

## BEHANDELING VAN CHRONISCH HARTFALEN MET GEDAALDE EJECTIEFRACTIE

- Bij chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie worden de symptomen van water- en zoutretentie opgevangen door zout- en soms ook vochtbeperking en toediening van diuretica (thiaziden, lisdiuretica). De minimaal effectieve dosis wordt toegediend; hierbij kan regelmatig wegen van de patiënt een goede indicator zijn van vochtretentie.
- Daarnaast worden geneesmiddelen gebruikt die de levenskwaliteit en de levensverwachting van de patiënt verbeteren. Het gaat vooral om de combinatie van een ACE-inhibitor en een  $\beta$ -blokker; men tracht de gangbare doses geleidelijk te bereiken, voor zover deze verdragen worden. Sartanen worden gebruikt indien de ACE-inhibitoren niet verdragen worden (bv. wegens storende hoest).
- De associatie van een ACE-inhibitor en een sartaan wordt niet aanbevolen: de mogelijke winst is beperkt en weegt niet op tegen het risico van complicaties (nierfalen, hyperkaliëmie).
- Bij patiënten met blijvende klachten kan een aldosteronantagonist (spironolacton of eplerenon) geassocieerd worden.
- Bij patiënten behandeld met een ACE-inhibitor, een sartaan of een aldosteronantagonist dienen nierfunctie en serumkaliumconcentratie nauwkeurig opgevolgd te worden.
- Ivabradine is te overwegen bij intolerantie of onvoldoende effect van  $\beta$ -blokkers, indien de hartfrequentie  $\geq 75$  slagen/min is.
- Digitalisglycosiden hebben geen bewezen invloed op de mortaliteit en hebben een ongunstige risico-batenverhouding; ze hebben slechts een zeer beperkte plaats in de aanpak van hartfalen.
- Om hypotensie te vermijden zal elk geneesmiddel aan een lage dosis gestart worden en traag opgedreven worden. Dit is in het bijzonder het geval voor het gebruik van  $\beta$ -blokkers in deze indicatie omdat  $\beta$ -blokkers het hartfalen kunnen verslechteren. Voor de aanbevolen doses verwijzen we naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium.
- Wat betreft hartfalen met bewaarde ejectiefractie, werd van een aantal geneesmiddelen een effect op de klachten vastgesteld, maar er zijn geen aanwijzingen voor een gunstig effect op de overleving.

Hartfalen wordt gekenmerkt door: *symptomen* zoals dyspneu, vermoeidheid, enkelzwellings; *klinische tekenen* zoals longcrepitaties, perifere oedemen; via beeldvorming vastgestelde abnormaliteit van het hart. Hartfalen komt vrij frequent voor; bij personen van 70-80 jaar bedraagt de prevalentie 10 à 20%.

Op basis van de ernst van de symptomen kan hartfalen ingedeeld worden volgens de

classificatie van de *New York Heart Association Classification* (NYHA) of de recentere indeling van de *American College of Cardiology* (zie online appendix).

Op basis van de linkerventrikel-ejectiefractie (EF) kan hartfalen ingedeeld worden in hartfalen met gedaalde ejectiefractie (EF<50%, vroeger systolisch hartfalen genoemd) en hartfalen met bewaarde ejectiefractie

(EF>50%, vroeger diastolisch hartfalen genoemd). De meeste studies gebeurden bij personen met gedaalde ejectiefractie; hartfalen met bewaarde ejectiefractie wordt besproken in een afzonderlijke paragraaf.

Doel van de behandeling op korte termijn is vnl. het verminderen van de functionele last; op langere termijn wil men verergering van het hartfalen en het aantal episodes van acuut hartfalen en ziekenhuisopnames tegengaan, en de levensduur verlengen.

Hoewel hartfalen voornamelijk voorkomt bij (hoog)bejaarden, worden deze heel vaak uitgesloten uit de klinische studies. De meeste studies werden uitgevoerd bij jongere volwassenen, vaak mannelijk en met minimale comorbiditeit. Bijgevolg zijn er weinig gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van de behandeling van hartfalen bij een kwetsbare oudere populatie met veel comorbiditeit en polyfarmacie.

