



Spreekuur

CARDIOLOGIE / HARTFALEN



De mythe van de stabiele patiënt. Waarom veranderen van therapie?

Mijn patiënt is stabiel, waarom zou ik dan veranderen van therapie?

Stabiele hartfalenpatiënten lijken tevreden patiënten: ingesteld op hartfalenbehandeling heeft de cardioloog er weinig omkijken naar. Het lijkt dan ook niet logisch om van therapie te veranderen... Het gaat toch goed zo? Met deze redenering wordt echter voorbijgegaan aan de progressieve aard van hartfalen. De prognose van de patiënt met hartfalen met gereduceerde ejectiefractie (HFrEF) is slecht, vaak zelfs slechter dan die van mensen met bijvoorbeeld een aantal veelvoorkomende vormen van kanker.¹ Daarnaast vormt plotse hartdood een reëel risico, ook bij patiënten met New York Heart Association (NYHA) klasse II zoals onder meer volgt uit de European Society of Cardiology (ESC) Richtlijn Hartfalen en de PARADIGM-HF-studie.²⁻⁴

→ Kernboodschappen

- Hartfalen is een progressieve ziekte met een hoge mortaliteit en morbiditeit.
- Plotse hartdood bij 'stabiele' hartfalenpatiënten met NYHA II vormt een reëel gevaar.
- 'Stabiele' hartfalenpatiënten bestaan niet.
- Goede behandeling/optimale medicamenteuze behandeling van hartfalenpatiënten met NYHA II kan hospitalisaties en cardiovasculaire sterfte inclusief plotse hartdood voorkomen.
- Tijdige optimalisatie van de hartfalenbehandeling, bijvoorbeeld met sacubitril/valsartan kan resulteren in overlevingswinst, minder hospitalisaties door hartfalen en een betere kwaliteit van leven.

De term 'stabiele hartfalenpatiënt' lijkt dan ook misplaatst, en verhult de noodzaak tot het zorgvuldig (her)overwegen en optimaliseren van de behandeling van de NYHA II-patiënt. De schade die ontstaat wanneer wordt gewacht tot de patiënt eenmaal verslechtert, is immers meestal niet meer (goed) te herstellen. Het optimaliseren van de HFrEF-behandeling, het verminderen van



Auteur:
dr. Tjeerd Römer,
cardioloog in het
Alrijne zieken-
huis in Leider-
dorp.

het aantal hospitalisaties en het zo lang mogelijk conserveren van de kwaliteit van leven verdienen dan ook voldoende en vooral tijdige aandacht.³ Voor dr. Tjeerd Römer, cardioloog in het Alrijne Ziekenhuis in Leiderdorp, is de hier geschetste situatie herkenbaar. Hij deelt in deze uitgave van *Spreekuur Cardiologie* zijn praktische ervaringen en zijn visie op de behandeling van deze populatie hartfalenpatiënten.

Wanneer is een patiënt symptomatisch?

De belangrijkste symptomen van hartfalen zijn bekend: kortademigheid en vermoeidheid. De meeste hartfalenpatiënten hebben hier last van. 'Dat wil echter niet zeggen dat de herkomst van de klachten altijd op het eerste gezicht duidelijk is', zo stelt Römer. 'Het beeld kan vertroebeld worden door comorbiditeit, zoals chronische obstructieve longziekte (COPD), overgewicht en/of een gebrek aan conditie. Goed onderzoek, waarbij de ejectionfractie vanzelfsprekend een centrale rol inneemt, kan helderheid geven. Een aandachtspunt bij het afnemen van de anamnese is dat een patiënt sociaal wenselijke antwoorden kan geven en zijn klachten kan generaliseren of verbloemen', weet Römer. 'Dit kun je enigszins voorkomen door goed door te vragen en verder te kijken dan alleen de patiënt. Stel open vragen. Betrek de partner of begeleider die bij het consult aanwezig is bij het gesprek. Zo vraag ik diegene bijvoorbeeld naar de inspanningstolerantie van de patiënt. Hoe gaat het met traplopen? Hoe gaat het met fietsen? En let op: met fietsen bedoel ik een normale fiets, geen e-bike!' Aan de hand van de NYHA-classificatie kan een indicatie worden gegeven van de ernst van de symptomen en van de bewegingsintolerantie bij patiënten met hartfalen. Enige nuance is hier op zijn plaats, stelt Römer: 'De NYHA-classificatie is immers dynamisch. Ook over korte tijdsperiodes kunnen fluctuaties optreden.'⁴⁻⁶ Toch blijkt de NYHA-klasse op baseline een goede voorspeller voor de tienjaarsoverleving bij hartfalenpatiënten. Zo worden NYHA II-patiënten vaak ten onrechte

