

## HARTFALEN – ACHTERGROND

### **KWALITEITSBEVORDEREND PROGRAMMA VOOR EEN MEDISCH FARMACEUTISCH OVERLEG (MFO)**



KONINKLIJKE APOTHEKERS VERENIGING VAN ANTWERPEN (KAVA) IN SAMENWERKING MET  
DOMUS MEDICA

September 15, 2022

Auteurs: Apr. Anneleen Robberechts & Apr. Sara Desmaele

# HARTFALEN – ACHTERGROND

## KWALITEITSBEVORDEREND PROGRAMMA VOOR EEN MEDISCH FARMACEUTISCH OVERLEG (MFO)

### Redactieteam

- Prof. Dr. Apr. Hans De Loof (Universiteit Antwerpen, departement Farmaceutische Wetenschappen)
- Prof. Dr. Apr. Stephane Steurbaut (VUB, department Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy)
- Apr. Yasmine Rammeloo
- Dhr. Gert Merckx (Domus Medica – coördinator MFO)
- Apr. Silas Rydant (KAVA – dienst Meduplace)
- Apr. Anneleen Robberechts (KAVA, dienst Meduplace)
- Apr. Sara Desmaele (verantwoordelijke programma, KAVA – dienst Meduplace)

*Het redactieteam heeft de grootst mogelijke zorg besteed om dit kwaliteit bevorderend programma samen te stellen vanuit wetenschappelijke, objectieve bronnen. Het kan evenwel niet aansprakelijk worden gesteld voor directe of indirecte schade die het gevolg is van het gebruik van de informatie uit dit document. Van zodra zich een uitbreiding voordoet in indicatie, posologie of andere noodzakelijke informatie, worden de materialen geüpdatet. Deze achtergrond is ontwikkeld in het kader van het kwaliteit bevorderend programma 'hartfalen' en zijn dus enkel geschikt in deze context.*

*Niets uit deze uitgave mag worden gebruikt, op welke wijze ook, zonder de voorafgaande en uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van de auteur.*

## 1 INHOUD

2	INLEIDING .....	3
3	HARTFALEN .....	4
3.1	DEFINITIE EN SOORTEN .....	4
3.1.1	LINKER- EN RECHTERHARTFALEN .....	4
3.1.2	HARTFALEN MET BEWAARDE EJECTIEFRACTIE (HFPEF) .....	5
3.1.3	HARTFALEN MET MILDLY REDUCED EJECTIEFRACTIE (HFMREF) .....	5
3.1.4	HARTFALEN MET VERMINDERDE EJECTIEFRACTIE (HFREF) .....	5
3.1.5	CLASSIFICATIE VAN HARTFALEN .....	6
3.2	DIAGNOSE .....	7
3.3	BEHANDELING .....	7
3.3.1	NIET-MEDICAMENTEUZE THERAPIE .....	7
3.3.2	AANGRIJPINGSPUNTEN GENEESMIDDELEN .....	9
3.3.3	MEDICAMENTEUZE BASISBEHANDELING .....	9
3.3.4	MEDICAMENTEUZE BEHANDELING BIJ PERSISTERENDE KLACHTEN .....	12
3.3.5	AANVULLENDE MEDICAMENTEUZE THERAPIE .....	14
4	VERWIJZINGEN .....	15
5	BIJLAGEN .....	18

Hartfalen (HF) komt steeds vaker voor bij de Westerse bevolking. Dit komt door de vergrijzing van de populatie en de verhoogde overlevingskansen na een ischemische myocardziekte.(1, 2) Meer patiënten doorstaan ernstige cardiovasculaire aandoeningen en houden hier een zwaar beschadigd hart aan over. De kans op het ontwikkelen van HF is groot bij deze groep.(1, 3) In België is HF erg verspreid. Volgens de Belgische Cardiologische Liga lijdt 4 % van de bevolking aan HF, waarvan 20 % ouder is dan 65 jaar. Het is ook de belangrijkste oorzaak van ziekenhuisopnames bij 65-plussers.(4) Er wordt geschat dat er wereldwijd 23 miljoen mensen aan HF lijden.(5, 6)

HF heeft een slechte prognose, een nieuwe diagnose van HF heeft namelijk een hoger sterftecijfer dan de meeste kankers.(7-11) Dit maakt dat vroege opsporing en behandeling van factoren die HF kunnen voortbrengen en het identificeren van risicopatiënten nodig is voor de preventie van HF. Er is bewijs dat het behandelen van deze risicofactoren de kans op HF verkleint. Zo werd bij een meta-analyse aangetoond dat behandelen van hypertensie bij oudere patiënten voor een reductie van 39 % op het ontwikkelen van HF zorgt.(12) Ook het vroeg detecteren van asymptomatische linkerventrikel ejectiefractie (LVEF)  $\leq 40$  % is een belangrijk gegeven bij de preventie van HF.(5)

HF heeft veel contra-indicaties met verschillende gradaties van ernst. Het is belangrijk om individueel naar de therapie van iedere patiënt te kijken om de juiste beoordeling te maken. Ook worden er nog vaak geneesmiddelen aan patiënten met HF voorgeschreven die de ziekte kunnen verergeren. NSAID's blijven nog steeds een grote boosdoener hierbij; 25-29 % van de patiënten krijgt een NSAID op voorschrift. (8, 13)

Door betere samenwerking tussen zorgverleners kunnen hartfalen patiënten beter opgespoord en begeleid worden en kunnen belangrijke contra-indicaties voorkomen worden.