### **Niet-medicamenteuze behandeling - algemene maatregelen**

Multidisciplinaire revalidatieprogramma's verlagen het aantal heropnames in het ziekenhuis en de mortaliteit bij personen met hartfalen, vergeleken met gangbare zorg. Oefentherapie alleen kan het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen verlagen en verhoogt de inspanningstolerantie, maar een effect op de mortaliteit is niet aangetoond. Andere, minder goed onderbouwde maatregelen zijn zout- en vochtrestrictie, rookstop, vermijden van overmatig alcoholgebruik en gewichtsverlies.

De inname van geneesmiddelen die natriumretentie kunnen veroorzaken zoals NSAID's wordt best vermeden. Vaccinatie tegen influenza wordt aanbevolen; vaccinatie tegen pneumokokken is te overwegen. De invasieve aanpak van chronisch hartfalen zoals cardiale resynchronisatietherapie valt buiten het bestek van dit artikel.

### **Kaliumverliezende diuretica**

Bij de patiënt met tekenen van vochtretentie (dyspneu, perifeer oedeem, longoedeem) is het gebruik van kaliumverliezende diuretica (thiaziden en lisdiuretica) essentieel. Diuretica verlichten de klachten, verminderen het aantal episodes van decompensatie en verhogen de inspanningstolerantie. Er is zeer beperkt bewijs dat diuretica de mortaliteit verlagen, maar er zijn geen langetermijnstudies waarin dit onderzocht werd. Indien diuretica nodig zijn als symptoombehandeling, kan dit enkel gebeuren als toevoeging aan een basisbehandeling met bewezen effect op lange termijn.

In de meeste richtlijnen wordt gekozen voor lisdiuretica omwille van hun groter diuretisch en natriuretisch effect. Bij kwetsbare ouderen is men voorzichtig met de lisdiuretica en kan een thiazide de voorkeur hebben. Bij patiënten met nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min) is het antwoord op thiaziden, maar niet op lisdiuretica vermindert. Het diureticum wordt gestart met een lage dosis, die getitreerd wordt tot klinische verbetering van de vochtretentie; regelmatig wegen van de patiënt kan hierbij een goede indicator zijn. Bij patiënten die gestabiliseerd zijn (idealiter met maximale doses ACE-inhibitor en  $\beta$ -blokkers), kan overwogen worden de dosis van het diureticum te verlagen of de diuretica te stoppen.

Sommige experts die veel klinische ervaring hebben met patiënten met hartfalen voegen al zeer snel een aldosteronantagonist (spironolacton of eplerenon) toe aan het thiazidediureticum, maar deze werkwijze is niet onderbouwd door klinische studies. Hierbij is het wel belangrijk de nierfunctie en kaliëmie van zeer nabij op te volgen wegens een risico van hyperkaliëmie.

De belangrijkste ongewenste effecten van kaliumverliezende diuretica zijn frequente

mictie, kalium- en natriumverlies, dehydratie, spierkampen, hypotensie en nierfalen.

### **ACE-inhibitoren**

ACE-inhibitoren zijn de basis van de behandeling van hartfalen en moeten gebruikt worden door alle patiënten, behalve in geval van contra-indicaties. Ze worden in deze indicatie samen met  $\beta$ -blokkers en soms ook een aldosteronantagonist voorgeschreven. In België zijn captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril en ramipril geregistreerd voor de behandeling van hartfalen (situatie januari 2014). In meerdere gerandomiseerde studies (bv. CONSENSUS, SOLVD, SAVE, TRACE) werd met ACE-inhibitoren in een vrij hoge dosis een gunstig effect op de mortaliteit en het aantal hospitalisaties voor hartfalen aangetoond, en dit in alle stadia van chronisch hartfalen. De absolute winst is het grootst bij personen met een ernstiger graad van hartfalen. In de CONSENSUS-studie met patiënten met ernstig hartfalen moesten 7 personen gedurende 6 maanden behandeld worden om 1 extra sterfgeval te voorkomen (NNT=7). In de SOLVD-Treatment studie bij personen met mild of matig hartfalen bedroeg de NNT 22 over 41 maanden. Voor captopril, enalapril, lisinopril en ramipril zijn er de meeste gegevens over een positief effect op morbiditeit en mortaliteit; klinisch relevante verschillen tussen de verschillende ACE-inhibitoren werden nooit aangetoond. In de meeste richtlijnen wordt het simultaan opstarten van een diureticum en een ACE-inhibitor afgeraden omwille van het risico van hypotensie. De dosis van de ACE-inhibitor moet progressief worden verhoogd (bv. om de 2 weken) totdat de dosis is bereikt waarmee een gunstig effect is aangetoond in de studies. De belangrijkste ongewenste effecten van ACE-inhibitoren zijn hoest, hypotensie, ver-

slechtering van de nierfunctie, hyperkaliëmie en angioneurotisch oedeem. De nierfunctie wordt best gecontroleerd bij het opstarten van de behandeling en twee weken erna. ACE-inhibitoren mogen niet gebruikt worden bij bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier en evenmin bij hyperkaliëmie of zwangerschap.

