



# **Hartfalen 2024: “Van fysiologie tot behandeling”**

Gilles De Keulenaer

ZIEKENHUIS *aan*  
*de* STROOM

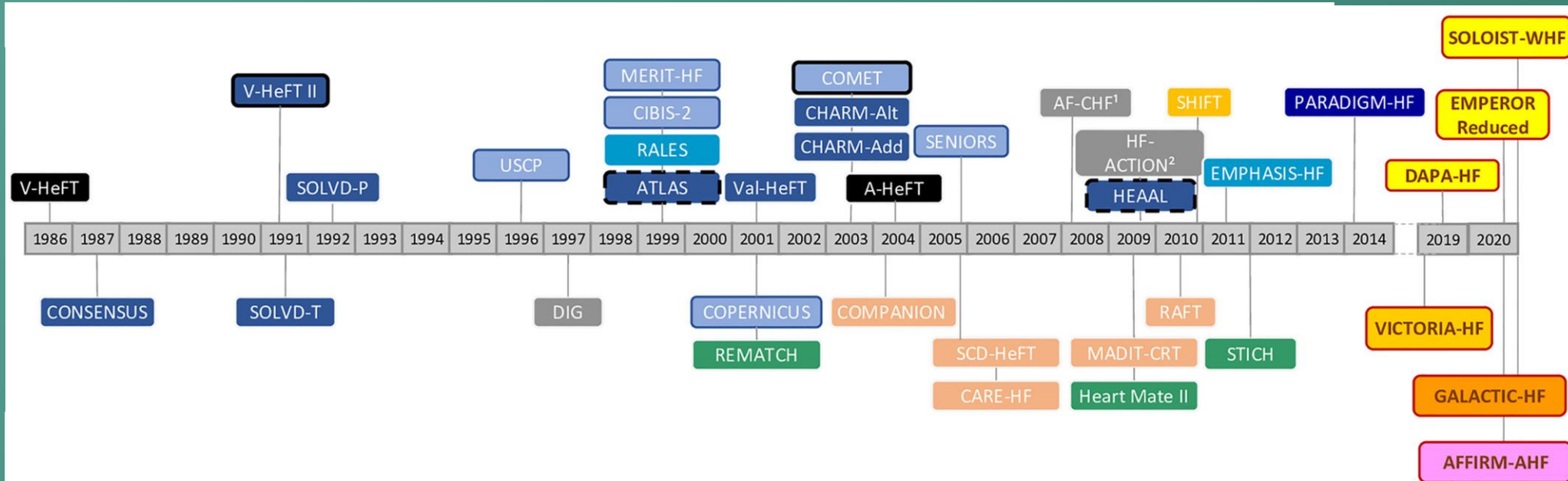
**HFrEF =  
ACEi/ARNi + BB + MRA + SGLT2i**



**(“four pillar  
therapy”)**

**ESC guidelines voor de  
medicamenteuze  
behandeling  
van chronisch hartfalen  
2023**

# Klinische trials in hartfalen



## 1987-2000:

- ACE-I
- sartanen
- MRA (spironolactone)

## 1999 -2005:

- beta-blockers

## 2019-2023:

- SGLT2 inhibitors

## Polyfarmacie en potentiële neveneffecten:

Hoest, orthostatisme, nierinsufficiëntie, gynaecomastie, hyperkaliemie, uro-genitale infecties, ...

