



Comité voor de evaluatie van
de medische praktijk
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 28 november 2024

Aanpak van hartfalen



Juryrapport

Volledige (lange) tekst

Promotor

De heer F. VANDENBROUCKE, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS

Leden: M. BAUVAL, G. BEUKEN, A. BOURDA, E. BRUNEL, T. CHRISTIAENS, S-E. DE MESMAEKER, T. DE RIJDT, J. DE SMEDT, V. DE VLEESSCHAUWER, P. DIELEMAN, L. DIRIX, P. DRIELSMA, H. DUBOIS, T. DUJARDIN, A. DUPONT, N. ECHEMENT, L. HERRY, C. HUYGHEBAERT, A. KANFAOUI, E. LACANTE, S. MARIEN, J. MEEUS, F. MOERMAN, J. NORTIER, J. PEN, C. POLITIS, R. RADERMECKER, A. ROBBERECHTS, J. SAEVELS, A. SMITS, J. STOKX, S. TURIN, K. VALGAEREN, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE.

Organisatiecomité

Voorzitter: Guy Hans

Secretaris: Herman Beyers (RIZIV)

Deskundigen: Miek Smeets, Emeline Van Craenenbroeck, Paul Van Royen

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: Abdelbari Baitar, Barbara Bosier, Jean-Marie Maloteaux, Natasja Mortier

Voorzitter van de jury: Ivan Leunckens

Leden CEG: Peter Dieleman, Kris Van haecht

RIZIV: Lies Grypdonck

Bibliografiegroep

BCFI (sprekers tijdens de consensusvergadering: A. BAITAR, B. BOSIER, N. MORTIER)

Deskundigen (sprekers)

K. BALDEWIJNS, U. CAHAY, D. DERTHOO, A-C. POULEUR, A. ROUSSOULIERES, M. SMEETS, S. TEUGHEL, P. TROISFONTAINES, M. VAN DE CASTEELE, E. VAN CRAENENBROECK, L. VAN DER LINDEN, F. VERBRUGGE

Praktische voorbereiding

H. BEYERS, Directie Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: B. COLLIN, RIZIV, Galileelaan 5/01, 1210 Brussel

Consensusvergadering

28 november 2024

Aanpak van hartfalen

Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door BCFI), de teksten van de deskundigen, het juryrapport en de video-opnames kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: Thema's - Zorgkwaliteit – Kwaliteitszorg geneesmiddelen - [Consensusvergaderingen](#)). Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Galileelaan 5/01, 1210 Brussel (e-mail consensus@riziv-inami.fgov.be).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers van de artsen

- o Virginie Bedoret (huisarts)
- o Jean Colin (huisarts)
- o Ivan Dimov (cardioloog)
- o Karl Dujardin (cardioloog)
- o Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
- o Thibault Richard (endocrinoloog) Vicevoorzitter

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- o Annick Antierens
- o Stijn Vos

Vertegenwoordigers van de apothekers

- o Jeroen Bertels
- o Nathalie Duquet

Vertegenwoordigers van andere gezondheidszorgberoepen

- o Kathleen Gerits (diëtiste)
- o Virginie Huys (verpleegkundige)
- o Lore Lagrou (diëtiste)
- o Fabien Latiers (kinesitherapeut)

Vertegenwoordigers van het publiek

- o Diane-Estelle Ngatchou-Djomo

Logistieke ondersteuning tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Inhoudstafel

LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN	1
INLEIDING.....	4
i.1. Methodologie van de consensus-vergadering	5
i.2. GRADE.....	6
i.3. Overzicht van de vragen	8
i.4. Definities.....	10
i.4.1. Algemene definities	10
i.4.2. Specifieke definities gebruikt door de jury.....	11
i.5. Overzicht van de specialiteiten	13
i.6. Kritische beschouwingen van de bibliografiegroep (zie ook literatuurstudie samenvatting (Engels))	14
i.6.1. Rationale of the review.....	14
i.6.2. Remarks on methodology.....	14
i.6.2.1. Systematic reviews	14
i.6.2.2. Subgroup analyses	14
i.6.3. Remarks on the results of the literature review	15
i.6.3.1. Type 2 diabetes	15
i.6.3.2. Chronic kidney disease	15
i.6.3.3. Obesity.....	15
i.6.3.4. Chronic obstructive pulmonary disease	16
i.6.3.5. Pulmonary hypertension	16
i.6.3.6. Cachexia, sarcopenia	16
i.6.4. Remarks on the recommendations from guidelines	16
i.6.5. Remarks on safety information	17
i.7. Cijfermateriaal over gebruik van geneesmiddelen bij hartfalen (Van de Casteele 2024) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) (zie ook video)	19
i.7.1. Algemene cardiovasculaire medicamenten.....	20
i.7.2. Specifieke medicamenten voor hartfalen	21
i.7.2.1. Eplerenon	21
i.7.2.2. Sacubitril/valsartan.....	21
i.7.2.2. Gliflozinen (sodium-glucose co-transporter inhibitor type 2)	21
i.7.3. Besluit	23
BESLUITEN	24
Deel 1. WOREL-richtlijn: algemene inleiding en toelichting	25
1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	26
1.2. Wat zegt de expert? (Smeets 2024a) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) (zie ook video).....	26
1.2.1. Algemene inleiding en toelichting	26
1.2.2. Juryvraag: Welke knelpunten blijven bestaan bij de implementatie van de richtlijn in de klinische praktijk op de 1 ^e lijn?	27
1.2.2.1. Betreffende diagnostiek en oppuntstelling bij patiënten met hartfalen in de 1 ^e lijn	27
1.2.2.2. Betreffende zelfmanagement en zelfzorgondersteuning bij patiënten met hartfalen in de 1 ^e lijn..	28
1.2.2.3. Betreffende de medicamenteuze behandeling van hartfalen.....	29
1.2.2.4. Betreffende de multidisciplinaire zorg voor patiënten met hartfalen en revalidatie voor patiënten met hartfalen.....	30
1.2.2.5. Conclusie	31
1.3. Wat besluit de jury?.....	32

Deel 2. Farmacologische behandelingsmogelijkheden	38
2.1. Blijven de aanbevelingen van de richtlijn toepasbaar op een oudere eerstelijns populatie?	39
2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?	39
2.1.2. Wat zeggen de experts? (zie ook video)	39
2.1.2.1. Derthoo (Derthoo 2024) (volledige tekst zie Sprekersbrochure)	39
2.1.2.2. Van der Linden (Van der Linden 2024) (volledige tekst zie Sprekersbrochure)	39
2.1.2.3. Pouleur (Pouleur 2024) (vertaling : originele tekst zie Sprekersbrochure)	43
2.1.2.3.1. Prognose	44
2.1.2.3.2. Tolerantie/ongewenste effecten	46
2.1.2.3.3. Levenskwaliteit	47
2.1.3. Wat besluit de jury?	47
2.2. Welke specifieke aandachtspunten moeten in acht genomen worden bij een verminderde ejectiefactie?	49
2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?	49
2.2.2. Wat zegt de expert? (Van der Linden 2024) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) (zie ook video)	50
2.2.3. Wat besluit de jury?	54
2.3. Wat is de respectievelijke rol van de 1 ^e lijn en 2 ^e lijn in de opstart en opvolging van een behandeling met SGLT2i (gliflozinen) bij patiënten met een bewaarde ejectiefactie?	57
2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?	57
2.3.2. Wat zegt de expert? (Pouleur 2024) (vertaling : originele tekst zie Sprekersbrochure) (zie ook video)	58
2.3.2.1. Opstart van de behandeling	58
2.3.2.2. Opvolging van de behandeling	59
2.3.3. Wat besluit de jury?	59
2.4. Wat is de respectievelijke rol van de 1 ^e en 2 ^e lijn in de uptitratie van de onderhoudsmedicatie na ziekenhuisopname?	61
2.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?	61
2.4.2. Wat zeggen de experts? (zie ook video)	61
2.4.2.1. Derthoo (Derthoo 2024) (volledige tekst zie Sprekersbrochure)	61
2.4.2.1.1. Titratie van de farmacologische behandeling bij hartfalen (Flowchart 1)	61
2.4.2.1.2. Opvolging na een ziekenhuisopname: de transitiefase	67
2.4.2.1.3. STRONG-HF studie	67
2.4.2.1.4. Euvolemie behouden	71
2.4.2.1.5. Het ziekteverloop en de prognose verbeteren: disease-modifying therapy en guideline- directed medical therapy (GDMT)	71
2.4.2.1.5.1. HFrEF: hartfalen met gereduceerde LVEF (heart failure with reduced LV ejection fraction), LVEF ≤ 40%	71
2.4.2.1.5.2. HFmrEF: hartfalen met licht gereduceerde LVEF (heart failure with mildly reduced LV ejection fraction), LVEF 41-49%	74
2.4.2.1.5.3. HFpEF: hartfalen met bewaarde LVEF (heart failure with preserved LV ejection fraction), LVEF ≥ 50%	74
2.4.2.1.6. De behandeling tijdens het ziekteverloop aanpassen en zo optimaal mogelijk houden	74
2.4.2.2. Pouleur (Pouleur 2024) (vertaling : originele tekst zie Sprekersbrochure)	75
2.4.3. Wat besluit de jury?	75
2.5. Zijn de Belgische terugbetalingsvoorwaarden van de SGLT2i (gliflozinen) voldoende in overeenstemming met de huidige richtlijnen en praktijk, in het bijzonder inzake de noodzaak van een jaarlijkse hernieuwingsaanvraag door een arts-specialist in de cardiologie, in geriatrie of in inwendige geneeskunde?	76
2.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?	76
2.5.2. Wat zeggen de experts? (zie ook video)	77
2.5.2.1. Pouleur (Pouleur 2024) (vertaling : originele tekst zie Sprekersbrochure)	77
2.5.2.2. Smeets (Smeets 2024a) (volledige tekst zie Sprekersbrochure)	77
2.5.2.3. Derthoo (Derthoo 2024) (volledige tekst zie Sprekersbrochure)	78
2.5.3. Wat besluit de jury?	78
Deel 3. Follow-up van een farmacologische behandeling van hartfalen	79

3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	80
3.1.1. Additional safety information from other sources (zie ook literatuurstudie: samenvatting (Engels)).....	80
3.1.2. WOREL-richtlijn	92
3.2. Wat zegt de expert? (Verbrugge 2024) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) (zie ook video)	98
3.2.1. Wat is de respectievelijke rol van de 1 ^e lijn en 2 ^e lijn in de strikte opvolging van een ingestelde farmacologische behandeling bij een patiënt met chronisch hartfalen?	98
3.2.1.1. Empowerment en educatie	98
3.2.1.2. Neurohormonale blokkers en SGLT2i.....	99
3.2.1.3. Diureticabeleid	100
3.2.1.4. Andere hartfalenmedicaties.....	101
3.2.1.5. Gecontra-indiceerde medicaties bij hartfalen	101
3.2.1.6. Cardiovasculaire preventiemaatregelen	102
3.2.1.7. Vaccinaties	102
3.2.2. Welke bijsturingen kunnen door de huisarts zelf gebeuren en welke dienen door de behandelend cardioloog uitgevoerd te worden?	102
3.2.2.1. Opstarten van diuretica bij patiënten met volume overbelasting	102
3.2.2.2. Titreren van de 4 hartfalen therapieën naar de streefdosis	103
3.2.2.3. Problemen bij het opstarten of intensifiëren van hartfalen therapie	103
3.2.3. Wanneer moet de huisarts de behandelend cardioloog contacteren?	105
3.3. Wat besluit de jury?.....	106
3.3.1. Wat is de respectievelijke rol van de 1 ^e lijn en 2 ^e lijn in de strikte opvolging van een ingestelde farmacologische behandeling bij een patiënt met chronisch hartfalen?	106
3.3.2. Welke bijsturingen kunnen door de huisarts zelf gebeuren en welke dienen door de behandelend cardioloog uitgevoerd te worden?	110
3.3.3. Wanneer moet de huisarts de behandelend cardioloog contacteren?	113
Deel 4. Risico-populaties	118
4.1. Inleiding	119
4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? (zie ook literatuurstudie: samenvatting (Engels))	119
4.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	119
4.1.2. Wat zegt de expert? (Roussoulières 2024) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure)	119
4.2. Nierinsufficiëntie.....	121
4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? (zie ook literatuurstudie: samenvatting (Engels)) (zie ook video)	121
4.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?.....	121
4.2.1.2. Wat zeggen de studies?	123
4.2.1.2.1. SGLT2i.....	123
4.2.1.2.1.1. Dapagliflozin versus placebo	123
4.2.1.2.1.2. Empagliflozin versus placebo	126
4.2.1.2.2. MRA.....	130
4.2.1.2.2.1. Eplerenone versus placebo	130
4.2.1.2.2.2. Spironolactone versus placebo	132
4.2.1.2.3. Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor (ARNi).....	134
4.2.1.2.3.1. Sacubitril/valsartan versus enalapril	134
4.2.1.2.3.2. Sacubitril/valsartan versus valsartan	137
4.2.1.3. Additional safety information from other sources.....	138
4.2.2. Wat zegt de expert? (Van Craenenbroeck 2024) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) (zie ook video)	139
4.2.2.1. De patiënt met hartfalen en CKD: invloed op prognose en pitfalls in de diagnostiek.....	139
4.2.2.2. De patiënt met hartfalen en CKD: is de effectiviteit van GDMT voor hartfalen gegarandeerd?	139
4.2.2.2.1. ACE-I and ARB.....	139
4.2.2.2.2. MRA.....	140
4.2.2.2.3. ARNi.....	140
4.2.2.2.4. β -blokkers.....	141
4.2.2.2.5. SGLT2i.....	141
4.2.2.2.6. Lisdiuretica	141
4.2.2.2.7. Conclusie	142
4.2.3. Wat besluit de jury?	142

4.3. Voorkamerfibrillatie	144
4.3.1. Wat zegt de literatuurstudie? (zie ook literatuurstudie: samenvatting (Engels)) (zie ook video)	144
4.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	144
4.3.1.2. Additional safety information from other sources	144
4.3.2. Wat zegt de expert? (Van Craenenbroeck 2024) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) (zie ook video)	145
4.3.2.1. De patient met hartfalen en VKF: invloed op prognose en pittfalls in de diagnostiek	145
4.3.2.2. De patient met hartfalen en VKF: is de effectiviteit van GDMT voor hartfalen gegarandeerd?	145
4.3.2.2.1. ACE-I en ARB	145
4.3.2.2.2. ARNi	146
4.3.2.2.3. β -blokkers	146
4.3.2.2.4. MRA	147
4.3.2.2.5. SGLT2i	148
4.3.2.2.6. Digoxine	148
4.3.2.2.7. Ivabradine	149
4.3.2.3. De patient met hartfalen en VKF: evidentie voor ritmecontrole voor verbetering van hartfalenprognose	149
4.3.2.3.1. VKF-ablatie	149
4.3.2.3.2. Medicamenteuze ritmecontrole	149
4.3.2.4. Conclusie	150
4.3.3. Wat besluit de jury?	150
4.4. Diabetes mellitus	152
4.4.1. Wat zegt de literatuurstudie? (zie ook literatuurstudie: samenvatting (Engels)) (zie ook video)	152
4.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	152
4.4.1.2. Wat zeggen de studies?	154
4.4.1.2.1. SGLT2i	154
4.4.1.2.1.1. Dapagliflozin versus placebo	154
4.4.1.2.1.2. Empagliflozin versus placebo	158
4.4.1.2.2. MRA	162
4.4.1.2.2.1. Eplerenone versus placebo	162
4.4.1.2.2.2. Spironolactone versus placebo	166
4.4.1.2.3. ARNi	166
4.4.1.2.3.1. Sacubitril/valsartan versus enalapril	166
4.4.1.2.3.2. Sacubitril/valsartan versus valsartan	168
4.4.1.2.3.3. Sacubitril/valsartan versus standard therapy	169
4.4.1.3. Additional safety information from other sources	170
4.4.2. Wat zegt de expert? (Roussoulières 2024) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure) (zie ook video)	170
4.4.2.1. Hartfalen met gereduceerde LVEF (HFREF) en diabetes type 2	170
4.4.2.1.1. SGLT2i	170
4.4.2.1.2. MRA	171
4.4.2.1.3. ARNi	171
4.4.2.2. Hartfalen met licht gereduceerde LVEF (HFmrEF) en bewaarde LVEF (HFpEF) en diabetes type 2	172
4.4.2.2.1. SGLT2i	172
4.4.2.2.2. MRA	172
4.4.2.2.3. ARNi	172
4.4.2.3. Antwoorden op de vragen voor de jury: hartfalen en diabetes type 2	173
4.4.3. Wat besluit de jury?	175
4.5. Morbide obesitas	179
4.5.1. Wat zegt de literatuurstudie? (zie ook literatuurstudie: samenvatting (Engels)) (zie ook video)	179
4.5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	179
4.5.1.2. Wat zeggen de studies?	179
4.5.1.2.1. SGLT2i versus placebo	179
4.5.1.2.1.1. Dapagliflozin versus placebo	179
4.5.1.2.1.2. Empagliflozin versus placebo	185
4.5.1.2.2. Mineralocorticoid receptor antagonists versus placebo	189
4.5.1.2.2.1. Eplerenone versus placebo	189

4.5.1.2.2.2.	Spironolactone versus placebo	191
4.5.1.3.	Additional safety information from other sources.....	193
4.5.2.	Wat zegt de expert? (Roussoulières 2024) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure) (zie ook video).....	193
4.5.2.1.	Hartfalen met gereduceerde LVEF (HF _r EF) en obesitas	194
4.5.2.1.1.	SGLT2i.....	194
4.5.2.1.2.	MRA.....	194
4.5.2.2.	Hartfalen met licht gereduceerde LVEF (HF _{mr} EF) en bewaarde LVEF (HF _p EF) en obesitas	195
4.5.2.2.1.	SGLT2i.....	195
4.5.2.2.2.	MRA.....	195
4.5.2.3.	Antwoorden op vragen voor de jury: hartfalen en obesitas	195
4.5.3.	Wat besluit de jury?	197
4.6.	Ernstige COPD.....	198
4.6.1.	Wat zegt de literatuurstudie? (zie ook literatuurstudie: samenvatting (Engels)) (zie ook video)	198
4.6.1.1.	Wat zeggen de richtlijnen?.....	198
4.6.1.2.	Wat zeggen de studies?	198
4.6.1.2.1.	SGLT2i.....	198
4.6.1.2.1.1.	Dapagliflozin versus placebo	198
4.6.1.2.2.	ARNi.....	203
4.6.1.2.2.1.	Sacubitril/valsartan versus enalapril	203
4.6.1.2.2.2.	Sacubitril/valsartan versus valsartan.....	204
4.6.1.3.	Additional safety information from other sources.....	205
4.6.2.	Wat zegt de expert? (Roussoulières 2024) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure) (zie ook video).....	206
4.6.2.1.	Hartfalen met verminderde LVEF (HF _r EF) en COPD	206
4.6.2.1.1.	Dapagliflozine x Placebo.....	206
4.6.2.1.2.	Sacubitril/Valsartan x Enalapril	206
4.6.2.2.	Hartfalen met licht verminderde LVEF (HF _{mr} EF) en bewaarde (HF _p EF) en COPD	206
4.6.2.2.1.	Dapagliflozine x Placebo.....	206
4.6.2.2.2.	ARNi.....	207
4.6.2.3.	Advies van de expert: hartfalen en COPD	207
4.6.3.	Wat besluit de jury?	208
4.7.	Pulmonale hypertensie	209
4.7.1.	Wat zegt de literatuurstudie? (zie ook literatuurstudie: samenvatting (Engels)) (zie ook video)	209
4.7.1.1.	Additional safety information from other sources.....	209
4.7.2.	Wat zegt de expert? (Roussoulières 2024) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure) (zie ook video).....	209
4.7.3.	Wat besluit de jury?	211
Deel 5.	Niet-farmacologische maatregelen en patiënten educatie.....	213
5.1.	Wat is de rol van voeding en beweging bij de behandeling van chronisch hartfalen?.....	214
5.1.1.	Wat zegt de literatuurstudie?.....	214
5.1.2.	Wat zegt de expert? (Baldewijns 2024a) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) (zie ook video).....	215
5.1.2.1.	Advies WOREL-richtlijn.....	215
5.1.2.2.	De rol van voeding in de behandeling van hartfalen.....	216
5.1.2.3.	De rol van bewegen bij de behandeling van chronisch hartfalen	216
5.1.2.4.	Advies over tegenstrijdigheden tussen bovenstaande gegevens en de praktijk.....	217
5.1.3.	Wat besluit de jury?	217
5.1.3.1.	Voeding	217
5.1.3.2.	Levensstijlaanpassingen	218
5.1.3.3.	Lichaamsbeweging	218
5.2.	Wat is de rol van educatie die door elke gezondheidszorgbeoefenaar kan opgenomen worden?	220
5.2.1.	Wat zegt de literatuurstudie?.....	220
5.2.2.	Wat zegt de expert? (Baldewijns 2024a) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) (zie ook video).....	220
5.2.2.1.	Advies WOREL-richtlijn	220
5.2.2.2.	Advies over de educatierol die door de verschillende zorgverleners kan opgenomen worden	222
5.2.2.3.	Advies over tegenstrijdigheden tussen bovenstaande gegevens en de praktijk.....	223
5.2.3.	Wat besluit de jury?	223

5.3. Wat is de rol van specifieke gezondheidszorgbeoefenaars (diëtisten, kinesisten, fysiotherapeuten, andere)?	225
5.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	225
5.3.2. Wat zegt de expert? (Baldewijns 2024a) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) (zie ook video).....	225
5.3.2.1. Advies WOREL-richtlijn.....	225
5.3.2.2. De rol van specifieke gezondheidszorgbeoefenaars binnen het multidisciplinaire team	226
5.3.3. Wat besluit de jury?	228
5.4. Wat is de rol van educatie bij de opvolging van chronisch hartfalen op lange termijn?.....	229
5.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	229
5.4.2. Wat zegt de expert? (Baldewijns 2024a) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) (zie ook video).....	229
5.4.2.1. Advies WOREL-richtlijn.....	229
5.4.2.2. Advies over de rol van educatie bij de opvolging van chronisch hartfalen	229
5.4.2.3. Advies over tegenstrijdigheden tussen bovenstaande gegevens en de praktijk.....	229
5.4.3. Wat besluit de jury?	230
5.5. Is er nood aan een specifieke terugbetaling van educatoren bij chronisch hartfalen?	231
5.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	231
5.5.2. Wat zegt de expert? (Baldewijns 2024a) (volledige tekst zie Sprekersbrochure) (zie ook video).....	231
5.5.2.1. Advies WOREL-richtlijn.....	231
5.5.2.2. Advies over terugbetaling van educatoren	231
5.5.2.3. Advies over tegenstrijdigheden tussen bovenstaande gegevens en de praktijk.....	232
5.5.3. Wat besluit de jury?	232
5.6. Is er nood aan een specifiek zorgtraject rond hartfalen of aan meer holistische trajecten voor chronische zorgen?.....	233
5.6.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	233
5.6.2. Wat zeggen de experts? (zie ook video).....	233
5.6.2.1. Baldewijns (Baldewijns 2024a) (volledige tekst zie Sprekersbrochure)	233
5.6.2.1.1. Advies WOREL-richtlijn.....	233
5.6.2.1.2. Advies over het zorgtraject	233
5.6.2.1.3. Advies over tegenstrijdigheden tussen bovenstaande gegevens en de praktijk.....	234
5.6.2.2. Derthoo (Derthoo 2024) (volledige tekst zie Sprekersbrochure)	234
5.6.3. Wat besluit de jury?	236
Deel 6. Debat: telemonitoring	237
6.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	238
6.2. Wat zeggen de experts? (zie ook video).....	238
6.2.1. Troisfontaines (Troisfontaines 2024) (vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure).....	238
6.2.1.1. Telemonitoring in de follow-up van hartfalen.....	238
6.2.1.2. Antwoorden op de juryvragen	240
6.3. Wat besluit de jury?.....	242
6.3.1. Wat is de rol/functie van de verschillende zorgactoren in de niet-invasieve opvolging van patiënten met hartfalen in België?	242
6.3.2. Wat zijn momenteel concrete struikelstenen, mogelijkheden of voor- en nadelen om deze visie geïmplementeerd te krijgen?	244
6.3.3. Wat is er nodig om de aanbevelingen omtrent telemonitoring uit de WOREL-richtlijn te implementeren?.....	245
6.3.4. Welke initiatieven rond telemonitoring van hartfalen kunnen/moeten nu prioritair genomen worden? ...	246
ALGEMEEN BESLUIT.....	248
BIBLIOGRAFIE	253



Lijst van gebruikte afkortingen

ACE-I	Angiotensin conversion enzyme inhibitor (Angiotensine-converterend enzyme inhibitoren)
ACS	Acuut coronair syndroom (Acute coronary syndrome)
AF	Atriumfibrillatie (Voorkamerfibrillatie (VKF))
ARB	Angiotensin receptor blocker (Angiotensine II-receptorantagonisten)
ARNi	Angiotensin receptor neprilysin inhibitor
ATC	Anatomisch Therapeutisch Chemische classificatie systeem (Anatomical Therapeutic Chemical Classification)
AV-blok	Atrioventriculair blok
BB	β -blokker
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BMI	Lichaamsmassa-index (Body mass index)
BPM	Slagen per minuut (Beats per minute)
CEBAM	Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine
CEG	Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
CHF	Congestief hartfalen (Congestive heart failure)
CI	Confidence Interval (Betrouwbaarheidsinterval)
CKD	Chronische nierziekte (Chronic kidney disease)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch obstructief longlijden)
CRT	Cardiale resynchronizatie therapie (Cardiac resynchronization therapy)
CTG	Commissie voor tegemoetkoming geneesmiddelen
CV	Cardiovasculair
CVA	Cerebro Vasculair Accident (Hersenberoerte)
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy (duale antiplaatjestherapie)
DASH	Dietary Approach to Stop Hypertention
DDD	Defined Daily Dose
dL	Deciliter (10^{-1} L)
DM	Diabetes mellitus
DOAC	Directe orale anticoagulantia
EBM	Evidence Based Medicine
ECG	Elektrocardiogram
EF	Ejectiefractie
eGFR	Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (Estimated glomerular filtration rate)
EMD	Elektronisch medisch dossier
EPD	Elektronisch patiëntendossier
ESC	Europese Vereniging voor Cardiologie (European Society of Cardiology)
g	Gram
GDMT	Richtlijn gestuurde medische therapie (Guideline-directed medical therapy)
GFR	Creatinineklaring
GGG	Begeleidingsgesprek voor goed gebruik van geneesmiddelen
GPP	Good practice points (Aanbevelingen voor goede praktijk)
HAS	Haute Autorité de Santé



HbA1c	Hemoglobine A1c
HF	Heart failure (hartfalen)
HFimpEF	Heart failure with improved ejection fraction (Hartfalen met verbeterde ejectiefractie)
HFmEF (HFmrEF)	Heart failure with mid-range ejection fraction (Hartfalen met licht verminderde ejectiefractie)
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction (Hartfalen met bewaarde ejectiefractie, diastolisch hartfalen)
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction (Hartfalen met verminderde ejectiefractie, systolisch hartfalen)
HHF	Hospitalization for heart failure (Hartfalenhospitalisatie)
HR	Hazard ratio
ICD	Implanteerbare Cardioverter-Defibrillator
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KCCQ-CSS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – clinical summary score
KCCQ-TSS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – total symptom score
kg	Kilogram
L	Liter
LDH	Lactaatdehydrogenase
LVEF	Linker ventrikel ejectiefractie
m ²	Vierkante meter
MA	Meta-analysis
MD	mean difference
MDR	Medical Device Regulation
MDRD	Modification of diet in renal disease
mEq	Milli-equivalent
µg	Microgram (10 ⁻⁶ g)
mg	Milligram (10 ⁻³ g)
MI	Myocardial infarction
mmHg	Millimeter kwik
MRA	Mineralocorticoïde receptor antagonist
n	Aantal patiënten
N	Aantal studies
NA	Not applicable
ng	Nanogram
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
NR	Not reported
NS	Not statistically significant
NSAID	Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen
NYHA	New York Heart Association
OTC	Over the counter
PAD	Peripheral Artery Disease (Perifere arteriële ziekte)
PVR	Pulmonaal vasculaire weerstand (Pulmonary vascular resistance)
RAAS	Renine-angiotensine-aldosteronsysteem
RCT	Gerandomiseerde gecontroleerde studie (Randomized controlled trial)
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
RR	Relative risk
SCr	Serum creatinine
SD	Standaarddeviatie



SGLT2i	Sodium Glucose Co-transporter-2 Inhibitors (SGLT2-remmers) (gliflozinen)
SKP	Samenvatting van de Kenmerken van het Product
SpO ₂	Zuurstofsaturatie (percentage zuurstof gebonden aan hemoglobine in het bloed)
SR	Systematic review
SS	Statistisch significant
T2DM	Type 2 diabetes mellitus
TSH	Thyroïd stimulerend hormoon (Thyroid stimulating hormone)
upd	Update
VKF	Voorkamerfibrillatie
WC	Buikomtrek (Waist circumference)
WOREL	Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn
WRF	Worsening renal failure



Inleiding

Op donderdag 28 november 2024 organiseerde het RIZIV een consensusvergadering over de aanpak van chronisch hartfalen.

Deze consensusvergadering is de 46^e in de reeks.

Dit onderwerp werd voorgesteld door de leden van het CEG, gebaseerd op enkele controverses in de klinische praktijk. Uniek aan deze consensusvergadering is het feit dat de gehanteerde methodologie gewijzigd werd. Als vertrekpunt werd de recent gepubliceerde WOREL-richtlijn rond chronisch hartfalen genomen (www.worel.be). Hartfalen is een aandoening met een grote maatschappelijke relevantie aangezien heel wat patiënten in de loop van hun leven met deze aandoening geconfronteerd worden, als primaire pathologie of als comorbiditeit bij een andere onderliggende aandoening zoals diabetes mellitus. De therapeutische benadering van chronisch hartfalen heeft de laatste jaren een belangrijke evolutie gekend, die we tijdens deze consensusvergadering onder de aandacht wensen te brengen. Maar ook de opvolging van chronisch hartfalen kende een belangrijke evolutie, onder andere met de beschikbaarheid van digitale opvolgingsmethodieken. Uniek aan deze consensusvergadering is ook dat de dag afsloten werd met een debat, over de digitale opvolging van patiënten met chronisch hartfalen.

Ook dit keer hebben we een aantal beperkingen moeten doorvoeren in het aantal onderwerpen dat tijdens de consensusmeeting aan bod kwam. Ondanks deze beperking zijn we er toch van overtuigd dat alle belangrijke aspecten, zowel farmacologisch als niet-farmacologisch, en over alle leeftijdsgroepen heen, voldoende belicht werden. We zijn blij hiervoor een beroep te hebben kunnen doen op zeer hoogwaardige sprekers. Ik wil hierbij ook een woord van dank richten aan iedereen die participeerde in het Organisatiecomité, voor hun inzet tijdens de voorbereidingen van dit complex onderwerp. Tijdens deze consensusvergadering hebben we minder dan anders beroep gedaan op het voorafgaandelijk uitgevoerd bibliografisch onderzoek, omdat een deel van de voordrachten zich baseerde op de wetenschappelijke evidentie die werd opgenomen in de WOREL-richtlijn rond hartfalen.

Zoals het geval was voor de vroegere consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, richt ook deze consensusvergadering zich voornamelijk tot de eerstelijnszorg, de huisartsen. Maar, gelet op het onderwerp, heeft deze consensusvergadering ook betrekking op artsen van andere medische specialismen, zoals o.a. geriateren, nefrologen, endocrinologen en revalidatieartsen. De relevantie van het onderwerp voor paramedici is daarbij eveneens groot.

