

Hartfalen: quadritherapie voor iedereen?

Kernboodschappen

Het voorbije jaar werden de Belgische (WOREL, zomer 2024), Nederlandse (NHG, najaar 2024) en Engelse (NICE, zomer 2025) eerstelijnsrichtlijnen over hartfalen aangepast:

- In navolging van de specialistische richtlijnen, bevelen zij voor **hartfalen met gedaalde ejectiefractie**, naast diuretica, nu ook snel opstarten en opdrijven van een quadritherapie (RAS-inhibitor, bètablokker, aldosteronantagonist en gliflozine) aan. Deze strategie is niet gebaseerd op langdurig gerandomiseerd onderzoek op harde eindpunten, maar op indirect bewijs en expert opinie.
- Voor **hartfalen met bewaarde ejectiefractie** worden, naast diuretica, nu enkel gliflozinen als enige hartfalen-specifieke geneesmiddelen aanbevolen op basis van recente positieve studies met een gecombineerd eindpunt dat ook hartfalenhospitalisaties bevat.
- Voor **hartfalen met licht verminderde ejectiefractie** lopen de aanbevelingen uiteen, wat kan verklaard worden door een gebrek aan studies specifiek in deze patiëntengroep.

De voorbije jaren bewoog er heel wat in de aanpak van hartfalen. Een vernieuwde indeling op basis van de ejectiefractie, met toevoeging van een categorie "licht verminderde ejectiefractie"

(zie "+ meer info"), geraakte meer en meer ingeburgerd en nieuwe therapeutische opties kwamen beschikbaar. De specialistische richtlijnen, zoals de Europese ESC-richtlijnen uit 2021, namen deze nieuwe inzichten reeds snel op in hun aanbevelingen. Het voorbije jaar werden ook de Belgische (WOREL, zomer 2024), Nederlandse (NHG, najaar 2024) en Engelse (NICE, zomer 2025) eerstelijnsrichtlijnen aangepast.

Indeling hartfalen:

- Hartfalen met gedaalde ejectiefractie ("*reduced EF*": HFrEF): ejectiefractie $\leq 40\%$
- Hartfalen met licht verminderde ejectiefractie ("*mildly reduced EF*": HFmrEF): ejectiefractie tussen 41 en 49%
- Hartfalen met bewaarde ejectiefractie ("*preserved EF*": HFpEF): ejectiefractie $\geq 50\%$

De prevalentie van hartfalen bij volwassenen is ongeveer 1-2%. 60% van deze patiënten hebben hartfalen met gedaalde ejectiefractie, 24% hartfalen met mild gedaalde ejectiefractie en 16% hartfalen met bewaarde ejectiefractie.

We beperken ons in dit artikel tot een beknopte samenvatting van de medicamenteuze basisbehandeling bij hartfalen en enkele bemerkingsen daarbij. Voor richtlijnen over diagnostiek en niet-medicamenteuze aanpak en voor uitgebreidere info en onderbouwing verwijzen we naar de respectievelijke richtlijnteksten.

In de drie richtlijnen wordt gesteld dat de eigenlijke diagnostiek en opstart van medicatie in principe door de specialist gebeurt, waarna de huisarts, in overleg met de specialist, zorgt voor de opvolging en dosisverhoging van deze medicatie. De WOREL- en de NHG-richtlijn laten de mogelijkheid open dat de huisarts toch zelf medicatie opstart bij patiënten die niet naar de cardioloog kunnen of willen gaan. Specifiek in de Belgische situatie kan dat laatste wel voor problemen zorgen aangezien een aantal geneesmiddelen (sacubitril/valsartan, gliflozinen) onderworpen zijn aan specifieke terugbetalingsvoorwaarden waarvoor tussenkomst van de cardioloog sowieso noodzakelijk is.

Hartfalen met gedaalde ejectiefractie (HFrEF)

In de vorige versies van de eerstelijnsrichtlijnen lag de nadruk nog op een sequentiële geleidelijke introductie van een ACE-inhibitor, een bètablokker en eventueel een aldosteronantagonist bij blijvende klachten, naast een diureticabeleid op geleide van overvullingsteken. De nieuwe aanbevelingsteksten van WOREL, NHG en NICE sluiten zich nu aan bij de specialistische

richtlijnen, die een quadritherapie voorstellen van een RAAS-inhibitor (ACE-inhibitor of eventueel sartaan of het complex sacubitril/valsartan), een bètablokker, een aldosteronantagonist en een gliflozine, met snelle opstart van de verschillende middelen en snelle dosisverhogingen, eveneens in combinatie met een diureticabeleid op geleide van overvullingstekenen. Waar vroeger een volgend geneesmiddel pas werd opgestart nadat de aanvaardbare, stabiele dosis was gevonden van eerder opgestarte middelen, wordt nu aangeraden alle middelen snel na elkaar of zelfs tegelijkertijd op te starten en de dosis van de verschillende middelen ook snel op te drijven.