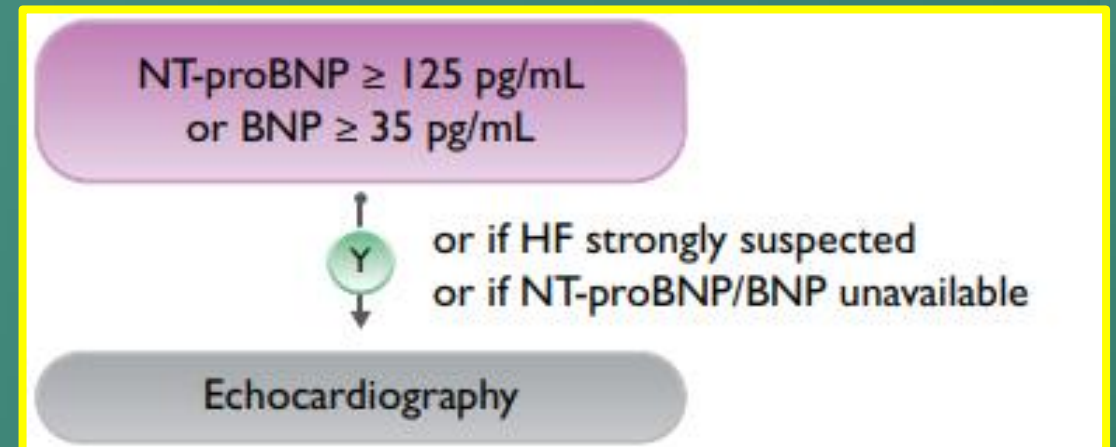
# Belang van vroegtijdige en juiste diagnose!

## Symptomen en klinische tekens

Symptoms	Signs
<b>Typical</b>	<b>More specific</b>
Breathlessness	Elevated jugular venous pressure
Orthopnoea	Hepatojugular reflux
Paroxysmal nocturnal dyspnoea	Third heart sound (gallop rhythm)
Reduced exercise tolerance	Laterally displaced apical impulse
Fatigue, tiredness, increased time to recover after exercise	
Ankle swelling	

Frequent, en aspecifiek

## Bewijs van cardiale/ventriculaire dysfunctie



Niet terugbetaald  
in België

# “The four pillars”

ACEi/ARB/ARNi: ACE inhibitor /angiotensin receptor blocker ± neprylisin inhibitor  
BB: Beta-receptor blokker  
MRA: Mineraloid receptor antagonist  
SGLT2i: Sodium-glucose-transporter-2 inhibitor

## Attest voor tegemoetkoming enkel door specialist (cardioloog/internist/geriater)

- **ARNi (Entresto)**
- **SGLT2i (Forxiga & Jardiance)**

Ik verklaar hierbij dat bovenvermelde volwassen patiënt die lijdt aan symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejection fraction bij de start van de behandeling met ENTRESTO aan de volgende cumulatieve criteria voldoet:

- 1) Toestand van de patiënt komt overeen met:
  - NYHA (New York Heart Association) klasse II
  - OF
  - NYHA klasse III
  - OF
  - NYHA klasse IV
- 2) Linker ventrikel ejection fraction (LVEF)  $\leq$  35 % (volgens echocardiografie)
- 3) Voorafgaand behandeld met een optimale dosis van ACE-remmers of sartanen

Ik verbind mij ertoe de bewijsstukken, die aantonen dat mijn patiënt zich in de geattesteerde situatie bevindt, ter beschikking te stellen van de adviserend-arts.

Op basis van deze elementen, bevestig ik dat deze patiënt de terugbetaling van de specialiteit ENTRESTO dient te krijgen, voor een periode van 364 dagen, aan een maximale dosis van 97 mg/103 mg (sacubitril/valsartan) tweemaal per dag.

**Het betreft een aanvraag tot verlenging van de terugbetaling**

- Ondergetekende arts-specialist:
- in de cardiologie
  - in de inwendige geneeskunde
  - in de geriatrie

**Het betreft een eerste aanvraag tot vergoeding**

Ik, ondergetekende arts-specialist in de cardiologie, verklaar hierbij dat bovenvermelde volwassen rechthebbende die lijdt aan symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejection fraction bij de start van de behandeling met deze specialiteit aan de volgende cumulatieve criteria voldoet:

- 1) Toestand van de rechthebbende komt overeen met:
  - NYHA (New York Heart Association) Klasse II
  - OF
  - NYHA klasse III
  - OF
  - NYHA klasse IV
- 2) Linker ventrikel ejection fraction (LVEF)  $<$  of = 40 % (volgens echocardiografie)
- 3) Glomerulaire filtratiesnelheid  $>$  of = 20ml/min/1,73m<sup>2</sup>:
- 4) Voorafgaand behandeld met een optimale dosis van ACE-remmers of sartanen

Ik verbind mij ertoe de bewijsstukken, die aantonen dat deze rechthebbende zich in de geattesteerde situatie bevindt, ter beschikking te stellen van de adviserend-arts.  
Op basis van deze elementen, bevestig ik dat deze rechthebbende de vergoeding van deze specialiteit dient te krijgen, voor een periode van 230 dagen, aan een maximale dosis van 10 mg éénmaal per dag.

