

Farmacotherapeutische aanpak van patiënten met chronisch hartfalen

Multidisciplinaire samenwerking optimaliseert de behandeling

Auteurs

- › **Sara Desmaele** is apotheker en verbonden aan de Koninklijke Apothekersvereniging van Antwerpen (KAVA);
- › **Silas Rydant** is apotheker en verbonden aan de Koninklijke Apothekersvereniging van Antwerpen (KAVA), de Vrije Universiteit Brussel en UAntwerpen;
- › **Miek Smeets** is verbonden aan het Academisch Centrum Voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven.

Inleiding

De prevalentie van hartfalen stijgt met de leeftijd, van 1% in de leeftijdscategorie <55 jaar tot meer dan 10% bij 70-plussers. Dat is vermoedelijk een onderschatting, want sommige studies schatten dat ongeveer 50% van de patiënten met hartfalen niet met een hartfalendiagnose geregistreerd staat.

Patiënten met hartfalen én een normale fysieke activiteit (zonder beperkingen) horen bij NYHA-klasse 1. Wie lichte beperkingen (overdreven kortademigheid, vermoeidheid of hartkloppingen) ervaart bij fysieke activiteit, maar comfortabel is in rust, behoort tot klasse 2. Duidelijke beperkingen bij zelfs lichte inspanningen, maar comfortabel in rust, wijzen op klasse 3. Klasse 4 omschrijft patiënten met hartfalen die al bij (zeer) lichte inspanningen klachten ervaren en zelfs in rust kunnen klachten aanwezig zijn.

De ejectiefractie deelt hartfalen onder in drie categorieën: hartfalen met bewaarde ejectiefractie (preserved EF – HFpEF – EF \geq 50%), met licht verminderde EF (mildly reduced EF – HFmrEF – EF: 41-49%) en hartfalen met verminderde ejectiefractie (reduced EF – HFrEF – EF \leq 40%), meestal veroorzaakt door hartspierschade. Gehospitaliseerde patiënten met chronisch hartfalen blijken in 50 tot 60% van de gevallen een verminderde ejectiefractie te hebben. In de eerste lijn ligt dit lager, vermoedelijk rond de 20%.

Dit artikel focust op de farmacologische aanpak van patiënten met hartfalen én een verminderde ejectiefractie (HF_rEF).

Casus: Jef, 78 jaar, hartfalen en verminderde ejectiefractie

Jef, een 78-jarige man, lijdt aan HF_rEF met een ejectiefractie van 29%. Volgende geneesmiddelen werden voorgeschreven:

Geneesmiddel	Klasse	Dosering per dag
Bisoprolol	Bètablokker	5 mg
Furosemide	Lisdiureticum	40 mg
Spirolacton	Kaliumsparend diureticum	25 mg
Enalapril	ACE-inhibitor	20 mg
Empagliflozine	SGLT2-inhibitor	10 mg
Lormetazepam	Benzodiazepine	2 mg
Pantoprazol	Protonpompinhibitor	40 mg
Simvastatine	Statine	40 mg
Ibuprofen	NSAID	op indicatie
Sildenafil	Fosfodiësterase type 5-inhibitor	op indicatie

Vermijd resistentie tegen lisdiuretica

Jef vindt het lastig om furosemide in te nemen omdat hij na inname heel frequent moet plassen en zo moeilijk aan activiteiten kan deelnemen.

Therapietrouw is belangrijk om resistentie tegen lisdiuretica te vermijden. Diureticaresistentie wordt gedefinieerd als het falen van decongestie ondanks een adequate dosering van het diureticum en is gerelateerd met slechtere prognose tijdens hospitalisaties, langere opnames en een verhoogde mortaliteit.

Resistentie is het gevolg van functionele adaptatie van de distale tubulus (waardoor er meer natrium heropgenomen zal worden) en zal vooral optreden als er frequent schommelingen in dosis zijn. Indien resistentie optreedt, kan het nuttig zijn om over te schakelen naar de combinatie van een lisdiureticum met een thiazide.

Furosemide wordt nuchter ingenomen omwille van de variabele kinetiek (vooral in de resorptiefase). Dit geldt niet voor



de andere (lis)diuretica. Lisdiuretica vertonen een hoger maximaal natriuretisch effect en een grotere klaring van vrij water ten opzichte van de thiazidediuretica. Hierdoor zal het diuretisch effect blijven aanhouden, in tegenstelling tot de thiazidediuretica, waarbij het diuretisch effect spontaan verdwijnt na een paar weken (het antihypertensief effect van de thiazidediuretica blijft wel behouden).