als 'stabiel' bestempeld, want ook zij lopen een verhoogd risico om vroegtijdig te overlijden (*hazard ratio* (HR) 1,78 [95%-CI; 1,54-2,06; $p < 0,001$]).⁷ Hiermee wordt de mythe van de stabiele patiënt dan ook duidelijk ontkracht; die 'stabiele patiënt' bestaat niet. 'Ook NYHA II-patiënten hebben een aanzienlijk risico op overlijden en moeten dus intensief worden behandeld.'⁷

Risico plotse hartdood

Plotse hartdood is bij de hier geschetste patiënten een belangrijke factor om rekening mee te houden, vooral bij patiënten met een ejectionfractie $< 30\%$. Ook de ESC Richtlijn Hartfalen erkent dit probleem en stelt dat plotse hartdood een veelvoorkomende oorzaak is van cardiovasculaire sterfte bij hartfalenpatiënten, óók bij NYHA-klasse II. 'De richtlijn geeft een klasse IA-aanbeveling om patiënten met ventriculaire aritmieën in te stellen op een bètablokker, een minerale corticoïdreceptorantagonist (MRA) en een angiotensinereceptor-nepriylsineremmer (ARNi) om het risico op plotse hartdood te verminderen', aldus Römer.⁴ Deze aanbeveling komt voort uit de resultaten van de PARADIGM-HF-studie, waarin 71,9% van de 8.399 geïnccludeerde patiënten NYHA-klasse II had. Uit die studie bleek dat de ARNi sacubitril/valsartan een afname in plotse hartdood van 20% opleverde ten opzichte van enalapril (HR 0,80 [95%-CI; 0,68-0,94; $p = 0,008$]).³

Berusten of verbeteren?

Na uitgebreide anamnese en onderzoek is het van belang om de behandeling van de NYHA II-patiënt op basis daarvan te optimaliseren. Een valkuil bij de beoordeling van de NYHA II-patiënt kan zijn dat deze zelf tevreden is met hoe het gaat. Moet de cardioloog daarin meegaan als het mogelijk toch beter kan? Moeten patiënt én arts accepteren dat de patiënt gewend is (geraakt) aan een bepaalde (beperkte) mate van inspanningstolerantie? Dit is een bekend probleem, aldus Römer. 'Patiënten zijn doorgaans snel tevreden en klagen niet zo gauw.

Juist daarom kan het lastig zijn om veranderingen in de behandeling door te voeren, terwijl de indicatie om intensiever te behandelen evident is.' Een uitzondering is volgens hem de jongere, hoger opgeleide patiënt: 'Die streeft over het algemeen naar het hoogst haalbare.' Römer is van mening dat, onafhankelijk van het type patiënt dat men voor zich heeft, de cardioloog het voortouw moet nemen in de behandeling. 'Hartfalen is immers een progressieve ziekte en de bewijslast om intensief te behandelen is substantieel. Daarmee nemen wij onze verantwoordelijkheid als behandelaar.'¹⁻⁴

Medium dosering ACE-remmer opheffen of switchen?