**Het betreft een aanvraag tot verlenging van de vergoeding**

- Ik, ondergetekende arts-specialist:
- in de cardiologie
  - in de inwendige geneeskunde
  - in de geriatrie

**Voorwaarden te attesteren door de arts-specialist**

**Het betreft een eerste aanvraag tot vergoeding**  
Ik, ondergetekende arts-specialist in de cardiologie, verklaar hierbij dat bovenvermelde volwassen rechthebbende lijdt aan symptomatisch chronisch hartfalen met licht verminderde of behouden ejection fraction, en aan de volgende cumulatieve criteria voldoet bij de start van de behandeling met deze specialiteit:

- 1) Toestand van de rechthebbende komt overeen met:
  - NYHA (New York Heart Association) klasse II
  - OF
  - NYHA klasse III
  - OF
  - NYHA klasse IV

2) De rechthebbende lijdt niet aan diabetes type 1

3) Linker ventrikel ejection fraction  $>$  40% (aangevoerd met echocardiografie)

Ik verbind mij ertoe de bewijsstukken, die aantonen dat deze rechthebbende zich in de geattesteerde situatie bevindt, ter beschikking te stellen van de adviserend-arts.

Op basis van deze elementen, bevestig ik dat deze rechthebbende de vergoeding van deze specialiteit dient te krijgen, voor een periode van 330 dagen, aan een maximale dosis van 10 mg éénmaal per dag.

**Het betreft een aanvraag tot verlenging van de vergoeding**

- Ik, ondergetekende arts-specialist,
- in de cardiologie
  - in de inwendige geneeskunde
  - in de geriatrie

verklaar hierbij dat bovenvermelde rechthebbende reeds een machtiging van vergoeding voor deze specialiteit heeft ontvangen op basis van de voorwaarden van §11950000 van hoofdstuk IV van de lijst goedgekeurd bij het KB 1 februari 2018.

# “The four pillars”

*Hoe werken deze medicijnen in hartfalen?*

	JA	NEE	
<b>Verbeteren ze de contractiliteit van het hart? (inotropie)</b>			
<b>Verbeteren ze de relaxatie/diastolische functie van het hart? (lusitropie)</b>			
<b>Herstellen ze de beschadiging aan de hartspier? (regeneratie)</b>			
<b>Verbeteren ze de levenskwaliteit? (~ inspanningstolerantie)</b>			

# “The four pillars” vertragen de progressie van chronisch hartfalen

**ACEi/ARNi + MRA + BB**

Hemodynamische stoornissen  
(volume/druk)

Neurohormonale stoornissen  
(RAAS, orthosymp ZS)

**PROGRESSIE  
HARTFALEN**

Metabole stoornissen  
(glucose, vet, ATP)

**SGLT2i**

+ (GLP1 agonisten)

## The Cardioprotective Effects of Semaglutide Exceed Those of Dietary Weight Loss in Mice With HFpEF

Coenraad Withaar, MSc,<sup>a,\*</sup> Laura M.G. Meems, PhD, MD,<sup>a,\*</sup> Edgar E. Nollet, MSc,<sup>b,c</sup> E. Marloes Schouten, BSc,<sup>a</sup> Marie A. Schroeder, PhD,<sup>d</sup> Lotte B. Knudsen, PhD,<sup>d</sup> Kristoffer Niss, PhD,<sup>d</sup> Christian T. Madsen, PhD,<sup>e</sup> Annabelle Hoegl, PhD,<sup>e</sup> Gianluca Mazzoni, PhD,<sup>d</sup> Jolanda van der Velden, PhD,<sup>b,c</sup> Carolyn S.P. Lam, PhD, MD,<sup>a,f</sup> Herman H.W. Silljé, PhD,<sup>a</sup> Rudolf A. de Boer, PhD, MD<sup>a,g</sup>

