

CHRONISCH HARTFALEN

Gevalideerd door CEBAM in september 2011

AUTEURS

P. VAN ROYEN, S. BOULANGER, P. CHEVALIER, G. DEKEULENAER,
M. GOOSSENS, P. KOECK, M. VANHALEWYN, P. VAN DEN HEUVEL

INLEIDING	S158
KLINISCHE VRAGEN	S159
BEGRIPPEN, TERMEN EN DEFINITIES	S159
AANBEVELING	S160
Diagnose en oppuntstelling	S160
Behandeling van chronisch hartfalen	S163
Multidisciplinaire revalidatie en follow-up	S168
Palliatieve aspecten	S169
KERNBOODSCHAPPEN	S171
GRADEN VAN AANBEVELING (GRADE)	S172
RANDVOORWAARDEN	S172
RESEARCHAGENDA	S172
ECONOMISCHE OVERWEGINGEN	S172
TOETSELEMENTEN	S173
ICPC-CODES	S173
TOTSTANDKOMING	S173
NOTEN	S175
STAPPENPLAN VOOR DE DIAGNOSTIEK VAN CHRONISCH HARTFALEN	S186

CHRONISCH HARTFALEN

Gevalideerd door CEBAM in september 2011

P. VAN ROYEN, S. BOULANGER, P. CHEVALIER, G. DEKEULENAER,
M. GOOSSENS, P. KOECK, M. VANHALEWYN, P. VAN DEN HEUVEL

OMSCHRIJVING

Van Royen P, Boulanger S, Chevalier P, Dekeulenaer G, Goossens M, Koeck P, Vanhalewyn M, Van den Heuvel P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Chronisch hartfalen. Huisarts Nu 2011;40:S158-S186.

AUTEURS

P. Van Royen, huisarts, verbonden aan de Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Universiteit Antwerpen en aan de Commissie Aanbevelingen, Domus Medica;

S. Boulanger, huisarts, verbonden aan de Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG);

P. Chevalier, huisarts, verbonden aan de Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG);

G. Dekeulenaer, cardioloog, verbonden aan ZNA Middelheim Antwerpen en aan het Departement Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Antwerpen;

M. Goossens, projectmedewerker aanbevelingen;

P. Koeck, huisarts, verbonden aan de Commissie Aanbevelingen, Domus Medica;

M. Vanhalewyn, huisarts, verbonden aan de Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG);

P. Van den Heuvel, cardioloog, verbonden aan ZNA Middelheim, Antwerpen.

INBRENG VAN DE PATIËNT EN AFWEGING DOOR DE HUISARTS

Aanbevelingen voor goede medische praktijk zijn richtinggevend als ondersteuning en houvast bij het nemen van diagnostische of therapeutische beslissingen in de huisartsgeneeskunde. Zij vatten voor de huisarts samen wat voor de gemiddelde patiënt wetenschappelijk gezien het beste beleid is. Daarnaast is er de agenda van de patiënt, die een gelijkwaardige partner is bij het nemen van beslissingen. Daarom verheldert de huisarts de vraag van de patiënt door een gepaste communicatie en geeft informatie over alle aspecten van de mogelijke beleidsopties. Het kan dus voorkomen dat de huisarts en patiënt samen verantwoord en beredeneerd een andere beste keuze maken. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de aanbevelingen aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld.

INLEIDING

Motivatie voor de aanbeveling

Hartfalen is een vrij frequent voorkomende pathologie. De prevalentie van hartfalen neemt sterk toe vanaf 75 jaar. Tussen 70 en 80 jaar ligt de prevalentie van hartfalen tussen 10 en 20%¹.

De jaarlijkse incidentie van hartfalen in de Belgische populatie bedraagt 194 per 100 000 inwoners (95%-BI: 172-218)². De mediane leeftijd bij diagnose is 79 jaar (bij vrouwen 82 jaar en bij mannen 76 jaar). De jaarlijkse incidentie van hartfalen bij 50-plussers bedraagt 502 per 100 000 inwoners (95%-BI: 444-565), zonder significant verschil tussen mannen en vrouwen. Zes maanden na de diagnose is de mortaliteit 19% en na een jaar 26%.

In jongere leeftijdsgroepen komt hartfalen vaker voor bij mannen dan bij vrouwen, vanwege de hogere incidentie van coronaire hartziekten bij mannen (de Rotterdamstudie)³.

Momenteel gaat 1 à 2% van het budget van de gezondheidszorg naar de zorg voor chronisch hartfalen. Twee derde ervan wordt gependend aan hospitalisaties voor hartfalen. Dit benadrukt het belang van optimale zorg zodat de patiënt zo lang mogelijk kan thuisblijven. Hartfalen is een chronische pathologie en het aantal herhospitalisaties na een eerste ziekenhuisverblijf is bijzonder hoog⁴. Deze ziekte vormt voor de gezondheidszorg dus niet alleen een medische, maar ook een economische uitdaging.

Doel van de aanbeveling

Het doel van deze aanbeveling is de huisarts te begeleiden in het herkennen, diagnosticeren, behandelen en opvolgen van volwassen patiënten met chronisch hartfalen. We geven ook aanbevelingen i.v.m. multidisciplinaire revalidatie en de palliatieve zorgcontext op maat van de patiënt met chronisch hartfalen.

Disclaimer Het opstellen van dit document is een werk van lange adem geweest waaraan de uiterste zorg is besteed. Desondanks kan Domus Medica u geen perfect resultaat garanderen, en is Domus Medica, behalve in geval van bedrog of opzettelijke fout, niet (mede)aansprakelijk voor eventuele onvolledigheden of onjuistheden, noch voor eventuele schade, overlast of ongemakken van welke aard dan ook die het gevolg zouden zijn van het gebruik, op welke wijze dan ook, van dit document. Domus Medica is evenmin (mede)aansprakelijk voor op dit document en/of de daarin opgenomen informatie gebaseerde beslissingen, handelingen of nalatigheden. Dit document heeft enkel een informatieve waarde. Aan de inhoud ervan kunnen bijgevolg op geen enkele wijze rechten of plichten ontleend worden. Dit document mag evenmin worden gezien als een vervanging van een professioneel oordeel door iemand met de daartoe vereiste kwalificaties, kennis en bekwaamheid. Incorrecte gegevens of tekortkomingen geven geen recht op een financiële compensatie. De vermelding van bepaalde rechtspersonen of producten betekent geenszins dat deze worden aanbevolen boven andere gelijkaardige bedrijven of producten. Indien verwezen wordt naar informatie verspreid door een derde, is Domus Medica niet aansprakelijk voor de informatie verspreid door deze derde. De volledige inhoud van dit document wordt beheerst door het Belgische recht en kan enkel aan de bevoegdheid van de Belgische rechtbanken worden onderworpen.

Onderstaande onderwerpen vallen buiten het bestek van deze aanbeveling:

- de aanpak van acuut hartfalen;
- de behandeling van chronisch hartfalen door middel van devices (cardiale resynchronisatietherapie, al dan niet met defibrillator: CRT-P of CRT-D).

Patiëntenpopulatie en setting

Deze aanbeveling is van toepassing op volwassen patiënten met gediagnosticeerd hartfalen of bij wie hartfalen wordt vermoed.

KLINISCHE VRAGEN

De aanbeveling wil een antwoord geven op de volgende klinische vragen:

Diagnose en oppuntstelling

- Bij wie en bij welke risicofactoren spoort de huisarts hartfalen op?
- Hoe kan de huisarts patiënten met hartfalen herkennen?
- Wat vraagt de huisarts tijdens de anamnese na bij patiënten met risico op hartfalen?
- Wat is de waarde van symptomen en tekenen in de diagnostiek van hartfalen?
- Welke onderzoeken zijn aanbevolen om hartfalen te bevestigen of uit te sluiten?
- Wat zijn de differentiaaldiagnosen van hartfalen?

Behandeling van chronisch hartfalen

- Uit wat bestaat de niet-medicamenteuze behandeling bij chronisch hartfalen?
- Uit wat bestaat de medicamenteuze behandeling bij chronisch hartfalen?
- Welke medicatie/ kruiden (preparaten) zijn tegenaangevozen bij chronisch hartfalen?

Multidisciplinaire revalidatie en follow-up

- Welke follow-up biedt de huisarts bij chronisch hartfalen?
- Wanneer verwijst de huisarts naar de cardioloog (buiten de diagnostiek) of hospitaliseert hij een patiënt?
- Welke multidisciplinaire aanpak is effectief?
- Welke revalidatieprogramma's zijn zinvol bij chronisch hartfalen?

Palliatieve aspecten

- Wat is specifiek aan palliatieve zorgen bij hartfalen?
- Hoe de palliatieve zorg bij hartfalen organiseren?

BEGRIPPEN, TERMEN EN DEFINITIES

Hartfalen

Hartfalen wordt gedefinieerd als een klinisch syndroom gekenmerkt door drie elementen⁵:

- symptomen van hartfalen: dyspneu in rust of bij inspanning, vermoeidheid, enkelzwellings;
- tekenen van hartfalen: tachycardie, tachypneu, crepitaties, pleurale effusie, gestegen centraalveneuze druk (CVD),

perifere oedemen, hepatomegalie, derde harttoon, hartgeruis, gestegen natriuretische peptiden;

- via beeldvorming verkregen bewijs van een structurele of functionele abnormaliteit van het hart in rust: cardiomegalie, abnormaliteit op echocardiografie.

Hartfalen met bewaarde ejectiefractie en hartfalen met gedaalde ejectiefractie

Bij hartfalen is er sprake van weefselcongestie en/of weefselhypoperfusie veroorzaakt door stoornissen in de lediging ('systole') of de vulling ('diastole') van het hart.

Overeenkomstig een internationale consensus en de internationale literatuur, verlaat men tegenwoordig de termen systolisch en diastolisch hartfalen en hanteert men in de praktijk de opdeling in respectievelijk 'hartfalen met gedaalde ejectiefractie' (EF <50%) en 'hartfalen met bewaarde ejectiefractie' (EF >50%)⁶. Dit onderscheid is belangrijk omdat dit de therapiekeuze bepaalt. Beide afwijkingen komen vaak samen voor.

Hartfalen met bewaarde ejectiefractie komt vooral voor in de oudere populatie met hartfalen. Ongeveer de helft van de patiënten met hartfalen lijdt volgens de literatuur aan hartfalen met bewaarde ejectiefractie⁷. Vooral in de oudere populatie is deze vorm van hartfalen terug te vinden (ongeveer 10% van de 80-jarigen lijdt eraan). Deze patiënten hebben een lagere mortaliteit dan patiënten met hartfalen met gedaalde ejectiefractie, maar de mortaliteit ligt nog steeds viermaal hoger dan in de gewone populatie⁸.

Asymptomatische linkerventrikeldisfunctie

Hartfalen moet worden onderscheiden van asymptomatische linkerventrikeldisfunctie, die een subklinische voorloper is van hartfalen. Zo kunnen patiënten na een hartinfarct linkerventrikeldisfunctie vertonen, zonder tekenen of symptomen van hartfalen.

Echocardiografie

Onder echocardiografie worden verschillende ultrasone hartonderzoeken begrepen: pulserende en continue golf Doppler, kleuren Doppler en Tissue Doppler Imaging (TDI). Echocardiografie wordt in alle recente richtlijnen beschreven als het meest nuttige diagnostische onderzoek om patiënten met hartfalen te evalueren. Hiermee kan worden nagegaan of de linkerventrikejectiefractie bewaard of gedaald is, of de structuur van het linkerventrikel normaal of abnormaal is, en of andere structurele afwijkingen aanwezig zijn (klep, pericard, ventrikel).

Natriuretische peptiden

Natriuretische peptiden worden aangemaakt in het hart en komen bij toenemende wandspanning in de bloedsomloop terecht. In de klinische praktijk worden natriuretische peptiden (BNP en NTproBNP) gebruikt in de diagnostiek van hartfalen. De waarde van de bepaling van natriuretische peptiden, die in België nog steeds niet wordt terugbetaald, werd in onderzoek gevalideerd (zie verder).

BNP

BNP staat voor brain natriuretic peptide en werd voor het eerst in varkenshersenen geïdentificeerd.

ROC (receiver operating characteristic)

De ROC-curve is een grafiek die het vermogen van een test om een onderscheid te maken tussen gezonde en zieke personen weergeeft⁹. In een ROC-curve wordt bij verschillende afkapwaarden de sensitiviteit van de test (terecht-positieven) op de y-as uitgezet tegen de fout-positieven (1-specificiteit) op de x-as. De meest optimale afkapwaarde ligt in de linkerbovenhoek van de curve (hoge proportie terecht-positieven en lage proportie fout-positieven). Een ROC-curve kan ook worden gebruikt om verschillende diagnostische tests onderling te vergelijken (bijvoorbeeld in een meta-analyse).

AUC (area under curve)

De 'area under the curve' of AUC geeft aan hoe accuraat een test is: 1 is een perfecte test, die alle zieken kan identificeren zonder fout-positieven en 0,5 is een waardeloze test, die evenveel terecht-positieven als fout-positieven detecteert¹⁰.

The New York Heart Association Classification (NYHA-klassen)

De ernst van de symptomen van hartfalen kunnen aan de hand van scores beoordeeld worden. De meest gebruikte score in België voor hartfalen is die van de New York Heart Association (NYHA)¹¹. De NYHA-klassen kunnen nuttig zijn om de behandeling aan te sturen.

NYHA I	Geen beperking van het inspanningsvermogen: normale lichamelijke activiteit veroorzaakt geen overmatige vermoeidheid, palpitations of dyspneu.
NYHA II	Enige beperking van het inspanningsvermogen: in rust zijn er geen klachten, maar normale lichamelijke inspanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpitations of dyspneu.
NYHA III	Ernstige beperking van het inspanningsvermogen: in rust zijn er geen of weinig klachten, maar lichte lichamelijke inspanning veroorzaakt overmatige vermoeidheid, palpitations of dyspneu.
NYHA IV	Geen enkele lichamelijke inspanning mogelijk zonder klachten: ook in rust zijn er klachten.

AANBEVELING

Diagnose en opuntstelling

De diagnostiek van hartfalen heeft als doel om:

- argumenten op te sporen om de diagnose van hartfalen te kunnen stellen (symptomen, tekenen) en de ernst van hartfalen te kunnen bepalen (NYHA);
- de mogelijke oorzaak van hartfalen op te sporen;
- andere aandoeningen uit te sluiten.

Bij wie en bij welke risicofactoren spoort de huisarts hartfalen op?

Aanbeveling

- Wees alert voor het ontstaan van hartfalen bij patiënten met hypertensie, diabetes, myocardinfarct in de voorgeschiedenis en asymptomatische linkerventrikel systolische disfunctie (Grade 1A).
- Ook andere risicofactoren zijn van belang in het ontstaan van hartfalen en kunnen de huisarts doen besluiten om hartfalen op te sporen (actieve case-finding) (Grade 1B).

Er bestaat veel wetenschappelijk bewijs over de gunstige effecten van leefstijlaanpassingen en behandeling op de progressie van hartfalen, evenals op de mortaliteit en morbiditeit¹².

Het is dus aangewezen om hartfalen in een vroeg stadium op te sporen. Hierbij kan het helpen om de oorzaken en risicofactoren van hartfalen te kennen, die talrijk zijn en vaak nauw samenhangen (tabel 1).

Uit bevolkingsonderzoek blijkt dat men vooral bij patiënten met hypertensie, diabetes, myocardinfarct in de voorgeschiedenis en met asymptomatische linkerventrikel systolische disfunctie alert moet zijn op het ontstaan van hartfalen^{13,14}.

Bij vergelijking van de risicofactoren gaan vooral coronair lijden en diabetes gepaard met het grootste risico op ontwikkeling van hartfalen (hoogste odds ratio's)¹⁵. Nochtans zijn hypertensie en coronair lijden verantwoordelijk voor de grootste incidentie van hartfalen op populatieniveau¹⁶.

Tabel 1: Oorzaken en risicofactoren van hartfalen¹⁷.

Coronair en/of perifere vasculair lijden ¹⁸
Myocardinfarct of cardiale ischemie ¹⁹
Aangeboren hartafwijkingen
(Cardio)myopathie
Kleplijden
Hartritmestoornissen ²⁰
Pericardaandoeningen
Diabetes en diabetesmedicatie (behalve metformine) ^{21,22}
Hypertensie ²³
Acuut gewrichtsreuma
Expositie aan cardiotoxische stoffen (alcohol, chemotherapie, cocaïne, medicatie bijvoorbeeld glitazone) ²⁴
'High output failure' (overmatige belasting van het hart door schildklierlijden, anemie, ziekte van Paget, beriberi, arterioveneuze fistels, feochromocytoom, waardoor hartfalen uitgelokt kan worden)
Hyperlipidemie
Mediastinale radiotherapie
Obesitas
Roken
Seksueel overdraagbare aandoeningen (hiv, syfilis)
Slaapapneu

Hoe kan de huisarts patiënten met hartfalen herkennen?

Aanbeveling

Denk bij klachten als inspanningsdyspneu, moeheid/ verminderde inspanningstolerantie en perifeer oedeem aan de mogelijkheid van hartfalen. Vraag bij gerezen verdenking naar orthopneu en paroxismale nachtelijke dyspneu (Grade 1C).

Dyspneu, moeheid/ verminderde inspanningstolerantie en perifeer oedeem vormen de belangrijkste klachten die op hartfalen kunnen wijzen^{25,26}. Deze klachten hebben echter een lage positief-voorspellende waarde, omdat ze ook bij vele andere aandoeningen voorkomen.

Orthopneu en paroxismale nachtelijke dyspneu zijn minder frequent voorkomende symptomen en ook zij hebben een beperkte positief-voorspellende waarde voor de diagnose van hartfalen²⁷. Andere klachten die kunnen voorkomen, maar eveneens weinig diagnostische waarde hebben, zijn nachtelijk hoesten, onverklaarde verwardheid (vooral bij ouderen) en abdominale klachten zoals abdominale opzetting, anorexia, malabsorptie en rechterhypochoonderpijn (deze klachten zijn het gevolg van ascites, hepatomegalie en stuwung in het enterisch veneus vaatbed).

De klinische diagnose van chronisch hartfalen op basis van klachten is moeilijker (meer vals-positieven) bij oudere patiënten, bij vrouwen, bij patiënten met obesitas, met symptomen van coronaire ischemie en met longziekten zoals COPD. Dat komt vooral omdat deze klachten ook dikwijls aanwezig zijn bij andere aandoeningen, wat de differentiatie nog moeilijker maakt²⁸.

Wat vraagt de huisarts tijdens de anamnese na bij patiënten met risico op hartfalen?

Aanbeveling

- Bevraag symptomen en klachten bij patiënten bij wie hartfalen wordt vermoed (Grade 1C).
- Schenk aandacht aan de risicofactoren in het ontstaan van hartfalen en ga na of er aanwijzingen zijn voor COPD (Grade 1B).

Tijdens de anamnese wordt verder gepeild naar^{29,30}:

- gedocumenteerde voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen: hypertensie, myocardinfarct, angor, coronaire vaatchirurgie, atriumfibrilleren, klepaandoeningen, perifere arteriële aandoeningen, CVA, TIA;
- aanwezigheid van cardiale klachten: thoracale pijn, palpitations;
- gedocumenteerde cardiovasculaire risicofactoren: hypertensie, diabetes mellitus, roken, overmatig alcoholgebruik, obesitas;
- medicatiegebruik: geneesmiddelen met negatief-inotroop effect (calciumantagonisten verapamil en diltiazem, antiaritmica van klasse 1), geneesmiddelen die zout- en waterretentie veroorzaken (NSAID's, corticosteroiden)³¹;

- andere veroorzakende en verergerende aandoeningen: hyper- of hypothyreoïdie, anemie, myopathie, acuut gewrichtsreuma, mediastinale bestraling, obstructief slaapapneusyndroom;
- geassocieerde chronische luchtwegaandoeningen (COPD): in aanwezigheid van COPD is de diagnose van hartfalen moeilijker te stellen, mede door overlap in klachten. De combinatie COPD en hartfalen is nochtans niet zeldzaam. Een familiale anamnese is aanbevolen om de factoren na te gaan die hartfalen kunnen bevorderen (atherosclerotische aandoeningen, plotse cardiale dood, myopathie, conductiestoornissen (pacemaker noodzakelijk), tachyarritmie, cardiomyopathie ...).

Wat is de waarde van symptomen en tekenen in de diagnostiek van hartfalen?