Enkele bemerkingen

- Voor elk van de geneesmiddelen in deze quadritherapie (in WOREL-richtlijn “*foundational therapy*” genoemd) is er voldoende evidentie voor hun werkzaamheid uit gerandomiseerd onderzoek (zie Repertorium 1.3. Hartfalen). Voor sommige geneesmiddelenklassen (het complex sacubitril/valsartan (zie Folia augustus 2022), de aldosteronantagonisten en de gliflozinen (zie Folia februari 2021)) is dit echter slechts het geval voor patiënten die blijvende klachten ondervinden onder behandeling met adequate stabiele doses van een ACE-inhibitor, een bètablokker en een diureticum. De strategie van snelle opstart en snel opdrijven van deze 4 geneesmiddelen (in WOREL-richtlijn “*rapid sequencing*” genoemd) berust echter niet op gegevens uit gerandomiseerd onderzoek met harde eindpunten. WOREL geeft ook aan dat de specifieke aanbeveling over “*foundational therapy*” en “*rapid sequencing*” berust op indirect bewijs en expert opinie en bij consensus werd aangenomen.
- De meeste hartfalenstudies werden uitgevoerd in een tweedelijns populatie. Deze verschilt op een aantal vlakken (jongere patiënten, minder vrouwelijke patiënten, lagere ejectiefraction) van de patiënten met hartfalen die in de eerste lijn opgevolgd worden. Voor sommige patiënten (zeker ouderen) is een minder agressieve aanpak minder geneesmiddelen, trager opbouwen en/of lagere doses) misschien even geschikt, maar de gegevens uit onderzoek in deze populaties zijn beperkt. In de WOREL richtlijn wordt aanbevolen steeds rekening te houden met de voorkeuren van de patiënt en met het optreden van ongewenste effecten.
- De specialistische internationale richtlijnen geven geen aanwijzingen over hoe de opstart van deze quadritherapie in de praktijk dient te gebeuren. Ook de WOREL-richtlijn en de NICE-richtlijn geven geen duidelijk stappenplan voor opstart en dosisverhoging van deze geneesmiddelen. Het is dus onduidelijk in welke volgorde de geneesmiddelen best opgestart worden en aan welke geneesmiddelen prioriteit dient te worden gegeven bij opdrijven van de dosis. De NICE-richtlijn stelt dat dit kan verschillen van patiënt tot patiënt, afhankelijk van voorgeschiedenis, comorbiditeiten, klinische parameters, frailty-status en voorkeur van de patiënt, zonder hierover verder in detail te gaan of voorbeelden te geven. Bij NHG wordt wel een stappenplan voorgesteld, maar het is onduidelijk waarop dit schema is gebaseerd:
 - Stap 1: lisdiureticum, RAS-remmer en gliflozine
 - Stap 2: toevoegen bètablokker
 - Stap 3: opbouwen dosering RAS-remmer en bètablokker
 - Stap 4: eventueel toevoegen aldosteronantagonist
 Dit is eigenlijk het stappenplan uit de vorige versie van deze richtlijn, waaraan in stap 1 een gliflozine is toegevoegd. NHG zegt zich te baseren op de ESC-richtlijn over hartfalen uit 2016. Maar noch in die versie, noch in de upgedatete versie van 2021 wordt een dergelijk schema voorgesteld.
- Snel opstarten en opdrijven van verschillende geneesmiddelen maakt het moeilijk te bepalen welk geneesmiddel aan de basis ligt van eventuele ongewenste effecten. Een meer geleidelijke opstart en dosisverhoging maakt het eenvoudiger om te bepalen welke geneesmiddelen aan welke dosis goed verdragen worden door de patiënt, wat zeker van belang is bij ouderen en bij patiënten met polyfarmacie.

Hartfalen met bewaarde ejectiefraction (HFpEF)

Lange tijd beschikten we niet over geneesmiddelen die werkzaam bleken voor de aanpak van hartfalen met bewaarde ejectiefraction. Veel studies met geneesmiddelen werkzaam bij hartfalen met gedaalde ejectiefraction, konden bij patiënten met bewaarde ejectiefraction geen significant voordeel aantonen op hun primaire eindpunt. Naast een diureticabeleid op geleide van overvulling werden in de richtlijnen dus geen specifieke geneesmiddelen aanbevolen en de behandeling spitste zich vooral toe op controle van bloeddruk en opsporen en adequaat behandelen van comorbiditeiten (zie Folia december 2020). Met de gliflozinen beschikken we nu voor het eerst over een geneesmiddelenklasse die zich wel werkzaam toonde voor de aanpak van hartfalen met bewaarde ejectiefraction op een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire morbiditeit (inclusief hospitalisaties wegens hartfalen) en cardiovasculaire mortaliteit, met NNT's van respectievelijk 31 (empagliflozine) en 32 (dapagliflozine) over een mediane studieduur van iets meer dan 2 jaar (zie Folia mei 2022 en Folia april 2024). Eind 2024 werden in de FINEARTS-HF-studie ook gunstige resultaten aangetoond met de aldosteronantagonist finerenon op

een gelijkaardig samengesteld eindpunt bij patiënten met hartfalen met bewaarde of licht verminderde ejectiefractie. Finerenon werd door het Europees Geneesmiddelenagentschap nog niet goedgekeurd voor deze indicatie. Wanneer het EMA deze indicatie goedkeurt, zullen we op deze studie terugkomen in onze publicaties.