# “The four pillars”

*Zijn ze gelijk en onderling verwisselbaar?*

**ACEi/ARNi**

**Afterload en bloeddruk verlagend**

**MRA**

**Licht diuretisch, kalium sparend**

**Beta-blockers**

**Anti-aritmisch**

**SGLT2-i**

**Anti-diabetisch, natriuretisch,  
nefroprotectief (diuretica besparend?)**



# “The four pillars”

Voor welke type of soort hartfalen patiënt??

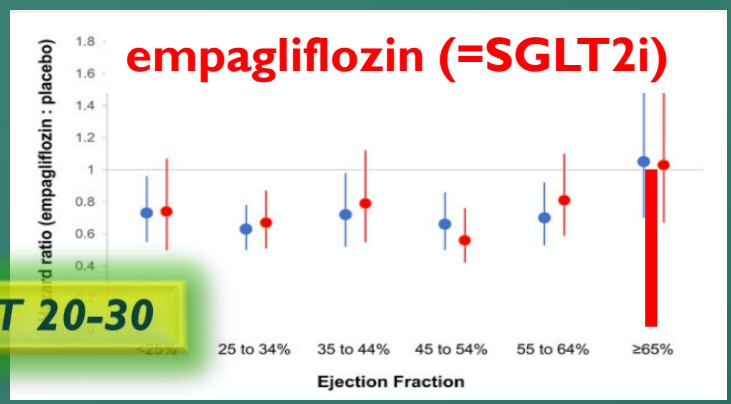
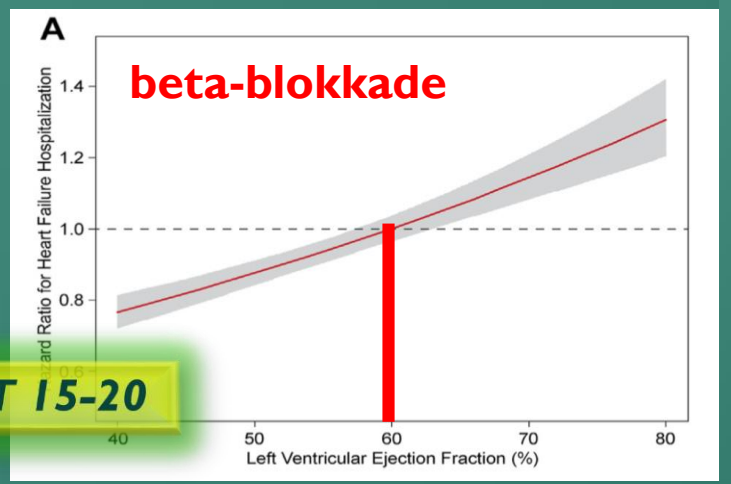
