

# **Consensusvergadering**

**27 november 2008**

**Juryrapport**  
**Volledige (lange) tekst**

## **Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij hartfalen in de ambulante behandeling**

## ***Promotor***

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

*Voorzitter:* M. VERMEYLEN

*Vice-voorzitter:* G. VERPOOTEN

*Secretaris:* H. BEYERS

*Leden:* M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, S. BOULANGER, A. BOURDA, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DE ROECK, Ph. EHLINGER, J. GERARD, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, E. MACKEN, H. PROESMANS, F. PROFILI, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, J. VOISEY, D. ZAMUROVIC.

## ***Organisatiecomité***

Voorzitter: G. Verpooten

Secretaris: H. Beyers (RIZIV)

Deskundigen: W. Droogné, O. Gurné

Vertegenwoordigers Bibliografiegroep: G. De Keulenaer, P. Van Royen

Leden CEG: P. Chevalier, F. Sumkay, O. Van de Vloed, J. Voisey

RIZIV: A. De Swaef

## ***Bibliografiegroep***

Vakgroep huisartsgeneeskunde,  
interdisciplinaire gezondheidszorg en geriatrie  
Faculteit Geneeskunde - Universiteit Antwerpen

## ***Praktische voorbereiding***

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

# Consensusvergadering

27 november 2008

## Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij hartfalen in de ambulante behandeling

### Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering  
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door de Vakgroep huisartsgeneeskunde van de Universiteit Antwerpen), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail [herman.beyers@riziv.fgov.be](mailto:herman.beyers@riziv.fgov.be)). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be): "Geneesmiddelen en andere..." – "Consensusvergaderingen": <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm> ).

## **Samenstelling van de jury**

### *Vertegenwoordigers artsen*

Serge Boulanger (huisarts) Vice-voorzitter  
Hugo D'aes (huisarts)  
Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter  
Wilfried Mullens (specialist)  
Frank Smeets (huisarts)  
Bert Vaes (huisarts)

### *Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen*

Godfried Niesten  
Dominique Vandiepenbeeck

### *Vertegenwoordigers apothekers*

Nathalie Duquet  
Paul Perdieu

### *Vertegenwoordiger paramedici*

Anne Le Boyer (verpleegkundige)  
Luc Vanhees (Dr. revalidatiewetenschappen en kinesitherapie)

### *Vertegenwoordiger publiek*

Jan Degeest

### *Secretariaat tijdens de juryvergaderingen*

Johan De Haes (RIZIV)  
André De Swaef (RIZIV)

# Inleiding

Op donderdag 27 november organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij hartfalen in de ambulante behandeling.

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van deskundigen in het domein. Deze consensusvergadering is de twintigste in de reeks en handelt over “Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij hartfalen in de ambulante zorg”.

De onderwerpen van de consensusvergaderingen worden gekozen in functie van de belangrijkheid van de pathologie en de daarmee gepaard gaande kosten voor de behandeling. De groep van geneesmiddelen die gebruikt worden bij hartfalen is zeer uitgebreid en omvat verschillende therapeutische klassen, zoals de ACE-remmers, de  $\beta$ -blokkers, de AT-II-receptorblokkers (sartanen) en de diuretica. In 2007 gaf de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen 352,1 miljoen euro uit voor deze cardiovasculaire geneesmiddelen. Uiteraard is de indicatie van deze middelen ruimer dan hartfalen.

Hartfalen is een veel voorkomende ziekte die ongeveer 4 % van de bevolking treft. Echter in de populatie van de 75-plussers loopt de prevalentie op tot 10 %. In het licht van de veroudering van de bevolking is het niet verwonderlijk dat hartfalen meer voorkomt. Er zijn bijkomende redenen zoals de betere diagnosestelling van deze ziekte, maar paradoxaal leidt ook de betere overleving bij coronair lijden en na hartinfarct tot een toename van de gevallen van hartfalen.

## 1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie<sup>1</sup>).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het "Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen". Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen, en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 27 november 2008. Een synthesetekst hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

## 2. Niveaus van bewijskracht (NvB), toegekend aan conclusies: GRADE

### High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op Randomized Controlled Trials (RCT) van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

### Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

### Low quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

<sup>1</sup> Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N. :2-910653-45-5

### 3. Overzicht vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de deskundigen, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

- 1) **Welke zijn de risicopopulaties bij hartfalen?**
- 2) **Wat is de plaats van een multidisciplinaire aanpak en in het bijzonder van een niet-farmacologische behandeling van hartfalen?**
- 3) **Wat is de plaats van angiotensineconversie-enzymremmers (ACE-remmers) en  $\beta$ -blokkers?**
  - Bestaat er een klasse-effect?
  - Welke dosering?
  - Wat zijn de voorzorgsmaatregelen om de veiligheid van de behandeling te garanderen?
  - Wat is de optimale strategie bij het gebruik van ACE-remmers en  $\beta$ -blokkers?
  - Wat is het belang van optitratie?
  - Extrapolatie naar andere patiëntengroepen (ouderen, diabetespatiënten, patiënten met chronisch nierlijden, COPD en astma)?
- 4) **Wat is de plaats van angiotensine-II-receptorblokkers?**
  - Bestaat er een klasse-effect?
  - Welke dosering?
  - Wat zijn de voorzorgsmaatregelen om de veiligheid van de behandeling te garanderen?
  - Wat is de rol van AT-II-receptorblokkers bij het gebruik van ACE-remmers en bij intolerantie van ACE-remmers?
  - Welke zijn de risicopopulaties (in functie van de leeftijd en in functie van de graad van hartfalen)?
- 5) **Wat is de plaats van spironolacton en epleron?**
  - Welke dosering?
  - Wat zijn de voorzorgsmaatregelen om de veiligheid van de behandeling te garanderen?
  - Welke zijn de risicopopulaties (in functie van de leeftijd en in functie van de graad van hartfalen)?
  - Wat is de plaats van epleron bij de behandeling van klasse 2 hartfalen?
- 6) **Wat is de plaats van de diuretica en digitalisglycosiden?**
  - Wat is de plaats van de digitalisglycosiden bij de behandeling van hartfalen?
  - Wanneer worden diuretica gebruikt en hoe doseren?
  - Bestaat er binnen de klasse van de lisdiuretica een verschil tussen de verschillende werkzame bestanddelen wat het gebruik betreft? Op welke wijze moeten ze worden toegediend?
  - Wat is de plaats van de thiaziden bij de behandeling van hartfalen?
  - Wat is de plaats van acetazolamide bij de behandeling van hartfalen?
- 7) **Wat is de plaats van calciumantagonisten, nitraten, erythropoëetine (EPO), hydralazine?**
  - Zijn er indicaties / tegenindicaties voor het gebruik van calciumantagonisten bij de behandeling van hartfalen?
  - Bij welke patiënten zijn nitraten / hydralazine aangewezen?
  - Wat is de plaats van EPO bij de behandeling van hartfalen?

## 4. Lijst van gebruikte afkortingen

ACC	American College of Cardiology
ACE	AngiotensineConversie Enzym
AHA	American Heart Association
A-HeFT	African-American Heart Failure Trial
AT-II	Angiotensine-II
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CEG	Comité voor de Evaluatie van de medische praktijk inzake Geneesmiddelen
CHARM	Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity
CI	Confidence Interval
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CORONA	COntrolled ROsuvastatin multinational study in heart failure
COX-2	Cyclo-OXYgenase-2
CRT	Coronary Resynchronization Therapy
CVD	Centraal Veneuze Druk
DIG	Digitalis Investigation Group
dL	Deciliter
EBM	Evidence Based Medecine
ECG	ElektroCardioGram
ELITE II	Losartan Heart Failure Survival Study
EPHESUS	Epleronone Post-acute myocardial infarction Heart Failure Efficacy and SURvival Study
EPO	ErythroPOëtime
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomerular Filtration Rate
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HF	Hartfailure
K	Kalium
LBBB	Left Bundle Branch Block
L	Liter
LVEF	Linker Ventrikel Ejectie Fractie
mEq	Milli-Equivalent
mg	Milligram
mmol	Millimol
ng	Nanogram
NHF	National Heart Foundation of New Zealand
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NKF	National Kidney Foundation
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen)
NT-proBNP	N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
NvB	Niveau van Bewijskracht
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
OTC	Over The Counter
PRAISE	Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation
RALES	Randomized ALdactone Evaluation Study
RCT	Randomized Controlled Trial
RED-HF	Reduction of Events with Darbeoetin Alfa in Heart Failure
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte en Invaliditeitsverzekering
RRR	Relative Risk Reduction
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Slow Release



TREAT	Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy
Val-HeFT	Valsartan Heart Failure Trial
V-HeFT	Vasodilator-Heart Failure Trial
XL	Long Acting

## 5. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit jury-rapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).

## 6. Definities

### ***Incidentie:***<sup>2</sup>

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de "populatie at risk". De "populatie at risk" wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1000 patiëntjaren.

### ***Prevalentie:***<sup>3</sup>

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.

---

<sup>2</sup> Bron: van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001

<sup>3</sup> Bron: van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001

# Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 27 november 2008 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

## Inleiding

De jury wil, alvorens een antwoord op de gestelde vragen te geven, enkele voorafgaande begrippen duidelijk stellen zoals aangebracht door het literatuuronderzoek en de deskundigen: definitie, epidemiologie, fysiopathologie en diagnose.

## Bedenkingen over de literatuur door de auteurs van de literatuurstudie

De jury houdt er vooreerst aan enkele algemene bedenkingen, problemen en/of moeilijkheden te signaleren, aangebracht door de auteurs van het literatuuronderzoek.

- Vele studies gebeurden met kleine groepen met bovendien veel uitvallers. Studies met minder dan 100 patiënten in elke arm werden uitgesloten.
- Weinig moleculen werden 'head to head' met elkaar vergeleken. Dit heeft te maken met het feit dat nieuwe moleculen steeds werden toegevoegd aan de al aanvaarde standaardtherapie.
- De methodologie en eindpunten van de grote RCT zijn niet op elkaar afgestemd, waardoor conclusies en toepassingen van resultaten moeilijk met elkaar te vergelijken zijn (bijv. vergelijking van effecten van verschillende ACE-remmers in verschillende trials).
- Gemiddelde leeftijd in vele trials (meestal rond 60 jaar) is veel lager dan de gemiddelde leeftijd van hartfalenpatiënten (ongeveer 74 jaar).
- Weinig inclusie van vrouwen in de meeste trials (meestal minder dan 20 %).
- Weinig aandacht gaat ook uit naar diabetici, zwarten en patiënten met nierinsufficiëntie, tenzij in enkele subgroepanalyses. Subgroepanalyses hebben meestal onvoldoende statistische "power" om een besluit te kunnen trekken.

## Bedenkingen van de jury over de beperkingen van de literatuurstudie

De bibliografiegroep geeft duidelijk aan welke eindpunten (mortaliteit, 'quality of life' via Minnesota-score en ziekenhuisopname) en methodologie (inclusie- en exclusiecriteria) zij in aanmerking heeft genomen om de onderzoeksvraag te beantwoorden betreffende de evidentie in de medische literatuur over de medicamenteuze behandeling van chronisch hartfalen in de ambulante sector.

In het literatuuronderzoek wordt het eindpunt 'kwaliteit van leven', geëvalueerd via de Minnesota-score, echter weinig of niet gerapporteerd.

Andere relevante indices van kwaliteit van leven zoals meting van de inspanningstolerantie (VO<sub>2</sub>-piek of 6-minuten wandeltest), die een belangrijk effect kunnen hebben op de functionaliteit van de patiënt met chronisch hartfalen, werden niet als eindpunt opgenomen in de literatuurstudie.

De vraag stelt zich dan ook of in de beslissing van de farmacologische behandeling van de hartfalenpatiënt een belangrijk element, vooral de functionaliteit of de kwaliteit van leven, niet over het hoofd wordt gezien in de literatuur.

## Definitie van hartfalen

Talrijke definities voor hartfalen werden gebruikt. Ongetwijfeld is dit te wijten aan de complexiteit van dit klinische syndroom met zijn talrijke facetten.

Hartfalen kan het eenvoudigst worden gedefinieerd als een toestand waarbij het hart niet in staat is een aangepast debiet in stand te houden of zich voldoende te vullen om tegemoet te komen aan de stofwisselingsbehoeften van het lichaam en de veneuze afvoer.

Volgens de laatste richtsnoeren van de European Society of Cardiology (ESC) is hartfalen een klinisch syndroom gekarakteriseerd door drie elementen:

- symptomen van hartfalen: dyspnoe in rust of bij inspanning, vermoeidheid, enkelzwellings.
- EN
- symptomen, typisch voor hartfalen: tachycardie, tachypnoe, crepitaties, pleurale effusie, gestegen Centraal Veneuze Druk (CVD), perifere oedemen, hepatomegalie.
- EN
- objectieve evidentie van een structurele of functionele abnormaliteit van het hart in rust: cardiomegalie, derde harttoon, hartgeruisen, abnormaliteit op echocardiografie, gestegen natriuretische peptiden.

Een klinische respons op medicatie, gericht op hartfalen, is onvoldoende voor de diagnose van hartfalen, maar kan helpen als de diagnose onduidelijk blijft na gerichte diagnostische onderzoeken.

Er bestaat veel onduidelijkheid in de beschrijving van hartfalen. Verschillende termen worden gebruikt (bv "acuut" versus "chronisch"), en eenzelfde term wordt vaak gebruikt in een andere context (bv. "acuut" in context van ernst of recent onset). De ESC stelt daarom een nieuwe classificatie voor in haar meest recente richtsnoeren:

- New onset: eerste presentatie → acute of trage start
- Transient: recurrent of episodisch
- Chronisch: persisterend → stabiel, toenemend of gedecompenseerd

Hartfalen kan relatief asymptomatisch zijn of, al naargelang de ontwikkeling, symptomatisch en alleen optreden bij lichte tot forse inspanning en, in de meest ernstige gevallen, voorkomen in rust. Om de graad van ernst van hartfalen aan te duiden, gebruikt men vaak de functionele classificatie van de New York Heart Association (NYHA) die uit vier klassen bestaat:

*Klasse 1:* Patiënten met hartziekte zonder beperking van fysieke activiteit. Normale fysieke activiteit veroorzaakt geen overmatige vermoeidheid, hartkloppingen, dyspnoe of angineuze pijn.

*Klasse 2:* Patiënten met hartziekte en geringe beperking van de fysieke activiteit. Probleemloos in rust, maar normale fysieke activiteit resulteert in vermoeidheid, hartkloppingen, dyspnoe of angineuze pijn.

*Klasse 3:* Patiënten met hartziekte en duidelijke beperking van de fysieke activiteit. Probleemloos in rust, maar minder dan normale fysieke activiteit resulteert in vermoeidheid, hartkloppingen, dyspnoe of angineuze pijn.

*Klasse 4:* Patiënten met hartziekte die niet in staat zijn enige fysieke belasting zonder ongemak te doorstaan. Symptomen van hartfalen of coronair lijden zijn zelfs in rust aanwezig. Indien ook maar enige fysieke activiteit wordt ondernomen, verergeren de onaangename sensaties.

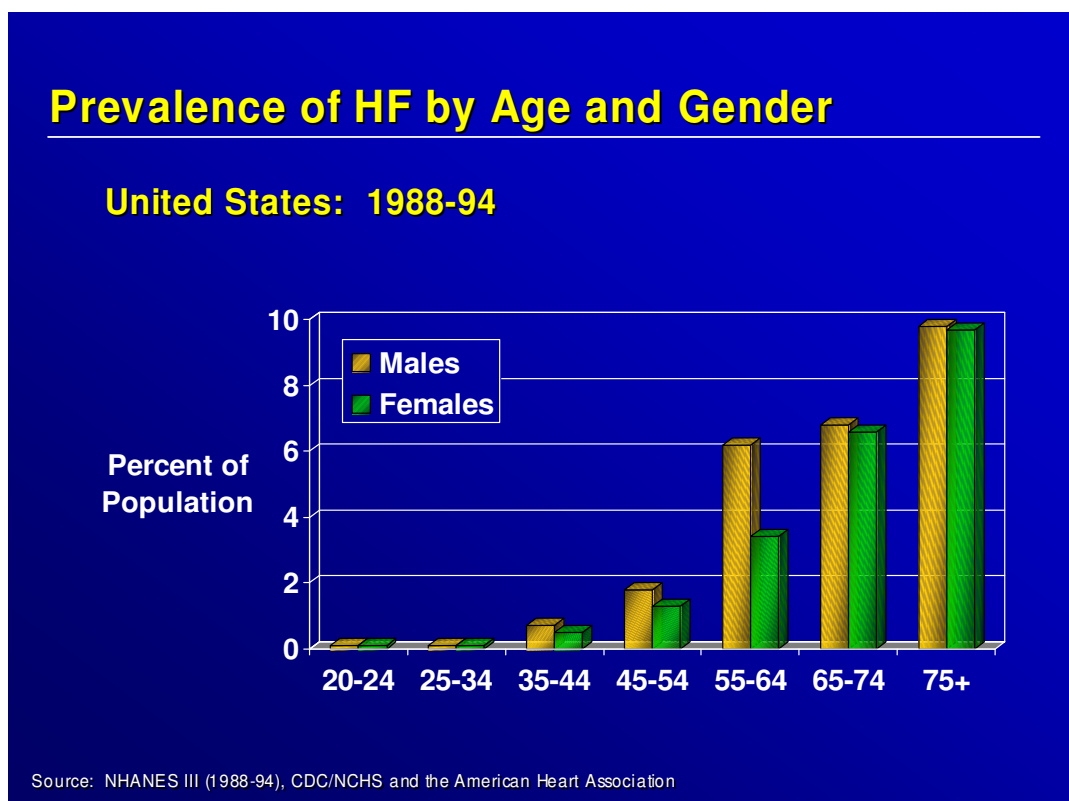
## Epidemiologie

Hartfalen is een relatief vaak voorkomende pathologie met een prevalentie van ongeveer 4% in de populatie. In dit cijfer wordt er van uitgegaan dat de prevalentie van asymptomatische linker ventrikel-disfunctie vergelijkbaar is met die van symptomatisch hartfalen. Er bestaan geen valide Belgische gegevens, maar men schat dat op niveau van de Europese landen het om 15 miljoen patiënten zou gaan. De prevalentie van hartfalen neemt echter sterk toe vanaf de leeftijd van 75j. Tussen 70 en 80 jaar bevindt de prevalentie van hartfalen zich tussen 10 en 20%. In de Rotterdamstudie<sup>4</sup> vond men een prevalentie van 13% voor 75-84 jarigen.

In jongere leeftijdsgroepen (prevalentie in de Rotterdamstudie: 0,7% bij de 55 tot 64 jarigen en 2,7% bij de 65 tot 74 jarigen) komt hartfalen vaker voor bij mannen dan bij vrouwen, wegens de hogere incidentie van coronaire hartziekte bij de man. Maar op oudere leeftijd verdwijnt dit verschil tussen de geslachten en komt hartfalen evenveel voor bij vrouwen als mannen.

Figuur 1 geeft een goede grafische voorstelling van Amerikaanse prevalentiecijfers (1988-1994) van hartfalen volgens leeftijd en geslacht. Belgische cijfers ontbreken.

Figuur 1.



