder linkerventrikeldisfunctie (ejectiefractie $>40\%$).

Diuretica

De thiazidediuretica en de lisdiuretica zijn de eerste keuze om snel de zout- en waterretentie tegen te gaan en de symptomen ten gevolge van congestie (dyspnoe, perifere oedeem) te verlichten. De meeste patiënten met hartfalen hebben een thiazidediureticum of een lisdiureticum nodig. Bij patiënten met ernstig hartfalen, en bij patiënten die ook nierfalen vertonen - waardoor het antwoord op thiaziden verminderd is -, zijn de lisdiuretica te verkiezen. De diuretica zouden in de mate van het mogelijke steeds moeten worden geassocieerd aan een ACE-inhibitor. Er is voor de diuretica geen effect op de overleving aangetoond.

De kaliumsparende diuretica hebben maar een zwakke diuretische werking, maar ze worden soms gebruikt in combinatie met andere diuretica om het kaliumverlies door deze laatste tegen te gaan. Met spironolacton, een kaliumsparend diureticum en aldosteronantagonist, toegediend in lage dosis (12,5 à 50 mg p.d.) werd in de RALES-studie een gunstig effect gezien op de morbiditeit en de mortaliteit bij patiënten met ernstig systolisch hartfalen (NYHA-klasse III en IV); alle patiënten in deze studie werden ook behandeld met een ACE-inhibitor en een lisdiureticum, en de meesten kregen ook digoxine [zie Folia maart 2000]. Het is niet bewezen dat dit gunstig effect van spironolacton ook optreedt bij patiënten met matig ernstig systolisch hartfalen (NYHA-klasse II). Wanneer spironolacton wordt voorgeschreven, dient men bedacht te zijn op het risico van hyperkaliëmie, en dienen de kaliumspiegels te worden gecontroleerd vóór en tijdens de behandeling: bij een kaliëmie tussen 5 en 5,5 mmol/l zal de dosis spironolacton gehalveerd worden (of zal spironolacton één dag op twee worden toegediend); bij een kaliëmie hoger dan 5,5 mmol/l zal spironolacton niet voorgeschreven worden of zal de behandeling onderbroken worden.

In een recente gerandomiseerde gecontroleerde studie (EPHESUS) bij patiënten met matig ernstig systolisch hartfalen (NYHA-klasse II), werd met eplerenon, een andere aldosteronantagonist, die niet beschikbaar is in België, eveneens een gunstig effect gezien op morbiditeit en mortaliteit.

β -blokkers

De plaats van β -blokkers in de behandeling van systolisch hartfalen werd reeds besproken in de Folia van februari 2000 en juni 2002. Klassiek worden β -blokkers gecontra-indiceerd bij patiënten met hartfalen gezien het risico van verergering van het hartfalen. In meerdere recente studies werd echter met bisoprolol, carvedilol en metoprolol een gunstig effect gezien op de morbiditeit en de mortaliteit bij patiënten met stabiel, licht tot matig ernstig systolisch hartfalen (NYHA II en III), en met carvedilol bij patiënten met stabiel, matig ernstig tot ernstig systolisch hartfalen (NYHA III en IV). In een recente gerandomiseerde gecontroleerde studie (COMET-studie) was bij patiënten met licht tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse II tot IV), het gunstig effect op de mortaliteit meer uitgesproken voor carvedilol dan voor metoprolol, maar de

doses metoprolol die werden gebruikt, waren lager dan deze die bij hartfalen worden aanbevolen op basis van de vroegere studies.

Op basis van de beschikbare studies wordt aanbevolen elke patiënt met systolisch hartfalen te behandelen met een β -blokker, op voorwaarde dat de toestand van de patiënt stabiel is. De behandeling dient gestart te worden met een lage dosis die progressief, over meerdere weken, verhoogd wordt tot de aanbevolen dosis is bereikt, en dit dient te gebeuren onder strikte monitoring. Vanzelfsprekend dient men na te gaan of er geen contra-indicaties zijn voor het toedienen van een β -blokker.

[N.v.d.r.: in België wordt hartfalen als indicatie vermeld in de bijsluiters van sommige specialiteiten op basis van bisoprolol, van carvedilol en van metoprolol (situatie op 1 mei 2004).]

ACE-inhibitoren

Sedert meerdere jaren zijn de ACE-inhibitoren de basis van de behandeling van hartfalen, en zij zouden, in afwezigheid van contra-indicaties, moeten gebruikt worden door alle patiënten met linkerventrikeldisfunctie. In meerdere gerandomiseerde gecontroleerde studies (b.v. CONSENSUS, SOLVD, SAVE, TRACE) werd met de ACE-inhibitoren inderdaad een gunstig effect op morbiditeit en mortaliteit aangetoond in alle stadia van systolisch hartfalen [zie ook Folia maart 1997]. In sommige studies werd ook een preventief effect op het optreden en op de progressie van hartfalen aangetoond. Het is niet bewezen dat het gunstig effect van de ACE-inhibitoren onderling verschilt. De dosis van de ACE-inhibitor moet progressief worden verhoogd (b.v. om de 2 weken) totdat de dosis is bereikt waarmee een gunstig effect is aangetoond in degelijke studies.