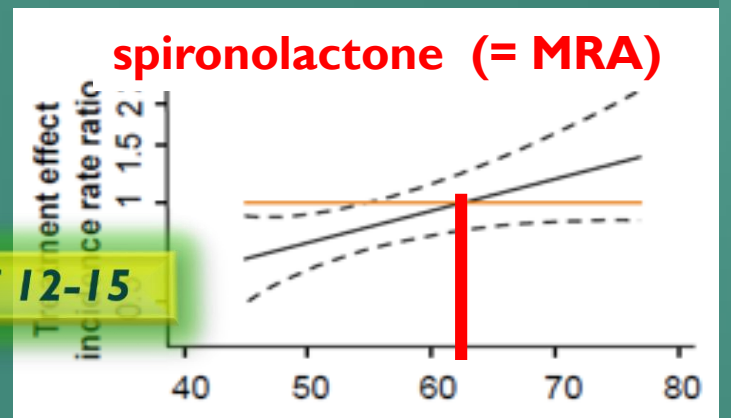
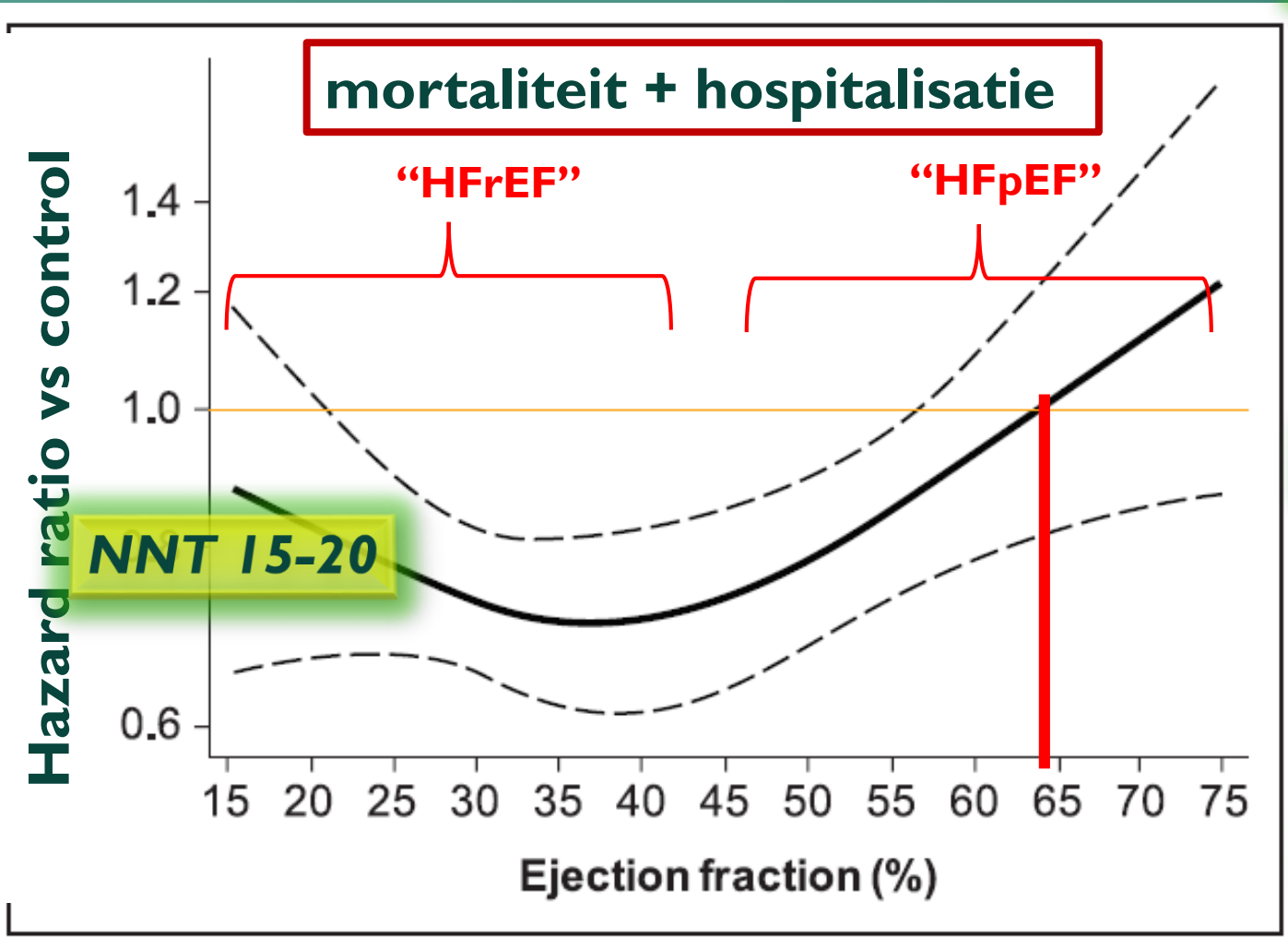
	JA	NEE
Speelt geslacht, ras of leeftijd een rol?		
Speelt de etiologie van hartfalen een rol? Speelt de duur van de ziekte een rol?		
Spelen co-morbiditeiten een rol? (e.g. hypertensie, obesitas, nierinsufficiëntie, ...)		
Spelen de aard of ernst van de symptomen een rol? Speelt de waarde van serum BNP of van andere biomerkers een rol?		
Speelt linker ventrikel ejectiefractie een rol?		