### **Sartanen**

Indien ACE-inhibitoren niet verdragen worden, zoals bijvoorbeeld bij optreden van storende hoest, kan een sartaan een alternatief zijn. In België zijn candesartan, losartan en valsartan geregistreerd voor de behandeling van hartfalen (situatie januari 2014). De werkzaamheid bij hartfalen is het best onderbouwd voor candesartan en valsartan.

- In meerdere gerandomiseerde studies, waaronder de grote CHARM-Alternative studie, werden sartanen vergeleken met placebo. In tegenstelling tot de ACE-inhibitoren werd geen significant effect gevonden van sartanen wat betreft mortaliteit. Candesartan verlaagt het aantal hospitalisaties voor hartfalen (absolute risicoreductie van 7%, wat overeenstemt met een NNT= 14 voor 34 maanden behandeling), maar niet het totaal aantal opnames.
- In een meta-analyse van vergelijkende studies tussen sartanen en ACE-inhibitoren kon geen meerwaarde van de sartanen worden vastgesteld wat betreft totale en cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en aantal ziekenhuisopnames. Er is dus geen bewijs van superioriteit van de sartanen over de goed onderzochte ACE-inhibitoren.

Zoals bij de ACE-inhibitor moet de dosis van het sartaan progressief worden verhoogd, totdat de dosis is bereikt waarmee een gunstig effect is aangetoond in de studies. De ongewenste effecten van sartanen verschillen

niet veel van deze van de ACE-inhibitoren, behalve dat hoest zeldzaam is.

### **Dubbele inhibitie van het renine-angiotensinesysteem (RAS)**

In meerdere gerandomiseerde studies werd het associëren van een sartaan en een ACE-inhibitor (dubbele inhibitie van het RAS) vergeleken met de ACE-inhibitor alleen. Er werden geen significante verschillen vastgesteld wat betreft totale en cardiovasculaire mortaliteit en totaal aantal ziekenhuisopnames. Wel was er met dubbele inhibitie van het RAS, minder nood aan ziekenhuisopname voor hartfalen (32,6 vs. 41,6%); het totaal aantal ziekenhuisopnames verschilde niet significant. Dubbele inhibitie van het RAS bleek ook vaker te leiden tot hyperkaliëmie, hypotensie en nierfalen. Bijgevolg wordt dubbele inhibitie van het RAS niet aanbevolen [zie Folia september 2013].

### **Bèta-blokkers**

Bij patiënten met stabiel hartfalen, bij wie reeds een standaardbehandeling met ACE-inhibitoren en diuretica is ingesteld, wordt aanbevolen een  $\beta$ -blokker toe te voegen, behalve in geval van contra-indicaties zoals ernstig astma of reeds bestaande bradycardie of atrioventriculair blok. In België zijn sommige specialiteiten op basis van bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol geregistreerd voor de behandeling van hartfalen (situatie januari 2014). In meerdere gerandomiseerde studies waaronder CIBIS II, COPERNICUS en MERIT-HF, werden  $\beta$ -blokkers vergeleken met placebo. Het betrof hier toevoeging van een  $\beta$ -blokker aan standaardbehandeling met o.a. een ACE-inhibitor bij patiënten met matig tot ernstig hartfalen. In al deze studies werd een significante daling van mortaliteit en aantal hospitalisaties vastgesteld; in de meeste studies verbeterde ook de inspanningstolerantie. De absolute daling in mortali-

teit bij personen met mild tot matig hartfalen bedroeg 4,3% (NNT=23 voor 1 jaar); in geval van ernstig hartfalen bedroeg de daling in mortaliteit 7,1% (NNT=14 voor 1 jaar). De werkzaamheid van carvedilol, bisoprolol en langwerkend metoprolol is het best onderbouwd; er zijn geen argumenten om één van deze producten te verkiezen.