Aanbeveling

- Symptomen die meestal beschreven worden bij patiënten verdacht van chronisch hartfalen, zijn: dyspneu, inspanningsdyspneu, orthopneu, paroxismale nachtelijke dyspneu, hartkloppingen, moeheid, vermoeidheid. De specificiteit en sensitiviteit van elk van deze symptomen apart zijn echter onvoldoende om de diagnose van chronisch hartfalen te stellen (Grade 1C).
- Zonder comorbiditeit (die dezelfde symptomen kan veroorzaken) kan de huisarts de ernst van de symptomen van hartfalen beoordelen aan de hand van de classificatie van de New York Heart Association (NYHA) (Grade 1C).
- De tekenen van hartfalen met de hoogste specificiteit (maar met lage sensitiviteit) zijn verhoogde centraalveneuze druk, laterale versterking van de ictus cordis, aanwezigheid van crepitaties aan de basis van de longen en perifeer oedeem (Grade 1C).
- Geen enkel symptoom of teken op zich laat toe de diagnose van hartfalen te stellen of uit te sluiten. Maar een verhoogde MICE-score of suggestieve anamnese en typische symptomen, met gelijktijdige aanwezigheid van versterkte ictus cordis, longcrepitaties, derde harttoon en verhoging van de centraalveneuze druk, maken de diagnose van hartfalen meer waarschijnlijk (Grade 1C)³².

Het klinisch onderzoek omvat:

- meting en opvolging van het gewicht³³;
- bloeddrukmeting en opsporing van orthostatische hypotensie;
- polsritme;
- hartauscultatie: ritme, derde harttoon (via links laterale decubitus), galopritme, klepperuis, palpatie ictus cordis (versterkt indien buiten de midclaviculaire lijn, verbreed met >2 vingers over meer dan 1 intercostale ruimte);
- longauscultatie: al dan niet gewijzigde crepitaties door diepe ademhaling, hoesten, wheezing, ronchi, verlengd expirium;
- longpercussie: dofheid (pleurale effusie) of hypersonoriteit;
- meting centraalveneuze druk: hepatomegalie, hepatojugulaire reflux³⁴;

- nazicht op perifeer oedeem ter hoogte van de malleolus (te onderscheiden van een veneuze vaatinsufficiëntie) of van het sacrum³⁵.

Op basis van de sensitiviteit en specificiteit van de symptomen en tekenen die wijzen op chronisch hartfalen, kan men besluiten dat er geen diagnose van hartfalen kan worden gesteld op basis van deze symptomen en dat de meest specifieke (maar weinig sensitieve) tekenen voor chronisch hartfalen de volgende zijn: verhoging van de centraalveneuze druk, verplaatste ictus cordis, aanwezigheid van longcrepities en perifeer oedeem^{36,37}. Anamnese en klinisch onderzoek zijn dus onvoldoende om de diagnose van hartfalen te stellen. Andere tests moeten het vermoeden van hartfalen bevestigen.

Er bestaan verschillende scorelijsten als stratificatiemethode om patiënten te identificeren die in aanmerking komen voor verder onderzoek, waarbij de MICE-scorelijst als de meest praktische en waardevolle naar voor komt^{38,39}. MICE staat voor 'man', 'infarct', 'crepities' en 'enkeloedeem', en weegt vier verschillende klinische kenmerken: man-zijn krijgt twee punten, een voorgeschiedenis van myocardinfarct zes punten, longcrepities vijf punten en enkeloedeem drie punten. De score geeft aan of een BNP-test en/ of een echografie al dan niet zinvol zijn.

Het is klinisch niet mogelijk om een onderscheid te maken tussen hartfalen met bewaarde ejectiefractie en hartfalen met gedaalde ejectiefractie zonder technisch onderzoek (echocardiografie)⁴⁰.

Welke onderzoeken zijn aanbevolen om hartfalen te bevestigen of uit te sluiten?

Zie ook het stappenplan voor de diagnostiek van hartfalen achteraan.

Aanbeveling

- Verwijs patiënten verdacht van hartfalen (hetzij met gelijktijdig tekenen van versterkte ictus cordis, longcrepities, derde harttoon, verhoogde centraalveneuze druk, hetzij met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis) naar de cardioloog voor een echocardiografie om hartfalen te bevestigen (Grade 2C).
- Als op basis van anamnese en klinisch onderzoek de diagnose onzeker blijft, laat dan natriuretische peptiden (NP) opsporen, eventueel voorafgegaan door een ECG en RX-thorax, om hartfalen uit te sluiten (Grade 2C).
- In het kader van een meer volledige oppuntstelling is een initieel labo-onderzoek aanbevolen naar rode en witte bloedcellen, hemoglobine, hematocriet, glykemie, creatinine, kalium, natrium, TSH (thyroïdstimulerend hormoon) (Grade 1C).

Bij het gelijktijdig voorkomen van tekenen van versterkte ictus cordis, longcrepities, derde harttoon, verhoogde centraalveneuze druk of in geval van een myocardinfarct in de voorgeschiedenis, wordt de patiënt verwezen voor

echocardiografie. Een systematische echocardiografie is niet zinvol⁴¹. Een symptomatische behandeling met diuretica zonder formele diagnose (door echocardiografie) is mogelijk. Het bepalen en instellen van een therapie die de prognose van hartfalen verbetert, gebeurt steeds op basis van het echocardiografisch resultaat⁴².

Bepaling van natriuretische peptiden (NP) wordt aanbevolen om hartfalen uit te sluiten, als de diagnose onzeker blijft. De aanbevolen grenswaarden zijn weergegeven in tabel 2. De test wordt in België niet terugbetaald, ook niet in de ziekenhuissetting.

Tabel 2: Aanbevolen grenswaarden van NP-bepalingen om de diagnose hartfalen uit te sluiten/ aan te tonen⁴³.

Waarde BNP	Waarde NT-proBNP	Besluit
<100 pg/ml	<400 pg/ml	chronisch hartfalen is onwaarschijnlijk
tussen 100 en 400 pg/ml	tussen 400 en 2000 pg/ml	diagnose onzeker
>400 pg/ml	>2000 pg/ml	chronisch hartfalen is waarschijnlijk

Bij normale NP-waarden is de diagnose van chronisch hartfalen zeer onwaarschijnlijk⁴⁴. Zeer hoge waarden (in afwezigheid van andere oorzaken voor de stijging van de NP) maken de diagnose van hartfalen aannemelijk⁴⁵. NP-waarden dalen echter na de start van de symptomatische behandeling voor hartfalen, o.a. diuretica, waardoor de sensitiviteit van de test daalt⁴⁶. Er is geen significant verschil in precisie tussen de BNP-test en de NT-proBNP-test⁴⁷. NT-proBNP is wel, meer dan BNP, een cardio-renale parameter die zowel bij hartfalen als bij nierfalen stijgt. Daarom wordt aanbevolen om de bepaling van NP-waarden te koppelen aan de evaluatie van de glomerulaire filtratieratio (GFR). De bepaling van NP alleen kan niet dienen om hartfalen te bevestigen, maar is nuttig bij het uitsluiten van hartfalen en is dus een asymmetrisch argument^{48,49}.

Het uitvoeren van een ECG kan argumenten opleveren tegen de diagnose. Een patiënt met hartfalen met gedaalde ejectiefractie zal meestal geen normaal ECG-tracé vertonen (<10%)⁵⁰. De specificiteit van een afwijkende ECG is relatief zwak voor de diagnose van hartfalen (ongeveer 60%), maar de sensitiviteit bedraagt 90% bij hartfalen met gedaalde ejectiefractie. Een normaal ECG maakt de kans op hartfalen met gedaalde ejectiefractie dus klein, maar sluit hartfalen met bewaarde ejectiefractie niet uit.

NP hebben een betere sensitiviteit en hogere negatief predictieve waarden dan ECG. Daarom is de bepaling van NP een betere uitsluiter van hartfalen⁵¹.

Een RX-thorax is nuttig om tekenen die duiden op hartfalen op te sporen, maar vooral om andere (pulmonaire) oorzaken te detecteren die aanleiding geven tot de symp-

tomen⁵². Op de aanvraag moet duidelijk worden aangegeven dat bij de interpretatie aandacht moet gaan naar tekenen van hartfalen (hypervolemie, pulmonale bloedredistributie, zoals bij hartfalen wordt gezien)⁵³.

Na cardiologisch advies kunnen andere tests (isotopische ventriculografie, MRI, coronarografie) worden overwogen in het kader van een oppuntstelling of opsporing van oorzakelijke factoren van hartfalen. Een evaluatie van de longfunctie zal worden uitgevoerd bij alle patiënten bij wie hartfalen is uitgesloten en bij patiënten die, bovenop hun hartfalen, een pulmonaire comorbiditeit hebben die bijdraagt tot de dyspneu.

Wat zijn de differentiaaldiagnosen van hartfalen?

Aanbeveling

Het is belangrijk om andere diagnoses/ oorzaken uit te sluiten die (bepaalde aspecten van) hartfalen kunnen suggereren (Grade 1C):

- obesitas,
- aandoening van de thorax (long, middenrif, thoracale wand),
- veneuze vaatinsufficiëntie van de onderste ledematen,
- door medicatie veroorzaakt oedeem van de malleolus (o.a. calciuminhibitor van de dihydropyridinegroep),
- door medicatie veroorzaakte waterretentie (o.a. NSAID),
- hypoalbuminemie,
- intrinsieke nier- of leveraandoeningen,
- longembolie,
- COPD,
- depressieve en/ of angststoornissen,
- ernstige anemie of thyroïdaandoeningen.

Geen enkel symptoom suggestief voor chronisch hartfalen is specifiek voor deze aandoening en heeft dus geen waarde in de differentiaaldiagnose. De differentiaaldiagnosen uit verschillende richtlijnen (zie hierboven) berusten op klinische ervaring en niet op wetenschappelijke bewijzen. Ze worden nochtans aanbevolen als onderdeel van goede medische praktijkvoering⁵⁴.

Behandeling van chronisch hartfalen

Uit wat bestaat de niet-medicamenteuze behandeling bij chronisch hartfalen?

Aanbeveling

- Stimuleer patiënten met stabiel hartfalen tot lichaamsbeweging binnen hun mogelijkheden (Grade 1C). Er is geen evidentie dat fysieke activiteit beperkt moet worden tot bepaalde subgroepen van hartfalen (Grade 1A).
- Vraag de patiënt om zich regelmatig te wegen en in geval van een gewichtstoename van meer dan twee kilogram op drie dagen om met u contact op te nemen (Grade 1C).
- Overweeg bij patiënten met ernstige klachten van hartfalen, vooral bij hyponatriëmie, vochtrestrictie tot anderhalve à twee liter per dag⁵⁵. Bij patiënten met hartfalen met milde tot matige symptomen biedt routinematige vochtrestrictie weinig voordeel (Grade 2C).

- Adviseer zoutrestrictie (Grade 1C).
- Vraag de patiënt met hartfalen, veroorzaakt door overmatig alcoholgebruik, om geen alcohol meer te drinken (Grade 1C). In alle andere gevallen zijn een à twee eenheden alcohol per dag toegestaan (Grade 2C).
- Motiveer de patiënt, indien nodig, tot een betere therapietrouw (Grade 1A).
- Vraag de patiënt met hartfalen, indien nodig, om te stoppen met roken en raad rookstopbegeleiding aan (Grade 1C).
- Raad, indien nodig, het gebruik van drugs af (Grade 2C).
- Motiveer de patiënt met hartfalen én overgewicht of obesitas om te vermageren (Grade 1C).
- Seksuele activiteiten zijn toegelaten bij voldoende gestabiliseerd hartfalen. Geef voorlichting en begeleiding bij seksuele problemen, ook aan de partner (Grade 1C).
- Bespreek de zinvolheid van een pneumokokkenvaccinatie (Grade 2C). Een jaarlijkse griepvaccinatie is aanbevolen (Grade 1B).

Lichaamsbeweging

In de stabiele stadia van hartfalen leidt inactiviteit vaak tot progressie van de symptomen van hartfalen en tot spieratrofie, osteopenie, veneuze trombose, decubitus ... Het gunstige effect van lichaamsbeweging bij patiënten met stabiel hartfalen is meermaals aangetoond, ook bij oudere patiënten (>70 jaar)^{56,57}. Lichaamsbeweging verbetert de levenskwaliteit en vermindert de mortaliteit en het aantal ziekenhuisopnames^{58,59}. De patiënt is in het dagelijkse leven ook beter in staat om inspanningen te verrichten. Men dient wel rekening te houden met de relatieve en absolute contra-indicaties^{60,61}.

Over ideale intensiteit en vorm zijn de meningen verdeeld. Om voldoende rendement te halen wordt een trainingsfrequentie van twee à drie keer per week gedurende twaalf weken aanbevolen, gevolgd door een onderhoudsprogramma. De voorkeur gaat naar een rustig opbouwschema, aangepast aan de individuele noden en mogelijkheden van de patiënt.

Het is niet duidelijk of fysieke activiteit van patiënten met stabiel hartfalen al dan niet een onderdeel moet vormen van een gesuperviseerd trainingsprogramma (zie ook blz. 169).

Zoutrestrictie

Hoewel er weinig kwalitatieve evidentie voor bestaat, wordt zoutrestrictie in bijna alle richtlijnen aanbevolen, soms alleen bij symptomatische patiënten. De maximum aanbevolen hoeveelheid zout per dag varieert van twee tot zes gram per dag. Men moet voorzichtig zijn met zoutvervangers (dieet-zout), omdat die soms veel kalium bevatten, wat gevaarlijk kan zijn in combinatie met kaliumsparende diuretica, zwakke nierfunctie en ACE-inhibitoren⁶².

Alcohol

Acute inname van een grote hoeveelheid alcohol doet de contractiliteit van het hart afnemen en kan ritmestoornissen

uitlokken (met name atriumfibrilleren). Hartfalen kan hierdoor acuut manifest worden of plots verergeren^{63,64}.

Langdurig overmatig alcoholgebruik kan aanleiding geven tot alcoholische cardiomyopathie⁶⁵. Ook overgewicht en verminderde eetlust kunnen ontstaan, met als gevolg een tekort aan noodzakelijke voedingsstoffen zoals thiamine (vitamine B1) en magnesium, wat in een vergevorderd stadium kan bijdragen tot het ontstaan van cachexie en hartfalen⁶⁶.

Beperkt alcoholgebruik zou geen negatieve gevolgen hebben voor patiënten met hartfalen; mogelijk is er zelfs een beschermend effect, ongeacht het soort drank⁶⁷.

Therapietrouw

Slechts tussen 20 en 60% van de patiënten met hartfalen zou een goede therapietrouw aan de dag leggen⁶⁸. Vaak hebben patiënten de instructies niet goed begrepen of zijn ze de adviezen over medicatie of dieet vergeten⁶⁹.

Nochtans geeft het goed naleven van een medicamenteuze behandeling, vooral bij hartfalen, een duidelijke winst op harde uitkomstmaten zoals morbiditeit en mortaliteit⁷⁰. Daarom zijn interventies om de therapietrouw te verhogen erg zinvol⁷¹. Er worden verschillende vormen, met wisselend effect, beschreven⁷². Het is belangrijk om de patiënten goed in te lichten over de effecten, bijwerkingen en dosering van hun behandeling⁷³. Het lijkt ook aangewezen om familieleden hierin te betrekken⁷⁴.

Roken

Roken is een onafhankelijke voorspeller van mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met een verminderde linkerventrielfunctie. Roken veroorzaakt perifere vasoconstrictie bij patiënten met hartfalen en na de rookstop duurt het enige tijd voor dit negatieve effect verdwijnt^{75,76}. Stoppen met roken heeft een gunstig effect op mortaliteit en morbiditeit. Rookstopprogramma's, met of zonder hulpmiddelen, kunnen patiënten hierbij helpen^{77,78}.

Drugs

Er is weinig bekend over de effecten van druggebruik op hartfalen en de schadelijkheid hangt af van het soort middel. Er kan worden verondersteld dat adrenerg werkende middelen in ieder geval schadelijk kunnen zijn. Bij overdosering kunnen opiaten hypotensie en circulatoire shock veroorzaken⁷⁹. Van cocaïne is bekend dat het bij langdurig gebruik hartfalen kan veroorzaken⁸⁰. Ecstasy (XTC) wordt in zeldzame gevallen in verband gebracht met hartfalen⁸¹.

Seksuele activiteit

Het is bekend dat patiënten met hartfalen vaak kampen met seksuele problemen⁸². Deze kunnen het gevolg zijn van hartfalen zelf, maar ook van depressie en medicatie (onder andere bètablokkers). Ze kunnen anderzijds ook in de hand worden gewerkt door ongerustheid over de risico's van seksuele activiteit bij hartfalen. Daarom wordt bij de

begeleiding van patiënten met hartfalen en hun partner ook aandacht besteed aan de mogelijkheden en beperkingen hieromtrent. Zo nodig wordt verwezen naar een psycholoog of seksuoloog.

Seksuele activiteiten betekenen een inspanning voor het cardiovasculaire systeem, te vergelijken met wandelen of traplopen. Het is dus van belang dat patiënten eerst voldoende stabiel zijn alvorens aan seksuele activiteiten te beginnen. Patiënten in NYHA-klasse 3 en 4 lopen een licht verhoogd risico op decompensatie tijdens de seksuele activiteit. Uiteraard is dit afhankelijk van de mate van inspanning. Zo nodig wordt gekozen voor een minder inspannende vorm van seksuele activiteit⁸³. De patiënt zal symptomen als dyspneu, angina of palpities meestal herkennen, omdat ze ook optreden bij vergelijkbare lichamelijke activiteit⁸⁴.

Over de veiligheid van sildenafil bij patiënten met hartfalen is weinig bekend. Het gebruik van sildenafil wordt wel afgeraden in combinatie met nitraten, vanwege ernstige hypotensie die voorkomt, ondanks het verlagende effect op de pulmonale druk. Ook in combinatie met antihypertensiva is voorzichtigheid geboden⁸⁵.

Gewichtsverlies

Overgewicht en obesitas gaan gepaard met een hogere bloeddruk, toename van het bloedvolume en hartminuutvolume en een verhoging van de vullingsdrukken⁸⁶. Gewichtsverlies zorgt dus voor een verminderde cardiale belasting en heeft een gunstig effect op het lipideprofiel en de bloeddruk⁸⁷. Deze factoren zijn immers van belang in de preventie van coronair lijden, de belangrijkste oorzaak van hartfalen. Ook de inspanningstolerantie zal bij gewichtsverlies toenemen, wat de klachten kan verminderen. Grote gezondheidswinst is al te behalen bij een gewichtsverlies van 5-10 kg of 10% vermindering van het initiële gewicht⁸⁸. De patiënt kan met een diëtiste en een bewegingsprogramma gebaat zijn.

Voorzichtigheid is echter geboden bij patiënten met een slechte voedingstoestand⁸⁹. Cardiale cachexie is een bekend fenomeen en komt voor bij 12% van de patiënten met hartfalen⁹⁰. Of ongewenst gewichtsverlies moet worden voorkomen of behandeld (met dieet en fysieke training), staat ter discussie⁹¹. Er bestaat immers geen bewijs van enig effect op de mortaliteit of morbiditeit. Bovendien valt dit vanuit ethisch standpunt moeilijk te verdedigen, aangezien cardiale cachexie de palliatieve fase bij hartfalen inluit (*zie verder*).

Vaccinaties

Vaccinatie tegen pneumokokken is te overwegen; hartfalen is immers een risicofactor voor ernstiger verloopende pneumokokkeninfecties⁹².

Vaccinatie tegen influenza is aanbevolen; het is aangetoond dat personen met hartaandoeningen en hartinsufficiëntie hier baat bij hebben^{93,94}.

Uit wat bestaat de medicamenteuze behandeling bij chronisch hartfalen?

Aanbeveling

Bij chronisch hartfalen in een ambulante situatie is, in de mate van het mogelijke, volgende stapsgewijze medicamenteuze aanpak aangewezen:

Hartfalen met bewaarde én gedaalde ejectiefractie

1 Geef als starttherapie diuretica om de overvulde patiënt te ontwateren (*Grade 1C*). Start aan lage dosis (voorkeur voor een lisdiureticum boven thiazide, tenzij in geval van ongewenste diuresepiek) en verhoog deze totdat klinische verbetering van de vochtretentie optreedt. Overweeg toevoeging van spironolactone (zie punt 5).

Hartfalen met gedaalde ejectiefractie

- 2 Start zo vroeg mogelijk na de diuretica met een ACE-remmer die voor deze indicatie bestudeerd werd bij alle NYHA-klassen (*Grade 1A*), in lage dosis en drijf deze dosis traag op (*Grade 1C*).
- 3 Voeg een bètablokker toe (bisoprolol, carvedilol, metoprolol SR/XL of nebivolol) (*Grade 1A*) in lage dosis bij klinisch stabiele patiënten of wanneer de helft van de streefdosis (uit de studies) van de ACE-remmer bereikt is gedurende twee weken. Drijf de dosis traag op tot de streefdosis, of indien moeilijk verdragen, tot de hoogst verdragen dosis (*Grade 1C*).
- 4 Vervang de ACE-remmer door een angiotensine-2-receptorblokker (valsartan of candesartan) bij optreden van hoesten als gevolg van de ACE-remming (*Grade 1A*).
- 5 Als de combinatie ACE-remmer/bèta-blokker (of angiotensine-2-receptorblokker/ bètablokker) onvoldoende is, voeg dan in NYHA-klasse 3 en 4 voorzichtig spironolactone toe aan een dosis van 12,5 tot 50 mg/dag, behalve in geval van contra-indicaties en nierinsufficiëntie (*Grade 1A*).
- 6 Als er, ondanks de basistherapie, toch nog vochtretentie optreedt, voeg lisdiuretica en eventueel een thiazide, gemoduleerd toe (*Grade 1A*).
- 7 Voeg eventueel, in een volgende stap, digoxine toe, ook als er geen voorkamerfibrillatie is (*Grade 1A*).