**“One size fits all”**

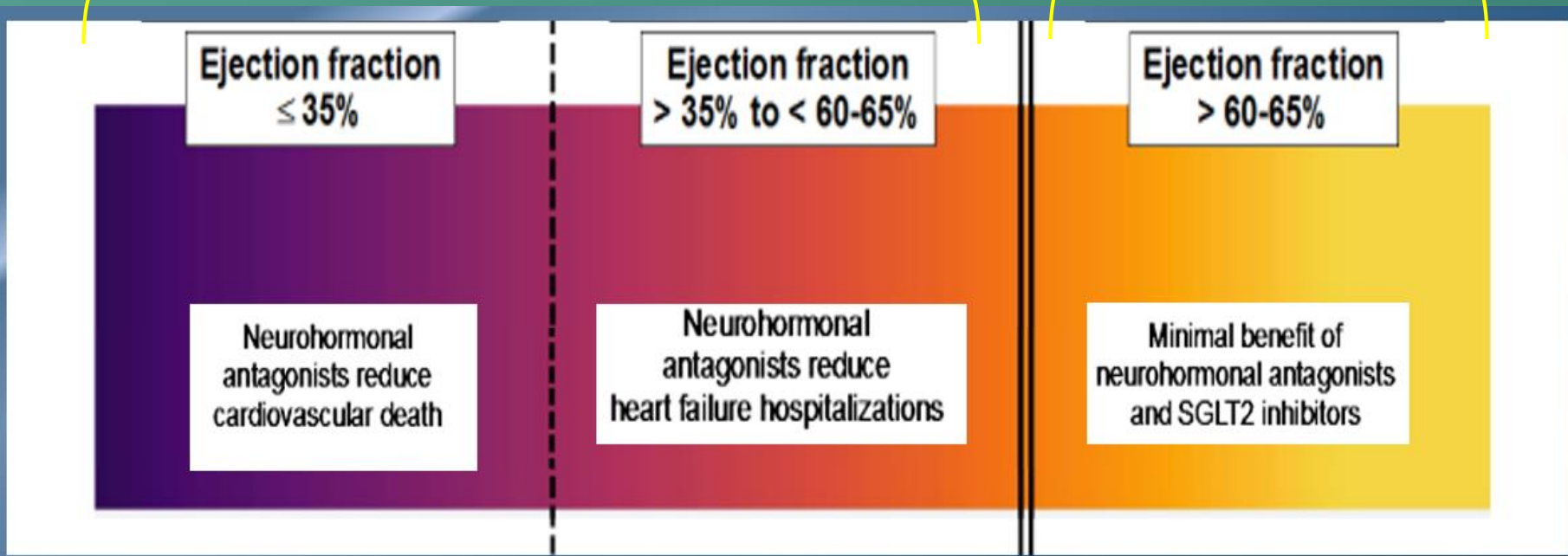
Weinig of geen aandacht voor  
ontwikkeling van  
“precisie geneeskunde”

# Effect behandeling volgens ejectionfractie



“Heart failure”

?