Gezien de mogelijkheid van klinische deterioratie bij opstarten van een behandeling met een  $\beta$ -blokker, dient deze steeds gestart te worden met een lage dosis die progressief, over meerdere weken, verhoogd wordt tot de aanbevolen dosis is bereikt. Andere ongewenste effecten van  $\beta$ -blokkers zijn bradycardie en moeheid.

### **Kaliumsparende diuretica (aldosteron-antagonisten)**

Bij patiënten die ondanks maximale behandeling met een ACE-inhibitor of sartaan, kaliumverliezend diureticum en  $\beta$ -blokker nog klachten hebben, kan een aldosteronantagonist toegevoegd worden aan de behandeling, behalve in geval van contra-indicaties zoals hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie.

- Met spironolacton werd in de RALES-studie een gunstig effect gezien op het aantal ziekenhuisopnames en de mortaliteit bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klassen III en IV). Alle patiënten in deze studie werden ook behandeld met een ACE-inhibitor en een lisdiureticum, en de meesten kregen ook digoxine; toen deze studie uitgevoerd werd, werden  $\beta$ -blokkers nog niet veralgemeend gebruikt in de behandeling van hartfalen. De absolute daling in mortaliteit bedroeg 11,4%, wat overeenkomt met een NNT= 9 over 2 jaar. Het is niet bewezen dat dit gunstig effect van spironolacton ook optreedt bij patiënten met matig ernstig hartfalen (NYHA-klasse II).

- In de voortijdig gestopte EMPHASIS-HF studie werd eplerenon vergeleken met placebo bij patiënten met geringe klachten van hartfalen (NYHA klasse II). Eplerenon, toegevoegd aan optimale behandeling met ACE-inhibitoren,  $\beta$ -blokkers en diuretica, bleek werkzamer dan placebo op het samengesteld primair eindpunt “cardiovasculair overlijden of hospitalisatie wegens hartfalen”. De absolute daling in mortaliteit bedroeg 3%, wat overeenkomt met een NNT= 33 over 21 maanden. In de eerder verschenen placebogecontroleerde EPHE-SUS-studie werd bij patiënten met een recent myocardinfarct gecompliceerd door hartfalen een gunstig effect van eplerenon gezien op de totale en de cardiovasculaire mortaliteit.

Er zijn geen vergelijkende studies tussen spironolacton en eplerenon; evenmin zijn er rechtstreeks vergelijkende studies met andere middelen voor de aanpak van hartfalen. In een aantal recente richtlijnen wordt het gebruik van aldosteronantagonisten aanbevolen bij *alle* patiënten met persisterende klachten (NYHA II-IV) ondanks behandeling met een ACE-inhibitor en een  $\beta$ -blokker, behalve in geval van contra-indicaties. Toch blijft het belangrijk te benadrukken dat bij het overwegen van een behandeling met aldosteronantagonisten telkens de mogelijke baten en risico's moeten afgewogen worden en dat tijdens de therapie de patiënt strikt moet opgevolgd worden qua elektrolyten en nierfunctie. De aldosteronantagonist moet gestart worden aan een lage dosis en na 4-8 weken kan de dosis verhoogd worden; dit dient te gebeuren onder strikte monitoring van kaliëmie en nierfunctie. De belangrijkste ongewenste effecten van aldosteronantagonisten zijn hyperkaliëmie, deterioratie van de nierfunctie, gynaecomastie en impotentie.

## **Ivabradine**

In de BEAUTIFUL-studie bij personen met stabiele angor en hartfalen, en in de SHIFT-studie bij personen met hartfalen werd met het toevoegen van ivabradine aan standaardbehandeling een kleine vermindering gevonden van het risico van hospitalisatie, maar de mortaliteit werd niet beïnvloed. Post-hoc-analyse van de bekomen resultaten suggereert een mogelijke winst qua mortaliteit in een subgroep van patiënten met een hartfrequentie  $\geq 75$  slagen/minuut. Er zijn geen vergelijkende studies met behandelingen waarvoor wel een gunstig effect op de mortaliteit werd aangetoond. Ivabradine vervangt dus niet de standaardbehandelingen met bewezen gunstig effect bij hartfalen, maar kan nuttig zijn bij patiënten met een hartfrequentie  $\geq 75$  slagen/minuut ondanks optimale standaardbehandeling, of bij patiënten die  $\beta$ -blokkers niet verdragen [zie Folia januari 2013].

De belangrijkste ongewenste effecten van ivabradine zijn bradycardie en fosfenen (lichtverschijnselen).