## 3 HARTFALEN

### 3.1 DEFINITIE EN SOORTEN

Hartfalen (HF) is een complex van klachten en symptomen die worden veroorzaakt door een structureel en/of functioneel gestoorde functie van het hart. De pompfunctie schiet hierbij tekort, wat leidt tot een inadequate bloedflow naar de vitale organen (zoals vb. nieren) en congestie in deze organen (vb. longen). (1, 3) Het is een klinisch syndroom dat chronisch en progressief is en waarvan de prevalentie stijgt met de leeftijd. (1-3, 10, 14-16)

Er kan een onderscheid gemaakt worden tussen acuut en chronisch HF. Bij acuut HF is er een snel begin of toename van klachten, dat spoedeisende hulp vereist. Door betere samenwerking tussen de verschillende zorgverleners is er voornamelijk winst te boeken bij chronisch hartfalen. Daarom hebben we ervoor gekozen om vooral hierop te focussen bij dit MFO. (17)

Bij HF ontstaan er specifieke symptomen zoals dyspnoe, orthopnoe, een verminderde inspanningstolerantie en vermoeidheid. Ook zijn er verschijnselen van vochtretentie die kunnen zorgen voor pulmonale crepitaties, perifeer oedeem en verhoogde centraalveneuze druk. Bij ernstige vormen van HF kan tachycardie en tachypneu aanwezig zijn. (18)

---

#### 3.1.1 LINKER- EN RECHTERHARTFALEN

Een oude onderverdeling van HF is linker- en rechterhartfalen; deze benamingen worden echter nog vaak in de praktijk gebruikt. Linkerhartfalen (LHF) is de meest voorkomende vorm. De linkerventrikel zorgt ervoor dat zuurstofrijk bloed doorheen het lichaam wordt gepompt. Bij LHF schiet de pompfunctie tekort en zal er congestie ter hoogte van de longen optreden samen met een verlaagde cardiale output. Door deze vochtophoping kan dyspnoe en oedeem ontstaan. LHF kan nog verder onderverdeeld worden in HFpEF, HFmrEF en HfrEF. Rechterhartfalen (RHF) ontstaat door een slechte werking van de rechterventrikel en is vaak een gevolg van LHF. De rechterventrikel is verantwoordelijk voor het pompen van het bloed naar de longen voor zuurstofopname. Bij RHF zal deze harder moeten pompen wat de congestie verergerd. Deze onderverdeling geeft een duidelijk verband tussen de klachten van de patiënt en de hartfunctie. (8, 19)

---

### 3.1.2 HARTFALEN MET BEWAARDE EJECTIEFRACTIE (HFPEF)

Bij HFpEF is er nog een bewaarde linkerventrikel ejectiefraction (LVEF) van  $\geq 50\%$ . Het komt bij ongeveer 50 % van de patiënten met chronisch HF voor. De patiënten zijn vaak ouderen (meer vrouwen dan mannen) met veel co-morbiditeiten (voornaamste oorzaak is hypertensie). Een andere benaming voor HFpEF is diastolisch HF. De pompfunctie van het hart is intact, maar de hartspeer is stijf en verdikt waardoor de ventrikels niet meer voldoende kunnen vullen. De ejectiefraction blijft behouden, maar het volume dat uitgepompt wordt is kleiner. In figuur 1.1 wordt de hartspeer bij HFpEF geïllustreerd.(20) De behandeling van HFpEF is empirisch; er is geen bewezen daling van de mortaliteit door hartfalen. Bij HFpEF wordt voornamelijk gefocust op het behandelen van de geassocieerde aandoeningen van HF. De prognose van HFpEF is beter dan bij HFrEF.(1, 3, 21-23)

---

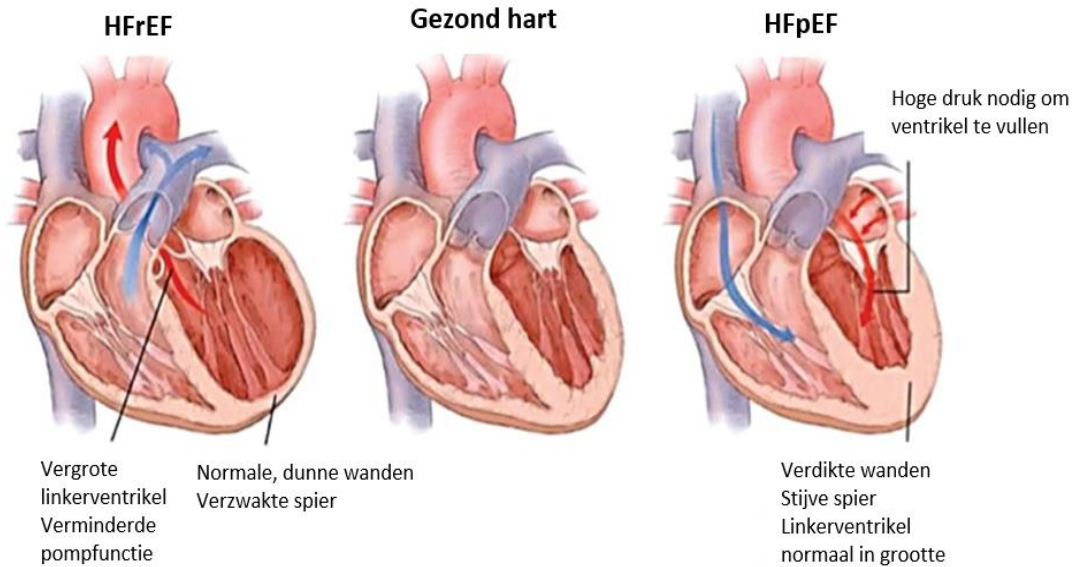
### 3.1.3 HARTFALEN MET MILDLY REDUCED EJECTIEFRACTIE (HFMREF)