Sommige onderwerpen lieten de sprekers bewust buiten beschouwing, in overleg met het organisatiecomité en had te maken met de haalbaarheid van de bijkomende literatuurstudie en het programma van deze consensusvergadering. Ten slotte benadrukken we dat de literatuurstudie minstens twee maanden voor de consensusvergadering werd afgesloten zodat de meest recente publicaties mogelijk niet in het literatuuroverzicht voorkomen, maar indien nodig worden ze voorgesteld en becommentarieerd door de deskundige sprekers (of aangekondigd als ze op de dag van de vergadering niet zijn gepubliceerd).

Ook met de consensusvergaderingen zetten we overigens belangrijke stappen inzake duurzaamheid. We trachten de papieren afdrucken zoveel mogelijk te vervangen door digitale weergaves. Alle informatie betreffende deze consensusvergadering zal dus op de website van het RIZIV te vinden zijn.



i.1. Methodologie van de consensus-vergadering

De [methodologie](#) gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (Nationaal Agentschap voor Accreditatie en GezondheidsEvaluatie¹) (nu: HAS - Haute Autorité de Santé).

1. De [promotor](#) is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het [organisatiecomité](#) is opgericht door het RIZIV op initiatief van het in punt 1 genoemde comité (CEG). Het specificeert de te bespreken thema's en benoemt de leden van de bibliografiegroep, de deskundigengroep en de jury.
3. De [bibliografiegroep](#) heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde hebben bewezen. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van *Evidence Based Medicine* (EBM). (literatuurstudie: [volledige versie](#) (Engels), [samenvatting](#) (Engels))
4. De [experten](#) hebben elk een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 28 november 2024. Hiervoor is een [synthesetekst](#) ter beschikking gesteld.
5. De [jury](#) heeft deelgenomen aan de conferentie en kwam nadien in beraad bijeen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. : 2-910653-45-5



i.2. GRADE

Niveaus van bewijskracht

GRADE A. High quality of evidence - Hoge graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op Randomized Controlled Trials (RCT - Gerandomiseerde gecontroleerde studies) van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

GRADE B. Moderate quality of evidence - Matige graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

GRADE C. Low (of very low) quality of evidence – Lage (of zeer lage) graad van evidentie

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met zeer ernstige methodologische beperkingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT's met ernstige methodologische beperkingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Expert advies/expert opinion

Sommige aanbevelingen uit Richtlijnen zijn gebaseerd op "expert advies/expert opinion". Voor bepaalde punten of aanbevelingen in de tekst zijn de juryleden overeengekomen om het advies van de voor de vraag gevraagde expert te volgen. In dat geval wordt de aanbeveling ook gevolgd door de vermelding "expert advies/expert opinion".

Graad van aanbeveling

Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.



Good practice points - GPP

Dat zijn sterke aanbevelingen zonder directe onderbouwing maar tot stand gekomen via een formele consensusprocedure (Delphi). Een GPP wordt geformuleerd wanneer er uitsluitend indirect wetenschappelijk bewijs bestaat, de aanbeveling nodig is om goede zorg te bieden én de voordelen ervan duidelijk zijn. Een GPP is dus steeds een sterke aanbeveling, maar niet onderbouwd door direct bewijs. (Bron: [WOREL-richtlijn](#))

Sommige richtlijnen, zoals WOREL, maken bij hun aanbevelingen gebruik van volgende formuleringen:

GRADE 1A: Sterke aanbeveling, hoge graad van evidentie

GRADE 1B: Sterke aanbeveling, matige graad van evidentie

GRADE 1C: Sterke aanbeveling, (zeer) lage graad van evidentie

GRADE 2A: Zwakke aanbeveling, hoge graad van evidentie

GRADE 2B: Zwakke aanbeveling, matige graad van evidentie

GRADE 2C: Zwakke aanbeveling, (zeer) lage graad van evidentie



i.3. Overzicht van de vragen

([ctrl + click](#) op de vraag om rechtstreeks naar het desbetreffende hoofdstuk te gaan)

1) WOREL-richtlijn: algemene inleiding en toelichting

1.1. *Welke knelpunten blijven bestaan bij de implementatie van de richtlijn in de klinische praktijk op de 1^e lijn?*

2) Farmacologische behandelingsmogelijkheden: grootste uitdagingen

2.1. *Blijven de aanbevelingen van de richtlijn toepasbaar op een oudere eerstelijns populatie?*
2.2. *Welke specifieke aandachtspunten moeten in acht genomen worden bij een verminderde ejectiefractie?*

2.3. *Wat is de respectievelijke rol van de 1^e lijn en 2^e lijn in de opstart en opvolging van een behandeling met SGLT2i (gliflozinen) bij patiënten met een bewaarde ejectiefractie?*

2.4. *Wat is de respectievelijke rol van de 1^e en 2^e lijn in de uptitratie van de onderhoudsmedicatie na ziekenhuisopname?*

2.5. *Zijn de Belgische terugbetalingsvoorwaarden van de SGLT2i (gliflozinen) voldoende in overeenstemming met de huidige richtlijnen en praktijk, in het bijzonder inzake de noodzaak van een jaarlijkse hernieuwingsaanvraag door -een arts-specialist in de cardiologie, in geriatrie of in inwendige geneeskunde?*

3) Follow-up van een farmacologische behandeling van hartfalen

3.1. *Wat is de respectievelijke rol van de 1^e lijn en 2^e lijn in de strikte opvolging van een ingestelde farmacologische behandeling bij een patiënt met chronisch hartfalen?*

3.2. *Welke bijstellingen kunnen door de huisarts zelf gebeuren en welke dienen door de behandelend cardioloog uitgevoerd te worden?*

3.3. *Wanneer moet de huisarts de behandelend cardioloog contacteren?*

4) Risico-populaties – vragen te herhalen voor elke risicopopulatie die besproken wordt

4.1. *Welke specifieke aanpassing in de behandeling is nodig in deze populatie?*

4.2. *Welke specifieke opvolging is nodig in deze populatie?*

4.3. *Welke specifieke alarmsymptomen zijn er in deze populatie?*

4.4. *Zijn er specifieke aanpassingen van de terugbetalingsvoorwaarden wenselijk voor deze populatie?*

5) Niet-farmacologische maatregelen en patiënten educatie

5.1. *Wat is de rol van voeding en beweging bij de behandeling van chronisch hartfalen?*

5.2. *Wat is de rol van educatie die door elke gezondheidszorgbeoefenaar kan opgenomen worden?*

5.3. *Wat is de rol van specifieke gezondheidszorgbeoefenaars (diëtisten, kinesisten, fysiotherapeuten, andere?)*

5.4. *Wat is de rol van educatie bij de opvolging van chronisch hartfalen op lange termijn?*

5.5. *Is er nood aan een specifieke terugbetaling van educatoren bij chronisch hartfalen?*

5.6. *Is er nood aan een specifiek zorgtraject rond hartfalen of aan meer holistische trajecten voor chronische*

6) Debat rond de inzet van telemonitoring bij de opvolging van hartfalen

6.1. *Wat is de rol/functie van de verschillende zorgactoren tot de niet-invasieve opvolging van patiënten in België met hartfalen?*

6.2. *Wat zijn momenteel concrete struikelstenen, mogelijkheden of voor- en nadelen om deze visie geïmplementeerd te krijgen?*



6.3. Wat is er nodig om de aanbevelingen omtrent telemonitoring uit de WOREL-richtlijn te implementeren?

6.4. Welke initiatieven rond telemonitoring van hartfalen kunnen/moeten nu prioritair genomen worden?



i.4. Definities

i.4.1. Algemene definities

Deprescribing

Er bestaat echter nog geen consensus over de definitie van deprescribing, maar de term verwijst naar het proces van afbouw van niet-geïndiceerde medicatie met als doel polyfarmacie onder controle te houden en de klinische toestand van de patiënt te verbeteren. (P. Chevalier <http://www.minervaebm.be/NL/Article/2098>)

Evidenced-Based Medicine

De definitie van Evidence-Based Medicine (EBM) luidt als volgt: “de zorgverlener vult zijn/haar kennis en klinische praktijkervaring aan met wetenschappelijk bewijsmateriaal (‘evidence’) en houdt rekening met de individuele noden en keuzes van de patiënt.” (Sackett 1996)

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of als incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de risicopopulatie. De risicopopulatie wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1.000 patiëntjaren.

Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een bepaald moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen. Voor zwakke prevalenties (< 5%) in niet-epidemische situaties kan men de prevalentie schatten door middel van de vergelijking: $P = I \times D_m$, hetzij prevalentie is gelijk aan de incidentie vermenigvuldigd met de gemiddelde ziekte duur.

Werkzaamheid, Doeltreffendheid en Doelmatigheid

Werkzaamheid (in het algemeen)

Is de kwaliteit die aangeeft of een interventie het vermogen heeft om de verwachte effecten te produceren. (dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al.; 1996)



Werkzaamheid

Het begrip **“werkzaamheid”** (**“efficacy”**) verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

Doeltreffendheid

Het begrip **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** (**“effectiveness”**) verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** van een interventie is over het algemeen lager dan de **“werkzaamheid”** omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de **“efficiëntie”** of **“doelmatigheid”** van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

i.4.2. Specifieke definities gebruikt door de jury

Digitaal platform

Het doel van een digitaal platform is het uitwisselen van belangrijke patiëntengegevens (zoals medicatieschema, diagnose, labowaarden, ...). Idealiter is dit platform aangesloten op het *elektronisch geïntegreerd gezondheidsdossier* om gegevens zo gebruiksvriendelijk mogelijk te delen.

Voorbeeld: Het eHealth-platform is een federale overheidsinstelling met als missie de bevordering en ondersteuning van een goed georganiseerde, onderlinge elektronische dienstverlening en informatie-uitwisseling tussen alle actoren in de gezondheidszorg, met de nodige waarborgen op het vlak van informatieveiligheid, de bescherming van de persoonlijke levenssfeer van zowel patiënt als zorgverlener en met respect voor het medisch beroepsgeheim.

Elektronisch geïntegreerd gezondheidsdossier

Een elektronisch geïntegreerd gezondheidsdossier (cfr. vroeger **“gedeeld EPD/EMD”**) is een longitudinaal dossier met gezondheidsinformatie van een patiënt, dat na elk contact met zorgactoren wordt aangevuld. Idealiter bevat dit dossier gegevens van alle klinici en zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor de patiënt.

(Bron: [Elektronisch patiëntendossier - Gezond België](#))



‘Foundational therapy’ en ‘rapid sequencing’

Foundational therapy

De term ‘Foundational therapy’ (basisbehandeling) verwijst naar de belangrijkste levensreddende medicamenteuze aanpak die de basis vormt van de behandeling van patiënten met HFrEF.

Rapid sequencing

‘Rapid sequencing’ (snelle opbouw en dosisaanpassing) is het opstarten en uptitreren van de ‘foundational therapy’ binnen 4 weken.



i.5. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).

i.6. Kritische beschouwingen van de bibliografiegroep (zie ook literatuurstudie [samenvatting](#) (Engels))

i.6.1. Rationale of the review

The update of the WOREL guideline “Heart Failure” (Smeets 2024c), published in 2024, has previously made recommendations through an exhaustive search, assessment of the literature, and consensus process, on the use of the newer medications (SGLT2i, MRA, ARNi) in heart failure patients in a Belgian health care context.

For this review, we were tasked to search and summarize the evidence on these medications in heart failure patients with specific comorbidities (diabetes mellitus type 2, chronic kidney disease, severe COPD, morbid obesity, cachexia or sarcopenia).

The question to the jury is whether there are sufficiently important differences (of efficacy, safety, applicability, ...) in patients with certain comorbidities to suggest adjustments or additional precautions of the recommended treatment.

i.6.2. Remarks on methodology

i.6.2.1. Systematic reviews

We performed an initial search for systematic reviews that corresponded one or more of our search questions.

Although we did find systematic reviews, they often did not sufficiently answer our questions or did not meet our methodological criteria. Populations were pooled that we wanted to assess separately (e.g., HFrEF and HFpEF), and interventions that were not available in Belgium (such as sotagliflozin) were pooled with other interventions in their class.

Because of the nature of our population of interest, it also often involves pooling of subgroup analyses, compromising the assessment of credibility (See next section on subgroup analyses). Therefore, we elected to report the RCTs (and their subgroup analyses) separately.

i.6.2.2. Subgroup analyses

Since no RCTs were found that evaluated the interventions of interest in a population consisting entirely of heart failure patients with any of the comorbidities of interest, we reported **subgroup analyses** of the major studies in patients with heart failure.

The purpose of a subgroup analysis is to evaluate whether the effect of a treatment varies across subgroups (defined by patient characteristics such as diabetes status).

Often, the effects observed within individual subgroups are misinterpreted. For instance, if a treatment shows a statistically significant result in the overall population but not in a specific subgroup, it may be wrongly assumed that the treatment has no effect in that subgroup. This could simply be due to the smaller sample size of the subgroup.

A more accurate approach is to use an interaction test, which statistically examines whether the subgroups influence the treatment's effect on the outcome, providing a **p-value for the interaction**. To avoid this misinterpretation, we have always reported the p-value for interaction and not the individual subgroup effects in our synopsis report.

Subgroup analyses often produce misleading conclusions due to chance findings, especially when multiple comparisons are made without appropriate adjustments. In most cases, an effect from a subgroup analysis can only be considered exploratory and hypothesis-generating.

The risk lies in making clinical decisions based on spurious subgroup analyses and unfairly withholding or recommending a drug to a particular patient group. A highly critical attitude toward subgroup analyses is necessary, especially when considering them in clinical decision-making.

i.6.3. Remarks on the results of the literature review

i.6.3.1. Type 2 diabetes

Results from subgroup analyses suggest that diabetes status does not modify the effect of dapagliflozin, empagliflozin, eplerenone, spironolactone, or sacubitril/valsartan in patients with heart failure.

Diabetes patients are generally well represented in these heart failure studies, with around 50% of the studied population having diabetes.

i.6.3.2. Chronic kidney disease

Results from subgroup analyses suggest that CKD status does not modify the effect of dapagliflozin, empagliflozin, eplerenone, spironolactone, or sacubitril/valsartan in patients with heart failure.

There may be a difference in the effect of empagliflozin on the eGFR slope (rate of decline) in CKD patients versus non-CKD patients. In CKD patients the slowing of the slope may be less pronounced than in non-CKD patients. The clinical importance of this effect is likely limited, as the direction of the effect is the same as in the overall group (in favour of empagliflozin).

Most RCTs excluded patients with a baseline eGFR <30 mL/min./ 1.73m^2 , so we cannot draw conclusions for this patient group.

In most studies, CKD status was defined as eGFR ≥ 60 mL/min./ 1.73m^2 versus <60 mL/min./ 1.73m^2 . In some studies, a more granular categorization was used in addition, with 3 to 5 eGFR categories. The subgroup effects (or lack thereof) seemed consistent in both categorizations.

i.6.3.3. Obesity

We were tasked to report especially on morbid obesity (or class 2 and 3 obesity); defined as a BMI ≥ 35 . However, subgroup analyses for BMI prespecified in the protocols of the heart failure studies commonly classified BMI as <30 and BMI ≥ 30 kg/ m^2 .

In the main publications of these heart failure trials subgroup analysis according to BMI is often included, but without the interaction p-value which is required to evaluate heterogeneity of efficacy.

Several additional publications evaluated the relation between baseline BMI and outcomes in patients enrolled in large heart failure trials that evaluated SGLT2i and mineralocorticoid receptor antagonists.

Susceptibility to obesity-related cardiovascular complications is not mediated solely by overall body fat mass. Therefore, some analyses also evaluated abdominal obesity at baseline estimated by waist circumference.

With the exception of one study (Elkholey 2021), all subgroup analyses used a more detailed categorization of BMI than prespecified in the protocol and analyses were performed for outcomes that were not always prespecified in the protocol. Patients with BMI $\geq$ 35 represent a smaller subset of the overall population (10-20%). The p-values for the subgroup analyses and interaction were not adjusted for multiple comparisons. These limitations impact the interpretation of the results.

i.6.3.4. Chronic obstructive pulmonary disease

We were tasked to report especially on severe COPD. However, in two studies on sacubitril/valsartan (PARADIGM-HF (McMurray 2014) and PARAGON-HF (Solomon 2019)), patients with severe pulmonary disease, including severe COPD, were excluded from the trial.

In one other study evaluating dapagliflozin (Dewan 2021), COPD status was based on investigator-reported medical history; it was not formally diagnosed or evaluated at baseline in any studies; and no indication of severity was recorded.

i.6.3.5. Pulmonary hypertension

Our search did not yield results corresponding to our inclusion criteria.

i.6.3.6. Cachexia, sarcopenia

Our search did not yield results corresponding to our inclusion criteria.

i.6.4. Remarks on the recommendations from guidelines

The guidelines were selected by WOREL in the context of the WOREL guideline “Heart failure”(1), and we refer to WOREL for their quality assessment.

We reported recommendations about pharmacological treatment in heart failure patients with comorbidities (type 2 diabetes, chronic kidney disease, (morbid) obesity, (severe) COPD, pulmonary hypertension, cachexia or sarcopenia).

For heart failure with atrial fibrillation (AF): only the recommendations concerning the safety and interactions of the drug treatment (in both conditions) are reported. The management of patients with HF and AF was considered specialized treatment by the Organizing Committee.

We did **not** report standard treatment recommendations for a population of heart failure patients without comorbidity. For these, we refer to the WOREL guideline “Heart failure”.

We did **not** report recommendations on the **prevention of heart failure** (in a population currently without HF), with the exception of the recent recommendations from the ESC 2023 update or those about recent drug advances such as SGLT2i.

Generally speaking, there are no major contradictions between the guidelines with regards to approaches in case of comorbidity or the safety of treatment in these conditions.

All the guidelines (except NICE 2018 who has not yet included recommendations on SGLT2i) acknowledge the benefit of SGLT2i and are favorable to their use for patient with HF and type 2 diabetes, although with different levels of recommendation.

None of the guidelines have formulated recommendations concerning SGLT2i in the context of HF and CKD except the focused update ESC 2023 that recommends SGLT2i (and finerenone) in patients with T2DM and CKD to reduce the risk of HF hospitalization or CV death.

Guideline updates

Several drugs, such as SGLT2i, are recent additions to heart failure treatment. Topic experts raised the introduction of these drugs as key developments in the field that are changing clinical practice. This requires revision of the guidelines. Several of the selected guidelines have recently received updates, or are currently in revision. We have used the most current recommendations where possible.

- NVL 2023 (AWMF/KVB/Bundesartzenkammer2023) is an updated version of the NVL 2019 that is included in the WOREL guideline. Only the drug therapy chapter is updated for the moment due to its high relevance for care. The current version 4 was integrated into the existing chapters of the previous edition (2019). This version 4 is formally valid until the end of 2024. **The publication of version 5 of the guideline is planned for 2024, when all chapters will be updated (not yet published).**
- ESC 2021 (McDonagh 2021) is the version included in the WOREL guideline. ESC has published a focused update in 2023 (McDonagh 2023) including important new trials. Some additional recommendations have been made for HFmrEF and HFpEF taking these trials into account. The Focused 2023 update has been included in our document as well as the ESC 2021 version.
- NICE assessed that the recommendations on pharmacological treatments of HFrEF in the NICE 2018 guideline (NICE 2018) are out of date when compared to 2021 ESC guideline and to current UK clinical practice. A new guideline is in development and will be a partial update of the current one. **This new guideline is still in progress.**
- NHG 2021 (NHG-Werkgroep 2021) has been summarized in the present document. A full and recent revision of this guideline was published in September 2024 (during the revision period of this full document). In order to be as up-to-date as possible, new recommendations concerning SGLT2i have additionally been included in this document. In order to show the chronological evolution, we have not deleted the corresponding recommendations made in the previous 2021 version. It has been clearly indicated when a recommendation comes from the updated 2024 version.

i.6.5. Remarks on safety information

It is difficult to draw conclusions from adverse events reported in RCTs, since they are usually set up in a way to minimize adverse events (for example, by excluding patients with a high risk of adverse events).

Some adverse events are rare occurrences. The less common they are, the longer and/or larger the studies need to be to identify a difference between active and control group.

Subgroups are often not adequately powered to assess for differences in adverse events, and are thus often (appropriately) not analyzed for this purpose.



In the chapter “Additional safety information from other sources”, we report information from BCFI/CBIP sources and from Martindale: The complete drug reference (online) as an addition to the information that was reported in the studies included in our review.

In this chapter we also list possible **interactions** between medication used in heart failure and in the comorbidities.

i.7. Cijfermateriaal over gebruik van geneesmiddelen bij hartfalen (Van de Casteele 2024)

(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#)) (zie ook [video](#))

Volgens internationale literatuurcijfers die de Belgische situatie bespreken, bedraagt de prevalentie van symptomatisch en gediagnosticeerd hartfalen 1,2 à 1,5% van de bevolking. Volgens bronnen behandeld in CTG (Commissie voor Tegemoetkoming Geneesmiddelen) dossiers varieert de prevalentie tussen de 150.000 à 200.000 patiënten.

Figuur 1. Wereldwijde prevalentie van hartfalen (Khan 2024)

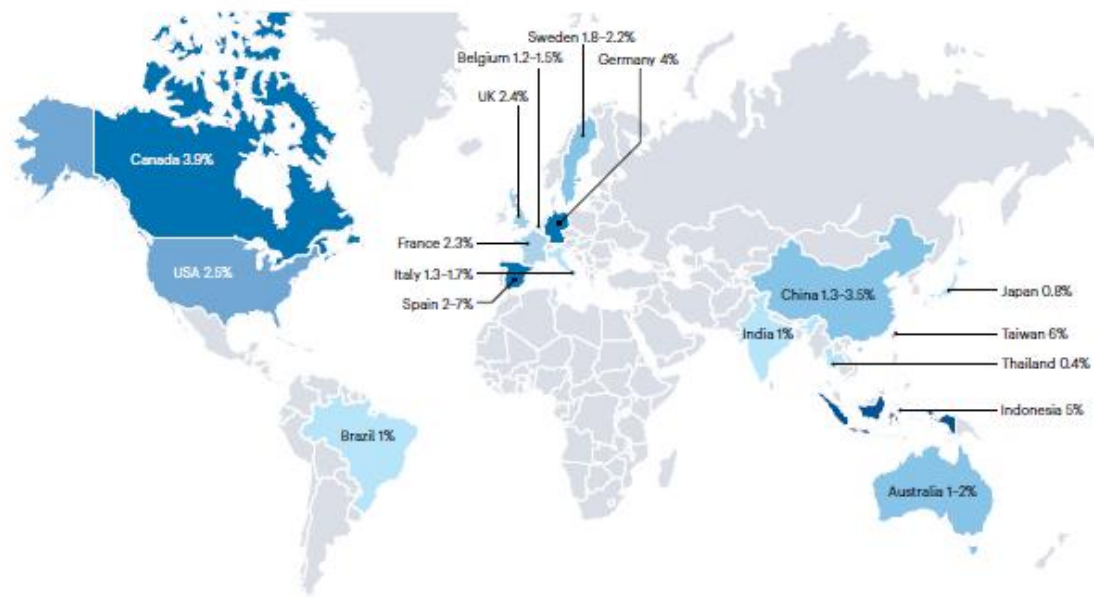


Fig. 2 | Global prevalence of HF. A global overview of the burden of heart failure (HF), highlighting regions with available data and acknowledging the gaps in epidemiological surveillance in other areas. The prevalence data used in this figure are derived from the latest and/or largest epidemiological studies available for each region, spanning approximately the past decade^{1,9,24-2279-22,48-51,54,62}.

Prevalence estimates are not available for some regions owing to a lack of large-scale epidemiological studies. Specifically, limited prevalence estimates are available for South Asia, no prevalence estimates are available for Africa and data from only some countries (such as Brazil) are available for South America.

© Nature Reviews Cardiology | Volume 21 | October 2024

Hartfalen met gereduceerde linkerventrikel-ejectiefractie $\leq 40\%$ vormt een minderheid. De meerderheid heeft bewaarde of licht verminderde ejectiefractie $> 40\%$.

Figuur 2. Definities en epidemiologie van hartfalen

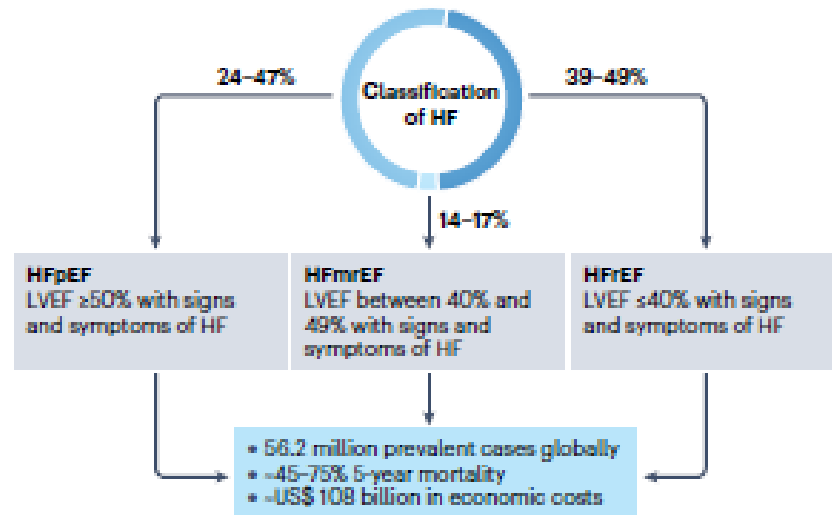


Fig. 1 | Definitions and epidemiology of HF. Heart failure (HF) is categorized into three types based on left ventricular ejection fraction (LVEF): HF with preserved ejection fraction (HFpEF), HF with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) and HF with reduced ejection fraction (HFrEF). Overall, HF affects approximately 56.2 million people globally; based on estimates from the 2019 Global Burden of Disease Study, 5-year mortality ranges from 45% to 75% in North America; and the global economic burden of HF in 2012 was estimated at US\$ 108 billion per year^{34,35,208}.

© Nature Reviews Cardiology | Volume 21 | October 2024

i.7.1. Algemene cardiovasculaire medicamenten

De volgende tabel geeft de aantallen patiënten die grote klassen van cardiovasculaire medicamenten gebruiken ongeacht de indicatie. Het gaat dus om alle mogelijk gebruik, waaronder chronisch hartfalen. Bron: [Farmanet](#).

Tabel 1. Aantal patiënten in 2023 voor alle gebruik

Klasse	Code ATC	Aantal patiënten in 2023 voor alle gebruik
Diuretica Lisdiuretica Spironolacton	C03	N = 540.596
	C03C	N = 339.864
	C03DA01	N = 226.343
β-blokkers	C07	N = 1.450.405
ACE-inhibitoren	C09A + C09B	N = 1.013.334
Sartanen	C09C + C09D	N = 713.393

i.7.2. Specifieke medicamenten voor hartfalen

i.7.2.1. Eplerenon

Tabel 2. Aantal patiënten, volume, uitgaven (Bron : Farmanet)

	Code ATC	2021	2022	2023
Aantal patiënten	C03DA04	1.040	1.147	1.270
Volume, DDD		183.499	167.416	214.461
RIZIV uitgaven, €		117.969	101.615	134.918

i.7.2.2. Sacubitril/valsartan

Tabel 3. Aantal patiënten, volume, uitgaven (Bron : Farmanet)

	Code ATC	2021	2022	2023
Aantal patiënten	C09DX04	16.184	21.772	26.401
Volume, DDD		4.544.393	5.940.251	7.296.772
RIZIV uitgaven, €		18.713.652	24.496.388	30.172.379

i.7.2.2. Gliflozinen (sodium-glucose co-transporter inhibitor type 2)

Er zijn twee gliflozinen die specifiek vergoed worden voor chronisch hartfalen, met uitsluiting van diabetes mellitus type 1. Het gaat om FORXIGA 10-mg dapagliflozine en JARDIANCE 10-mg empagliflozine. Ze zijn onderworpen aan een financiële conventie tussen het RIZIV en de farmaceutische onderneming; dit contract verplicht de firma onder meer de aantallen patiënten te geven bij het einde van de conventie.

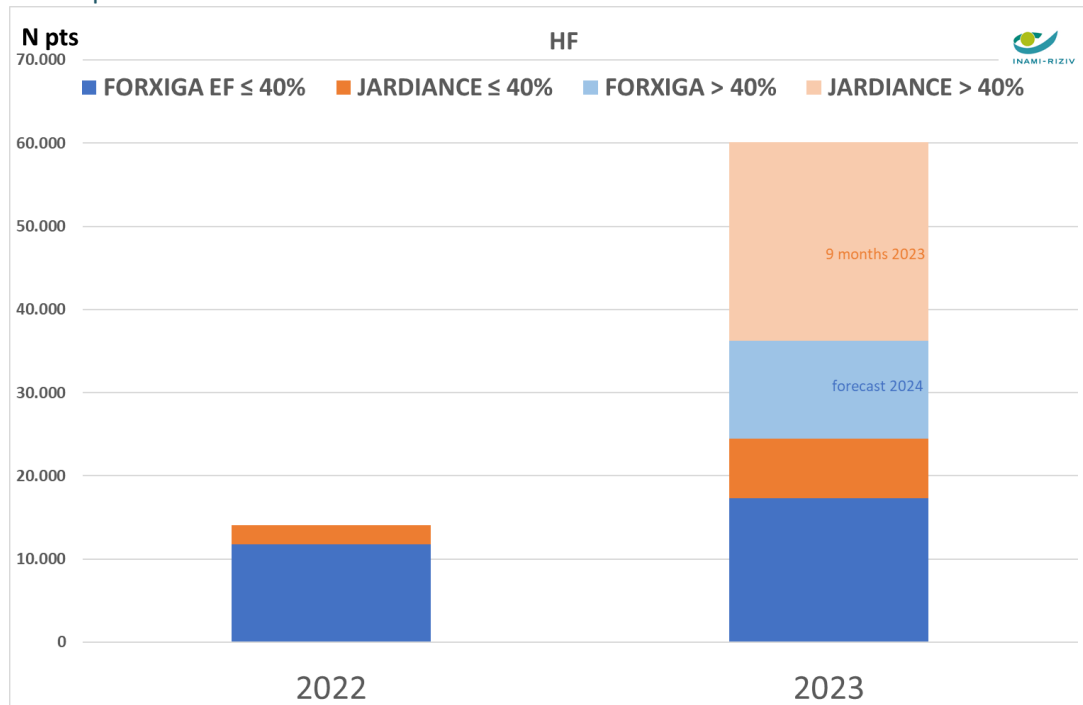
- FORXIGA, code ATC A10BK01, met categorie B-365 vergoedbaar:
 - o 'Reduced ejection fraction' sinds februari 2022 via hoofdstuk IV § 1115
 - o 'Mildly reduced and preserved ejection fraction' sinds februari 2024 via hoofdstuk IV § 1264
- JARDIANCE, code ATC A10BK03, met categorie B-365 vergoedbaar:
 - o 'Reduced ejection fraction' sinds juni 2022 via hoofdstuk IV § 1144
 - o 'Mildly reduced and preserved ejection fraction' sinds april 2023 via hoofdstuk IV § 1195.