## **Digoxine**

Digoxine heeft slechts een beperkte plaats in de aanpak van hartfalen met of zonder voorkamerfibrillatie. Bij patiënten in sinusritme werd in de DIG-trial geen effect gevonden van digoxine op de mortaliteit; het zou wel het totale aantal hospitalisaties kunnen verlagen bij personen die al behandeld worden met ACE-inhibitoren en diuretica. Het beperkte voordeel van digoxine moet worden afgewogen tegen de mogelijk ernstige ongewenste effecten zoals ritme- en geleidingsstoornissen; monitoring van nierfunctie en serumelektrolyten is noodzakelijk en meting van de plasmaconcentraties van digoxine kan aangewezen zijn, onder meer bij patiënten met nierinsufficiëntie.

## Andere

- **Calciumantagonisten** worden niet aanbevolen voor de behandeling van hartfalen: ze zouden mogelijk de mortaliteit verhogen.
- **Amiodaron** werd beperkt onderzocht bij patiënten met hartfalen zonder voorkamerfibrillatie of -flutter; het is niet duidelijk of het middel de mortaliteit en morbiditeit kan verlagen. Andere antiaritmica (afgezien van  $\beta$ -blokkers), zouden mogelijk een verhoogde mortaliteit veroorzaken en worden afgeraden in geval van hartfalen.
- Voor **anticoagulantia** en **anti-aggregantia** is er evenmin veel evidentie; het is niet duidelijk of ze de mortaliteit en morbiditeit kunnen verlagen.
- In de GISSI-HF-studie werd met **omega-3-vetzuren**, toegevoegd aan optimale behandeling van hartfalen, een statistisch significant, maar klinisch zeer gering voordeel gevonden wat betreft mortaliteit en aantal opnames.
- In 2 studies bij personen met chronisch hartfalen (CORONA en GISSI-HF-statin) werd met **rosuvastatine** geen duidelijke winst aangetoond op mortaliteit en morbiditeit.
- In de recent verschenen ASTRONAUT-studie bleek het toevoegen van de renine-inhibitor **aliskiren** aan de standaardbehandeling van hartfalen niet te leiden tot een lagere mortaliteit of minder ziekenhuisopnames. Hartfalen wordt niet als indicatie vermeld in de SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product) van aliskiren.

## Hartfalen met bewaarde ejectiefractie (EF > 50%)

Ongeveer de helft van de patiënten met hartfalen heeft een bewaarde ejectiefractie. De aanpak van hartfalen met bewaarde ejectiefractie is slechts zeer beperkt onderzocht; in de overgro-

te meerderheid van de studies over hartfalen werden patiënten met bewaarde ejectiefractie uitgesloten. Algemeen wordt aangenomen dat de niet-medicamenteuze maatregelen dezelfde zijn als bij patiënten met gedaalde ejectiefractie. Wat betreft de medicamenteuze aanpak zijn er een klein aantal studies beschikbaar.

- Diuretica werden niet onderzocht bij personen met bewaarde ejectiefractie.
- Met sommige ACE-inhibitoren en sartanen werd een gunstig effect gevonden op de ernst van de klachten, maar niet op de mortaliteit of het aantal opnames.
- De waarde van  $\beta$ -blokkers bij hartfalen met bewaarde ejectiefractie is onzeker.
- Een placebogecontroleerde studie met harde eindpunten met spironolacton (TOPCAT) is momenteel lopende. In de Aldo-DHF studie werd geen effect gevonden van toevoegen van spironolacton aan standaardbehandeling wat betreft inspanningstolerantie en levenskwaliteit.
- Uit beperkt onderzoek blijkt digoxine geen daling van de mortaliteit of het aantal opnames te geven bij personen met hartfalen met bewaarde ejectiefractie en zonder voorkamerfibrillatie.
- In een studie van beperkte duur bleek het toevoegen van de fosfodiësterase type 5-inhibitor sildenafil aan standaardbehandeling niet werkzamer dan placebo wat betreft inspanningstolerantie.
- Ondanks het gebrek aan evidentie wordt aanbevolen behandeling met een diureticum in te stellen om de klachten zoals longoedeem tegen te gaan; een ACE-inhibitor of een  $\beta$ -blokker kan overwogen worden.

## Nota

De referentielijst en de classificatie van de ernst van hartfalen kunnen geraadpleegd worden via [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)