Sommige patiënten hebben een LVEF van 40-49 %, waarbij er klinische overlap is van HFpEF en HFrEF. Zo'n 10-24 % van de patiënten met chronisch HF vallen in deze grijze zone. Hierbij komt voornamelijk milde systolische dysfunctie voor met kenmerken van diastolische dysfunctie. De therapie focust ook meer op het behandelen van de comorbiditeiten.(1, 3, 21, 24)

---

### 3.1.4 HARTFALEN MET VERMINDERDE EJECTIEFRACTIE (HFREF)

De LVEF bij HFrEF is gedaald tot  $< 40\%$ , waarbij de hartspeer is uitgezet en onvoldoende bloed wordt rondgepompt. Het wordt ook systolisch HF genoemd. In figuur 1.1 wordt dit afgebeeld.(20) HFrEF komt voor bij alle leeftijden en treft meer mannen dan vrouwen. De aandoening wordt voornamelijk veroorzaakt door een myocardinfarct (MI), doordat de sterk beschadigde hartcellen na een MI zorgen voor dysfunctie van het hart. Andere oorzaken zijn hypertensie, ritmestoornissen, kleplijden, behandeling met chemotherapie, infecties... Bijna 50 % van de chronische HF patiënten hebben HFrEF. De therapie is gebaseerd op evidence based medicine (EBM) en wordt verder besproken bij de behandeling.(1, 3, 21, 25)



**Figuur 1.1 Anatomische toestand van het hart bij HFrEF, HFpEF en in gezonde toestand**

(bron: <https://www.labmedica.com/clinical-chemistry/articles/294773150/cv-biomarkers-associated-with-incident-heart-failure.html>)

### 3.1.5 CLASSIFICATIE VAN HARTFALEN

Via de New York Heart Association (NYHA) classificatie kan de ernst van het HF worden aangegeven aan de hand van de klachten bij inspanning. Deze is ingedeeld in vier klassen, waarbij de symptomen verergeren naarmate de klasse verhoogd. In tabel 1.1 wordt de NYHA classificatie gegeven.(26) De classificatie geeft een goede indicatie van de prognose van het HF.(10, 15, 26)

**Tabel 1.1 NYHA classificatie**

Klasse	Symptomen
<b>Klasse I</b>	Klachten bij zware inspanning
<b>Klasse II</b>	Licht hartfalen: klachten bij normale inspanning
<b>Klasse III</b>	Matig tot ernstig hartfalen: klachten bij lichte inspanning thuis
<b>Klasse IV</b>	Ernstig tot zeer ernstig hartfalen: rustklachten

## 3.2 DIAGNOSE

De diagnose wordt gesteld aan de hand van anamnese, lichamelijk onderzoek, aanvullend onderzoek en evaluatie. Bij de anamnese wordt gevraagd naar aanwezigheid van uitlokkende factoren van HF en symptomen zoals vermoeidheid, dyspnoe en verminderde inspanningsvermogen. Ook moet worden onderzocht of er risicofactoren aanwezig zijn en of er een voorgeschiedenis is van cardiovasculaire aandoeningen. Bij lichamelijk onderzoek wordt de toestand van de patiënt nagekeken. Bij vermoeden van HF wordt er aanvullend onderzoek gedaan aan de hand van een elektrocardiogram (ECG) en via de bepaling van b-type natriuretisch peptide (BNP) of diens niet-actieve afsplitproduct N-terminaal prohormoon BNP (NT-proBNP). Bij een normaal ECG, waarbij gekeken wordt naar de grootte, de kleppen, de flow, ejectiefractie... is er weinig kans dat het om HF gaat. BNP is een natriuretisch hormoon dat voornamelijk wordt vrijgesteld door de ventrikels door vb. uitzetting of uitrekking van het hart; het prohormoon NT-proBNP komt hierbij ook vrij. De plasmaconcentratie van BNP en NT-proBNP zijn verhoogd bij HF. Bij waarden van BNP < 400 pg/ml of NT-proBNP < 100 pg/ml is HF onwaarschijnlijk. Hoe hoger de waarden van BNP of NT-proBNP, hoe meer zekerheid dat er sprake is van HF. Indien er een verhoogde plasmaconcentratie is van (NT-pro)BNP is er nader onderzoek nodig, dit kan met een laboratoriumonderzoek, echocardiografie of een thoraxfoto.(10, 14, 27)

## 3.3 BEHANDELING

Het doel van de behandeling van HF is de progressie van HF tegengaan, het verbeteren van het kwaliteitsleven (QOL), de klinische toestand en de functionele capaciteit van de patiënt en het reduceren van de mortaliteit en aantal ziekenhuisopnames.(1, 3, 10, 25)

### 3.3.1 NIET-MEDICAMENTEUZE THERAPIE

De niet-medicamenteuze therapie bestaat uit zelf-monitoring, het herkennen van alarmsignalen, leefstijladviezen en vermijden van (over the counter (OTC)) niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's), bruistabletten (omwille van hun hoog zoutgehalte) en laxativa met elektrolyten.