Bij patiënten die nog niet de maximale dosering *angiotensine-converting enzyme inhibitor* (ACE)-remmer hebben gekregen, kun je je afvragen of zij niet beter kunnen worden geswitcht naar sacubitril/valsartan in plaats van de ACE-remmer verder te verhogen. 'Bij patiënten die na eerdere verhoging niet lijken op te knappen en/of bijwerkingen ervaren, is daar zeker ruimte voor', stelt Römer. Daarnaast is uit een post-hoc analyse van de PARADIGM-HF-studie bekend dat HFrEF-patiënten met ARNi lager dan de streefdosering het beter doen dan patiënten die de equivalente suboptimale dosering enalapril krijgen.⁸ Belangrijk is daarnaast dat de behandelaar (of de hartfalenverpleegkundige) voldoende tijd inruimt voor uitleg aan de patiënt over de nieuwe behandeling. 'Bij het switchen van patiënten van een medium dosering ACE-remmer naar een ARNi verdient het aanbeveling om na een wash-out van 36 uur met de laagste dosering ARNi te beginnen. Dat betekent in de praktijk doorgaans een dosering van tweemaal daags 24/26 sacubitril/valsartan', weet Römer. 'Vervolgens kan de dosering ARNi langzaam worden opgebouwd, op geleide van de effectiviteit en de verdraagbaarheid door de patiënt.' Dat het werkingsmechanisme van de ARNi-klasse verschilt van dat van de ACE-remmers betekent dat beide middelen niet uitwisselbaar zijn wat sterkte en dosering betreft. Dat werd ook al duidelijk

uit vornoemde analyse waarin de effectiviteit van sacubitril/valsartan ten opzichte van enalapril behouden bleef, zelfs bij de patiënten die de lagere dosering ARNi kregen vergeleken met patiënten op de equivalente dosis enalapril. Dit suggereert dat sacubitril/valsartan in lagere doseringen dan de streefwaarde nog steeds een groter voordeel biedt dan lagere doseringen enalapril.⁸

Voordelen van de ARNi ten opzichte van de ACE-remmer

Behandeling met een ARNi biedt ten opzichte van een ACE-remmer als het gaat om cardiovasculaire sterfte en hospitalisatie wegens hartfalen evidente voordelen: patiënten leven langer, liggen minder vaak in het ziekenhuis en voelen zich beter. Dit bleek duidelijk uit de PARADIGM-HF-studie, waarin sacubitril/valsartan een relatieve risicoreductie (RRR) van 20% (4,7% absolute risicoreductie [ARR], *number needed to treat* [NNT] 21, $p < 0,0001$) gaf op cardiovasculaire sterfte of hospitalisatie wegens hartfalen versus enalapril bij patiënten met systolisch hartfalen. De RRR bij cardiovasculaire sterfte met sacubitril/valsartan bedroeg 20% (3,2% ARR, NNT 32), terwijl de RRR voor eerste hospitalisatie wegens hartfalen 21% was (2,8% ARR, NNT 36).³ In zijn dagelijkse klinische praktijk ziet Römer eenzelfde positief resultaat: 'Patiënten die met sacubitril/valsartan worden behandeld, ervaren niet alleen een bloeddrukdaling maar verliezen ook meer vocht – ze moeten vaker plassen – en hebben 'meer lucht', waardoor de klachten van kortademigheid afnemen. Bovendien verdraagt het merendeel van de patiënten het sterkere diuretische effect in combinatie met bloeddrukdaling prima.'

Wat is het meest logische moment in het ziekteproces om te starten met een therapie?