<sup>4</sup> Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE. Prevalence of heart Failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. Eur Heart J 1999; 20: 447-55

Een andere referentie gaf volgende cijfers:

### ***Prevalentie van hartfalen, volwassenen, laatst beschikbare jaar. Vergelijking UK studies***

Studie	Locatie	MANNEN		VROUWEN	
		Leeftijdsgroep	Prevalentie %	Leeftijdsgroep	Prevalentie %
General Practice Study (Majeed et al, 2005)	Kent, Surrey and Sussex, 2002/03	0-34	0,0	0-34	0,0
		35-44	0,0	35-44	0,0
		45-54	0,1	45-54	0,1
		55-64	0,6	55-64	0,3
		65-74	2,4	65-74	1,5
		75-84	6,8	75-84	6,1
		85+	12,6	85+	12,5
	Alle leeftijden	0,7	Alle leeftijden	1,0	
Heart of England Screening Study (Davies et al, 2001)	West Midlands, 1995/99	45-54	0,3	45-54	0,0
		55-64	2,7	55-64	0,9
		65-74	4,2	65-74	1,7
		75-84	7,3	75-84	6,6
		85+	22,0	85+	12,0
Key Health Statistics from General Practice (Office for National Statistics, 2000)	England and Wales, 1998	45-54	0,3	45-54	0,2
		55-64	1,4	55-64	0,9
		65-74	4,5	65-74	3,6
		75-84	10,9	75-84	9,9

Small General Practice Study (Mair et al, 1996)	Liverpool, 1994	55-64	2,7	55-64	1,2
		65-74	5,3	65-74	5,1
		75+	10,4	75+	13,3
WHO MONICA Project (McDonagh et al, 1997)	Glasgow, 1992	55-64	2,5	55-64	2,0
		65-74	3,2	65-74	3,6
4th National Study of Morbidity Statistics from General Practice (Royal College of General Practitioners, 1995)	England and Wales, 1991/92	45-64	0,5	45-64	0,4
		65-74	3,2	65-74	2,3
		75-84	8,0	75-84	7,1

*Noten:*

*Zie bronnen voor details over methoden.*

*Bron:*

*Majeed A, Williams J, de Lusignan S, Chan T (2005) Management of heart failure in primary care after implementation of the National Service Framework for Coronary Heart Disease: a cross-sectional study. Public Health 119: 105-111.*

*Royal College of General Practitioners, the Office of Population Censuses and Surveys and the Department of Health (1995) Morbidity Statistics from General Practice, Fourth National Study 1991-1992. HMSO: London.*

*Mair FS, Crowley T, Bundred P (1996) Prevalence, aetiology and management of heart failure in general practice. British Journal of General Practice; 46: 77-79.*

*McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJV (1997) Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. The Lancet 350: 829-833.*

*Office for National Statistics (2000) Key Health Statistics from General Practice. The Stationery Office: London. Davies MK, Hobbs FDR, Davis RC, Kenkre JE, Roalfe AK, Hare R, Wosornu D, Lancashire RJ (2001) Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. The Lancet 358:439-444.*



[www.heartstats.org](http://www.heartstats.org)



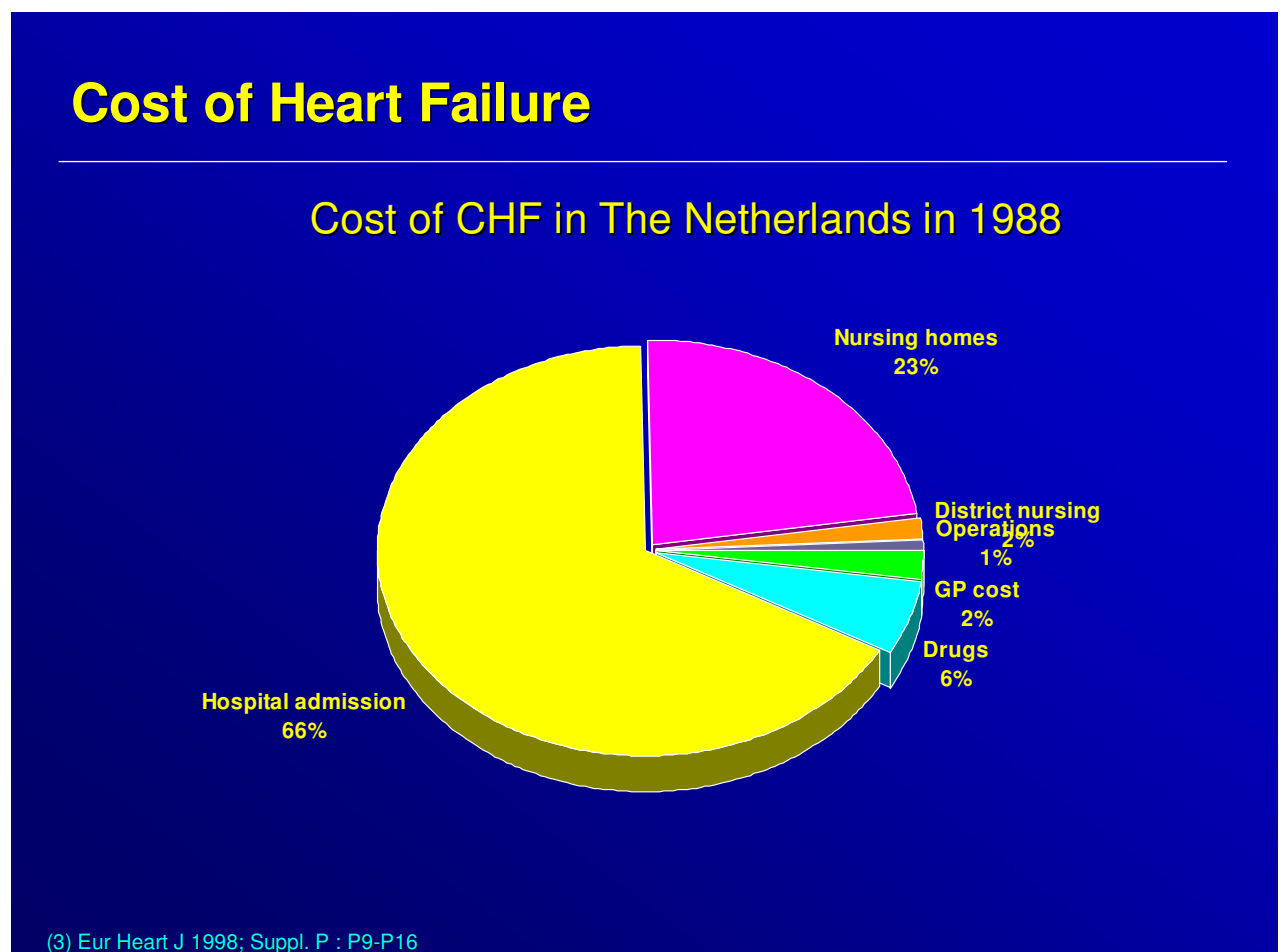
Volgens de NHG-standaard<sup>5</sup> (Nederlands Huisartsen Genootschap) stijgt op dit moment de incidentie van hartfalen (incidentie per 1000 per jaar is voor mannen 2,4 en voor vrouwen 3,0). Dit hangt niet alleen samen met de veroudering van de bevolking, wat zich ook uit door een groot aantal patiënten met een aandoening van de kransslagaders of arteriële hypertensie, maar ook met het a priori enigszins paradoxale gegeven dat patiënten na een acute kransslagaderaandoening of een myocardinfarct beter worden opgevolgd. Verbeterde diagnostische technieken kunnen eveneens een rol spelen bij de toegenomen opsporing van deze patiënten.

## Kostprijs

Hartfalen neemt momenteel 1 à 2 % van het budget van gezondheidszorgen voor zijn rekening. Naast de medische uitdaging moet de gezondheidszorg dus ook nog het hoofd bieden aan een economische uitdaging. Men schat dat twee derde van de kosten van verzorging van hartfalen gerelateerd zijn aan de hospitalisatie van deze patiënten, vandaar het belang van een optimale verzorging waardoor de patiënt thuis kan blijven. Deze patiënten lijden aan een chronische pathologie en het aantal herhospitalisaties is bijzonder hoog na een eerste ziekenhuisverblijf.

In onderstaande figuren 2 en 3 (Nederland 1988, United Kingdom 2000) wordt de kostprijs voor de aanpak van hartfalen schematisch weergegeven. Belgische cijfers heeft de jury niet gezien.

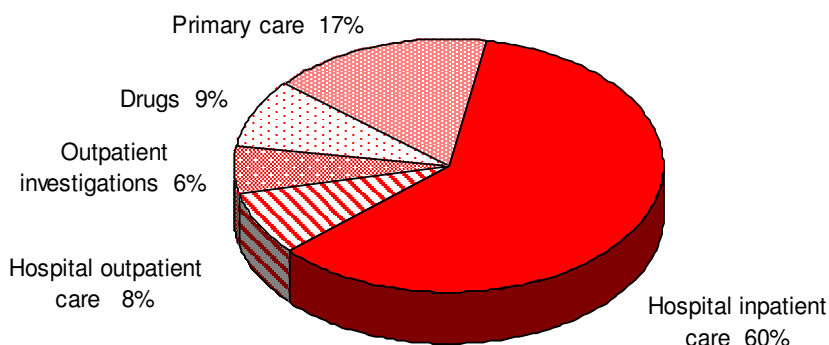
Figuur 2.



<sup>5</sup> <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M51/start.htm>

Figuur 3 geeft recentere cijfers. Deze zijn gelijklopend met die van figuur 2. Zij beperken zich niet tot de kostprijs van chronisch hartfalen.

### Costs of heart failure to the National Health Service, 2000, UK



BHF Coronary Heart Disease Statistics:  
Heart Failure Supplement (2002)

[www.heartstats.org](http://www.heartstats.org)



## Fysiopathologie

De klassieke oorzaak voor hartfalen is een afwijking in de systolische functie, d.w.z. bij de samentrekking van het hart. Hartfalen kan ook worden veroorzaakt door een afwijking in de diastolische functie, d.w.z. bij het vullen van het hart. Tegenwoordig geeft men de voorkeur aan de term hartfalen met bewaarde systolische functie, in plaats van diastolisch hartfalen.

Dit onderscheid is eerder willekeurig aangezien enerzijds beide afwijkingen vaak samen kunnen voorkomen en men zich anderzijds kan afvragen of deze twee afwijkingen niet uitdrukking geven aan eenzelfde pathologie, een continuüm waarbij verschillende factoren zoals leeftijd, diabetes, arteriële hypertensie of nog andere factoren op verschillende wijze op het proces inwerken.

De prevalentie van hartfalen ligt inderdaad hoger bij oudere patiënten, maar men stelt vast dat bij deze oudere patiënten de aandoening vaak samenhangt met diastolische disfunctie. Bij jongere patiënten is systolische disfunctie de voornaamste oorzaak.

Ondertussen weet men dat de prognose van hartfalen met een bewaarde linker ventrikelfunctie bijna even slecht is, wat betreft overleven en herhospitalisatie, dan die van patiënten met een verminderde linker ventrikelfunctie.

## Diagnose

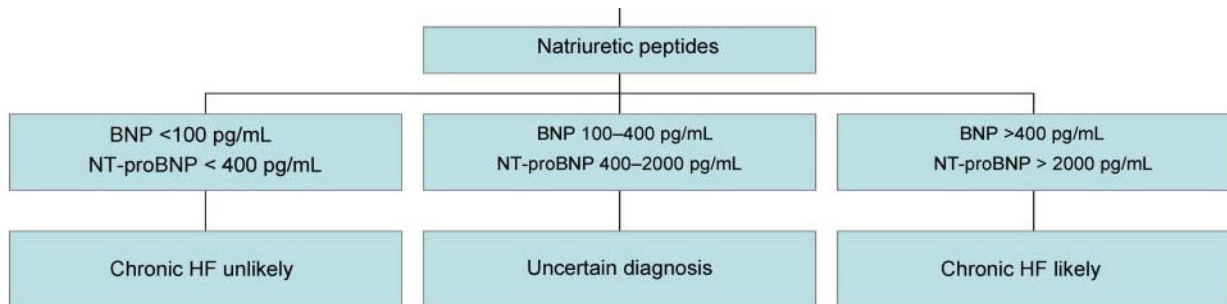
De diagnose van hartfalen is vaak zeer moeilijk, vooral op oude leeftijd wanneer er veel comorbiditeiten aanwezig zijn en wanneer er vaak andere mogelijke oorzaken voor dyspnoe, vermoeidheid of enkelzwellings zijn.

De evaluatie van de patiënten gebeurt, zoals altijd in de geneeskunde, op basis van de anamnese van de patiënt en van een klinisch onderzoek. Daarnaast kan de clinicus gebruik maken van bepaalde diagnostische testen zoals labo onderzoeken, een radiografie van de thorax of ook nog een electrocardiogram (ECG). Dit laatste is een basisonderzoek met een uitstekende negatieve voorspellende waarde, d.w.z. dat bij een normaal ECG de kans dat de patiënt aan hartfalen lijdt zeer klein is.

De tweede fase was traditioneel het gebruik maken van beeldvorming om het probleem te objectiveren. Hoewel hiervoor verschillende technieken kunnen worden gebruikt, bekleedt echocardiografie hier de eerste plaats. Het is een goed toegankelijke en redelijk goedkope techniek die niettemin vrij volledige informatie biedt, niet alleen over de hartfunctie, maar ook over andere aspecten, zoals een eventueel probleem met de hartkleppen.

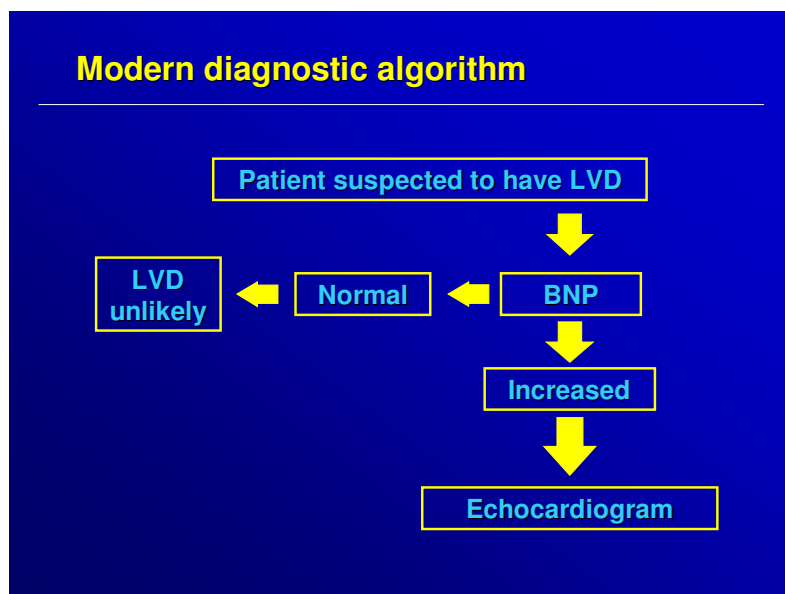
Reeds verschillende jaren kan deze diagnostische benadering in sterke mate worden geholpen door het bepalen van het BNP (Brain Natriuretic Peptide) of NT-proBNP, een klein peptide dat wordt vrijgemaakt door het ventrikel bij een te hoge wandspanning, d.w.z. in geval van ventrikelsufficiëntie waardoor verhoogde druk bij het vullen ontstaat. De waarde van de bepaling van het BNP, die in België nog steeds niet wordt terugbetaald, werd gevalideerd door talrijke studies. BNP heeft tevens een grote diagnostische waarde. De negatief voorspellende waarde ervan is uitstekend. Met andere woorden, indien deze waarden normaal zijn moet worden gedacht aan een andere diagnose dan hartfalen.

Figuur 4



De bepaling ervan kent enkele beperkingen: erg lage waarden bij obesitas, hogere waarden bij bejaarde patiënten of patiënten met nierinsufficiëntie of voorkamerfibrillatie bijvoorbeeld. Het nut ervan werd echter erkend in alle internationale richtsnoeren. In haar recentste richtsnoeren beveelt de Europese Vereniging voor Cardiologie het gebruik ervan aan bij diagnostische procedures.

Figuur 5.



Een andere grote vooruitgang op gebied van de diagnose en vooral dan op gebied van evaluatie van de diastolische functie, werd geboekt door echocardiografie en dopplersonderzoek. Het gebruik van dopplersonderzoek van de mitralisklep is reeds lange tijd bekend, maar moet het hoofd bieden aan de interferentie tussen de diastolische functie en de vullingsdruk. Momenteel laat dopplersonderzoek een veel nauwkeuriger analyse toe van de diastolische functie en de vullingsdruk. Dit verklaart waarom echocardiografie onvermijdelijk is geworden bij het opmaken van de balans van elk hartfalen.

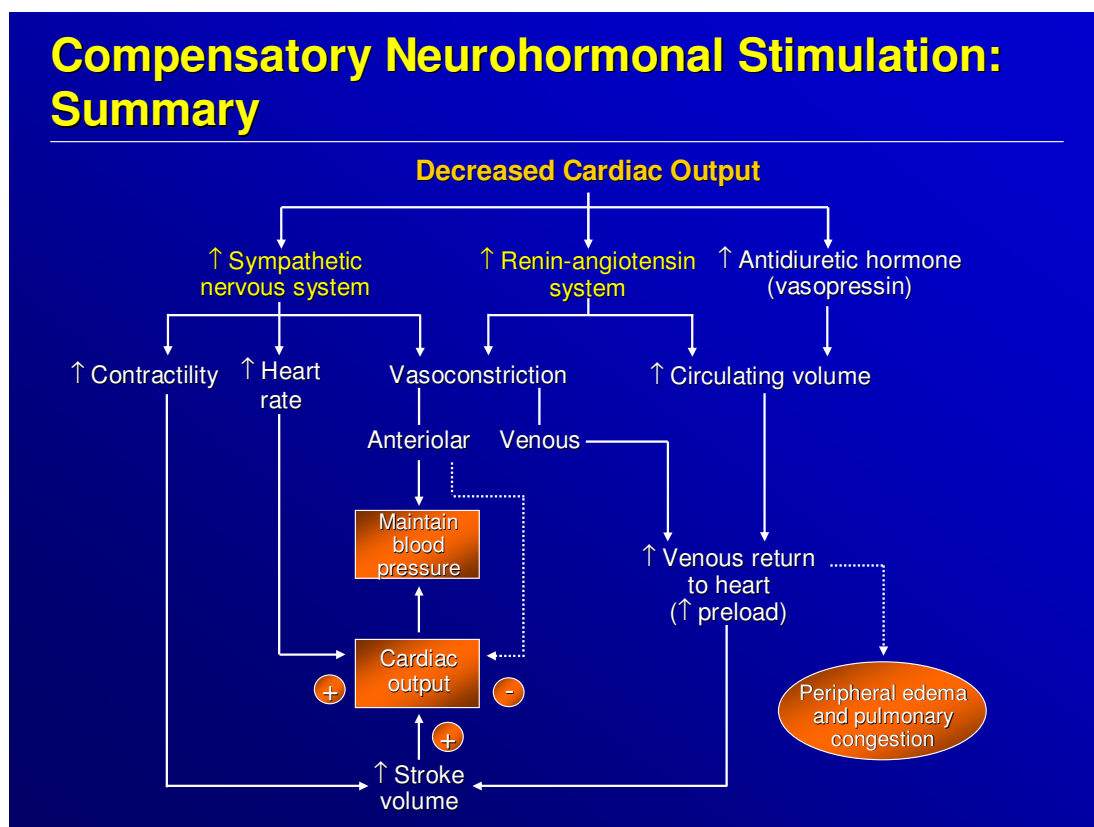
# 1. Welke zijn de risicopopulaties bij hartfalen?