Dosering

Furosemide wordt opgestart met een dosis van 20-40 mg per dag om te komen tot een onderhoudsdosis van 40-240 mg. Een gedecompenseerde patiënt krijgt de startdosis of een dubbele onderhoudsdosis. Bij onvoldoende respons na drie dagen kan de dosis opnieuw verdubbeld worden.

De dosis furosemide is heel individueel bepaald en kan variëren doorheen de tijd, afhankelijk van hoe sterk de vochtretentie is. De ideale dosering is de laagste dosis met behoud van stabiel hartfalen en drooggewicht. Na een periode van decompensatie kan worden getracht om voorzichtig af te bouwen (tot stop) met nauwe opvolging van gewicht en symptomen.

Een alternatief voor furosemide is bumetanide of torasemide. Het therapeutisch effect van 40 mg furosemide komt overeen met 1 mg bumetanide of 10 mg torasemide.

Verhoog langzaam bètablokkers

Bij bètablokkers is het therapeutisch effect dosisafhankelijk. Daarom is het belangrijk om de dosis langzaam te verhogen tot de streefdosis (te vinden bij elk geneesmiddel op www.bcfi.be), zelfs wanneer de patiënt stabiel is.

Dosering

Niet alle bètablokkers hebben een aangetoond effect bij patiënten met hartfalen. Eerste keuze zijn: bisoprolol, carvedilol, metoprololsuccinaat en nebivolol.

Bij bisoprolol is de startdosis 1,25 mg eenmaal daags gedurende één week. Na een week kan de dosis opgedreven worden in stapjes van 1,25 mg/keer op geleide van pols en bloeddruk.

Uiteindelijk komt Jef uit op een dagdosis van 5 mg bisoprolol, met een optimale hartslag van 60/min.

Let op voor hypotensie

Hypotensie is een veelvoorkomend gevolg van de behandeling van hartfalen. Dit kan het risico op vallen verhogen.

Net als bij bètablokkers is het effect van ACE-inhibitoren dosisafhankelijk. Wel is het zo dat alle ACE-inhibitoren een gelijkaardig gunstig effect hebben. Hoe hoger de dosis van ACE-inhibitoren en bètablokkers, hoe groter het gunstig effect op hospitalisatie en overlijden.

Een mogelijk gevolg van die zo hoog mogelijke dosissen van hartfalenmedicatie is een (te) lage bloeddruk. Zolang de patiënt daarvan geen klachten heeft, is dit geen probleem.

Wat is bekend?

- › Patiënten met chronisch hartfalen én een verminderde ejectiefractie worden behandeld met een combinatie van ACE-inhibitor, bètablokker en kaliumsparend diureticum. Bij volume-overload wordt een (lis)diureticum opgestart.
- › Patiënten met hartfalen kunnen laagdrempelig terecht bij hun huisarts.

Wat is nieuw?

- › SGLT2-inhibitoren zijn geïndiceerd voor alle patiënten met chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie (<40%).
- › Patiënten met chronisch hartfalen kunnen terecht bij de huisarts en huisapotheker.
- › Het EMA keurde Vericiguat (Verquvo®) goed als onderdeel van een 'compassionate use'-programma voor hoogrisicopatiënten met hartfalen.

Figuren 1, 2 en 3 illustreren het praktische gebruik van ACE-inhibitoren, bètablokkers en diuretica.

Jef komt uit op 20 mg enalapril per dag en heeft daarbij een bloeddruk (zelfmeting in de namiddag) van 100/60 mmHg zonder dat hij hier last van heeft.

Houd kalium op peil

Jef neemt verschillende geneesmiddelen die invloed hebben op de kaliumspiegel. Enalapril, spironolacton en ibuprofen kunnen kalium in het serum verhogen, terwijl furosemide die verlaagt.

Twee weken na de start van de behandeling en bij een dosisverandering wordt de nierfunctie en het kalium- en natriumgehalte in het serum gecontroleerd. Het eerste jaar van de behandeling is het aangewezen om na drie en zes maanden controles van de nierfunctie en een ionogram te doen.