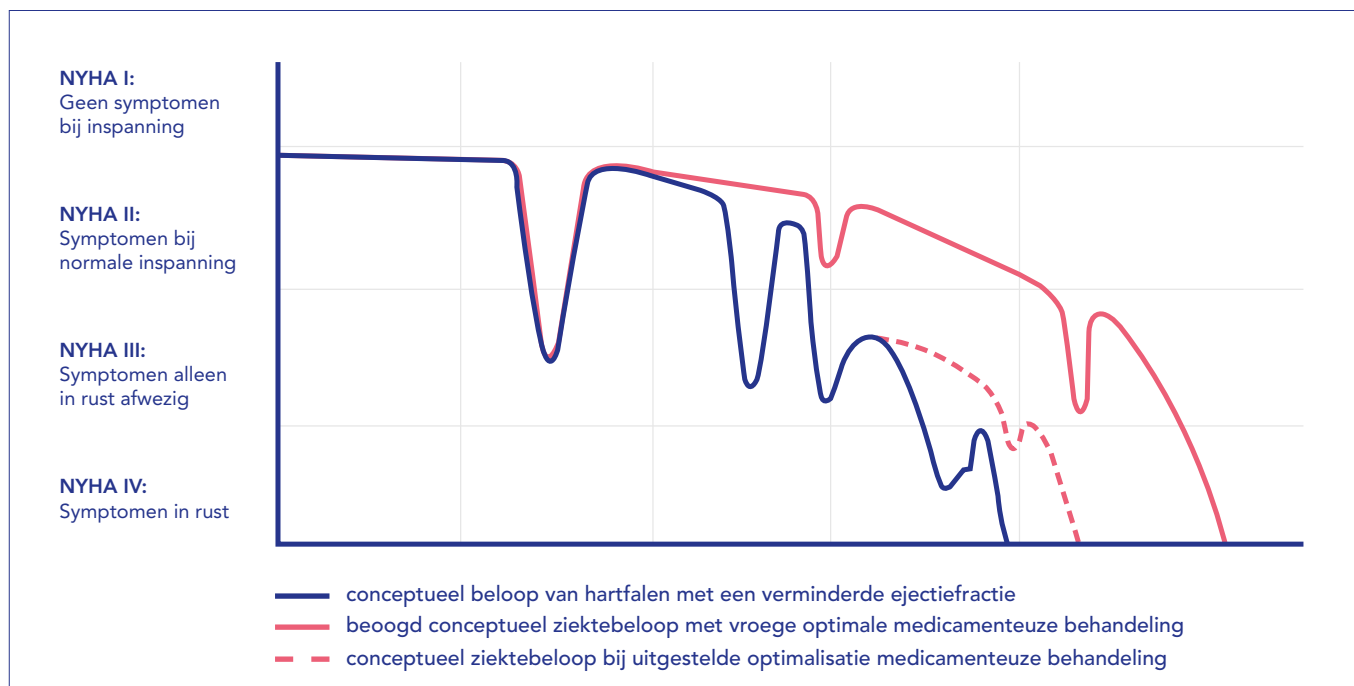
Op menig netvlies staat nog het overzicht uit de ESC Richtlijn Hartfalen uit 2016 waarbij behandeling met sacubitril/valsartan pas wordt aanbevolen als de patiënt symptomatisch blijft nadat andere hartfalenbehandelingen (d.w.z. een ACE-remmer, een bètablokker en een MRA) zijn opgetriteerd.⁴ In de praktijk is inmiddels echter een verschuiving gaande in het voorschrijfmoment en wordt op basis van ervaringen, nieuwe studies en de consensusupdate van de richtlijn¹¹ steeds eerder met de behandeling van sacubitril/valsartan gestart. 'Bij patiënten met NYHA II waarbij de cardioloog de indruk heeft dat de ejectiefractie matig is én blijft, bestaat de kans dat de patiënt zich met het instellen op behandeling met sacubitril/valsartan beter zal voelen', voegt Römer hieraan toe.