Belangrijke leefstijladviezen bij HF zijn: gewichtsreductie bij overgewicht, voldoende beweging, stoppen met roken, vaccinatie tegen o.a. griep en pneumonie, verbetering van de conditie en beperkte



alcoholinname. Een matige alcoholconsumptie is bij vrouwen  $\leq 1$  glas per dag en bij mannen  $\leq 2$  glazen per dag. Een standaard glas bevat ongeveer 14 g pure alcohol.(28) Deze niet-farmacologische maatregelen kunnen de QOL en prognose verbeteren.(8, 18, 29)

In het kader van zelfmonitoring zijn er alarmsignalen die een (acute) verergering van HF aantonen. Figuur 1.2 toont de verschillende alarmsignalen bij hartfalen.(29) Het is cruciaal dat patiënten deze kennen en hier juist op kunnen reageren.(8, 29)


**Controleer hoe het met u gaat als u 's morgens opstaat. Controleer:**



**Veranderingen in ademen:**

Vraag uzelf af:

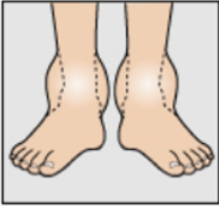
- Kan ik evengoed ademen dan anders?
- Geraak ik buiten adem door activiteiten die ik normaal kan doen zonder problemen?
- Hoest ik meer dan normaal?
- Gebruikte ik meer kussens dan anders om te kunnen slapen?



**Veranderingen in gewicht**

Weeg uzelf iedere ochtend na een toiletbezoek en voor het ontbijt. Noteer uw gewicht in een boekje. Vraag uzelf af:


- Is mijn gewicht toe- of afgenomen vergeleken met gisteren? Met hoeveel gram/kilogram?
- Is mijn gewicht toe- of afgenomen vergeleken met een week geleden? Met hoeveel gram/kilogram?



**Nieuwe of verergerde zwelling**

Vraag uzelf af:

- Zijn mijn enkels meer gezwollen dan anders?
- Spannen mijn sokken of schoenen meer?
- Spannen mijn kleren meer rond de taille?
- Spannen mijn ringen harder?



**Veranderingen in het vermogen alledaagse taken uit te voeren**

Vraag uzelf af:

- Kan ik alle zaken doen die ik normaal doe (vb. mezelf aankleden, eten maken, gaan wandelen)?
- Voel ik me vermoeider of duizeliger dan anders?
- Ervaar ik nieuwe symptomen (vb. druk of pijn op de borst)?
- Voelt mijn hartslag abnormaal?
- Heb ik het gevoel dat ik kan flauwvallen?

**Figuur 1.2 Alarmsignalen die een verergering van HF aanduiden**

### 3.3.2 AANGRIJPINGSPUNTEN GENEESMIDDELEN

De aangrijpingspunten van het medicatiebeleid bij HF zijn de hemodynamische processen en de neurohumorale systemen. Bij het optimaliseren van de hemodynamische belasting wordt er door de medicatie ingewerkt op de preload<sup>1</sup>, afterload<sup>2</sup> en contractiliteit. De overbelasting op het sympathisch zenuwstelsel en de neuro-endocriene compensatiemechanismen worden behandeld voor een betere huishouding van het neurohumoraal systeem.(15, 22, 30)

### 3.3.3 MEDICAMENTEUZE BASISBEHANDELING

#### 3.3.3.1 RENINE ANGIOTENSIE ALDOSTERONE SYSTEEM (RAAS) REMMERS

Angiotensineconversie-enzym (ACE) inhibitoren zijn middelen die inwerken op het RAAS. Door het remmen van het ACE wordt de vorming van angiotensine II (AT II) tegengegaan. Dit is de actieve vorm van angiotensine I (AT I) dat vasoconstrictie induceert en instaat voor de synthese van aldosterone, het mineralocorticoïde hormoon dat zorgt voor vocht- en natriumretentie, met een stijging van de bloeddruk als gevolg. ACE-inhibitoren remmen ook de afbraak van bradykinine, dat de vorming van vaatverwijdende stoffen bevordert. Door deze gecombineerde werking is er afname van de afterload van het hart door vasodilatatie en wordt de groei van de hartventrikel en van de gladde spiercellen in de vaatwand geremd. De dosis moet langzaam worden opgebouwd, tot de hoogst verdragen hoeveelheid (zie tabel 1.2). Ook in bijlage worden de evidence based start- en targetdoseringen van geneesmiddelen bij HFrEF weergegeven. ACE-remmers verlagen de mortaliteit en morbiditeit bij HF.(1, 3, 15, 21, 31)

**Tabel 1.2 Start- en streefdosis van ACE – inhibitoren bij HF (3)**

ACE – inhibitor	Startdosis (mg)		Streefdosis (mg)	
<b>Captopril</b>	6.25	2-3x/dag	50	2-3x/dag
<b>Enalapril</b>	2.5	2x/dag	10-20	2x/dag
<b>Lisinopril</b>	2.5-5	1x/dag	20-35	1x/dag
<b>Ramipril</b>	2.5	2x/dag	5	2x/dag

<sup>1</sup> Voorbelasting of vulling van het hart

<sup>2</sup> Belasting van het hart tijdens contractie

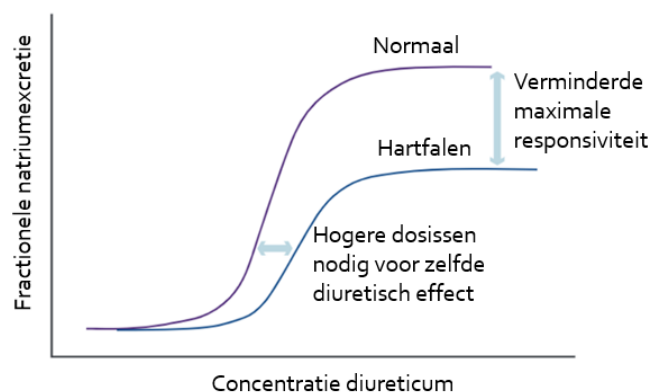
Angiotensinereceptorblokkers (ARB's), ook wel sartanen genoemd, zijn een alternatief voor ACE-remmers indien deze niet verdragen worden. Sartanen werken ook in op RAAS door het antagoniseren van de AT II-receptoren (type 1), dit zorgt voor een mindere werking van AT II en inhibitie van de aanmaak van aldosterone. De hemodynamische effecten van ARB's zijn vergelijkbaar met die van de ACE-remmers, maar minder goed onderbouwd. Combinatie van een ACE-remmer met een ARB is niet mogelijk wegens het risico op hyperkaliëmie en renale dysfunctie. (1, 3, 15, 21, 31) In tabel 1.3 wordt de optimale dosering van ARB's weergegeven.