De NHG-richtlijn raadt, naast diuretica, als enige specifiek hartfalen-geneesmiddel een gliflozine aan bij alle patiënten bij wie de diagnose van hartfalen met bewaarde ejectiefractie wordt gesteld. Ook de NICE-richtlijn raadt het gebruik van een gliflozine in deze populatie aan, maar daarnaast ook een aldosteronantagonist, deels gebaseerd op de resultaten van de FINEARTS-HF-studie, die nog niet beschikbaar waren toen de WOREL- en de NHG-richtlijnen werden opgesteld. De WOREL-richtlijn beschouwt de gliflozinen als te overwegen in deze indicatie. Andere geneesmiddelen (RAS-inhibitoren, bètablokkers, aldosteronantagonisten) kunnen gebruikt worden voor de behandeling van comorbiditeiten (hypertensie, chronische nierziekte).

Enkele bemerkingen

- De gunstige resultaten van de gliflozinen en finerenon op hun samengestelde primair eindpunt werd vooral beïnvloed door een daling van het aantal hospitalisaties wegens hartfalen. Op vlak van cardiovasculaire en globale mortaliteit (secundaire eindpunten) werd geen verschil gezien. In de onderzoeken met andere (minder recente) geneesmiddelen bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie werd niet steeds een gelijkaardig gecombineerd eindpunt, dat ook hospitalisaties wegens hartfalen includeerde, gebruikt.

Hartfalen met licht verminderde ejectiefractie (HFmrEF)

Hartfalen met licht verminderde ejectiefractie is een recente toevoeging aan de onderverdeling van hartfalen op basis van de ejectiefractie. Er zijn slechts weinig onderzoeken specifiek in deze populatie uitgevoerd. Niet alle onderzoeken hebben dezelfde grenzen van ejectiefractie gebruikt voor de inclusie van patiënten, waardoor patiënten met licht verminderde ejectiefractie de ene keer werden meegenomen in studies met patiënten met gedaalde ejectiefractie en de andere keer in studies met patiënten met bewaarde ejectiefractie.

Dit verklaart de verschillen tussen de WOREL-, de NHG- en de NICE-richtlijn voor de aanpak van hartfalen in deze populatie. WOREL bespreekt hartfalen met licht verminderde ejectiefractie samen met hartfalen met bewaarde ejectiefractie en raadt dus enkel aan een gliflozine te overwegen in deze indicatie. NHG en NICE stellen dat de aanpak van hartfalen met licht verminderde ejectiefractie gelijk is aan deze van hartfalen met gedaalde ejectiefractie. Ze raden ook hier de quadritherapie van RAS-remmer, bètablokker, aldosteronantagonist en gliflozine aan, in navolging van de ESC-richtlijn uit 2021 (waar de aanbevelingen bij hartfalen met licht verminderde ejectiefractie ("may be considered"; class II, level C) wel minder sterk geformuleerd zijn dan bij hartfalen met gedaalde ejectiefractie ("is recommended"; class I, level A-B)).

Conclusie van het BCFI

De recente onderzoeken en nieuw beschikbaar gekomen geneesmiddelen zijn een goede zaak voor patiënten met hartfalen, een moeilijk te behandelen pathologie. We moeten echter voorzichtig zijn met het extrapoleren en samenvoegen van gegevens uit deze studies, waarvan de populatie niet steeds overeenkomt met de reële hartfalen-populatie in de eerste lijn. Bij het opstellen van het behandelingsplan moet rekening gehouden worden met de karakteristieken van de patiënt en zijn of haar wensen. De aanpak bij een vrouwelijke tachtiger met hartfalen ten gevolge van langdurige hypertensie hoeft niet noodzakelijk dezelfde te zijn dan deze bij een mannelijke vijftiger met hartfalen na een doorgemaakt hartinfarct.

Bronnen

- WOREL. Richtlijn chronisch hartfalen. Partiële herziening (2024). <https://www.worel.be/worel/document?parameters=%7B%22PublicationId%22%3A%229FB7EBC3-91BD-4CAF-B14D-B18800D07524%22%7D>
- NHG. NHG-standaard Hartfalen. Laatste aanpassing september 2024. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/hartfalen>
- National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. Last updated: 3 September 2025. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106>
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021;42:3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2024;391:1475-1485. doi: 10.1056/NEJMoa2407107

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.