Indien de patiënt stabiel is, kan dit nadien jaarlijks gebeuren. Vaker controleren is aangewezen bij suggestieve symptomen van hyperkaliëmie (zwak gevoel, lusteloos, verward, tintelingen en onregelmatige hartslag), bij ernstige nierfunctiestoornis (eGFR<30 ml/min/1,73 µm²), bij patiënten met elektrolytenafwijkingen in de voorgeschiedenis en bij



mogelijk uitlokkende gebeurtenissen (diarree, hittegolf, dehydratatie door ziekte,...).

Jef heeft een licht gedaalde nierfunctie (eGFR= 56 ml/min) en een kalium van 5,6 mmol/l, hij heeft geen symptomen die suggestief zijn voor hyperkaliëmie. Een controle na drie maanden wordt gepland, maar voorlopig zijn aanpassingen van de medicatie niet nodig.

Zoek alternatieven voor ontstekingsremmers

NSAID's remmen de synthese van renale prostaglandines, waardoor de perfusiedruk in de nieren daalt, wat leidt tot water- en zoutretentie. Daarnaast interageren ze ook met RAAS-remmers, met als gevolg een verminderde bloeddorstrooming in de nieren wat uiteindelijk uitmondt in een achteruitgang van de nierfunctie. Ten slotte verminderen NSAID's het diuretisch effect van lisdiuretica, wat kan leiden tot vochtophoping en verergering van hartfalen.

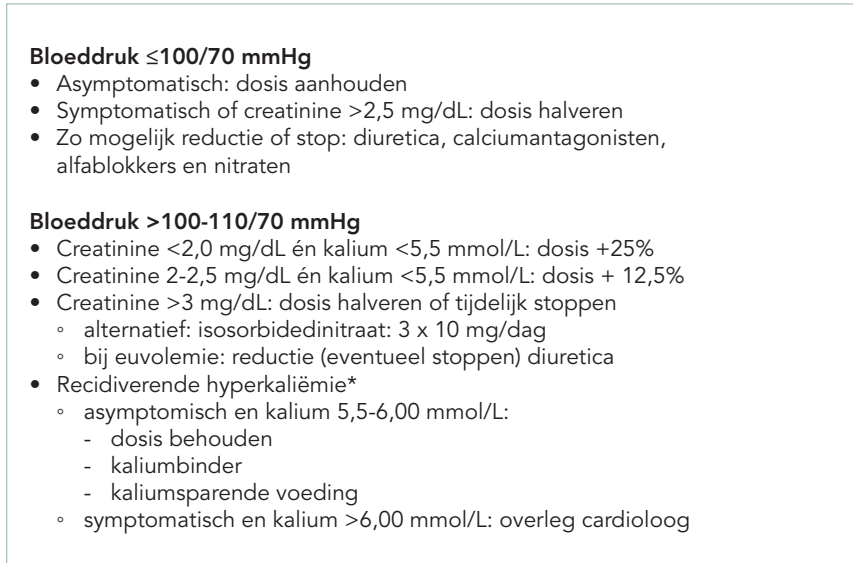
Indien echt noodzakelijk, vormen naproxen 500 mg/dag of ibuprofen 1,2 g/dag de meest veilige oplossing. Ook hier is het belangrijk om na twee weken de kaliumspiegel na te gaan. Opioiden kunnen een alternatief zijn bij ernstige pijnen of in een palliatieve setting.

Jef heeft regelmatig last van kniepijn. Hij neemt hiervoor wel eens ibuprofen. Zijn apotheker heeft hem erop gewezen dat dit, gezien zijn hartprobleem, geen goed idee is. In overleg met de huisarts wordt in eerste instantie paracetamol 1 g (geen bruistabletten!) en lokaal een NSAID-gel aanbevolen. Indien dit niet volstaat, kan een combinatiepreparaat van paracetamol met een lage dosis tramadol overwogen worden.

Wat kan de patiënt zelf doen?