**Tabel 1.3 Start- en streefdosis van ARB's bij HF (3)**

Sartaan	Startdosis (mg)		Maximale streefdosis (mg)	
<b>Candesartan</b>	4	1x/dag	32	1x/dag
<b>Valsartan</b>	40	2x/dag	160	2x/dag
<b>Losartan</b>	50	1x/dag	150	1x/dag

### 3.3.3.2 DIURETICA

Diuretica worden gebruikt als symptoombehandeling van vochtretentie bij HF. De voorkeur gaat hierbij uit naar de lisdiuretica, omdat deze sneller en krachtiger werken dan de thiazidediuretica, ze hun diuretische werking behouden bij een verminderde nierfunctie en een kortere werkingsduur hebben, welke afhankelijk is van de dosis en de ernst van het oedeem. Een lisdiureticum remt de heropname van  $\text{Cl}^-$  en  $\text{Na}^+$  in het stijgende been van de lis van Henle, dit zorgt voor een waterafdrijvende werking. De thiazidediuretica werken meer distaal in de nier en zullen minder effect kunnen uitoefenen omdat een groot deel van het urinaire natrium hier reeds gereabsorbeerd is. Bij HF is er een hogere dosis van het lisdiureticum nodig voor een therapeutische respons. Daarnaast is er ook een plateau effect bij hogere doseringen. Dit is te zien in figuur 1.3, welke de dosis-respons curve geeft van lisdiuretica bij HF.



**Figuur 1.3 Dosis-respons curve van lisdiuretica bij patiënten met normale hartfunctie en patiënten met HF**

De courante doseringen van diuretica bij HF-patiënten zijn weergegeven in bijlage. De dosis wordt echter heel individueel bepaald en kan variëren doorheen de tijd, afhankelijk van hoe sterk de vochtretentie is. (21, 32-35)

Een alternatief voor een lisdiureticum is een thiazidediureticum. Dit type van diureticum zorgt voor waterafdrijving door blokkade van het  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-$  cotransport in de distale tubulus. Resistentie aan lisdiuretica is mogelijk, wat kan komen door functionele adaptatie van de distale tubulus (meer  $\text{Na}^+$  heropname). In dat geval kan een lisdiureticum met een thiazidediureticum gecombineerd worden. Beide middelen zijn echter kaliumverliezend, waardoor bij combinatie het risico op hypokaliëmie en hypovolemie verhoogd is. (18, 21)

### 3.3.3.3 $\beta$ -BLOKKERS

Bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol hebben een bewezen gunstig effect op de mortaliteit en morbiditeit bij HF. Ze inhiberen de activatie van  $\beta$ -receptoren, waardoor er toename is van de ejectiefraction, afname van de hypertrofie in het myocard en vermindering van de hartfrequentie. In het begin van de behandeling met een  $\beta$ -blokker kan er een toename van kortademigheid en oedeem zijn, wat eventueel kan worden gecompenseerd met een diureticum. Om deze reden wordt een  $\beta$ -blokker enkel opgestart bij patiënten met stabiel HF (niet bij acuut HF) en wordt het 'start low, go slow' principe gehanteerd. In tabel 1.4 zijn de start- en streefdoseringen terug te vinden. (15, 18, 21)

**Tabel 1.4 Start- en streefdosering van  $\beta$ -blokkers bij HF (3)**

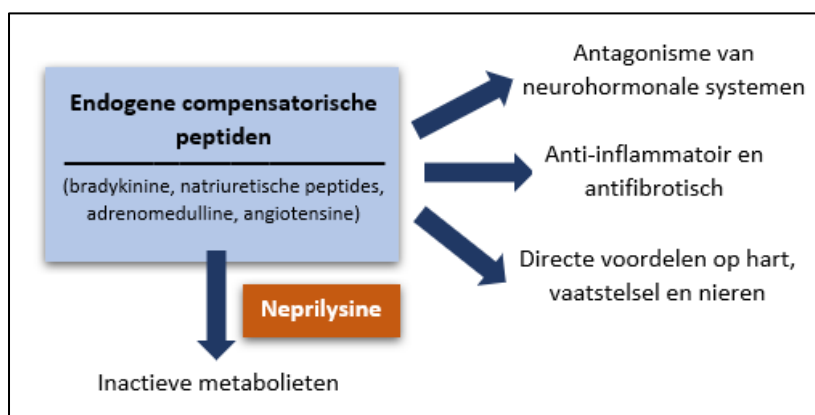
Betablokkers	Startdosis (mg)		Maximale streefdosis (mg)	
Bisoprolol	1.25	1x/dag	10	1x/dag
Carvedilol	3.125	2x/dag	25	2x/dag
Metoprolol	12.5-25	1x/dag	200	1x/dag
Nebivolol	1.25	1x/dag	10	1x/dag

### 3.3.4 MEDICAMENTEUZE BEHANDELING BIJ PERSISTERENDE KLACHTEN

Bij HF NYHA-klasse III en IV is het mogelijk dat de basisbehandeling onvoldoende is. Bij deze patiënten kunnen volgende middelen toegevoegd worden aan hun therapie.(18, 36)