## Etiologie van hartfalen

Bij ons is de meest voorkomende oorzaak van systolische disfunctie zonder twijfel een aandoening van de kransslagaders. Dit is het geval bij 60 tot 70 % van de gevallen. Arteriële hypertensie, infectieziekten zoals virale myocarditis, toxische stoffen zoals alcohol of adriamycine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij sommige kankers), aandoeningen van de hartkleppen, sommige ritmestoornissen zijn minder frequente oorzaken. In een niet verwaarloosbaar aantal gevallen vindt men geen etiologie en dan spreekt men van gedilateerde idiopathische cardiomyopathie.

In het begin van de ziekte zal het hart zich trachten aan te passen door uit te zetten (remodelling). Men zal ook aanpassingsmechanismen zien van verschillende neuro-hormonale systemen, vooral van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en het sympatische systeem. Deze oorspronkelijk aanpassingsmechanismen worden uiteindelijk schadelijk. De meeste geneesmiddelen, die bij hartfalen worden gebruikt, werken dan ook in op deze neuro-hormonale systemen.

Figuur 6.



Hartfalen met bewaarde systolische linker ventrikelfunctie wordt vaak in de hand gewerkt door factoren zoals leeftijd, hypertensie, diabetes. Dit komt meer voor bij vrouwen.

De recente ESC-richtsnoeren spreken over coronaire hartziekte als zijnde in +/- 70% van de gevallen verantwoordelijk voor het ontstaan van hartfalen, kleplijden in 10% en cardiomyopathie in nog eens 10% van de gevallen van de personen met systolisch hartfalen.

## Risicopopulaties voor hartfalen

Uit deze gegevens maakt de jury een samenvatting en komt tot de conclusie dat volgende groepen een risicopopulatie voor hartfalen vormen:

- patiënten met een coronaire hartziekte in de voorgeschiedenis: myocardinfarct, bypassoperatie, angor pectoris
- patiënten met kleplijden
- patiënten met cardiomyopathie: familiaal/genetisch of niet-familiaal/niet-genetisch
- patiënten met hypertensie
- patiënten met diabetes
- oudere patiënten
- patiënten met endocriene stoornissen: schildklierlijden, Cushing, ...
- patiënten met ritmestoornissen: voorkamerfibrillatie, linker bundeltakblok (Left Bundle Branch Block (LBBB)), ...
- patiënten met nierinsufficiëntie
- patiënten behandeld met bepaalde medicatie: bepaalde calciumantagonisten, anti-aritmica, chemotherapie
- alcoholici, of ander middelenmisbruik bijv. cocaïne
- patiënten met nutritionele problemen: obesitas, cachexie
- patiënten met infiltratieve aandoeningen: sarcoidose, haemochromatose, ...
- patiënten met Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)
- patiënten met slaapapnoe
- patiënten met polyopathie die, tengevolge een intercurrente aandoening (bv. een surinfectie), hartfalen ontwikkelen.

## 2. Wat is de plaats van een multidisciplinaire aanpak en in het bijzonder van een niet-farmacologische behandeling van hartfalen?

In vele Europese landen is ongeveer 2% van het totale budget voor gezondheidszorg gerelateerd aan de behandeling van hartfalen en 70% van deze kosten gaat hierbij naar hospitalisaties (Dickstein 2008, Stewart 2005). Optimalisatie van de behandeling wordt echter vaak niet bereikt in de eerste of tweedelijnszorg, zelfs niet gedurende een hospitalisatie. Bovendien verloopt de ontslagplanning en follow-up na hospitalisatie niet altijd efficiënt, wat dan weer kan leiden tot onvoldoende ondersteuning van de patiënten, suboptimale behandeling, gebrek aan therapietrouw, moeilijke symptoomherkenning enz. Deze factoren worden verantwoordelijk geacht voor meer dan een derde van de herhospitalisaties na een initiële hospitalisatie (Dickstein 2008, van der Wal 2005). De multidisciplinaire niet-farmacologische behandeling beoogt de mortaliteit, herhospitalisatiegraad en de functionaliteit van de hartfalenpatiënten te verbeteren aan de hand van gestructureerde follow-up, optimalisatie van de medische behandeling, fysieke oefening, psychosociale ondersteuning en snelle toegang tot de zorgverleners.

Twee soorten van multidisciplinaire programma's kunnen onderscheiden worden: hartfalen zorgprogramma's en multidisciplinaire revalidatieprogramma's.

Oorspronkelijk vooral vanuit Angelsaksische landen werden **hartfalen management of zorg programma's ontworpen**, recent beschreven in ESC 2008 richtsnoeren voor hartfalen (Dickstein 2008). De inhoud en structuur van multidisciplinaire hartfalen-management of zorgprogramma's varieert sterk in de verschillende Europese landen en gezondheidszorg systemen en zijn afgesteld op de lokale behoeften. De multidisciplinaire teams kunnen de volgende teamleden omvatten: hartfalen verpleegkundigen, cardiologen, huisartsen, kinesitherapeuten, diëtisten, sociaal verpleegkundigen, psychologen, geriaters en andere zorgverleners (Yu 2006). De meeste programma's zijn hierbij gefocust op symptomatische, gehospitaliseerde patiënten met hartfalen gezien zij een slechtere prognose hebben en een hoger risico op herhospitalisaties.

De aanbevolen componenten voor dergelijke programma's zijn <sup>6</sup>:

- Multidisciplinaire aanpak, vaak onder leiding van een hartfalen verpleegkundige, in samenwerking met artsen en andere zorgverleners
- Eerste contact tijdens hospitalisatie, snelle follow-up na ontslag door middel van ziekenhuis- en thuisbezoeken, telefooncontact en monitoring op afstand
- Gericht op symptomatische, hoog risico patiënten
- Snelle toegang tot de gezondheidszorg (via telefooncontact, monitoring op afstand en follow-up)
- Snelle toegang tot de gezondheidszorg tijdens episoden van decompensatie
- Geoptimaliseerd medisch management
- Toegang tot geavanceerde behandelingsmogelijkheden
- Degelijke patiënten educatie met speciale nadruk op therapietrouw en self-care management

<sup>6</sup> ESC guidelines (ref: Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology, developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). European Heart Journal 2008; 29: 2388-2442) table 32, p2432.

→ Betrokkenheid van de patiënt in symptoom monitoring en flexibel gebruik van diuretica

→ Psychosociale steun aan de patiënt, familie en/of verzorgende

Verscheidende meta-analyses bij meer dan 8000 patiënten hebben het effect van een multidisciplinaire aanpak, vaak geleid door hartfalen verpleegkundigen, met inbegrip van langere follow-up, patiënteducatie en optimalisatie van de medische behandeling, geëvalueerd. Deze meta-analyses tonen een reductie aan betreffende hospitalisaties tussen de 16 en 21%. Ook een significant effect op mortaliteit werd aangetoond (Dickstein 2008). Een recente grote multicentrische studie ging het effect na van educatie en een intensief ondersteuningsprogramma door hartfalen verpleegkundigen bovenop frequente raadplegingen bij de cardioloog. Deze studie toonde geen reductie in het gecombineerd eindpunt van hartfalen-hospitalisaties en mortaliteit. De hospitalisatieduur in de interventiegroep was wel korter (Jaarsma 2008).

Hartfalen management programma's zijn waarschijnlijk kostefficiënt gezien ze herhospitalisaties of hospitalisatieduur verminderen en kunnen opgezet worden met een relatief bescheiden budget (McAlistler 2004).

De ESC 2008 richtsnoeren (Dickstein 2008) bevelen hartfalen management programma's aan voor patiënten met hartfalen die recent gehospitaliseerd werden en voor andere hoogrisicopatiënten. (class of recommendation I, NvB A)

**Bemerkingen van de deskundige:** Het is momenteel nog onduidelijk welk zorgmodel voor hartfalen het meest optimale is. Ziekenhuis en thuis gebaseerde programma's lijken hierbij even efficiënt te zijn (Gohler 2006). Het op afstand begeleiden van hartfalen patiënten aan de hand van telefonische contacten of telemonitoring systemen (voor follow-up van devices, hartritme, bloeddruk, gewicht, enz.) kent ook een groeiende belangstelling. Een recente meta-analyse van 14 gerandomiseerde studies waarin 4264 patiënten werden geïnccludeerd toonde aan dat deze aanpak (gestructureerde telefonische follow-up en/of telemonitoring) geassocieerd was met een 21% reductie van hospitalisaties voor hartfalen (95% CI 11%-31%) en een 20% reductie van sterfte (95% CI 8%-31%) (Clark 2007).

**Multidisciplinaire cardiale revalidatie** wordt door de ESC Working Group cardiale revalidatie in 1992 gedefinieerd als "The sum of interventions required to ensure the best possible physical, psychological and social conditions, so that the patients with subacute or chronic heart disease may, by their own efforts, preserve or resume a place as normal as possible in the life of the community". Teamleden zijn de cardioloog revalidatie-arts, kinesitherapeut, sociaal werker, psycholoog en dieetkundige. De belangrijke componenten van multidisciplinaire cardiale revalidatie bij chronisch hartfalen worden door de ESC werkgroep van cardiale revalidatie (Gianuzzi 2005) omschreven in onderstaande tabel:

Belangrijkste componenten van cardiale revalidatie bij chronisch hartfalen:

- Klinische beoordeling van aanvangswaarden en risico stratificatie
- Behandeling van oorzakelijke factoren van hartfalen (hypertensie, coronaire hartziekten, voorkamerfibrillatie en kleplijden) en correctie van bevorderende oorzaken (therapieontrouw, gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID) en cyclooxygenase-2 remmers, neusdruppels, infecties, longembolie, onbezonnen diëten, inactiviteit, hyperthyreoïdie)
- Optimale farmacologische behandeling overeenkomstig nationale en internationale richtsnoeren
- Behandeling van hartfalen-gerelateerde aandoeningen en bestrijden van comorbiditeiten
- Implementatie van een continu programma van lichamelijke activiteit en lichaams oefeningen
- Counseling en educatie: manier van leven, dieetaanbevelingen, seksuele problemen en hoe er mee om te gaan, medicatie, zelfcontrole, prognose
- Psychologische ondersteuning
- Planning van een continuüm van verzorging door middel van een efficiënt georganiseerde band tussen ziekenhuis- en thuiszorg

Met uitzondering van fysieke training lijkt de inhoud van hartfalen zorgprogramma's en van multidisciplinaire revalidatieprogramma's zeer sterk op elkaar.

Correcte educatie van de hartfalenpatiënt is hierbij essentieel.

## De rol van fysieke training in de multidisciplinaire revalidatie

Fysieke inactiviteit is frequent bij patiënten met symptomatisch hartfalen en draagt bij tot de verdere vooruitgang van hartfalen. Regelmatige, bij aanvang gesuperviseerde, weerstands- of uithoudingstraining verbetert de autonome controle door een verhoging van de vagale tonus en een reductie van de sympathische activiteit, verbetert de spiersterkte, de capaciteit voor vasodilatatie en endotheliale disfunctie, en vermindert oxidatieve stress. Verschillende systematische reviews en meta-analyses van kleine studies hebben aangetoond dat fysieke conditionering door middel van fysieke training, vergeleken met usual care alleen, mortaliteit en hospitalisatie reduceren en resulteren in een verbetering van de inspanningstolerantie en de levenskwaliteit. Cardiale revalidatieprogramma's aansluitend op een cardiovasculair event of episode van decompensatie is een effectieve behandelingsoptie voor patiënten met hartfalen (Dickstein 2008, Graham 2007, Piepoli 1998, Smart 2004, Piepoli 2004, Rees 2004)

### ESC 2008 richtsnoeren (Dickstein 2008)

- Regelmatige, matige dagelijkse activiteit is aanbevolen voor alle patiënten met hartfalen (class of recommendation I, NvB B)
- Fysieke training is aanbevolen, indien beschikbaar, bij alle patiënten met stabiel chronisch hartfalen. Er is geen evidentie dat fysieke training zou gelimiteerd moeten worden voor specifieke subgroepen van patiënten met hartfalen (etiologie, NYHA klasse, Linker Ventrikel Ejectie Fractie (LVEF) of medicaties). (class of recommendation I, NvB A)

### Besluit van de jury

De expert en de jury merken op dat in België multidisciplinaire zorgprogramma's (opgericht op initiatief van de ziekenhuizen) voor hartfalen en de erkende centra voor hartrevalidatie op dezelfde locaties naast elkaar bestaan. De specifieke activiteit van de verpleegkundige in de zorgprogramma's, die niet voorzien is in de erkenning van een cardiaal revalidatieteam, is belangrijk in de overgang van gespecialiseerde zorg naar eerstelijnszorg.

De financiering van deze verpleegkundige in de multidisciplinaire zorgprogramma's zou in België best worden voorzien.

Informatie door artsen, apothekers, verpleegkundigen over medicijnen moet een integraal deel uitmaken van de informatie aan patiënten.

Momenteel is de terugbetaling van ambulante multidisciplinaire cardiale revalidatie voor patiënten met chronisch hartfalen enkel mogelijk na een revalidatie-aanvraag en –behandeling tijdens hospitalisatie in een erkend cardiaal revalidatiecentrum. De ambulante revalidatie in dergelijk centrum moet opgestart kunnen worden zonder noodzaak van hospitalisatie.

Opgemerkt wordt dat de pluridisciplinaire zorgprogramma's zich vooral richten op de hoogrisico, gehospitaliseerde patiënt met hartfalen. De langdurige zorg en begeleiding van de hartfalenpatiënt na hospitalisatie verdienen meer aandacht in nauwe samenwerking tussen de eerste en de tweede lijn (zorgtraject).

Ook de tegemoetkoming voor ambulante multidisciplinaire revalidatieactiviteiten is beperkt in de tijd (max. 45 ambulante sessies). Nadien moet de patiënt de mogelijkheid krijgen deze revalidatie verder te zetten in de eerstelijnszorg. Wat betreft het aspect aangepaste fysieke activiteit en training is momenteel niets voorzien in de huidige nomenclatuur voor revalidatie of kinesitherapie. De erkenning van chronisch hartfalen als **F-pathologie** moet onderzocht worden, zodat behandeling door de geschoolde kinesitherapeut in de thuiszorg kan uitgevoerd worden.



### 3. Wat is de plaats van angiotensineconversie-enzymremmers (ACE-remmers) en $\beta$ -blokkers?

- Bestaat er een klasse-effect?
- Welke dosering?
- Wat zijn de voorzorgsmaatregelen om de veiligheid van de behandeling te garanderen?
- Wat is de optimale strategie bij het gebruik van ACE-remmers en  $\beta$ -blokkers?
- Wat is het belang van optitratie?
- Extrapolatie naar andere patiëntengroepen (ouderen, diabetespatiënten, patiënten met chronisch nierlijden, COPD en astma)?

#### 3.1. ACE-remmers

##### 3.1.1. Gegevens uit de richtsnoeren

SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network): Management of chronic heart failure  
ESC: Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure  
NICE: Chronic Heart Failure  
ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association  
NHF Australia/New Zealand: Guidelines for the prevention, detection and management of CHF  
NHG: Standaard Hartfalen

Over het algemeen zijn de besluiten uit de richtsnoeren erg gelijklopend.

Volgens alle bestudeerde aanbevelingen, moeten alle personen in alle NYHA-klassen van hartfalen door linker ventrikeldisfunctie worden behandeld met een ACE-remmer – en zeker indien LVEF <40-45% (ESC- NHF) (NvB A).

Volgens de NICE richtsnoer, wordt de behandeling met ACE-remmers best opgestart vooraleer een  $\beta$ -blokker wordt ingevoerd (NvB A). De dosis wordt best opgetitreerd – bvb alle twee weken - tot de MEEST effectieve dosis wordt bereikt zoals werd aangetoond in de grote RCT en niet alleen tot een dosis waarbij de symptomen verbeteren (ESC-NICE-NHF) (NvB A-C)

De nierfunctie (creatinine, ureum, electrolyten) moet worden gecontroleerd voor de start van de behandeling, 1-2 weken na elke dosisaanpassing en verder alle 3-6 maanden; ook na toevoeging van een aldosteronantagonist of een AT-II-receptorblokker (ESC, NICE).  
De NHG richtsnoer adviseert om de diuretica één dag te stoppen bij start van een ACE-remmer.

##### 3.1.2. Bestaat er een klasse-effect?

###### 3.1.2.1 Gegevens uit de literatuurstudie

ACE-remmers hebben een essentiële plaats in de behandeling van hartfalen. Uit alle geselecteerde literatuur komt naar voor dat ACE-remmers bij hartfalen een duidelijk gunstig effect hebben op verminderen van mortaliteit en op dalen van het aantal hospitalisaties (NvB A) .

###### 3.1.2.2. Gegevens aangebracht door de deskundigen

Op grond van de beschikbare data zijn er geen argumenten om een verschil te maken naar klinische doeltreffendheid en veiligheid tussen de verschillende beschikbare ACE-remmers bij hartfalen. Voorkeur gaat uit naar de in RCT gevalideerde geneesmiddelen.

### 3.1.2.3 Besluit van de jury

De jury stelt de bestaande evidentie vast, sluit zich aan bij de mening van de expert dat er geen argumenten zijn een verschil te maken tussen de verschillende ACE-remmers en neemt dus aan dat er een klasse-effect bestaat: een ACE-remmer is een eerste keuze bij alle vormen van hartfalen.

### 3.1.3. Welke dosering?

#### 3.1.3.1 Gegevens uit de literatuurstudie

Er moet worden gestreefd naar de dosis die in de klinische studies als effectief werden beschouwd: targetdosissen: enalapril 20 mg, ramipril 10 mg, captopril 150 mg, lisinopril 20 mg, perindopril 4 mg – en dus niet enkel tot de dosis die de symptomen doet verminderen. Deze target dosissen zijn ook kosteneffectief in vergelijking met lagere dosissen (NvB B).

#### 3.1.3.2. Gegevens aangebracht door de deskundigen

Deskundigen stellen dat er gestart moet worden met een lage dosis ACE-remmer (zie onderstaande tabel).

En dat er in de ambulante praktijk om de 2 à 4 weken moet opgetitreerd worden tot de streefdosis bereikt is die in de RCT gebruikt werd.(zie hoger en ook onderstaande tabel)

#### 3.1.3.3. Besluit van de jury

Gezien de bestaande evidentie sluit de jury zich volmondig aan bij de mening van de deskundigen en resumeert de doseringen in onderstaande tabel.

De voorkeur wordt gegeven aan in RCT gevalideerde geneesmiddelen.