Stap 1: Starten met diuretica

Het gebruik van diuretica is essentieel bij personen met hartfalen (met zowel bewaarde als gedaalde ejectiefractie) die symptomen vertonen van overvulling of vochtretentie, zoals dyspneu, enkelzwellings of longoedeem⁹⁵.

Tijdens de behandeling kan ongemak ontstaan doordat de patiënt vaker moet plassen. Het diuretisch effect begint in het eerste uur na inname en kan vier tot acht uur aanhouden; vraag de patiënt hiermee rekening te houden in het plannen van zijn activiteiten.

Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs (te kleine en heterogene studies) om uitspraken te doen over de impact van een diureticabehandeling op mortaliteit en progressie van chronisch hartfalen, maar er is wel sterke evidentie dat diuretica de symptomen verlichten, het aantal episodes van decompensatie reduceren en de inspanningstolerantie ver-

hogen⁹⁶. Het huidige gebruik van diuretica in de behandeling van chronisch hartfalen is dus te rechtvaardigen, maar voornamelijk met de bedoeling om de symptomen te controleren.

De NHG-richtlijn geeft concrete indicaties over het gebruik van diuretica als eerste stap in de behandeling van hartfalen (in afwachting van aanvullende onderzoeken en verdere stappen naargelang de klachten): start aan een lage dosis (meestal wordt de voorkeur gegeven aan een lisdiureticum boven thiazide) en verhoog deze tot klinische verbetering van de vochtretentie (*tabel 3*)⁹⁷. In geval van een ongewenste piek in de urinevorming (diurese), bijvoorbeeld bij prostaat-hypertrofie, kan men kiezen voor een thiazide.

Tabel 3: Start- en streefdosissen van diuretica bij hartfalen.

Product	Startdosis	Streefdosis/ onderhoudsdosis
Lisdiuretica		
Furosemide	20-40 mg	40-240 mg
Bumetanide	0,5-1,0 mg	1-5 mg
Thiazide		
Hydrochoorthiazide	25 mg	12,5-100 mg
Chloortalidon	25 mg	12,5-100 mg

Behalve in geval van hyperkaliëmie en/ of nierinsufficiëntie (creatinine >2,5 mg/dl) kan spironolactone worden toegevoegd⁹⁸.

Indien de klachten of symptomen verergeren, moet men soms tijdelijk de dosis van het lisdiureticum verhogen of een thiazide toevoegen.

Kalium, natrium en nierfunctie worden gemeten op week één en vier, na iedere dosisverandering van spironolactone⁹⁹. Nadien elke vier weken in de eerste drie maanden, vervolgens om de drie maanden tijdens het eerste jaar en daarna om de zes maanden of wanneer nodig¹⁰⁰.

De behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie is louter symptomatisch (diuretica). Een gedifferentieerde aanpak van hartfalen met bewaarde ejectiefractie lijkt niet zinvol¹⁰¹. Op basis van pathofysiologische mechanismen worden wel verschillende strategieën naar voren geschoven, maar tot nu toe is er geen bewezen meerwaarde van ACE-remmers, angiotensine-2-receptorblokkers en bètablokkers in de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie¹⁰².

Stap 2: Toevoegen van een ACE-remmer¹⁰³

In een tweede fase worden ACE-remmers toegediend. Zij hebben een essentiële plaats in de behandeling van hartfalen met gedaalde ejectiefractie omwille van hun gunstige effect op het verminderen van de mortaliteit en het aantal hospitalisaties¹⁰⁴.

Er is geen bezwaar om ACE-remmers samen met diuretica op te starten, maar in de praktijk gebeurt dit pas nadat het type hartfalen gekend is.

Er wordt het best gestreefd naar de dosissen die in de klinische studies als effectief werden beschouwd: enalapril 20 mg, ramipril 10 mg, captopril 150 mg, lisinopril 20 mg, perindopril 4 mg (tabel 4), en dus niet enkel de dosis die de symptomen doet verminderen¹⁰⁵. Deze streefdosissen zijn ook kosten-effectief in vergelijking met lagere dosissen.

Voor ACE-remmers gelden de volgende contra-indicaties: voorgeschiedenis van angio-oedeem, ernstige aortastenose, bilaterale nierarteriestenose, ernstige nierinsufficiëntie creatinine >2,5 mg/dL en serumkalium >5 mmol/L (tijdelijke contra-indicatie).

Bij gebruik van een ACE-remmer neemt men de volgende voorzorgsmaatregelen:

- bepaal de nierfunctie en het kalium vóór de start van de behandeling,
- controleer de nierfunctie en het serumkalium één tot twee weken na de start,
- titreer de dosis in de ambulante praktijk om de twee à vier weken tot de streefdosis is bereikt.

De mogelijke ongewenste effecten van ACE-remmers zijn nierfunctieachteruitgang, hyperkaliëmie, symptomatische hypotensie, hoest (cave: latente decompensatie). Bij intolerantie (bijvoorbeeld bij hypotensieklachten) en/ of problemen met de nierfunctie of elektrolytenproblemen moet men steeds bedacht zijn op de mogelijkheid van ondervulling en het gebruik van NSAID's.

Tabel 4: Start- en streefdosissen van ACE-remmers bij hartfalen.

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	1,25 mg/dag (1 gift)	20 mg/dag (1 gift)
Perindopril	2 mg/dag (1 gift)	4 mg/dag (1 gift)

Stap 3: Toevoegen van een bètablokker

Bij afwezigheid van contra-indicaties (astma, AV-blok of symptomatische hypotensie) worden bètablokkers opgestart bij personen met stabiel hartfalen (alle NYHA-klassen) door systolische linkerventrikeldisfunctie, en die al een standaardbehandeling met ACE-remmers en diuretica krijgen.

Bètablokkers verminderen het aantal hospitalisaties, de mortaliteit en morbiditeit, verbeteren de functionele mogelijkheden, vertragen de progressie van hartfalen in alle subgroepen van personen met hartfalen met gedaalde systolische functie of lage linkerventrikel ejectionfractie, en verlagen het risico op plotse dood¹⁰⁶.

Er bestaan verschillen in effect van de verschillende bètablokkers. Alleen bisoprolol, carvedilol, metoprololsuccinaat (SR/XL) en nebivolol worden aanbevolen bij chronisch hartfalen¹⁰⁷.

De startdosis van de bètablokker is laag en wordt langzaam verhoogd, rekening houdend met hartfrequentie, bloeddruk en klinische toestand. Bij hartfalen wordt de bètablokker (in afwezigheid van vochtretentie) toegevoegd bij klinisch stabiele patiënten of wanneer de helft van de streefdosis van de ACE-remmer gedurende minstens twee weken bereikt is (tabel 5).

Bètablokkers zijn gecontra-indiceerd bij astma, AV-blok, sinusale bradycardie en sinusknopziekte (tenzij de patiënt een definitieve pacemaker heeft).

Bij ouderen die klinisch gestabiliseerd zijn met ACE-remmers en diuretica, moeten bètablokkers, nog voorzichtiger dan bij andere patiënten met hartfalen, traag opgetitreerd worden. Hogere dosissen kunnen effectiever zijn, maar ook slecht verdragen worden. Bij COPD zijn selectieve bètablokkers te verkiezen (bisoprolol, metoprolol, nebivolol).

Het effect van bètablokkers is altijd dosisafhankelijk en in de regel bifasisch: eerst daalt de linkerventrikel ejectionfractie en na enkele weken neemt die opnieuw toe¹⁰⁸.

Stap 4: Vervangen van een ACE-remmer door een angiotensine-2-receptorblokker

Angiotensine-2-receptorblokkers, met name valsartan, candesartan of losartan, kunnen bij patiënten met hartfalen

Tabel 5: Start- en streefdosissen van bètablokkers bij hartfalen.

Product	Startdosis	Optitreren	Maximumdosis
Metoprolol SR/XL	25 mg 1x/dag (NYHA 2)	x2 om de 2-4 weken	200 mg 1x/dag
	12,5 mg 1x/dag (NYHA 3-4)	x2 om de 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

gebruikt worden als alternatief voor ACE-remmers als deze niet worden verdragen (behalve bij angio-oedeem) ¹⁰⁹.

Ook hier is het aangewezen om, als richtdosis voor de behandeling van hartfalen met angiotensine-2-receptorblokkers, de dosis te gebruiken die in de referentiestudies werd aangehouden: valsartan (2 x 160 mg per dag), candesartan (1 x 32 mg per dag) en losartan (1 x 150 mg per dag).

Bij het starten van een angiotensine-2-receptorblokker neemt men de volgende maatregelen:

- controleer de nierfunctie en serumelektrolyten voor opstart,
- geef als startdosis candesartan 1 x 4 mg à 1 x 8 mg/dag of valsartan 2 x 40 mg/dag of losartan 12,5 mg,
- controleer de nierfunctie en serumelektrolyten binnen de week na opstart.

Optitratie gebeurt volgens de volgende principes: verdubbel de dosis om de twee à vier weken, en controleer de nierfunctie en serumelektrolyten één en vier weken na de dosisverhoging. Verhoog de dosis niet in geval van achteruitgang van de nierfunctie of hyperkaliëmie. Als er zich geen problemen voordoen, ga dan door met de richtdosis (candesartan 1 x 32 mg of valsartan 2 x 160 mg of losartan 150 mg) of de hoogst verdragen dosis. Controleer de nierfunctie en serumelektrolyten één, drie en zes maanden na het bereiken van de onderhoudsdosis, en nadien minstens om de zes maanden.

In geval van achteruitgang van de nierfunctie, stop nefrotoxische medicatie (bijvoorbeeld NSAID). Een stijging van serumcreatinine met $\leq 30\%$ van de basiswaarde of tot 3 mg/dL is aanvaardbaar. Indien serumcreatinine stijgt tot >3 mg/dL (maar $<3,5$ mg/dL), halveer de dosis en controleer de nierfunctie/ elektrolyten. Stijgt serumcreatinine tot $>3,5$ mg/dL, stop dan de angiotensine-2-receptorblokker en controleer de nierfunctie/ elektrolyten.

In geval van hyperkaliëmie, stop kaliumsupplementen en kaliumsparende diuretica. Bij kalium van $>5,5$ mmol/l, halveer de dosis en controleer de nierfunctie/ elektrolyten. Stijgt kalium $>6,0$ mmol/l, stop dan de angiotensine-2-receptorblokker en controleer de nierfunctie/ elektrolyten.

Stel de patiënt gerust in geval van symptomatische hypotensie (komt veel voor, is dikwijls voorbijgaand). Bij oudere patiënten moet men toch voorzichtig zijn wegens het gevaar op vallen en breuken. Men kan overwegen om de dosis diuretica te verminderen. Ook andere hypotensieve medicatie (nitraten, calciumantagonisten) kan worden verminderd of gestopt. Asymptomatische hypotensie vereist geen behandeling.

Stap 5: Toevoegen van spironolactone

Bij personen met matig tot ernstig hartfalen door linkerventriekeldisfunctie kunnen aldosteroneantagonisten aan de behandeling worden toegevoegd, tenzij de nierfunctie is gedaald of bij een hoge kaliëmie. Toevoegen van een aldosteroneblokker reduceert mortaliteit en morbiditeit significant ¹¹⁰.

Spironolactone mag niet gebruikt worden bij patiënten met hyperkaliëmie (meer dan 5,0 mEq/l) en/of nierinsufficiëntie (creatinemie $>2,5$ mg/dl), en in combinatie met bepaalde

andere geneesmiddelen. Spironolactone wordt toegevoegd aan een dosis van 12,5-50 mg/dag.

Regelmatige en betrouwbare follow-up van de nierfunctie en kaliëmie is noodzakelijk (minstens om de vier weken totdat de toestand gestabiliseerd is). We kunnen niet genoeg benadrukken dat spironolactone geen therapie is die men zomaar kan instellen zonder zeer nauwgezette screening en follow-up van de labogegevens over nierfunctie en elektrolyten. De bepaling van kaliëmie moet absoluut betrouwbaar zijn; hemolyse van het staal dient te worden vermeden.

Stap 6: Eventueel toevoegen van digoxine

Bij personen met sinusritme of voorkamerfibrillatie die symptomen blijven vertonen ondanks optimale behandeling, kan worden overwogen om digoxine aan de behandeling van hartfalen toe te voegen, aan een dagdosis van 0,25 mg (bij ouderen en bij verminderde nierfunctie wordt een lagere dosis van 0,125 mg of 0,0625 mg aanbevolen) ¹¹¹. De gebruikelijke dosis digoxine/ digitalis heeft geen enkel aangetoond effect op mortaliteit, maar kan wel het aantal hospitalisaties doen dalen ¹¹². Bij gebruik van digoxine in de dagelijkse praktijk dienen een aantal voorzorgsmaatregelen in acht te worden genomen ¹¹³. Een dosisverhoging van digitalis tot een spiegel boven de 1,0 ng/ml geeft een beperkte winst, terwijl de toxiciteit flink toeneemt. Het stopzetten van digitalis bij stabiel hartfalen kan decompensatie uitlokken ¹¹⁴.

Men hoeft de digoxineconcentratiespiegel niet regelmatig op te volgen, tenzij bij intoxicatie ¹¹⁵ of als gebrekkige therapietrouw wordt vermoed. In dat geval zal een bloedafname voor digoxinespiegel moeten gebeuren acht à twaalf uur na de laatste digoxine-inname. De interpretatie van de digoxineconcentratie in het bloed gebeurt in functie van de klinische context.

Andere doelgroepen

Bij personen met hartfalen die symptomen blijven vertonen ondanks de behandeling met een ACE-remmer en een bètablokker, is er mogelijk een indicatie om een angiotensine-2-receptorblokker te associëren (zogenaamde tripeltherapie). Er is eventueel een plaats voor de combinatie hydralazine/ isosorbidedinitraat bij personen van het blanke ras, indien symptomen van ernstig hartfalen persisteren ondanks een optimale tripeltherapie met een ACE-remmer of een angiotensine-2-receptorblokker + bètablokker + spironolactone. Personen van het zwarte ras vragen een andere aanpak, met associatie van hydralazine en isosorbidedinitraat (steeds in overleg met de cardioloog).

Welke medicatie/ kruiden(preparaten) zijn tegen-aangewezen bij chronisch hartfalen?

Aanbeveling

Vermijd geneesmiddelen en kruiden(preparaten) waarvan een ongunstig effect bekend is op hartfalen, zoals NSAID's, antiaritmica, glitazones en de meeste niet-vasoselectieve calciumantagonisten (Grade 1A).

Tabel 6 geeft een opsomming van de meest courant voorgeschreven geneesmiddelen en kruiden en beschrijft hun effect op het myocard¹¹⁶. De patiënt met hartfalen moet zijn intentie om kruiden(preparaten) te gebruiken steeds vooraf met zijn huisarts bespreken.

Multidisciplinaire revalidatie en follow-up

Welke follow-up biedt de huisarts bij chronisch hartfalen?

Aanbeveling¹¹⁸

- Vraag de patiënt om zich regelmatig te wegen, en in geval van een gewichtstoename van meer dan twee kilogram op drie dagen, zijn diureticum op te drijven en om contact met u op te nemen (Grade 1C).
- Geef de patiënt aangepaste informatie over gebeurtenissen en/ of tekenen die wijzen op verslechtering van zijn toestand en vraag hem in die gevallen contact op te nemen. Volg de patiënt regelmatig op (maak vervolgspraken om de enkele dagen of maanden naargelang zijn klinische toestand) (consensus).

In verband met gewichtscontrole: zie ook blz. 164. Een patiënt met hartfalen dient zich regelmatig te wegen (bij voorkeur dagelijks). De patiënt moet daarnaast goed op de hoogte zijn van de risico's op volumedepletie door excessief diureticagebruik en

van het feit dat zelfs zonder gewichtstoename hartfalen kan toenemen¹¹⁹.

De opvolging van een patiënt met chronisch hartfalen bestaat uit het regelmatig evalueren van bloeddruk, gewicht, functionele capaciteit, volemische status, hartritme, cognitieve en nutritionele status, medicamenteuze behandeling (noodzaak van wijzigen, ongewenste effecten, therapietrouw), labo: elektrolyten, creatinine, zo nodig digoxinebepaling (zie medicamenteuze behandeling). Belangrijke comorbiditeit of deterioratie van de algemene toestand rechtvaardigen extra aandacht.

De frequentie van een follow-uponderzoek hangt af van de klinische toestand en de stabiliteit van de patiënt. Bij wijziging ervan of bij aanpassing van de behandeling zal het interval korter zijn (enkele dagen tot twee weken maximum). Is de patiënt stabiel, dan kan het interval enkele maanden bedragen¹²⁰.

Wanneer verwijst de huisarts naar de cardioloog (buiten de diagnostiek) of hospitaliseert hij een patiënt?

Aanbeveling

Verwijs de patiënt met hartfalen naar de cardioloog bij onvoldoende controle van hartfalen en in geval van een bijkomende cardiologische gebeurtenis (Grade 2C).

Tabel 6: Meest courant voorgeschreven geneesmiddelen en kruiden en hun effect op het myocard.

Geneesmiddel of klasse	Ongunstig effect
Antiarritmica (klasse 1 en 3, behalve amiodarone)	Verminderde contractiliteit, proaritmieën
Calciumkanaalblockers (verapamil, diltiazem, amlodipine ¹¹⁷)	Verminderde contractiliteit en/of neurohormonale activatie
Minoxidil	Activatie van het renine-angiotensine-aldosteronesysteem
Corticosteroiden	Water- en zoutretentie
NSAID's	Water- en zoutretentie, diuretica-antagonist, toegenomen systemisch vasculaire weerstand
Metformine	Toegenomen risico op lactaatacidose, vooral in de NYHA-klassen III en IV of bij falende nierfunctie
Glitazones	Vochtretentie
Tricyclische antidepressiva (TCA's)	Verminderde contractiliteit, proaritmieën
Itraconazole	Verminderde contractiliteit
Carbenoxolone	Vochtretentie
Macroliden en sommige antimycotica	Proaritmieën gemedieerd door de QT-verlenging
Terfenadine en sommige andere antihistaminica	Proaritmieën gemedieerd door de QT-verlenging, vooral indien gebruikt met macrolide en sommige antimycotica
Kruiden	Ongunstig effect
Zoethout	Vochtretentie
Ma huang (efedrine), Yohimbe bark	Sympatomimetisch
Dong quai (Angelica sinensis), aescin	Proaritmieën gemedieerd door de QT-verlenging
Gossypol	Hypokaliëmie
Gewone paardenbloem (Taraxacum officinale)	Zoutretentie

Er bestaan geen gevalideerde criteria om patiënten tijdens de follow-up van hartfalen naar de cardioloog te verwijzen of te hospitaliseren. Enkele praktijkrichtlijnen doen nochtans aanbevelingen gebaseerd op consensus voor verwijzing naar een cardioloog in de volgende gevallen: optreden van angor, atriumfibrilleren, symptomatische aritmie, (geplande) zwanerschap, onvoldoende of geen respons op de ingestelde behandeling, opvolging van ernstig hartfalen (NYHA-klasse III en IV) of volgens inschatting van de huisarts. Indicatiestelling voor devices zijn eveneens een reden voor cardiologische verwijzing ¹²¹⁻¹²³.

Welke multidisciplinaire aanpak is effectief?

Aanbevelingen

Multidisciplinaire follow-upprogramma's bij hartfalen lijken doeltreffend (*Grade 2B*), vooral om herhospitalisaties te vermijden. Ze worden in het ziekenhuis opgestart; de plaats van de huisarts hierin dient verder te worden onderzocht.

Ontslagplanning en follow-up na hospitalisatie van patiënten met hartfalen lopen niet altijd efficiënt. Dit kan leiden tot onvoldoende ondersteuning, suboptimale behandeling, gebrek aan therapietrouw, moeilijke symptoomherkenning ... Deze factoren zouden verantwoordelijk zijn voor meer dan een derde van de herhospitalisaties ¹²⁴.

Meerdere studies onderzochten het effect van verschillende in het ziekenhuis opgestarte multidisciplinaire interventies bij patiënten met hartfalen en tonen een vermindering van het aantal herhospitalisaties en een effect op de mortaliteit ¹²⁵. De studies die de rol van de huisarts in de multidisciplinaire opvolging van patiënten met hartfalen onderzochten, zijn beperkt maar wijzen in dezelfde richting ¹²⁶.

Ziekenhuis en thuisgebaseerde programma's lijken even efficiënt te zijn ¹²⁷. Het op afstand begeleiden van patiënten met hartfalen aan de hand van telefonische contacten of telemonitoringsystemen (voor follow-up van devices, hartritme, bloeddruk, gewicht ...) kent een groeiende belangstelling ¹²⁸. Het is momenteel nog onduidelijk welke aanpak voor hartfalen de meest optimale is ¹²⁹.