In de drie volgende grafieken zijn de bronnen als volgt genomen:

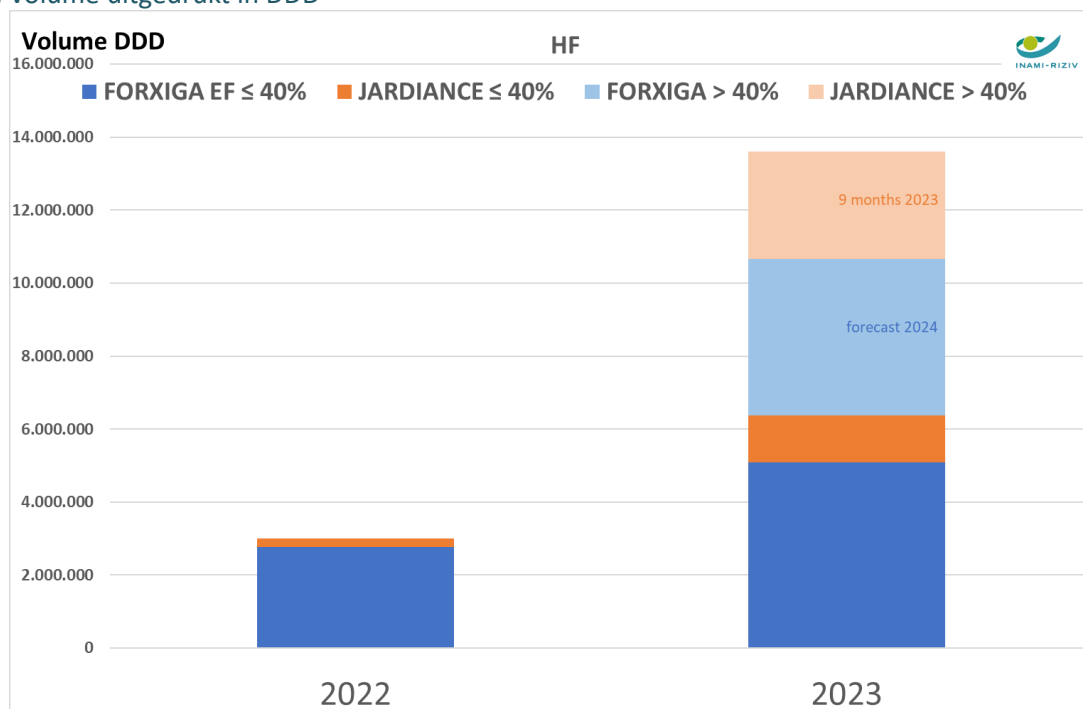
- a) FORXIGA EF ≤ 40%; JARDIANCE EF ≤ 40%; JARDIANCE EF > 40% : extrapolatie van data van de Landsbond der Christelijke Mutualiteiten, het Nationaal Verbond van Socialistische Mutualiteiten en de Landsbond van de Onafhankelijke Ziekenfondsen naar de Belgische bevolking.
- b) FORXIGA EF > 40%: verwachte aantallen zijn genomen uit het CTG-dossier voor het eerste jaar van vergoeding in België.



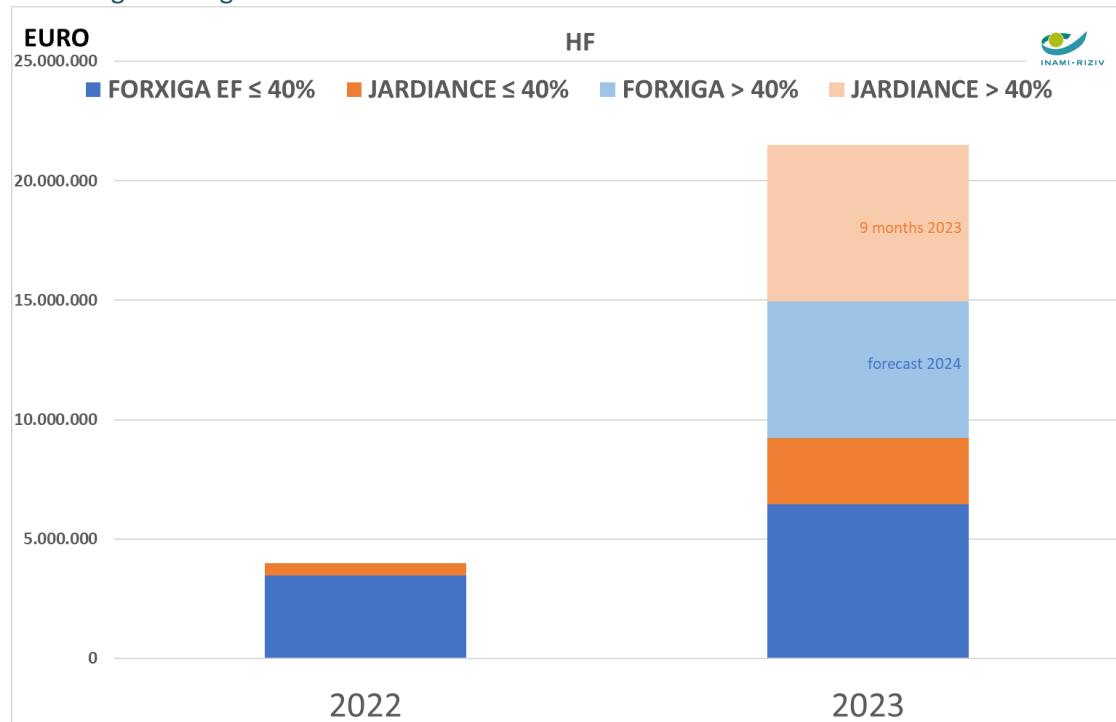
Figuur 3. Aantal patiënten



Figuur 4. Volume uitgedrukt in DDD



Figuur 5. RIZIV-uitgaven uitgedrukt in €



i.7.3. Besluit

- Twee klassen medicamenten kennen een belangrijke stijging in de uitgaven voor hartfalen. Het gaat om sacubitril/valsartan en de gliflozinen. Voor elk worden tientallen miljoenen € jaarlijks betaald; voor de gliflozinen is de ware RIZIV-kost niet bekend aangezien deze onder contract vallen.
- Gliflozinen worden ingenomen door tienduizenden patiënten die lijden aan chronisch hartfalen en de verwachting is dat hun aantal de komende jaren boven de 100.000 zal stijgen, wat betekent voor de meerderheid der patiënten met chronisch hartfalen. Het gebruik bij dezen met bewaarde of licht verminderde ejectiefractie zal het grootste aandeel nemen in België, zoals internationale cijfers ook aangeven.

Quote (Savarese 2022):

“Heart failure is a major healthcare problem and is associated with a high use of resources and health care costs”



Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 28 november 2024 en na beraadslaging, tot de hiernavolgende besluiten.



Deel 1. WOREL-richtlijn: algemene inleiding en toelichting

Juryvraag:

Welke knelpunten blijven bestaan bij de implementatie van de richtlijn in de klinische praktijk op de 1^e lijn?





1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

In verband met deze vraag werden aan de bibliografiegroep geen vragen gesteld. Uiteraard verwijst de jury naar de [WOREL-richtlijn](#).

1.2. Wat zegt de expert? (Smeets 2024a) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#)) (zie ook [video](#))

1.2.1. Algemene inleiding en toelichting

De vorige Belgische richtlijn Chronisch Hartfalen werd gepubliceerd in 2011. In maart 2022 startte WOREL met de partiële update van de richtlijn Chronisch Hartfalen. Deze werd gepubliceerd in juni 2024. De laatste literatuur zoektocht met betrekking tot de medicamenteuze behandeling werd gedaan in mei 2023.

De richtlijn werd ontwikkeld door een multidisciplinaire richtlijn ontwikkelingsgroep en beoordeeld door een multidisciplinaire groep stakeholders en CEBAM.

Doelpubliek van deze richtlijn zijn zorgverleners van de eerstelijnspraktijk. Doelpopulatie zijn volwassen patiënten (18+) met chronisch hartfalen.

De aanbevelingen uit de vorige richtlijn i.v.m. diagnose en oppuntstelling zijn niet ge-updated omdat ze nog steeds geldig zijn. Voor de volledigheid werden ze geïntegreerd in de ge-updated richtlijn mits enkele aanpassingen (zie noot van de redactie op blz. 4, www.worel.be).

In deze partiële update van de richtlijn werden de volgende klinische vragen behandeld:

1. Welke zelfmanagementondersteuning/zelfzorgondersteuning is aanbevolen bij patiënten met chronisch hartfalen?
2. Welke medicamenteuze behandeling is (niet) aanbevolen bij patiënten met chronisch hartfalen?
3. Welke opvolging is aanbevolen bij patiënten met chronisch hartfalen na de opstart van medicatie?
4. Welke opvolging en behandeling zijn aanbevolen bij patiënten met ijzerdeficiëntie met en zonder anemie?
5. Welke multidisciplinaire zorg is aanbevolen bij patiënten met chronisch hartfalen?
6. Welke (hart)revalidatie is aanbevolen bij patiënten met chronisch hartfalen?
7. Wanneer is verwijzing en palliatieve zorg van patiënten met chronisch hartfalen aanbevolen?

Belangrijkste veranderingen t.o.v. de vorige richtlijn

Betreffende de behandeling van patiënten met chronisch hartfalen

- *Niet-medicamenteuze behandeling en patiënten educatie:*
 - De klinische vraag m.b.t. niet-medicamenteuze behandeling bij chronisch hartfalen werd geherformuleerd. Er werd meer nadruk gelegd op zelfmanagement en zelfzorg. Het aspect educatie, flexibel diureticumbeleid en vaccinatie voor covid zijn nieuwe onderwerpen waarvoor nieuwe aanbevelingen werden geformuleerd.
 - De aanbevelingen m.b.t. lichaamsbeweging, zelfopvolging gewichtstoename, vochtrestrictie en alcoholgebruik werden overgenomen uit de vorige richtlijn, met minimale herformuleringen.
 - De aanbevelingen m.b.t. zoutrestrictie en vaccinatie voor influenza en pneumokokken werden aangepast op basis van een ADAPTE-procedure.



- **Medicamenteuze behandeling bij chronisch hartfalen:**
 - De richtlijn uit 2011 stelde een stapsgewijze medicamenteuze aanpak voor, op basis van de beschikbaarheid van de aanbevolen geneesmiddelen. Deze aanpak is niet meer actueel (er zijn ondertussen nieuwe geneesmiddelen beschikbaar)
 - Hartfalen specialisten adviseren steeds vaker een ‘foundational therapy’ met een gezamenlijke opstart en snelle uptitratie van de verschillende geneesmiddelen (‘rapid sequencing van de foundational therapy’; zie ook *definities, blz. 20, www.worel.be*).
 - De aanbevelingen werden herzien overeenkomstig de huidige inzichten en actuele beschikbaarheid van geneesmiddelen (en nieuwe farmacologische opties) bij hartfalen, rekening houdend met de terugbetalingsvoorwaarden en de contra-indicaties.
 - De nadruk wordt gelegd op een goede samenwerking met specialisten in de tweede lijn.
 - De opvolging van patiënten met chronisch hartfalen na de opstart van medicatie.
 - De opvolging en behandeling van patiënten met ijzerdeficiëntie met en zonder anemie.

NIEUW: De **multidisciplinaire opvolging** van patiënten met chronisch hartfalen, inclusief **type hartrevalidatie**.

Ge-updated: De **verwijzing** van patiënten met chronisch hartfalen en **opstart van palliatieve zorg**. Op het ogenblik van de conceptie van de klinische vragen die behandeld zouden worden in de partiële update van de richtlijn was er nog geen sprake van een mogelijke terugbetaling van niet-invasieve telemonitoring bij patiënten met hartfalen in België waardoor dit niet weerhouden werd als klinische vraag. Daarnaast valt acuut hartfalen en pediatrisch hartfalen buiten de scope van de richtlijn. Bij de formulering van de aanbevelingen werd het doelpubliek (zorgverlener van de eerstelijnspraktijk) en de maatschappelijke context (terugbetalingsvoorwaarden, patiënt voorkeuren, organisatie van zorg) steeds meegenomen om van evidentie tot aanbeveling te komen. Dit onderscheidt een richtlijn voor eerstelijnszorgverleners van een richtlijn voor hartfalen specialisten.

1.2.2. Juryvraag: Welke knelpunten blijven bestaan bij de implementatie van de richtlijn in de klinische praktijk op de 1^e lijn?

1.2.2.1. Betreffende diagnostiek en oppuntstelling bij patiënten met hartfalen in de 1^e lijn

Uit de vorige richtlijn van 2011 werd de volgende aanbeveling overgenomen:

“Als op basis van anamnese en klinisch onderzoek de diagnose onzeker blijft, laat dan natriuretische peptiden (NP) opsporen, eventueel voorafgegaan door een elektrocardiogram (ecg) om hartfalen uit te sluiten (*GRADE 2C*).”

In internationale richtlijnen wordt NT-proBNP aanbevolen als diagnostische test bij hartfalen, zeker in settings waar er geen directe toegang is tot echocardiografie (zoals de 1^e lijn). (NHG 2021, Taylor 2018, McDonagh 2021) In de meeste Europese landen is dit ook reeds geruime tijd terugbetaald voor die indicatie. (The Heart Failure Policy Network 2017) In België is dit echter niet het geval wat een barrière vormt voor huisartsen om dit aan te vragen (kostprijs voor de patiënt 25-35 euro). Het is een goede uitsluiting wat kan helpen in de gerichte verwijzing van patiënten en overbodige specialistische



consultaties kan vermijden. (Taylor 2018) Daarom pleiten we als auteurs van de richtlijn voor de terugbetaling van natriuretische peptiden als voorwaarde voor de implementatie van de richtlijn.

De volgende alinea werd toegevoegd aan het deel diagnostiek en oppuntstelling:

“Echocardiografie is noodzakelijk om het type hartfalen te onderscheiden. Dat is essentieel om te bepalen welke medicamenteuze behandeling aangewezen is. Registreer de bevestigde diagnose van hartfalen gecodeerd in het elektronisch medisch dossier (EMD) om populatiemanagement en interdisciplinaire samenwerking te faciliteren. Hartfalen wordt gekenmerkt door een dynamisch verloop waarbij patiënten tussen episodes van decompensatie door ook lange tijd asymptomatisch kunnen zijn. Ze blijven echter kwetsbaar om bij uitlokkende gebeurtenissen (nieuwe voorkamerfibrillatie, luchtweginfectie, ...) te decompenseren.”

Voor de multidisciplinaire aanpak van chronisch hartfalen is de zorgvuldige gecodeerde registratie van de diagnose in het EMD erg belangrijk. Dat laat een meer geïntegreerd zorgaanbod in de eerstelijnspraktijk toe, zoals voorlichting/educatie, opvolging door de praktijkverpleegkundige, enz. In de huidige gezondheidszorgcontext is dit echter nog niet ideaal. Uit onderzoek in Vlaamse huisartspraktijken weten we dat zowel onder-als overregistratie van de diagnose hartfalen een probleem vormt. (Smeets 2020) Hetzelfde fenomeen zien we internationaal met betrekking tot de registratie van hartfalen diagnoses in de huisartspraktijk. (Valk 2016) Een correcte identificatie van de doelpopulatie is echter cruciaal voor kwaliteitsverbetering. Er zijn al stappen gezet om dit te verbeteren zoals het inbouwen van een uitgebreide diagnostische audit in CareConnect[®], één van de meest gebruikte EMDs bij huisartsen.

1.2.2.2. Betreffende zelfmanagement en zelfzorgondersteuning bij patiënten met hartfalen in de 1^e lijn

De volgende aanbevelingen zijn nieuw in de ge-updated richtlijn en onderschrijven het belang van patiënten educatie om patiënten te ondersteunen in zelfmanagement en zelfzorgondersteuning.

- Ondersteun de patiënt met chronisch hartfalen adequaat om de behandeling en de zelfzorg, en indien mogelijk zelfmanagement, te faciliteren en zorg voor voldoende patiënteneducatie (*GPP*).
- Patiënteneducatie moet op maat gebeuren van de individuele noden en voorkeuren van elke patiënt (*GPP*).
- Verwijs de patiënt indien nodig naar andere zorgverleners (bijvoorbeeld apotheker, hartfalenverpleegkundige, kinesitherapeut, psycholoog, hartfaleneducator, enz.) als onderdeel van de multidisciplinaire educatie en ondersteuning met betrekking tot de verschillende aspecten van chronisch hartfalen (*GPP*).

Om de implementatie van patiënten educatie bij patiënten met chronisch hartfalen in de Belgische gezondheidszorgcontext te bevorderen zijn opgeleide eerstelijnszorgverleners (eerstelijnsverpleegkundigen en verpleegkundigen in de huisartspraktijk) en terugbetaling nodig.

Patiënten educatie door gespecialiseerde hartfalen verpleegkundigen

Momenteel wordt patiënten educatie vooral opgenomen door gespecialiseerde hartfalen verpleegkundigen in geselecteerde gespecialiseerde hartfalen centra. Een postgraduaat opleiding voor gespecialiseerde hartfalen verpleegkundigen bestaat maar ook voor hen ontbreekt erkenning en financiering. Het zijn de diensten cardiologie of het ziekenhuis zelf die momenteel de kost voor de indienststelling van deze verpleegkundigen draagt.



Patiënten educatie door eerstelijnsverpleegkundigen

Voor eerstelijnsverpleegkundigen is er sinds maart 2022 een opleiding tot hartfaleneducator, georganiseerd door de UCLL en Thomas More Hogeschool. Tot hiertoe hebben slechts kleine aantallen eerstelijnsverpleegkundigen deelgenomen (Totaal: 36) omdat een incentive in de vorm van terugbetaling ontbreekt.

Patiënten educatie door verpleegkundigen in de huisartspraktijk

November – december 2023 werd voor het eerst een bijscholing georganiseerd voor verpleegkundigen in de huisartspraktijk rond hartfalen educatie. Zeventien verpleegkundigen volgden deze opleiding. Voorjaar 2025 zal deze opnieuw georganiseerd worden maar ook daar ontbreekt het kader, de regelgeving en financiering die je wel ziet bij diabetes zorg.

Patiënten educatie door andere eerstelijns zorgberoepen

Ook andere beroepsgroepen zouden in de educatie van patiënten hun steentje kunnen bijdragen maar ook daar zijn er nog grote stappen te zetten (bijv. diagnose van hartfalen wordt niet gedeeld met de apothekers wat hen verhindert om hun rol op te nemen binnen de eerstelijns hartfalenzorg) (Raat 2023).

Patiënten educatie materiaal

Naast opgeleide eerstelijnszorgverleners die patiënteneducatie kunnen opnemen, is ook de beschikbaarheid van patiënteneducatie-materiaal in de 1^e lijn essentieel. Er bestaat een beknopte informatiebrief van Gezondheid en Wetenschap (<https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/hartfalen>), verder kan er informatie gevonden worden op nationale (www.zorgpadhartfalen.be) en internationale websites (www.heartfailurematters.org) maar patiënten met hartfalen (dat vooral oudere patiënten treft) verkiezen vaak fysiek educatiemateriaal (een hartfalen educatie informatie boekje/dagboekje). Daarom ontwikkelden we patiënten educatie materiaal op maat van patiënten dat beschikbaar zal gesteld worden aan eerstelijnspraktijken via de Domus Medica website.

1.2.2.3. Betreffende de medicamenteuze behandeling van hartfalen

Aanbeveling in de ge-updated richtlijn:

- **Voor alle types hartfalen (HFrEF – HFmrEF – HFpEF):** start diuretica op bij de overvulde patiënt, onafhankelijk van de ejectiefractie (*GRADE 1C*).
- **Voor patiënten met HFrEF (EF<40%):** opstart van een ACE-inhibitor (of sartan bij intolerantie) (*GRADE 1A*) of een ARNi (*GRADE 1B*), een β -blokker (*GRADE 1A*), een aldosteronantagonist (*GRADE 1C*) en een SGLT2i (*GRADE 1B*).
- **Voor patiënten met een EF $\geq$ 40% (HFmrEF/HFpEF):** bij deze patiënten moet een behandeling met een SGLT2i worden overwogen (*GRADE 2B*).

Medicamenteuze behandeling van patiënten met HFrEF (EF<40%)

Voor patiënten met HFrEF (EF<40%) beveelt de aanbeveling de opstart van 4 verschillende klassen medicatie aan ('foundational therapy') en de snelle opstart en uptitratie hiervan ('rapid sequencing'). Individuele studies tonen de meerwaarde van deze medicatieklassen aan bij patiënten met hartfalen met gedaalde ejectiefractie. De evidentie voor de gelijktijdige toediening en snelle uptitratie is indirect of omvat nog niet alle 4 medicatieklassen (Mebazaa 2022). Daarom blijft er een zekere onzekerheid over de haalbaarheid van implementatie in een oudere, fraile, multimorbide eerstelijns populatie (gemiddelde leeftijd 79 jaar) (Smeets 2020). Daarnaast zijn enkele van deze medicamenten gekoppeld aan terugbetalingsvoorwaarden en kunnen deze enkel door specialisten opgestart en verlengd worden (ARNi, SGLT2i, eplerenon bij gynaecomastie ten gevolge van Spironolactone®/Aldactone®). Voor de huisarts is hierdoor vooral een rol weggelegd in het opvolgen van de ingestelde therapie. Duidelijke



communicatie van de specialist naar de huisarts toe over wat verwacht wordt naar uptitratie en opvolging toe, is essentieel om dit te doen slagen. In de ge-updated richtlijn werd een volledige klinische vraag gewijd aan aanbevelingen met betrekking tot de opvolging na opstart van medicatie (klinisch, laboratorium, p. 134 www.worel.be). Gezien gedeelde opvolging van patiënten met HFrEF sowieso gewenst en aanbevolen is (cfr. “Routineopvolging door een cardioloog (1-2 per jaar) is aanbevolen voor elke patiënt met een verminderde ejectiefraction (EF<50) en elke patiënt in NYHA-stadium III-IV (GPP).”, p. 166 www.worel.be), past samenwerking rond de opstart en opvolging van de medicamenteuze behandeling binnen de huidige zorgorganisatie en zijn de terugbetalingscriteria geen wezenlijke barrière.

Medicamenteuze behandeling van patiënten met HFmrEF/HFpEF (EF≥40%)

Dit is anders voor patiënten met een **EF≥40% (HFmrEF/HFpEF)**. Daar stelt de aanbeveling het volgende: “Bij patiënten met een EF≥40% moet een behandeling met een SGLT2i worden overwogen (*GRADE 2B*).”

Ook deze medicatie is gebonden aan terugbetalingsvoorwaarden en moet opgestart én jaarlijks verlengd worden door een specialist (cardioloog/geriater). Hier vormden de terugbetalingscriteria wel een drempel voor brede implementatie van SGLT2i in de Belgische gezondheidszorgcontext, voornamelijk bij HFpEF-patiënten. HFpEF-patiënten vormen het grootste aandeel van patiënten met hartfalen in de 1^e lijn (57% (Smeets 2020)). Deze groep patiënten wordt momenteel voornamelijk in de 1^e lijn opgevolgd en moet niet jaarlijks standaard door de cardioloog gezien worden.

Daarom werd de volgende overweging meegenomen om van de beschikbare evidentie tot een aanbeveling te komen:

“Middelen: er werd een zwakke aanbeveling geformuleerd omdat de opstart van SGLT2i bij alle patiënten met een EF≥40% een belangrijke impact zou kunnen hebben op de beschikbaarheid van cardiologen en de kosten verbonden aan specialistische zorg gezien deze groep patiënten momenteel niet systematisch jaarlijks wordt opgevolgd door een cardioloog. Met de huidige formulering van de aanbeveling wordt er geen grote impact verwacht op middelen.”

De beschikbare evidentie toonde wel degelijk dat SGLT2i een gunstig effect hebben op een gecombineerd eindpunt van hartfalen hospitalisaties en overlijdens, voornamelijk gedreven door hun gunstige effect op hartfalen hospitalisaties. **Opstart** door een specialist van deze medicatie lijkt wel aan te bevelen omdat de diagnose HFpEF niet altijd even gemakkelijk te stellen is (cfr supra: probleem van onder- en overdiagnose van hartfalen in de huisartspraktijk (Smeets 2020)). Jaarlijkse verlenging door een specialist lijkt echter obsoleet en eerder een barrière te vormen voor optimale zorg. De huidige terugbetalingsvoorwaarden leiden hypothetisch tot een hogere maatschappelijke kost door onnodige jaarlijkse specialistische consulten bij deze patiëntengroep en een hoger risico op hartfalen hospitalisaties bij de groep die (onterecht) niet behandeld wordt (bijvoorbeeld patiënten in woonzorgcentra die niet meer jaarlijks naar een cardioloog willen).

1.2.2.4. Betreffende de multidisciplinaire zorg voor patiënten met hartfalen en revalidatie voor patiënten met hartfalen

De volgende aanbevelingen werden geformuleerd betreffende multidisciplinaire zorg voor patiënten met hartfalen:

- Includeer de patiënt met chronisch hartfalen, zeker diegenen met herhaaldelijke ziekenhuisopnames voor HFrEF, in een gestructureerd zorgprogramma (*GPP*).
- Als er vanuit het ziekenhuis een gestructureerd patiëntgericht plan rond opvolging en uptitratie van medicatie wordt meegegeven, volg dit op (*GPP*).
- Bij een ontslag van een patiënt na een hospitalisatie voor hartfalen, moet de huisarts een consultatie of huisbezoek inplannen na 7 à 10 dagen (*GPP*).



Betreffende deze aanbevelingen zijn er nog verschillende barrières voor implementatie te weerhouden.

De eerste aanbeveling werd geformuleerd omdat er sterke evidentie voor is. Ze is echter niet implementeerbaar in de Belgische gezondheidszorgcontext omdat er in België geen uniform gestructureerd zorgprogramma bestaat voor patiënten met hartfalen. De auteurs van de richtlijnontwikkelingsgroep pleiten voor het opzetten van een gestructureerd hartfalen zorgprogramma in België voor patiënten met hartfalen.

Bij de tweede aanbeveling is een gestructureerd patiëntgericht plan rond opvolging en uptitratie van medicatie essentieel om tot goede, naadloze multidisciplinaire zorg te komen en heropnames te voorkomen. Als eerstelijnszorgverleners hebben we dit echter niet zelf in de hand en zijn we afhankelijk van (voorlopig) lokale initiatieven en projecten die dit ter harte nemen. Dit zou echter universeel moeten worden.

De derde aanbeveling vloeit voort uit de observatie in studies dat een vroeg follow-up contact na ontslag uit het ziekenhuis van een patiënt met hartfalen belangrijk is om een snelle heropname te voorkomen. Wie dit consult doet, lijkt minder belangrijk. Ook de exacte timing (varieert tussen 3-14 dagen) ligt niet vast. Op basis van de beschikbare evidentie en het belang van de rol van de huisarts om de continuïteit van zorg te bewaken, werd deze aanbeveling geformuleerd. Een barrière bij de implementatie van deze aanbeveling is dat huisartsen vaak niet op de hoogte zijn van het ontslag van hun patiënten uit het ziekenhuis. Initiatief om contact op te nemen na een hospitalisatie ligt meestal bij de patiënt zelf, of bij het ziekenhuis, of de huisartspraktijk die een systeem heeft om ontslagverslagen systematisch op te volgen.

Het belang van hartrevalidatie komt ook naar voren in de ge-updated richtlijn:

“Bied patiënten met chronisch hartfalen een langdurig gestructureerde hartrevalidatie aan, en bemiddel hier zo nodig voor (*GRADE 1C*).”

Een uniform gestructureerd zorgprogramma voor patiënten met hartfalen zou daarom de opstart van hartrevalidatie in de ambulante setting moeten omvatten.

De volgende aanbevelingen werden ook geformuleerd met betrekking tot hartrevalidatie:

“Het revalidatieprogramma van de patiënt met chronisch hartfalen moet ook psychologische begeleiding en patiëntenvoorlichting omvatten.”

“Aan het einde van het revalidatieprogramma: informeer en geef advies aan patiënten over verdere gestructureerde nazorgmaatregelen. Geef de patiënt een individueel dagelijks beweegplan mee.”

De aanbeveling stelt bovendien dat het revalidatieprogramma moet doorgaan in een vorm of setting die het meest toegankelijk is voor patiënten.

De implicatie van deze aanbeveling is dat ambulante kinesitherapeuten voldoende opgeleid moeten zijn om individueel advies, educatie en gestructureerde nazorgmaatregelen op maat te kunnen aanbieden.

1.2.2.5. Conclusie

Algemeen moeten er duidelijkere taakafspraken komen in de samenwerking tussen de 1^e lijn en de hartfalenkliniek, onder meer met betrekking tot een vlotte diagnosestelling en communicatie, begeleiding in de therapeutische aanpak en terugverwijzing. Deze taakafspraken kunnen hun neerslag vinden in een zorgtraject/zorgprogramma. Dit kan de implementatie van de aanbevelingen in de ge-updated richtlijn hartfalen bevorderen.



1.3. Wat besluit de jury?

1.3.1. Om op de vraag te antwoorden over de knelpunten die blijven bestaan bij de implementatie van de richtlijn in de klinische praktijk op de eerste lijn, onthoudt de jury **uit de tekst van de expert** in eerste instantie het volgende:

1.3.1.1. Betreffende diagnostiek en oppuntstelling bij patiënten met hartfalen in de eerste lijn

De update 2024 van WOREL nam, uit de Belgische richtlijn Chronisch Hartfalen van 2011, de volgende aanbeveling over: “Als op basis van anamnese en klinisch onderzoek de diagnose onzeker blijft, laat dan natriuretische peptiden (NP) opsporen, eventueel voorafgegaan door een elektrocardiogram (ecg) om hartfalen uit te sluiten (*GRADE 2C*).”

In internationale richtlijnen wordt NT-proBNP aanbevolen als diagnostische test bij hartfalen, zeker in settings waar er geen directe toegang is tot echocardiografie (zoals de 1^e lijn). In de meeste Europese landen is dit ook reeds geruime tijd terugbetaald voor die indicatie. In België is dit echter niet het geval wat een barrière vormt voor huisartsen om dit aan te vragen (kostprijs voor de patiënt 25-35 euro). Het is een goede uitsluiter wat kan helpen in de gerichte verwijzing van patiënten en overbodige specialistische consultaties kan vermijden. Daarom pleiten de auteurs van de richtlijn voor de terugbetaling van natriuretische peptiden als voorwaarde voor de implementatie van de richtlijn.

Voor de multidisciplinaire aanpak van chronisch hartfalen is de zorgvuldige gecodeerde registratie van de diagnose in het EMD erg belangrijk: registraties met coderingen van hartfalen volgens type (HFrEF, HFpEF en HFmrEF) zou een efficiëntere en betere weergave betekenen van de gezondheidselementen van de patiënten.

1.3.1.2. Betreffende zelfmanagement en zelfondersteuning bij deze patiënten

Om de implementatie van patiënteneducatie bij patiënten met chronisch hartfalen in de Belgische gezondheidszorgcontext te bevorderen, zijn opgeleide eerstelijnszorgverleners (eerstelijnsverpleegkundigen en verpleegkundigen in de huisartspraktijk) en terugbetaling nodig.

1.3.1.3. Betreffende de medicamenteuze behandeling van hartfalen

1.3.1.3.1. Medicamenteuze therapie van patiënten met HFrEF (EF<40%)

Individuele studies tonen de meerwaarde van deze medicatieklassen aan bij patiënten met hartfalen met gedaalde ejectiefraction. De evidentie voor de gelijktijdige toediening en snelle uptitratie is indirect of omvat nog niet alle 4 medicatieklassen. Daarom blijft er een zekere onzekerheid over de haalbaarheid van implementatie in een oudere, fraile, multimorbide eerstelijnsbevolking (gemiddelde leeftijd 79 jaar). Daarnaast zijn enkele van deze medicamenten gekoppeld aan terugbetalingsvoorwaarden en kunnen deze enkel door specialisten opgestart en verlengd worden (ARNi, SGLT2i, eplerenon bij gynaecomastie ten gevolge van spironolacton).

1.3.1.3.2. Medicamenteuze behandeling van patiënten met HFmrEF/HFpEF (EF≥40%)

Daar stelt de aanbeveling het volgende: “Bij patiënten met een EF≥40% moet een behandeling met een SGLT2i worden overwogen (*GRADE 2B*).”



1.3.1.3.3. Jaarlijkse verlenging (van de terugbetalingsaanvraag) door een specialist lijkt eerder een barrière te vormen voor optimale zorg. De huidige terugbetalingsvoorwaarden leiden hypothetisch tot een hogere maatschappelijke kost door onnodige jaarlijkse specialistische consulten bij deze patiëntengroep en een hoger risico op hartfalen hospitalisaties bij de groep die (onterecht) niet behandeld wordt (bijvoorbeeld patiënten in woonzorgcentra die niet meer jaarlijks naar een cardioloog willen *(of kunnen)*).