Product	Startdosis hartfalen	Streefdosis hartfalen
ENALAPRIL	2,5 mg/dag	20 mg/dag (1 à 2 giften)
RAMIPRIL	1,25 mg/dag	10 mg/dag
CAPTOPRIL	6,25 mg/dag (1 à 3 giften)	3 x 50 mg/dag
LISINOPRIL	2,5 mg/dag (1 gift)	20 mg/dag (1 gift)
PERINDOPRIL	2 mg/dag (1gift)	4 mg/dag (1 gift)

### 3.1.4. Wat zijn de voorzorgsmaatregelen om de veiligheid van de behandeling te garanderen?

#### 3.1.4.1. Gegevens aangebracht door de deskundigen

De deskundige stelt dat in eerste instantie rekening moet worden gehouden met volgende contra-indicaties voor ACE-remmers:

- voorgeschiedenis van angio-oedeem;
- ernstige aortastenose;
- bilaterale nierarterie stenose;
- ernstige nierinsufficiëntie, creatinine > 2,5 mg/dL;
- serum kalium > 5 mmol/L.

En dat bij het voorschrijven van een ACE-remmer volgende voorzorgsmaatregelen moeten genomen worden:

- bepalen van nierfunctie en kalium voor de start van de behandeling;
- controleren van nierfunctie en serum kalium 1 tot 2 weken na de start;
- optitreren in de ambulante praktijk om de 2 à 4 weken;
- streefdosis is de dosis gebruikt in de RCT.

Tevens moet er aandacht gegeven worden aan mogelijke ongewenste effecten bij het gebruik van ACE-remmers:

- nierfunctieachteruitgang;
- hyperkaliëmie;
- symptomatische hypotensie;
- hoest (cave: latente decompensatie);
- bij intolerantie (bijv. bij hypotensieklachten) en/of nierfunctie/elektrolytenproblemen steeds bedacht zijn op: mogelijk factor ondervulling, gebruik van NSAID.

#### 3.1.4.2. Besluit van de jury

De jury sluit zich volledig aan bij dit advies van de deskundigen.

### 3.1.5. Extrapolatie naar andere patiëntengroepen (ouderen, diabetespatiënten, patiënten met chronisch nierlijden, COPD en astma)?

#### 3.1.5.1. Mening van de deskundigen

**Ouderen:** Zie hoger. Zij vormen geen uitzondering op 'jongeren'. Zoals geldt voor alle personen in alle NYHA-klassen van hartfalen door linker ventrikeldisfunctie, moeten ook ouderen worden behandeld met een ACE-remmer. Die moet zeker traag opgetitreerd worden met de nodige voorzorgsmaatregelen.

**Diabetes:** Bij hartfalen bij diabetici is een ACE-remmer, tenzij intolerantie of contra-indicatie, absoluut geïndiceerd.

**Chronisch nierlijden:** Zie hoger. De nodige voorzorgsmaatregelen moeten nog nauwkeuriger opgevolgd worden:

- bepalen van nierfunctie en kalium voor de start van de behandeling;
- controleren van nierfunctie en serum kalium 1 tot 2 weken na start;
- optitreren in de ambulante praktijk om de 2 à 4 weken;
- streefdosis is de dosis gebruikt in de RCT.

**COPD:** Geen probleem voor ACE-remmers.

**Astma:** Geen probleem voor ACE-remmers.

#### 3.1.5.2. Besluit van de jury

De jury sluit zich, gezien de bestaande evidentie en de bestaande unanimiteit, volledig aan bij deze adviezen van de deskundigen.

### 3.1.6. Besluit van de jury over het gebruik van ACE-remmers

- Alle personen in alle NYHA-klassen van hartfalen door linker ventrikeldisfunctie moeten behandeld met een ACE-remmer, zeker indien LVEF <40-45% (ESC- NHF) (NvB A).
- Volgens de NICE richtsnoer, wordt de behandeling met ACE-remmers best opgestart vooraleer een  $\beta$ -blokker wordt ingevoerd (NvB A) .
- De dosis wordt best opgetitreerd – bijv. alle twee weken – tot de meest effectieve dosis wordt bereikt zoals werd aangetoond in de grote RCT en niet alleen tot een dosis waarbij de symptomen verbeteren (ESC-NICE-NHF) (NvB A-C)

## 3.2. $\beta$ -blokkers

### 3.2.1. Gegevens uit de richtsnoeren

Volgens alle richtsnoeren, moeten  $\beta$ -blokkers worden opgestart bij personen in alle NYHA-klassen van hartfalen door linker ventrikeldisfunctie van zodra hun toestand stabiel is en bij afwezigheid van contra-indicaties (astma, AV-blok of symptomatische hypotensie) (SIGN, ESC) (NvB A).

Er wordt vanuit gegaan dat  $\beta$ -blokkers worden opgestart bij patiënten, die een standaardbehandeling krijgen met ACE-remmers en diuretica (ESC, NICE).

Volgens de ESC verminderen  $\beta$ -blokkers het aantal hospitalisaties, verbeteren ze de functionele mogelijkheden en vertragen ze de progressie van hartfalen. Dit effect geldt voor alle subgroepen van personen met hartfalen. (NvB A).

Er bestaan verschillen in het effect van de verschillende  $\beta$ -blokkers. Alleen bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol kunnen worden aanbevolen, volgens ESC en ACC/AHA. De startdosis van de  $\beta$ -blokker moet laag zijn en langzaam worden verhoogd rekening houdend met de hartfrequentie, de bloeddruk en de klinische toestand. (NICE NvB C).

De NHG richtsnoer geeft concrete adviezen rond het opstarten van  $\beta$ -blokkers:

$\beta$ -blokker bij hartfalen klasse II-IV (en hartfalen klasse I bij hypertensie, en na myocardinfarct).

Start na twee weken maximale dosering ACE-remmer, niet bij vochtretentie.

- Metoprolol: klasse II 1 dagdosis van 25 mg, klasse III/IV 1 dagdosis van 12,5 mg; verdubbel iedere 2-4 weken tot 1 dagdosis van 200 mg.
- Bisoprolol: 1 dagdosis van 1,25 mg; verhoog wekelijks met 1,25 mg tot 1 dagdosis van 5 mg, na 4 weken 1 dagdosis van 7,5 mg, na weer 4 weken 1 dagdosis van 10 mg.
- Carvedilol: 2 dagdosissen van 3,125 mg; verdubbel tweewekelijks tot 2 dagdosissen van 25-50 mg.

Ook volgens de NICE richtsnoer, nemen personen die hartfalen ontwikkelen terwijl ze al een  $\beta$ -blokker nemen, deze best verder in.

### Besluit van de jury

De jury sluit zich hierbij aan en besluit dat  $\beta$ -blokkers (bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol) best opgestart worden bij personen in alle NYHA-klassen van hartfalen door linker ventrikeldisfunctie van zodra hun toestand stabiel is en bij afwezigheid van contra-indicaties (astma, AV-blok of symptomatische hypotensie) (SIGN, ESC NvB A). Er wordt vanuit gegaan dat  $\beta$ -blokkers deel uitmaken van een standaardbehandeling van hartfalen. Volgens de ESC verminderen  $\beta$ -blokkers het aantal hospitalisaties, verbeteren de functionele mogelijkheden en vertragen de progressie van hartfalen. Dit effect geldt voor alle subgroepen van personen met hartfalen. (NvB A).

### 3.2.2. Bestaat er een klasse-effect?

#### 3.2.2.1. Gegevens uit de literatuurstudie

De verschillende studies tonen duidelijk aan dat  $\beta$ -blokkers een effect hebben bij patiënten met hartfalen, en wel op twee eindpunten (daling van mortaliteit, daling van aantal hospitalisaties).  $\beta$ -blokkers hebben een essentiële plaats bij de behandeling van hartfalen patiënten die al een standaard behandeling krijgen met ACE-remmers. De best bestudeerde producten zijn bisoprolol, carvedilol, metoprolol SR/XL (Slow Release/Long Acting) en nebivolol. (NvB A).  $\beta$ -blokkers hebben effect, ongeacht de ernst van het hartfalen.

### 3.2.2.2. Gegevens aangebracht door de deskundigen

Volgens de deskundigen is er geen klasse-effect voor alle  $\beta$ -blokkers. Wel is er een gunstig effect op mortaliteit en op vermindering hospitalisaties voor cardio-selectieve en/ of vasodilerende producten.

$\beta$ -blokkers met intrinsieke sympathicomimetische activiteit	RRR Effect op het $\dagger$ (RRR= Relative Risk Reduction)	$\beta$ -blokkers zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit	RRR Effect op het $\dagger$
Xamoterol	$\uparrow$ 250%	Carvedilol	$\downarrow$ 35%
Bucindolol	$\downarrow$ 10%	Bisoprolol	$\downarrow$ 35%
		Metoprolol (succinaat)	$\downarrow$ 35%
		Nebivolol	$\downarrow$ 12%

### 3.2.2.3. Besluit van de jury

Uit deze gegevens besluit de jury dat er geen klasse-effect bestaat en dat enkel voor bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol effect op hartfalen aangetoond werd.

## 3.2.3. Welke dosering?

### 3.2.3.1. Gegevens uit de literatuurstudie

Specifieke dosis-vergelijkende-studies werden niet uitgevoerd, maar duidelijk is wel dat het effect van  $\beta$ -blokkers al bestaat bij lage dosissen en al vanaf het opstarten van behandeling met  $\beta$ -blokkers (NvB B). Er zijn geen prospectieve kostenbatenstudies.  $\beta$ -blokkers hebben geen of beperkt effect op kwaliteit van leven (NvB C)

$\beta$ -blokker bij hartfalen klasse II-IV (en hartfalen klasse I bij hypertensie, en na myocardinfarct).

De NHG richtsnoer stelt volgende dosissen voor:

- Metoprolol: klasse II 1 dagdosis van 25 mg, klasse III/IV 1 dagdosis van 12,5 mg; verdubbel iedere 2-4 weken tot 1 dagdosis van 200 mg.
- Bisoprolol: 1 dagdosis van 1,25 mg; verhoog wekelijks met 1,25 mg tot 1 dagdosis van 5 mg, na 4 weken 1 dagdosis van 7,5 mg, na weer 4 weken 1 dagdosis van 10 mg.
- Carvedilol: 2 dagdosissen van 3,125 mg; verdubbel tweewekelijks tot 2 dagdosissen van 25-50 mg.

### 3.2.3.2. Gegevens aangebracht door de deskundigen

Bij bejaarde patiënten moet een behandeling met  $\beta$ -blokkers met zeer kleine dosis worden opgestart. Bij klinisch stabiele patiënten, die aangepaste doses ACE-inhibitoren en diuretica krijgen, moet optitrering geleidelijk plaatsvinden met tussenpozen van  $\geq$  2 weken.

De tweestrijd is dat naar een evenwicht moet worden gezocht tussen dosis en gunstig effect. Hogere doses kunnen wel doeltreffender zijn, maar worden minder goed verdragen.

### 3.2.3.3. Besluit van de jury

Uit deze literatuurgegevens en adviezen van de deskundigen besluit de jury tot onderstaande doseringen. Optitreren gebeurt best tot de hoogst verdragen dosis.

Werkzaam bestanddeel	Startdosis bij Hartfalen	Optitreren	Maximumdosis bij hartfalen
METOPROLOL	25 mg 1x/dag bij NYHA II	x2 / 2-4 weken	200 mg 1x/dag
	12,5 mg 1x/dag bij NYHA III/IV	x2 / 2-4 weken	
BISOPROLOL	1,25 mg 1x/dag	week 2: + 1,25/dag → 2,5 mg week 3: + 1,25/dag → 3,75 mg week 4: + 1,25/dag → 5 mg week 5-8: + 2,5/dag → 7,5 mg week 9: + 2,5/dag → 10 mg	10 mg 1x/dag
CARVEDILOL	3,125 mg 2x/dag	x2 / 2 weken → 25 – 50 mg	50 mg 2x/dag
NEBIVOLOL	1,25 mg 1x/dag		10 mg 1x/dag of 5 mg 2x/dag

### 3.2.4. Wat zijn de voorzorgsmaatregelen om de veiligheid van de behandeling te garanderen?

#### 3.2.4.1. Gegevens aangebracht door de deskundigen

De deskundige stelt dat in eerste instantie moet rekening gehouden worden met volgende contra-indicaties voor  $\beta$ -blokkers:

- astma ( niet COPD: tenzij voor de niet cardioselectieve  $\beta$ -blokkers);
- AV-blok
- sinusale bradycardie, sinusknopziekte zonder definitieve pacemaker.

Bij voorschrijven van  $\beta$ -blokkers en bestaande comorbiditeit moeten bijkomende voorzorgsmaatregelen in acht genomen worden:

Leeftijd: meer nog dan bij alle andere patiënten moet bij bejaarde patiënten een behandeling met  $\beta$ -blokkers met zeer kleine dosis worden opgestart. Bij klinisch stabiele patiënten, die aangepaste doses ACE-inhibitoren en diuretica krijgen, moet optitrering geleidelijk plaatsvinden met tussenpozen van  $\geq 2$  weken. De tweestrijd is dat naar een evenwicht moet worden gezocht tussen dosis en gunstig effect. Hogere doses kunnen wel doeltreffender zijn, maar worden minder goed verdragen

COPD: selectieve  $\beta$ -blokkers zijn te verkiezen. Sommige auteurs merken bovendien op dat patiënten met COPD én hartfalen weinig of geen reactie tonen zodat het starten/optitreren van de  $\beta$ -blokkers zonder moeilijkheden gepaard gaat. Ze herhalen dat de patiënten met een COPD exacerbatie of die worden behandeld met corticosteroïden geen startbehandeling met een  $\beta$ -blokker mogen krijgen.

#### 3.2.4.2. Besluit van de jury

De jury sluit zich aan bij de deskundige.

- $\beta$ -blokkers zijn gecontraïndiceerd bij astma, AV-blok, sinusale bradycardie en sinusknopziekte (tenzij patiënt een definitieve pacemaker heeft).
- Bij ouderen moeten  $\beta$ -blokkers, nog voorzichtiger dan bij ander patiënten met hartfalen, traag opgetreurd worden nadat ze klinisch gestabiliseerd zijn met ACE-remmers en de nodige diuretica. Hogere dosissen kunnen wellicht effectiever zijn, maar ook slecht verdragen worden.
- Bij COPD zijn selectieve  $\beta$ -blokkers te verkiezen.

### 3.2.5. Extrapolatie naar andere patiëntengroepen (ouderen, diabetespatiënten, patiënten met chronisch nierlijden, COPD en astma).

**Ouderen:** Zie hoger. Bij ouderen moeten  $\beta$ -blokkers voldoende traag opgetitreerd worden.

**Diabetes:** Diabetes is geen absolute contra-indicatie voor  $\beta$ -blokkers. Het voorschrijven van  $\beta$ -blokkers bij diabetes maakt deel uit van de ESC Guidelines 2008 voor hartfalen (Graad van aanbeveling I, NvB A), met gedocumenteerde positieve invloed op morbiditeit-mortaliteit.

**Chronisch nierlijden:** De National Kidney Foundation (NKF) (K/DOQI Workgroup 2005)<sup>7</sup> beveelt aan om  $\beta$ -blokkers voor te schrijven bij alle patiënten met hartfalen en terminale nierinsufficiëntie in dialyse, en dit ondanks het ontbreken van gerandomiseerde studies. Er is dus geen enkele reden om geen  $\beta$ -blokkers voor te schrijven bij patiënten met chronische of terminale nierinsufficiëntie tenzij bij een gewone contra-indicatie voor  $\beta$ -blokkers.

**COPD:** Zie hoger

**Astma:** is een contra-indicatie voor  $\beta$ -blokkers.

### 3.2.6. Besluit van de jury over $\beta$ -blokkers

De jury besluit dat  $\beta$ -blokkers (bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol) moeten opgestart worden bij personen in alle NYHA-klassen van hartfalen door linker ventrikeldisfunctie van zodra hun toestand stabiel is en bij afwezigheid van contra-indicaties (astma, AV-blok of symptomatische hypotensie) (NvB A).

Er wordt vanuit gegaan dat  $\beta$ -blokkers deel uitmaken van een standaardbehandeling van hartfalen. Volgens de ESC verminderen  $\beta$ -blokkers het aantal hospitalisaties, verbeteren de functionele mogelijkheden en leiden tot verminderde achteruitgang van hartfalen. Dit effect geldt voor alle subgroepen van personen met hartfalen. (NvB A).

In de verschillende studies wordt duidelijk aangetoond dat  $\beta$ -blokkers een effect hebben bij patiënten met hartfalen, en wel op twee eindpunten: daling van mortaliteit, daling van aantal hospitalisaties.

## 3.3. Wat is de optimale strategie bij het gebruik van ACE-remmers en $\beta$ -blokkers? Wat is het belang van optitratie?

In aansluiting van voorgaande besluiten, meent de jury dat, als optimale strategie,

- In een eerste stap ACE-remmers in een lage dosis moeten opgestart worden in verschillende giften per dag.
- Dat deze dosis volgens bovenvermelde schema traag moet verhoogd worden tot de maximale dosis uit de RCT's
- Dat regelmatige controle van nierfunctie en kalium (zie hoger) noodzakelijk zijn en
- Dat reeds bij het bereiken van de halve targetdosis van de ACE-remmer, een  $\beta$ -blokker in een lage dosis kan opgestart worden.
- En dat ook deze dosis traag moet opgedreven worden zo mogelijk tot de maximale dosis, minstens tot de hoogst verdragen dosis.

Bovendien meent de jury dat traag optitreren van zowel ACE-remmers als  $\beta$ -blokkers zeer belangrijk is.

<sup>7</sup> Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. Am J Kidney Dis 2005 ; 45:S1-S153

## 4. Wat is de plaats van angiotensine-II-receptorblokkers?

- Bestaat er een klasse-effect?
- Welke dosering?
- Wat zijn de voorzorgsmaatregelen om de veiligheid van de behandeling te garanderen?
- Wat is de rol van AT-II-receptorblokkers bij het gebruik van ACE-remmers en bij intolerantie van ACE-remmers?
- Welke zijn de risicopopulaties (in functie van de leeftijd en in functie van de graad van hartfalen)?

### 4.1. Bestaat er een klasse-effect?

#### 4.1.1. Gegevens uit de richtsnoeren

De richtsnoeren voor hartfalen dragen niet bij tot het antwoord op deze vraag.

Meestal worden expliciet of impliciet de producten waar evidentie rond bestaat aanbevolen.

#### 4.1.2. Gegevens uit de literatuurstudie

Uit het literatuuronderzoek werden geen gegevens weerhouden die wijzen op een klasse-effect van de AT-II-receptorblokkers. Het gaat steeds om de vergelijking van een AT-II-receptorblokker versus placebo of versus een andere geneesmiddelenklasse:

- De 3 takken van de CHARM-studie bestuderen candesartan versus placebo, respectievelijk bij niet verdragen van ACE-remmer (CHARM-alternative), als toevoeging bij een ACE-remmer behandeling (CHARM added) of bij een specifieke patiëntengroep met bewaarde linkerventrikel-functie (CHARM preserved).
- Val-HeFT is een vergelijkende studie van valsartan en placebo bij patiënten met hartfalen.
- De ELITE II studie vergelijkt de efficiëntie van losartan en captopril.