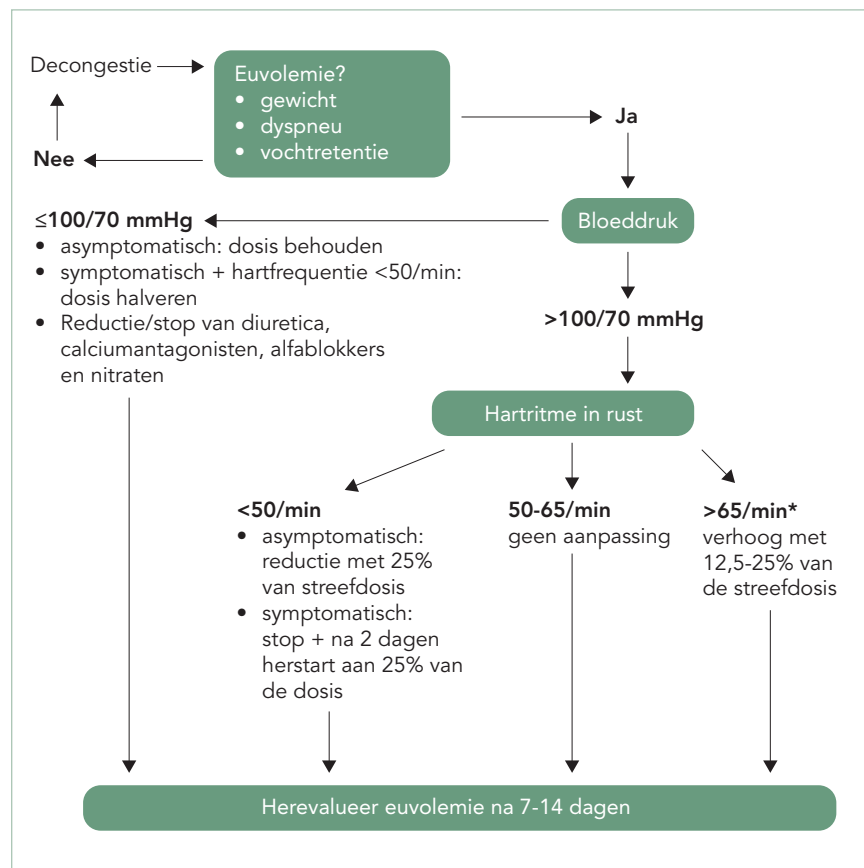
Zelfmonitoring bij patiënten met hartfalen bestaat uit gewichtscontrole en bloeddrukcontrole. Gewichtscontrole

Figuur 1: Gebruik van ACE-inhibitoren bij de bloeddrukregeling van patiënten met HFrEF: hartfalen met verminderde ejectiefractie (gebaseerd op figuur van www.hartfalen.be).



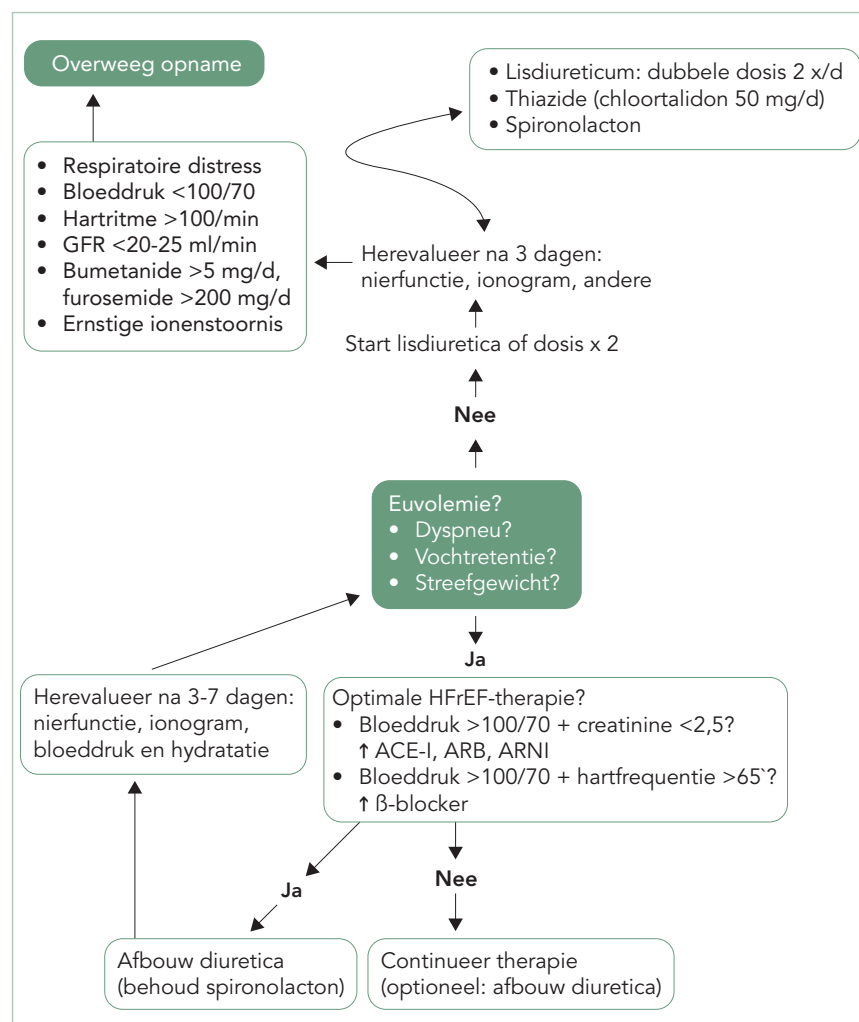
*Bloed in het labo laten prikken om pseudohyperkaliëmie door transport te vermijden.