[N.v.d.r.: in België wordt hartfalen als indicatie vermeld in de bijsluiters van alle specialiteiten op basis van captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril en quinapril (situatie op 1 mei 2004).]

Angiotensine II-receptorantagonisten

Of de gunstige effecten van de ACE-inhibitoren op morbiditeit en mortaliteit bij hartfalen ook optreden met de angiotensine II-receptorantagonisten (sartanen), is onderwerp van discussie.

In de ELITE 1-studie, de ELITE 2-studie en de Val-HeFT-studie waren de sartanen *losartan en valsartan* bij patiënten met systolisch hartfalen niet doeltreffender dan de ACE-inhibitoren in termen van mortaliteit. In de CHARM-studie, een recent gepubliceerde grootschalige gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie, werd met *candesartan* bij patiënten met systolisch hartfalen een daling van de mortaliteit en van de nood voor hospitalisatie gezien; dit effect werd gezien zowel bij de patiënten die reeds behandeld werden met een ACE-inhibitor, als bij deze die niet behandeld werden met een ACE-inhibitor.

Gezien het risico van hyperkaliëmie is grote voorzichtigheid aangewezen bij gelijktijdig gebruik van een sartaan met een ACE-inhibitor of met spirono-

lacton. Op dit ogenblik dienen de angiotensine II-receptorantagonisten te worden voorbehouden voor patiënten die ACE-inhibitoren niet verdragen, b.v. omwille van hardnekkige hoest of overgevoeligheid.

[N.v.d.r.: in België wordt hartfalen als indicatie vermeld in de bijsluiters van de specialiteiten op basis van losartan (situatie op 1 mei 2004).]

Vasodilatoren

- De *calciumantagonisten* worden niet aanbevolen voor de behandeling van systolisch hartfalen.
- De *combinatie van hydralazine en isosorbidedinitraat* kan een alternatief zijn wanneer ACE-inhibitoren en angiotensine II-receptorantagonisten niet verdragen worden omwille van b.v. hyperkaliëmie of nierfalen.

Stoffen met positief-inotroop effect

- *Digoxine* is bij systolisch hartfalen aangewezen bij patiënten met voorkamerfibrillatie en bij onvoldoende antwoord op ACE-inhibitoren, β -blokkers en diuretica. In de DIG-studie, uitgevoerd bij patiënten in sinusritme, werd met digoxine geen daling gezien van de mortaliteit, maar wel een reductie van de nood voor hospitalisatie [zie Folia augustus 1997]. Subgroepanalyses van deze studie toonden enerzijds dat digoxine minder doeltreffend was bij vrouwen dan bij mannen, en anderzijds dat dit gunstig effect bij de man enkel werd gezien bij vrij lage serumconcentraties van digoxine (0,5 - 0,8 ng/ml).
- Het is niet bewezen dat *stoffen met positief inotroop effect, andere dan digoxine*, b.v. de fosfodiësterase-inhibitoren of de sympathicomimetica, de morbiditeit en mortaliteit door hartfalen verminderen. Integendeel, een aantal gerandomiseerde gecontroleerde studies toont een toename van de mortaliteit bij herhaalde of langdurige behandeling.

Praktische aanbevelingen

Een aantal algemene maatregelen zoals een zoutarm dieet, adequate fysieke inspanning, rookstop en vaccinatie tegen influenza en pneumokokken, zijn aan te bevelen bij alle patiënten met chronisch hartfalen. In verband met de medicamenteuze behandeling kunnen volgende aanbevelingen gegeven worden.

- Bij **asymptomatische linkerventrikeldisfunctie** is behandeling met een ACE-inhibitor aanbevolen. Bij patiënten met asymptomatische linkerventrikeldisfunctie ten gevolge van myocardinfarct, is ook een β -blokker aangewezen.
- Bij **symptomatisch systolisch hartfalen zonder tekenen van zout- en waterretentie**, is behandeling met een ACE-inhibitor aangewezen, waarbij de dosis progressief wordt opgedreven tot de aanbevolen dosis. Vervolgens zal een β -blokker worden geassocieerd, met opnieuw progressief opdrijven

van de dosis. Wanneer symptomen blijven bestaan, dient men toevoegen van een diureticum te overwegen.