#### 4.1.3. Gegevens aangebracht door de deskundigen

Het is mogelijk dat er een 'klasse-effect' bestaat, maar de beschikbare data laten niet toe deze vraag definitief te beantwoorden. Zelfs als er een klasse-effect zou bestaan kunnen er verschillen zijn tussen geneesmiddelen van die klasse. Alleen van valsartan en candesartan werd de doeltreffendheid in hartfalen (dat wil zeggen vermindering van morbiditeit en mortaliteit) aangetoond in RCT.

#### 4.1.4. Besluit van de jury

Voor het bestaan van een klasse-effect van AT-II-receptorblokkers in de behandeling van hartfalen zijn op dit ogenblik geen bewijzen. Enkel voor candesartan en valsartan zijn er valide studies bij hartfalen die een werkzaamheid aantonen. Enkel voor candesartan is een vermindering van de mortaliteit aangetoond.



## 4.2. Welke dosering?

### 4.2.1. Gegevens uit de richtsnoeren

Geen informatie.

### 4.2.2. Gegevens uit de literatuurstudie

In ValHeFT werd de richtdosis van 2 x 160 mg valsartan per dag bereikt bij 84% van de patiënten (gemiddelde leeftijd 63 jaar, baseline serumcreatinine <2,5 mg/dL).

In CHARM werd de richtdosis van 1 x 32 mg candesartan per dag bereikt bij 63% van de patiënten (gemiddelde leeftijd 66 jaar, baseline serumcreatinine <3,0 mg/dL)

### 4.2.3. Gegevens aangebracht door de deskundigen

Deze richtdosissen uit de ValHeFT en CHARM studies blijven de leidraad; indien ze niet haalbaar blijken, valt men terug op de hoogst verdragen dosissen. Het is logisch dat het moeilijker wordt om de richtdosissen te halen bij bejaarde patiënten (>75 jaar, 50% van de hartfalenpopulatie) en bij mensen met nierfunctievermindering (1/3 van de hartfalenpopulatie). Deze risicogroepen zijn ook minder vertegenwoordigd in de RCT.

### 4.2.4. Besluit van de jury

Het is aangewezen om als richtdosis voor de behandeling van hartfalen de dosis te gebruiken die in de referentiestudies werd aangehouden.

Voor de twee producten die hierboven werden besproken zijn de richtdosissen:

- valsartan: 2 x 160 mg per dag
- candesartan: 1 x 32 mg per dag

## 4.3. Wat zijn de voorzorgsmaatregelen om de veiligheid van de behandeling te garanderen?

### 4.3.1. Gegevens uit de richtsnoeren

De voorzorgsmaatregelen in acht te nemen bij het starten en optitreren van een AT-II-receptorblokker bij de behandeling van hartinsufficiëntie zijn in de richtsnoeren van de ESC vastgelegd.

### 4.3.2. Gegevens uit de literatuurstudie

Geen gegevens.

### 4.3.3. Gegevens aangebracht door de deskundigen

De deskundige verwijst hier naar de richtsnoeren van de ESC, die hij volledig bijtreedt.

Volgens de deskundige zijn er geen redenen om het gebruik van AT-II-receptorblokkers in het algemeen bij bejaarde patiënten en bij nierinsufficiëntie te ontraden.

De logica dicteert wel dat men hier nog 'voorzichtiger' zal moeten zijn (zie hieronder), d.w.z. lage startdosissen, traag optitreren, frequentere controles.

Het opstarten van een AT-II-receptorblokker bij een patiënt met een serumcreatinine >2 mg/dL wordt best overgelaten aan een arts met ervaring in de materie.

#### 4.3.4. Besluit van de jury

De jury besluit, bij het starten en optitreren van een AT-II-receptorblokker bij de behandeling van hart-insufficiëntie, de voorzorgsmaatregelen die in de richtsnoeren van de ESC vastgelegd zijn te volgen, namelijk:

##### **Starten van een AT-II-receptorblokker**

- voor het starten: controle nierfunctie en serumelektrolyten
- startdosis: candesartan 1 x 4 mg à 1 x 8 mg/dag of valsartan 2x40 mg/dag
- controle nierfunctie en serumelektrolyten binnen de week na opstarten

##### **Optitreren van een AT-II-receptorblokker**

- dosisverdubbeling om de 2 à 4 weken; geen dosisverhoging bij achteruitgang van de nierfunctie of hyperkaliëmie; controle nierfunctie en serumelektrolyten 1 en 4 weken na dosisverhoging.
- indien geen problemen: doorgaan tot richtdosis (candesartan 32 mg of valsartan 2 x 160 mg) of hoogst verdragen dosis
- controle nierfunctie en serumelektrolyten 1, 3 en 6 maand na het bereiken van de onderhoudsdosis, en minstens om de 6 maand nadien.

##### **Aanpak van mogelijke ongewenste bijwerkingen**

Wat te doen bij een achteruitgang van de nierfunctie?

- nefrotoxische medicatie (bijv. NSAID) elimineren
- stijging van serumcreatinine met  $\leq 50\%$  van basiswaarde of tot 3 mg/dL is aanvaardbaar
- indien serumcreatinine stijgt tot >3 mg/dL maar <3,5 mg/dL: dosis halveren en nierfunctie/elektrolyten controleren
- indien serumcreatinine stijgt tot >3,5 mg/dL: AT-II-receptorblokker stoppen en nierfunctie/elektrolyten controleren

Opmerking van de jury: Het opstarten van een AT-II-receptorblokker bij een patiënt met een serumcreatinine >2 mg/dL wordt best overgelaten aan een arts met ervaring in de materie.

Wat te doen bij hyperkaliëmie?

- kaliumsupplementen en kaliumsparende diuretica elimineren
- indien  $K^+ > 5,5$  mmol/l: dosis halveren en nierfunctie/elektrolyten controleren
- indien  $K^+ > 6,0$  mmol/l: AT-II-receptorblokker stoppen en nierfunctie/elektrolyten snel controleren

Wat te doen bij symptomatische hypotensie?

- geruststelling: komt veel voor, is dikwijls voorbijgaand.
- bij oudere patiënten moet men toch voorzichtig zijn wegens het gevaar op vallen en breuken.
- dosisreductie van diuretica kan overwogen worden.
- dosisreductie of eliminatie van andere hypotensieve medicaties (nitraten, calciumantagonisten).
- asymptomatische hypotensie behoeft geen behandeling.

## 4.4. Wat is de rol van AT-II-receptorblokkers bij het gebruik van ACE-remmers en bij intolerantie van ACE-remmers?

Deze vraag wordt door de jury gesplitst in drie delen:

- Wat is de onderling vergeleken efficiëntie van ACE-remmers en AT-II-receptorblokkers bij de behandeling van hartfalen?
- Zijn AT-II-receptorblokkers een goed alternatief voor de ACE-remmers bij hartfalen indien deze laatste niet verdragen worden?
- Bestaan er indicaties voor het toevoegen van een AT-II-receptorblokker aan een behandeling met ACE-remmers bij hartfalen?

### 4.4.1. Vergelijking ACE-remmers en AT-II-receptorblokkers

#### 4.4.1.1. Gegevens uit de richtsnoeren

AT-II-receptorblokkers en ACE-remmers lijken dezelfde effectiviteit te vertonen op de morbiditeit en de mortaliteit bij chronisch hartfalen. (ESC NvB IIa)

#### 4.4.1.2. Gegevens uit de literatuurstudie

ELITE II bestudeerde het verschil tussen captopril en losartan en toonde geen significante verschillen qua mortaliteit of hospitalisatie bij hartfalen (enkel een statistisch niet significant verschil in het voordeel van captopril versus losartan).

#### 4.4.1.3. Gegevens aangebracht door de deskundigen

Het gunstig effect van candesartan en valsartan op morbiditeit en mortaliteit bij hartfalenpatiënten is even groot als dat van ACE-remmers. AT-II-receptorblokkers worden beter verdragen dan ACE-remmers.

#### 4.4.1.4. Besluit van de jury

De jury stelt vast dat volgens de deskundige valsartan en candesartan waarschijnlijk even efficiënt zijn als ACE-remmers op de morbiditeit en de mortaliteit bij chronisch systolisch hartfalen en minder bijwerkingen hebben.

Voor het gebruik van de overige AT-II-receptorblokkers bij hartfalen is er onvoldoende evidentie.

Hieruit besluit de jury dat AT-II-receptorblokkers in vergelijking met ACE-remmers tweede keuze zijn, vanwege de minder uitgebreide ervaring, evidentie en de hogere prijs. Mogelijks is er ook een bijkomend voordeel van ACE-remmers doordat zij, in tegenstelling tot de AT-II-receptorblokkers, ook het bradykinine-systeem remmen.

### 4.4.2. Gebruik van AT-II-receptorblokkers bij intolerantie voor ACE-remmers

#### 4.4.2.1. Gegevens uit de richtsnoeren

De verschillende richtsnoeren komen sterk overeen:

AT-II-receptorblokkers kunnen worden gebruikt als alternatief voor ACE-remmers, bij patiënten met hartfalen, als deze niet worden verdragen, (SIGN, NHF Australia / New Zealand et NICE NvB A, ACC / AHA et ESC NvB I), maar niet bij angio-oedeem (NHG standaard).

#### 4.4.2.2. Gegevens uit de literatuurstudie

AT-II-receptorblokkers moeten voorgeschreven worden bij intolerantie van ACE-remmers, met de verwachting van een vergelijkbaar effect. (Valheft, CHARM-Alternative) (NvB A).

#### 4.4.2.3. Gegevens aangebracht door de deskundige

Bij hartfalenpatiënten met intolerantie voor ACE-remmers moet een AT-II-receptorblokker deel uitmaken van de onderhoudsmedicatie (tenzij gedocumenteerd onmogelijk).

Intolerantie voor ACE-remmers betreft meestal (75% van de gevallen) - echt of vermeend - storende hoest.

#### 4.4.2.4. Besluit van de jury

Bij hartfalenpatiënten met intolerantie (vooral hoest) voor ACE-remmers moet valsartan of candesartan deel uitmaken van de onderhoudsmedicatie (tenzij gedocumenteerd onmogelijk), met de verwachting van een effect vergelijkbaar aan dat van een ACE-remmer.

### 4.4.3. Gebruik van AT-II-receptorblokkers samen met ACE-remmers

#### 4.4.3.1. Gegevens uit de richtsnoeren

Personen met hartfalen die symptomen blijven vertonen ondanks de behandeling met ACE-remmer kunnen baat hebben van het toevoegen van een AT-II-receptorblokker (NHF Australia / New Zealand NvB A, ESC NvB IIa, ACC / AHA NvB IIb), na specialistisch advies (candesartan toegevoegd aan ACE-remmer en  $\beta$ -blokker: SIGN NvB B)

AT-II-receptorblokkers kunnen in combinatie met ACE-remmers worden gegeven, om de mortaliteit en hospitalisaties voor hartfalen te verminderen, bij personen die symptomatisch blijven. (ESC NvB IIa)

De combinatie van ACE-remmers,  $\beta$ -blokkers en AT-II-receptorblokkers wordt best vermeden. (NICE NvB C)

De routinematige combinatie van een ACE-remmer, een AT-II-receptorblokker en een aldosteronantagonist is niet aan te bevelen voor de behandeling van hartfalen met een verminderde LVEF. (ACC/AHA NvB III)

#### 4.4.3.2. Gegevens uit de literatuurstudie

Op de vraag: "Wat is het voordeel van een ACE-remmer/AT-II-receptorblokker combinatietherapie? (Val-Heft en CHARM added)" concluderen de auteurs van de literatuurstudie:

Er is duidelijkheid dat triple therapie (ACE-remmers,  $\beta$ -blokkers en AT-II-receptorblokkers) veilig kan zijn en nuttig, hoewel het moet genoteerd worden dat ondanks gunstige cardiovasculaire eindpunten, er geen verandering was van de totale mortaliteit door toevoeging van een AT-II-receptorblokker. Met ACE-remmers en  $\beta$ -blokkers als eerste- en tweedelijns geneesmiddelen, moet men AT-II-receptorblokkers pas in een volgende fase aan de behandeling toevoegen (ELITE II, Valheft, CHARM alternative) (NvB B).

#### 4.4.3.3. Gegevens aangebracht door de deskundigen

Bij hartfalenpatiënten die al een ACE-remmer (en een  $\beta$ -blokker) nemen en nog symptomatisch (NYHA II-IV) blijven is er een indicatie voor het associëren van een AT-II-receptorblokker. (IA aanbeveling ESC). Ondanks de bestaande evidence base (zie literatuurstudie) stoot deze aanbeveling op nogal wat weerstand in de 'real world' van hartfalen. Zelfs in CORONA (Europese studie over statines bij symptomatische hartfalenpatiënten, gerecruiteerd nadat ValHeFT en CHARM gerapporteerd waren) blijkt dat hooguit 2% van de patiënten de combinatie ACE-remmer en een AT-II-receptorblokker neemt. Redenen voor deze discrepantie zijn de beruchte polyfarmacie bij hartfalen, managementproblemen, schrik voor ongewenste neveneffecten, ondervertegenwoordiging van de meest fragiele subgroepen in de RCT en de perceptie van een relatief beperkt bijkomend voordeel.

Patiënten die al een ACE-remmer en een aldosterone-antagonist nemen, lopen nog meer risico op nierfunctie-achteruitgang en/of hyperkaliëmie bij het opstarten van een AT-II-receptorblokker, en volgens de ESC aanbeveling moet dit worden vermeden.

#### 4.4.3.4. Besluit van de jury

Bij personen met hartfalen die symptomen blijven vertonen ondanks de behandeling met ACE-remmer en een  $\beta$ -blokker is er mogelijk een indicatie voor het associëren van een AT-II-receptorblokker (zogenaamde *triple-therapie*).

Toch hebben patiënten met blijvende symptomen eerder een indicatie voor het toevoegen van een aldosterone-antagonist.

De viervoudige therapie ACE-remmer +  $\beta$ -blokker + aldosterone-antagonist + AT-II-receptorblokker wordt algemeen afgeraden wegens de hoge kans op hyperkaliëmie.

Dat de mortaliteit beïnvloed wordt door het toevoegen van een AT-II-receptorblokker aan een ACE-remmer is niet aangetoond.

Het opstarten van deze combinatie behoort tot het domein van de geneesheer-specialist.

### 4.5. Welke zijn de risicopopulaties (in functie van de leeftijd en in functie van de graad van hartfalen)?

Voor het aspect leeftijd verwijst de jury naar de voorgaande paragrafen (4.2 en 4.3). Samenvattend kan men stellen dat men bij bejaarden nog meer bedacht moet zijn op de gevaarlijke nevenwerkingen van AT-II-receptorblokkers, zoals hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie. Hierbij moet nogmaals worden opgemerkt dat er voor het behandelen van bejaarden geen op evidentie gebaseerde richtsnoeren mogelijk zijn, omdat deze groep in de meeste studies ondervertegenwoordigd is.

Er werden aan de jury geen gegevens aangereikt die haar toelaten te antwoorden op de vraag wat de risicopopulaties zijn in functie van de graad van hartfalen.

## 5. Wat is de plaats van spironolacton en epleron?

- Welke dosering?
- Wat zijn de voorzorgsmaatregelen om de veiligheid van de behandeling te garanderen?
- Welke zijn de risicopopulaties (in functie van de leeftijd en in functie van de graad van hartfalen)?
- Wat is de plaats van epleron bij de behandeling van klasse 2 hartfalen?

### 5.1. Wat is de plaats van spironolacton en epleron?

#### 5.1.1. Gegevens uit de richtsnoeren

##### 5.1.1.1. Spironolacton

Voor alle richtsnoeren, kunnen bij personen met matig tot ernstig hartfalen door linker ventrikeldisfunctie aldosterone antagonisten aan de behandeling worden toegevoegd tenzij de nierfunctie is gedaald of bij een hoge kaliëmie. (NvB A-B).

##### 5.1.1.2. Epleron

Geen gegevens.

#### 5.1.2. Gegevens uit de literatuurstudie

##### 5.1.2.1. Spironolacton

Toevoegen van een aldosterone blokker reduceert verder zowel mortaliteit als morbiditeit (spironolacton in gevorderd chronisch hartfalen) (NvB B)

##### 5.1.2.2. Epleron

Geen gegevens. Epleron was zelfs een exclusie criterium bij de selectie van studies.

#### 5.1.3. Gegevens aangebracht door de deskundige

##### 5.1.3.1. Spironolacton

Volgens de deskundige:

- is er - evidence based (EBM) – een plaats voor spironolacton bij patiënten met hartfalen NYHA klasse III tot IV, met een LVEF < 35%, een creatinine < 2,5 mg% en een kalium  $\leq$  5 mEq/L.
- zijn er geen gegevens bekend van nut van gebruik van spironolacton bij NYHA klasse II patiënten.
- kan men stellen dat er alvast geen EBM voorhanden is om de behandeling te staken wanneer de NYHA klasse verbetert tot klasse NYHA I of II. Anderzijds is de RALES-trial uitgevoerd vooraleer 'disease modifying' behandelingen beschikbaar werden gesteld zoals  $\beta$ -blokkers en resynchronisatie therapie (CRT)<sup>8</sup>. Immers is de impact van ACE-remmers (en AT-II-receptorblokkers) op het substraat van het hartfalen, namelijk de cardiomyopathie zoals weerspiegeld in de gedaalde LVEF slechts marginaal. Bij behandeling met  $\beta$ -blokkers of CRT echter is de impact op de LVEF veel groter, en in individuele gevallen zelfs spectaculair te noemen. In die gevallen, waarbij onder behandeling met  $\beta$ -blokkers of na implementatie van CRT de LVEF

<sup>8</sup> Bij resynchronisatie therapie (CRT - Coronary Resynchronization Therapy), ook biventriculaire pacing genoemd, wordt er een pacemaker met 2 vertakkingen geplaatst, 1 in elk van beide hartkamers, met de bedoeling de contractie van linker en rechter ventrikel opnieuw gecoördineerd te laten verlopen.

quasi normaliseert, kan men zich misschien de vraag stellen of de spironolacton (zoals overigens meer evident wel het geval is voor lisdiuretica of thiazide diuretica), niet beter kan worden gestaakt. Er zijn echter ook op dit vlak geen EBM gegevens voorhanden.

- zijn er geen gerandomiseerde studies uitgevoerd over het behandelen van hartfalen met bewaarde LVEF met spironolacton. Men kan enkel voortgaan op onrechtstreekse aanwijzingen over hoe dit product in deze patiënten populatie gebruikt wordt voortgaande op literatuurgegevens. Samenvattend stelt de deskundige vast dat er weliswaar geen EBM gegevens voorhanden zijn die het gebruik van spironolacton wetenschappelijk verantwoordt bij patiënten met hartfalen en bewaarde LVEF, maar dat er toch uit de gegevens blijkt dat een relatief aanzienlijke minderheid van deze patiënten wel degelijk met spironolacton wordt behandeld in de klinische praktijk. Over de complicaties en resultaten op vlak van prognose en hospitalisatie zijn spijtig genoeg geen gegevens bekend.
- kan het symptomatisch blijven van een patiënt onder ACE-remmers en  $\beta$ -blokkers soms in verband te brengen zijn met een niet correcte dosering van de lisdiuretica (te weinig of te veel) of aan het feit dat er een andere oorzaak is voor de dyspnoe klachten (COPD, longembolen, neurologische problematiek). In ieder geval lijkt een behandeling met spironolacton in die gevallen aangewezen (zeker zo patiënt NYHA III of IV is) vooraleer toevoegen van een AT-II-receptorblokker of digitalis, behalve in de zeer specifieke omstandigheden van digoxine withdrawal. Wanneer de patiënt immers langere tijd behandeld is geweest met digitalis en om onduidelijke redenen (intoxicatie, opname, vergetelheid ...) de digitalis is gestaakt dan kan dit een ernstig recidief van hartfalen uitlokken dat gunstig reageert op hernemen van de toediening van digitalis.