1.3.1.4. Betreffende de multidisciplinaire zorg en de revalidatie van deze patiënten

De volgende aanbevelingen werden geformuleerd betreffende multidisciplinaire zorg voor patiënten met hartfalen:

- Includeer de patiënt met chronisch hartfalen, zeker diegenen met herhaaldelijke ziekenhuisopnames voor HF_{rEF}, in een gestructureerd zorgprogramma *(GPP)*.
- Als er vanuit het ziekenhuis een gestructureerd patiëntgericht plan rond opvolging en uptitratie van medicatie wordt meegegeven, volg dit op *(GPP)*.
- Bij een ontslag van een patiënt na een hospitalisatie voor hartfalen, moet de huisarts een consultatie of huisbezoek inplannen na 7 à 10 dagen *(GPP)*.

Er bestaan nog verschillende barrières voor de implementatie van deze aanbevelingen.

De eerste aanbeveling werd geformuleerd omdat er sterke evidentie voor is. Ze is echter niet implementeerbaar in de Belgische gezondheidszorgcontext omdat er in België geen uniform gestructureerd zorgprogramma bestaat voor patiënten met hartfalen. De auteurs van de richtlijnontwikkelingsgroep pleiten voor het opzetten van een gestructureerd hartfalen zorgprogramma in België voor patiënten met hartfalen.

Bij de tweede aanbeveling is een gestructureerd patiëntgericht plan rond opvolging en uptitratie van medicatie essentieel om tot goede, naadloze multidisciplinaire zorg te komen en heropnames te voorkomen. Als eerstelijnszorgverleners hebben we dit echter niet zelf in de hand en zijn we afhankelijk van (voorlopig) lokale initiatieven en projecten die dit ter harte nemen. Dit zou echter gestandaardiseerd en veralgemeend geïmplementeerd moeten worden.

De derde aanbeveling vloeit voort uit de observatie in studies dat een vroeg follow-up contact na ontslag uit het ziekenhuis van een patiënt met hartfalen belangrijk is om een snelle heropname te voorkomen. Wie dit consult doet, lijkt minder belangrijk. Ook de exacte timing (varieert tussen 3-14 dagen) ligt niet vast. Op basis van de beschikbare evidentie en het belang van de rol van de huisarts om de continuïteit van zorg te bewaken, werd deze aanbeveling geformuleerd. Een barrière bij de implementatie van deze aanbeveling is dat huisartsen vaak niet op de hoogte zijn van het ontslag van hun patiënten uit het ziekenhuis. Initiatief om contact op te nemen na een hospitalisatie ligt meestal bij de patiënt zelf, of bij het ziekenhuis, of de huisartspraktijk die een systeem heeft om ontslag verslagen systematisch op te volgen.

Daarnaast moeten ambulante kinesitherapeuten ook voldoende opgeleid zijn om individueel advies, educatie en gestructureerde nazorgmaatregelen op maat te kunnen aanbieden.

De jury sluit zich aan bij deze visie van de expert over de knelpunten bij implementatie.



1.3.2. Uit de tekst en de discussie tijdens de consensusvergadering besluit de jury verder dat:

1.3.2.1. NYHA-classificatie

De beoordeling van de NYHA-klasse moet gebeuren op basis van de symptomatologie, de individuele gezondheidstoestand van de patiënt (inclusief comorbiditeiten, kwetsbaarheid en leeftijd), en de expertise van de specialist (cardioloog, nefroloog, geriater). Dit helpt om de NYHA-klasse correct te bepalen en de behandeling hierop te baseren. *(Expert advies/expert opinion)*

1.3.2.2. Registratie en zorgprogramma

Het is belangrijk om hartfalen te registreren met correcte coderingen per type (HFrEF, HFpEF, HFmrEF) en deze te koppelen aan een uniform gestructureerd zorgprogramma. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

1.3.2.3. Terugbetalingen

1.3.2.3.1. NP-proBNP

Het ontbreken van een terugbetaling voor deze test is een groot tekort, aangezien het een waardevolle uitsluiter is voor chronisch hartfalen (WOREL). *(GRADE C, sterke aanbeveling)*

1.3.2.3.2. ARNi

Momenteel is terugbetaling enkel voorzien voor HFrEF. De jury beveelt aan om de ARNi-terugbetaling uit te breiden naar patiënten met LVEF <50% met een NYHA-klasse IIa (bij voorkeur voor LVEF 40-50%). Het bewijs is overtuigender voor deze subgroep dan voor patiënten met LVEF ≥50%. Een nadere analyse van kosten-baten en real-world gegevens kan helpen bij het ondersteunen van deze aanbeveling. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

1.3.2.3.3. SGLT2i

Bij stabiele patiënten met HFpEF is het niet nodig om jaarlijks een controle bij de cardioloog te voorzien enkel voor verlenging van terugbetaling. Verlenging van de behandeling kan via de huisarts gebeuren, vergelijkbaar met de huidige modaliteiten bij diabetes. *(GRADE B, sterke aanbeveling)* De terugbetaling van SGLT2i voor diabetes mellitus met hoog cardiovasculair risico zou moeten uitgebreid worden naar eerstelijnsbehandeling onafhankelijk van concomitante antidiabetica-medicatie en HbA1c; ook de aanvraag van de terugbetaling van de SGLT2i zou via de huisarts mogelijk moeten zijn. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

1.3.2.4. Medicamenteuze opstart en uptitratie

De juryleden onderschrijven de medicamenteuze opstart en uptitratie, zoals aangegeven door de expert *(GRADE A, sterke aanbeveling)*, weergegeven in dit schema:



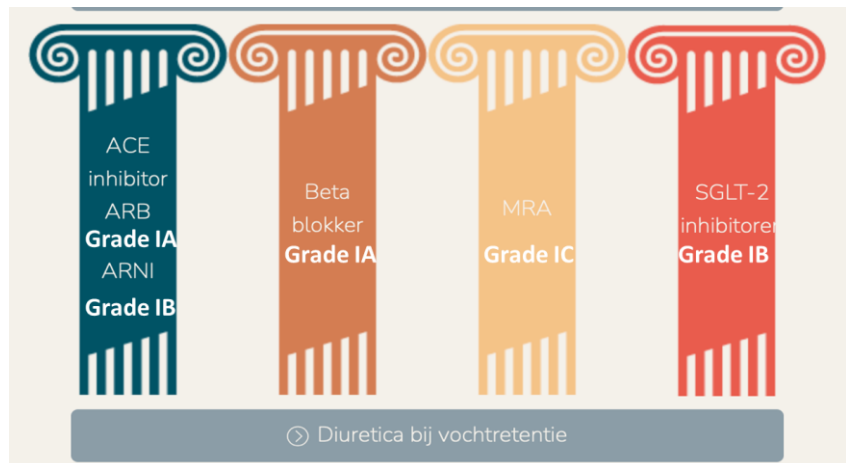
Figuur 6. De medicamenteuze behandeling van patiënten met HFrEF (EF<40%) (www.zorgpadhartfalen.be, Smeets 2020)

Nieuw

Van een stapsgewijze aanpak naar snelle, gelijktijdige opstart en optitratie

Vraag

Is dit ook haalbaar in een fraile oudere eerstelijns populatie met hartfalen (gem leeftijd 78)(Smeets 2020)?



NB: voorzichtigheid is wel geboden bij de fraile oudere populatie. De haalbaarheid ervan moet bekeken worden in de individuele context (**Expert opinion, sterke aanbeveling**)

1.3.2.5. Kaliumbepaling

De bloedafname kan gebeuren via het labo, in het ziekenhuis, of na een abnormale waarde op de praktijk, maar er is nog tegenstrijdig wetenschappelijk bewijs over de beste aanpak. Het eventueel bepalen van LDH kan overwogen worden. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

1.3.2.6. IJzerstatus

IJzersuppletie bij patiënten met een ferritine < 100 µg/L en een transferrinesaturatie < 20% zou ook overwogen moeten worden voor de populatie met HFmEF (EF 40-49%). (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

1.3.2.7. Communicatie na ontslag

Huisartsen zijn vaak niet op de hoogte van het ziekenhuisontslag van hun patiënten. Het initiatief om contact op te nemen ligt nu meestal bij de patiënt, het ziekenhuis of de huisartsenpraktijk (indien een systeem aanwezig is voor systematische opvolging van ontslagverslagen). De juryleden benadrukken dat alle zorgverleners momenteel hiervoor reeds maximale inspanningen leveren en wijzen op het belang van het versterken van de eigen regie door de patiënt. De patiënt kan immers zelf zijn/haar apotheker en/of de thuisverpleging op de hoogte brengen met behulp van een verslag dat vanuit het ziekenhuis wordt meegegeven.

1.3.2.8. Eerste consult na hospitalisatie

Er is discussie over wie dit moet uitvoeren (cardioloog, nefroloog, geriater, hartfalenverpleegkundige of huisarts). Het opvolgen van de patiënt na hartfalenhospitalisatie zou gebaseerd moeten worden op risicostratificatie. Dit moet opgenomen worden in het zorgpad hartfalen (<https://heartfailurepathway.com/nl/home-2/>).

1.3.2.9. Financiering van zorgverlening

1.3.2.9.1. Er is momenteel geen financiering voor hartfalenverpleegkundigen, thuisverpleegkundigen en praktijkverpleegkundigen in huisartsenpraktijken om patiënten te begeleiden en educatie te bieden. Dit zorgaanbod moet terugbetaald worden. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)



Figuur 7. (Presentatie Smeets 2024a)

		
Gespecialiseerde HF verpleegkundigen	Thuisverpleegkundigen	Verpleegkundigen in de huisartspraktijk
• Setting: ziekenhuis • Opleiding ✓ • Financiering ✗	• Setting: eerstelijns • Opleiding ✓ • Nomenclatuur ✗	• Setting: eerstelijns • Opleiding ✓ • Nomenclatuur ✗

1.3.2.9.2. Ambulante terugbetaling voor revalidatie zou een drempelverlagende maatregel zijn. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

1.3.2.10. Vroegtijdige zorgplanning

Bij patiënten met hartfalen NYHA-klasse III-IV is vroegtijdige zorgplanning essentieel, aangezien het voor de patiënt en mantelzorger vaak moeilijk is om concreet te beseffen dat er een palliatief verloop kan volgen. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)* In deze context is onderstaand schema uit de WOREL-richtlijn, aangehaald door de expert in verband met “**Wanneer is verwijzing en palliatieve zorg aanbevolen bij patiënten met hartfalen?**” interessant:

1. Routineopvolging door een cardioloog (1-2 per jaar) is aanbevolen voor elke patiënt met een verminderde ejectiefractie ($EF < 50$) en elke patiënt in NYHA-stadium III-IV (*GPP*).
2. Verwijs patiënten met chronisch hartfalen naar een cardioloog (*GPP*):
 - wanneer hun toestand niet onder controle is;
 - wanneer ze een nieuw hartincident doormaken;
 - in geval van een zwangerschapswens;
 - in geval van ernstige en langdurige uitdroging ondanks behandeling.
3. Start, in overleg met de behandelende specialisten, de patiënt en de mantelzorger, palliatieve zorg in volgende gevallen (*GPP*):
 - frequente ziekenhuisopnames voor hartfalen;
 - aanhoudende symptomen ondanks optimale therapie;
 - negatief antwoord op de ‘surprise question’ (zou u verrast zijn wanneer uw patiënt in de komende 12 maanden overlijdt?);
 - de patiënt komt niet in aanmerking voor harttransplantatie of steunhart;
 - symptomatische ritmestoornissen of ICD-schokken waarvoor geen behandeling meer mogelijk is;
 - ernstige comorbiditeit met negatieve invloed op de kwaliteit van leven.



1.3.2.11 Medicatieschema en communicatie

Het is onduidelijk hoe de apotheker op de hoogte wordt gebracht van wijzigingen in het medicatieschema. Communicatie moet verlopen via een digitaal systeem, gekoppeld aan een geïntegreerd zorgtraject voor chronische ziekten. Een gedeeld digitaal medicatieschema tussen alle betrokken zorgverleners met een therapeutische relatie (cardioloog, huisarts, apotheker, verpleegkundigen, mantelzorger, etc.) is essentieel, maar momenteel nog niet praktisch werkbaar. Ook voor de patiënt en/of zijn vertegenwoordiger en vertrouwenspersoon moet dit toegankelijk zijn. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*



Deel 2. Farmacologische behandelingsmogelijkheden

Juryvragen:

Farmacologische behandelingsmogelijkheden: grootste uitdagingen

- 1. Blijven de aanbevelingen van de richtlijn toepasbaar op een oudere eerstelijnspopulatie?*
- 2. Welke specifieke aandachtspunten moeten in acht genomen worden bij een verminderde ejectiefractie?*
- 3. Wat is de respectievelijke rol van de 1e lijn en 2e lijn in de opstart en opvolging van een behandeling met SGLT2i (gliflozinen) bij patiënten met een bewaarde ejectiefractie?*
- 4. Wat is de respectievelijke rol van de 1^e en 2^e lijn in de uptitratie van de onderhoudsmedicatie na ziekenhuisopname?*
- 5. Zijn de Belgische terugbetalingsvoorwaarden van de SGLT2i (gliflozinen) voldoende in overeenstemming met de huidige richtlijnen en praktijk, in het bijzonder inzake de noodzaak van een jaarlijkse hernieuwingsaanvraag door een arts-specialist in de cardiologie, in geriatrie of in inwendige geneeskunde?*





2.1. Blijven de aanbevelingen van de richtlijn toepasbaar op een oudere eerstelijnspopulatie?

2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werden over dit punt geen vragen gesteld aan de bibliografiegroep.

WOREL-richtlijn

Deze richtlijn is van toepassing op volwassen patiënten (+18 jaar) met gediagnosticeerd chronisch hartfalen.

2.1.2. Wat zeggen de experts? (zie ook [video](#))

2.1.2.1. Derthoo (Derthoo 2024) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

De geriatrische populatie

Bij de ouder wordende geriatrische populatie is hartfalen therapie nog moeilijker door onder andere:

- Meer comorbiditeiten, zoals nierinsufficiëntie en hyperkaliëmie, laag gewicht (sarcopenie), (orthostatische) hypotensie, frailty, duizeligheid, valrisico, cognitieve achteruitgang, ...
- Polyfarmacie en een hoger risico op nevenwerkingen en interacties
- Sociale problematiek met soms suboptimale omkadering
- Beperkte prognose door leeftijd en comorbiditeiten

Studies en ook de praktijk tonen wel een onderbehandeling met maar weinig triple therapie en gebruik van lage dosissen bij HFrEF in de geriatrische populatie door schrik voor nierinsufficiëntie, hyperkaliëmie, hypotensie, vallen en fractures (Bouilly 2019, Greene 2022).

Multimorbide ouderen werden ook uit veel klinische studies geëxcludeerd, waardoor deze behandelingen op hoge leeftijd minder goed onderzocht zijn geweest. Subanalyses toonden echter nooit dat het effect van de therapieën zou afnemen door de leeftijd op zich. De guidelines bevelen dezelfde hartfalen therapie aan, onafhankelijk van de leeftijd of comorbiditeit. Met de SGLT2i werd specifiek aangetoond dat de benefit behouden bleef op oudere leeftijd en zelfs nog groter was bij patiënten met meer frailty (Peikert 2022, Butt 2022a, Butt 2022b).

De richtlijnen blijvend dus gelden onafhankelijk van de leeftijd, maar wel met specifieke aandacht voor:

- Vermijden van orthostatische hypotensie en vallen.
- Rekening houden met de niet-cardiale prognose en de wensen van de patiënt.
- Polyfarmacie en het hoger risico op interacties.
- Deprescribing van niet essentiële therapie.

2.1.2.2. Van der Linden (Van der Linden 2024) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Subgroepen: quid?

Het valt op dat frailty, multimorbidity en polypharmacy niet werden meegenomen in deze literatuurreview. Ook, door het dichotomiseren is het niet evident om na te gaan wat we in de klinische



praktijk dan net zouden moeten nastreven bij mensen die meerdere van die (mogelijk conflicterende) factoren zouden hebben. Ouderen met hartfalen zijn vaak multimorbide (VKF, DM, CKD en COPD is niet zeldzaam) en gepolymediceerd. Dergelijke accumulatie van risicofactoren is niet zeldzaam.

Op basis van de literatuurreview kan je een paar zaken concluderen met betrekking tot deze subgroepen. Hierbij focus ik, conform de toegewezen titel, op HFrEF.

- Nagenoeg alle studiedata bij hartfalen zijn vergaard bij ambulante/chronische patiënten, die niet opgenomen waren in een ziekenhuis. Zij werden veelal gerekruteerd in 'ambulatory HF clinics' of 'dedicated trial centers'.
- Een hartfalenstudie is vnl. uitgevoerd bij 'jongere' ouderen, met linkszijdig hartfalen gekenmerkt door een gedaalde EF%. Een belangrijk aandeel heeft VKF.
- De protocol fidelity (en bijgevolg de therapy adherence) is in de regel hoog in dergelijke RCTs.
- De vooropgestelde subgroepen voor deze consensusvergaderingen laten weinig verrassingen zien. De resultaten van de subgroepenanalyses zijn grosso modo geruststellend.
 - Resultaten voor andere subgroepen (zoals boven aangehaald, e.g., frailty en polyfarmacie) zijn tevens geruststellend (zie ook Figuur 8).
- Als je een blik werpt op de totaliteit van de data kan je volgende zaken vaststellen:
 - Grote effect size op harde eindpunten
 - Totale sterfte enkel in de 1^e studies als primair eindpunt, nadien composite endpoints
 - Time to benefit is kort: effecten op hartfalenhospitalisaties (en andere eindpunten) treden (heel) snel op voor alle geneesmiddelenklassen (met significantie vaak bereikt op 30-tal dagen). (Van der Linden 2023, Packer 2021)
- We hebben weinig tot geen directe data over volgende patiëntengroepen:
 - Mensen met frequente hospitalisaties
 - Mensen met CKD 4-5
 - Mensen met ernstige frailty. Frailty in (recentere) studies werd vaak bepaald aan de hand van een numerieke index. Als je dan gaat kijken wat in die index zat, waren het vnl. cardiovasculaire aandoeningen. Op die manier wordt de frailty index verkocht als een 'geriatric frailty' measure, maar is het eigenlijk niets meer dan een rebranded multimorbidity index. (Van der Linden 2023)
 - Nursing home residents

Figuur 8. Evidentie in functie van bepaalde subgroepen (Baudry et al. [npj Cardiovasc Health](#) 2024)

		Subgroup Representativeness in RCTs: Low Moderate High			
		 RASi	 Betablockers	 MRA	 SGLT2i
Black, Indigenous, And People Of Color		+	+	+	+++
Older Adults		+	+++	+++	+++
Females		++	+++	+++	+++
Low Socioeconomic And Educational Level		No data	No data	No data	No data
Robustness of Evidence for Consistent Treatment Effect : + Low ++ Moderate +++ High					

GDMT (Guideline-directed medical therapy): 4 geneesmiddelenklassen

Relatief snel volgden er meerdere RCTs die de impact onderzochten van ACE-I, β -blokkers (BB) en (steroïdale) MRA. De eerste studies werden veelal uitgevoerd bij patiënten met een ietwat diepere EF% (= EF richting 20-25%) en een hogere NYHA-klasse. De studies waren vaak gepowerd om een effect te



zien op totale sterfte (e.g., [CONSENSUS](#) en [SOLVD-treatment](#)). Een volledig overzicht van de RCTs kan geconsulteerd worden in de online appendix van de 2021 ESC richtlijn. (McDonagh 2021)

De studies volgden elkaar sequentieel op. Op die manier was de laatste positieve therapie de background therapie geworden in de volgende studie. Die *sequentie* heeft tot voor kort de richtlijnen bepaald: eerst een ACE-I (of ARB, of angiotensine-receptor neprilysine inhibitor (ARNi)), dan een β -blokker, vervolgens een MRA en indien alsnog klachten, een inhibitor van de natrium-glucose cotransporter 2 (SGLT2i). (Packer 2021)

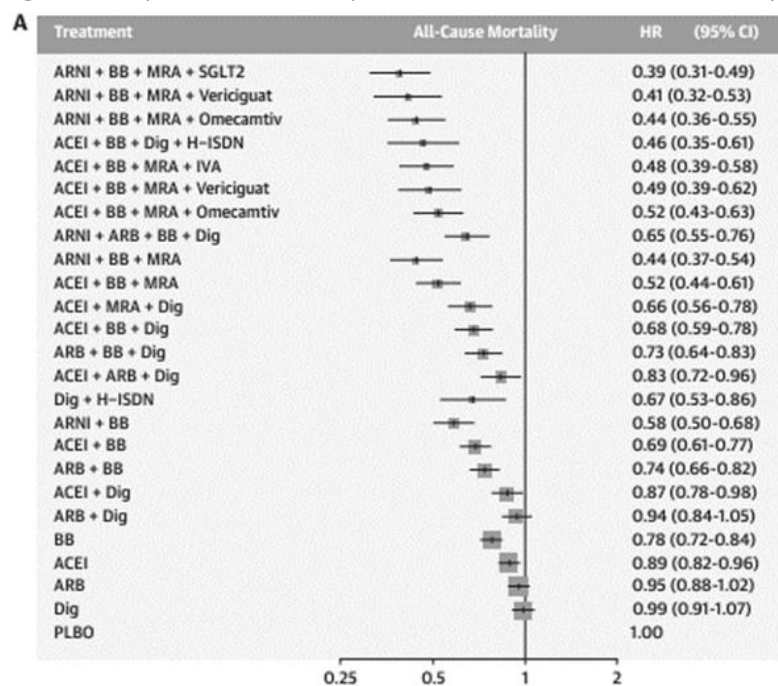
Het is belangrijk om de effect sizes te begrijpen van de verschillende therapieën bij HFrEF. De impact op overleving was dermate dat de trial outcomes evolueerden tot composite endpoints (waarbij ook hartfalenhospitalisaties werden meegenomen). De laatste evolutie op dit vlak is het gebruik van een andere statistiek, de win ratio, om zo op een haalbare (= betaalbare) manier toch nog een (klinisch relevant) verschil te kunnen observeren tussen twee therapieën.

Effect sizes: relatief en absoluut

Bij HFrEF wordt gesproken over GDMT, quadrupel therapie en over de zgn. ‘fantastic four’. Het komt neer op de 4 volgende geneesmiddelenklassen: ACE-I/ARB/ARNi, β -blokkers, MRA en een gliflozine. Waar mogelijk, wordt aanbevolen om deze 4 samen aan te bieden. De werkingsmechanismen zijn complementair; opeenvolgende RCTs hebben steeds opnieuw aangetoond dat er winst werd geboekt qua verbeteren van harde klinische eindpunten.

Vertaald naar absolute effecten: per geneesmiddelenklasse heb je een NNT op 5 jaar voor totale sterfte van [max 25](#). (Srivastava 2018) In een recente netwerk meta-analyse werd de impact van de *cumulatieve* therapie (i.e., de 4 klassen tezamen) geschat op een HR<0,50 voor het eindpunt van totale sterfte (zie Figuur 9). (Tromp 2022) Dit is een groot effect en zelden gezien bij andere cardiovasculaire therapieën (denk bijv. aan DAPT na een ACS, een statine bij PAD of clopidogrel na een CVA).

Figuur 9. Impact van GDMT op totale sterfte (netwerk meta-analyse) (Tromp 2022)



Bijgevolg hebben die 4 klassen een sterke aanbeveling in de ESC-richtlijnen (i.e., IA aanbeveling) gekregen (zie Tabel 4). Hier is ‘slechts’ een IB-aanbeveling op te merken voor de ARNi gezien er slechts 1 positieve RCT was (i.e., PARADIGM-HF). (McMurray 2014) Voor een IA-classificatie is er voor de ESC



immers nood aan meerdere positieve RCTs. Louter ter herinnering: wat een ACE-I vermag t.o.v. placebo bij HFrEF, bewerkstelligt de ARNi t.o.v. een ACE-I. Dat is en blijft een groot effect; echter, enkel aangetoond in 1 RCT.

Tabel 4. ESC 2021 aanbevelingen voor GDMT bij HFrEF (McDonagh 2021)

Pharmacological treatments indicated in patients with (NYHA class II–IV) heart failure with reduced ejection fraction (LVEF ≤40%)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{110–113}	I	A
A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{114–120}	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{121,122}	I	A
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{108,109}	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹⁰⁵	I	B

© ESC 2021

ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

Interne en externe validiteit

De RCTs van GDMT bij HFrEF hadden een goede interne validiteit. We kunnen zeker zijn van de studiedata as such. Zoals vaak het geval is, is men op zoek gegaan naar enigszins uniforme populaties binnen dergelijke studies om zo accuraat mogelijk A versus B te kunnen vergelijken. Deze patiënten zijn bijgevolg geselecteerd, wat een aantal consequenties met zich meebrengt. Dit wordt ook expliciet aangehaald in de uitgebreide literatuurreview. Het is bijvoorbeeld niet eenvoudig om de veiligheid correct in te schatten door die preselectie van studiepatiënten. Een pertinent voorbeeld hiervan is de PARADIGM-HF trial met de grote run-in fase. (McMurray 2014) Enkel die patiënten die zowel ARNi als ACE-I tolereerden, werden geïncludeerd in de eigenlijke RCT. Dit maakt dat er enige inflatie is van het veiligheidsprofiel van de ARNi; we hebben te weinig data over bijv. symptomatische hypotensie op basis van de gepubliceerde PARADIGM-HF data.

Kort samengevat: er zijn positieve RCTs met een duidelijk net benefit voor GDMT bij HFrEF. De number-needed-to-treat (NNT) is laag en de number-needed-to-harm (NNH) is aanzienlijk hoger. Ter illustratie heb ik een aantal RCTs geselecteerd om dit duidelijker te maken (zie Tabel 5). Let op de lage NNT voor de primaire uitkomst (en over een mediaan duur van de studie) versus de NNH (om de therapie te stoppen door een neveneffect). Die grote net benefit zien we specifiek bij HFrEF: hoe verder we weggaan van die 'typische' HFrEF-patiënt, hoe minder duidelijk de impact op overleving wordt (e.g., hoe hoger de EF% is).

Tabel 5. Selectie van HFrEF-studies met NNT- en NNH-waarden

Trial	Year	HF agent	Follow-up (years)	Primary Outcome	NNT	NNH for drug discontinuation (all-cause or related to adverse event)
CIBIS-II	1999	Bisoprolol	1.3	All-cause mortality	18	1352
RALES	1999	Spironolactone	2	All-cause mortality	9	36
PARADIGM-HF	2014	Sacubitril-valsartan (vs. enalapril)	2.25	Composite of CV death or HF hospitalization	21	-63
DAPA-HF	2019	Dapagliflozin	1.5	Composite of CV death or WHF	20	-465



De selectie van patiënten speelt een rol, niet alleen qua veiligheid (hoe geruststellend de data ook moge zijn), maar ook qua externe validiteit. Leeftijd en het ogenschijnlijke frailty profile van mogelijke kandidaten spelen hierbij een belangrijke rol. Eerder werk van Cherubini et al. toonde mooi aan dat in de initiële RCTs ouderen zelfs werden geëxcludeerd louter en alleen op basis van hun leeftijd. (Cherubini 2011) Dit probleem is over de jaren heen enigszins verminderd. Echter, een multimorbide, functioneel afhankelijke en fraile oudere blijft ook nu nog geen interessante kandidaat voor studiedeelname. Er zijn voor de onderzoekers risico's verbonden aan het includeren van dergelijke profielen (e.g., loss to follow-up, slechte protocol adherentie, groter risico op complicaties, groter risico op outcomes zoals hospitalisatie en sterfte die los staan van hartfalen).

Er zijn verschillende opties om na te gaan of de net benefit van een therapie behouden blijft in de verschillende subgroepen van patiënten. De bedenkingen hierbij (lees: de beperkingen) zijn correct aangehaald door de bibliografiegroep. Grosso modo zijn er drie opties om het effect na te gaan van een therapie: we doen betere RCTs (met enrichment van bepaalde patiëntengroepen); we kijken naar uitkomsten in observationeel onderzoek; er wordt een subgroepanalyse uitgevoerd.

Conclusies

HFrEF is een high-event rate aandoening. Richtlijnen geven IA aanbevelingen voor GDMT bij HFrEF. Tot dusver zijn er geen alarmsignalen in de literatuur qua effecten in bepaalde subgroepen. Onderbehandeling, deels vanwege inadherentie en inertie, is een probleem en dient gecoupeerd te worden. Die onderbehandeling neemt toe naarmate HFrEF-patiënten ouder worden.

2.1.2.3. Pouleur (Pouleur 2024) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

Hartfalen met bewaarde ejectiefractie

*Hartfalen met bewaarde ejectiefractie (HFpEF) wordt beschouwd als een geriatrisch syndroom, aangezien de meeste patiënten met HFpEF ≥ 65 jaar oud zijn, meerdere comorbiditeiten vertonen en een verstoorde functionele toestand hebben. Bijgevolg brengt de behandeling van patiënten met **HFpEF onvermijdelijk unieke uitdagingen met zich mee**. (Tong 2022) Ouderen zijn inderdaad een heterogene groep, met een grote variabiliteit in hun vermogen tot zelfredzaamheid; vaak vertonen ze sarcopenie en een grotere algemene afhankelijkheid. Deze kenmerken kunnen in hun geheel worden samengevat onder de term "frailty", die algemeen wordt erkend als een betere voorspeller van complicaties en mortaliteit dan de chronologische leeftijd.*

Over het geheel genomen bieden SGLT2i aanzienlijke voordelen die verder gaan dan de verlaging van het glucosegehalte, waaronder een verlaging van het risico op cardiovasculair overlijden, sterfte door alle oorzaken, majeure cardiovasculaire accidenten, ziekenhuisopnames wegens hartfalen en progressie van nieraandoeningen (McGuire 2021, Brown 2021). Gelet op de gunstige therapeutische effecten, het minimale risico op hypoglykemie en het gemak van toediening met een eenmaal daagse dosering, **lijkt deze geneesmiddelenklasse een aantrekkelijke therapeutische optie te zijn, zelfs voor een oudere populatie in de 1^e lijn.**

Rekening houdende met het verhoogde gewicht van de comorbiditeiten en de functionele achteruitgang die gepaard gaat met het ouder worden, kunnen er echter een aantal vragen worden gesteld:

- Zijn de voordelen van SGLT2i altijd aanwezig bij ouderen?
- Oudere patiënten lopen een groter risico op hypotensie en hypoglykemie en kunnen daarom gevoeliger zijn voor de nevenwerkingen van SGLT2i.
- Urinaire incontinentie komt vaak voor bij ouderen en gaat gepaard met een verhoogd risico op urineweginfecties. Zal dit een bijzondere uitdaging vormen voor de implementatie van SGLT2i?
- Tot slot, en dat is misschien wel het belangrijkste punt, aangezien HFpEF gepaard gaat met een aanzienlijke frailty (Goldfarb 2015, Sanders 2018), is het essentieel om de impact van SGLT2i op



de functionele toestand en levenskwaliteit van de patiënten te beoordelen, en niet alleen op mortaliteitsindices. Het is ook welbekend dat patiënten met HFpEF voornamelijk sterven aan niet-cardiovasculaire oorzaken (Nakamaru 2023) en dat het terugdringen van ziekenhuisopnames ook een belangrijke doelstelling is bij deze populatie. (Lahoz 2020, Malik 2020)

2.1.2.3.1. Prognose

Een recente studie van Bohm et al. heeft waardevolle informatie opgeleverd over deze kwesties (Böhm 2022). In deze **post-hocanalyse van de EMPEROR-Preserved-trial** onderzochten deze onderzoekers de omvang van het therapeutische effect van empagliflozine in vooraf gedefinieerde leeftijdssubgroepen. De deelnemers werden verdeeld in 4 groepen (leeftijd < 65, 65-74, 74-80 en ≥ 80 jaar). Tachtig procent van de deelnemers (4.789 van de 5.988) was ≥ 65 jaar oud, wat een typische populatie van patiënten met HFpEF vertegenwoordigt. Hiervan was 27 % (1.299 van de 4.789) ≥ 80 jaar oud, een groep die zelden vertegenwoordigd was in de eerdere proeven. Zoals verwacht vertoonden oudere patiënten een groter aantal comorbiditeiten, waaronder een hogere bloeddruk, een meer verstoorde nierfunctie en een hogere prevalentie van voorkameraritmieën. De hoge leeftijd werd geassocieerd met een hogere incidentie van de samengestelde index, d.w.z. een combinatie van overlijdens wegens cardiovasculaire oorzaken of ziekenhuisopnames wegens hartfalen. De onderzoekers toonden aan dat **de vermindering van het relatieve risico met empagliflozine vergelijkbaar was in alle leeftijdsgroepen** (HR 0,83 voor < 65, 0,86 voor 65-74, 0,72 voor 75-79, en 0,73 voor ≥ 80; P = 0,33), wat suggereert dat het gunstige effect van empagliflozine behouden blijft in alle leeftijdsgroepen. Deze analyse a posteriori van de experimentele gegevens ondersteunt het gebruik van SGLT2i bij de ouderenpopulatie. Polyfarmacie komt vaak voor bij oudere patiënten, die bijzonder gevoelig zijn voor de nevenwerkingen van geneesmiddelen. De meeste deelnemers aan de EMPEROR-Preserved-studie gebruikten verschillende veel voorgeschreven geneesmiddelen tegelijkertijd, waaronder sartanen/ACE-I, β-blokkers en statines, en vertegenwoordigen daarmee een typische populatie die in de klinische praktijk wordt vastgesteld. Aangezien SGLT2i de uitscheiding van glucose in de urine verhogen, is het risico op urinaire en genitale infecties bij ouderen zorgwekkend, gelet op de hoge prevalentie van incontinentie in deze populatie. Er dient echter te worden opgemerkt dat **er op geen enkele leeftijd een significante toename was in het profiel en de incidentie van nevenwerkingen tussen de behandelde groep en de placebogroep, wat duidt op een bevredigend veiligheidsprofiel**. Bovendien bleef het gunstige effect van empagliflozine op het verminderen van de achteruitgang van de nierfunctie in alle leeftijdsgroepen in vergelijkbare mate behouden.