#### 3.3.4.1 ANGIOTENSINE RECEPTOR NEPRILYSINE INHIBITOR (ARNI)

Het ARNI bestaat uit een complex van sacubitril en valsartan, dat ook wel LCZ696 wordt genoemd. Dit complex werkt in op het RAAS met valsartan en inhibeert via sacubitril het enzym neprilysine. Dit enzym breekt verschillende peptides af die instaan voor compensatiemechanismen bij een verminderde hartfunctie. In figuur 1.4 wordt dit weergegeven.(37) Er is bij HF een hogere neprilysine activiteit en hoe hoger de neprilysine werking, hoe slechter de prognose. ARNI wordt gebruikt als alternatief voor een RAAS-remmer. Bij switchen van een ACE-I of ARB naar ARNI is het belangrijk dat er 36 uur tussen de RAAS-remmer en ARNI wordt gelaten om angio-oedeem te voorkomen.(21, 31, 37) In tabel 1.5 wordt de optimale dosisopbouw weergegeven.



**Figuur 1.4: De werking van de compensatorische peptiden en het enzym neprilysine**

**Tabel 1.5 Start- en streefdosering van Entresto® bij HF (3)**

ARNI	Startdosis (mg)		Maximale streefdosis (mg)	
Sacubitril/valsartan	49/51	2x/dag	97/103	2x/dag

Bij de Prospective comparison of ARNI with ACE-inhibitor to Determine Impact of Global Mortality and Morbidity (PARADIGM) HF trial werd aangetoond dat er bij relatief jonge patiënten (< 75 jaar) een verminderde totale mortaliteit, cardiale mortaliteit en aantal ziekenhuisopnames is bij ARNI vergeleken met een RAAS-remmer.(38) Ook gaf de Prospective comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with preserved ejection (PARAGON) trial de gunstige effecten van ARNI weer bij vrouwelijke patiënten met HFpEF.(39)

Het is mogelijk om de HFrEF therapie te starten met ARNI. Hiervoor moet er aan volgende voorwaarden worden voldaan: verhoogde natriuretische peptide waarde, geen voorgeschiedenis van angio-oedeem en systolische bloeddruk  $\geq 100$  mmHg. Dit laatste hangt samen met de meest voorkomende nevenwerking van ARNI, namelijk (orthostatische) hypotensie. Ook moet men rekening houden met de hogere kostprijs vergeleken met andere HF behandelingen.(21, 31)

### 3.3.4.2 ALDOSTERONE-ANTAGONISTEN

Spironolacton is een kaliumsparend diureticum, dat via het competitief antagoniseren van aldosterone een licht diuretisch effect uitoefent. Het heeft een significant effect op de mortaliteit en morbiditeit bij toevoeging aan de basisbehandeling. De dosering bij HF is 12,5-50 mg per dag (zie bijlage). Regelmatige controle van kaliumspiegel en nierfunctie is nodig bij gebruik van dit diureticum, zeker in combinatie met een ACE-I, ARB of ARNI. Eplerenon is eventueel een alternatief voor spironolacton, maar is kostelijker en een substraat van het enzym cytochroom P<sub>45</sub> wat een verhoogde kans op interacties geeft.(18, 21, 36) De dosering bij HF wordt weergegeven in tabel 1.6 en in bijlage.

**Tabel 1.6: Start- en streefdosis van mineralcorticoïdantagonisten (MRA) (3)**

MRA's	Startdosis (mg)		Maximale streefdosis (mg)	
<b>Eplerenone</b>	25	1x/dag	50	1x/dag
<b>Spironolactone</b>	25	1x/dag	50	1x/dag

### 3.3.4.3 COMBINATIE HYDRALAZINE EN ISOSORBIDEDINITRAAT

Deze combinatie van middelen is een alternatief voor RAAS-remmers wanneer deze niet verdragen worden of minder werkzaam zijn, zoals bij personen van het negroïde ras, waar het renine-gehalte van nature lager is. Nitraten verlagen de preload en afterload, maar hebben een minder gunstig effect op de mortaliteit dan ACE-remmers. Hydralazine is een direct werkende vasodilator en zorgt voor daling van de perifere vaatweerstand. Er is geen goede evidentie over het nut van deze combinatie bij de behandeling van HF.(18, 21, 36)

---

#### 3.3.4.4 IVABRADINE

Via selectieve blokkade van If-kanalen geeft ivabradine een directe werking op de sinusknop, wat de hartfrequentie verlaagd. Het mag daarom enkel worden opgestart bij patiënten met in rust  $\geq 70$  slagen/min (pbm). Ivabradine wordt gebruikt als alternatief van  $\beta$ -blokkers, maar de evidentie van ivabradine therapie bij HF is zwakker. Ook kan het in combinatie met een ACE-I, diureticum en  $\beta$ -blokker worden gebruikt. Visuele stoornissen en cardiale ongewenste effecten kunnen voorkomen.(18, 21, 36)

---

#### 3.3.4.5 SGLT2-INHIBITOREN

Dapagliflozine en empagliflozine zijn natriumglucose-cotransporter 2 (SGLT2) inhibitoren ter hoogte van de nieren. Ze worden gebruikt in de behandeling van type 2 diabetes, en in combinatie met insuline bij type 1 diabetes. Er zijn recente studies die aantonen dat de SGLT2-inhibitoren een gunstig effect hebben op de mortaliteit en aantal ziekenhuisopnames bij HF, met of zonder aanwezigheid van diabetes.(40, 41) Dapagliflozine 10 mg/dag of empagliflozine 10 mg/dag worden, omwille van het diuretisch effect, aangeraden bij HFrEF patiënten met persisterende klachten en verhoogde plasmaspiegels van natriuretische peptiden.(36, 42)