De data laten dit ook zien: de PROVE-HF-studie maakte duidelijk dat sacubitril/valsartan de ejectiefractie na twaalf maanden behandeling met 9,4% kan verhogen.⁹ Samen met de aanzienlijke reductie van de kans op overlijden en hospitalisatie wegens hartfalen laten deze uitkomsten duidelijk zien dat de inzet van de behandeling in een vroeg stadium van de ziekte zinvol is en ernstige complicaties kan voorkomen.^{2,3,9} In feite is er vaak sprake van een behandelparadox: patiënten die het meeste (langste) baat bij hebben bij behandeling, krijgen deze vaak niet, of te laat. De casus op deze pagina illustreert deze behandelparadox. Hoewel er voor de opgenomen patiënt wel degelijk behandelmogelijkheden zijn, verdient het natuurlijk de voorkeur deze situatie zo veel mogelijk te voorkomen. In het beloop van hartfalen is duidelijk te zien dat naarmate de ziekte vordert, er steeds minder ruimte blijft voor ingrijpen en dat bij passende behandeling het ziekteverloop in gunstige zin kan worden beïnvloed (figuur 1).¹²

Casus behandelparadox

Poliklinische patiënt	Gehospitaliseerde patiënt
<i>NYHA II-patiënt gebruikt ACE-remmer + bètablokker + diureticum + MRA; geeft altijd aan dat 'alles goed gaat'</i>	<i>Patiënt wordt opgenomen met een acute hartfalenepisode</i>
<p>Wat te doen bij deze patiënt?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Switchen naar ARNi om het risico op sterfte en hospitalisatie met 20% te verminderen.³ 2. Continueren van de oude therapie; het risico op vroegtijdig overlijden blijft even groot (HR 1,78)⁷, net als de kans op hospitalisatie. 	<p>Wat te doen bij deze patiënt?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sacubitril/valsartan starten (ook bij de novo hartfalen!) na stabilisatie van de acute decompensatie om het ziektebeloop te veranderen.^{10,11} 2. Ontwateren en patient weer instellen op oude medicatie met onveranderd ziektebeloop

Figuur 1. Conceptueel beloop van hartfalen met een verminderde ejectiefractie.¹²



Römer: 'Als je wacht tot een ACE-remmer + bèta-blokker in combinatie met een diureticum bij een NYHA II patiënt zijn ingesteld, ben je zo driekwart jaar verder en die tijd heb je niet; tijdens deze instelperiode kan de patiënt immers (fors) verslechteren. Direct starten met sacubitril/valsartan zou hier dan ook mogelijkheden bieden tot een (meer) passende behandeling. Daardoor kun je de patiënt die op dat moment nog redelijk "goed" is, zo lang mogelijk goed houden. Dat zijn namelijk de patiënten die er het meeste en het langste baat bij hebben, maar deze behandeling vaak (nog) niet krijgen.'

Sacubitril/valsartan en acuut hartfalen

Ook bij kwetsbare patiënten kan sacubitril/valsartan veilig gestart worden. Dit is aangetoond in de PIONEER-HF-studie waarin sacubitril/valsartan werd gegeven aan gehospitaliseerde patiënten met acuut hartfalen die hemodynamisch stabiel waren. Het N-terminal pro-brain natriuretisch peptide (NT-proBNP)-gehalte – een biomarker voor neurohormonale activatie, hemodynamische stress en daaruit volgende cardiovasculaire events – daalde in de met sacubitril/valsartan behandelde patiënten met -46,7% vs. -25,3% van de met enalapril behandelde patiënten ($p < 0,001$).¹⁰ Dit laat zien dat