De plaats van de huisarts hierin moet, in aanloop naar het zorgtraject hartfalen, verder worden onderzocht.

Welke revalidatieprogramma's zijn zinvol bij chronisch hartfalen?

Aanbeveling

Revalidatie- en trainingsprogramma's moeten in een gespecialiseerd centrum worden opgestart (*Grade 2C*).

Lichaamsbeweging vormt een belangrijk onderdeel van de behandeling van hartfalen. Het is niet duidelijk of lichaamsbeweging bij patiënten met stabiel hartfalen al dan niet een onderdeel moet vormen van een gesuperviseerd trainingsprogramma ¹³⁰. Alle bestudeerde trainings- en revalidatieprogram-

ma's werden immers opgestart in een gespecialiseerd centrum (zie ook de niet-medicamenteuze behandeling op blz 163).

Palliatieve aspecten

Er is geen goede wetenschappelijke onderbouwing voorhanden over de effecten van palliatieve zorg op de kwaliteit van leven bij patiënten met hartfalen ¹³¹.

Wat is specifiek aan palliatieve zorgen bij hartfalen?

Aanbeveling

- Palliatieve zorg bij hartfalen onderscheidt zich van andere vormen van palliatieve zorg in die zin dat men bij hartfalen actief moet blijven behandelen én actief palliatieve zorg moet blijven geven (*Grade 2C*) ¹³².
- Palliatieve zorg aan patiënten met hartfalen beoogt de behandeling/ verlichting van de symptomen eigen aan hartfalen (o.a. dyspneu) om zoveel mogelijk kwaliteit van leven te handhaven, afhankelijk van de wensen van de patiënt en zijn omgeving (*Grade 1C*).
- Onderbreking van onaangepaste behandelingen wordt overwogen (*Grade 1C*).
- Drijf diureticadoseringen op bij tekenen van overvulling en dyspneu (*Grade 1C*). Als dit niet voldoende soelaas brengt, geef dan morfine. Ook andere niet-medicamenteuze maatregelen kunnen helpen (*Grade 1C*).
- Ga voor andere symptomen zoals pijn, angst en moeheid te werk zoals bij andere chronische pathologieën in een terminale fase, bijvoorbeeld kanker (*Grade 2C*).

Modellen voor palliatieve zorg zijn in eerste instantie ontwikkeld voor kankerpatiënten. Maar de geraadpleegde richtlijnen bevestigen dat de patiënt met hartfalen naar het levenseinde toe specifieke noden heeft ^{133,134}. Hartfalen in de terminale fase gaat gepaard met dyspneu, vermoeidheid en functionele beperkingen, pijn, misselijkheid en braken, cachexie, dorst en droge mond, ascites, obstipatie, decubitis, depressie en angst. Palliatieve zorg bij hartfalen dient rekening te houden met de onzekere prognose en de rollen en verantwoordelijkheden van alle betrokkenen ¹³⁵. Familie en mantelzorgers staan immers vaak voor grote problemen.

Een optimale behandeling van hartfalen blijft ook in de terminale fase een cruciaal onderdeel van de palliatie ¹³⁶. Voortdurend is aandacht nodig voor tekenen van overvulling en dreigende benauwdheid. De smalle marge tussen overvulling en ondervulling, die kenmerkend is voor de eindfase van hartfalen, zal vaak leiden tot de keuze van zeer hoge diureticadoseringen (eventueel combinaties van verschillende diuretica) ¹³⁷.

Alles draait in de palliatieve fase om het maximaliseren van het comfort van de patiënt ¹³⁸. Anticipeer continu op de behoeften die gepaard gaan met de verdere verslechtering van de toestand. In de praktijk blijkt een groot deel van deze noden niet gelengd ¹³⁹.

De meerwaarde van opiaten bij patiënten met hartfalen in de terminale fase is meermaals aangetoond ¹⁴⁰.

Het is niet bewezen dat het toedienen van zuurstof bij rust of bij inspanning de symptomen van dyspneu verlicht ¹⁴¹. Dit neemt niet weg dat de terminale patiënt met hartfalen hiervan toch een subjectieve verbetering kan ondervinden.

Ademhalingsoefeningen, wandelen, thoraxmobilisatie en neurostimulatietechnieken kunnen de symptomen van dyspneu eveneens verlichten ¹⁴².

Hoe de palliatieve zorg bij hartfalen organiseren?

Aanbeveling

- Organiseer de palliatieve zorg zodanig (eventueel op verschillende plaatsen) dat maximaal kan worden ingespeeld op de noden van de patiënt en diens omgeving (Grade 2C).
- De organisatie van de medische zorgen gebeurt multidisciplinair, met een efficiënte coördinatie tussen het ziekenhuis en de thuis situatie (Grade 1C). De huisarts speelt hierin een centrale rol.

Patiënten in de laatste fase worden vaak gekenmerkt door: NYHA-klasse 4, klinische tekenen van hartfalen (extreme ver-

moeidheid en orthopneu), hypotensie, ejectionfracatie <20%, frequente ziekenhuisopnames (patiënten die binnen twee maanden een heropname hebben) en nierinsufficiëntie ¹⁴³. Het is moeilijk te zeggen vanaf wanneer men een patiënt met hartfalen effectief als palliatief kan beschouwen ¹⁴⁴.

De voorkeur voor de palliatieve zorgplaats gaat eerder naar de thuissituatie ¹⁴⁵. Ongeacht de palliatieve zorgplaats moeten alle zorgverleners voldoende aandacht hebben voor het individuele proces van het levenseinde en worden de beschikbare palliatieve zorgopties daarop afgestemd ¹⁴⁶. Houd bij het verlenen van palliatieve zorgen rekening met de fysieke, psychologische en sociale context en spirituele noden van de patiënt met hartfalen ¹⁴⁷.

Samenwerking en coördinatie tussen het follow-up team (huisarts en andere eerstelijnsgezondheidswerkers, cardioloog, referentieverpleegkundige hartfalen) en de referentieartsen palliatieve zorg zijn van groot belang ¹⁴⁸. De huisarts bekleedt in deze samenwerking een centrale rol ¹⁴⁹. Een samenwerkingsmodel (zorgpad) tussen voornamelijk huisarts en cardioloog komt de organisatie van de palliatieve zorg ten goede.

GRADE-SYSTEEM

Graden van aanbeveling	Voordelen versus nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1A Sterke aanbeveling, hoge graad van evidentie.	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies.	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden.
1B Sterke aanbeveling, matige graad van evidentie.	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.	RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies.	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden.
1C Sterke aanbeveling, (zeer) lage graad van evidentie.	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.	Observationele studies of casestudies.	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere evidentie beschikbaar komt.
2A Zwakke aanbeveling, hoge graad van evidentie.	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's.	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies.	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden.
2B Zwakke aanbeveling, matige graad van evidentie.	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's.	RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies.	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden.
2C Zwakke aanbeveling, (zeer) lage graad van evidentie.	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk.	Observationele studies of casestudies of RCT's met majeure beperkingen.	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn.

KERNBOODSCHAPPEN

Diagnostiek

- Geen enkel symptoom of teken op zich laat toe om de diagnose van hartfalen te stellen of uit te sluiten. Maar een verhoogde MICE-score of een suggestieve anamnese en typische symptomen, met gelijktijdige aanwezigheid van versterkte ictus cordis, longcrepitaties, derde harttoon en verhoging van de centraalveneuze druk, maken de diagnose van hartfalen meer waarschijnlijk (*Grade 1C*).
- Patiënten met gelijktijdige tekenen van versterkte ictus cordis, longcrepitaties, derde harttoon, verhoogde centraalveneuze druk of met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis, worden naar de cardioloog verwezen voor een echocardiografie om hartfalen te bevestigen (*Grade 2C*).
- Blijft de diagnose op basis van anamnese en klinisch onderzoek onzeker, laat natriuretische peptiden opsporen, eventueel voor afgegaan door een ECG en RX-thorax, om hartfalen uit te sluiten (*Grade 2C*).
- Sluit andere diagnoses uit die (bepaalde aspecten van) hartfalen kunnen suggereren (*Grade 1C*).

Behandeling

Niet-medicamenteus

- Stimuleer patiënten met stabiel hartfalen tot lichaamsbeweging binnen hun mogelijkheden (*Grade 1C*).
- Raad de patiënt aan zich regelmatig te wegen (bij voorkeur dagelijks) en bij een gewichtstoename van meer dan twee kilogram op drie dagen zijn diureticum op te drijven en met u contact op te nemen (*Grade 1C*).
- Vochtrestrictie tot anderhalve à twee liter per dag (*Grade 2C*) en zoutrestrictie (*Grade 1C*) kunnen zinvol zijn bij patiënten met ernstige klachten van hartfalen.
- Leefstijladvies:
 - verbied alcoholgebruik bij een patiënt met hartfalen veroorzaakt door overmatig alcoholgebruik (*Grade 1C*),
 - bevorder therapietrouw (*Grade 1A*),
 - adviseer zo nodig rookstop (*Grade 1C*) en raad zo nodig druggebruik af (*Grade 2C*),
 - motiveer de patiënt met hartfalen en overgewicht of obesitas om te vermageren (*Grade 1C*).
- Seksuele activiteiten zijn toegelaten bij voldoende gestabiliseerd hartfalen (*Grade 1C*).
- Overweeg pneumokokkenvaccinatie (*Grade 2C*). Een jaarlijkse griepvaccinatie is aanbevolen (*Grade 1B*).

Medicamenteus

Hartfalen met bewaarde én gedaalde ejectiefractie

Starttherapie: diuretica (lisdiuretica, thiazide) (*Grade 1C*). Start aan lage dosis en verhoog tot klinische verbetering van de vochtretentie. Overweeg toevoeging van spironolactone.

Hartfalen met gedaalde ejectiefractie

- Start zo vroeg mogelijk na de diuretica met een ACE-remmer (*Grade 1A*), in lage dosis en drijf deze dosis traag op (*Grade 1C*). Streefdosissen: enalapril 20 mg, ramipril 10 mg, captopril 150 mg, lisinopril 20 mg, perindopril 4 mg.
- Voeg een bètablokker (metoprolol SR/XL, bisoprolol, carvedilol of nebivolol) toe (*Grade 1A*) in lage dosis bij klinisch stabiele patiënten of wanneer de helft van de streefdosis van de ACE-remmer bereikt is gedurende twee weken, en drijf op tot de streefdosis, of indien moeilijk verdragen, tot de hoogst verdragen dosis (*Grade 1C*). Streefdosissen: metoprolol SR/XL 200 mg 1x/dag, bisoprolol 10 mg 1x/dag, carvedilol 50 mg 2x/dag, nebivolol 10 mg 1x/dag of 5 mg 2x/dag.
- Bij optreden van hoesten: vervang de ACE-remmer door een angiotensine-2-receptorblokker (*Grade 1A*). Richtdosissen: valsartan (2 x 160/dag), candesartan (1 x 32 mg/dag) en losartan (1x 150 mg/dag).
- Is de combinatie ACE-remmer/ bètablokker (of angiotensine-2-receptorblokker/ bètablokker) onvoldoende, voeg in NYHA-klasse 3 en 4 voorzichtig spironolactone toe (dosis: 12,5 tot 50 mg/dag, behalve in geval van contra-indicaties en nierinsufficiëntie) (*Grade 1A*).
- Als er, ondanks de basistherapie, toch nog vochtretentie optreedt, voeg lisdiuretica en eventueel een thiazide, gemoduleerd toe (*Grade 1A*), en voeg eventueel, in een volgende stap, digoxine toe, ook als er geen voorkamerfibrillatie is (*Grade 1A*). Een digoxineconcentratiespiegel is niet nodig, tenzij bij vermoeden van intoxicatie of bij gebrekkige therapietrouw.
- Vermijd geneesmiddelen en kruiden(preparaten) waarvan een ongunstig effect bekend is op hartfalen (*Grade 1A*).

Follow-up

- Nauwgezette gewichtscontrole is uitermate belangrijk (*Grade 1C*).
- Volg de patiënt regelmatig op (frequentie naargelang klinische toestand). Evalueer bloeddruk, gewicht, functionele capaciteit, volumische status, hartritme, cognitieve en nutritionele status, medicamenteuze behandeling, labo: elektrolyten, creatinine, zo nodig digoxinebepaling. Belangrijke comorbiditeit of deterioratie van de algemene toestand rechtvaardigen extra aandacht.
- Geef de patiënt aangepaste informatie over gebeurtenissen en/ of tekenen die wijzen op verslechtering van zijn toestand.

Verwijzing en hospitalisatie

Verwijs de patiënt naar de cardioloog bij onvoldoende controle van hartfalen en in geval van een bijkomende cardiologische gebeurtenis (*Grade 2C*).

Multidisciplinaire revalidatie

- Multidisciplinaire follow-upprogramma's bij hartfalen lijken doeltreffend (*Grade 2B*) om herhospitalisaties te vermijden. Ze worden in het ziekenhuis opgestart.
- Fysieke training is essentieel. Blijf patiënten thuis zo mogelijk stimuleren tot lichaamsbeweging.

Palliatie

- Palliatieve zorg aan de patiënt met hartfalen beoogt de behandeling/ verlichting van de symptomen eigen aan hartfalen (o.a. aangepaste diureticadoseringen of morfine bij dyspneu) om zoveel mogelijk kwaliteit van leven te handhaven, afhankelijk van de wensen van de patiënt en zijn omgeving (*Grade 1C*). Ook andere niet-medicamenteuze maatregelen kunnen helpen (*Grade 1C*).
- Onderbreking van onaangepaste behandelingen wordt overwogen (*Grade 1C*).
- Ga voor andere symptomen zoals pijn, angst en moeheid te werk zoals bij andere chronische pathologieën in een terminale fase, bijvoorbeeld kanker (*Grade 2C*).
- De palliatieve zorg wordt zodanig (eventueel op verschillende plaatsen) georganiseerd dat maximaal kan worden ingespeeld op de noden van de patiënt en diens omgeving (*Grade 2C*). De organisatie gebeurt multidisciplinair, met een efficiënte coördinatie tussen het ziekenhuis en de thuissituatie (*Grade 1C*). De huisarts speelt hierin een centrale rol.

GRADEN VAN AANBEVELING (*Grade*)

In deze tekst wordt de *Grade*-classificatie aangehouden¹⁵⁰. Wanneer de voordelen van een kernboodschap ('recommendation') de nadelen of risico's duidelijk overtreffen, spreken we van een 'sterke' aanbeveling en wordt het cijfer 1 toegekend. Wanneer er daarentegen een (twijfelachtig) evenwicht is tussen voor- en nadelen of risico's van de kernboodschap, spreken we van een 'zwakke' aanbeveling en wordt het cijfer 2 toegekend. Afhankelijk van de kwaliteit van de onderbouwde studies krijgt de aanbeveling ook nog een letter A, B of C. Bij wijze van voorbeeld:

- 1A betekent: de voordelen overtreffen duidelijk de nadelen en de kernboodschap is onderbouwd met goede RCT's of overtuigende observationele studies.
- 2C betekent: er is onzekerheid over de voor- en nadelen en de kernboodschap is 'slechts' onderbouwd met gewone observationele studies of case studies.

RANDVOORWAARDEN

Uit de veldtoetsing blijkt dat huisartsen de actuele niet-terugbetaling van NP-bepalingen in de diagnostiek een belangrijke barrière vinden om een NP-bepaling aan te vragen. Anderzijds is het dankzij een NP-bepaling mogelijk om een specialistische consultatie uit te sparen. Laboratoria hanteren echter grote prijsverschillen. Momenteel bedraagt de kostprijs voor een NP-bepaling gemiddeld 30 euro. Wij pleiten voor de terugbetaling van NP-bepaling als voorwaarde voor de implementatie van deze aanbeveling.

Tevens blijkt het voor huisartsen niet zo eenvoudig om bij patiënten met chronisch hartfalen programma's voor lichaamsbeweging aan te bieden in de thuissituatie en/of vanuit de eerstelijns. In de samenwerking tussen de eerste lijn en de hartfalenkliniek moet worden gewerkt aan duidelijkere taakafspraken, onder meer over vlotte diagnosestelling en communicatie, begeleiding in de therapeutische aanpak en terugverwijzing. Deze

taakafspraken zouden hun neerslag kunnen vinden in een zorgtraject.

RESEARCHAGENDA

- Wat is de plaats van de huisarts in de multidisciplinaire follow-upprogramma's?
- Wat is de rol van NP in de follow-up van hartfalen?
- Wat zijn de therapeutische strategieën bij hartfalen met bewaarde ejectionfracatie?
- In welke vorm kunnen programma's voor lichaamsbeweging worden aangeboden? Kunnen deze in de thuissituatie worden uitgevoerd of verdergezet?
- Wat is de diagnostische strategie bij vermoeden van hartfalen in de eerste lijnssetting?

ECONOMISCHE OVERWEGINGEN

- Bij de diagnose van hartfalen werd gekozen voor een duidelijke plaats van het bepalen van natriuretische peptiden (NP), met name als de diagnose na een zorgvuldige anamnese en klinisch onderzoek onzeker blijft. Dankzij een NP-bepaling is het dan mogelijk om een specialistische consultatie uit te sparen.
- Bij de medicamenteuze behandeling gaat het om klasse-geneesmiddelen, waar veelal een goedkopere specialiteit (generisch middel of een 'kopie') beschikbaar is (diuretica, ACE-inhibitoren, spironolactone, betablokkers). Het is dan ook aangewezen om deze producten bij voorkeur voor te schrijven, mede in het kader van de toepassing van het referentierugbetalingssysteem.
- Momenteel gaat 1 à 2% van het budget van de gezondheidszorg naar de zorg voor chronisch hartfalen. Twee derde ervan wordt gependend aan hospitalisaties voor hartfalen. Door het goed implementeren van deze aanbevelingen kan het aantal herhospitalisaties voor patiënten met hartfalen verminderd worden.

TOETSELEMENTEN

Onderstaande elementen kunnen worden gebruikt om te beoordelen of deze aanbeveling wordt gevolgd¹⁵¹:

- aandeel van patiënten bij wie vóór de diagnosestelling een NP-bepaling is gebeurd;
- aandeel van patiënten bij wie vóór de diagnose van hartfalen een echocardiografie werd uitgevoerd en bij wie de waarde van de ejectiefractie genoteerd werd in het elektronisch medisch dossier (EMD);
- aandeel van patiënten met hartfalen met gedaalde ejectiefractie die een behandeling krijgen met ACE-inhibitoren (of angiotensine-2-receptorblokkers bij intolerantie) en bèta-blokkers (gegeven volgens de richtdosis);
- aantal patiënten met chronisch hartfalen behandeld met ACE-inhibitoren of angiotensine-2-receptorblokkers bij wie tijdens het laatste jaar een bepaling gebeurde van serum-elektrolyten (natrium en kalium) en de nierfunctie;
- aantal patiënten met hartfalen die dagelijks hun gewicht opvolgen en die bij een toename ervan gepast reageren;
- voor gehospitaliseerde patiënten met hartfalen wordt het effect van het goed implementeren van richtlijnen chronisch hartfalen gemeten via het opvolgen van de mortaliteit, het aantal (her)hospitalisaties en de totale kosten hiervoor.

ICPC-CODES

K77 Decompensatio cordis

K07 Gezwollen enkels/enkeloedeem

K29 Andere symptomen/ klachten cardiovasculair stelsel

TOTSTANDKOMING

Auteurs

Deze aanbeveling is tot stand gekomen in een samenwerking tussen Domus Medica (DM) vzw en de Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG). De auteursgroep kent volgende samenstelling (in alfabetische volgorde): dr. S. Boulanger (huisarts, SSMG), dr. P. Chevalier (huisarts, SSMG), prof. dr. G. Dekeulenaer (cardioloog, UA-ZNA Middelheim), mevr. M. Goossens (projectmedewerker aanbevelingen), dr. Ph. Koeck (huisarts, Domus Medica), dr. P. Van den Heuvel (cardioloog, ZNA Middelheim), dr. M. Vanhalewyn (huisarts, SSMG) en prof. dr. P. Van Royen (huisarts, Domus Medica). De groep kwam meermaals samen vanaf december 2008 tot en met april 2011.

Methodologie en literatuuronderzoek

Deze aanbeveling werd opgesteld aan de hand van de Adapte-procedure¹⁵². Adaptatie omvat een aantal specifieke stappen: het zoeken naar richtlijnen en het beoordelen van de methodologische kwaliteit ervan; nagaan of de inhoud (kernboodschappen) overeenstemt met de gestelde klinische vragen; nagaan van de methodologische en klinische consistentie tussen de onderbouwende evidentie en de kernboodschappen; nagaan van de aanvaardbaarheid en toepasbaarheid van de kernboodschappen naar de Belgische setting toe en ten slotte het selectief adapteren van

relevante kernboodschappen. Andere stappen (het selecteren van klinische vragen, updaten van de literatuur, toetsen bij experts en gebruikers en patiënten, implementatie) verlopen conform de ontwikkeling van de novo richtlijnen.