- Bij **symptomatisch systolisch hartfalen met zout- en waterretentie** is gelijktijdige behandeling met een diureticum en een ACE-inhibitor aangegeven. Men dient daarbij bedacht te zijn op het risico van hypotensie. Na verdwijnen van de zout- en waterretentie, zal men trachten de dosis van het diureticum te verminderen, terwijl de aanbevolen dosis van de ACE-inhibitor wordt behouden. Eens de toestand van de patiënt stabiel is, kan een β -blokker in progressief toenemende dosis worden toegevoegd. Wanneer ACE-inhibitoren niet verdragen worden, zijn de angiotensine II-receptorantagonisten een goed alternatief.
- Bij **verergering van systolisch hartfalen** (NYHA-klassen III-IV), ondanks een standaardbehandeling aan de optimale doses, kan toediening van spironolacton in lage dosis worden aanbevolen. Toediening van digoxine in lage dosis, van hoge doses van een lisdiureticum, of van de combinatie van een lisdiureticum en een thiazide, kan eveneens overwogen worden.
- Bij **diastolisch hartfalen** zijn de gegevens zeer beperkt, en deze laten niet toe precieze aanbevelingen te formuleren. De ACE-inhibitoren, de β -blokkers en de niet-dihydropyridinecalciumantagonisten (diltiazem en verapamil) kunnen een gunstig effect hebben op de diastolische functie; digoxine daarentegen lijkt een ongunstig effect te hebben. Bij zout- en waterretentie kan voorzichtige toediening van diuretica overwogen worden. In de CHARM-studie waren ook patiënten ingesloten met diastolisch hartfalen: met candesartan was er een geringe daling van de nood voor hospitalisatie (maar niet van de mortaliteit) ten opzichte van placebo, en dit opnieuw zowel bij de patiënten die reeds behandeld werden met een ACE-inhibitor, als bij deze die niet behandeld werden met een ACE-inhibitor. Andere studies zijn noodzakelijk om de optimale behandeling van diastolisch hartfalen te preciseren.

Nota van de redactie

- De referentielijst bij dit artikel is te consulteren op onze website (www.bcfi.be) of kan toegestuurd worden (zie correspondentie-adres).
- Er bestaat een toenemende interesse voor gebruik van de natriuretische peptiden, *atrial natriuretic peptide* (ANP) en *brain natriuretic peptide* (BNP), bij hartfalen. Hun natriuretische en vasodilaterende effecten en hun inhiberend effect op de secretie van renine en angiotensine lijken veelbelovend, maar deze nieuwe moleculen zijn nog in het stadium van klinisch onderzoek.
- De behandeling van hartfalen met planten is onderwerp van discussie. In de *American Journal of Medicine* [114, 665-674 (2003)] werd recent een meta-analyse gepubliceerd van 13 gerandomiseerde gecontroleerde studies. Daaruit blijkt dat een extract van meidoorn (*Crataegus monogyna* of

Crataegus laevigata) statistisch significant doeltreffender was dan placebo voor wat betreft de verbetering van de inspanningstolerantie en van symptomen zoals dyspnoe en moeheid. In de meeste van deze studies werd het meidoornextract bijkomend aan de standaardbehandeling van hartfalen toegediend. Het effect van dit meidoornextract op de mortaliteit en de nood voor hospitalisatie op lange termijn is echter niet bekend, en grootschaliger studies zijn noodzakelijk vooraleer een dergelijke behandeling in de praktijk toe te passen.

- Uit een analyse gepubliceerd in de *British Medical Journal* [327, 147-149 (2003)] blijkt dat de meeste gevallen van hyperkaliëmie bij patiënten met ernstig hartfalen, die behandeld worden met o.a. spironolacton en een ACE-inhibitor of een sartaan, optreden in aanwezigheid van één of meerdere risicofactoren: dosis spironolacton hoger dan 50 mg p.d., verminderde nierfunctie, bestaan van type 2-diabetes. Het is dan ook zeer belangrijk, zeker bij de hoogrisicopatiënten (b.v. ouderen, patiënten met type 2-diabetes) de aanbevelingen in verband met de dosis spironolacton bij de behandeling van hartfalen te respecteren, en de elektrolyten en de nierfunctie regelmatig te controleren.

Glossarium

- **Systolisch hartfalen:** hartfalen gekarakteriseerd door linkerventrikeldisfunctie (ejectiefractie $\leq 40\%$), met meestal ook linkerventrikeldilatatie.
- **Diastolisch hartfalen:** hartfalen gekarakteriseerd door een normale linkerventrikelfunctie (ejectiefractie $> 40\%$), met meestal ook linkerventrikelhypertrofie.
- **Stadia van de ernst van hartfalen volgens de New York Heart Association (NYHA)-classificatie**
 - Klasse I: geen of nauwelijks klachten, geen beperking van de activiteiten;
 - Klasse II: klachten alleen bij zware lichamelijke inspanning;
 - Klasse III: klachten reeds bij matige lichamelijke inspanning;
 - Klasse IV: klachten in rust.
- Een **nieuwe classificatie van hartfalen** werd recent voorgesteld door het *American College of Cardiology* en de *American Heart Association*, in de eerste plaats gebaseerd op de evolutie en de progressie van de aandoening.
 - Stadium A: aanwezigheid van risicofactoren voor hartfalen, zonder structurele of functionele cardiale afwijkingen;
 - Stadium B: aanwezigheid van structurele of functionele cardiale anomalieën, zonder symptomen van hartfalen;
 - Stadium C: aanwezigheid van symptomen van hartfalen, en structurele en functionele cardiale afwijkingen.
 - Stadium D: terminaal hartfalen, resistent t.o.v. de standaardbehandeling.