Ondanks deze gunstige klinische onderzoeksgegevens is er in de klinische praktijk soms nog steeds enige aarzeling om deze geneesmiddelen voor te schrijven aan kwetsbare ouderen, wegens de beperkte therapeutische ervaring in deze populatie.

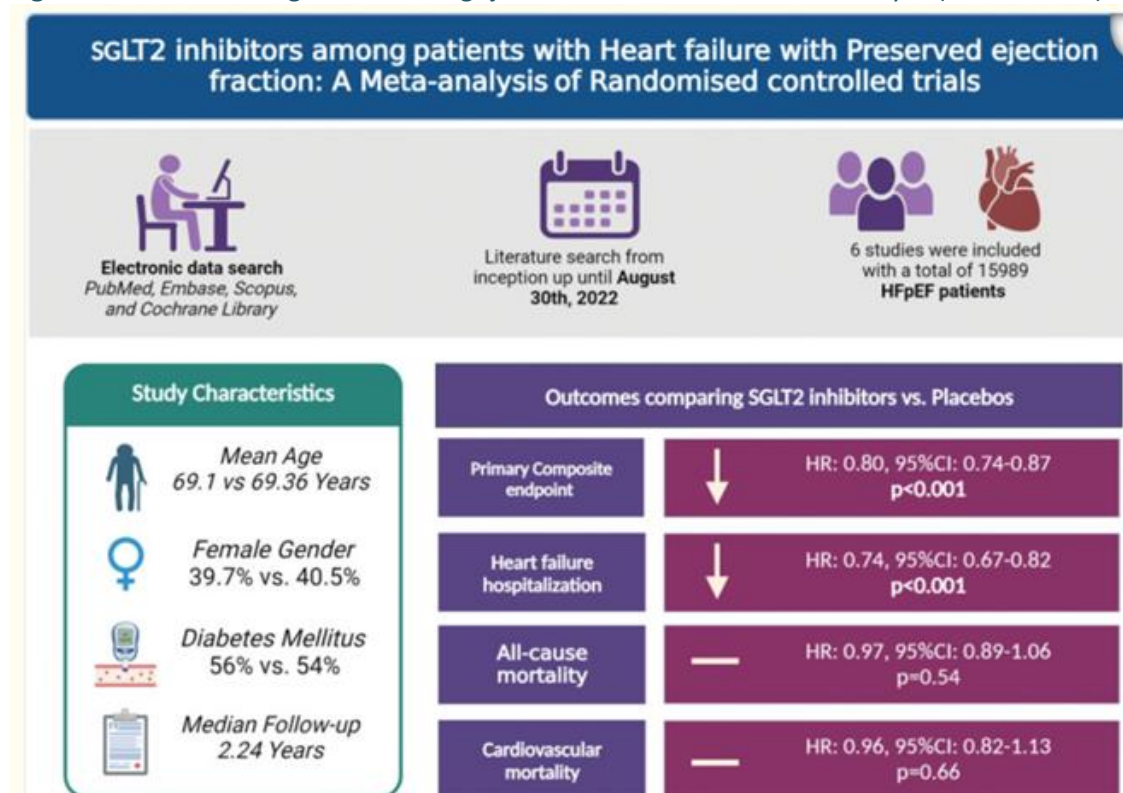
Een recente meta-analyse (Jaiswal 2023) met zes studies waarbij in totaal 15.989 patiënten betrokken waren, toonde aan dat SGLT2i het risico op een eerste ziekenhuisopname wegens hartfalen of het gecombineerde risico van cardiovasculair overlijden en ziekenhuisopname wegens hartfalen aanzienlijk verminderde. De sterfte door alle oorzaken was echter vergelijkbaar tussen de 2 groepen.

**Tabel 6.** Lijst van de 6 opgenomen studies met de belangrijkste klinische kenmerken en comorbiditeiten van de patiënten

Baseline demographic, comorbidity, and study characteristics of included studies.

Author	Study design	Sample size	Intervention	LVEF inclusion criteria	Age, yr	Male, %	DM, %	BMI, kg/m ²	Follow up, yr
EMPEROR Preserved, 2020	RCT	2997/2991	Empagliflozin	LVEF ≥ 40%	71.8/71.9	55.4/55.3	48.9/49.2	29.7/29.9	2.18
VERTIS CV, 2020	RCT	680/327	Ertugliflozin	LVEF ≥ 45%	63.8/64.7	65.6/63.3	100/100	32.6/32.9	3.5
DECLARE-TIMI 58, 2019	RCT	399/409	Dapagliflozin	LVEF ≥ 45%	NA	NA	100/100	NA	4.2
SCORED, 2021	RCT	1667	Sotagliflozin	LVEF ≥ 50	NA	NA	1667	NA	1.3
SOLOIST-WHF, 2021	RCT	127/129	Sotagliflozin	LVEF ≥ 50	NA	NA	127/129	NA	0.8
DELIVER Trial, 2022	RCT	3131/3132	Dapagliflozin	LVEF ≥ 40%	71.8/71.5	56.4/55.8	44.7/44.8	NA	2.3

De gemiddelde leeftijd van patiënten behandeld met SGLT2i en placebo was respectievelijk 69,13 en 69,37 jaar. De mediane duur van de follow-up bedroeg 2,24 jaar. SGLT2i verlaagden de samengestelde index van cardiovasculaire mortaliteit of eerste ziekenhuisopname wegens hartfalen (HR, 0,80 [95 % CI: 0,74-0,87], $P < 0,001$, $I^2 = 0$ %) en ziekenhuisopname wegens hartfalen (HR, 0,74 [95 % CI: 0,67-0,82], $P < 0,001$, $I^2 = 0$ %) in vergelijking met placebo. Sterfte door alle oorzaken (HR, 0,97 [95 % CI: 0,89-1,06], $P = .54$, $I^2 = 0$ %) en cardiovasculaire mortaliteit (HR, 0,96 [95 % CI: 0,82-1,13], $P = .66$, $I^2 = 0$ %) waren vergelijkbaar tussen de 2 groepen. (Figuur 10)

Figuur 10. Samenvatting van de belangrijkste resultaten van de meta-analyse (Jaiswal 2023)

Centrale illustratie met de effecten van SGLT2i vergeleken met de placebogroepen in geval van HFpEF.

Een tweede meta-analyse (Vaduganathan 2022) met 12.251 deelnemers uit de DELIVER- (met dapagliflozine) en EMPEROR-Preserved- (met empagliflozine) trials, concludeerde dat SGLT2i het samengestelde risico van cardiovasculair overlijden of eerste ziekenhuisopname wegens hartfalen verlaagde (risicoverhouding 0-80 [95 % CI 0-73-0-87]), met constante verlagingen in beide componenten: cardiovasculair overlijden (0-88 [0-77-1-00]) en eerste ziekenhuisopname wegens



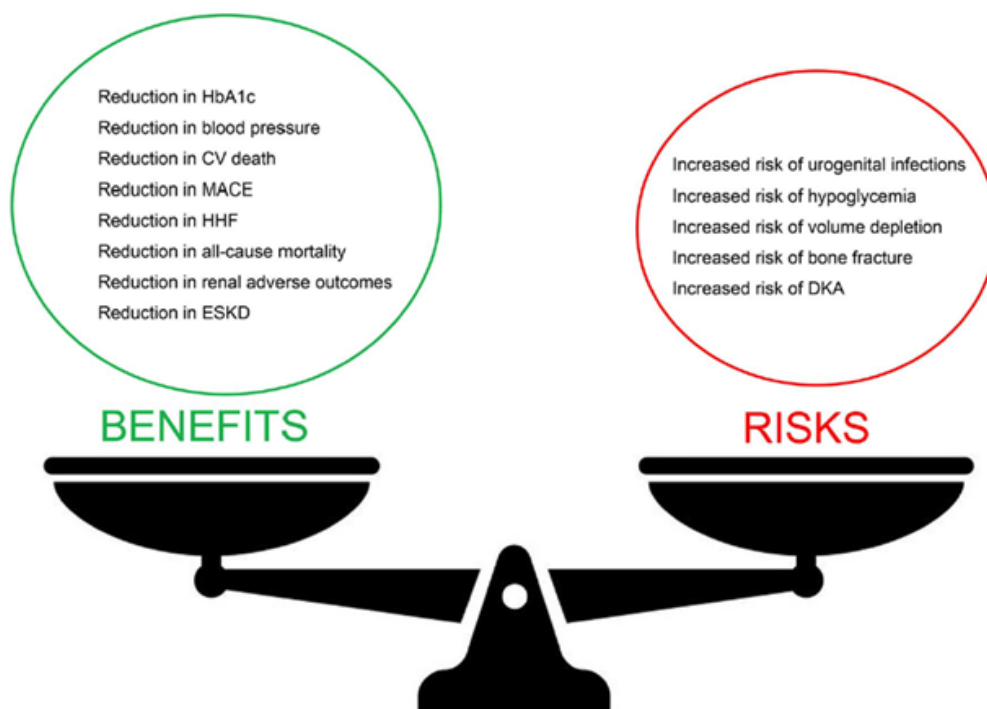
hartfalen (0-74 [0-67-0-83]). Het is ook belangrijk om op te merken dat het aantal ongewenste effecten vergelijkbaar was in beide groepen, wat de zeer goede tolerantie van de 2 molecules benadrukt.

Tabel 7. Ongewenste effecten in de DELIVER- en EMPEROR-PRESERVED-studies, behandelde groep versus placebo

	DELIVER		EMPEROR-Preserved	
	Dapagliflozin N = 3126	Placebo N = 3127	Empagliflozin N = 2996	Placebo N = 2989
Any serious adverse event	1361 (43.5%)	1423 (45.5%)	1436 (47.9%)	1543 (51.6%)
Amputation	19 (0.6%)	25 (0.8 %)	16 (0.5%)	23 (0.8%)
Diabetic ketoacidosis	2 (0.1%)	0 (0.0 %)	4 (0.1%)	5 (0.2%)
Hypoglycemia	6 (0.2 %)	7 (0.2 %)	73 (2.4%)	78 (2.6%)
Renal	73 (2.3 %)	79 (2.5 %)	363 (12.1%)	384 (12.8%)

In een andere recente onafhankelijke studie (Evans 2022) werd het risico-batenprofiel beoordeeld van het gebruik van SGLT2i in de populatie van patiënten met hartfalen in het algemeen en met HFpEF in het bijzonder. De auteurs concludeerden dat SGLT2i, in plaats van een behandeling te zijn die moet worden vermeden, moeten worden beschouwd als een geldige therapeutische optie voor ouderen, of ze nu diabetes hebben of niet. (Figuur 11)

Figuur 11. Risico-batenbalans met gliflozinen (Evans 2022)



2.1.2.3.2. Tolerantie/ongewenste effecten

Er werden bezorgdheden geuit over het verhoogde risico op ongewenste effecten van SGLT2i bij ouderen, die over het algemeen een groter risico lopen op hypoglykemie, volumedepletie, fracturen en urogenitale infecties. Een gegroepeerde analyse van fase II/III-studies toonde onlangs echter aan dat het gebruik van dapagliflozine gedurende een behandelingsperiode van 2 jaar over het algemeen goed werd verdragen bij ouderen met diabetes type 2, met vergelijkbare percentages hypoglykemie, urogenitale en urineweginfecties, lage percentages volumereductie en geen verhoogd risico op



botbreuken tussen oudere en jongere populaties. (Fioretto 2016) Soortgelijke gegevens zijn beschikbaar voor empagliflozine. (Hias 2022)

Hoewel in sommige studies het theoretische risico van versnelde osteoporose of amputatie van de onderste ledematen werd vermeld, werd dit niet bevestigd in de grotere gerandomiseerde klinische proeven. De evaluatie van klinische proefprogramma's met dapagliflozine en empagliflozine toonde bijvoorbeeld geen impact op de markers voor botdensiteit, noch op het risico op fragiliteitsfracturen, onafhankelijk van geslacht, frailty, leeftijd en insulinegebruik. Wat de andere risico's op amputatie betreft, werd alleen canagliflozine in verband gebracht met een verhoogd risico in de CANVAS-trial. Een meta-analyse waarin het effect van SGLT2i op perifere arteriële ziektes en amputaties van de onderste ledematen in 27 gerandomiseerde gecontroleerde proeven werd geëvalueerd, toonde aan dat er geen bewijs was dat empagliflozine en dapagliflozine het risico op amputatie van de onderste ledematen en op perifere arteriële ziektes verhogen. (Dicembrini 2019) Canagliflozine kan in verband worden gebracht met een specifiek risico; hiermee moet dus rekening worden gehouden bij het voorschrijven van SGLT2i aan ouderen. Canagliflozine wordt echter niet aanbevolen voor de behandeling van HFpEF.

Hoewel het absolute risico laag is, verhogen SGLT2i mogelijk het risico op diabetische ketoacidose (DKA), een acute metabole complicatie van diabetes die wordt gekenmerkt door hyperglykemie, hyperketonemie en metabole acidose die kan leiden tot coma of zelfs de dood. De incidentie van DKA in klinische proeven met SGLT2i bij diabetes type 2 was laag en leek niet toe te nemen met de leeftijd. Een belangrijke bijdrage wordt gevormd door relatieve insulinopenie, een aandoening die vooral voorkomt bij concomitante insuline-insufficiëntie.

2.1.2.3.3. Levenskwaliteit

Tot slot, *aangezien HFpEF gepaard gaat met een aanzienlijke frailty, is het essentieel om de impact van SGLT2i op de functionele toestand en levenskwaliteit van de patiënten te beoordelen, en niet alleen op mortaliteitsindices.* Een andere recente post-hocanalyse van de DAPA-HF- en DELIVER-studies toonde aan dat een behandeling met dapagliflozine de scores inzake levenskwaliteit (EQ-5D-5L VAS en index) verbeterde, onafhankelijk van de ejection fraction. (Yang 2024) Soortgelijke gegevens werden gepubliceerd met empagliflozine (Nordaby 2024) en SGLT2i in hun geheel. (Yang 2022)

Kort samengevat, SGLT2i verminderen het risico op cardiovasculair overlijden en ziekenhuisopname wegens hartfalen bij een brede waaier aan patiënten met hartfalen, wat de rol van SGLT2i als basisbehandeling voor hartfalen ondersteunt, ongeacht de ejection fraction of de zorgomgeving. Bovendien worden SGLT2i goed verdragen door ouderen, met of zonder diabetes, met een laag risico op ernstige ongewenste effecten die de aanzienlijke voordelen op het gebied van hartbescherming niet zouden mogen overschaduwen. Het toenemend gebruik van SGLT2i bij ouderen, met of zonder diabetes, heeft het potentieel om vroegtijdige klinische voordelen te bieden en de symptomen en resultaten van deze populatie te verbeteren.

2.1.3. Wat besluit de jury?

De doelgroep van de WOREL-richtlijn bestaat uit volwassen patiënten (van 18 jaar en ouder) met chronisch hartfalen. De WOREL-aanbevelingen hebben niet specifiek betrekking op 'oudere' personen.

(Heel) oude personen hebben vaak een verminderde functionele status en meerdere comorbiditeiten die de behandeling en de aanpak van hartfalen kunnen beïnvloeden.

Verschillende experts hebben erop gewezen dat de aanbevelingen zijn gebaseerd op klinische studies waarvan multimorbide ouderen over het algemeen zijn uitgesloten.



De richtlijnen bevelen dezelfde therapieën aan voor hartfalen, ongeacht leeftijd of comorbiditeiten. Hoewel de aanbevelingen geldig blijven voor oudere patiënten, vereisen ze een doorgedreven aanpassing en waakzaamheid om de specifieke risico's van deze populatie te beheren. Er moet in het bijzonder aandacht worden besteed aan de volgende factoren (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*):

- Orthostatische hypotensie voorkomen en het valrisico minimaliseren.
- Rekening houden met de globale prognose en persoonlijke wensen van de patiënt.
- Comorbiditeiten en polyfarmacie. Oudere patiënten lijden vaak aan verschillende comorbiditeiten (zoals voorkamerfibrillatie, diabetes, chronische nierinsufficiëntie, COPD ...) en gebruiken veel geneesmiddelen, waardoor het risico op interacties en ongewenste effecten toeneemt. Vraag 4 heeft betrekking op de behandeling en follow-up van verschillende risicopopulaties.
- Stoppen met voorschrijven van niet-essentiële behandelingen.
- Therapietrouw.
- Frailty. Ouderen zijn een heterogene groep, met een grote variabiliteit in hun capaciteit tot autonomie, vaak met sarcopenie en een grotere algemene afhankelijkheid. Samen kunnen die kenmerken worden ondergebracht onder de term frailty, die algemeen wordt erkend als een betere voorspeller van complicaties en sterfte dan de chronologische leeftijd.

Hoewel er gunstige klinische onderzoeksgegevens zijn, is er in de klinische praktijk soms nog enige aarzeling om die geneesmiddelen voor te schrijven aan kwetsbare oudere volwassenen vanwege de beperkte therapeutische ervaring. De jury beveelt echter aan om de aanbevelingen voor medicamenteuze behandeling toe te passen als eerstelijnsbehandeling, maar het is belangrijk dat die aanbevelingen op individuele basis worden toegepast (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*). Het is ook belangrijk om ervoor te zorgen dat patiënten niet worden onderbehandeld (foute dosissen, niet voorschrijven ...) en om rekening te houden met de impact van de behandelingen op de levenskwaliteit en de functionele status van de patiënten. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Zoals aanbevolen in de WOREL-richtlijn is het raadzaam om bij kwetsbare ouderen de frequentie van de follow-up indien nodig te verhogen nadat de behandeling is gestart. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Opvolging van de medicatie via het labo

Aanbevelingen

- Controleer de nierfunctie (eGFR, creatinine), het serumnatrium en -kalium vóór de start en 1 à 2 weken na de start van de medicatie of bij dosisverhoging van diuretica, RAAS-blokkers (ACE-inhibitor, sartaan), aldosteronantagonisten of ARNi (*GPP*).
- Zodra de streefdosis of de maximaal getolereerde dosis is bereikt en de patiënt stabiel is (*GPP*):
 - Volg de behandeling op door de nierfunctie (eGFR, creatinine) en het serumnatrium en -kalium te controleren na 3 maanden, na 6 maanden tijdens het eerste jaar en vervolgens jaarlijks, zolang de patiënt stabiel blijft.
 - Verhoog de frequentie van opvolging zo aangewezen, i.e.
 - wanneer de patiënt onstabiel is;
 - wanneer de nierfunctie ernstig verminderd is (eGFR < 30 mL/minuut/1,73 m²);
 - bij kwetsbare ouderen;
 - bij patiënten met voorgeschiedenis van nier- of elektrolytenstoornissen.



2.2. Welke specifieke aandachtspunten moeten in acht genomen worden bij een verminderde ejectiefractie?

2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werden over dit punt geen vragen gesteld aan de bibliografiegroep.

WOREL-richtlijn

Voor patiënten met HFrEF (EF<40%)

Aanbeveling

Bij patiënten met HFrEF (<40%) moet men een ACE-inhibitor (of sartaan bij intolerantie) (*GRADE 1A*) of een ARNi (*GRADE 1B*), een β -blokker (*GRADE 1A*), een aldosteronantagonist (*GRADE 1C*) en een SGLT2i (*GRADE 1B*) opstarten.

Hartfalenspecialisten adviseren steeds vaker een 'foundational therapy' met een gezamenlijke opstart en snelle uptitratie van de verschillende geneesmiddelen ('rapid sequencing van de foundational therapy').

'Foundational therapy' en 'rapid sequencing'

- De term 'Foundational therapy' verwijst naar de belangrijkste levensreddende medicamenteuze aanpak die de basis vormt van de behandeling van patiënten met HFrEF.
- 'Rapid sequencing' is het opstarten en uptitreren van de 'foundational therapy' binnen 4 weken.

ESC 2021

Tabel 4. ESC 2021 aanbevelingen voor GDMT bij HFrEF (McDonagh 2021)

Pharmacological treatments indicated in patients with (NYHA class II–IV) heart failure with reduced ejection fraction (LVEF $\leq$ 40%)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{110–113}	I	A
A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{114–120}	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{121,122}	I	A
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{108,109}	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹⁰⁵	I	B

ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

©ESC 2021



2.2.2. Wat zegt de expert? (Van der Linden 2024) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#)) (zie ook [video](#))

1. GDMT in HFrEF: a priori rekening houden met profiel of a posteriori aanpassen?

Bij het opstarten of continueren van GDMT dient men rekening te houden met de klinische realiteit. Niet elke patiënt zal elke therapie kunnen tolereren. In [MERIT-HF](#) haalde ca. 64% de target dose van metoprolol XR 200 mg. In [EMPHASIS-HF](#) was dit 60,2% voor eplerenon. Bij een patiënt met belangrijke hypotensie (klassiek genomen op systolische bloeddruk <90 mmHg of symptomatische hypotensie) zal het moeilijker zijn om RAAS-I of β -blokkers te introduceren. De ESC heeft ter ondersteuning hiervan m.i. twee belangrijke stappen gezet. (McDonagh 2021, McDonagh 2023)

Ten eerste, ESC heeft een position paper voorzien waarbij hartfalen therapie wordt uitgewerkt in kader van het patiëntenprofiel (zie Figuur 12). (Rosano 2021) De volgende grenzen werden gehanteerd voor hartslag, bloeddruk, ritme en nierfunctie: hartslag <60 bpm, bloeddruk <90/60 mmHg, (VKF), estimated glomerular filtration rate (eGFR) <30 mL/minuut/1,73 m² (in eerdere studies geschat o.b.v. MDRD, nu toenemend o.b.v. CKD-EPI). Dit zijn ook vaak die grenzen waardoor patiënten niet geïnccludeerd werden in de grotere RCTs. Bijgevolg betreft het patiëntengroepen met minder trial evidence, zeker als er een samenloop is van meerdere factoren (e.g., oudere persoon met hypotensie, VKF en CKD).

Ten tweede, in de online appendix van de 2021 ESC-richtlijn vind je praktische achtergrondinformatie over hoe GDMT correct te gebruiken. Er worden grenswaarden aangehaald die relevant zijn voor opstart, opdrijven en zo nodig ook afbouwen en zelfs stoppen. Die grenzen volgen uit de verschillende studieprotocollen van de relevante RCTs en zijn geïntegreerd in werkbaar voorstellen per geneesmiddelenklasse. Ik heb een poging ondernemen om die (te) kort samen te vatten in 2 onderstaande tabellen (Tabel 8 en Tabel 9). Gezien de (grote) winst van GDMT op harde eindpunten liggen de grenswaarden iets extremer dan bij mensen zonder HFrEF (bijv. SCr grens op 3,5 mg/dL).

Tabel 8. Grenswaarden om GDMT te starten of om op te drijven

Klasse	Delta serum SCr (%)	Max SCr	Min eGFR	Max K
ACE-I/ARB	<50	<3 mg/dL	>25	<5
ARNi	<50	<2,5 mg/dL	>30	<5
MRA	<50	<2,5 mg/dL	>30	<5
SGLT2i	<50	<2,5 mg/dL	>30	nvt
β -blokkers	Nvt	Nvt	Nvt	nvt

SCr: Serum creatinine, K: Kalium

Tabel 9. Grenswaarden om therapie te pauzeren of te stoppen

Klasse	Delta serum SCr (%)	Max SCr	Min eGFR	Max K	Aanbeveling/suggestie
ACE-I/ARB/ARNi	>100	>3,5 mg/dL	<20	>5,5	Optie tot (tijdelijk) stop ifv kliniek. Probeer eerst andere opties. Rechallengen na 2-4 weken.
MRA	>100	>3,5 mg/dL	<20	>6,0	Optie tot (tijdelijk) stop ifv kliniek. Probeer eerst andere opties. Rechallengen na 2-4 weken.
SGLT2i	>100	>3,5 mg/dL	<20	nvt	
β -blokkers	Nvt	nvt	nvt	nvt	Geen expliciete grenzen

SCr: Serum creatinine, K: Kalium

Figuur 12. GDMT bij HFrEF enigszins in functie van het patiëntenprofiel (Rosano 2021)





2. Pragmatiek en evidentie

Het is niet eenduidig om op basis van de huidige evidentie sterke uitspraken te doen over wat nu de allerbeste aanpak is als we rekening wensen te houden met de complexiteit van HFrEF patiënten in 1^e lijn.

Wil je *a priori* de therapie al aanpassen op basis van (wat je inschat als) het profiel en de bijhorende risico's of toch eerder all-in gaan en de quadrupel therapie trachten te introduceren? We vertalen dit bijv. naar een gepolymediceerde complexe oudere van 80+, die een 10-tal geneesmiddelen neemt. Er is een grote kans op een (ernstig) neveneffect, zoals een verdere achteruitgang van de nierfunctie of een valpartij met verhoogd risico op een fractuur. Het lijkt bijgevolg logisch en klinisch gepast om deze informatie mee te integreren in de beslissing om al dan niet GDMT na te streven. Zoals boven aangehaald, deze patiënten waren immers niet als dusdanig geïnccludeerd in de landmark trials. Echter, om deze rationale te handhaven, dienen we wel de geruststellende trial-data naast ons neer te leggen.

De eerste aanpak lijkt klinisch meer valide; de tweede aanpak houdt ook rekening met de winst van GDMT bij HFrEF. Iets niet doen (i.e., geen GDMT ambiëren bij HFrEF) kan gepaard gaan met een aanzienlijke **opportuniteitskost**. Om die trial-data geheel te negeren, zouden we dus niet alleen moeten veronderstellen dat GDMT te schadelijk is maar ook dat er géén klinische winst meer te boeken valt. Zelf ben ik bijgevolg eerder geneigd om de tweede school of thought te volgen en waar mogelijk toch GDMT na te streven.

Samengevat komt dit neer op het volgende (Oskouie 2024):

1. Introduceer GDMT bij HFrEF; wees pragmatisch en volg de evidentie zoveel mogelijk. Er zijn een paar basisconcepten:
 - a. Beter iets dan niet qua GDMT
 - b. Verkies een molecule met RCT-data (bijv. ramipril en niet perindopril)
 - c. Beter een combinatie van lagere doseringen dan een hoge dosis monotherapie
 - i. Rationale: complementaire farmacologische werkingsmechanismen
 - d. Beter een hogere dosis dan een lagere
 - i. Vnl. van tel voor ACE-I/ARB/ARNi (zie bijv. [ATLAS](#)) en β -blokkers
 1. O.b.v. de totaliteit van data: zodra mogelijk (i.e., geen residuele tekens van congestie) eerst de β -blokkers opdrijven, gezien dit de enige klasse is die het risico op sudden cardiac death verlaagt.
 - ii. Gliflozinen worden bij hartfalen gebruikt aan vaste dosis dus zijn niet op te drijven
 - iii. MRA (spironolacton) lijkt een grote winst te geven zelfs aan een lage dosis (cf [RALES](#)).
 - e. Beter sneller introduceren en opdrijven dan trager
 - f. Werk in een team
2. Wees meer bedacht op mogelijke neveneffecten in functie van het patiëntenprofiel
3. Indien intolerantie: bouw dosis (tijdelijk) af; pauzeer de therapie.
 - a. Consulteer hiervoor de instructies in de bijlage van de ESC-richtlijnen.
4. Indien een therapie wordt gestopt, ambieer dan een rechallenge nadien, mits stabilisatie

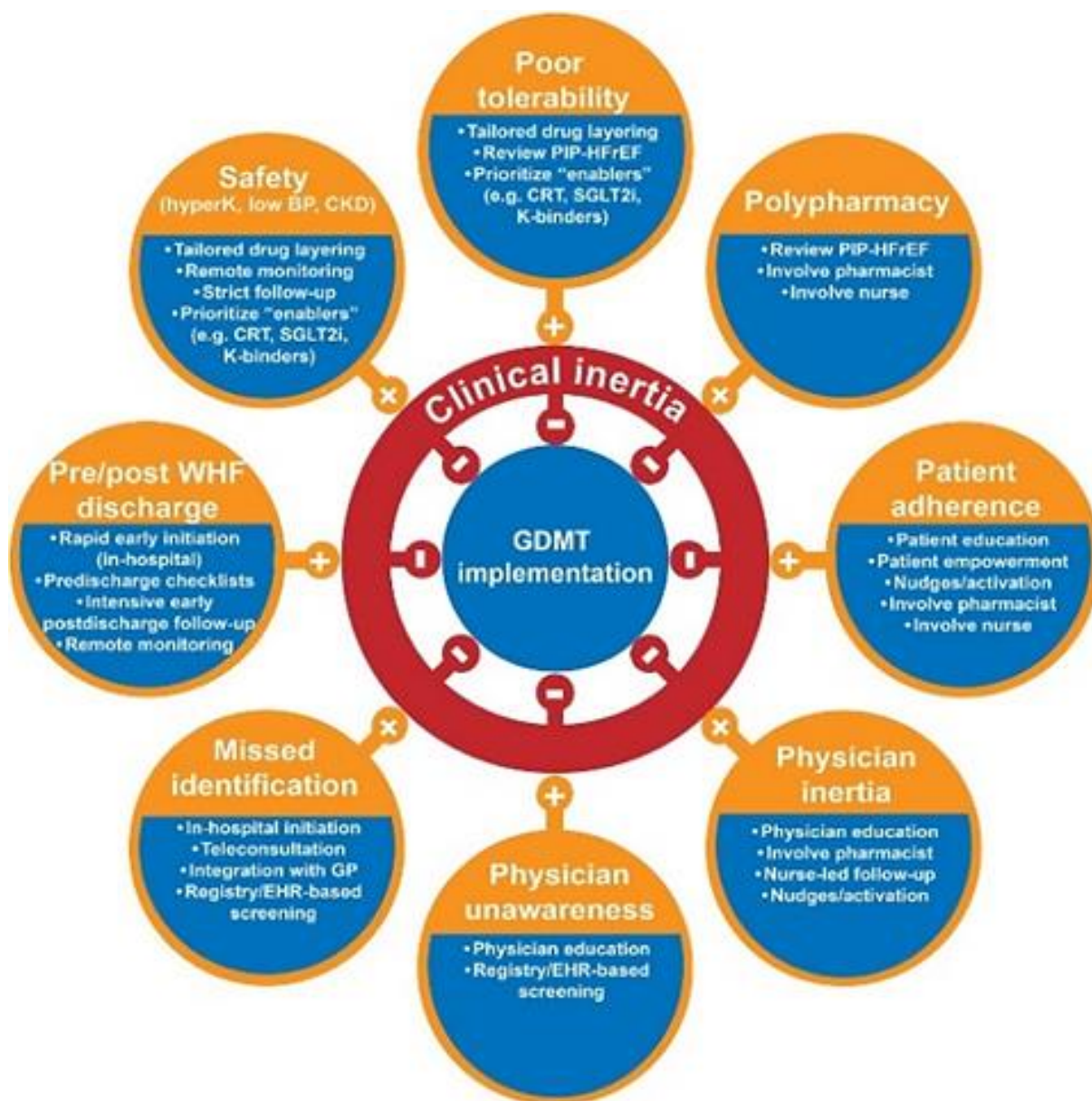
Deze lijst is te kort om de gehele complexiteit van medicatiegebruik bij HFrEF te capteren, maar omschrijft wel de basisprincipes om GDMT zo lang mogelijk en aan zoveel mogelijk HFrEF patiënten aan te blijven bieden. Het probleem hierbij is niet zozeer de niet geheel opgehelderde effecten van GDMT in bepaalde subgroepen, maar eerder de onderbehandeling. Onderbehandeling kan maar voor een beperkt deel worden verklaard door intolerantie, hoge kosten en contra-indicaties; een belangrijk aandeel is veroorzaakt door inadherentie en therapeutische inertie.