### 5.1.3.2. Epleron

De studie populatie van de EPHEBUS trial betrof enkel een zeer specifieke groep patiënten met hartfalen en een lage LVEF (< 40%) in het kader van een recent myocardinfarct. Gegevens buiten de setting van een recent infarct zijn dus niet voorhanden, hoewel men mag aannemen dat de resultaten ook bij andere groepen met hartfalen en gedaalde LVEF vermoedelijk vergelijkbaar zijn gezien de grote gelijkenissen tussen epleron en spironolacton.

In de EPHEBUS trial werd een significante vermindering van totale mortaliteit, vermindering van mortaliteit t.g.v. cardiovasculaire aandoeningen en aantal hospitalisaties, vermindering van mortaliteit t.g.v. plotse dood aangetoond in de met epleron behandelde groep. De ontwikkeling en het gebruik van epleron dat veel duurder is dan spironolacton wordt verantwoord vanuit de vaststelling dat een relatief groot aantal patiënten die spironolacton gebruiken klaagt van soms hinderlijke gynecomastie.

In de RALES trial trad gynecomastie op bij 84 (10%) van de met spironolacton behandelde groep, maar werd uiteindelijk de behandeling slechts stopgezet om die reden bij 10 patiënten (1%). Deze relatief hoge frequentie van voorkomen van gynecomastie bij behandeling met spironolacton (10%) contrasteert dus met de zeer lage frequentie van afbreken van deze behandeling om dezelfde reden, wanneer de motivatie van de onderzoekers en de patiënten om de behandeling verder te zetten zoals in trial verband hoog is. Zo ook moet in de dagelijkse praktijk de behandelende arts aan de patiënt goed uitleggen dat de gynecomastie een onschuldige bijwerking (maar vaak zeer storende) is van spironolacton die goed moet worden afgewogen tegen de belangrijke voordelen qua levensverwachting, symptomatologie en hospitalisatierisico van het verder geven van het product in het kader van een letale aandoening zoals hartfalen met gedaalde LVEF. M.a.w. correcte informatie van de patiënt is van cruciaal belang. Heel vaak wordt immers al te lichtzinnig in de dagelijkse praktijk de behandeling met spironolacton om redenen van gynecomastie gestaakt. Gezien de gegevens van de RALES trial is er slechts een beperkt maar toch **reëel indicatie gebied voor epleron in het kader van de behandeling van hartfalen met gedaalde LVEF, vermoedelijk in de orde van 1 tot 2% van de patiënten populatie**, wanneer die kampt met ernstige symptomatische gynecomastie. Daarenboven kan epleron worden overwogen bij patiënten post infarct zeker zo er belangrijke linker ventrikel disfunctie is opgetreden (ook al is patiënt NIET in NYHA III-IV) (NvB B).

## 5.1.4. Besluit van de jury

### 5.1.4.1. Spironolacton

De jury komt tot het besluit dat

- Spironolacton een duidelijke plaats heeft bij het behandelen van hartfalen NYHA klasse III tot IV, met een LVEF < 35%, een creatinine < 2,5 mg% en een kalium  $\leq$  5 mEq/L
- er geen gegevens zijn over de plaats van spironolacton in de behandeling van NYHA II patiënten
- het geen zin heeft een behandeling met spironolacton te staken wanneer de NYHA klasse verbetert tot klasse NYHA I of II, tenzij op specialistisch advies
- geen gegevens bestaan over het gebruik van spironolacton bij hartfalen met bewaarde LVEF
- wanneer een patiënt onder ACE-remmers en  $\beta$ -blokkers symptomatisch blijft (NYHA III-IV) hij valt onder de 1<sup>o</sup> indicatie en het toevoegen van spironolacton dan aangewezen is.

### 5.1.4.2. Epleron

Epleron, besluit de jury, kan een alternatief zijn voor spironolacton bij behandeling van hartfalen met gedaalde LVEF van NYHA-klasse III-IV wanneer de patiënt kampt met ernstige symptomatische gynecomastie.

De jury stelt tevens vast dat epleron niet beschikbaar is in België en drukt de wens uit dat het product beschikbaar en/of vergoedbaar zou zijn. Zo nodig kan het ingevoerd worden door de apotheker op basis van een verklaring van de behandelende arts dat hij zijn patiënt niet met een geneesmiddel dat in België in de handel is kan behandelen.

## 5.2. Welke dosering?

### 5.2.1. Gegevens uit de literatuurstudie

#### 5.2.1.1. Spironolacton

Spironolacton wordt bijgegeven aan een dosis van 12,5-50 mg/dag. Advies van de specialist is volgens de NICE richtsnoer gewenst (NvB A).

#### 5.2.1.2. Epleron

Geen gegevens.

### 5.2.2. Gegevens aangebracht door de deskundige

#### 5.2.2.1. Spironolacton

Als we ons EBM laten inspireren selecteren we dus goed de patiënten (NYHA III tot IV, LVEF < 35%, creatinine < 2,5 mg% en kalium  $\leq$  5 mEq/L), houden we ons aan de dosis 12,5 tot 50 mg van de RALES trial en wordt de dosis heel nauwgezet individueel aangepast aan hand van nierfunctie en vooral kaliëmie (NvB A). Vooral de combinatie ACE-remmer, AT-II-receptorblokker en spironolacton verhoogt het risico op hyperkaliëmie.



### 5.2.2.2. Epleron

Geen gegevens

## 5.2.3. Besluit van de jury

### 5.2.3.1. Spironolacton

De jury sluit zich aan bij de gegevens uit de literatuurstudie en de meningen van de deskundige: 12,5-50 mg/dag.

### 5.2.3.2. Epleron

De jury stelt vast dat over de dosis van epleron geen gegevens aangebracht werden.

## 5.3. Wat zijn de voorzorgsmaatregelen om de veiligheid van de behandeling te garanderen?

### 5.3.1. Gegevens uit de literatuurstudie

#### 5.3.1.1. Spironolacton

Tamirisa bestudeerde de neveneffecten van spironolacton. 1 op 14 patiënten behandeld met spironolacton, ontwikkelt hyperkaliëmie en/of nierinsufficiëntie. (Tamirisa 2004)

Patiënten die hierop meer risico lopen zijn: ouderen, diabetici, patiënten met artritis of patiënten die behandeld werden met NSAID of COX-2-inhibitoren, patiënten behandeld met hoge dosissen van lisdiuretica of de patiënten die behandeld werden met thiaziden en die geen kaliumsupplement hebben.

Behandeling met NSAID moeten zoveel mogelijk vermeden worden bij hartfalen patiënten. (NvB A)

Spironolacton mag niet gebruikt worden bij patiënten met hyperkaliëmie (meer dan 5,0 mEq/l) en of nierinsufficiëntie (creatinemie >2,5 mg%) en in combinatie met bepaalde andere geneesmiddelen. (NvB C)

Een persoon met hartfalen die spironolacton neemt moet worden gemonitord voor kaliëmie en creatininemie (NICE NvB C)

#### 5.3.1.2. Epleron

Geen gegevens.

### 5.3.2. Gegevens aangebracht door de deskundige

#### 5.3.2.1. Spironolacton

Regelmatige en betrouwbare follow-up van de nierfunctie en kaliëmie is noodzakelijk (minstens om de vier weken totdat de toestand gestabiliseerd blijkt). Er kan niet genoeg benadrukt worden dat spironolacton geen therapie is die zomaar kan worden ingesteld zonder zeer nauwgezette screening en follow-up van de labogegevens betreffende nierfunctie en elektrolyten. Bovendien kunnen ernstige bedenkingen worden gemaakt bij de in ons land gangbare praktijk waarbij door de huisarts het staal wordt afgenomen aan huis of in de praktijkruimte, niet meer (zoals vroeger het geval was) wordt afgecentrifugeerd en na een soms zeer lange delay in een klinisch labo wordt geanalyseerd waardoor de kaliëmie vaak niet meer betrouwbaar is. Hiervoor moeten dringend in het kader van de opvolging van de hartfalenpatiënt oplossingen worden gevonden: ofwel onmiddellijk afcentrifugeren, afname van het staal in het klinisch labo zelf of andere maatregelen om hemolyse te vermijden.

Telkens wanneer spironolacton wordt opgestart, de dosis ervan wordt gewijzigd, andere medicatie wordt opgestart met een effect op nierfunctie of elektrolyten (lisdiuretica, thiazides, ACE-remmers, AT-II-receptorblokkers,  $\beta$ -blokkers, NSAID,...) of wanneer uit de analyse van de opeenvolgende labo-waarden blijkt dat de nierfunctie en elektrolyten niet stabiel zijn (stijgende lijn van creatinine of kaliëmie), moet na een week een extra analyse van creatinine en kaliëmie gebeuren.

Wanneer door een intercurrente aandoening (koorts, diarree,...) of door een therapeutische interventie ( $\beta$ -blokkers, CRT) kan worden vermoed dat het bestaande evenwicht qua vocht en elektrolyten wordt verstoord, moeten extra bepalingen van nierfunctie en elektrolyten worden uitgevoerd en zo nodig de dosis spironolacton en eventueel lisdiuretica worden aangepast.

Al uit de gegevens van de RALES pilot trial bleek in feite dat niet zozeer de dosis maar wel de follow up van de patiënten garant moet staan voor een veilig beleid. In deze 'dose finding' studie werden 214 patiënten behandeld met vier verschillende dosissen spironolacton: 12,5 mg, 25 mg, 50 mg en 75 mg per dag en werd slechts één controle uitgevoerd na 4 weken. Daaruit bleek niet alleen dat de met 50 en 75 mg per dag relatief 'blind' behandelde groep een onaanvaardbaar hoge frequentie hyperkaliëmie ( $> 5,5$  mEq/L) had van respectievelijk 20 en 24%, maar zelfs dat in de met 25 mg per dag behandelde groep in 13% hyperkaliëmie werd vastgesteld, dus beduidend hoger dan in de RALES trial. Deze gegevens betekenen dus vooral dat de dosis spironolacton heel individueel moet worden aangepast en dat strikte en regelmatige follow-up van nierfunctie en elektrolyten is aangewezen.

### 5.3.2.2. Epleron

Geen gegevens.

## 5.3.3. Besluit van de jury

### 5.3.3.1. Spironolacton

De jury besluit dat regelmatige controle van kaliëmie en nierfunctie essentieel zijn:

- wanneer spironolacton wordt opgestart of de dosis ervan wordt gewijzigd.

Daarenboven moeten extra bepalingen van nierfunctie en elektrolyten worden uitgevoerd en zo nodig de dosis spironolacton en eventueel van de lisdiuretica worden aangepast.

- wanneer andere medicatie wordt opgestart met een effect op nierfunctie of elektrolyten (lisdiuretica, thiazides, ACE-remmers, AT-II-receptorblokkers,  $\beta$ -blokkers, NSAID, ..)
- wanneer uit de analyse van de opeenvolgende labowaarden blijkt dat de nierfunctie en elektrolyten niet stabiel zijn (stijgende lijn van creatinine of kaliëmie) moet na een week een extra analyse van creatinine en kaliëmie gebeuren
- bij intercurrente aandoeningen (koorts, diarree,...)
- of wanneer door een therapeutische interventie ( $\beta$ -blokkers, CRT) kan worden vermoed dat het bestaande evenwicht qua vocht en elektrolyten wordt verstoord.

Tevens wil de jury de deskundige bijtreden en de aandacht trekken op de kwaliteit van de kaliumbepalingen. De klinische laboratoria moeten dringend in samenspraak met alle betrokken artsen maatregelen zoeken om deze kwaliteit te optimaliseren. Bloedafname, prepareren (centrifugeren) en transport van de bloedstalen moeten kwalitatief verbeterd worden om hemolyse te vermijden. Alle betrokkenen moeten hier hun verantwoordelijkheid nemen.

### 5.3.3.2. Epleron

Ook hier werden geen gegevens verstrekt. De jury vermoedt dat dezelfde voorzorgsmaatregelen nodig zijn als voor spironolacton.

## 5.4. Welke zijn de risicopopulaties (in functie van de leeftijd en in functie van de graad van hartfalen)?

### 5.4.1. Gegevens uit de literatuurstudie

#### 5.4.1.1. Spironolacton

Tamirisa bestudeerde de neveneffecten van spironolacton. 1 op 14 patiënten behandeld met spironolacton, ontwikkelt hyperkaliëmie en/of nierinsufficiëntie. Patiënten die hierop meer risico lopen zijn: ouderen, diabetici, patiënten met artritis of patiënten die behandeld werden met NSAID of COX-2-inhibitoren, patiënten behandeld met hoge dosissen van lisdiuretica of de patiënten die behandeld werden met thiaziden en die geen kaliumsupplement hebben. (Tamirisa 2004)

#### 5.4.1.2. Epleron

Geen gegevens

### 5.4.2. Gegevens aangebracht door de deskundige

#### 5.4.2.1. Spironolacton

Wrenger geeft een gedetailleerd overzicht van de kenmerken van 44 patiënten met hartfalen die werden opgenomen met levensbedreigende hyperkaliëmie bij gecombineerd gebruik van spironolacton en ACE-remmers of AT-II-receptorblokkers. Zij besluiten het volgende: de gebruikte dosis spironolacton in deze groep was beduidend hoger dan in de RALES trial: gemiddeld 88 mg per dag bij deze groep patiënten versus 26 mg per dag in RALES. 35 van de 44 patiënten hadden diabetes mellitus type 2: bij deze patiënten komt veel hyporeninisch hypoaldosteronisme voor wat het risico op hyperkaliëmie doet toenemen. Bij 19 van de 44 patiënten was het creatinine bij opname lager dan het inclusie criterium van 2,5 mg% bij RALES maar bij berekenen van de GFR (Glomerular Filtration Rate) bleek dat bij de meeste patiënten toch ernstig nierlijden aanwezig was dat door de creatininemie werd onderschat. Volgens de productinformatie van spironolacton is een GFR < 30 ml/min een contra-indicatie voor gebruik van spironolacton. Bij opname bedroeg de gemiddelde kaliëmie 7,7 mEq/L en het gemiddelde creatinine 3,34 mg% met een berekende GFR (Cockcroft en Gault) van 22,8 ml/min, spijtig genoeg waren er geen gegevens van kaliëmie en creatinine bij de start van de behandeling met spironolacton maar uit de nierfunctie bij ontslag met een gemiddelde GFR van 38 ml/min kan men afleiden dat de meeste patiënten ernstig structureel nierlijden hadden. De gemiddelde leeftijd van deze groep met verwickelingen was 76 jaar, wat tien jaar hoger is dan die van de studiepopulatie van de RALES trial (65 jaar). Deze auteurs geven dus als risicofactoren aan: nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min), hoge leeftijd, diabetes mellitus en te hoge dosis spironolacton. (Wrenger 2005)

Tamirisa wijst op het belang van relatief hogere uitgangswaarden voor kalium, hogere leeftijd, lagere NYHA klasse en het gebruik van  $\beta$ -blokkers, hogere doses lisdiuretica, thiazide diuretica (vermoedelijk in combinatie met lisdiuretica) en NSAID als risico factor voor de complicaties van hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie bij het gebruik van spironolacton.

In de RALES trial die dateert van vóór het breed verspreid gebruik van  $\beta$ -blokkers was het gebruik van  $\beta$ -blokkers inderdaad extreem laag (11%). Tamirisa en coauteurs wijzen er echter specifiek op dat het grotere risico op hyperkaliëmie bij gebruik van  $\beta$ -blokkers geen reden kan zijn om bij de groep patiënten die al met  $\beta$ -blokkers behandeld zijn geen spironolacton voor te schrijven omdat uit een subanalyse van de RALES juist blijkt dat de met  $\beta$ -blokkers behandelde patiënten ook een relatief groter voordeel halen uit de behandeling met spironolacton. Verder is het gebruik van NSAID zowel bij patiënten met hartfalen als bij patiënten met nierfalen hoe dan ook tegenaangewezen. (Tamirisa 2004)

#### 5.4.2.2. Epleron

Geen gegevens.

### 5.4.3. Besluit van de jury

#### 5.4.3.1. Spironolacton

De jury besluit dat de risicopopulaties voor het gebruik van spironolacton zijn:

- Ouderen
- Diabetici
- Patiënten die behandeld worden met NSAID
- Patiënten met nierinsufficiëntie
- Patiënten behandeld met hoge dosissen diuretica
- of met hogere dosissen spironolacton
- of bij relatief hogere uitgangswaarden voor kalium
- Patiënten die – om psychosociale redenen – moeilijk op te volgen zijn

De jury merkt op dat Tamirisa KP et al. besluiten dat een lagere NYHA klasse en het gebruik van  $\beta$ -blokkers als risicofactor voor complicaties van hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie beschouwd moeten worden. Dit statement wordt door geen andere gegevens bevestigd. Slechts 44 patiënten werden opgenomen in deze studie!

#### 5.4.3.2. Epleron

Geen gegevens

## 5.5. Wat is de plaats van epleron bij de behandeling van klasse 2 hartfalen?

### 5.5.1. Gegevens uit de literatuurstudie

Geen gegevens.

### 5.5.2 Gegevens aangebracht door de deskundige

Te overwegen bij patiënten na een groot infarct met een lage ejectiefractie met een hoog risico op hartfalen, cf. EPHEBUS-trial.

### 5.5.3. Besluit van de jury

De jury stelt vast:

- dat er geen gegevens uit de literatuurstudie voorhanden zijn
- dat de deskundige meent dat spironolacton en epleron wellicht evenwaardig zijn
- dat er ook voor spironolacton geen evidentie bestaat bij klasse 2 hartfalen
- dat, volgens de deskundige, epleron slechts een plaats heeft in het kader van de behandeling van hartfalen met gedaalde LVEF, wanneer die kampt met ernstige symptomatische gynecomastie.

en komt tot het besluit dat er heden ten dage geen reden is epleron een bijzondere plaats te geven bij de behandeling van hartfalen klasse 2 tenzij post infarct.

## 6. Wat is de plaats van de diuretica en digitalisglycosiden?

- Wat is de plaats van de digitalisglycosiden bij de behandeling van hartfalen?
- Wanneer worden diuretica gebruikt en hoe doseren?
- Bestaat er binnen de klasse van de lisdiuretica een verschil tussen de verschillende werkzame bestanddelen wat het gebruik betreft? Op welke wijze moeten ze worden toegediend?
- Wat is de plaats van de thiaziden bij de behandeling van hartfalen?
- Wat is de plaats van acetazolamide bij de behandeling van hartfalen?