sacubitril/valsartan ook in een kwetsbare populatie een duidelijke plaats heeft. Nog mooier is het natuurlijk om verslechtering van het hartfalen en de ermee gepaard gaande hospitalisatie zo veel mogelijk te voorkomen. De NYHA II patiënten zijn hier bij uitstek geschikt voor; behandel deze zo vroeg mogelijk en wacht niet tot het twee voor twaalf is. Dit werd ook aangetoond in een (retrospectieve) studie van Tan et al., waarin het risico op het samengestelde primaire eindpunt van sterfte door alle oorzaken en hospitalisatie door alle oorzaken en afzonderlijke componenten lager was bij patiënten die waren behandeld met sacubitril/valsartan in vergelijking met degenen die een ACE-remmer of angiotensinereceptorblokker (ARB) hadden gekregen.¹³ Römer verwacht op basis van deze uitkomsten dan ook dat sacubitril/valsartan de ACE-remmer als het ware rechts zal gaan inhalen.^{10,13} Ofschoon de ESC Richtlijn Hartfalen nog niet is aangepast (dit wordt wel verwacht), geeft het consensusdocument van de Heart Failure Association van de ESC hiervoor een heldere aanzet met de aanbeveling van sacubitril/valsartan als eerstelijns therapie in plaats van ACE-remmers of ARB's bij ontslag van gehospitaliseerde hartfalenpatiënten die zijn gestabiliseerd na acuut hartfalen.^{4,11}

→ Referenties

- 1 Butler J, Gheorghiade M, Metra M. Moving away from symptoms-based heart failure treatment: misperceptions and real risks for patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:350-352.
- 2 McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Eng J Med.* 2014;14;371:993-1004.
- 3 Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J.* 2015;36(30):1990-1997.
- 4 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200.
- 5 Dolgin M (ed), NYHA. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston, MA: Lippincott Williams and Wilkins; 1994.
- 6 Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):e240-e327.
- 7 Arnold JMO, Liu P, Howlett J, et al. Ten year survival by NYHA functional class in heart failure outpatients referred to specialized multidisciplinary heart failure clinics 1999 to 2011. *Eur Heart J.* 2013; 34 (Suppl 1):P1505.
- 8 Vardeny O, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(10):1228-1234.
- 9 Januzzi J, Prescott MF, Butler J, et al. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA.* 2019;322(11):1085-1095.
- 10 Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019;380:539-548.
- 11 Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019 Oct;21(10):1169-1186.
- 12 Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005 Sep 19;96(6A):11G-17G.
- 13 Tan NY, Sangaralingham LR, Sangaralingham SJ, et al. Comparative effectiveness of sacubitril-valsartan versus ACE/ARB therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2020;8(1). DOI: 10.1016/j.jchf.2019.08.003.

→ Conclusie

Patiënten met hartfalen en NYHA II worden vaak als 'stabiel' beschouwd, maar lopen desondanks risico op verslechtering van hun kwaliteit van leven en op overlijden, voornamelijk ten gevolge van plotse hartdood. De term stabiel is dan ook misplaatst: de stabiele hartfalenpatiënt bestaat niet. Deze patiënten verdienen tijdige erkenning van deze risico's en optimalisatie van hun behandeling. Het inzetten van adequate behandeling met sacubitril/valsartan kan de kans op hospitalisatie en overlijden bij deze populatie significant reduceren.

Colofon:

Spreekuur Cardiologie/Hartfalen

Deze uitgave wordt gratis verzonden naar cardiologen.

Mogelijk gemaakt door Novartis Pharma B.V.

Retouren

Bij onjuiste adressering of verhuizing s.v.p. retour zenden, zo mogelijk met de verbeterde gegevens, aan Springer Healthcare, Postbus 511, 3990 GH Houten.

Hoewel de inhoud van deze uitgave zorgvuldig en naar beste weten waarheidsgetrouw is samengesteld, aanvaarden auteur(s), redacteur(en), noch uitgever enige aansprakelijkheid voor onjuistheden of omissies. De bijdragen in deze publicatie en elke advertentie vallen onder de verantwoordelijkheid van de samensteller(s), respectievelijk de adverteerder(s). Het vermelden van een product, dienst of therapie in een bijdrage mag niet worden opgevat als een aanbeveling. Gelieve de meest actuele productinformatie van de fabrikant te raadplegen alvorens enig product vermeld in deze publicatie voor te schrijven.

© 2020. Alle rechten voorbehouden.

 Springer Healthcare