De auteursgroep formuleerde vijftien klinische vragen op basis van eigen ervaring en kennis van de verwachtingen van de doelgroep. Voor het zoeken, inventariseren en screenen van richtlijnen baseerden de auteurs zich op het werk van de bibliografiegroep die het literatuuronderzoek uitvoerde in kader van de Riziv-consensusconferentie over hartfalen in november 2008¹⁵³. Zes richtlijnen werden in aanmerking genomen:

- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:e154-e235.
- Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. NICE Guideline No. 5, 2003.
- Management of chronic heart failure. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), February 2007: 59 pag. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html
- 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). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
- National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand (Chronic Heart Failure Guidelines Expert Writing Panel). Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006.
- Rutten FH, Walma EP, Kruizinga GI, et al. NHG-Standaard Hartfalen. *Huisarts Wet* 2005;48:64-76.

Deze richtlijnen werden door de auteurs beoordeeld aan de hand van het AGREE-instrument.

Tijdens de totstandkoming van deze aanbeveling verscheen een herziening van de NHG-Standaard: Hoes AW, Voors AA, Rutten FH, et al. NHG-Standaard Hartfalen (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2010;7:368-89. Deze standaard is afgeleid van de Multidisciplinaire richtlijn Hartfalen 2010¹⁵⁴. Beide richtlijnen werden eveneens in aanmerking genomen.

Voor de beoordeling van de inhoud van de behouden richtlijnen werd in Microsoft Excel™ een matrix opgesteld met de klinische vragen. Uit alle geselecteerde richtlijnen werden, indien beschikbaar, per klinische vraag sleutelboodschappen

geëxtraheerd en in de matrix gezet. Voor elk van de sleutelboodschappen werd nagegaan of:

- de vereiste deskundigheid aanwezig of bereikbaar is om ze in de Vlaamse huisartspraktijk uit te voeren;
- de nodige organisatorische randvoorwaarden (o.a. praktijkvoering) aanwezig zijn om ze in de Vlaamse huisartspraktijk toe te passen;
- de economische of financiële randvoorwaarden aanwezig zijn om ze in de Vlaamse huisartspraktijk toe te passen;
- de kernboodschap extrapoleerbaar is naar Vlaamse (Belgische) patiëntendoelgroep.

Opdat de sleutelboodschappen zo uniform mogelijk op hun waarde beoordeeld zouden kunnen worden, werden daarbij, zo mogelijk, ook de toegekende niveaus van evidentie/ graden van de aanbeveling 'vertaald' naar het evidentieschema zoals aangeboden door de Grade working group en aangepast volgens de het Grading-systeem^{155,156}.

Voor de klinische vragen m.b.t. de behandeling werd tevens een beroep gedaan op de systematische literatuurstudie vericht voor de Riziv-consensusconferentie over hartfalen¹⁵⁷.

Voor enkele klinische vragen vonden de auteurs in de richtlijnen geen sluitend antwoord en deden een bijkomende zoektocht in de literatuur in oktober 2009. Dit was het geval voor:

- de diagnose van hartfalen in de huisartspraktijk,
- de bepaling van natriuretische peptiden bij de diagnose van hartfalen,
- de aanpak van hartfalen met bewaarde ejectionfracatie,
- lichaamsbeweging als behandeling bij hartfalen,
- de multidisciplinaire aanpak van chronisch hartfalen,
- de palliatieve zorg bij chronisch hartfalen.

Er werd gezocht in PubMed en OVID naar systematische reviews en RCT's met de volgende trefwoorden "Heart Failure"[Mesh], "Heart Failure, Diastolic"[Mesh], tevens in combinatie met enkele andere trefwoorden "Sensitivity and Specificity"[Majr], "Natriuretic Peptides"[Majr], "Exercise Therapy"[Mesh], "Palliative Care"[Majr].

Naast deze systematisch search werd gebruik gemaakt van publicaties aangebracht door de experts. *Meer gedetailleerde informatie over de gevolgde methodologie is op vraag verkrijgbaar.* De aanbevelingstekst werd verder herwerkt en verrijnd naar aanleiding van verschillende auteursvergaderingen.

Expertenronde

De ontwerpstekst werd na goedkeuring door de commissie aanbevelingen van Domus Medica naar volgende experts gestuurd: dr. E. Walma (huisarts, Nederlands Huisartsen-genootschap), dr. P. Dieleman (huisarts), prof. dr. D. Devroey (huisarts, diensthoofd vakgroep Huisartsgeneeskunde, Vrije Universiteit Brussel), prof. dr. D. Raes (cardioloog, Sint-Augustinusziekenhuis Wilrijk), prof. dr. M. Goethals (cardioloog, Onze-Lieve-Vrouwziekenhuis Aalst). Aan hen werd gevraagd om met literatuur onderbouwde opmerkingen te geven op de ontwerp-aanbeveling. Alle commentaren werden binnen de auteursgroep systematisch besproken. Bij consensus werd een antwoord geformuleerd dat aan de experts werd bezorgd,

en bepaald waar aanpassingen aan de aanbevelingstekst nodig waren. Vermelding als expert betekent niet dat iedere expert de aanbeveling op elk detail onderschrijft.

Veldtoetsing

Toetsing van de aanbevelingstekst door de beoogde gebruikers is in het kader van de Adaptee-procedure nog belangrijker dan bij de novo aanbevelingen¹⁵⁸. Hieraan werd bijgevolg zeer veel zorg besteed. De tekst werd getoetst op praktische haalbaarheid en toepasbaarheid in vier Vlaamse Lok's (Overmere, Antwerpen, Hoboken en Wilrijk) en twee Waalse GLEM's (Visé, Woluwe). *De resultaten van de Lok-toetsingen zijn op vraag beschikbaar.*

De tekst werd tevens voor commentaar ingediend bij de redactie van Huisarts Nu. Deze besprak de ontwerp-aanbeveling en gaf vooral suggesties om de leesbaarheid van de tekst te verhogen.

De ontwerpstekst werd herwerkt volgens de opmerkingen van de Lok's en de redactie van Huisarts Nu en verder gefinaliseerd voor validatie.

Validering

De tekst werd in april 2011 een laatste maal aangeboden aan de commissie Aanbevelingen, en na goedkeuring, redactioneel afgewerkt en ter validering ingediend bij CEBAM.

Update en financiering

Voor deze aanbeveling werd een literatuurzoektocht tot en met december 2010 gedaan.

De tekst zal jaarlijks wetenschappelijk worden opgevolgd en wordt ten laatste na vijf jaar volledig herzien. Bij de opvolging wordt vooral nagekeken of de sleutelboodschappen geen wijzigingen moeten ondergaan. Dit gebeurt op basis van een systematische literatuursearch in de literatuur van het afgelopen jaar.

De auteurs, de experts en de leden van de commissie aanbevelingen hebben verklaard geen activiteiten te hebben ont-plooid op uitnodiging van of met subsidie/ sponsoring van de industrie, die enige invloed zouden kunnen hebben op de resultaten en de gegevens gebruikt in de totstandkoming van deze aanbeveling.

Deze aanbeveling is niet beïnvloed door opvattingen of belangen van de financierende instantie: de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu.

Deze aanbeveling kwam tot stand onder de coördinatie van de Commissie Aanbevelingen van Domus Medica vzw (dr. D. Avonts, dr. M. Avonts, dr. H. Cloetens, dr. N. Delvaux, dr. A. De Sutter, dr. Ph. Koeck, dr. P. Leysen, dr. J. Michels, dr. L. Peremans, dr. H. Philips, S. Vandenbosch, dr. E. van Leeuwen en dr. P. Van Royen) en met de steun van Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de voedselketen en Leefmilieu.

Opmerkingen in verband met deze aanbeveling kunnen per e-mail gericht worden aan Sanne Vandenbosch, secretariaat Aanbevelingen: sanne.vandenbosch@domusmedica.be.

Noten

noot 1

In de Rotterdamstudie vond men een prevalentie van 13% voor 75- à 84-jarigen, 2,7% bij de 65- tot 74-jarigen en 0,7% bij de 55- tot 64-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, omwille van de hogere incidentie van coronaire hartziekten bij mannen.

- 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;20:447-55.

noot 2

- Devroey D, Van Casteren V. The incidence and first-year mortality of heart failure in Belgium: a 2-year nationwide prospective registration. *Int J Clin Pract* 2010;64:330-5.

noot 3

- 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;20:447-55.

noot 4

Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij hartfalen in de ambulante praktijk. Juryrapport. Brussel: Riziv, 2008.

noot 5

- 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). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.

noot 6

- Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283:1295-30.
 - Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-9.
 - Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
 - The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.
 - 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). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
- We namen 50% als grenswaarde voor het onderscheid tussen bewaarde en gedaalde ejectionfractie, gebaseerd op de Europese consensus daarover.
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(20):2539-50.

noot 7

- Thohan V, Patel S. The challenges associated with current clinical trials for diastolic heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2009;24:230-8.

noot 8

- Gary R, Davis L. Diastolic heart failure. *Heart Lung* 2008;37:405-16.

noot 9

- Van Driel M. Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine. Derde druk. Gent: Minerva, 2008.

noot 10

- Van Driel M. Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine. Derde druk. Gent: Minerva, 2008.

noot 11

- American Heart Association. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1994;90:644-5.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:e154-e235.
- NYHA. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction--pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999;5:357-82.

noot 12

Een groot aantal kwalitatief hoogstaande studies (alle NYHA-klassen) ging na of bepaalde medicamenteuze therapieën de progressie van hartfalen konden voorkomen, en de symptomen, ziekenhuisopnames en mortaliteit konden reduceren. Tal van medicamenteuze behandelingen bereikten één of meerdere (dikwijls alle) van deze doelstellingen. Elk geneesmiddel kan nochtans nevenwerkingen veroorzaken. Een goede monitoring is dus essentieel om een juiste balans na te streven van de voor- en nadelen van de behandeling.

- Guidelines on the management of chronic heart failure. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html

noot 13

- Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, et al. Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. *Am J Med* 2009;122:1023-8.

noot 14

Asymptomatische linkerventrikel systolische disfunctie is (ook) een voor-speller van hartfalen.

- Cost B, Hoes AW, Mosterd A, et al. Prognostic value of left ventricular dysfunction: a population-based study. In: Heart failure in the elderly. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 2000.
- Lauer MS, Evans JC, Levy D. Prognostic implications of subclinical left ventricular dilatation and systolic dysfunction in men free of overt cardiovascular disease (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992; 70:1180-4.

Van de 2117 deelnemers in het SOLVD-onderzoek met asymptomatische linkerventrikeldisfunctie (ejectionfractie $\leq 35\%$) ontwikkelden 640 personen (30,2%) manifest hartfalen binnen de drie jaar en werden 273 (12,9%) deelnemers een eerste maal opgenomen omwille van hartfalen.

- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.

De kans op asymptomatische linkerventrikel systolische disfunctie is verhoogd bij mensen met bekend coronair lijden (RR 12,5), hypertensie (RR 3,5) en afwijkend elektrocardiogram (RR 7,1).

- McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9-13.

noot 15

Vergelijking van enkele risicofactoren op hartfalen.

Risicofactor	Odds ratio (95%-BI)	P-waarde	Populatieattributief risico* (95%-BI)
Coronair lijden	3,05 (2,36-3,95)	<0,001	0,20 (0,16-0,24)
Hypertensie	1,44 (1,18-1,76)	<0,001	0,20 (0,10-0,30)
Diabetes	2,65 (1,98-3,54)	<0,001	0,12 (0,09-0,15)
Obesitas	2,00 (1,57-2,55)	<0,001	0,12 (0,08-0,16)
Ooit gerookt	1,37 (1,13-1,68)	0,002	0,14 (0,06-0,22)

* het deel hartfalen toe te schrijven aan een bepaalde risicofactor

noot 16

- Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, et al. Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. *Am J Med* 2009;122:1023-8.

noot 17

- Lip GY, Gibbs CR, Beevers DG. ABC of heart failure: aetiology. *Br Med J* 2000;320:104-7.
- ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.

noot 18

Coronair lijden verhoogt de kans op hartfalen, vooral bij een ongunstig cardiovasculair risicoprofiel.

- Hoffman RM, Psaty BM, Kronmal RA. Modifiable risk factors for incident heart failure in the coronary artery surgery study. *Arch Intern Med* 1994; 154:417-23.
- Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249-54.

noot 19

Na het doormaken van een myocardinfarct zal 14-20% van de patiënten binnen de 5-6 jaar hartfalen ontwikkelen.

- American Heart Association. Heart and Stroke Facts: 1995 statistical supplement. Dallas, Texas: American Heart Association, 1995.

noot 20

Hartritmestoornissen kunnen de cardiale output doen afnemen en zo het ontstaan van hartfalen in de hand werken. Zo zal bij voorkamerfibrillatie de cardiale output met ongeveer 10-20% afnemen, ongeacht het onderliggend ventriculaire ritme.

- Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, et al. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1039-45.
- Schumacher B, Luderitz B. Rate issues in atrial fibrillation: consequences of tachycardia and therapy for rate control. *Am J Cardiol* 1998;82:29N-36N.

noot 21

Door hun verhoogd risico op coronair lijden en op comorbiditeiten als hypertensie, hebben diabetespatiënten meer kans op hartfalen. Uit onderzoek blijkt dat 10-23% van de diabeten hartfalen heeft. Dit is ongeveer drie keer zoveel dan patiënten zonder diabetes. Ongeveer 20% van de patiënten met hartfalen is diabetisch, ten opzichte van 4-6% in de controlepopulatie.

- Zhou L, Deng W, Fang P, et al. Prevalence, incidence and risk factors of chronic heart failure in the type 2 diabetic population: systematic review. *Curr Diabetes Rev* 2009;5:171-84.
- Bauters C, Lamblin N, Mc Fadden E, et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol* 2003;2:1.

noot 22

- Snoek FJ. Self management of type 2 diabetes. *BMJ* 2007;335:458-9.

noot 23

Hypertensie is eveneens een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van hartfalen. Maar in vergelijking met een voorgeschiedenis van myocardinfarct, ligt het relatief risico beduidend lager. Anderzijds komt hypertensie vaker voor dan myocardinfarct, waardoor het populatieattributief risico (= het deel hartfalen toe te schrijven aan hypertensie) groot is.

- Cost B, Grobbee DE, van der Schoot-van Venrooy J, et al. Incidence and risk factors of heart failure. In: Heart failure in the elderly. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 2000.
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.
- Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1628-37.

noot 24

Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of anti-diabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007;335:497.

noot 25

In een studie in de huisartspraktijk bleek dyspneu niet bij te dragen tot de diagnose van hartfalen met gedaalde ejectiefraction.

- Nielsen OW, Hansen J, Hilden J, et al. Risk assessment of left ventricular systolic dysfunction in primary care: cross sectional study evaluating a range of diagnostic tests. *Br Med J* 2000;320:220-4.

noot 26

Uit deze registratiestudie blijkt dat huisartsen hun diagnose van hartfalen voornamelijk baseren op symptomen en klinisch onderzoek. *Symptomen* waren kortademigheid tijdens inspanningen (67%), beperkingen bij fysieke activiteit (60%), orthopneu (46%), moeheid bij inspanningen (46%), nachtelijk dyspneu (26%) en andere klachten zoals nachtelijk hoesten, oedeem en zweten (12%). *Tekenen* bij klinisch onderzoek waren vooral perifeer oedeem (68%), longcrepitations (62%), verhoogde centraalvenuze druk (26%), pleurale effusie (23%), hartgeruis (22%), hepatomegalie (16%), derde harttoon (10%), en ook andere klinische tekenen zoals gewichtstoename, tachycardia en atriumfibrilleren (16%).

- Devroey D, Van Casteren V. The incidence and first-year mortality of heart failure in Belgium: a 2-year nationwide prospective registration. *Int J Clin Pract* 2010;64:330-5.

noot 27

In een studie over patiënten verwezen door de huisarts met verdenking op hartfalen, bleken orthopneu en paroxismale nachtelijke dyspneu een beperkte positief-voorspellende waarde te hebben voor de diagnose systolisch hartfalen (LVEF <45%). Orthopneu en paroxismale nachtelijke dyspneu komen echter weinig voor bij hartfalen (ze zijn het gevolg van verhoogde linkerventrikelvullingsdruk door nachtelijke bloedredistributie en verhoogde renale reabsorptie bij neerliggen).

- Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988;77:607-12.

noot 28

- Remes J, Miettinen H, Reunanen A, et al. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991;12:315-21.

noot 29

Er zijn op dit moment slechts enkele onderzoeken verricht naar de diagnostische waarde van de anamnese bij een voor de huisarts of cardioloog relevante populatie. De meeste onderzoeken zijn verricht in selecte ziekenhuispopulaties met een hogere voorkans op hartfalen.

- Grundmeijer H, Meeter KA, Hoes AW, et al. De diagnostiek van chronisch hartfalen in de huisartspraktijk. *Huisarts Wet* 1996;39:3-11.
- Davie AP, Francis CM, Caruana L, et al. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;90:335-9.
- Cost B. Heart failure in the elderly [thesis]. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 2000.

noot 30

- ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.

- Hoes AW, Voors AA, Rutten FH, et al. NHG-Standaard Hartfalen (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2010;7:368-89.
- Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. NICE Guideline No. 5, 2003.
- Guidelines on the management of chronic heart failure. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html
- 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). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.

noot 31

Amlodipine in hartfalen heeft volgens onderzoek een neutraal effect.

- Packer M, O'Connor C, Ghali J, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *New Engl J Med* 1996;335:1107-14.

lets recenter onderzoek suggereert een verband tussen amlodipine en een verhoogd risico op hartfalen.

- Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.

noot 32

- Mosterd A, Deckers J, Hoes A, et al. Classification of heart failure in population based research: an assessment of six heart failure scores. *Eur J Epidemiol* 1997;13:491-502.

noot 33

Opvolging van het lichaamsgewicht laat toe de evolutie van waterretentie te beoordelen.

noot 34

De centraalvenuze druk geeft een beeld van de druk in het rechteratrium. Start met een liggende patiënt met het hoofd ongeveer 30° opgericht, steunend op een kussen. De musculus sternocleidomastoideus dient ontspannen te zijn. Draai het hoofd van de patiënt een beetje van je weg om de vena jugularis het best te visualiseren. De *techniek* berust op het meten van de verticale afstand tussen de sternale hoek (hoek van Louis) en het hoogste punt van oscillatie in de vena jugularis interna:

- plaats een meetlat loodrecht op de sternale hoek (verticaal);

- plaats een recht voorwerp (bijvoorbeeld een tweede meetlat) horizontaal van het hoogste punt van oscillatie in de vena jugularis naar de sternale hoek zodat beide meetlaten elkaar kruisen;
- lees het aantal cm af op de eerste meetlat (die loodrecht op de sternale hoek staat) op de plaats waar de tweede meetlat kruist;
- een afstand groter dan 3 of 4 cm is afwijkend en duidt op een verhoogde veneuze druk.

noot 35

Bij een bedlegerige patiënt is het oedeem (de verdikking) vooral zichtbaar ter hoogte van het sacrum.

noot 36

Specificiteit en sensitiviteit van veelvoorkomende symptomen geassocieerd met hartfalen.

Symptoom	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)	AK*	UK**
Dyspneu	66	52	1,4	1,5
Orthopneu	21	81	1,1	1,0
Paroxismaal nachtelijke dyspneu	33	76	1,4	1,1

Sensitiviteit en specificiteit van diagnostische tekenen bij personen met een vermoeden van hartfalen.

Teken	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)	AK*	UK**
Verhoogde centraalveneuze druk	10	97	3,3	1,1
Derde harttoon	31	95	6,2	1,4
Perifeer oedeem	10	93	1,4	1,0
Tachycardie	7	99	7,0	1,1
Crepitaties basis longen	13	91	1,4	1,0

* AK: aantonende kracht; ** UK: Uitsluitende kracht

- Guidelines on the management of chronic heart failure. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html

noot 37

De aanwezigheid van verhoogde centraalveneuze druk doet het vermoeden van hartfalen toenemen. De geïsoleerde aanwezigheid van een ander teken (tachycardie, derde harttoon, verplaatste ictus cordis) heeft een zwakkere voorspellende waarde. Sommige patiënten met hartfalen hebben deze tekenen zelfs niet.

- Guidelines on the management of chronic heart failure. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html

noot 38

- Mosterd A, Deckers JW, Hoes AW, et al. Classification of heart failure in population based research: an assessment of six heart failure scores. *Eur J Epidemiol* 1997;13:491-502.

noot 39

De MICE-score blijkt een zeer kosteneffectieve stratificatiemethode te zijn om patiënten te identificeren die in aanmerking komen voor verder onderzoek. Mant et al. kwamen in hun kosteneffectiviteitsanalyse tot het besluit dat de beste strategie was om, na beoordeling van de symptomen en tekenen, de patiënten met een MICE-score van 5-8 te verwijzen voor BNP, en afhankelijk van dat resultaat, te verwijzen voor echocardiografie. Bij patiënten met een score tussen 0 en 3 is geen verder onderzoek vereist, maar zij dienen wel gemonitord te worden voor elke verandering in de symptomen. Dit instrument wordt ook aanbevolen in de laatste versie van de NICE-richtlijn (2010).

- Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modeling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13(32). www.hta.ac.uk
- NICE Clinical Guideline No 108. Chronic heart failure. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre, 2010.
- Does BNP testing aid diagnosis of heart failure? *Drug Ther Bull* 2009;47:110-3.
- Development and validation of a clinical decision rule to diagnose heart failure in primary care: the MICE score, presented at the Society for Academic Primary Care regional meeting, February 2010.

noot 40

- Cleland J, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart

failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442-63.

- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-9.
- Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.

noot 41

Echocardiografie is ontegensprekelijk de diagnostische referentietest om chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie te diagnosticeren. De meerwaarde van een systematische echocardiografie in de diagnostiek van hartfalen in de huisartsgeneeskunde is echter nooit onderzocht. Een recente kosteneffectiviteitsstudie stelt dat in termen van gewonnen QALY's, de optimale diagnostische strategie bestaat uit het onmiddellijk doorverwijzen voor echocardiografie van elke patiënt met symptomen die wijzen op hartfalen. Dit model berust op het feit dat de patiënten zonder bevestigde diagnose door echografie geen behandeling kregen.

- Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13(32). www.hta.ac.uk

Ondanks de argumenten voor systematische verwijzing voor echografie (nood aan de juiste diagnose voor het instellen van een specifieke behandeling die de prognose verbetert, diagnose van hartfalen met bewaarde ejectiefractie, differentiaaldiagnose met andere pathologieën) beschikken we niet over de nodige bewijsvoering die aantoont dat een systematische echocardiografie de verdere aanpak in gunstige zin beïnvloedt (in termen van morbiditeit en mortaliteit). Bovendien dienen we rekening te houden met de structurele onmogelijkheid (beschikbaarheid cardiologie) om de toevloed aan verwijzingen op te vangen.

noot 42

- Cleland J, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442-63.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-9.
- Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.

noot 43

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). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.

Op basis van ander onderzoek worden ook andere licht afwijkende grenswaarden voorgesteld:

	Uitsluiten	Aantonen	Grijze zone*
BNP	<100 pg/ml	>400 pg/ml	100-400 pg/ml
NT-proBNP			
< 50 j	<300 pg/ml	>450 pg/ml	300-450 pg/ml
50-75 j	<300 pg/ml	>900 pg/ml	300-900 pg/ml
>75j	<300 pg/ml	>1800 pg/ml	300-1800 pg/ml

* Waarden binnen de grijze zone dienen geïnterpreteerd te worden in functie van de kliniek en eventueel storende factoren. Patiënten in de grijze zone worden het best verwezen naar de specialist.

- Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824-39.
- Craig J, Bradbury I, Cummins E, et al. HTA Report 6: The use of B-type natriuretic peptides in the investigation of patients with suspected heart failure; Understanding our Advice: The use of B-type natriuretic peptides in the investigation of patients with suspected heart failure. Glasgow: N. H. S. Quality Improvement Scotland; 2005. Report No.: 190396149. www.nhshealthquality.org

noot 44

- Guidelines on the management of chronic heart failure. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html

noot 45

- Bij het meten van NP moet men bedacht zijn op storende factoren die aanleiding kunnen geven tot vals-positieve of vals-negatieve tests:
- *Vals-positieven*: leeftijd (NT-pro BNP), geslacht (vrouwen hebben doorgaans hogere waarden dan mannen), gewicht (obesitas geeft lagere waarden om uit te sluiten), nierinsufficiëntie, rechterventrikelbelasting zoals COPD, pulmonale hypertensie, acute longembolen geven een stijging van NP. Ook acute coronaire syndromen, paroxysmale VKF kunnen NP doen stijgen.
 - *Vals-negatieven*: bij mitralisstenose, atriale myomen, acuut mitralisregurgitatie, snel optredend longoedeem, medicamenteuze therapie (diuretica, ACE-inhibitoren, angiotensinereceptorblokkers (ARB) en bèta-blokkers), optimaal behandeld hartfalen van lage graad, en pericarditis constrictiva.
- 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). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
 - Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824-39.
 - Does BNP testing aid diagnosis of heart failure. *Drug Ther Bull* 2009;47:110-3.

noot 46

- Guidelines on the management of chronic heart failure. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html

noot 47

- Op basis van de literatuur kunnen we besluiten dat de sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk BNP en NT-proBNP-meting niet significant verschilt. De sensitiviteit van BNP voor de diagnose van hartfalen in de huisartsgeneeskunde (of na verwijzing door een huisarts) wordt geschat tussen 0,84 en 0,91 (resp. 95%-BI: 0,72-0,92 en 95%-BI: 0,90-0,93), en de specificiteit op 0,73 (95%-BI: 0,65-0,80 à 95%-BI: 0,71-0,75). De sensitiviteit van NT-proBNP wordt geschat tussen 0,90 en 0,91 (resp. 95%-BI: 0,81-0,96 en 95%-BI: 0,88-0,93), en de specificiteit tussen 0,60 en 0,76 (resp. 95%-BI: 0,50-0,70 en 95%-BI: 0,75-0,77).
- Guidelines on the management of chronic heart failure. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html
 - Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technology Assessment* 2009;13(32). www.hta.ac.uk
 - Testing for BNP and NT-proBNP in the diagnosis and prognosis of heart failure. Evidence Report/Technology Assessment Number 142. Hamilton (Canada): McMaster University Evidence-based Practice Center. www.ahrq.gov

In een zeer oude patiëntenpopulatie bedraagt de sensitiviteit van NT-proBNP 82%.

- Vaes B, Delgado V, Bax J, et al. Diagnostic accuracy of plasma NT-proBNP levels for excluding cardiac abnormalities in the very elderly. *BMC Geriatrics* 2010;10:85.

noot 48

ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.

noot 49

- Van Puymbroeck H, Boeckx J, Blancaert F et al. Klinische logica (deel 2). Van diagnostisch landschap tot diagnose. *Huisarts Nu* 2004;33:201-14.

noot 50

- 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). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.

noot 51

- In 2003 werd gesuggereerd dat NP-bepalingen kosteneffectief zouden zijn om de diagnose van hartfalen uit te sluiten, hoofdzakelijk door (tot 50%) minder patiënten te verwijzen voor echocardiografie/consultatie bij de cardioloog.
- Sim V, Hampton D, Philips C, et al. the use of BNP as a screening test for left ventricular systolic dysfunction- cost effectiveness in relation to open access echocardiography. *Fam Pract* 2003;20:570-4.

Volgens latere kosteneffectiviteitsstudies heeft het naast elkaar gebruiken van beide tests (NP en ECG) geen kostenbesparend effect, maar zorgstrategisch valt het wel te verdedigen.

- Craig J, Bradbury I, Cummins E, et al. HTA Report 6: The use of B-type natriuretic peptides in the investigation of patients with suspected heart failure; Understanding our Advice: The use of B-type natriuretic peptides in the investigation of patients with suspected heart failure. Glasgow: N. H. S. Quality Improvement Scotland, 2005. Report No.: 190396149. www.nhshealthquality.org
- Van Brabant H, Van den Steen D, Cleemput I, et al. Het gebruik van natriuretische peptides in de diagnostische aanpak van patiënten met vermoeden vna harfalen. KCE reports vol 24A. Brussel: KCE, 2005. www.kenniscentrum.fgov.be

noot 52

Een RX van de thorax (vooraanzicht, zijaanzicht) kan tekenen van hartfalen aan het licht brengen (hartdilatatie met name hart-thoraxratio >0,50, dilatatie longvenen, longcongestie, intersitueel pulmonaal oedeem, pleura-uitstorting), en kan aantonen dat er andere (pulmonaire) oorzaken dan hartfalen aan de basis liggen van de klachten.

noot 53

- Een systematische review toont dat in de diagnose van verhoogde preload in geval van hartfalen, een op RX-thorax zichtbare herverdeling van de bloedstroom ten voordele van de bovenste longkwabben een sensitiviteit heeft van 65% en een specificiteit van 67%. In de diagnose van gedaalde ejectiefractie bij hartfalen, heeft een op RX zichtbare cardiomegalie een sensitiviteit van 51% en een specificiteit van 79%. Geen van beide observaties kunnen een linkerventrikeldisfunctie bevestigen of uitsluiten.
- Badgett RG, Murlow CD, Otto PM, et al. How well can the chest radiograph diagnose left ventricular dysfunction. *J Gen Intern Med* 1996;11:625-34.

noot 54

Een studie uitgevoerd in de eerste lijn toont dat een panel van specialisten bij slechts 28% van de door de huisarts van hartfalen verdachte patiënten, een diagnose van hartfalen kon stellen.

- UHFO-DD studie (Utrecht hartfalen onderzoek – differentiaal diagnose) gepresenteerd door A. Hoes op EGPRN conferentie oktober 2008, Budapest
- Uit ander onderzoek blijkt echter dat van alle geïncludeerde patiënten bij wie de huisarts hartfalen vermoedde, uiteindelijk 74% met hartfalen werd gediagnosticeerd.
- Devroey D, Van Casteren V. The incidence and first-year mortality of heart failure in Belgium: a 2-year nationwide prospective registration. *Int J Clin Pract* 2010;64:330-5.

noot 55

- Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF, et al. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J Card Fail* 2007;13:128-32.

noot 56

- Ehsani AA. Adaptations to training in patients with exercise-induced left ventricular dysfunction. *Adv Cardiol* 1986;34:148-55.
- Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilator anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. *Circulation* 1989;79:324-9.
- Wielenga RP, Huisveld IA, Bolt E, et al. Safety and effects of physical training in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999;20:872-9.
- Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics,

ventilation, and autonomic function [see comments]. *Circulation* 1992;85:2119-31.

- Meyer K, Schwaibold M, Westbrook S, et al. Effects of short-term exercise training and activity restriction on functional capacity in patients with severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996;78:1017-22.
- Keteyian SJ, Levine AB, Brawner CA, et al. Exercise training in patients with heart failure. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124:1051-7.

noot 57

In deze studie maakte men gebruik van een dynamische aerobe duurtraining (3-5 x per week gedurende 20-60 minuten, tot 60-80% van de maximale hartfrequentie). Gunstige effecten waren onder andere: verbeterde linkerventrikelfunctie, toegenomen spierdoorbloeding en verbetering van de mechanische efficiëntie van bewegen, verbeterd metabolisme van de skeletspieren en betere zuurstofopname van de skelet- en ademhalingspijpen, verbeterde VO₂-max en verbeterde ventilatie.

- Wielenga RP, Huisveld IA, Bol E, et al. Exercise training in elderly patients with heart failure. *Coron Artery Dis* 1998;9:765-70.

noot 58

- Kiilavuori K, Toivonen L, Naveri H, et al. Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J* 1995;16:490-5.

- Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1239-49.

- Coats AJ. Exercise rehabilitation in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:A172-7.

- Koch M, Douard H, Broustet JP. The benefit of graded physical exercise in chronic heart failure. *Chest* 1992;101:S231.

- Adamopoulos S, Coats AJ, Brunotte F, et al. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1101-6.

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

noot 59

- 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;19:830-41.

- 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.

- Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001;22:125-5.

- Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (EXTRA-MATCH). *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.

noot 60

o.a. NYHA klasse 4, rustpols >100, comorbiditeit

- Hoes A, Walma E, Rutten F, et al. Multidisciplinaire richtlijn Hartfalen. 2010. <http://nhg.artsennet.nl/actueel/Nieuwsartikel/Nieuwe-Multidisciplinaire-Richtlijn-Hartfalen-2010.htm>

noot 61

o.a. significante ischemie bij inspanning, ongecontroleerde diabetes, diep veneuze trombose, myocardinfarct in de voorafgaande drie weken, recente voorkamerfibrillatie, toename hartfalen over de laatste dagen, koorts of acute ziekte-toestand, pericarditis/myocarditis, aortastenose, ernstige ritmestoornissen enzovoort.

- Hoes A, Walma E, Rutten F, et al. Multidisciplinaire richtlijn Hartfalen, 2010. <http://nhg.artsennet.nl/actueel/Nieuwsartikel/Nieuwe-Multidisciplinaire-Richtlijn-Hartfalen-2010.htm>

noot 62

- Good CB, McDermott L, McClosky, B. Diet and serum potassium in patients on ACE inhibitors. *JAMA* 1995;274:538.

noot 63

- Dargie HJ, McMurray JJ. Diagnosis and management of heart failure. *Br Med J* 1994;308:321-8.

- Kelbaek H. Acute effects of alcohol and food intake on cardiac performance. *Progr Cardiovasc Dis* 1990;32:347-64.

noot 64

Vorkamerfibrillatie komt vaak voor in combinatie met hartfalen en doet de cardiale output afnemen met 10-20%, ongeacht het onderliggende ventriculaire ritme.

- Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, et al. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1039-45.

- Schumacher B, Luderitz B. Rate issues in atrial fibrillation: consequences of tachycardia and therapy for rate control. *Am J Cardiol* 1998;82:29N-36N.

noot 65

Cooper HA, Exner DV, Domanski ML. Light-to-moderate alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1753-9.

In vergelijking met idiopathische cardiomyopathie, is de prognose van patiënten met alcoholische cardiomyopathie beter na het staken van het alcoholgebruik.

- Jacob AJ, Mc Laren KM, Boon NA. Effects of abstinence on alcoholic heart muscle disease. *Am J Cardiol* 1991;68:805-7.

- Prazak P, Pfisterer M, Osswald S, et al. Differences of disease progression in heart failure due to alcoholic as compared to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1996;17:251-7.

noot 66

- Klijn FAM, Rooijen EV. Thiaminesubstitutie bij alcoholmisbruikers, adviezen voor een rationeel beleid. *Tijdschr Psychiatrie* 1990;32:225-37.

- Raasveld MHM, Romijn JA. Blikparese en verwardheid. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:2537-9.

noot 67

- Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, et al. Prior alcohol consumption and mortality following acute myocardial infarction. *JAMA* 2001;285:1960-70.

- Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, et al. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *JAMA* 2001;285:1971-7.

noot 68

- Evangelista LS, Dracup K. A closer look at compliance research in heart failure patients in the last decade. *Prog Cardiovasc Nurs* 2000;15:97-103.

- van der Wal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? *Eur J Heart Fail* 2005; 7:5-17.

noot 69

- Lainscak M, Cleland J, Lenzen MJ. Recall of lifestyle advice in patients recently hospitalised with heart failure: a EuroHeart Failure Survey analysis. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1095-103.

noot 70

- Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333:15-9.

noot 71

- The Coronary Drug Projects Research Group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med* 1980;303:1038-41.

- Horwitz RI, Viscoli CM, Berkman L, et al. Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet* 1990;336:542-5.

Een heranalyse van een RCT toont dat een goede therapietrouw gunstiger scoort op vlak van mortaliteitsvermindering dan een mindere goede therapietrouw. Patiënten met chronisch hartfalen kregen gedurende een mediane duur van 38 maanden een placebo of een angiotensine-2-receptorblokker toegediend. In de groep met goede therapietrouw (= inname van meer dan 80% van de voorgeschreven doses) werd een grotere mortaliteitsreductie vastgesteld dan in de groep die de therapie minder goed naleefde.

- Granger BB, Swedberg K, Ekman I, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005;366:2005-11.

noot 72

Een RCT toont dat andere procedures dan gewone zorg (verpleegkundige opvolging, duiding bij de behandeling met bètablokkers aan zowel patiënt als zorgverlener) de therapietrouw bevorderen, zonder verschil echter op de gekozen eindpunten (herhospitalisaties, mortaliteit).

- Ansari M, Shlipak MG, Heidenreich PA, et al. Improving guideline adherence. A randomized trial evaluating strategies to increase β -blocker use in heart failure. *Circulation* 2003;107:2799-804.

Ander onderzoek stelt een soort coaching van patiënten voor om de therapietrouw te verbeteren.

- Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment. Clinical applications. *JAMA* 2002;288:2880-3.

noot 73

Patiënten dienen te beseffen dat de effecten van hun behandeling niet altijd onmiddellijk zichtbaar zijn (om geen onrealistische verwachtingen te scheppen), dat bijwerkingen vaak van voorbijgaande aard zijn en dat het soms maanden duurt vooraleer het volledige effect na titratie van de dosis geëvalueerd kan worden.

- Stromberg A. The crucial role of patient education in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:363-9.

noot 74

Een goede relatie tussen patiënt en hulpverlener en een voldoende sociaal netwerk (familie) bevordert de therapietrouw.

- Sabate E. Adherence to Long-term Therapies. Evidence for Action. Geneva: WHO, 2003.

noot 75

- Nicolozakes AW, Binkley PF, Leier CV. Hemodynamic effects of smoking in congestive heart failure. *Am J Med Sci* 1988;296:377-80.

noot 76

- Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med* 1990;322:213-7.

noot 77

- Suskin N, Sheth T, Negassa A, et al. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *JACC* 2001;37:1677-82.

noot 78

- Hollis JF, Lichtenstein E, Vogt TM, et al. Nurse-assisted counseling for smokers in primary care. *Ann Intern Med* 1993;118:521-5.

noot 79

Het mechanisme moet worden gezocht in de belemmerde contractiliteit van het linkerventrikel, maar ook in rechterhartfalen en perifere vasodilatatie.

- Remskar M, Noc M, Leskovsek B, et al. Profound circulatory shock following heroin overdose. *Resuscitation* 1998;38:51-3.

noot 80

Hoe groot het risico op hartfalen bij de cocaïnegebruiker is, valt niet op te maken uit de beschikbare literatuur. Wel staat vast dat volgende problemen kunnen ontstaan: tachycardie, hypertensie, pulmonale hypertensie, cardiale ischemie, myocardiinfarct, cardiomyopathie, hartfalen, myocarditis, ritmestoornissen en acute hartdood.

- Zhang L, Xiao Y, He J. Cocaine and apoptosis in myocardial cells. *Anat Rec* 1999;257:208-16.
- Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, et al. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. *Acad Emerg Med* 1994;1:330-9.
- Om A, Warner M, Sabri N, et al. Frequency of coronary artery disease and left ventricular dysfunction in cocaine users. *Am J Cardiol* 1992;69:1549-52.
- Frazier SK. Diagnosing and treating primary pulmonary hypertension. *Nurse Pract* 1999;24:18:21-2,25-6.

noot 81

Ecstasy veroorzaakt tachycardie, hartkloppingen, cardiovasculaire insufficiëntie, hypertermie en soms overlijden. Meestal zijn de gevolgen van overdosering echter mild en van voorbijgaande aard (verwijde pupillen, agitatie, incontinentie, psychose). De lichamelijke uitputtingstoestand die na ecstasygebruik wordt gerapporteerd, lijkt nadelig voor de patiënt met hartfalen, maar hierover is in de literatuur niets bekend.

- Cregg MT, Tracey JA. Ecstasy abuse in Ireland; SO. *Ir Med J* 1993;86:118-20.

noot 82

- Jaarsma T, Dracup K, Walden J, et al. Sexual functioning in patients with advanced heart failure. *Heart Lung* 1996;25:262-70.

- Westlake Dracup K, Walden JA, Fonarow G. Sexuality of patients with advanced heart failure and their spouses or partners. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:1133-8.

noot 83

- Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton consensus panel. *Am J Cardiol* 2000;86:175-81.

noot 84

- Kostis JB, Jackson G, Rosen R, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005;26:85M-93M.

noot 85

- Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG, et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 1999;99:168-77.

noot 86

Toename van het lichaamsgewicht is vaak geassocieerd met toename van hartfalen en vochtretentie.

- Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. New York: WB Saunders; 2001.

- Ekman I, Cleland JG, Swedberg K, et al. Symptoms in patients with heart failure are prognostic predictors: insights from COMET. *J Card Fail* 2005;11:288-92.

noot 87

- Sonne-Holm S, Sorensen TI, Jensen G, et al. Independent effects of weight change and attained body weight on prevalence of arterial hypertension in obese and non-obese men. *Br Med J* 1989;299:767-70.

- Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320-8.

noot 88

- Overgewicht en hart- en vaatziekten. Nederlandse Hartstichting, 1995.

noot 89

Een caloriearm dieet kan in geval van malnutritie in een oudere populatie met obesitas en sarcopenie (verlies aan spiermassa en -sterkte) nefast zijn. Vermoedelijk verhogen obesitas en sarcopenie het cardiovasculaire risico niet, terwijl een streng dieet de spiermassa nog verder zal doen afnemen. Zowel de obesitas als het verdere verlies aan spiermassa dragen bij tot een vermindering van de functionele capaciteit van de oudere patiënt met hartfalen.

- Miller SL, Wolfe RR. The danger of weight loss in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2008;12:487-91.

- Stephen WC, Janssen I. Sarcopenic-obesity and cardiovascular disease risk in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2009;13:460-6.

noot 90

Cardiale cachexie is geassocieerd met een verhoogde kans op overlijden. Na 18 maanden is 50% van de patiënten met hartfalen met cachexie overleden. De oorzaak is multifactorieel en zou onder meer te maken hebben met de vrijzetting van cytokines.

- Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349:1050-3.

noot 91

- Freeman LM, Roubenoff R. The nutrition implications of cardiac cachexia. *Nutr Rev* 1994;52:340-7.

noot 92

Volgens observationele studies is het aannemelijk dat mensen met cardiovasculaire aandoeningen baat hebben bij een pneumokokkenvaccinatie. De geschatte doeltreffendheid van het vaccin is 55% (95%-BI: 48-62).

- Van De Vyver N, Govaerts F, Pilaet A. Preventie van ernstige pneumokokkeninfecties bij volwassenen. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2005;34:588-96.

- Conaty S, Watson L, Dinnes J, Waugh N. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials. *Vaccine* 2004;22:3214-24.

noot 93

- Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:1322-32.

noot 94

- Govaerts F, Van De Vyver N, Pilaet A. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Preventie van influenza. *Huisarts Nu* 2006;35:4-18.

noot 95

Het is belangrijk om een overvulde patiënt in eerste instantie te ontwateren. Pas nadien start men de andere (prognostische) therapie. Diuretica komen bij hartfalen met gedaalde ejectiefraction op de eerste plaats in de tijd, maar niet op de eerste plaats in de rangorde van belangrijkheid: zij moeten zo snel mogelijk geminimaliseerd worden om ACE-remmer en bètablokker te kunnen optimeren. Diuretica kunnen soms hypotensie veroorzaken.

noot 96

Een Cochrane systematische review met meta-analyse verzamelde veertien studies (525 personen) tot 1996, die het effect van een diureticum vergeleken met een placebo of andere actieve medicatie (ACE-remmer of digoxine). De studies waren erg heterogeen en bestudeerden verschillende diuretica. Ook de populatie (gemiddelde leeftijd 59 jaar; 39% vrouwen) verschilde erg van de gemiddelde hartfalenpopulatie (gemiddelde leeftijd 74 jaar).

Uit drie RCT's bleek de behandeling van patiënten met hartfalen met diuretica de mortaliteit te verminderen (OR 0,24 (95%-BI: 0,07-0,83); ARR 8% (RRR 70%); NNT 12). Ook het aantal hospitalisaties daalde in twee RCT's (OR 0,07 (95%-BI: 0,01-0,52)). De studies waren echter te klein en te heterogeen om uitspraken te doen over de impact van een diuretica-behandeling op de mortaliteit. Er is enkel een zuiver klinische indruk dat diuretica de mortaliteit verminderen en de progressie van chronisch hartfalen doet afremmen. Uit andere studies (diuretica al dan niet gecombineerd met bètablokkers bij hypertensie) komt er wel een duidelijk effect naar voor op morbiditeit en mortaliteit, maar het staat ter discussie of we deze gegevens zomaar kunnen extrapoleren. Uit de meta-analyse daarentegen kunnen we duidelijk afleiden dat diuretica de symptomen verlichten, het aantal episodes van decompensatie reduceren en de inspanningstolerantie verhogen.

- Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1).

noot 97

- Hoes AW, Voors AA, Rutten FH, et al. NHG-Standaard Hartfalen (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2010;53:368-89.

noot 98

Het advies om spironolactone samen met diuretica te geven is niet wetenschappelijk onderbouwd, maar volgens experts wel een heel logische stap. De kaliumdepletie veroorzaakt door lisdiuretica wordt door het kaliumretinerend effect van spironolactone immers in evenwicht gehouden. Zonder spironolactone veroorzaken lisdiuretica/thiaziden vaak hypokaliëmie. Het voorkomen ervan wordt in de huisartspraktijk vaak onderschat door hemolyse van het bloedstaal. Het toevoegen van spironolactone vereist een nauwgezette opvolging.

- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17.

Lisdiuretica gaan bovendien gepaard met een hogere plotse dood mortaliteit.

- Cooper HA, Dries DL, Davis CE, et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:1311-5.

noot 99

- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17.

noot 100

Onder andere bij intercurrente aandoeningen die het vocht- en/of elektrolyteevenwicht verstoren.

noot 101

- Jong P, McKelvie R, Yusuf S. Should treatment for heart failure with preserved ejection fraction differ from that for heart failure with reduced ejection fraction? *BMJ* 2010;341:c4202.

noot 102

Een aantal grote RCT's hebben het effect van bètablokkers, ACE-inhibitoren, angiotensinereceptorblokkers (ARB) en digoxine op hartfalen met bewaarde ejectiefractione onderzocht.

De PRESERV-studie vergeleek het effect van irbesartan (300 mg daags) bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractione (≥ 60 jaar, NYHA-klasse 2, 3 of 4 en een ejectiefractione van minstens 45%) versus placebo op de primaire samengestelde eindpunten mortaliteit (alle oorzaken) en hospitalisatie voor cardiovasculaire oorzaak (hartfalen, myocardinfarct, onstabiele angor, aritmie of CVA). Secundaire eindpunten waren overlijden van hartfalen of hospitalisatie voor hartfalen, mortaliteit (alle oorzaken) en cardiovasculaire oorzaken, en kwaliteit van leven. Irbesartan bij patiënten met hartfalen en bewaarde linkerventrikel ejectiefractione gaf op geen enkel eindpunt enige verbetering.

- Massie B, Carson P, McMurray J, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *NEJM* 2008;359:2456-67.

In een RCT uitgevoerd in Hong Kong werd het effect van diuretica, irbesartan en ramipril vergeleken op de kwaliteit van leven, de capaciteit tot fysieke activiteit en de linkerventrikel ejectiefractione bij hartfalen met bewaarde ejectiefractione. In de voornamelijk oudere studiepopulatie (>70 jaar) gaven

de diuretica een significante verbetering van de symptomen. Irbesartan noch ramipril hadden een significant bijkomend effect. Diuretica gecombineerd met irbesartan of ramipril gaven wel een kleine verbetering van de systolische en diastolische linkerventrikel functie op langere termijn en reduceerde de NT-proBNP over één jaar.

- Yip GW, Wang M, Wang T, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2008;94:573-80.

De 'Digitalis Investigation Group'-trial toonde dat digoxine een significante reductie gaf van het aantal hospitalisaties of mortaliteit door hartfalen bij hartfalen met gedaalde ejectiefractione, maar niet bij hartfalen met bewaarde ejectiefractione. De Amerikaanse richtlijn komt tot hetzelfde besluit. Deze dispariteit werd opnieuw onderzocht in een cohortstudie. Deze kwam tot het besluit dat digoxine even effectief is voor hartfalen met bewaarde ejectiefractione, maar dat de therapeutische opties beperkt zijn en wetenschappelijk onvoldoende onderzocht.

- The Digitalis Investigation Group Investigators. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525-33.

- Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397-403.

- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the evaluation and management of heart failure): Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:e154-e235.

- Meyer P, White M, Mujib M, et al. Digoxin and reduction of heart failure hospitalization in chronic systolic and diastolic heart failure. *Am J Cardiol* 2008;102:1681-6.

noot 103

- Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij hartfalen in de ambulante behandeling. Juryrapport Consensusconferentie 27 november 2008. Brussel: Riziv, 2008.

noot 104

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. Volgens de meta-analyse van Garg et al. daalt de totale mortaliteit met OR 0,77 (95%-BI: 0,67-0,88) en is er een sterke reductie waar te nemen voor het gecombineerde eindpunt mortaliteit en hospitalisatie wegens hartfalen OR 0,65 (95%-BI: 0,57-0,74). Verschillende RCT's hebben dit nadien bevestigd, de SOLVD treatment studie en de V-HeFT II-studie. Een systematische review, waarin vijf studies zijn opgenomen die lage versus hoge dosissen van ACE-remmers vergelijken op klinische eindpunten (mortaliteit, progressie hartfalen en hospitalisatie) bij patiënten met hartfalen, komt tot de conclusie dat men, indien mogelijk, de streefdosissen moet gebruiken zoals in de grote studies (SOLVD, V-HeFT II), zijnde enalapril 20 mg, ramipril 10 mg en lisinopril 20 mg. Nog hogere dosissen kunnen een effect hebben op bepaalde (surrogaat)eindpunten, zoals minder progressie van hartfalen en minder hospitalisatie. Er is echter geen effect op de overleving.

- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450-6.

- Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *New Engl J Med* 1991;325:293-302.

- Cohn J, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *New Engl J Med* 1991;325:303-10.

- Roffman D. High-versus low-dose ACE inhibitor therapy in chronic heart failure. *Ann Pharmacother* 2004;38:831-8.

noot 105

Behalve bij de combinatie hartfalen met gedaalde ejectiefractione en hypertensie, leert de praktijk dat het optitreren van de ACE-remmer tot de in de studies gehanteerde streefdosissen zelden nuttig is bij ernstige vormen van hartfalen die vaak gepaard gaan met hypotensie. Onnodig hoog titreren van de ACE-remmer neemt vaak de ruimte weg om een bèta-blokker toe te voegen, die een veel grotere impact heeft op de prognose dan ACE-remmers.

- Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. ATLAS Study Group: Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS trial. *Circulation* 1999;100:2312-8.

noot 106

- Lee S, Spencer A. Beta-blockers to reduce mortality in patients with systolic dysfunction: a meta-analysis. *J Fam Pract* 2001;50:499-504.
- Shibata M, Flather M, Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:351-7.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.

noot 107

- ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.
- 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). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442. De COMET-studie besluit dat in de behandeling van chronisch hartfalen carvedilol in vergelijking met metoprolol een grotere reductie geeft van de totale en cardiovasculaire sterfte. Deze studie gebruikte echter metoprolol zonder verlengde werking (metoprololtraat).
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al, for the COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.

noot 108

- Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, et al. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1154.

noot 109

- Uit het literatuuronderzoek kwamen geen gegevens naar voor die wijzen op een klasse-effect van de angiotensine-2-receptorblokkers. De studies vergelijken telkens een angiotensine-2-receptorblokker versus placebo of een angiotensine-2-receptorblokker uit een andere geneesmiddelenklasse. Enkel voor candesartan en valsartan (en mogelijk ook voor losartan) zijn er valide studies bij hartfalen die een werkzaamheid aantonen. Zo bestuderen de 3 takken van de CHARM-studie candesartan versus placebo, respectievelijk bij niet verdragen van een ACE-remmer (CHARM-alternative), als toevoeging bij een ACE-remmer (CHARM added) of bij een specifieke patiëntengroep met bewaarde linkerventrikelfunctie (CHARM preserved).
- Granger C, McMurray J, Yusuf S. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
 - McMurray J, Ostergren J, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
 - Yusuf S, Pfeffer M, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003;362:777-81. Val-HeFT is een vergelijkende studie van valsartan en placebo bij patiënten met hartfalen.
 - Cohn J, Tognoni G, Investigators. VHFT: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75. De ELITE I en II-studies vergeleken de efficiëntie van losartan (50 mg eenmaal daags) en captopril (50 mg driemaal daags) en toonden geen significante verschillen qua mortaliteit of hospitalisatie bij hartfalen.
 - Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
 - Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.

De dubbelblinde HEAL-studie werd verricht op een populatie van 3846 patiënten met hartfalen NYHA-klasse 2 tot 4, met linkerventriële ejectiefractie $\leq 40\%$, intolerantie aan ACE-inhibitoren, en vergeleek 50 mg losartan (n= 1919) daags met 150 mg losartan (n= 1927) daags. Primaire eindpunten waren overlijden of ziekenhuisopname voor hartfalen. 828 (43%) patiënten in de groep van 150 mg versus 889 (46%) patiënten in de groep van 50 mg stierven of werden opgenomen voor hartfalen (HR 0,90, 95%-BI 0,82-0,99; p= 0,027) tijdens de mediane follow-upduur van 4,7 jaar (elke groep). Voor de twee primaire eindpunten samen stierven 635 patiënten in de 150 mg-groep versus 665 in de 50 mg-groep (HR 0,94, 95%-BI: 0,84-1,04; p= 0,24), en werden er 450 versus 503 patiënten opgenomen voor hartfalen (HR 0,87, 95%-BI: 0,76-0,98; p= 0,025). Nierfalen (n= 454 vs 317), hypotensie (n= 203 vs 145), en hyperkaliëmie (n= 195 vs 131) kwamen vaker voor in de 150 mg-groep dan in de 50 mg-groep, maar leidden niet significant meer tot stopzetting van de behandeling dan in de 150 mg-groep. Uit dit onderzoek blijkt dat losartan 150 mg per dag niet superieur is dan losartan 50 mg voor het samengesteld eindpunt (overlijden en hospitalisatie), maar dat losartan 150 mg versus 50 mg per dag wel een betere reductie geeft van de cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisaties voor hartfalen bij patiënten met hartfalen met gedaalde linkerventriële ejectiefractie, en intolerantie aan ACE-inhibitoren.

- Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840-8.

noot 110

- Een prospectieve studie met 1660 patiënten met hartfalen NYHA klasse 3 en 4, reeds behandeld met een ACE-inhibitor en een lisdureticum, ging het effect na van spironolactone 25 mg. Spironolactone gaf een significante reductie van de mortaliteit en van de hospitalisaties. Excluseria waren o.a. creatinine >2.5 mg/dl en hyperkaliëmie meer dan 5.0 meq/l. Er is dus een duidelijk gunstig effect van spironolactone bij ernstig hartfalen.
- Pitt B, Zannad F, Remme W. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators (RALES). *N Engl J Med* 1999;341:709-17.

noot 111

- Contra-indicaties voor het gebruik van digitalis zijn bradycardie, hooggradige AV-geleidingsstoornis, onderliggend Wolff-Parkinson-White-syndroom, hypertrofe cardiomyopathie met outflowobstructie, aanwezigheid van elektrolyetstoornissen (hypokaliëmie en hypercalcemie).
- Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij hartfalen in de ambulante praktijk. Juryrapport. Brussel: Riziv, 2008.

noot 112

- Een Cochrane systematische review bestudeerde het effect van digitalis tegenover placebo bij personen met chronisch hartfalen en een sinusaal ritme en die al of niet behandeld werden met andere geneesmiddelen, en toont een niet-significante reductie van de mortaliteit (OR 0,98 (95%-BI: 0,89-1,09)), en een significante reductie van het aantal hospitalisaties (OR 0,68 (95%-BI: 0,61-0,75)).
- Hood W, Dans A, Guyatt G, et al. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2). Een posthocanalyse van 'the DIG trial', waarbij men 'fixed dosis' behandeling gebruikte, komt tot de conclusie dat digitalis gebruikt in therapeutische dosissen bij mensen met normale nierfunctie, geen vermindering geeft van de mortaliteit, wel van het aantal opnames. Bij subtherapeutische dosissen wordt er wel een effect op de mortaliteit gezien.
- 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;27:178-86.

noot 113

- Digoxine heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge. Een digoxine-intoxicatie is niet zeldzaam, zeker niet bij bejaarden. Het meten van de plasmaspiegels van digoxine (klassiek tussen 1 en 2 ng/ml, lager bij ouderen) kan aangewezen zijn. De meeste gevallen van digitalis toxiciteit zijn te wijten aan te hoge dosissen, bijvoorbeeld wanneer geen rekening gehouden wordt met factoren zoals leeftijd en bestaan van nierinsufficiëntie. Zie ook blz. 167-8.
- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Digitalisglycosiden. www.bcfi.be/GGR/MPG/MPG_AAA.cfm

noot 114

- Packer M, Gheorghiadu M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med* 1993;1:1-7.

noot 115

Symptomen van digoxine-intoxicatie zijn verwardheid, misselijkheid, eetlustverlies en visuele verschijnselen zoals een gestoord kleurenzien.

- Hoes A, Walma E, Rutten F, et al. Multidisciplinaire richtlijn Hartfalen, 2010. <http://nhg.artsennet.nl/actueel/Nieuwsartikel/Nieuwe-Multidisciplinaire-Richtlijn-Hartfalen-2010.htm>

noot 116

Guidelines on the management of chronic heart failure. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007.

www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html

noot 117

Amlodipine in hartfalen heeft volgens onderzoek een neutraal effect.

- Packer M, O'Connor C, Ghali J, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *New Engl J Med* 1996;335:1107-14.

Iets recenter onderzoek suggereert een verband tussen amlodipine en een verhoogd risico op hartfalen.

- Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.

noot 118

Deze aanbevelingen berusten op consensus, maar worden algemeen beschouwd als onderdeel van goede medische praktijkvoering.

- ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.
- Hoes AW, Voors AA, Rutten FH, et al. NHG-Standaard Hartfalen (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2010;7:368-89.
- Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. NICE Guideline No. 5, 2003.
- Guidelines on the management of chronic heart failure. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html
- 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). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.

noot 119

- Lewin J, Ledwidge M, O'Loughlin C, et al. Clinical deterioration in established heart failure: what is the value of BNP and weight gain in aiding diagnosis? *Eur J Heart Fail* 2005;7:953-7.

noot 120

De richtlijn van NICE beveelt bij een stabiele patiënt om de zes maanden een follow-uponderzoek aan.

- Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. NICE Guideline No. 5, 2003.

noot 121

ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.

- Hoes AW, Voors AA, Rutten FH, et al. NHG-Standaard Hartfalen (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2010;7:368-89.
- Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. NICE Guideline No. 5, 2003.
- Guidelines on the management of chronic heart failure. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html
- 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). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.

noot 122

Als de oorzaak en de prognose bekend zijn, dan kan de huisarts ernstig hartfalen in eigen beheer behandelen.

noot 123

De patiënt is refractair aan de behandeling en/ of vertoont een bundeltakblok.

noot 124

- 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). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.

- van der Wal MHL, Jaarsma T, Moser DK, et al. Compliance in heart failure patients: the importance of knowledge and beliefs. *Eur Heart J* 2006;27:34-40.

noot 125

Vijf studies bestudeerden interventies van een (referentie)verpleegkundige in de opvolging van patiënten met hartfalen (telefonische opvolging, telefonische opvolging en huisbezoek en huisbezoek met min of meer intensief programma). Behalve in één studie, resulteerde de interventie van de verpleegkundige in minder herhospitalisaties (en dus ook minder kosten), echter zonder mortaliteitsreductie.

- GESICA Investigators. Randomised trial of telephone intervention in chronic heart failure: DIAL trial. *BMJ* 2005;331:425.
- Blue L, Lang E, McMurray JJ. Randomised controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure. *BMJ* 2001;323:715-8.
- 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;168:316-24.
- Strömberg A, Mårtensson J, Fridlund B, et al. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. *Eur Heart J* 2003;24:1014-23.
- Stewart S, Marley JE, Horowitz JD. Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on unplanned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomised controlled study. *Lancet* 1999;354:1077-83.
- Drie studies bestudeerden de meerwaarde van het toevoegen van een apotheker aan een multidisciplinair team voor cardiologische consultaties, en de interventie van een apotheker tijdens het ziekenhuisverblijf (begeleiding om de therapietrouw en kennis van de behandeling te verbeteren, gevolgd door telefonische opvolging na ontslag uit het ziekenhuis). In twee van de drie studies verbeterde de therapietrouw en daalde het aantal herhospitalisaties. Eén studie observeerde een mortaliteitsreductie dankzij de verbeterde therapietrouw of tijdige aanpak van een verslechterende klinische toestand.
- Bucci C, Jackevicius C, McFarlane K, Liu P. Pharmacist's contribution in a heart function clinic: patient perception and medication appropriateness. *Can J Cardiol* 2003;19:391-6.
- Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, et al. PredischARGE initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management PredischARGE: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1534-41.
- Cabezas CL, Salvador CF, Quadrada DC, et al. Randomized clinical trial of a postdischarge pharmaceutical care program vs. regular follow-up in patients with heart failure. *Farm Hosp* 2006;30:328-35.
- Een Nederlandse studie onderzocht de impact van de officina-apotheker op de therapietrouw van patiënten met chronisch hartfalen (NYHA II et III) behandeld met diuretica. Hoewel een verbetering van de therapietrouw werd vastgesteld, was er tegenover reguliere zorg geen verbetering merkbaar op vlak van hospitalisaties of sterfte.
- Bouvy ML, Heerdink ER, Urquhart J, et al. Effect of a pharmacist-led intervention on diuretic compliance in heart failure patients: a randomized controlled study. *J Card Fail* 2003;9:404-11.
- Vijf studies bestudeerden de interventies van een multidisciplinair team (verschillende samenstelling). De huisarts was bij deze interventies echter niet betrokken, behalve in 1 studie, waarin diens rol in het team niet wordt gespecificeerd. De resultaten van deze interventies zijn niet in alle studies gunstig.
- Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *NEJM* 1995;333:1190-5.
- McDonald K, Ledwidge M, Cahill K, et al. Elimination of early rehospitalization in a randomized, controlled trial of multidisciplinary care in a high-risk, elderly heart failure population: the potential contributions of specialist care, clinical stability and optimal angiotensin-converting enzyme inhibitor dose at discharge. *Eur J Heart Fail* 2001;3:209-15.
- Kasper EK, Gerstenblith G, Hefter G, et al. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:471-80.