Figuur 2: Gebruik van bètablokkers bij patiënten met HFrEF: hartfalen met verminderde ejectiefractie (gebaseerd op figuur op www.hartfalen.be).



* Nog geen bètablokker opgestart: start met 12,5-25% van de streefdosis. Indien reeds streefdosis bereikt, vraag advies van cardioloog.

Figuur 3: Gebruik van diuretica bij patiënten met HF_{rEF}: hartfalen met verminderde ejectiefraction (gebaseerd op figuur op www.hartfalen.be).



omvat het dagelijks wegen, bij het opstaan, na plassen en voor het ontbijt. Snelle gewichtstoename (>2 kg in drie dagen) kan wijzen op verergering van hartfalen. Op basis van dagelijkse gewichtscontroles kan de patiënt/man-telzorger of de thuisverpleegkundige de dosis lisdiuretica zelf aanpassen. Dagelijks de bloeddruk meten omvat het volgende: op hetzelfde tijdstip van de dag meten aan dezelfde arm, in zittende houding, en de metingen bijhouden.

Leefstijlaanpassingen

Verder is het aanbevolen om geen zout toe te voegen bij de bereiding van voeding en zo weinig mogelijk bewerkte of kant-en-klare maaltijden te gebruiken. Vochtintname van maximaal 1 tot 1,5 liter water per dag wordt aanbevolen. Rookstop is aan de orde. Regelmatig bewegen is aanbevolen voor elke patiënt met hartfalen en dit binnen de eigen mogelijkheden gedurende minstens 30 minuten/dag. Dit kan onder begeleiding van een kinesitherapeut binnen het kader van een cardiaal revalidatieprogramma.

Seksuele activiteit kan worden gezien als een lichte inspanning, dit vormt echter geen probleem bij patiënten met een voldoende gestabiliseerd hartfalen. Het gebruik van sildenafil vormt geen contra-indicatie voor mannen met hartfalen, behalve wanneer ze ook een nitraat gebruiken. Hoewel recente gegevens geruststellend zijn, wordt veiligheids-halve een interval van 24 uur tussen sildenafil en nitroglycerine aangeraden.

Jef heeft stabiel hartfalen en wil seksueel actief blijven. Zijn algemene cardiovasculaire toestand zorgt voor erectieproblemen. De huisarts heeft zijn nitroglycerinegebruik bevestigd – Jef blijkt deze medicatie niet in te nemen – en hem sildenafil voorgeschreven.

Hoe een lokaal MFO organiseren?

MFO of 'Medisch-Farmaceutisch Overleg' is een gestructureerd lokaal overleg tussen artsen en apothekers (gemeente, LOK, kring...). Hierbij wordt de samenwerking gestimuleerd met als doel de zorg voor de patiënt te verbeteren.

Voor de organisatie van dit overleg is financiële ondersteuning voorzien door het Riziv (tot 2500 euro).

Om het MFO-project inhoudelijk in goede banen te leiden is ondersteunend materiaal beschikbaar, zoals presentaties, casussen en een bundel met achtergrondinformatie. Het is ook aangeraden om met een externe, getrainde moderator te werken.

Meer informatie: www.medischfarmaceutischoverleg.be of contacteer gert.merckx@domusmedica.be

Samenwerking tussen huisarts en apotheker

De huisapotheker van Jef bewaakt, samen met de huisarts, de therapietrouw en mogelijke interacties, vooral bij het gebruik van medicatie zonder

voorschrift. In de apotheek is steeds een actueel medicatieschema beschikbaar. Bovendien heeft Jef via zijn huisapotheek steeds een laagdrempelig aanspreekpunt voor al zijn medicatiegerelateerde vragen en bezorgdheden.