### 6.1. Wat is de plaats van de digitalisglycosiden bij de behandeling van hartfalen?

#### 6.1.1. Gegevens uit de richtsnoeren

Bij personen met hartfalen én in sinusritme, die symptomen blijven vertonen ondanks een optimale behandeling, kan toevoegen van digoxine aan de behandeling (SIGN en NICE NvB A) worden overwogen. De NHG-richtsnoer geeft concrete aanwijzingen (aanpassing van de dosis in functie van leeftijd, gewicht en nierfunctie) voor het gebruik van digoxine als laatste stap in de behandeling van hartfalen.

Digitalis is ook geïndiceerd in geval van symptomatisch hartfalen graad II of III met voorkamerfibrillatie (ESC NvB I - NICE NvB C). Bij personen die lijden aan voorkamerfibrillatie geeft de combinatie van digitalis met een  $\beta$ -blokker een beter resultaat dan afzonderlijk gebruik van beide producten (ESC NvB IIa).

Digitalis heeft geen enkel effect op de mortaliteit, maar kan de kans op hospitalisaties verminderen bij personen met hartfalen, veroorzaakt door linker ventrikeldisfunctie (ACC-AHA NvB IIa - NHF NvB B), die ook een behandeling met ACE-inhibitoren,  $\beta$ -blokkers, diuretica en spironolactone krijgen (ESC NvB IIa).

#### 6.1.2. Gegevens uit de literatuurstudie

Een systematische review Cochrane (Hood 2004) onderzocht het effect van digitalis vergeleken met placebo bij personen met een sinusritme en met chronisch hartfalen, al dan niet behandeld met andere geneesmiddelen.

Het besluit van deze systematische review is dat digitalis geen enkel effect heeft op de mortaliteit maar zeker wel op het aantal hospitalisaties (Mortaliteit OR 0,98 (95% CI 0,89-1,09), hospitalisatie OR 0,68 (95% CI 0,61-0,75)).

Een post hoc analyse van de 'DIG trial' (Ahmed 2006), die gebruik maakte van een behandeling met vaste doses, toont dat digitalis, gebruikt in therapeutische doses bij patiënten met een normale nierfunctie, de mortaliteit niet verlaagt, maar wel het aantal hospitalisaties. Bij subtherapeutische doses stelt men wel een effect vast op de mortaliteit. De bibliografiegroep merkt op dat dit resultaat niet werd vermeld in de richtsnoeren en evenmin in het systematische review van de Cochrane Library.

#### 6.1.3. Gegevens aangebracht door de deskundigen

Het blijft zinvol om bij persisterende klachten van hartfalen, zowel in sinusritme als voorkamerfibrillatie, bij een patiënt met een basisbehandeling bestaande uit ACE-remmers,  $\beta$ -blokkers en spironolacton, digitalis te associëren gezien het effect op een vermindering van het aantal hospitalisaties en een mindere vooruitgang van de klachten. Het vormt een belangrijk aspect voor de levenskwaliteit van de patiënt.

#### 6.1.4. Besluit van de jury

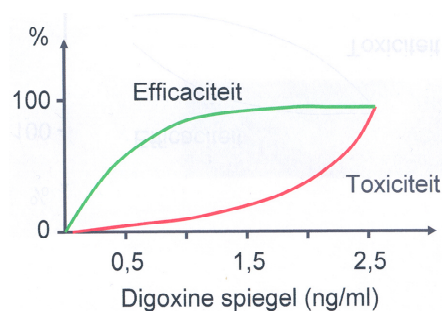
Bij personen met sinusritme of voorkamerfibrillatie, die symptomen blijven vertonen ondanks optimale behandeling (NvB B), kan toevoegen van digoxine aan de behandeling van hartfalen worden overwogen. Digitalis heeft geen enkel aangetoond effect op mortaliteit, maar kan wel het aantal hospitalisaties doen dalen.

Eens digitalis gestart mag het enkel gestopt worden na een specialistisch advies omwille van mogelijke digitalis withdrawal (cfr. 5.1.3.1.).

Bij het gebruik van digoxine in de dagelijkse praktijk moeten een aantal voorzorgsmaatregelen worden in acht genomen, zoals aangegeven door de deskundige.

De grafische voorstelling van effectiviteit en toxiciteit van digitalis in functie van de serumspiegel toont dat de extra winst bij een verdere dosisverhoging van digitalis tot een spiegel boven de 1,0 ng/ml beperkt is, terwijl de toxiciteit flink toeneemt.

### Efficaciteit en toxiciteit digoxine



© 2008 Universitair Ziekenhuis Gent

17

Er bestaat weinig of geen evidentie om de dosering te “spiegelen”, en in tegendeel zijn er zelfs meer argumenten om een “lage” dosis (0,5-1,0 ng/ml) na te streven.

Wanneer toch een spiegel controleren?

Opmerking: Spiegel moet bij voorkeur worden afgenomen als een dalspiegel, of minstens 8u na de laatste inname, zo niet wordt een dosering verricht tijdens de distributiefase van digoxine. Wanneer de patiënt kort tevoren een inspanning verrichtte, moet een rustpauze van minstens 20 min ingelast worden vooraleer een spiegel te prikken. De spiegel daalt immers bij inspanning.

- Vooreerst moet de spiegel gecontroleerd worden 7-14 dagen na het opstarten van de therapie om een uitgangswaarde te hebben.
- Bij klinisch vermoeden van digitalis toxiciteit
- Bij gebruik van farmaca die de spiegel kunnen beïnvloeden, en dus vnl. bij gebruik van farmaca die de spiegel verhogen:
  - Gedaalde klaring: kinidine, verapamil, diltiazem, amiodarone, spironolacton, alprazolam, itraconazole, ketoconazole
  - Verhoogde absorptie: tetracyclines en macroliden,
  - Gedaalde renale klaring: ACE-remmers, NSAID
- Bij omstandigheden met een verhoogd risico op digitalis toxiciteit:
  - Verslechteren van de nierfunctie, vermagering

- Bij gebruik van niet K<sup>+</sup> sparende diuretica (=> hypo K<sup>+</sup>, hypo Mg<sup>2+</sup>)
- Bij IV toediening van Ca<sup>2+</sup>
- Bij gebruik van sympaticomimetica
- Hypothyreoïdie
- Amyloidose

Tevens wil de jury herinneren aan de contra indicaties voor het gebruik van digitalis, zoals:

- Bradycardie
- Hooggradige AV-geleidingsstoornis
- Onderliggend Wolff-Parkinson-White-syndroom
- Hypertrofe cardiomyopathie met outflow obstructie
- De aanwezigheid van electrolietstoornissen (hypokaliëmie en hypercalcemie).

## 6.2. Wanneer worden diuretica gebruikt en hoe doseren?

### 6.2.1. Gegevens uit de richtsnoeren

Het gebruik van diuretica is essentieel bij personen met hartfalen die symptomen vertonen van overvulling of vochtretentie, zoals dyspnoe, enkelzwellings of longoedeem (SIGN NvB B – ESC en ACC/AHA NvB I – NICE NvB C – NHF NvB D).

Diuretica worden altijd toegediend in combinatie met een ACE-remmer en een  $\beta$ -blokker (ESC NvB I – NHF NvB D). De dosis wordt opgetitreerd naargelang de behoefte (NICE NvB C).

De NHG-richtsnoer geeft concrete indicaties wat betreft het gebruik van diuretica als eerste stap in de behandeling van hartfalen : een behandeling met diuretica opstarten in afwachting van aanvullende onderzoeken en verdere stappen naargelang de klachten.

- Stap 1a: Klasse NYHA II, ongewenste piek in urinevorming (diurese) : 1 dagelijkse dosis hydrochlorothiazide 25 mg.
- Stap 1b: Klasse NYHA III/IV: 1 dagelijkse dosis furosemide 40-80 mg; te verminderen tot 40 mg.

Indien de klachten of de symptomen verergeren, moet soms tijdelijk de dosis van het lisdiureticum worden verhoogd of een thiazide worden toegevoegd. In geval van nachtelijke dyspnoe moet het tijdstip waarop het diureticum wordt genomen, gewijzigd worden (NHG).

Controle : meten van het kaliumgehalte elke 1 – 2 weken na aanvang van de behandeling met diuretica ; elke 6 maanden: meting van creatinine, kalium en natrium (NHG).

### 6.2.2. Gegevens uit de literatuurstudie

Een systematisch overzicht met meta-analyse (Faris 2006) verzamelde 14 studies (525 personen; tot 1966) waarin het effect van een diureticum werd vergeleken met een placebo of een ander diureticum. Dit systematisch overzicht vertoont een grote heterogeniteit in studies en analyseert verschillende diuretica, de bestudeerde populatie (gemiddelde leeftijd 59 jaar; 39 % vrouwen) is erg verschillend van de gemiddelde leeftijd van patiënten die lijden aan hartfalen (gemiddelde leeftijd 74 jaar).

Uit de meta-analyse blijkt duidelijk dat diuretica de symptomen verlichten, het aantal episoden van decompensatie verminderen en de inspanningstolerantie verhogen. De wetenschappelijke bewijzen volstaan niet om zich uit te spreken over de impact van de behandeling met diuretica op de mortaliteit.

Er bestaat een zuiver klinische indruk dat diuretica de mortaliteit verlagen en de progressie van chronisch hartfalen afremmen. Andere studies (diuretica al dan niet gecombineerd met  $\beta$ -blokkers in geval van hypertensie) tonen een zichtbaar effect op de morbiditeit en de mortaliteit. Men kan zich afvragen of deze gegevens kunnen worden veralgemeend.

### 6.2.3. Gegevens aangebracht door de deskundigen

Diuretica worden gebruikt bij de behandeling van symptomatisch hartfalen met tekens van overvulling. Diuretica geven aanleiding tot een verbetering van de klachten en tekens van overvulling, en dit sneller dan andere geneesmiddelen gebruikt bij hartfalen. Diuretica moeten bij voorkeur worden gebruikt in combinatie met een ACE-remmer of een AT-II-receptorblokker om het ongunstige effect (activatie van het renine-angotensine systeem en vooruitgang van hartfalen) op te vangen.

De dosis moet worden aangepast aan de individuele patiënt, met nauwgezette klinische opvolging.

Overzichtstabel over de farmacokinetische kenmerken van diuretica:

	biodisponibiliteit(%)	halfleven (uren)	startdosis (mg)		max. dagdosis (mg)	
<b>Lisdiuretica</b>						
furosemide	10-100	1,5	20 - 40		250 - 500	
bumetamide	80-100	0,8	0,5 – 1,0		5 - 10	
torasemide	80-100	3,5	5 – 10		100 - 200	
<b>Thiasiden</b>						
hydrochlorothiazide	70	2,5	25		50 - 75	
metolazone	65		2,5		10	
indapamide	100	15	2,5		2,5	
<b>K<sup>+</sup> sparende diuretica</b>						
			+ ACEI	- ACEI	+ ACEI	- ACEI
amiloride	50	6 – 9	2,5	5	20	40
triamterene	50	2	25	50	100	200
spironolactone	70	17-20	25	50	50	100 - 200

Bij het optreden van hypokaliëmie door gebruik van lisdiuretica of thiaziden, is associatie van een K<sup>+</sup> sparend diureticum meer effectief dan het geven van K<sup>+</sup> supplementen.

K<sup>+</sup> sparende diuretica zijn niet meer effectief bij een creatinineklaring < 30 ml/min of een creatinine > 2,5 mg/dL, met bovendien meer risico op neveneffecten.

Geneesmiddelen die de renale perfusie ongunstig beïnvloeden (bijv. NSAID) zullen het effect van diuretica afremmen.

Geneesmiddelen die de secretie van lisdiuretica en thiaziden afremmen (zoals probenecid en lithium) zullen het effect van diuretica afremmen.

### 6.2.4. Besluit van de jury

Diuretica zijn nuttig bij de behandeling van hartfalen en meer bepaald in geval van overvulling en vooral met als doel de symptomen te controleren (NvB B). De wetenschappelijke bewijzen zijn onvoldoende om zich uit te spreken over de invloed van een behandeling met diuretica op de mortaliteit. Diuretica worden altijd toegediend in combinatie met een ACE-remmer en een  $\beta$ -blokker. De dosis moet individueel worden aangepast en de kaliumspiegel moet regelmatig worden gecontroleerd.

Bij euvolemie moet steeds getracht worden de dosis van het diureticum te verminderen. Desgevallend laat dit toe de dosis van de ACE-remmer en de  $\beta$ -blokker te optimaliseren. Ook bijkomende aandacht voor beperking van zout- en vochtinname kan helpen om de dosis van het diureticum te verminderen.



### **6.3. Bestaat er binnen de klasse van de lisdiuretica een verschil tussen de verschillende werkzame bestanddelen wat het gebruik betreft? Op welke wijze moeten ze worden toegediend?**

#### **6.3.1. Gegevens uit de richtsnoeren**

Geen gegevens.

#### **6.3.2. Gegevens uit de literatuurstudie**

Geen gegevens.

#### **6.3.3. Gegevens aangebracht door de deskundigen**

Bij matig tot ernstig hartfalen zal het meestal noodzakelijk zijn om een lisdiureticum in te schakelen.

De zoutinname moet beperkt worden bij gebruik van lisdiuretica.

Gedaalde biodisponibiliteit van furosemide door gedaalde resorptie in de darm. Dit zal typisch optreden bij een belangrijke componente rechter hartfalen, met leverstuwung en darmwandoedeem, dit geldt niet voor bumetanide.

Dosisaanpassing bij daling van de nierfunctie.

De dosis respons curve van lisdiuretica is sigmoïdaal, maar er is dus zowel een concentratiedrempel in de lis van Henle die moet overschreden worden vooraleer enig effect te hebben, en anderzijds is er een plafond boven hetwelke een verdere toename van de dosis geen bijkomend effect zal geven.

#### **6.3.4. Besluit van de jury**

Er zijn in de literatuur geen gegevens voorhanden die toelaten een verschil te maken naar nut of doeltreffendheid van furosemide, bumetanide of torasemide bij de behandeling van chronisch hartfalen. Furosemide is wel goedkoper en is daarom eerste keuze.

Op de eerste plaats moet een adequate dosering (zo laag mogelijk) van lisdiuretica worden nagestreefd. Bij daling van de nierfunctie moet de dosis van lisdiuretica aangepast worden. De zoutinname moet in het ideale geval beperkt blijven tot maximum 2 à 3 gram per dag. Het consult van een voedingsdeskundige is hier aangewezen.

### **6.4. Wat is de plaats van de thiaziden bij de behandeling van hartfalen?**

#### **6.4.1. Gegevens uit de richtsnoeren**

De NHG-richtsnoer geeft concrete aanwijzingen over het gebruik van thiaziden als eerste stap bij de behandeling van klasse NYHA II hartfalen, waarbij een diuresepiek ongewenst is: een dagelijkse dosis van hydrochlorothiazide 25 mg.

In geval van verergering van klachten of van symptomen bij klasse NYHA III/IV hartfalen (waarbij als norm geldt: een dagelijkse dosis furosemide 40-80 mg, te verminderen tot 40 mg) moet men soms tijdelijk de dosis van het lisdiureticum verhogen, of kan men een thiazide toevoegen aan het lisdiureticum.

#### **6.4.2. Gegevens uit de literatuurstudie**

Geen gegevens.

#### **6.4.3. Gegevens aangebracht door de deskundigen**

Thiazides zijn niet meer actief bij een klaring < 30 ml/min. Een combinatie van thiaziden met lisdiuretica kan worden overwogen bij refractaire oedemen.

#### **6.4.4. Besluit van de jury**

Het toevoegen van thiaziden aan lisdiuretica kan worden overwogen bij refractaire oedemen (synergistisch effect) als een tweede keuzepreparaat na spironolacton.

### **6.5. Wat is de plaats van acetazolamide bij de behandeling van hartfalen?**

#### **6.5.1. Gegevens uit de richtsnoeren**

Geen gegevens.

#### **6.5.2. Gegevens uit de literatuurstudie**

Geen gegevens.

#### **6.5.3. Gegevens aangebracht door de deskundigen**

Acetazolamide is actueel in de praktijk enkel nog gebruikt bij glaucoom en hoogteziekte. Een zeldzame keer wordt het nog gebruikt bij refractaire oedemen, waardoor een "total nephron" blok wordt geïnduceerd.

#### **6.5.4. Besluit van de jury**

Op dit ogenblik heeft acetazolamide geen plaats meer in de behandeling van chronisch hartfalen.

## 7. Wat is de plaats van calciumantagonisten, nitraten, erythropoë-tine (EPO), hydralazine?

- Zijn er indicaties / tegenindicaties voor het gebruik van calciumantagonisten bij de behandeling van hartfalen?
- Bij welke patiënten zijn nitraten / hydralazine aangewezen?
- Wat is de plaats van EPO bij de behandeling van hartfalen?

### 7.1. Zijn er indicaties / tegenindicaties voor het gebruik van calciumantagonisten bij de behandeling van hartfalen?

#### 7.1.1. Gegevens uit de richtsnoeren

Volgens NICE en NHF kan amlodipine worden gebruikt bij de behandeling van hypertensie of angina pectoris bij personen met hartfalen, maar heeft het geen enkele invloed op de mortaliteit.

#### 7.1.2. Gegevens uit de literatuurstudie

Er zijn geen aanwijzingen dat calcium antagonisten bijdragen tot de chronische behandeling van hartfalen (NvB A).

#### 7.1.3. Gegevens aangebracht door de deskundigen

Ondanks dat calcium antagonisten de perifere vaatweerstand doen afnemen en op die manier de nabelasting van het linkerventrikel gunstig beïnvloeden hebben ze geen plaats in de behandeling van hartfalen. Deze medicamenten hebben immers ook een negatief inotropie effect en in verscheidene klinische studies werd aangetoond dat een behandeling met nifedipine of diltiazem aanleiding geeft tot een verdere achteruitgang van de klinische toestand vergeleken met placebo of isosorbide dinitraat. Deze moleculen worden dan ook best vermeden bij patiënten met systolisch hartfalen, zelfs voor de behandeling van eventuele angor pectoris of hypertensie.

De tweede generatie calciumkanaalblockers amlodipine en felodipine hebben weinig of geen negatief inotropie effect bij de gebruikelijke dosering en worden beter verdragen dan andere calciumantagonisten bij patiënten met hartfalen. De PRAISE studies hebben aangetoond dat het gebruik van amlodipine bij de hartfalenpatiënt veilig is voor patiënten met verminderde linkerventrikel systolische functie, vooral indien er tevens arteriële hypertensie of angor pectoris bestaat. Er is geen achteruitgang van de klinische toestand en ook geen toegenomen mortaliteit. De V-HeFT 3 studie toonde aan dat innamen van felodipine bij patiënten met hartfalen en verminderde linkerventrikel systolische functie geen invloed heeft op mortaliteit of nieuwe hospitalisatie voor hartfalen. Op lange termijn was er zelfs een verbetering van inspanningscapaciteit en levenskwaliteit.

Amlodipine en felodipine zijn dus veilig en worden goed verdragen bij patiënten met hartfalen en kunnen dan ook eventueel gebruikt worden voor de behandeling van arteriële hypertensie of angor pectoris. Voor de behandeling van patiënten met enkel hartfalen zonder deze bijkomende pathologie worden calciumkanaalblockers niet aangeraden en moet men eerst klassieke hartfalen behandeling met ACE-remmers, AT-II-receptorblokker en  $\beta$ -blockers initiëren.