Dit probleem wordt expliciet erkend door de ESC die er zelf recent een position paper over heeft uitgewerkt. (Savarese 2024) Ook hier is multidisciplinair teamwerk een onderdeel van de oplossing: coördinerende cardioloog, hartfalenverpleegkundige, huisarts, officina en ziekenhuisapotheker (zie



Figuur 13). Dergelijk team kan dan de gepaste zorg bieden, rekening houdende met de vele zorgtransities waar HFrEF patiënten mee geconfronteerd worden. Apothekers kunnen zo ingeschakeld worden om thuismedicatie te documenteren, adherentie te promoten, neveneffecten te signaleren, patiënten te educeren en medicatie te reviewen (bijv. om de complexiteit te reduceren in geval van polyfarmacie).

Figuur 13. Multidisciplinaire aanpak om inertie te couperen ter promotie van GDMT in HFrEF (Savarese 2024)



Het [recente nationale zorgpad](#) capteert de nood aan dergelijk traject bevattelijk en voorziet praktische instructies. Het valt echter op dat in België de apotheker uit de boot lijkt te vallen in de hartfalenbehandeling. Dat wijst op een zekere opportuniteit, rekening houdende met de nood (aan longitudinale opvolging), de [evidentie](#) (ter ondersteuning van farmaceutische interventies) en de beschikbaarheid (van apothekers).

3. Indien alle vier: snel of traag, apart of tegelijkertijd?

Indien wordt beslist om de 4 GDMT-klassen te introduceren, blijft nog de vraag hoe dit best te bewerkstelligen. Zoals boven aangehaald, is er een zekere sequentie die gedicteerd wordt door hoe de

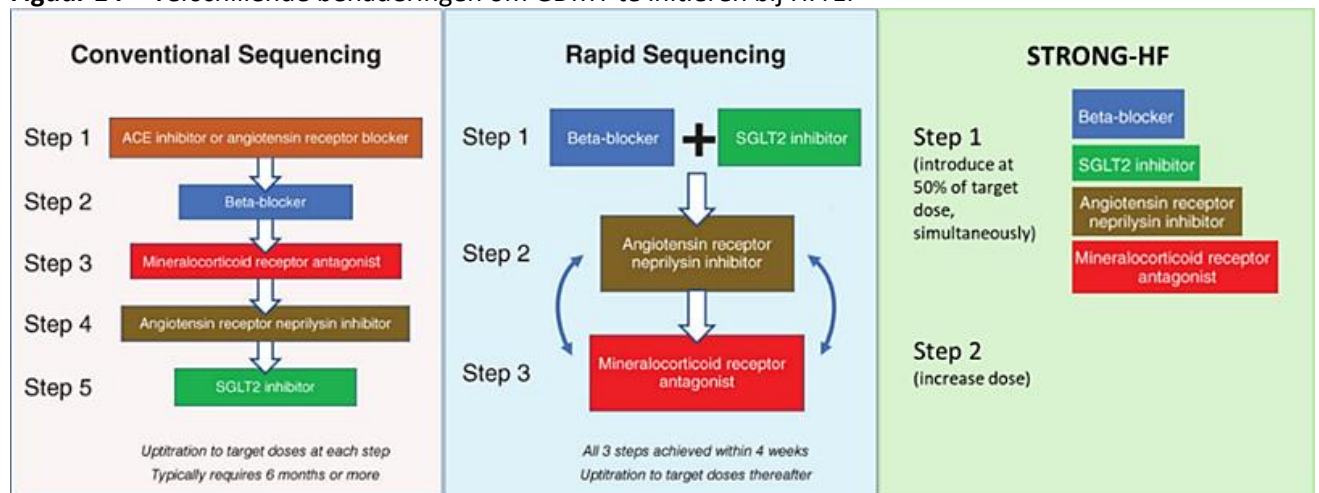


evidentie werd gecollecteerd: ACE-I, dan β -blokkers, MRA en finaal een gliflozine. Deze aanpak is arbitrair en niet geïnformeerd door tolerantie, snelheid van effect of impact op sudden cardiac death. Die conventionele aanpak impliceert bovendien een (te) traag opdrijven van de therapie. Dat is apart als je rekening houdt met de hoge event rate bij HFrEF, zelfs bij zogenaamd 'stabiele' patiënten. In de laatste positieve RCTs was 1-jaar sterfte in de interventie-arm nog altijd hoog (bijv. in [DAPA-HF](#) was dit ~11%). Dat impliceert dat de tijd nodig voor opstart & opdrijven geminimaliseerd zou moeten worden.

Deze snellere aanpak is recent onderzocht in de STRONG-HF trial. (Mebazaa 2022) Van belang, dit is géén primary care study. Patiënten met een acuut hartfalen (AHF) event - waarvoor hospitalisatie - kregen GDMT vóór ontslag en zodra klinisch stabiel. De studie werd uiteindelijk vroegtijdig stopgezet wegens te grote winst t.o.v. usual care.

Waar mogelijk lijkt het dus eerder zinvol om sneller GDMT te introduceren en op te drijven (Figuur 14).

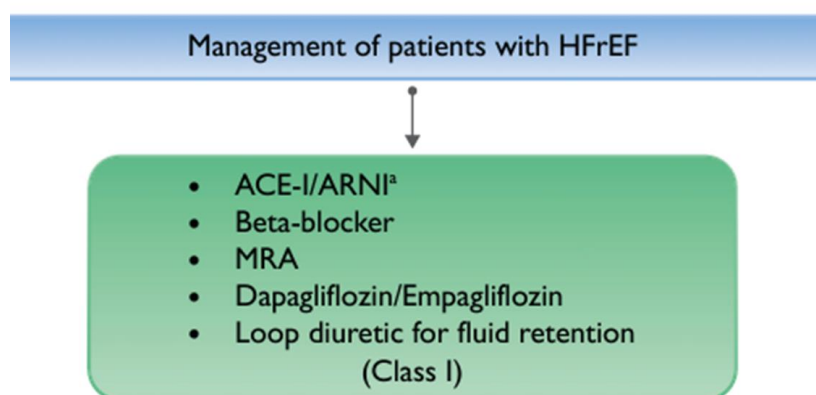
Figuur 14 – Verschillende benaderingen om GDMT te initiëren bij HFrEF



2.2.3. Wat besluit de jury?

Voor patiënten met HFrEF (<40 %) raadt de WOREL-richtlijn de opstart aan van 4 verschillende klassen van geneesmiddelen, alsook de snelle uptitratie ervan (foundational therapy en rapid sequencing).

Figuur 15. Management of patients with HFrEF (ESC 2021 (McDonagh 2021))



Recente studies, zoals de STRONG-HF studie, hebben aangetoond dat de snelle introductie en het snel opdrijven van GDMT zinvol kan zijn. Het is beter om GDMT snel te introduceren en op te drijven om de therapeutische voordelen te maximaliseren.

**Tabel 10.** Start- en streefdosis van de belangrijke hartfalentherapieën (Verbrugge 2024)

Molecule	Startdosis	Optimale dosis	Titratie schema
Angiotensine-converterend enzyme inhibitoren			
Captopril	3x12,5 mg	3x50 mg	3x12,5 – 3x25 – 3x50 mg
Enalapril	2x5 mg	2x20 mg	2x5 – 2x10 – 2x20 mg
Lisinopril	5 mg	40 mg	5 – 10 – 20 – 40 mg
Perindopril	2,5 mg	10 mg	2,5 – 5 – 10 mg
Ramipril	2x1,25 mg	2x5 mg	2x1,25 – 2x2,5 – 2x5 mg
Angiotensine receptor blokkers			
Candesartan	4 mg	32 mg	4 – 8 – 16 – 32 mg
Losartan	50 mg	150 mg	50 – 100 – 150 mg
Valsartan	2x40 mg	2x160 mg	2x40 – 2x80 – 2x160 mg
Angiotensine receptor- neprilysine inhibitor			
Sacubitril-valsartan	2x24/26 mg	2x97/103 mg	2x24/26 – 2x49/51 – 2x97/103 mg
β-blokkers*			
Bisoprolol	1,25-2,5 mg	10 mg	(1,25) – 2,5 – 5 – (7,5) – 10 mg
Carvedilol	2x3,125 mg	2x25 mg	Verdubbel dosis tot target bereikt
Nebivolol	1,25-2,5 mg	10 mg	(1,25) – 2,5 – 5 – (7,5) – 10 mg
Metoprolol	25-50 mg	200 mg	(25) – 50 – 100 – 150 – 200 mg
MRA			
Spironolacton	12,5-25 mg	25 mg	12,5 – 25 mg
Eplerenon	25 mg	50 mg	25 – 50 mg
Finerenone	10-20 mg	20-40 mg	(10) – 20 – 40 mg
SGLT2i			
Dapagliflozine	10 mg	10 mg	N.v.t.
Empagliflozine	10 mg	10 mg	N.v.t.

* β-blokker uptitratie kan gestopt worden indien de rusthartslag <70 /minuut bedraagt

Het wordt aanbevolen om GDMT pragmatisch te introduceren door zoveel mogelijk de klinische evidentie te volgen. De basisconcepten omvatten: (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

- De voorkeur geven aan lagere dosissen van verschillende geneesmiddelen dan een hoge dosis van één geneesmiddel.
- De dosissen progressief en snel introduceren in plaats van langzaam.
- In een multidisciplinair team werken om de tenlasteneming te optimaliseren.

Andere specifieke aandachtspunten: (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

1. Tolerantie voor de behandeling: Niet alle patiënten verdragen de behandelingen op dezelfde manier. Patiënten met symptomatische hypotensie kunnen moeilijkheden hebben met het verdragen van remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS-I) of β-blokkers. Er moet ook rekening gehouden worden met hoest die door ACE-I wordt veroorzaakt.

2. Aanpassing van de behandelingen: Zoals aanbevolen door de European Society of Cardiology (ESC) worden behandelingen aangepast aan het profiel van de patiënt, rekening houdende met de hartslag, de bloeddruk, het hartritme en de nierfunctie.

**Tabel 8.** Grenswaarden om GDMT te starten of om op te rijden

Klasse	Delta serum SCr (%)	Max SCr	Min eGFR	Max K
ACE-I/ARB	<50	<3 mg/dL	>25	<5
ARNi	<50	<2,5 mg/dL	>30	<5
MRA	<50	<2,5 mg/dL	>30	<5
SGLT2i	<50	<2,5 mg/dL	>30	nvt
β -blokkers	Nvt	Nvt	Nvt	nvt

SCr: Serum creatinine, K: Kalium

Tabel 9. Grenswaarden om therapie te pauzeren of te stoppen

Klasse	Delta serum SCr (%)	Max SCr	Min eGFR	Max K	Aanbeveling/suggestie
ACE-I/ARB/ARNi	>100	>3,5 mg/dL	<20	>5,5	Optie tot (tijdelijk) stop ifv kliniek. Probeer eerst andere opties. Rechallenge na 2-4 weken.
MRA	>100	>3,5 mg/dL	<20	>6,0	Optie tot (tijdelijk) stop ifv kliniek. Probeer eerst andere opties. Rechallenge na 2-4 weken.
SGLT2i	>100	>3,5 mg/dL	<20	nvt	
β -blokkers	Nvt	nvt	nvt	nvt	Geen expliciete grenzen

SCr: Serum creatinine, K: Kalium

3. Aanpak van ongewenste effecten: De ongewenste effecten aandachtig in de gaten houden en de dosissen aanpassen of de behandelingen indien nodig tijdelijk onderbreken. Na stabilisatie kan een rechallenge worden overwogen.

4. Onderbehandeling: Onderbehandeling van HFrEF-patiënten is een groot probleem dat vaak eerder kan worden toegeschreven aan inadherentie en therapeutische inertie dan aan intolerantie of contra-indicaties.



2.3. Wat is de respectievelijke rol van de 1^e lijn en 2^e lijn in de opstart en opvolging van een behandeling met SGLT2i (gliflozinen) bij patiënten met een bewaarde ejectiefractie?

2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werden over dit punt geen vragen gesteld aan de bibliografiegroep.

WOREL-richtlijn

Voor patiënten met een EF $\geq$ 40% (HFmrEF/HFpEF)

Aanbeveling

Overweeg bij patiënten met een EF $\geq$ 40% een behandeling met een SGLT2i (*GRADE 2B*).

Toelichting

Er is bewijs dat SGLT-2-inhibitoren een effect hebben op een gecombineerd eindpunt van mortaliteit en hartfalenhospitalisaties bij patiënten met een EF $\geq$ 40%. Dit effect werd vooral geobserveerd m.b.t. de hospitalisaties voor hartfalen (meer dan op mortaliteit). Daarnaast hebben SGLT-2-inhibitoren een nierbeschermend effect. Vanuit gezondheidszorgperspectief moeten echter niet alle patiënten met EF $\geq$ 40 % automatisch naar de cardioloog worden doorverwezen om deze medicatie op te starten. De beslissing hiertoe gebeurt op basis van het klinisch beeld (symptomatologie, comorbiditeiten) en een afweging tussen de voordelen (bijvoorbeeld werkzaamheid) en de nadelen (bijvoorbeeld ongewenste effecten).

SGLT2i kunnen enkel worden opgestart door de cardioloog. Verlenging van de behandeling kan worden aangevraagd door een cardioloog, geriater of andere arts-specialist in de inwendige geneeskunde.

Overwegingen

- Balans voor- en nadelen: Voor SGLT2i compenseren de voordelen de nadelen wel.
- Middelen: er werd een zwakke aanbeveling geformuleerd omdat de opstart van SGLT-2-inhibitoren bij alle patiënten met een EF $\geq$ 40% een belangrijke impact zou kunnen hebben op de beschikbaarheid van cardiologen en de kosten verbonden aan specialistische zorg gezien deze groep patiënten momenteel niet systematisch jaarlijks wordt opgevolgd door een cardioloog. Met de huidige formulering van de aanbeveling wordt er geen grote impact verwacht op middelen.
- Haalbaarheid: het voorschrijven van SGLT-2-inhibitoren gaat niet zonder betrokkenheid van de 2^e lijn (in het kader van de terugbetalingsvoorwaarden en de diagnosestelling).

Besluit : voor de medicamenteuze behandeling van patiënten met HFmrEF en HFpEF werd op basis van bewijs van lage zekerheid een zwakke aanbeveling geformuleerd. De overweging om de patiënt door te verwijzen naar de cardioloog om SGLT2i op te starten, moet gebeuren op basis van de klinische beoordeling en het profiel van de patiënt.



2.3.2. Wat zegt de expert? (Pouleur 2024) (*vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure*) (zie ook [video](#))

2.3.2.1. Opstart van de behandeling

Hartfalen met bewaarde ejectiefractie (HFpEF) is een complexe ziekte die verantwoordelijk is voor meer dan de helft van de ziekenhuisopnames wegens hartfalen en waarvan de ziektelast voortdurend toeneemt. **De prevalentie van HFpEF stijgt, wat een weerspiegeling is van een steeds oudere en comorbide populatie, en wat de behoefte aan meer doeltreffende therapieën versterkt.** Er is nu aanzienlijk bewijs dat SGLT2i een effect hebben op een gecombineerd eindpunt van mortaliteit en ziekenhuisopnames wegens hartfalen bij patiënten met een EF ≥ 40 %. Dit effect werd vooral geobserveerd bij ziekenhuisopnames wegens hartfalen (meer dan bij mortaliteit), maar bij deze oudere patiënten met frailty weten we dat de prognose ook samenhangt met het aantal ziekenhuisopnames en de levenskwaliteit (Lahoz 2020-, Malik 2020, Yang 2024,- Nordaby 2024). Bovendien hebben SGLT2i een nierbeschermend effect.

De WOREL-richtlijn beveelt aan om patiënten bij wie hartfalen wordt vermoed (vooral als ze een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten of risicofactoren hebben) door te verwijzen naar een cardioloog voor een echocardiogram om de diagnose van hartfalen te bevestigen (GRADE 2C) (moet dit bewijsniveau worden versterkt?). Wanneer hartfalen wordt vermoed op basis van symptomen en klinische verschijnselen, is de NT-proBNP-test de beste discriminerende factor om te beslissen of de patiënt moet worden doorverwezen naar een cardioloog. Dit punt lijkt me cruciaal met het oog op een beoordeling van de LVEF, en zodat de patiënt de juiste behandeling kan krijgen.

Volgens de WOREL-richtlijn moet bij patiënten met een EF ≥ 40 % een behandeling met een SGLT2i worden overwogen (**GRADE 2B**). **Gelet op alle gegevens die momenteel beschikbaar zijn (en die worden genoemd in punt 2.1.2.3.) en de goede tolerantie van deze therapeutische klasse, zou dit bewijsniveau hoger moeten zijn. SGLT2i zijn nu de eerste klasse van geneesmiddelen die de cardiovasculaire resultaten bij patiënten met HFpEF verbeteren.**

In de WOREL-richtlijn wordt voorgesteld om patiënten met een EF ≥ 40 % niet automatisch naar een cardioloog door te verwijzen om dit geneesmiddel op te starten (pagina 121 van WOREL-richtlijn) (maar we zullen alleen een idee krijgen van de LVEF als de patiënt een echocardiogram heeft gekregen, en dus door een cardioloog werd gezien). De beslissing hiertoe gebeurt op basis van het klinisch beeld (symptomatologie, comorbiditeiten) en een afweging tussen de voordelen (bijvoorbeeld werkzaamheid) en de nadelen (bijvoorbeeld ongewenste effecten). **Ik denk echter dat het belangrijk is dat patiënten op een bepaald moment naar een cardioloog worden doorverwezen en dat elke patiënt met hartfalen op een bepaald moment door een cardioloog kan worden beoordeeld.** Het gaat hier immers niet enkel om het opstarten van een behandeling, maar ook om het kunnen bieden van **multidisciplinaire zorg** aan de patiënten, wat ook een cruciale rol speelt in de behandeling van deze patiënten om hun prognose te verbeteren. Er is duidelijk aangetoond dat deze behandelingen het aantal ziekenhuisopnames wegens hartfalen, die aanzienlijke kosten inhouden voor het gezondheidszorgbudget, verminderen. We moeten de samenwerking tussen de 1^e en 2^e lijn versterken. Dit mag de opstart van een behandeling echter niet vertragen.

Het effect van SGLT2i 's wordt beschouwd als een klasse-effect en is niet dosisafhankelijk. **De streefdosis bij hartfalen is 10 mg** (empagliflozine, dapagliflozine). SGLT2i kunnen na de opstart van de behandeling een tijdelijke dip geven van de nierfunctie. Het is echter niet nodig om de dosis aan te passen, noch om voor bijzondere opvolging te zorgen. SGLT2i hebben doorgaans een nierbeschermend effect.

Verschillende recente meta-analyses en reviews bevestigen dat de cardioprotectieve voordelen van SGLT2i zich uitstrekken tot de fraile en oudere populatie. Het is belangrijk om de aanbevelingen om **eerder vroeg dan laat te starten met SGLT2i**, kracht bij te zetten. De comorbiditeiten, handicap, frailty, levensverwachting, voorkeuren van de patiënt en therapeutische doelstellingen moeten echter



allemaal in aanmerking worden genomen bij de opstelling van het behandlingsplan voor de betrokken populatie, en een multidisciplinaire aanpak is interessant (samenwerking 1e en 2e lijn).

Empagliflozine en dapagliflozine worden momenteel terugbetaald voor patiënten met HFpEF. Patiënten met diabetes type 1 zijn uitgesloten.

2.3.2.2. Opvolging van de behandeling

De 1e en 2e lijn moeten samen instaan voor de opvolging van de behandeling.

De trajecten van fraile ouderen, met of zonder diabetes type 2, vereisen multidisciplinaire behandeltrajecten met een geïntegreerde aanpak van de eerstelijnszorg, diabetologen, cardiovasculaire specialisten, nefrologen, verpleegkundigen en apothekers, om de vermindering van de metabole, cardiovasculaire en nierrisico's bij hun gezamenlijke patiënten te optimaliseren. Bovendien is het waarschijnlijk dat de behandelingsstrategie binnen de populatie meer individualisering vereist om rekening te houden met de aanwezigheid van comorbiditeiten, een handicap, frailty en de geschatte levensverwachting, evenals de voorkeuren en therapeutische doelstellingen van het individu.

Wegens de diuretische werking van SGLT2i kunnen deze gepaard gaan met volumeverlies, vooral bij personen met een hoog glucosegehalte in de bloedsomloop. De impact van dit fenomeen kan meer uitgesproken zijn bij ouderen wegens de toename van de comorbiditeiten, het gebruik van andere hypotensieve geneesmiddelen, veranderde vasculaire homeostatische mechanismen, een veranderde dorstrespons en wijzigingen in de water- en natriumbalans die optreden bij het ouder worden. Bij het meten van de bloeddruk moeten posturale vallen worden onderzocht, en indien deze aanwezig zijn, moet de behandeling worden aangepast. **Als het de bedoeling is om de therapieën te intensiveren, moet er prioriteit worden gegeven aan de stopzetting van de diuretica.** (NICE 2023) Naast het verminderen van het risico op orthostatische hypotensie, heeft de afbouw van diuretica als bijkomend mogelijk voordeel het verminderen van elektrolytenstoornissen zoals hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypercalciëmie, die kunnen leiden tot aanzienlijke morbiditeit en kosten bij ouderen, vooral met betrekking tot de ziekenhuisopname en de verblijfsduur.

De incidentie van DKA bij klinische proeven met SGLT2i bij diabetes type 2 was laag en leek niet toe te nemen met de leeftijd.

2.3.3. Wat besluit de jury?

Op basis van het advies van de expert zijn voor de opstart en follow-up van een behandeling met SGLT2i bij patiënten met een bewaarde ejectiefractie (HFpEF) de respectieve rollen van de 1^e en 2^e lijn als volgt (*Expert advies/Expert opinion, sterke aanbeveling*):

Opstart van de behandeling

1. Rol van de 1e lijn (huisartsen):

- **Identificatie en initiële evaluatie:** De huisartsen identificeren patiënten met symptomen van hartfalen en voeren een initiële evaluatie uit, inclusief NT-proBNP om een onderscheid te maken tussen gevallen die moeten worden doorverwezen.
Opmerking van de jury: De jury raadt de terugbetaling van die test aan.²
- **Initieel voorschrift:** De beslissing moet worden genomen op basis van de klinische tabel (symptomatologie, comorbiditeiten) en van het evenwicht tussen de voordelen (bijvoorbeeld werkzaamheid) en de nadelen (bijvoorbeeld ongewenste effecten). De jury merkt op dat WOREL het volgende aanbeveelt: "in termen van

² Al aanbevolen door de jury van de consensusvergadering van 27.11.2008: Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij hartfalen in de ambulante behandeling



gezondheidszorg moeten niet alle patiënten met een EF $\geq$ 40 % automatisch naar een cardioloog worden doorverwezen om dit geneesmiddel te introduceren".

Aangezien het voor een huisarts niet mogelijk is om de ejectiefractie (EF) te beoordelen, suggereert de jury dat in gevallen van een sterke klinische verdenking van hartfalen, al een behandeling met een SGLT2i kan worden gestart als onderdeel van eerstelijnszorg, op voorwaarde dat de patiënt vervolgens wordt **geëvalueerd door een cardioloog, niet alleen om de EF te bepalen en de diagnose te bevestigen**, maar ook om hem een **multidisciplinaire tenlasteneming** te bieden, wat een essentiële rol speelt in het verbeteren van de prognose van de patiënt. Dit mag de opstart van een behandeling echter niet vertragen. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*) Het voorschrijven van SGLT2i vereist de betrokkenheid van de 2^e lijn in het kader van de terugbetalingsvoorwaarden.

2. Rol van de 2^e lijn (cardiologen):

- **Bevestiging van de diagnose:** Cardiologen bevestigen de diagnose van hartfalen met echocardiografie.
- **Grondige evaluatie:** Cardiologen evalueren de linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) en bepalen de geschiktheid van de behandeling met SGLT2i.
- **Multidisciplinaire tenlasteneming:** Cardiologen spelen een sleutelrol in de coördinatie van de multidisciplinaire tenlasteneming, met inbegrip van eerstelijnszorg, apothekers en andere betrokken specialisten.

Follow-up van de behandeling

1. Rol van de 1^e lijn:

- **Regelmatige follow-up:** Huisartsen staan in voor de regelmatige follow-up van de patiënten, zien toe op eventuele ongewenste effecten en passen de behandelingen indien nodig aan.
- **Beheer van comorbiditeiten:** Ze beheren comorbiditeiten en interacties van geneesmiddelen, in het bijzonder bij oudere en kwetsbare patiënten.

2. Rol van de 2^e lijn:

- **Gespecialiseerde follow-up:** Cardiologen volgen patiënten op om de werkzaamheid van de behandeling te evalueren en indien nodig de dosissen aan te passen.
- **Zorgcoördinatie:** De huisarts en de cardioloog coördineren in overleg de zorg met andere specialisten om het verkleinen van metabole en cardiovasculaire risico's en risico's voor de nieren te optimaliseren (endocrinoloog, nefroloog ...).

Een nauwe samenwerking tussen de 1^e en de 2^e lijn is essentieel voor de doeltreffende opstart en follow-up van SGLT2i bij patiënten met HFpEF.

De hartfalenverpleegkundige is een essentiële schakel in deze samenwerking.



2.4. Wat is de respectievelijke rol van de 1^e en 2^e lijn in de uptitratie van de onderhoudsmedicatie na ziekenhuisopname?

2.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werden over dit punt geen vragen gesteld aan de bibliografiegroep.

2.4.2. Wat zeggen de experten? (zie ook [video](#))

2.4.2.1. Derthoo (Derthoo 2024) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

2.4.2.1.1. Titratie van de farmacologische behandeling bij hartfalen (Flowchart 1)

Titratie van de farmacologische behandeling is een continu proces. Dit moet gebeuren, zowel over een termijn van weken na de diagnose of na een hospitalisatie, als over een lange termijn volgens de evolutie van de toestand van de patiënt.

De titratie van de hartfalenterapie gebeurt op basis van deze parameters:

- Klinisch onderzoek: Is er vochtretentie?
- Bloeddruk: Is er symptomatische hypotensie of een bloeddruk < 90 mmHg?
- Hartfrequentie.
- Nierfunctie.
- Ionogram: kalium en natrium.

Als een van deze parameters significant afwijkt moet therapie afgebouwd worden (bij dehydratie, hypotensie, nierinsufficiëntie) of verhoogd worden (bij hartdecompensatie, hypertensie, tachycardie): zie Tabel 11.

Als deze parameters stabiel zijn, moet de volgende sequens gevolgd worden (zie Flowchart 1):

- Kunnen de diuretica verminderd worden?
- Is uptitratie nodig (bij HFrEF, eventueel bij HFmrEF)? Krijgt de patiënt de streefdosis?
- Is uptitratie mogelijk volgens de bloeddruk, de hartfrequentie en de nierfunctie?

In kader van het zorgpad hartfalen werden flowcharts gemaakt voor de titratie van:

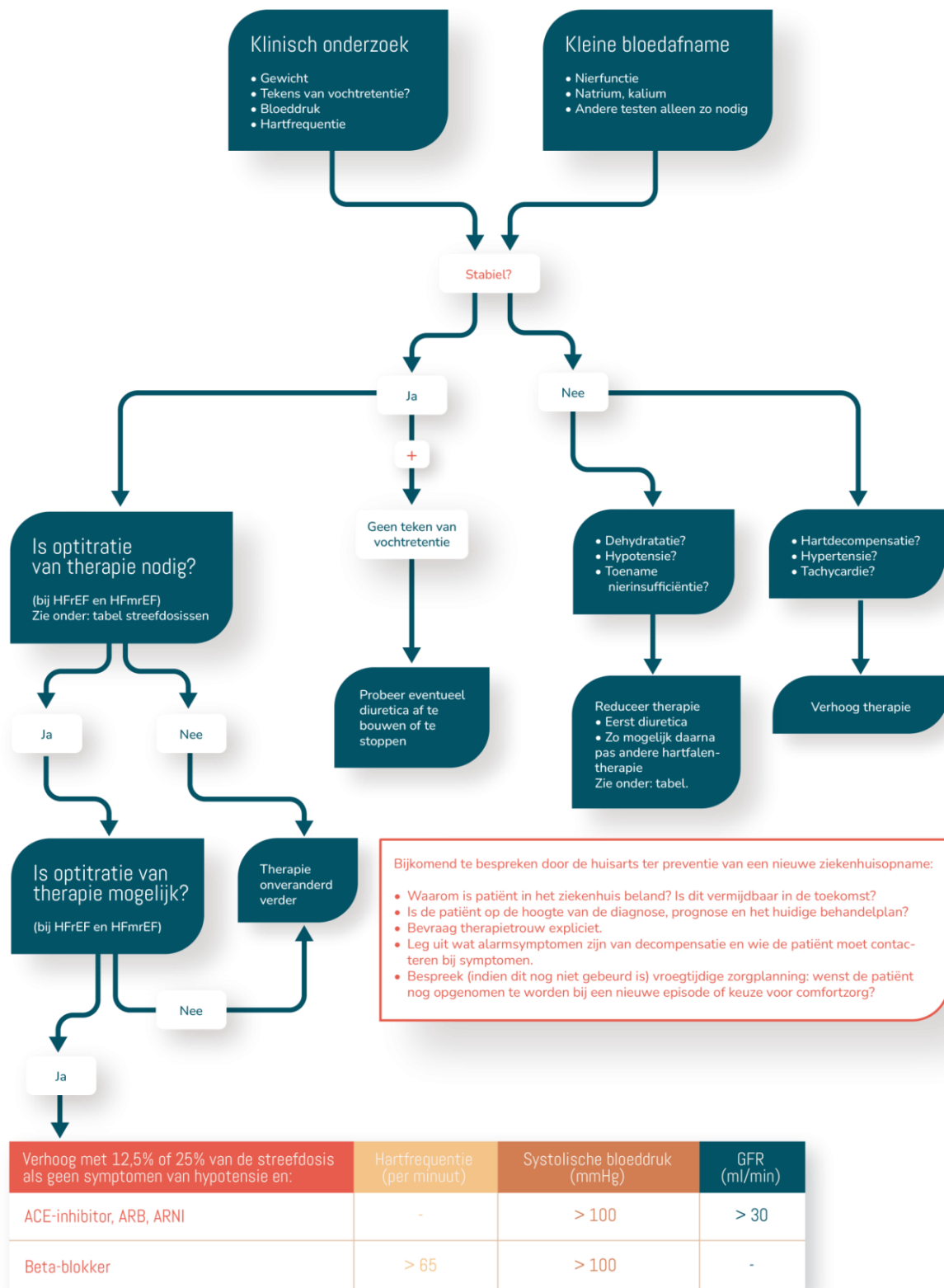
- Diuretica: zie Flowchart 2.
- ACE-inhibitoren, sartanen (ARB) en ARNi: zie Flowchart 3.
- β -blokkers: zie Flowchart 4.