Effect op Mortaliteit

Effect op Hospitalisatie

Minimaal effect

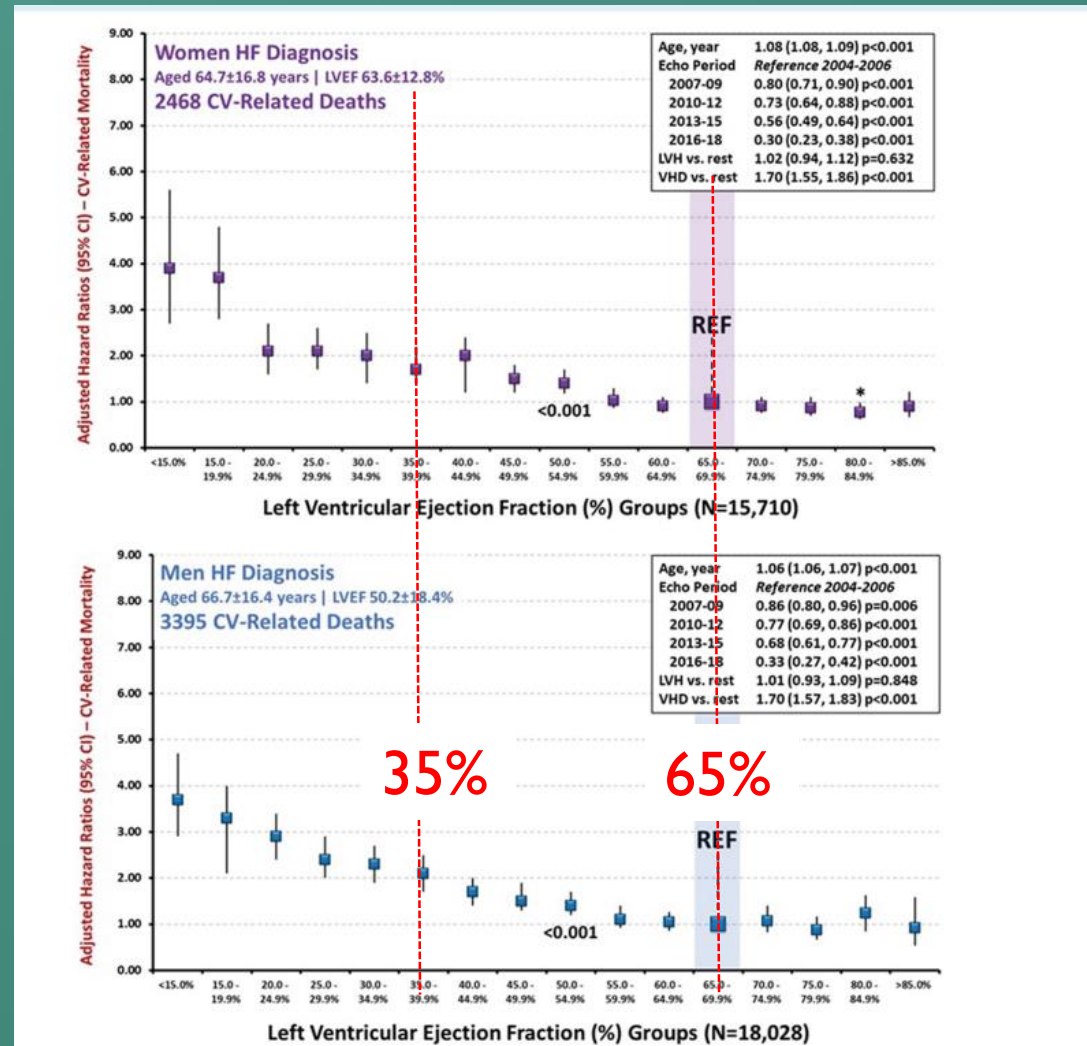
*Oude patiënten*  
*Lage BNP waarden*

M. Packer Eur J Heart Failure 2023

# Ejectiefractie en prognose

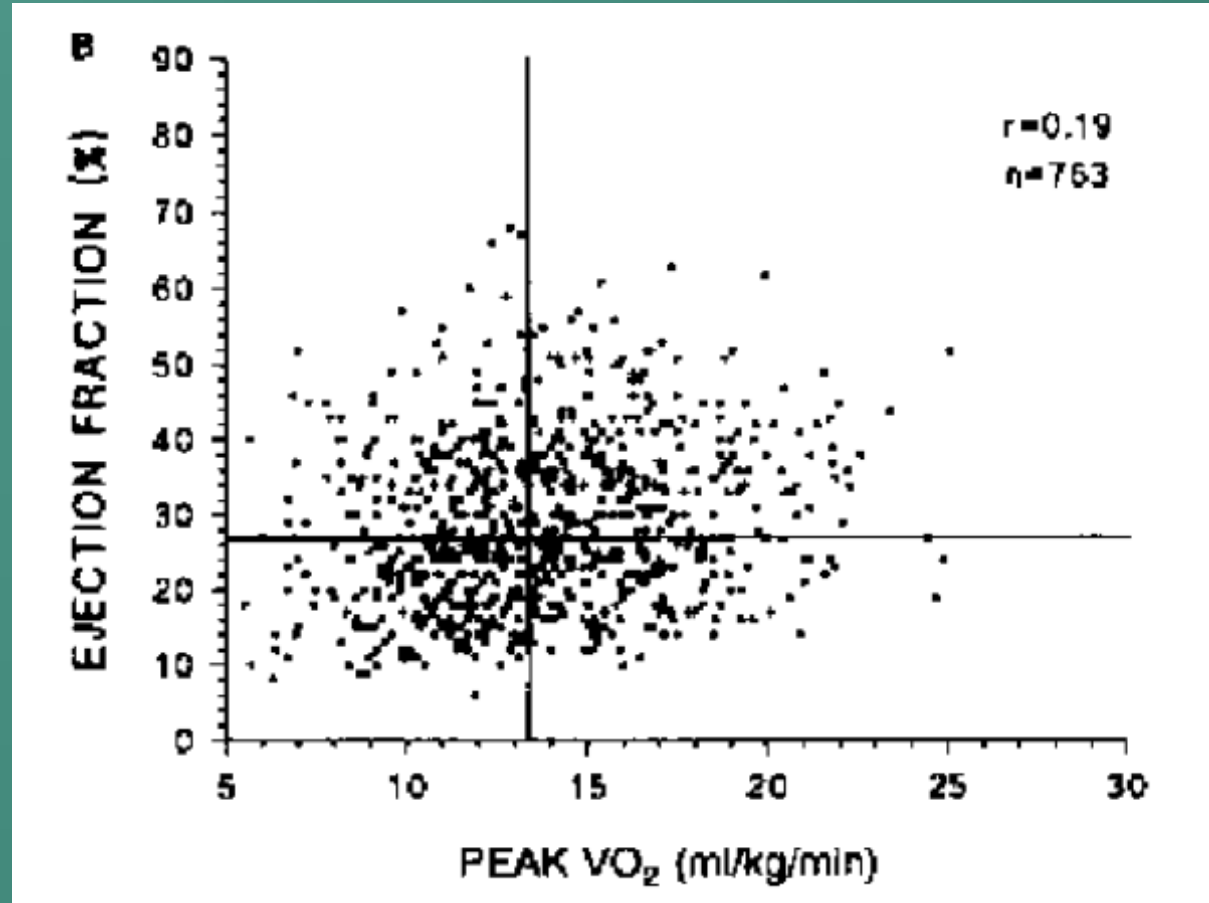
Vrouwen  
met diagnose  
hartfalen

Mannen  
met diagnose  
hartfalen



# Ejectiefractie en piek VO<sub>2</sub>

Geen relatie  
tussen  
ejectiefractie  
en symptomen  
van hartfalen



Cohn et al. Circulation 1993



# “The four pillars: follow-up en optimalisatie”

Optitreren, stoppen,  
afbouwen of  
uitbreiden?



- 1. Vochtbalans**
- 2. Bloeddruk**
- 3. Polsfrequentie**
- 4. Nierfunctie**
- 5. Kalium**

- diuretica?

- procoralan?

- lokelma?



Chronisch harfalen  
gecombineerd  
met chronisch nierfalen

# Samenvatting

Huidige “four pillar” therapie van chronisch hartfalen is een efficiënte behandeling met belangrijke effecten op zowel mortaliteit als hospitalisatie. Deze effecten zijn meest uitgesproken bij patiënten met een verminderde prognose (i.e. lage ejectiefractie fractie).

Helaas herstelt of geneest deze behandeling het beschadigde hart niet. Er is nood aan nieuwe behandelingsvormen die meer doen dan “stabiliseren” of “afremmen” van de progressie.

Opvolging/optimalisatie van de “four pillar therapy” is belangrijk en arbeidsintensief, en kan complex worden in geval van gecombineerd chronisch nierfalen.