#### 7.1.4 Besluit van de jury

Calciumantagonisten maken geen deel uit van de chronische behandeling van hartfalen zelf. Van alle calcium antagonisten moet enkel amlodipine of felodipine gebruikt worden en dit *enkel* bij patiënten die ondanks behandeling met de in de richtsnoeren aangewezen dosissen van ACE-remmers,  $\beta$ -blockers, AT-II-receptorblockers en diuretica (lisdiuretica en / of spironolacton) hypertensie of angor blijven behouden.

## 7.2 Bij welke patiënten zijn nitraten / hydralazine aangewezen?

### 7.2.1. Gegevens uit de richtsnoeren

Hydralazine en isosorbide dinitraat kunnen worden gebruikt als adjuvans in de behandeling van hartfalen (ESC / ACC / AHA NvB A-B). Volgens NICE moet de behandeling best worden opgestart door een specialist.

### 7.2.2. Gegevens uit de literatuurstudie

Additie van hydralazine en isosorbidedinitraat aan digoxine en diuretica bij patiënten met chronisch hartfalen in V-HeFT trial leidde tot verminderde mortaliteit (2 jaar mortaliteit 25,6 versus 34,4%). Patiënten in V-HeFT namen echter geen ACE-remmers of  $\beta$ -blokkers. De combinatie kan dus eventueel gebruikt worden als alternatief voor ACE-remmers in de behandeling van hartfalen (NvB B). Subanalyse toonde dat dit voornamelijk was bij zwarten zodat de combinatie van hydralazine en isosorbidedinitraat enkel als tweede lijn moet gegeven worden bij blanken.

In de A-HeFT studie waarin zwarten werden behandeld met de combinatie van hydralazine en isosorbidedinitraat of met placebo toegevoegd aan een ACE-remmer (of een AT-II-receptorblokker) en/of een  $\beta$ -blokker, was er een duidelijke vermindering van de mortaliteit in de groep die ook de combinatie van hydralazine en isosorbidedinitraat kreeg. De mortaliteitsreductie aangetoond met ACE-remmers en  $\beta$ -blokkers alleen is nooit aangetoond bij zwarten zodat bij zwarten additie van de combinatie van hydralazine en isosorbidedinitraat aan ACE-remmers en  $\beta$ -blokkers een graad A aanbeveling krijgt.

### 7.2.3. Gegevens aangebracht door de deskundigen

De combinatie van hydralazine (begindosis 25 mg 3 of 4x per dag, op te drijven tot 100 mg 3 of 4 x per dag) en isosorbidedinitraat (40 mg 3 of 4 x per dag) kan een gunstige invloed hebben op het ziekteverloop bij patiënten met hartfalen. In de V-HeFT 1 studie was er een toegenomen arbeidscapaciteit en een verbeterde linkerventrikel ejectiefraction met een trend naar afname in totale mortaliteit bij patiënten met hartfalen behandeld met hydralazine + isosorbidedinitraat vergeleken met een behandeling met placebo of prazosine. Omwille van het grote aantal tabletten en frequent voorkomende nevenwerkingen, is de therapietrouw hier meestal minder goed. De meest voorkomende nevenwerkingen zijn hoofdpijn, duizeligheid, hypotensie en nausea. Ook gewrichtspijnen werden vastgesteld.

Een behandeling met hydralazine + isosorbidedinitraat, is meer efficiënt bij zwarten dan bij blanken. In de A-HeFT studie, uitgevoerd bij afro-amerikaanse patiënten met ernstig hartfalen, was er een significant lagere mortaliteit in de groep behandeld met nitraat + hydralazine vergeleken met placebo evenals een minder frequente nood voor hospitalisatie voor hartfalen en een grotere verbetering van de levenskwaliteit. In de A-HeFT studie, werden de meeste patiënten ook behandeld met een ACE-remmer of een AT-II-receptorblokker en een  $\beta$ -blokker. Bij 39 patiënten werd eveneens spironolacton voorgeschreven.

Men kan dus de combinatie hydralazine + nitraat overwegen, indien ze goed verdragen wordt, bij patiënten met persisterende symptomen van hartfalen ondanks een optimale behandeling met een ACE-remmer of een AT-II-receptorblokker, een  $\beta$ -blokker en eventueel ook een aldosterone-antagonist. Het gunstig effect werd dus voornamelijk waargenomen bij patiënten met donkere huidskleur. Er zijn geen gegevens over het combineren van hydralazine + nitraat met een combinatietherapie ACE-remmer en een AT-II-receptorblokker. Er zijn ook geen gegevens uit klinische studies over een behandeling van hydralazine + nitraat bij patiënten met donkere huidskleur en NYHA klasse II hartfalen of blanken en andere bevolkingsgroepen al behandeld met ACE-remmers en  $\beta$ -blokkers.

### 7.2.4. Besluit van de jury

De combinatie hydralazine + isosorbidedinitraat moet zeker overwogen worden bij blanken indien ze goed verdragen wordt, bij patiënten met *persisterende symptomen* van ernstig hartfalen ondanks een optimale behandeling met een ACE-remmer of een AT-II-receptorblokker, een  $\beta$ -blokker en eventueel ook een aldosterone-antagonist. Best gebeurt dit onder begeleiding van een hartfalen specialist in ziekenhuis setting en kunnen de dosissen verder worden aangepast in de ambulante zorg. Bij zwarten is de additie van hydralazine + isosorbidedinitraat altijd aangewezen. Het lijkt de jury aangewezen dat hydralazine terug in de handel gebracht wordt.

## 7.3. Wat is de plaats van EPO in de behandeling van hartfalen?

### 7.3.1. Gegevens uit de literatuurstudie

Er zijn actueel geen grote gerandomiseerde studies gepubliceerd over gebruik van EPO in hartfalen.

### 7.3.2. Gegevens aangebracht door de deskundigen

Bloedarmoede wordt frequent vastgesteld bij patiënten met hartfalen en gaat gepaard met een toegenomen mortaliteit en meer frequente hospitalisaties voor hartfalen. De oorzaak van de anemie kan multifactorieel zijn.

Bij hartfalen vindt men frequent een verminderde nierfunctie en een stoornis in de productie van erytropoëetine.

Angiotensine-II stimuleert de erytropoëtinproductie en de vorming van erytroïde progenitorcellen in het beenmerg. Een behandeling met ACE-remmers en AT-II-receptorblokker kan dus aanleiding geven tot hemoglobinedaling door een zekere afremming van de erytropoëtinproductie.

Ook hemodilutie en een chronische inflammatoire toestand kunnen bijdragen tot de anemie.

Bij veel patiënten is er een laag serumijzer of lage ferritineconcentratie. Dikwijls wordt ijzertekort in het beenmerg vastgesteld ondanks normaal serumijzer, ferritine en erytropoëetine. Een absoluut of relatief ijzertekort komt dus frequent voor.

Verschillende vormen van erytropoëetine werden geëvalueerd in klinische studies met een relatief beperkt aantal patiënten. Erytropoëetine werd in het algemeen goed verdragen door hartfalenpatiënten, maar ondanks een toename van het hemoglobine was er weinig of geen verbetering van de klinische toestand. In afwachting van de resultaten van 2 nog lopende studies: TREAT bij patiënten met anemie en chronische nieraandoening en RED-HF (Reduction of Events with Darbepoetin Alfa in Heart Failure) bij patiënten met hartfalen, kan erytropoëtinetherapie niet aanbevolen worden voor de behandeling van anemie bij hartfalen.

In elk geval is het aangewezen regelmatig anemie op te sporen bij patiënten met hartfalen, daarbij serumijzer, ferritine en transferrine te controleren en indien de bloedarmoede bevestigd wordt, kan een behandeling met intraveneus ijzersucrose overwogen worden.

Perorale substitutie heeft omwille van de verminderde gastrointestinale resorptie in de ogen van de deskundige minder zin.

### 7.3.3. Besluit van de jury

Daar er geen gerandomiseerde trials zijn over gebruik van erythropoëtine in hartfalen kan erythropoëtine niet worden aanbevolen in de routinebehandeling van hartfalen. Anemie is echter zeer frequent en een onderzoek naar de oorzaak van de anemie moet altijd gebeuren en zo nodig lege artis behandeld worden.

# Algemeen besluit

## Vaststellingen

Alvorens besluiten te trekken wil de jury enkele vaststellingen formuleren over eindpunten in klinische studies, over prevalentie- en andere cijfers en over de discrepantie tussen populaties uit studies en in de dagelijkse praktijk

- Over eindpunten in klinische studies

De jury stelt de vraag of in de beslissing van de farmacologische behandeling van de patiënt met hartfalen niet alleen de mortaliteit/morbiditeit maar ook de functionaliteit van de hartfalenpatiënt als eindpunt moet aangenomen worden.

- Over prevalentie- en andere cijfers

De jury vindt het onbegrijpelijk dat er over prevalentie, kostprijs e.a. aspecten van hartfalen in België weinig of geen cijfers bestaan en dat alleen gissingen kunnen gemaakt worden op basis van buitenlandse cijfers.

- Over discrepantie tussen populaties uit studies en in de dagelijkse praktijk

De jury merkt op dat er een discrepantie bestaat tussen de leeftijd van patiënten in de klinische trials (+/-65j) en de gemiddelde leeftijd van hartfalen patiënten in real life situatie (+/-75j).

## Besluiten

De jury komt tot het besluit dat **naast een medicamenteuze aanpak** van chronisch hartfalen in de ambulante zorg ook **cardiale revalidatie** uitermate belangrijk is.

De multidisciplinaire zorgprogramma's richten zich momenteel vooral op de hoogrisico, gehospitaliseerde patiënt met hartfalen. De langdurige zorg en begeleiding van de hartfalenpatiënt na hospitalisatie verdienen meer aandacht in nauwe samenwerking tussen de eerste en de tweede lijn. De uitwerking van een **zorgtraject 'hartfalen'** is absoluut noodzakelijk met een duidelijke taakomschrijving van de verschillende actoren.

De jury meent dat een degelijk zorgtraject zou kunnen leiden tot een optimaliseren van de zorg en een vermindering van het aantal herhospitalisaties.

De multidisciplinaire teams kunnen de volgende teamleden omvatten: cardiologen, huisartsen, geriaters, kinesitherapeuten, diëtisten, sociaal verpleegkundigen, psychologen, apothekers, hartfalen verpleegkundigen, e.a.

De specifieke activiteit van de hartfalen-verpleegkundige in de zorgprogramma's, die momenteel niet voorzien is in de erkenning van een cardiaal revalidatieteam, is belangrijk in de transitie van gespecialiseerde zorg naar eerstelijnszorg. De financiering van deze verpleegkundige in de multidisciplinaire zorgprogramma's zou in België best worden voorzien.

Momenteel is de terugbetaling van ambulante multidisciplinaire cardiale revalidatie voor patiënten met chronisch hartfalen enkel mogelijk na een revalidatie-aanvraag en –behandeling tijdens hospitalisatie in een erkend cardiaal revalidatiecentrum. **De ambulante revalidatie in dergelijk centrum moet opgestart kunnen worden zonder noodzaak van hospitalisatie.**

Ook is de tegemoetkoming voor ambulante multidisciplinaire revalidatieactiviteiten beperkt in de tijd (max. 45 ambulante sessies). Nadien moet de patiënt de mogelijkheid krijgen deze revalidatie te continueren in de eerstelijnszorg op voorschrift van de huisarts. Wat betreft het aspect aangepaste fysieke activiteit en training is momenteel niets voorzien in de huidige nomenclatuur voor revalidatie of kinesitherapie.

De erkenning van chronisch hartfalen als **F-pathologie** moet onderzocht worden, zodat behandeling door de geschoolde kinesitherapeut in de thuiszorg kan uitgevoerd worden.

Wat de **medicamenteuze aanpak** betreft besluit de jury dat het, in de mate van het mogelijke, bij chronisch hartfalen in een ambulante situatie aangewezen is:

1. Te starten met een ACE-remmer die voor deze indicatie bestudeerd werd bij alle NYHA klassen, in lage dosis en deze dosis traag op te drijven tot de streefdosis;
2. Een  $\beta$ -blokker (bisoprolol, carvedilol, metoprolol SR/XL of nebivolol) toe te voegen in lage dosis wanneer de helft van de streefdosis (uit de studies) van de ACE-remmer bereikt is en eveneens de dosis traag op te drijven;
3. De ACE-remmer te vervangen door een AT-II-receptorblokker (valsartan of candesartan) bij optreden van hoesten ten gevolge de ACE-remming;
4. Indien de combinatie ACE-remmer/ $\beta$ -blokker (of AT-II-receptorblokker/ $\beta$ -blokker) onvoldoende is, in NYHA klasse III en IV, voorzichtig spironolacton toe te voegen aan een dosis van 12,5 tot 50 mg/dag. (Bij hinderlijke gynaecomastie indien mogelijk spironolacton vervangen door epleron);
5. Eventueel digoxine, in een volgende stap, toe te voegen, ook indien er geen voorkamerfibrillatie is;
6. Lisdiuretica en eventueel een thiazide, gemoduleerd, toe te voegen indien, ondanks de basistherapie, vochtretentie optreedt.

De jury komt bovendien tot het besluit dat:

- Er eventueel een plaats is voor de combinatie hydralazine/isosorbidedinitraat bij blanken indien symptomen van ernstig hartfalen persisteren ondanks een optimale tritherapie ACE-remmer of een AT-II-receptorblokker/ $\beta$ -blokker/spironolacton. Bij zwarten is de additie van hydralazine + isosorbidedinitraat altijd aangewezen (specialist);
- De combinatie ACE-remmer + een AT-II-receptorblokker + spironolacton niet aangewezen is;
- Calciumantagonisten geen deel uitmaken van de chronische behandeling van hartfalen zelf;
- Er geen plaats is voor acetazolamide of voor erythropoëtine bij de behandeling van hartfalen.

Bovendien concludeert de jury dat ook de **beperking van zout- en vochtinname** bijzondere aandacht moet krijgen. In het ideale geval moet de zoutinname beperkt blijven tot maximum 2 à 3 gram per dag. Het consult van een voedingsdeskundige is hierbij aangewezen.

De jury besluit ook dat het uiterst belangrijk is bij een behandeling met ACE-remmers of AT-II-receptorblokkers **nierfunctie en elektrolyten te controleren** voor de start van de behandeling, 1-2 weken na elke dosisaanpassing en verder alle 3-6 maanden.

Ook na toevoeging van een aldosteronantagonist en in bepaalde andere omstandigheden zijn deze controles noodzakelijk.

**Doseren van digoxine** moet slechts gebeuren kort (7-14 dagen) na het opstarten van de therapie en in bepaalde andere omstandigheden zoals het vermoeden van intoxicatie.



## Tenslotte wil de jury de aandacht vestigen op enkele onderwerpen:

- Informatie door artsen, apothekers, verpleegkundigen over geneesmiddelen moet integraal deel uitmaken van de informatie aan patiënten.
- Uit de literatuurstudie en de mening van de deskundigen blijkt nogmaals dat behandelingen met **NSAID** zoveel mogelijk moeten vermeden worden bij hartfalen patiënten (NvB A). Ook de associatie van NSAID met een ACE-remmer, een AT-II-receptorblokker of spironolacton is uitermate nefrotoxisch. De jury wil er bij de **voorschrijvers** op aandringen deze stoffen enkel op strikte indicatie voor te schrijven en meent dat de **overheid** zijn inspanningen moet verder zetten om het gebruik ervan te beperken. De jury wil ook de aandacht van de **apothekers** vragen voor dit probleem, daar zij verantwoordelijk zijn bij de aflevering van deze farmaca als “Over The Counter”-producten (OTC). Zij moeten bijzondere aandacht besteden aan de contra-indicaties, het gevaar bij het gebruik ervan door risico-patiënten en de te vermijden geneesmiddelencombinaties. De jury kan niet begrijpen dat voor NSAID in de media reclame kan gemaakt worden.
- Tevens wil de jury de deskundige bijtreden en de aandacht trekken op de **kwaliteit van de kaliumbepalingen**. De klinische laboratoria moeten dringend in samenspraak met alle betrokken artsen maatregelen zoeken om deze kwaliteit te optimaliseren. Bloedafname, prepareren (centrifugerend) en transport van de bloedstalen moeten kwalitatief verbeterd worden om hemolyse te vermijden. Alle betrokkenen moeten hier eveneens hun verantwoordelijkheid nemen.
- De diagnose berust in eerste instantie op anamnese en klinisch onderzoek. De jury wil pleiten voor een vergoeding van de **BNP dosering** bij een vermoeden van de diagnose hartfalen. Een normaal BNP sluit de diagnose hartfalen uit waardoor een ganse reeks bijkomende onderzoeken overbodig wordt. De praktische toepassing ervan in het diagnostisch algoritme in de ambulante praktijk moet verder uitgewerkt worden.

# Bibliografie

Ahmed A, Rich M, Love T: Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006, 27(2):178-186.

Clark RA, Inglis SC, McAlister FA et al. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:942.

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology, developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European Heart Journal* 2008; 29: 2388-2442.

ESC guidelines (ref: Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology, developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European Heart Journal* 2008; 29: 2388-2442) table 32, p2432.

Faris R, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson P, Coats A: Diuretics for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006(1).

Giannuzzi P, Saner H, Bjornstad H, Fioretti P, Mendes M, Cohen-Solal A, Dugmore D, Hambrecht R, Hellemans I, McGee H, Perk J, Vanhees L, Veress G. Position paper of the working group on cardiac rehabilitation and exercise physiology of the European Society of Cardiology. *EJCPR*, 2005, 12: 321-325

Gohler A, Januzzi JL, Worrell SS et al. A systematic meta-analysis of the efficacy and heterogeneity of disease management programs in congestive heart failure. *J Card Fail* 2006;12:554-567.

Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375-2414.

Hood W, Dans A, Guyatt G, Jaeschke R, McMurray J: Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004(2).

Jaarsma T, van der Wal MH, Lesman-Leegte I et al. Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with heart failure: Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Arch Intern Med* 2008; 168:316-324.

K/DOQI Workgroup. Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:S1-S153

McAlister FA, Stewart S, Ferrua S et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810-819.

Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 1999;20:447-455.

Piepoli MF, Flather M, Coats AJ. Overview of studies of exercise training in chronic heart failure: the need for a prospective randomized multicentre European trial. *Eur Heart J* 1998;19:830-841.

Piepoli MF, Davos C, Francis DP et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328:189.

Rees K, Taylor RS, Singh S et al. Exercise based rehabilitation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2004 ;(3):CD003331.

Rutten FH, Walma EP, Kruizinga GI, Bakx HCA, Van Lieshout J. NHG-Standaard Hartfalen. Huisarts Wet 2005; 48(2):64-76.

Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. Am J Med 2004; 116:693-706.

Stewart S. Financial aspects of heart failure programs of care. Eur J Heart Fail 2005; 7:423-428.  
van der Wal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? Eur J Heart Failure 2005;7:5-17.

Tamirisa K, KD A, Koelling T: Spironolactone-induced renal insufficiency and hyperkalemia in patients with heart failure. Am Heart J 2004, 148:971-978.

Wrenger E et al. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. BMJ 2005;327:147-149.

Yu DS, Thomson DR, Lee DT. Disease management programmes for older people with heart failure: crucial characteristics which improve post-discharge outcomes. Eur Heart J 2006; 27:596-612.