**Tabel 11.** Wanneer wel en wanneer geen reductie van de hartfalentherapie bij HFrEF en HFmrEF? (www.zorgpadhartfalen.be)

Wanneer moet de chronische medicamenteuze behandeling gereduceerd worden bij HFrEF en HFmrEF?		Geen dosisvermindering	Reduceer 50% (of stop als maar inname van lage dosis)	Stop
ACE-inhibitor, ARB, ARNI	Bloeddruk	> 90-95 mmHg	< 90-95 mmHg	< 85 mmHg
	Symptomen van hypotensie	geen	ja	ja
	Creatinineklaring (GFR)	> 30 ml/min	20-30 ml/min	< 15-20 ml/min
Beta-blokker	Bloeddruk	> 90-95 mmHg	< 90-95 mmHg	< 85 mmHg
	Hartfrequentie	> 50/min	< 50/ min	< 40/min
	Symptomen van hypotensie	geen	ja	ja
MRA	Bloeddruk	> 100 mmHg	< 90-95 mmHg	< 85 mmHg
	Creatinineklaring (GFR)	> 30 ml/min	20-30 ml/min	< 20 ml/min
	Kalium	< 5,5 mmol/l	5,5 – 6,0 mmol/l	> 6,0 mmol/l
SGLT2-inhibitor	Creatinineklaring (GFR)	> 15-20 ml/min		< 15-20 ml/min

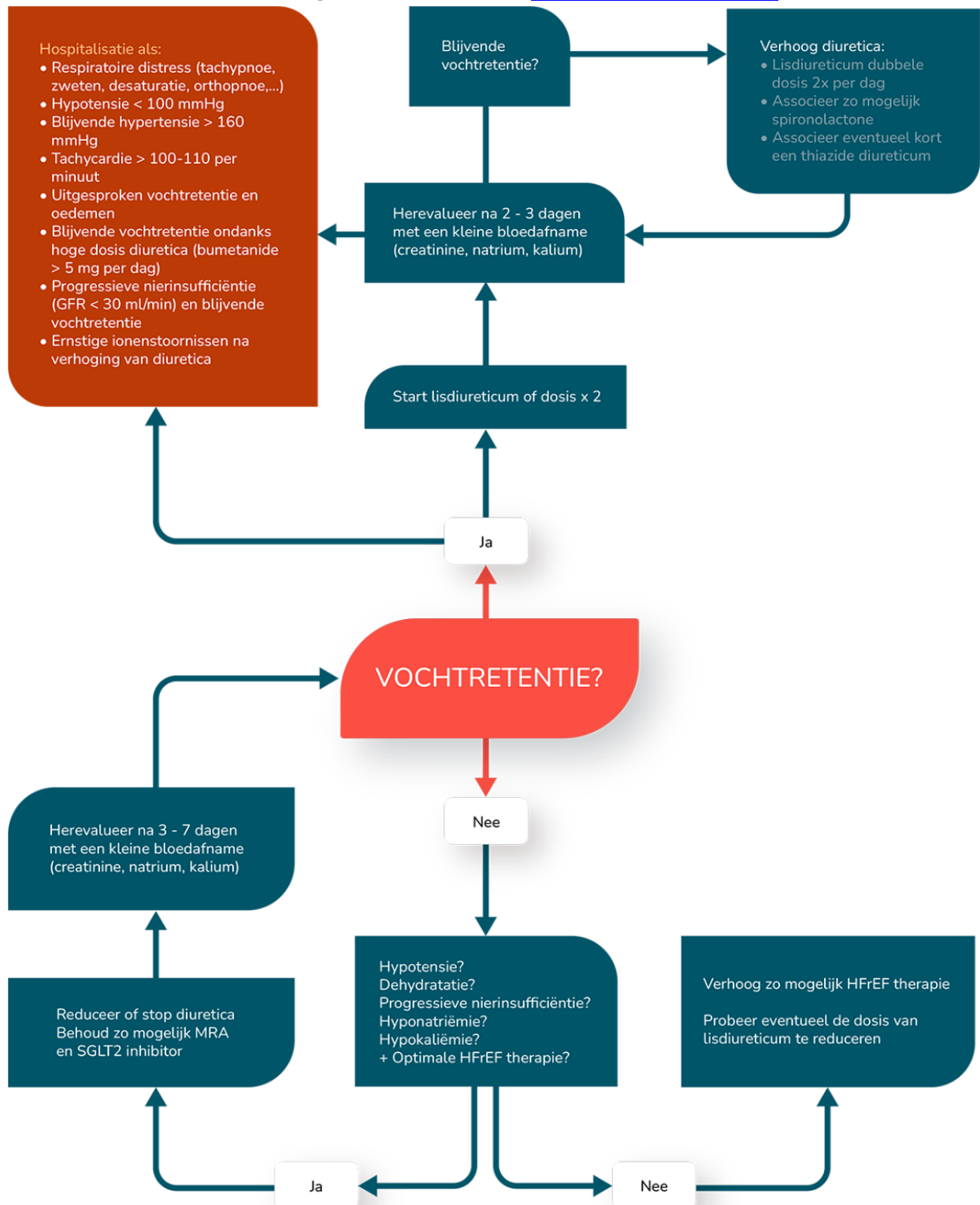


Flowchart 1. Flowchart voor de titratie van de farmacologische hartfalentherapie. (www.zorgpadhartfalen.be)

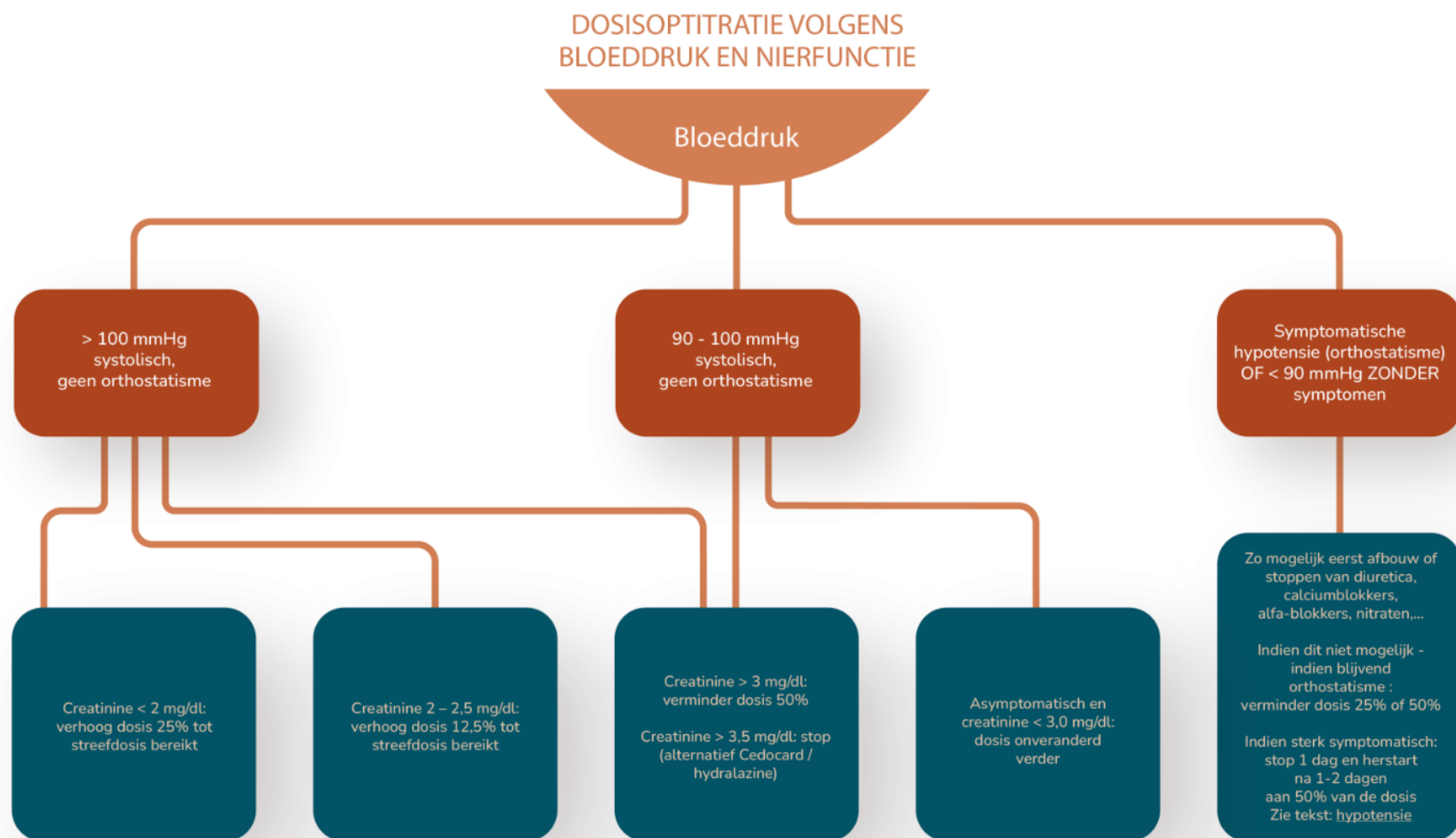




Flowchart 2. Flowchart voor het gebruik van diuretica. (www.zorgpadhartfalen.be)

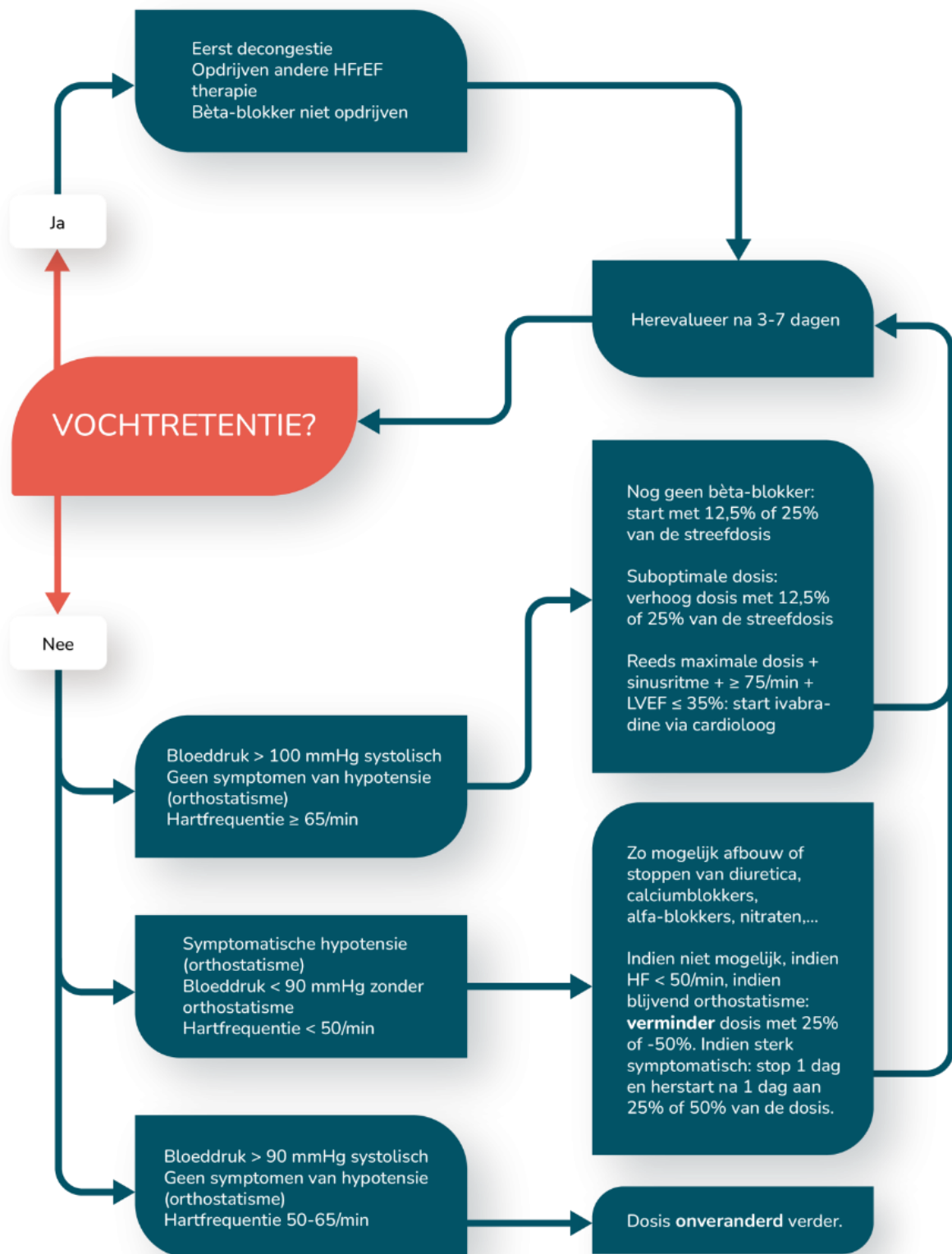


Flowchart 3. Flowchart voor het gebruik van ACE-inhibitoren, sartanen en ARNi. (www.zorgpadhartfalen.be)





Flowchart 4. Flowchart voor het gebruik van β -blokkers (www.zorgpadhartfalen.be)





2.4.2.1.2. Opvolging na een ziekenhuisopname: de transitiefase

De periode van de eerste maand na een hospitalisatie omwille van hartdecompensatie wordt de **transitiefase** genoemd. Tijdens deze overgangsfase van het ziekenhuis naar de thuissituatie is er nog een verhoogd risico op diverse problemen met eventueel heropname en/of zelfs mortaliteit. Daarom wordt soms ook over de **kwetsbare fase** gesproken. Mogelijke oorzaken van heropname of mortaliteit kort na een hospitalisatie zijn:

- Terug toenemende hartdecompensatie door suboptimale therapie bij ontslag:
 - Onvoldoende ontwatering en dus blijvende vochtretentie.
 - Suboptimale hartfalentherapie (geen of te lage dosis hartfalentherapie).
- Nieuwe hartdecompensatie door onvoldoende educatie en patiënt-gerelateerde fouten:
 - Slechte compliance bij thuiskomst: niet nemen of foutief nemen van de voorgeschreven medicatie, geen voorschriften, ...
 - Dieetfouten: thuis veel meer zout / vochtinname in vergelijking met de inname in het ziekenhuis.
 - Onvoldoende omkadering en mantelzorg.
- Nieuwe hartdecompensatie door niet-geïdentificeerde triggers of progressief hartfalen.
- Te hoge dosis diuretica of andere hartfalentherapie met evolutie naar dehydratie, hypotensie, bradycardie, nierinsufficiëntie, ionenstoornissen, ...
- Andere cardiale problemen, niet gerelateerd aan hartfalen (acuut coronair syndroom, ritmestoornissen, ...) of andere niet-cardiale problemen (infecties, bloedingen, vallen (al of niet zonder fracturen), moeilijke thuissituatie, ...).

Een deel van deze problemen kunnen voorkomen worden door regelmatige controles en adequate titratie van de therapie. Tijdens deze transitiefase moet een patiënt dus intensief opgevolgd worden om:

- Euvolemie te behouden door titratie van de diuretica met nastreven van de laagste dosis waarmee het streefgewicht behouden blijft.
- Progressieve hypotensie, nierinsufficiëntie, ionenstoornissen te vermijden door titratie de therapie.
- De hartfalentherapie bij HFrEF (en eventueel ook bij HFmrEF) zo snel mogelijk op te titreren naar de aanbevolen streefdosis of de maximaal getolereerde dosis met een bloeddruk > 90 mmHg, zonder duizeligheidsklachten en een hartfrequentie in rust rond 60 per minuut.

De ESC-guidelines bevelen al langer een klinische herevaluatie aan 1-2 weken na ontslag uit het ziekenhuis. De 2023 update van de ESC guidelines beveelt een intensieve opstart en uptitratie van de GMDT tijdens een hospitalisatie en de eerste 6 weken nadien, met intensieve opvolging door frequentie klinische herevaluaties. Dat een dergelijke strategie de prognose verbetert, werd aangetoond in de STRONG-HF studie (Mebazaa 2022).

2.4.2.1.3. STRONG-HF studie

In de STRONG-HF studie (Mebazaa 2022) werden patiënten na een hospitalisatie omwille van hartfalen ofwel intensief ofwel standaard opgevolgd. In de groep met intensieve opvolging werden patiënten terug gezien 1, 2, 3 en 6 weken na ontslag. Telkens werd bij deze patiënten geprobeerd de therapie op te titreren naar de streefdosis of de maximaal getolereerde dosis van ACE-inhibitoren/ sartanen/ARNi, β -blokkers, aldosteron-blokkers, vooral bij HFrEF patiënten. Na 90 dagen bereikten significant meer patiënten in deze groep de aanbevolen streefdosis van deze geneesmiddelen (respectievelijk bij 55%, 49% en 84% in tegenstelling tot maar 2%, 4% en 46% in groep patiënten met de standaardopvolging). Dit resulteerde in de intensief opgevolgde groep in een significant lagere bloeddruk, lagere NYHA-klasse, een betere levenskwaliteit en een lager NT-pro-BNP. Na 180 dagen was er een significante reductie van het primair eindpunt (hospitalisaties omwille van hartfalen of all-cause mortaliteit). Dit



eindpunt trad op bij 15,2% van de patiënten in de intensief opgevolgde groep tegenover bij 23,3% in de standaard opgevolgde groep (relatieve risico reductie van 44%, number needed to treat (NNT): 12, $p = 0,0021$). Er was hoofdzakelijk een reductie van nieuwe hospitalisaties omwille van hartfalen, maar ook een lichte reductie van de mortaliteit. De STRONG-HF studie toont het belang aan van intensieve opvolging hartfalenpatiënten, samen met intensieve uptitratie van de hartfalengeneesmiddelen met nastreven van de aanbevolen streefdosissen. De prognose van de patiënten wordt verbeterd door intensieve opvolging en titratie naar de maximaal getolereerde therapie, hoewel in beide groepen dezelfde geneesmiddelen gebruikt werden. Na de STRONG-HF studie werden de ESC-guidelines in 2023 aangepast en moet er na een hospitalisatie omwille van hartdecompensatie in de eerste weken een intensieve follow-up voorzien

De rol van de 1^e en 2^e lijn geneeskunde: Wie ziet de patiënt en wanneer?

De ESC-richtlijnen spreken zich niet uit over wie de patiënt wanneer moet zijn. De huisarts of de cardioloog? Er bestaan hierover ook geen specifieke studies. De huisarts zou ook een rol moeten spelen in de uptitratie van de HFrEF-therapie na meer sensibilisering en educatie.

Een intensieve opvolging van al deze hartfalenpatiënten zoals in de STRONG-HF studie is organisatorisch voor veel diensten cardiologie moeilijk haalbaar door een tekort aan capaciteit van consultaties. Om deze intensieve, frequente opvolging in de praktijk te brengen, zullen er in de toekomst reorganisaties moeten worden gedaan met onder andere specifieke consultatiemomenten voor deze patiënten, de uitbouw van hartfalenklinieken met hartfalenverpleegkundigen en een goede samenwerking met de huisarts.

Het zorgpad stelt een gecombineerde en meer flexibele opvolging voor bij zowel de cardioloog als de huisarts volgens het profiel van de patiënt (Tabel 12 en Flowchart 5). De timing van de consultatie en bij wie deze wordt gepland, wordt bepaald door het profiel van de patiënt: type hartfalen, ernst van het hartfalen, bloeddruk, hartfrequentie, nierfunctie, onderhoudsdosis diuretica, de reeds ingestelde hartfalentherapie en het ziekte-inzicht. Hoe lager het risico op klinische problemen (groene kolom), hoe meer de patiënt door de huisarts kan opgevolgd worden met maar na 1 maand een controle bij de cardioloog. Hoe hoger het risico (rode kolom), hoe complexer en moeilijker de therapeutische beslissingen, hoe sneller de patiënt terug gezien moet worden bij de cardioloog, best al na 1-2 weken. Bij een gunstige klinische evolutie met stabilisatie en bij een zo optimaal mogelijke behandeling kan meer tijd tussen twee controles gelaten worden. Hoe precairder de toestand van de patiënt, hoe vaker deze best terug gezien wordt om nieuwe problemen tijdig te detecteren en de behandeling tijdig bij te sturen om hospitalisaties te vermijden. Over deze opvolging op basis van het klinisch risicoprofiel bestaan er echter geen wetenschappelijke studies. Dit voorgestelde beleid is daarom gebaseerd op ervaring in de praktijk en expert consensus.

De hartfalenverpleegkundige speelt ook een belangrijke rol. Deze kan de patiënt een paar dagen na ontslag thuis opbellen voor een herevaluatie van symptomen, gewicht, bloeddruk en al of niet aanwezig zijn van symptomen van hypotensie (orthostatisme, hartfrequentie), de compliantie (correcte inname van de medicatie, het naleven van relatieve zout- en vochtbeperking) en om de patiënt eraan te herinneren zich 1 week na ontslag te laten controleren bij de huisarts of de cardioloog met ook de vraag voor een kleine bloedcontrole (nierfunctie en ionogram). Daarna kan de hartfalenverpleegkundige op indicatie de patiënt verder telefonisch opvolgen. Bij problemen of vragen kan de patiënt de hartfalenverpleegkundige telefonisch raadplegen voor overleg, advies, aanpassing van de medicatie en/of plannen van een vervroegde consultatie. De hartfalenverpleegkundige kan geselecteerde patiënten ook volgen via telemonitoring. In de praktijk is er een grote variatie tussen ziekenhuizen in het inzetten van hartfalenverpleegkundigen, vooral omdat financiering door de overheid ontbreekt.

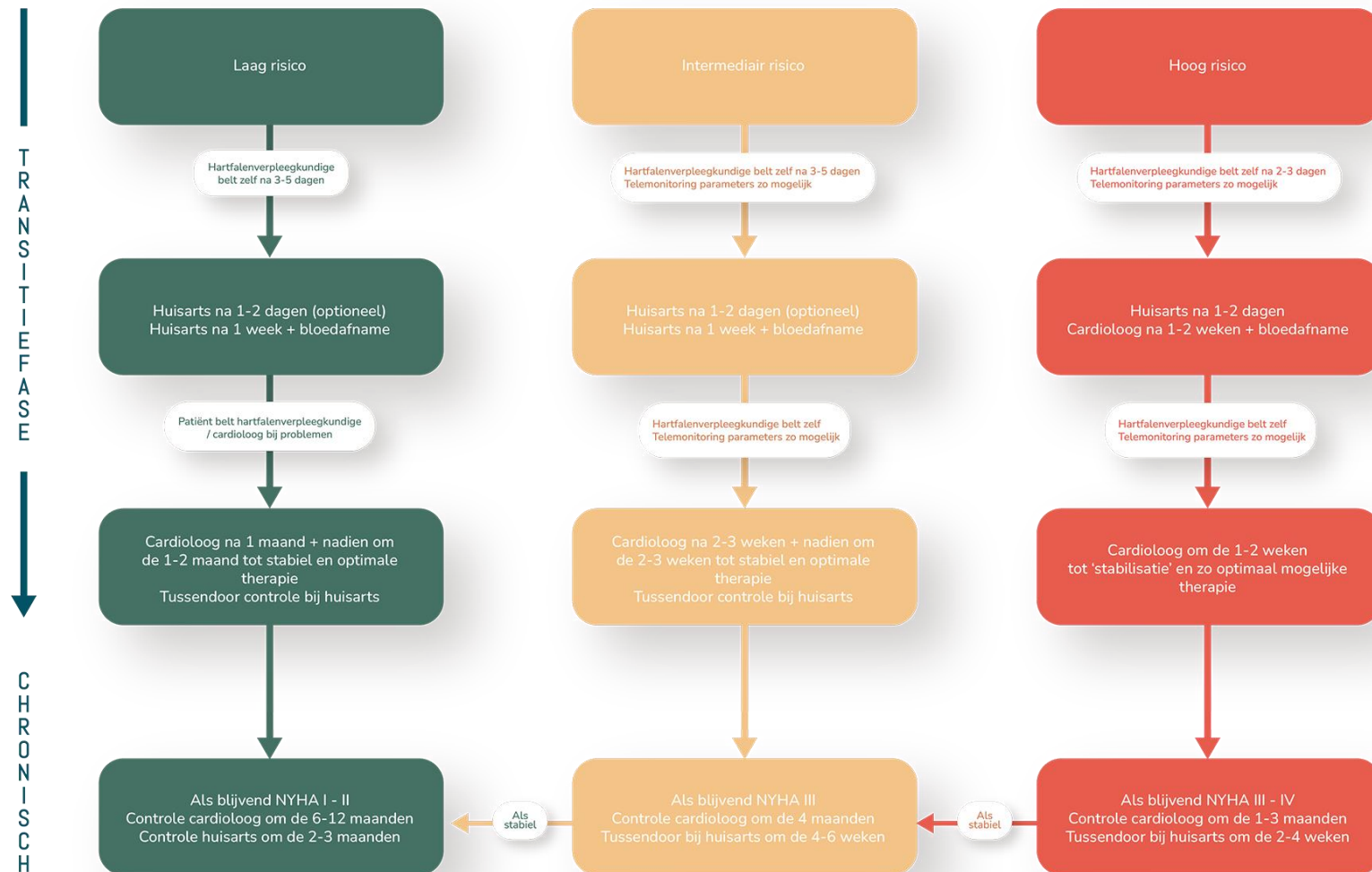


Tabel 12. Risicofactoren voor klinische problemen: laag, intermediair of hoog risico. (www.zorgpadhartfalen.be)

Risico op klinische problemen	Laag	Intermediair	Hoog
Type hartfalen	HFpEF	Gekend HFrEF	Nieuwe diagnose HFrEF
Bloeddruk (systolisch, mmHg)	> 110	100 – 110	< 100
Hartfrequentie (/min)	< 70	70-80	> 80
Recompensatie	Vlot	Relatief vlot	Moeizaam
Nodige onderhoudsdosis diuretica	Laag	Normaal	Hoog
Blijvende vochtretentie	Nee	licht	ja
Creatinineklaring (ml/min)	> 40	30-40	< 30
Hartfalen therapie (% aanbevolen streefdosis)	Goed ($\geq 75\%$)	Redelijk (50%)	Laag (< 50%)
Compliance en ziekte-inzicht	Goed	Dubieus	Laag



Flowchart 5. Flowchart voor de opvolging in de transitiefase en in de chronische setting bij de huisarts en de cardioloog op basis van het risicoprofiel van een patiënt. (www.zorgpadhartfalen.be)





2.4.2.1.4. Euvolemie behouden

De eerste belangrijke stap bij de behandeling van hartfalen is zorgen dat er geen vochtretentie of congestie meer is, zonder ondervulling of dehydratatie (euvolemie). Bij tekens van vochtretentie is er een indicatie voor een lisdiureticum. Het streefgewicht is het gewicht waarbij er euvolemie is. Het gewicht van de patiënt moet rond dit streefgewicht schommelen. Dit streefgewicht kan echter veranderen over de tijd en moet regelmatig gecontroleerd en zo nodig bijgesteld worden. Het streefgewicht kan namelijk stijgen of dalen door gewichtsveranderingen, zonder vochtretentie of dehydratatie, door een veranderd eetpatroon en andere comorbiditeiten. Het streefgewicht wordt best bepaald door de behandelende cardioloog, zo nodig met de hulp van een echocardiografie om de vullingsstatus beter in te schatten.

Huisartsen, maar ook andere artsen (geriaters, nefrologen, pneumologen) en zelfs de patiënten spelen ook een belangrijke rol in de opvolging en aanpassing van de dosis van diuretica. De optimale dosis van diuretica is dynamisch in de tijd en moet aangepast worden aan de klinische evolutie. Er moet steeds gestreefd worden naar de laagst mogelijke effectieve dosis, waarbij er stabiel gewicht en euvolemie wordt behouden. Diuretica zijn geen noodzakelijke behandeling bij hartfalen. Bij sommige patiënten kan het lisdiureticum gestopt worden na het bekomen van euvolemie en optimale hartfalentherapie. Deze patiënten kunnen zo nodig af en toe een of een paar dagen een diureticum bijnemen om het lichaamsgewicht op het streefgewicht te houden. De te hoge onderhoudsdosis diuretica veroorzaakt hypotensie, nierinsufficiëntie en ionenstoornissen. Hierdoor kan de uptitratie van HFrEF behandelingen moeizamer verlopen (zie 2.4.2.1.5.1.). De dosis diuretica moet verhoogd worden bij een snel oplopend gewicht (> 2-3 kg op 2-3 dagen) mét ook toenemende dyspnoe en/of tekens van vochtretentie.

2.4.2.1.5. Het ziekteverloop en de prognose verbeteren: disease-modifying therapy en guideline-directed medical therapy (GDMT)

Verschillende klassen geneesmiddelen hebben aangetoond bij hartfalen de ziekteprogressie af te remmen, de levenskwaliteit en de prognose te verbeteren (minder hospitalisaties en een langere levensverwachting): disease-modifying therapy. Het gebruik van deze geneesmiddelen wordt dan ook sterk aanbevolen in de internationale richtlijnen, onder andere in de guidelines van het de ESC (European Society of Cardiology) (McDonagh 2021, McDonagh 2023): guideline-directed medical therapy (GDMT). Het al dan niet nuttig zijn van deze geneesmiddelen hangt echter af van het onderliggend type hartfalen op basis van de LVEF (linker ventrikel ejectie fractie) en van de oorzaak van het hartfalen. Zie ook Tabel 13, Tabel 14, Tabel 15.

2.4.2.1.5.1. HFrEF: hartfalen met gereduceerde LVEF (heart failure with reduced LV ejection fraction), LVEF ≤ 40%

Aanbevolen behandelingen en specifieke aandachtspunten

De 4 pilaren van HFrEF-therapie zijn *(klasse I aanbeveling)*:

1. ACE-inhibitoren, sartanen of ARNi
 - Als NYHA I tot IV.
 - Bij intolerantie omwille van hoest over te schakelen naar een sartaan.
 - Over te schakelen naar een ARNi (angiotensine II-receptor neprilysine inhibitor, sacubitril-valsartan) indien blijvend NYHA II-IV en een LVEF ≤ 40%.
 - Altijd op te titreren naar de streefdosis of de maximaal getolereerde dosis. De streefdosis is de dosis waarmee de klinische benefit werd aangetoond in vroegere klinische studies.
2. β-blokkers
 - Als NYHA I tot IV.



- Bisoprolol, carvedilol, metoprolol-succinaat, nebivolol.
 - Altijd op te titreren naar de streefdosis of maximaal getolereerde dosis tot een hartfrequentie in rust van circa 60/minuut. De streefdosis is de dosis waarmee de klinische benefit werd aangetoond in vroegere klinische studies.
3. Mineralocorticoïd receptor antagonist (MRA), aldosteron-blokkers (spironolacton)
- Als NYHA II tot IV.
 - Bij intolerantie omwille van gynaecomastie bij mannen over te schakelen naar eplerenon.
 - Doel: 25-50 mg per dag.
4. SGLT2i
- Als NYHA II tot IV.
 - Als geen type I diabetes mellitus en GFR > 20 mL/minuut.
 - Geen titratie nodig: 10 mg per dag.