---

#### 3.3.4.6 DIGITALYSGLYCOSIDEN

Digoxine heeft een zeer beperkte plaats bij chronisch HF, het wordt toegevoegd bij voorkamerfibrillatie (VKF) en NYHA-klasse III en IV. Het versterkt de contractiekracht van het hart door diens positief-inotroop effect. Het heeft geen invloed op de mortaliteit, wel is er een gunstig effect op de morbiditeit aangetoond in combinatie met een ACE-I en diureticum. Digoxine heeft een nauwe therapeutische-toxische marge, wat het risico op intoxicatie groot maakt.(15, 18, 21, 36)

---

### 3.3.5 AANVULLENDE MEDICAMENTEUZE THERAPIE

Onderliggende oorzaken en geassocieerde aandoeningen moeten ook behandeld worden bij HF. De meest voorkomende comorbiditeiten bij HF zijn; hypertensie, diabetes mellitus, nierfunctiestoornis, COPD, anemie, VKF, cognitieve stoornissen en depressie en angst.(10, 25)

## 4 VERWIJZINGEN

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10).
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
4. Elliott RA, Lee CY, B, C, Vakil K, Goeman D. Medicines Management, Medication Errors and Adverse Medication Events in Older People Referred to a Community Nursing Service: A Retrospective Observational Study. *Drugs Real World Outcomes*. 3(1):13-24.
5. Gammie T, Vogler S, Babar ZU. Economic Evaluation of Hospital and Community Pharmacy Services. *Ann Pharmacother*. 51(1):54-65.
6. Orso F, Fabbri G, Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:15-33.
7. Vidan MT, Martin Sanchez FJ, Sanchez E, Ortiz FJ, Serra-Rexach JA, Martinez-Selles M, et al. Most elderly patients hospitalized for heart failure lack the abilities needed to perform the tasks required for self-care: impact on outcomes. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1434-42.
8. Costa D, Van C, Abbott P, Krass I. Investigating general practitioner engagement with pharmacists in Home Medicines Review. 2015;29(5):469-75.
9. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Failure Clinics*. 2017;13(3):417-26.
10. Zeng C, Wei J, Persson MSM, Sarmanova A, Doherty M, Xie D, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *British journal of sports medicine*. 2018;52(10):642-50.
11. Chan WWT, Dahri K, Partovi N, Egan G, Yousefi V. Evaluation of Collaborative Medication Reviews for High-Risk Older Adults. *Can J Hosp Pharm*. 71(6):356-63.
12. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet*. 1999;353(9155):793-6.
13. George J, Elliott RA, Stewart DC. A systematic review of interventions to improve medication taking in elderly patients prescribed multiple medications. *Drugs Aging*. 2008;25(4):307-24.
14. Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016;45(4 Suppl):S18-21.



15. Warner ME, Naranjo J, Pollard EM, Weingarten TN, Warner MA, Sprung JJCJoAJcda. Serotonergic medications, herbal supplements, and perioperative serotonin syndrome. 2017;64(9):940-6.
16. Hatah E, Tordoff J, Duffull SB, Braund R. Pharmacists' performance of clinical interventions during adherence support medication reviews. *Res Social Adm Pharm*.10(1):185-94.
17. Laaksonen R, Duggan C, Bates I. Performance of community pharmacists in providing clinical medication reviews. *Ann Pharmacother*.44(7):1181-90.
18. Flynn EA, Barker KN, Berger BA, Lloyd KB, Brackett PD. Improving medication delivery and counseling in community pharmacy. *J Am Pharm Assoc* (2003).49(5):580, 4-5; author reply 5.
19. Gernant SA, Zillich AJ, Snyder ME. Access to Medical Records' Impact on Community Pharmacist-Delivered Medication Therapy Management: A Pilot From the Medication Safety Research Network of Indiana (Rx-SafeNet). *J Pharm Pract*.31(6):642-50.
20. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(8):543-51.
21. Farley JF, Ferreri SP, Easter JC, McClurg MR. The North Carolina Experiment: Active Research in the Development and Assessment of New Practice Models. *N C Med J*.78(3):186-90.
22. Dubois J, Crumb DJ, Schuh MJ. Building a Pharmacist-Managed Pharmacotherapy Medication Therapy Management Practice. *The Consultant Pharmacist*.26(6):404-13.
23. Jodar-Sanchez F, Malet-Larrea A, Martin JJ, Garcia-Mochon L, Lopez Del Amo MP, Martinez-Martinez F, et al. Cost-utility analysis of a medication review with follow-up service for older adults with polypharmacy in community pharmacies in Spain: the conSIGUE program. *Pharmacoeconomics*.33(6):599-610.
24. Flanagan PS, Barns A. Current perspectives on pharmacist home visits: do we keep reinventing the wheel? *Integr Pharm Res Pract*. 2018;7:141-59.
25. Kwint HF, Faber A, Gussekloo J, Bouvy ML. The contribution of patient interviews to the identification of drug-related problems in home medication review. *J Clin Pharm Ther*.37(6):674-80.
26. Akazawa M, Nomura K, Kusama M, Igarashi A. Drug Utilization Reviews by Community Pharmacists in Japan: Identification of Potential Safety Concerns through the Brown Bag Program. *Value Health Reg Issues*.1(1):98-104.
27. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):776-803.
28. Hatah E, Braund R, Duffull S, Tordoff J. General practitioners' perceptions of pharmacists' new services in New Zealand. *International journal of clinical pharmacy*.34(2):364-73.
29. Kaae S, Sorensen EW, Norgaard LS. Exploring communications around medication review in community pharmacy. *International journal of clinical pharmacy*.33(3):529-36.
30. Benrimoj SI, Roberts AS. Providing patient care in community pharmacies in Australia. *Ann Pharmacother*.39(11):1911-7.
31. Farris KB, Ganther-Urmie JM, Fang G, Doucette WR, Brooks JM, Klepser DG, et al. Population-based medication reviews: a descriptive analysis of the medication issues identified in a medicare not-for-profit prescription discount program. *Ann Pharmacother*.38(11):1823-9.

32. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H-P, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(2):137-55.
33. Casu G, Merella P. Diuretic Therapy in Heart Failure - Current Approaches. *Eur Cardiol*. 2015;10(1):42-7.
34. Houle SK, Charrois TL, Faruquee CF, Tsuyuki RT, Rosenthal MM. A randomized controlled study of practice facilitation to improve the provision of medication management services in Alberta community pharmacies. *Res Social Adm Pharm*.13(2):339-48.
35. van der Meer HG, Wouters H, van Hulten R, Pras N, Taxis K. Decreasing the load? Is a Multidisciplinary Multistep Medication Review in older people an effective intervention to reduce a patient's Drug Burden Index? Protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open*.5(12):e009213.
36. Garcia-Cardenas V, Benrimoj SI, Ocampo CC, Goyenechea E, Martinez-Martinez F, Gastelurrutia MA. Evaluation of the implementation process and outcomes of a professional pharmacy service in a community pharmacy setting. A case report. *Res Social Adm Pharm*.13(3):614-27.
37. Houle S, MacKeigan L. Home Care Pharmacy Practice in Canada: A Cross-Sectional Survey of Services Provided, Remuneration, Barriers, and Facilitators. *Can J Hosp Pharm*.70(4):294-300.
38. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11):993-1004.
39. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17):1609-20.
40. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2018;380(4):347-57.
41. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
42. Hazen ACM, de Bont AA, Leendertse AJ, Zwart DLM, de Wit NJ, de Gier JJ, et al. How Clinical Integration of Pharmacists in General Practice has Impact on Medication Therapy Management: A Theory-oriented Evaluation. *Int J Integr Care*.19(1):1.

## 5 BIJLAGEN

	Starting dose	Target dose
<b>ACE-I</b>		
Captopril <sup>a</sup>	6.25 mg <i>t.i.d.</i>	50 mg <i>t.i.d.</i>
Enalapril	2.5 mg <i>b.i.d.</i>	10–20 mg <i>b.i.d.</i>
Lisinopril <sup>b</sup>	2.5–5 mg <i>o.d.</i>	20–35 mg <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5 mg <i>b.i.d.</i>	5 mg <i>b.i.d.</i>
Trandolapril <sup>a</sup>	0.5 mg <i>o.d.</i>	4 mg <i>o.d.</i>
<b>ARNI</b>		
Sacubitril/valsartan	49/51 mg <i>b.i.d.</i> <sup>c</sup>	97/103 mg <i>b.i.d.</i>
<b>Beta-blockers</b>		
Bisoprolol	1.25 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
Carvedilol	3.125 mg <i>b.i.d.</i>	25 mg <i>b.i.d.</i> <sup>e</sup>
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 mg <i>o.d.</i>	200 mg <i>o.d.</i>
Nebivolol <sup>d</sup>	1.25 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
<b>MRA</b>		
Eplerenone	25 mg <i>o.d.</i>	50 mg <i>o.d.</i>
Spironolactone	25 mg <i>o.d.</i> <sup>f</sup>	50 mg <i>o.d.</i>
<b>SGLT2 inhibitor</b>		
Dapagliflozin	10 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
Empagliflozin	10 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
<b>Other agents</b>		
Candesartan	4 mg <i>o.d.</i>	32 mg <i>o.d.</i>
Losartan	50 mg <i>o.d.</i>	150 mg <i>o.d.</i>
Valsartan	40 mg <i>b.i.d.</i>	160 mg <i>b.i.d.</i>
Ivabradine	5 mg <i>b.i.d.</i>	7.5 mg <i>b.i.d.</i>
Vericiguat	2.5 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>o.d.</i>
Digoxin	62.5 µg <i>o.d.</i>	250 µg <i>o.d.</i>
Hydralazine/ Isosorbide dinitrate	37.5 mg <i>t.i.d.</i> /20 mg <i>t.i.d.</i>	75 mg <i>t.i.d.</i> /40 mg <i>t.i.d.</i>

*Evidence based doseringen van disease-modifying geneesmiddelen bij HFrEF (3)*

## WHICH DIURETIC AND WHAT DAILY DOSE?

### Loop diuretics:

Furosemide: starting dose 20–40 mg, usual dose 40–240 mg.

Bumetanide: starting dose 0.5–1 mg, usual dose 1–5 mg.

Torsemide: starting dose 5–10 mg, usual dose 10–20 mg.

### Thiazides/thiazide-like diuretics:

Bendroflumethiazide: starting dose 2.5 mg, usual dose 2.5–10 mg.

Hydrochlorothiazide: starting dose 25 mg, usual dose 12.5–100 mg.

Metolazone: starting dose 2.5 mg, usual dose 2.5–10 mg. Can be weekly, daily, or prn.

### Non-thiazide sulfonamide:

Indapamide: starting dose 2.5 mg, usual dose 2.5–5 mg.

*Doseringen van diuretica gebruikt bij HF (3)*