- Capomolla S, Febo O, Ceresa M, et al. Cost/utility ratio in chronic heart failure: comparison between heart failure management program delivered by day-hospital and usual care. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1259-66.
- de la Porte PW, Lok DJ, van Veldhuisen DJ, et al. Added value of a physician-and-nurse-directed heart failure clinic: results from the Deventer-Alkmaar heart failure study. *Heart* 2007;93:819-25.

noot 126

De studie van Doughty et al. betreft de behandelende arts in de opvolging van patiënten met hartfalen, afwisselend met opvolging via ziekenhuisconsultatie met educatieprogramma (individueel en in groep). In de 12 maanden follow-up blijkt de interventie op het samengestelde eindpunt 'sterfte en herhospitalisaties' geen meerwaarde te hebben ten opzichte van de controlegroep. Nochtans daalde dankzij de interventie het aantal herhospitalisaties en verbeterde de kwaliteit van leven.

- Doughty RN, Wright SP, Pearl A, et al. Randomized, controlled trial of integrated heart failure management: The Auckland Heart Failure Management Study. *Eur Heart J* 2002;23:139-46.

Uit de DEAL-HF-studie blijkt dat een intensieve begeleiding van patiënten met hartfalen door een hartfalenverpleegkundige en een arts effectief is in het verminderen van heropnames en mortaliteit.

- de la Porte PW, Lok DJ, van Veldhuisen DJ, et al. Added value of a physician-and-nurse-directed heart failure clinic. Results from the DEAL-HF study. *Heart* 2007;93:819-25.

noot 127

- 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;12:554-67.

noot 128

Een meta-analyse van veertien gerandomiseerde studies waarin 4264 patiënten werden geïncludeerd, toonde aan dat gestructureerde telefonische follow-up en/of telemonitoring geassocieerd was met een 21%-reductie van hospitalisaties voor hartfalen (95%-BI: 11-31) en een 20%-reductie van sterfte (95%-BI: 8-31). De huisarts was bij deze studies niet betrokken.

- 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.

noot 129

De aanbevolen componenten zijn:

- multidisciplinaire aanpak, vaak onder leiding van een hartfalenverpleegkundige, 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, hoogrisicopatiënten;
- 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 patiënteneducatie met speciale nadruk op therapietrouw en zelfzorg;
- betrokkenheid van de patiënt in symptoommonitoring en flexibel gebruik van diuretica;
- psychosociale steun aan de patiënt, familie en/of verzorgende.

noot 130

Alle bestudeerde trainings- en revalidatieprogramma's werden opgestart en opgevolgd in een gespecialiseerd centrum. Bepaalde programma's bevatten oefensessies die thuis uitgevoerd konden worden, maar steeds gebeurde de opstart in het gespecialiseerd centrum. Of deze programma's thuis of in het ziekenhuis worden uitgevoerd, lijkt qua doeltreffendheid geen verschil uit te maken.

- 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). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.

De HF-ACTION-trial uit 2009 toont een beperkte, niet altijd behouden fysiologische verbetering, zonder statistisch significant effect op primaire eindpunten van een gesuperviseerd trainingsprogramma.

- Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1451-9.

- O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439-50.

Er loopt momenteel nog een studie (SMARTEX Heart Failure Study) die het effect van een gesuperviseerd trainingsprogramma onderzoekt bij hartfalen. Het is dus nog te vroeg om stelselmatig een gesuperviseerd trainingsprogramma in een gespecialiseerd centrum aan te raden.

noot 131

- Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. NICE Guideline No. 5, 2003.

noot 132

- O'Leary N, Murphy NF, O'Loughlin C, et al. A comparative study of the palliative care needs of heart failure and cancer patients. *Eur J Heart Fail* 2009;11:406-12.

- Eizenga WH, De Bont M, Vriezen JA, et al. Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak Palliatieve zorg *Huisarts Wet* 2006;49:308-12.

noot 133

- Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. NICE Guideline No. 5, 2003.

- Guidelines on the management of chronic heart failure. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html

- 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). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.

- Bellersen L, Knubben A, van Bommel J. Richtlijn palliatieve zorg bij chronisch hartfalen. Vereniging van Integrale Kankercentra, 2010.

- Hoes A, Walma E, Rutten F, et al. Multidisciplinaire richtlijn Hartfalen, 2010. <http://nhg.artsennet.nl/actueel/Nieuwsartikel/Nieuwe-Multidisciplinaire-Richtlijn-Hartfalen-2010.htm>

noot 134

- Teno JM, Weitzen S, Fennell ML, Mor V. Dying trajectory in the last year of life: does cancer trajectory fit other diseases? *J Palliat Med* 2001;4:457-64.

- AGS Ethics Committee. The care of dying patients: a position statement from the American Geriatrics Society. *J Am Geriatr Soc* 1995;43: 577-8.

noot 135

- Hupcey J, Penrod J, Fenstermacher K. Review article: a model of palliative care for heart failure. *Am J Hosp Palliat Med* 2009;26:399-404.

noot 136

- Hoes A, Walma E, Rutten F, et al. Multidisciplinaire richtlijn Hartfalen; 2010. <http://nhg.artsennet.nl/actueel/Nieuwsartikel/Nieuwe-Multidisciplinaire-Richtlijn-Hartfalen-2010.htm>

noot 137

- Ondervulling met somnolentie door cerebrale hypoperfusie heeft de voorkeur boven dyspneu door overvulling van de longen.

noot 138

- Hoes A, Walma E, Rutten F, et al. Multidisciplinaire richtlijn Hartfalen; 2010. <http://nhg.artsennet.nl/actueel/Nieuwsartikel/Nieuwe-Multidisciplinaire-Richtlijn-Hartfalen-2010.htm>

In deze studie verkiest de meerderheid van de patiënten (twee derde) comfortzorg in de eindfase van de ziekte, wanneer de klassieke behandelingen geen nut meer hebben.

- Levenson JW, McCarthy EP, Lynn J, et al. The last six months of life for patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:S101-9.

Dankzij symptoomcontrole, psychologische en psychosociale ondersteuning, het anticiperen op de noden biedt palliatieve zorg de mogelijkheid om het comfort van de patiënt met hartfalen te verbeteren, alsook die van familie en andere verzorgers;

- Bekelman DB, Hutt EMasoudi FA, Kutner JS, Rumsfeld JS. Defining the role of palliative care in older adults with heart failure. *Int J Cardiol* 2008;125:183-90.

noot 139

- Uit onderzoek blijkt dat 60% van de patiënten met hartfalen de palliatie in de laatste fase onvoldoende vindt.

- Nordgren L, Sorensen S. Symptoms experienced in the last six months of life in patients with end stage heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2003; 2:213-7.
- Walke L, Byers AL, McCorkle R, Fried T. Symptom assessment in community-dwelling older adults with advanced chronic disease. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:31-7.
- Krumholz HM, Phillips RS, Hamel MB, et al. Resuscitation preferences among patients with severe congestive heart failure: results from the SUPPORT project. Study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments. *Circulation* 1998;98:648-655.
- Rogers AE, Addington-Hall JM, Aberly AJ, et al. Knowledge and communication difficulties for patients with chronic heart failure: qualitative study. *Br Med J* 2000;321:605-7.
Een prospectieve studie opgenomen in de richtlijn van NICE, met 213 palliatieve patiënten van wie 66 met hartfalen, toont dat in 74% van de gevallen een gedocumenteerde interventie plaatsvond voor cardiale symptomen, in 60% van de gevallen voor fysieke niet-cardiale symptomen, in 30% van de gevallen voor sociale problematiek en in 28% van de gevallen voor psychologische problematiek. Deze cijfers geven aan dat de behoeften en noden bij deze patiënten vaak niet worden ingevuld.
- Anderson H, Ward C, Eardley A, et al. The concerns of patients under palliative care and a heart failure clinic are not being met. *Palliat Med* 2001;15:279-86.

noot 140

- Zelfs bij kleine morfinedoses (2,5 mg om de vier uur) wordt al winst geboekt.
- Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, et al. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure--a pilot study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:753-6.
Een systematische review verdedigt het gebruik van opiaten (oraal en parenteraal) bij dyspneu in een vergevorderd stadium van gelijk welke chronische ziekte.
 - Jennings AJ, Davies AN, Higgins JPT, et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939-44.

noot 141

- Guidelines on the management of chronic heart failure. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007.
www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html

noot 142

- Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson I. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD005623.

noot 143

- Bellersen L, Knubben A, van Bommel J. Richtlijn palliatieve zorg bij chronisch hartfalen. Vereniging van Integrale Kankercentra, 2010.

noot 144

- De Europese richtlijn definieert welke categorie van patiënten als palliatief kunnen beschouwd worden: patiënten die ondanks optimale behandeling meer dan één decompensatie-episode doormaakten over een periode van zes maanden, patiënten met constante nood aan intraveneuze toegang, NYHA klasse IV en slechte kwaliteit van leven, cachexie, klinische situatie eigen aan het levenseinde. Sommige experts menen dat dit een gevaarlijk lage drempel is om patiënten als palliatief te definiëren.
- 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). *Eur Heart J* 2008; 29:2388-442.

noot 145

- In een interview met patiënten van >64 jaar met hartfalen werden 80 patiënten bevraagd (58% vrouwen): als genezing weinig waarschijnlijk was, zouden 40 patiënten (50%) liever thuis blijven, 32 (40%) liever in het ziekenhuis, en 8 (10%) wisten het niet. Drieëndertig patiënten (41%) wilden graag enige spirituele steun tegenover 38 (48%) die dat niet wilden; de overige 9 (11%) stonden hier onverschillig tegenover.
- Formiga F, Chivite D, Ortega C. End-of-life preferences in elderly patients admitted for heart failure. *QJM* 2004;97:803-8.

noot 146

- Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, et al. Advanced Heart Failure Study Group of the HFA of the ESC. Palliative care in heart failure: a position

statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11: 433-43.

noot 147

Ernstig hartfalen heeft een zeer slechte prognose op korte termijn. In de definitie van de WHO van palliatieve zorg worden vier aandachtsgebieden genoemd: zorg voor lichamelijke, psychische, sociale en spirituele factoren.

- Palliative Care: symptom management and end-of-life care. Integrated management of adolescent and adult illness. Interim guidelines for first level facility health workers. WHO, Geneve, 2004.
www.who.int/hiv/pub/imal/genericpalliativecare082004.pdf

noot 148

- Goodlin SJ, Hauptman PJ, Arnold R, et al. Consensus statement: Palliative and supportive care in advanced heart failure. *J Card Fail* 2004;10:200-9.

noot 149

- Hanratty B, Hibbert D, Mair F, et al. Doctors' perceptions of palliative care for heart failure: focus group study. *BMJ* 2002;325:581-5.

noot 150

- Van Royen P. GRADE. Een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. *Huisarts Nu* 2008;37:505-9.
- www.gradeworkinggroup.org/index.htm (laatst geraadpleegd op 31 mei 2009)
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest* 2006;129:174-81.

noot 151

- Elementen voor toetsing of indicatoren werden bepaald op basis van de geformuleerde kernaanbevelingen en een literatuursearch naar gebruikte indicatoren met de volgende trefwoorden "Quality Indicators, Health Care"[Majr] AND "Heart Failure"[Majr] in Pubmed:
- Nothacker MJ, Langer T, Weinbrenner S. Quality indicators for National Disease Management Guidelines using the example of the National Disease Management Guideline for "Chronic Heart Failure" *Z Evid Fortbild Qual Gesundwes* 2011;105:27-37.
 - Burge F, Bower K, Putnam W, Cox JL. Quality indicators for cardiovascular primary care. *Can J Cardiol* 2007;23(5):383-8.

noot 152

- De ADAPTE-procedure is een internationaal stapsgewijze en gestructureerde procedure voor het adapteren van richtlijnen naar de lokale context. Deze procedure werd uitgewerkt door de ADAPTE Working Group:
- www.adapte.org
 - Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *Int J Qual Health Care* 2006;18(3):167-76.
 - Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, et al. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. *BMJ Qual Saf* 2011;20(3):228-36.

noot 153

- Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij hartfalen in de ambulante praktijk. Juryrapport. Brussel: Riziv, 2008.

noot 154

- Hoes A, Walma E, Rutten F, et al. Multidisciplinaire richtlijn Hartfalen, 2010.
<http://nhg.artsennet.nl/actueel/Nieuwsartikel/Nieuwe-Multidisciplinaire-Richtlijn-Hartfalen-2010.htm>

noot 155

- www.gradeworkinggroup.org/index.htm

noot 156

- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest* 2006;129:174-81.
- Van Royen P. Grade. Een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. *Huisarts Nu* 2008;38:505-9.

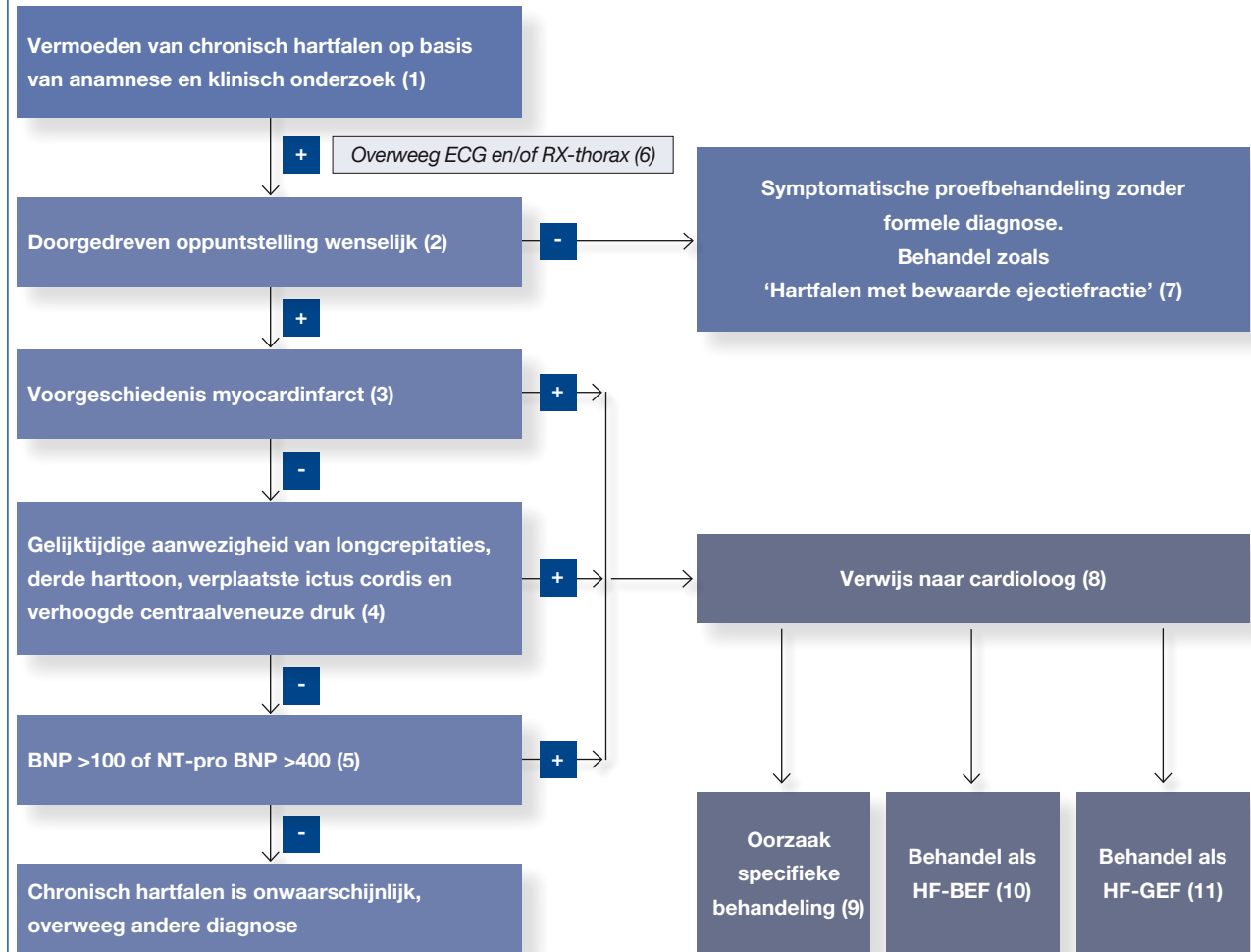
noot 157

- Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij hartfalen in de ambulante praktijk. Juryrapport. Brussel: Riziv, 2008.

noot 158

- Michels J, Goossens M, Van Royen Paul, et al. Het toetsen van aanbevelingen bij huisartsen: garantie voor een betere kwaliteit. *Huisarts Nu* 2008;37:510-4.

STAPPENPLAN VOOR DE DIAGNOSTIEK VAN CHRONISCH HARTFALEN



- (1) Geen enkel teken of symptoom is specifiek of sensitief genoeg om de diagnose van hartfalen te stellen. Van de symptomen zijn orthopneu en paroxismale nachtelijke dyspneu het meest specifiek, maar onvoldoende sensitief voor de diagnostiek van chronisch hartfalen.
- (2) Bij de behandeling van chronisch hartfalen, waarbij men beoogt de prognose te beïnvloeden (levensduur en levenskwaliteit), dient men rekening te houden met het type hartfalen. Zo zal men de prognose van hartfalen met bewaarde ejectiefractie niet beïnvloeden met ACE-inhibitoren en bètablokkers, maar hartfalen met gedaalde ejectiefractie wel. Zo kan soms een behandelbare onderliggende oorzaak (myocarditis, kleplijden ...) in het licht worden gesteld. Maar er zijn ook patiënten bij wie men deze doorgedreven oppuntstelling wenst te vermijden, en bij wie men beslist tot een symptomatische of palliatieve aanpak. Overleg is hiervoor noodzakelijk (bijvoorbeeld patiënt bij wie de prognose door comorbiditeit al slecht is, rusthuispatiënt met gevorderde dementie ...)
- (3) Na een myocardinfarct is de kans op hartfalen zo sterk verhoogd dat het uitsluiten van hartfalen via de (NT-pro)BNP-test minder zinvol is.
- (4) Bij clustering van deze tekens is chronisch hartfalen waarschijnlijk.
- (5) Bij BNP <100 pg/ml of NT-pro BNP <400 pg/ml is chronisch hartfalen onwaarschijnlijk en overweegt men best een andere diagnose. Deze labotest is een prima uitsluiter (indien afgenomen voor de opstart van een diureticum) en kan heel wat onnodige verwijzingen naar de cardioloog vermijden. Bepaalde ziekten (zoals ernstige nierinsufficiëntie, ernstige COPD, longembolie ...) kunnen (NT)proBNP vals verhogen. Er is geen voorkeur voor BNP of NT-proBNP. Overleg met uw labo, maar hanteer de afkapwaarden uit deze beslisboom en niet die van het labo.
- (6) Een ECG en RX-thorax dragen geen bijkomende elementen aan om de diagnose van chronisch hartfalen te stellen, maar zijn nuttig bij de oppuntstelling en differentiële diagnostiek. Zo maakt een normaal ECG de kans op hartfalen met gedaalde ejectiefractie klein (<10%). Bij hartfalen met bewaarde ejectiefractie is een normaal ECG echter niet ongewoon. Afwijkingen op ECG kunnen een onderliggende oorzaak van hartfalen aantonen. Een RX-thorax kan afwijkingen tonen, typisch voor chronisch hartfalen, maar een normale RX-thorax sluit hartfalen niet uit. Een RX-thorax kan wel nuttig zijn bij de differentiële diagnostiek.
- (7) Wanneer besloten wordt om symptomatisch te behandelen zonder doorgedreven oppuntstelling, gaat de voorkeur uit naar diuretica zoals bij hartfalen met bewaarde ejectiefractie.
- (8) Cardiologen gebruiken echocardiografie als gouden standaard voor de diagnostiek van hartfalen. Via echocardiografie verkrijgt men bovendien informatie over de structurele werking van het hart en kan men differentiëren tussen hartfalen met bewaarde ejectiefractie en hartfalen met gedaalde ejectiefractie, wat belangrijk is voor de therapiekeuze.
- (9) Oorzaakspecifieke behandelingen zijn weinig frequent. Voorbeelden zijn: heelkundige correctie van een klepdefect, het behandelen van pericarditis ...
- (10) HF-BEF= hartfalen met bewaarde ejectiefractie (EF >50%). Een normale ejectiefractie is meestal hoger dan 60%. De drempelwaarden die in de farmacologische studies gehanteerd worden, schommelen tussen 40% en 50%. In consensus werd beslist om 50% als afkappunt te hanteren in deze aanbeveling.
- (11) HF-GEF= hartfalen met gedaalde ejectiefractie (EF <50%).

Deze aanbeveling kwam tot stand onder de coördinatie van de Commissie Aanbevelingen van Domus Medica vzw (dr. Dirk Avonts, dr. Marijke Avonts, dr. Hanne Cloetens, dr. Nicolas Delvaux, dr. An De Sutter, dr. Philip Koeck, dr. Peter Leysen, dr. Jan Michels, dr. Lieve Peremans, dr. Hilde Philips, Sanne Vandenbosch, dr. Esther van Leeuwen en dr. Paul Van Royen) en met de steun van de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu.

© **Domus Medica vzw**
Sint-Hubertusstraat 58
2600 Berchem

Tel. 03 425 76 76
Fax 03 218 51 84
E-mail: info@domusmedica.be

www.domusmedica.be