De samenwerking huisarts-huisapotheker verloopt op heel wat plaatsen ad hoc en vrijblijvend. Door het organiseren van een Medisch-Farmaceutisch Overleg (MFO) kan op lokaal vlak de samenwerking tussen huisarts en apotheker meer structureel uitgebouwd worden.

Besluit

Patiënten met chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractione dienen altijd behandeld te worden met de combinatie bètablokker, ACE-inhibitor, kaliumsparend diureticum en SGLT2-inhibitor. In geval van vochtretentie moet ook een (lis)diureticum opgestart worden, waarbij wordt gestreefd naar euvolemie op een zo laag mogelijke dosis. Aandachtspunten zijn therapietrouw, opvolgen van de kaliumspiegel, vermijden van NSAID's en optitratie van de dosis bètablokker, ACE-inhibitor en kaliumsparend diureticum.

Daarnaast dienen deze patiënten ook aan gewichts- en bloeddrukcontrole te doen en zijn een aantal leefstijlaanpassingen aanbevolen.

Ten slotte kan de samenwerking tussen huisarts en huisapotheker de opvolging en zorg van patiënten met chronisch hartfalen verbeteren. Deze samenwerking kan structureel uitgebouwd worden via een Medisch Farmaceutisch Overleg. ←

- › Desmaele S, Rydant S, Smeets M. Farmacotherapeutische aanpak van patiënten met chronisch hartfalen: multidisciplinaire samenwerking optimaliseert de behandeling. *Huisarts Nu* 2023;52:28-32.
- › Correspondentie: sara.desmaele@meduplace.be

Aanbevolen literatuur

- › McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-726.
- › Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie; 2022. <https://www.bcfi.be>
- › Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98.
- › Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in patients with

Nieuwe geneesmiddelen voor patiënten met chronisch hartfalen

Empagliflozine en dapagliflozine zijn inhibitoren van de natriumglucose-cotransporter 2 (SGLT2) ter hoogte van de nieren en veroorzaken onder andere een verhoogde glucosurie en diurese. Empagliflozine en dapagliflozine kunnen worden aangewend bij patiënten met diabetes, maar hebben ook een gunstig effect bij hartfalen. Recent werden de SGLT2-inhibitoren toegevoegd aan de ESC-richtlijnen voor de behandeling van HFrEF.

- ✓ Aanbevolen dosis bij hartfalen: 10 mg eenmaal daags.
- ✓ Onafhankelijk van de maaltijd innemen.
- ✓ Veroorzaakt polyurie: 's morgens innemen.
- ✓ Interactie met lisdiuretica: risico op orthostatische hypotensie dus aandacht voor duizeligheid en valrisico.
- ✓ Risico op niet-recidiverende schimmelinfecties, maar eenvoudig te behandelen.

Vericiguat is een guanyl cyclase stimulator en zal een verbetering van de cyclisch GMP pathway veroorzaken, wat op zijn beurt leidt tot een stijging van het stikstofmonoxidegehalte. Daarnaast ontstaat ook een verhoogde gevoeligheid van oplosbaar guanylaat cyclase aan endogeen stikstofmonoxide.

- ✓ Add-on therapie voor patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen (NYHA-klasse II-III-IV) met een ejectiefractione <45% en een recente hospitalisatie of nood aan intraveneus gebruik van diuretica.
- ✓ Startdosis: 2,5 mg, 1x/dag oraal. Deze dosis dient om de twee weken verdubbeld te worden tot een dosis van 10 mg/dag.
- ✓ Belangrijkste bijwerking: optreden van hypotensie.

Voor de terugbetalingscriteria wordt verwezen naar de website van het Riziv (www.riziv.fgov.be).

heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-93.

- › Smeets M, Vaes B, Aertgeerts B, Raat W, Penders J, Vercammen J, et al. Impact of an extended audit on identifying heart failure patients in general practice: baseline results of the OSCAR-HF pilot study. *ESC Heart Fail* 2020;7:3950-61.
- › Ghent Older People's Prescriptions community Pharmacy Screening (GheOP³S)-tool VERSIE 2. Gent: Universiteit Gent – Eenheid Farmaceutische Zorg; 2022. https://www.ugent.be/fw/nl/onderzoek/bioanalyse/farmzorg/tools/gheop3s-tool-versie-2/gheop3s-tool_update_nl/view.