Tabel 13. De guideline-directed medical therapy (GDMT) bij HFrEF, HFmrEF, HFpEF. (McDonagh 2021, McDonagh 2023)

Diuretica alleen indien nodig bij vochtretentie + streven naar de laagst effectieve dosis			
	HFrEF LVEF ≤ 40%	HFmrEF LVEF 41-49%	HFpEF LVEF ≥ 50%
1. ACE-inhibitor	Altijd geïndiceerd (I) Sartaan bij intolerantie (hoest) ARNI bij blijvend NYHA II+ en LVEF ≤ 40%	Te overwegen (IIb)	Niet geïndiceerd
2. β-blokker	Altijd geïndiceerd (I)	Te overwegen (IIb)	Niet geïndiceerd
3. MRA	Altijd geïndiceerd (I)	Te overwegen (IIb)	Niet geïndiceerd
4. SGLT2i	Altijd geïndiceerd (I)	Altijd geïndiceerd (I)	Altijd geïndiceerd

Tabel 14. Vergelijking van de doelstellingen en de geïndiceerde therapie bij HFrEF versus HFpEF. (www.zorgpadhartfalen.be)

	HFrEF		HFpEF	
Doelstellingen				
Gewicht	stabiel met euvolemie		stabiel met euvolemie	
Bloeddruk	laagste bloeddruk zonder symptomen, > 90/60 mmHg		normotensie : 120-130/80 mmHg	
Hartfrequentie	sinusritme: 55-65/min VKF: < 70-90/min		sinusritme : / VKF: < 90-110/min	
Welke therapie?	Geïndiceerd?	Titratie?	Geïndiceerd?	Titratie?
Diureticum	indien vochtretentie	ja (volgens kliniek, gewicht, nierfunctie)	indien vochtretentie	ja (volgens kliniek, gewicht, nierfunctie)
ACEi / ARB / ARNI	ja	ja, naar maximaal getolereerde dosis of streefdosis	neen, alleen indien arteriële hypertensie (NIET: ARNI)	neen normotensie nastreven
Beta-blokker	ja	ja, naar maximaal getolereerde dosis of streefdosis	neen, alleen indien arteriële hypertensie en/of VKF met tachycardie	neen
MRA	ja	ja, 25 of 50 mg per dag	te overwegen	neen
SGLT2-inhibitor	ja	neen - altijd 10 mg per dag	ja	neen - altijd 10 mg per dag

**Tabel 15.** Overzicht van de streefdosis van de farmacologische behandelingen bij HFrEF. (McDonagh 2021, McDonagh 2023, www.zorgpadhartfalen.be)

stofnaam	merknaam	startdosis			streefdosis
ACE-inhibitor					
Captopril	Capoten	6,25 mg 3x/dag	12,5 mg 3x/dag	25 mg 3x/dag	50 mg 3x/dag
Enalapril	Renitec	2,5 mg 2x/dag	5 mg 2x/dag	10 mg 2x/dag	20 mg 2x/dag
Lisinopril	Zestril	5 mg 1x/dag	10 mg 1x/dag	20 mg 1x/dag	30 mg 1x/dag
Ramipril	Tritace	1,25 mg 2x/dag	2,5 mg 2x/dag		5 mg 2x/dag
Perindopril	Coversyl	2,5 mg 1x/dag	5 mg 1x/dag	7.5 mg 1x/dag	10 mg 1x/dag
ARB (sartaan)					
Candesartan	Atacand	4-8 mg 1x/dag	16 mg 1x/dag		16 mg 2x/dag
Valsartan	Diovane	40 mg 2x/dag	80 mg 2x/dag		160 mg 2x/dag
Losartan	Cozaar, Loortan	50 mg 1x/dag	100 mg 1x/dag		150 mg 1x/dag
ARNI					
Valsartan/sacubitril	Entresto	24/26 mg of 49/51 mg 2x/dag			97/103 mg 2x/dag
Bèta-blokker					
Bisoprolol	Isoten	1.25-2.5 mg 1x/dag	5 mg 1x/dag	7,5 mg 1x/dag	10 mg 1x/dag
Carvedilol	Kredex	3,125 mg 2x/dag	6,25 mg 2x/dag	12,5 mg 2x/dag	25 of 50 mg 2x/dag
Metoprolol-succinaat	Selozok	25-50 mg 1x/dag	100 mg 1x/dag	150 mg 1x/dag	200 mg 1x/dag
Nebivolol	Nobiten	1,25 mg 1x/dag	2,5 mg 2x/dag		10 mg 1x/dag
Aldosterone-blokker					
Spironolactone	Aldactone	12,5-25 mg 1x/dag			25-50 mg 1x/dag
Eplerenone	Inspra, Eplerenone AB	12,5-25 mg 1x/dag			50 mg 1x/dag
SGLT-2 inhibitor					
Dapagliflozine	Forxiga	10 mg 1x/dag			10 mg 1x/dag
Empagliflozine	Jardiance	10 mg 1x/dag			10 mg 1x/dag

Waarom is uptitratie zo belangrijk?

Bij patiënten met HFrEF moet een ACE-inhibitor (of sartaan) / ARNi en een β -blokker gestart worden in lage dosis en op korte termijn in stapjes opgedreven worden (uptitratie) naar de aanbevolen streefdosis of tot aan de maximaal getolereerde dosis. Deze uptitratie moet ook verder nagestreefd worden bij een normale of eerder lage systolische bloeddruk > 90 mmHg zolang er geen klachten van duizeligheid bij rechtstaan zijn en de nierfunctie aanvaardbaar blijft.

In de STRONG-HF studie (Mebazaa 2022) (zie 2.4.2.1.3.) werd deze therapie verder opgedreven zolang:

- De systolische bloeddruk > 95 mmHg was.
- De hartfrequentie > 55/minuut was (voor β -blokkers).
- Het kalium $\leq 5,0$ mmol/L was (voor ACE-inhibitoren, sartanen of ARNi).
- De creatinineklaring eGFR ≥ 30 mL/minuut was (voor ACE-inhibitoren, sartanen of ARNi). Bij een creatinineklaring eGFR < 30 mL/minuut werd geprobeerd om diuretica af te bouwen om kort daarna dan de ACE-inhibitor, ARB of ARNi eventueel verder te kunnen opdrijven.



Rationale van deze uptitratie:

- Het verzwakte linker ventrikel moet contraheren en een druk genereren die hoger is dan de bloeddruk om bloedcirculatie mogelijk te maken. Door een lichte bloeddrukverlaging zal dit verzwakte linker ventrikel tegen een lagere weerstand kunnen werken (afterload reductie) en bloed gemakkelijker kunnen wegpompen. Het slagvolume en dus ook het hartdebiet stijgen en de druk in het linker hart daalt.
- Door een rustigere hartslag na te streven met een β -blokker verlengt de duur van de diastole. Hierdoor verlengt de vullingstijd van de ventrikels en de tijd voor doorbloeding van het myocard. Door een betere vulling (preload) en een betere doorbloeding zal het ventrikel vaak iets beter contraheren. Ook hierdoor zal het slagvolume en het hartdebiet stijgen.
 - Door deze stijging van het hartdebiet zal de bloeddruk vaak stabiel blijven of maar minimaal dalen, terwijl de hemodynamische toestand van de patiënt wel verbetert. Na enige tijd kan de LV-functie deels of volledig recupereren. Uptitratie van deze therapieën naar de maximaal getolereerde dosis verhoogt de kans dat een patiënt met HFrEF zal evolueren naar hartfalen met een verbeterde LVEF (HFimpEF).
 - Daarnaast hebben deze therapieën op langere termijn ook gunstige effecten op het myocard (minder fibrose, minder hypertrofie, minder apoptose, ...).

2.4.2.1.5.2. HFmrEF: hartfalen met licht gereduceerde LVEF (heart failure with mildly reduced LV ejection fraction), LVEF 41-49%

Patiënten met HFmrEF werden meestal geëxcludeerd in oudere hartfalenstudies. Daarom bleef het lang onduidelijk hoe deze patiënten het best behandeld worden. Subgroep analyses en de 2023 update van de ESC-guidelines stellen dat ook bij deze patiënten de HFrEF behandelingen best overwogen worden (*klasse IIb aanbeveling*). De SGLT2i zijn de eerste klasse geneesmiddelen die in specifieke studies konden aantonen de prognose van patiënten met HFmrEF te verbeteren (*klasse I aanbeveling*).

2.4.2.1.5.3. HFpEF: hartfalen met bewaarde LVEF (heart failure with preserved LV ejection fraction), LVEF $\geq 50\%$

De behandeling van HFpEF bleef lange tijd minder onderzocht en studies met de standaardbehandelingen voor HFrEF bleken teleurstellend, zonder significante verbetering van de prognose door therapie met ACE-inhibitoren / ARB, β -blokkers, MRA en ARNi. Dit wordt verklaard doordat HFpEF een andere pathofysiologie en een anders hemodynamisch profiel heeft dan HFrEF. Deze geneesmiddelen worden dan ook niet aanbevolen bij HFpEF, tenzij bij arteriële hypertensie of tachycardie. De doelstellingen zijn dan ook anders dan bij HFrEF (Tabel 14). Uptitratie van deze geneesmiddelen is bij HFpEF-patiënten dan ook niet van belang. De SGLT2i zijn de eerste klasse geneesmiddelen die kon aantonen de prognose van patiënten met HFpEF te verbeteren (*klasse I aanbeveling*).

2.4.2.1.6. De behandeling tijdens het ziekteverloop aanpassen en zo optimaal mogelijk houden

Het ziekteverloop is bij hartfalen dynamisch met onder therapie verbetering, stabilisatie of verdere deterioratie van de ziekte met episodes van hartdecompensatie (acuut hartfalen). Dit uit zich in verandering van symptomen, klinische tekens, gewicht, bloeddruk, hartfrequentie, nierfunctie, ionogram, ... De behandeling moet op basis van deze parameters zo nodig tijdig bijgesteld worden om complicaties te vermijden. Een goede samenwerking tussen alle zorgverleners en de patiënt is hierbij cruciaal.



2.4.2.2. Pouleur (Pouleur 2024) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

SGLT2i bij HFpEF

Er is geen titratie nodig voor SGLT2i bij HFpEF; het gaat om een therapeutische klasse die goed verdragen wordt. Er werd daarentegen duidelijk aangetoond dat een **nauwgezette controle bij de huisarts of specialist, idealiter binnen 7-15 dagen (max. 30 dagen) na een ziekenhuisopname wegens hartfalen, noodzakelijk is om het aantal heropnames te verminderen**. (Lee 2016) Patiënten die uit het ziekenhuis worden ontslagen, moeten worden opgenomen in een multidisciplinair zorgprogramma, dat cardiologen, huisartsen, verpleegkundigen gespecialiseerd in de behandeling van hartfalen omvat, en eventueel moeten ze worden opgevolgd door een kinesitherapeut, diëtist, ... (Metra 2023)

2.4.3. Wat besluit de jury?

Respectievelijke rol van de 1^e en 2^e lijn in de uptitratie van de onderhoudsmedicatie na ziekenhuisopname (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

1^e lijn (huisartsen):

- Regelmatige follow-up: huisartsen nemen deel aan de regelmatige follow-up van patiënten na hun ontslag uit het ziekenhuis, in het bijzonder tijdens de transitiefase (eerste maand), om toe te zien op de tekenen van hartdecompensatie en therapietrouw.
- Klinische evaluatie: Ze evalueren regelmatig klinische parameters zoals vochtretentie, lichaamsgewicht, bloeddruk, hartslag, nierfunctie en elektrolytenniveaus (kalium en natrium).
- Aanpassing van behandelingen: Op basis van de klinische resultaten kunnen huisartsen de dosissen van diuretica en andere geneesmiddelen aanpassen om de euvolemie op peil te houden en hypotensie, nierinsufficiëntie en een disbalans in de elektrolyten te vermijden.

2^e lijn (cardiologen):

Bevestiging en aanpassing van de behandeling: Cardiologen bevestigen de diagnose met grondige klinische evaluaties, in het bijzonder met echocardiografie. Patiënten moeten na hun ontslag uit het ziekenhuis regelmatig en nauwgezet op de raadpleging voor hartfalen worden gezien om de behandelingen te titreren en de tolerantie te controleren.

Belang van samenwerking:

- Overgang en intensieve follow-up: Een nauwe samenwerking tussen huisartsen en cardiologen is essentieel voor een zachte overgang van het ziekenhuis naar de thuissituatie en voor een intensieve follow-up, zoals de STRONG-HF studie aantoont.
- Multidisciplinaire tenlasteneming: Een multidisciplinaire aanpak met hartfalenverpleegkundigen, de andere betrokken specialisten en de apothekers is cruciaal om de tenlasteneming van de patiënten te optimaliseren en hun prognose te verbeteren.

Kortom, de uptitratie van de onderhoudsmedicatie na ziekenhuisopname vereist nauwe samenwerking tussen de 1^e en 2^e lijn, met een regelmatige en intensieve follow-up om behandelingen aan te passen en complicaties te voorkomen.



2.5. Zijn de Belgische terugbetalingsvoorwaarden van de SGLT2i (gliflozinen) voldoende in overeenstemming met de huidige richtlijnen en praktijk, in het bijzonder inzake de noodzaak van een jaarlijkse hernieuwingsaanvraag door een arts-specialist in de cardiologie, in geriatrie of in inwendige geneeskunde?

2.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

WOREL-richtlijn

Voor patiënten met HFrEF (EF<40%)

SGLT-2-inhibitoren (dapagliflozine en empagliflozine) zijn bij niet-diabetici gekoppeld aan terugbetalingsvoorwaarden. Voor beide moet de arts-specialist een aanvraagformulier invullen.

Voorwaarden voor terugbetaling van **dapagliflozine** zijn:

- NYHA-klasse II, III of IV;
- LVEF $\leq 40\%$ (op echografie);
- Geen diabetes type 1;
- Voorafgaande optimale behandeling met ACE-inhibitoren of sartanen.

Voorwaarden voor terugbetaling van **empagliflozine** zijn:

- NYHA-klasse II, III of IV;
- LVEF $\leq 40\%$ (op echografie);
- Glomerulaire filtratiesnelheid ≥ 20 mL/minuut/1,73 m²;
- Voorafgaande optimale behandeling met ACE-inhibitoren of sartanen.

Voor patiënten met een EF $\geq 40\%$ (HFmrEF/HFpEF)

Voor **empagliflozine**:

1. De farmaceutische specialiteit op basis van empagliflozine wordt vergoed indien ze wordt gebruikt bij volwassen rechthebbenden voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met matig verminderde (HFmrEF) of behouden ejectiefractie (HFpEF).
2. Deze behandeling wordt vergoed als bij aanvang van de behandeling met deze specialiteit voldaan wordt aan volgende cumulatieve voorwaarden:
 - De toestand van de rechthebbende komt overeen met:
 - NYHA-klasse II;
 - Of NYHA-klasse III;
 - Of NYHA-klasse IV;
 - De rechthebbende lijdt niet aan diabetes type 1.
 - Linkerventriekel-ejectiefractie $> 40\%$ (aangetoond met echocardiografie).



Dapagliflozine wordt in België niet terugbetaald bij een EF $\geq$ 40%. In het kader van de DELIVER-trial gepubliceerd in 2022 zou het kunnen dat de terugbetalingsvoorwaarden veranderen.

SGLT-2-inhibitoren kunnen enkel worden opgestart door de cardioloog. Verlenging van de behandeling kan worden aangevraagd door een cardioloog, geriater of andere arts-specialist in de inwendige geneeskunde.

2.5.2. Wat zeggen de experts? (zie ook [video](#))

2.5.2.1. Pouleur (Pouleur 2024) (vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))

De terugbetalingsvoorwaarden stemmen overeen met de huidige richtlijnen. De hernieuwingsaanvraag zou echter door de 1^e lijn kunnen worden ingediend, en niet enkel door de arts-specialist in de cardiologie/geriatrie/inwendige geneeskunde.

2.5.2.2. Smeets (Smeets 2024a) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Medicamenteuze behandeling van patiënten met HFmrEF/HFpEF (EF $\geq$ 40%)

Daar stelt de aanbeveling het volgende: “Bij patiënten met een EF $\geq$ 40% moet een behandeling met een SGLT2i worden overwogen (**GRADE 2B**).”

Ook deze medicatie is gebonden aan terugbetalingsvoorwaarden en moet opgestart én jaarlijks verlengd worden door een specialist (cardioloog/geriater). Hier vormden de terugbetalingscriteria wel een drempel voor brede implementatie van SGLT2i in de Belgische gezondheidszorgcontext, voornamelijk bij HFpEF patiënten. HFpEF patiënten vormen het grootste aandeel van patiënten met hartfalen in de 1^e lijn (57% (Smeets 2020)). Deze groep patiënten wordt momenteel voornamelijk in de 1^e lijn opgevolgd en moet niet jaarlijks standaard door de cardioloog gezien worden.

Daarom werd de volgende overweging meegenomen om van de beschikbare evidentie tot een aanbeveling te komen:

“Middelen: er werd een zwakke aanbeveling geformuleerd omdat de opstart van SGLT2i bij alle patiënten met een EF $\geq$ 40% een belangrijke impact zou kunnen hebben op de beschikbaarheid van cardiologen en de kosten verbonden aan specialistische zorg gezien deze groep patiënten momenteel niet systematisch jaarlijks wordt opgevolgd door een cardioloog. Met de huidige formulering van de aanbeveling wordt er geen grote impact verwacht op middelen.”

De beschikbare evidentie toonde wel degelijk dat SGLT2i een gunstig effect hebben op een gecombineerd eindpunt van hartfalen hospitalisaties en overlijdens, voornamelijk gedreven door hun gunstige effect op hartfalen hospitalisaties. **Opstart** door een specialist van deze medicatie lijkt wel aan te bevelen omdat de diagnose HFpEF niet altijd even gemakkelijk te stellen is (cfr. supra: probleem van onder- en overdiagnose van hartfalen in de huisartspraktijk (Smeets 2020)). Jaarlijkse verlenging door een specialist lijkt echter obsoleet en eerder een barrière te vormen voor optimale zorg. De huidige terugbetalingsvoorwaarden leiden hypothetisch tot een hogere maatschappelijke kost door onnodige jaarlijkse specialistische consulten bij deze patiëntengroep en een hoger risico op hartfalen hospitalisaties bij de groep die (onterecht) niet behandeld wordt (bijvoorbeeld patiënten in woonzorgcentra die niet meer jaarlijks naar een cardioloog willen).



2.5.2.3. Derthoo (Derthoo 2024) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

De huidige terugbetalingsvoorwaarden volgen de inclusiecriteria van de klinische studies en zijn nu uniform voor dapagliflozine en empagliflozine. Door de terugbetaling door een cardioloog te laten opstarten is er normaal een bevestigde diagnose van hartfalen en is er normaal ook altijd een echocardiografie gebeurd om het type hartfalen en de onderliggende oorzaak te bepalen. Niet elke patiënt met HFpEF moet echter elk jaar bij de cardioloog passeren indien alles stabiel is. Het zou dan ook een meerwaarde zijn als een lopende terugbetaling wel door de huisarts verlengd kan worden.

2.5.3. Wat besluit de jury?

De jury volgt het advies van de experts wat betreft de mogelijkheid voor de jaarlijkse verlenging van de terugbetaling van de behandeling door de 1^e lijn/huisarts (na de diagnose en opstart van de behandeling door de cardioloog). Daarnaast stelt de jury voor om de terugbetalingsmachtigingen langer dan een jaar toe te staan, zoals het geval is voor orale anticoagulantia.



Deel 3. Follow-up van een farmacologische behandeling van hartfalen

Juryvragen:

Follow-up van een farmacologische behandeling van hartfalen

- 1. Wat is de respectievelijke rol van de 1e lijn en 2e lijn in de strikte opvolging van een ingestelde farmacologische behandeling bij een patiënt met chronisch hartfalen?*
- 2. Welke bijstellingen kunnen door de huisarts zelf gebeuren en welke dienen door de behandelend cardioloog uitgevoerd te worden?*
- 3. Wanneer moet de huisarts de behandelend cardioloog contacteren?*





3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

In verband met deze vraag werd aan de bibliografiegroep geen rechtstreekse vragen gesteld. Uiteraard verwijst de jury naar de [WOREL-richtlijn](#).

Bovendien vindt de jury wel nuttige informatie in:

3.1.1. Additional safety information from other sources (zie ook literatuurstudie: [samenvatting](#) (Engels))

1. Drugs used in heart failure

1.1 Diuretics: thiazides and related products

Hydrochlorothiazide is the only thiazide available on the Belgian market and only in combination preparations; chlorthalidone and indapamide are available as monopreparations. (BCFI/CBIP 2024)

1.1.1 Contraindications (among the selected comorbidities of HF)

- Severe renal insufficiency (SPC) (BCFI/CBIP 2024)
- Most thiazides are not effective in patients with a creatinine clearance of less than 30 mL/minute. They should not be used in patients with severe renal impairment or anuria. (Brayfield 2024)

1.1.2 Interactions (with drugs used in the selected comorbidities of HF)

- Hypokalaemia intensifies the effect of digitalis on cardiac muscle. (Brayfield 2024)
- Increased risk of toxicity of digitalis in hypokalaemia. (BCFI/CBIP 2024)
- The potassium-depleting effect of diuretics may be enhanced e.a. by corticosteroids or beta2 agonists such as salbutamol (Brayfield 2024)
- Chlorthalidone has been associated with a reduction in warfarin's activity in healthy subjects and it has been suggested that this might be a consequence of the diuresis concentrating the circulating clotting factors. (Brayfield 2024)

1.1.3 Additional precautions and monitoring in cases of comorbidity

- Thiazides and relatives are less effective in severe renal insufficiency (creatinine clearance <30 ml/min). (BCFI/CBIP 2024)
- Hydrochlorothiazide and other thiazide diuretics may cause metabolic disturbances especially at high doses. They may provoke hyperglycaemia and glycosuria in diabetic and other susceptible patients. They may aggravate or unmask diabetes mellitus. (Brayfield 2024)
- Increase in insulin resistance with increasing glycaemia and hypertriglyceridaemia, especially at high doses. The long-term clinical relevance of this is unclear since, despite these effects, a decrease in cardiovascular mortality and morbidity is obtained with thiazides, even in diabetics. (BCFI/CBIP 2024)
- Blood-glucose concentrations should be monitored in patients taking antidiabetics, since requirements may change. (Brayfield 2024)
- Diuretics should also be given with caution in renal impairment since they can further reduce renal function. (Brayfield 2024)

1.2 Loop diuretics

- Unlike thiazides, high-dose loop diuretics retain their diuretic action even when renal function is severely reduced. (BCFI/CBIP 2024)
- Precautions for furosemide that are dependent on its effects on fluid and electrolyte balance are similar to those of the thiazide diuretics (Brayfield 2024)



1.2.1 Interactions (with drugs used in the comorbidities selected in HF)

The interactions of furosemide that are due to its effects on fluid, electrolyte, and carbohydrate balance are similar to those of hydrochlorothiazide. The risk of hypokalaemia may be less with loop diuretics such as furosemide, which have a short duration of action, than with thiazide diuretics.

- Hypokalaemia intensifies the effect of digitalis on cardiac muscle. (Brayfield 2024)
- Increased risk of toxicity of digitalis in hypokalaemia. (BCFI/CBIP 2024)
- The potassium-depleting effect of diuretics may be enhanced e.a. by corticosteroids or beta2 agonists such as salbutamol. (Brayfield 2024)
- Torasemide has been reported to enhance the activity of warfarin, possibly by competing for metabolism through the cytochrome P450 isoenzyme CYP2C9 and by displacement of warfarin from protein-binding sites. However, bumetanide, furosemide, and the thiazides appear to have no effect on warfarin. (Brayfield 2024)

1.2.2 Additional precautions and monitoring in cases of comorbidity

- Precautions for furosemide that are dependent on its effects on fluid and electrolyte balance are similar to those of the thiazide diuretics (Brayfield 2024)
- Increase in insulin resistance with increasing glycaemia and hypertriglyceridaemia, especially at high doses. The long-term clinical relevance of this is unclear. (BCFI/CBIP 2024)
- Blood-glucose concentrations should be monitored in patients taking antidiabetics, since requirements may change. (Brayfield 2024)
- Although furosemide is used in high doses for oliguria due to chronic or acute renal impairment it should not be given in anuria or in renal failure caused by nephrotoxic or hepatotoxic drugs nor in renal failure associated with hepatic coma. (Brayfield 2024)

1.3 Mineralocorticoid receptor antagonists

Note: According to the SPC, finerenone is indicated for chronic renal failure (with albuminuria) associated with type 2 diabetes. Heart failure is not included in the indications. (BCFI/CBIP 2024)

1.3.1 Contraindications (among the selected comorbidities of HF)

- Eplerenone and spironolactone: severe renal failure (SPC). (BCFI/CBIP 2024)

1.3.2 Interactions (with drugs used in the comorbidities selected in HF)

- Spironolactone has been associated with a reduction in warfarin's activity in healthy subjects and it has been suggested that this might be a consequence of the diuresis concentrating the circulating clotting factors. (Brayfield 2024)

1.3.3 Special precautions and monitoring in cases of comorbidity

- Moderate to severe renal impairment: increased risk of hyperkalaemia. (BCFI/CBIP 2024)
- Increase in hyperkalaemia when associated with potassium supplements or with other potassium-sparing agents (including ACE inhibitors and sartanes); this risk is particularly high in renal insufficiency.
Hyperkalaemia may also occur with the low doses of spironolactone and eplerenone used in the treatment of heart failure, as these often include ACE inhibitors or sartanes. (BCFI/CBIP 2024)
- Spironolactone should be used with care in patients who are at increased risk of developing hyperkalaemia; such patients include those with diabetes mellitus, and those with some degree of renal impairment. (Brayfield 2024)
- Finerenone: Hyperkalaemia remains a major concern when using mineralocorticoid receptor antagonists, especially in patients with renal insufficiency. Although researchers claim that finerenone would cause hyperkalaemia less frequently than spironolactone or eplerenone, little data are available on this from clinical studies. The risk of hyperkalaemia may be further increased by possible interactions with concomitant drugs. It will be important that finerenone



is used only within the assigned indication and under close monitoring of potassium levels. (BCFI/CBIP 2023)

1.4 ACE-inhibitors

1.4.1 Contraindications (among the selected comorbidities of HF)

- Fosinopril: severe renal failure (SPC). (BCFI/CBIP 2024)

1.4.2 Interactions (with drugs used in the comorbidities selected in HF)

- Excessive blood pressure drop, especially orthostatic, when combining multiple antihypertensives, when associating with phosphodiesterase type 5 inhibitors, among others. (BCFI/CBIP 2024)
- Suspected increased risk of hypoglycaemic events in patients on antidiabetic drugs. (BCFI/CBIP 2024)
- Increased risk of angioedema with concomitant use of other drugs that can cause angioedema: sacubitril/valsartan complex, racecadotril, everolimus, sirolimus and temsirolimus, estramustine and vildagliptin (and possibly the other gliptins). (BCFI/CBIP 2024)

1.4.3 Special precautions and monitoring in cases of comorbidity

- Deterioration of renal function (and sometimes acute renal failure), especially in patients with pre-existing renal disease and in patients with heart failure, marked volume depletion or dehydration. (BCFI/CBIP 2024).
- in patients with reduced renal perfusion, glomerular filtration rate may be critically dependent on the renin-angiotensin-aldosterone system and the use of ACE inhibitors may provoke problems. (Brayfield 2024)
- Further worsening of renal function, especially when combining an ACE inhibitor + an NSAID + a diuretic. (BCFI/CBIP 2024)
- Increased risk of hyperkalaemia when associating with other potassium-sparing agents (including potassium supplements (including dietary salts), potassium-sparing diuretics, sartanes, trimethoprim (co-trimoxazole), heparins and NSAIDs); this risk is especially high in the presence of renal insufficiency. (BCFI/CBIP 2024)
- Moderate impairment of renal function either before or during use of ACE inhibitors is not necessarily an indication to stop therapy. The effects of ACE inhibitors on renal function are generally reversible, and the reduction in filtration pressure may result in renoprotection. (Brayfield 2024)
- Patients with existing renal disease or taking high doses should be monitored regularly for proteinuria. (Brayfield 2024)

1.5 Sartans

1.5.1 Interactions (with drugs used in the comorbidities selected in HF)

- Excessive drop in blood pressure, especially orthostatic, when combining multiple antihypertensive agents, when associating with phosphodiesterase type 5 inhibitors, among others. (BCFI/CBIP 2024)

1.5.2 Special precautions and monitoring in cases of comorbidity

- Increased risk of hyperkalaemia when associating with other potassium-sparing agents (including potassium supplements (including dietary salts), potassium-sparing diuretics, sartanes, trimethoprim (co-trimoxazole), heparins and NSAIDs); this risk is especially high in the presence of renal impairment. (BCFI/CBIP 2024)
- Since hyperkalaemia may occur, serum-potassium concentrations should be monitored, especially in the elderly and patients with renal impairment, and potassium-sparing diuretics should generally be avoided. (Brayfield 2024)



1.6 Sacubitril/valsartan

1.6.1 Interactions (with drugs used in the comorbidities selected in HF)

- Excessive drop in blood pressure, especially orthostatic, when combining multiple antihypertensive agents, when associating with phosphodiesterase type 5 inhibitors, among others. (BCFI/CBIP 2024)

1.6.2 Special precautions and monitoring in cases of comorbidity

- Concomitant use of aliskiren is not recommended, and is contraindicated in case of diabetes or renal insufficiency. (BCFI/CBIP 2016)
- Increased risk of hyperkalaemia when associating with other potassium-sparing agents (including potassium supplements (including dietary salts), potassium-sparing diuretics, sartanes, trimethoprim (co-trimoxazole), heparins and NSAIDs); this risk is especially high in the presence of renal insufficiency. (BCFI/CBIP 2024)
- Since hyperkalaemia may occur, serum-potassium concentrations should be monitored, especially in the elderly and patients with renal impairment, and potassium-sparing diuretics should generally be avoided. (Brayfield 2024)

1.7 β -blockers

- There are proven benefits in terms of cardiovascular morbidity and mortality for bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinate and nebivolol. Of these, bisoprolol, metoprolol and nebivolol are cardioselective (β_1). (BCFI/CBIP 2024)

1.7.1 Contraindications (with HF or among the selected comorbidities of HF)

- COPD is a relative contraindication for the non-cardioselective β -blockers. (BCFI/CBIP 2024)
- Acute or inadequately controlled heart failure. (BCFI/CBIP 2024)
- The use of verapamil intravenously is contraindicated in patients currently taking β -blockers because of the risk of heart failure, complete AV block and shock. This also applies to the administration of intravenous β -blockers in chronic use of verapamil. (BCFI/CBIP 2024)

1.7.2 Interactions (with drugs used in HF or in the comorbidities selected in HF)

- Excessive blood pressure drop, especially orthostatic, when combining multiple antihypertensives, when associating with phosphodiesterase type 5 inhibitors, among others. (BCFI/CBIP 2024)
- In diabetic patients beta blockers can reduce the response to insulin and oral hypoglycaemics through their effects on pancreatic beta receptors. (Brayfield 2024)
- Worsening of hypoglycaemic events in patients on antidiabetic drugs, and masking symptoms of hypoglycaemia (less so with cardioselective β -blockers). (BCFI/CBIP 2024)
- Beta blockers can inhibit the normal physiological response to hypoglycaemia and mask the typical sympathetic warning signs. (Brayfield 2024)
- Reduction of the effect of β_2 -mimetics in asthma and COPD: especially by the non-selective β -blockers. (BCFI/CBIP 2024)
- Increased risk of adverse effects of β -blockers (bradycardia, atrioventricular block and reduced myocardial contractility) when associating with verapamil, to a lesser extent with diltiazem, and with antiarrhythmics. The use of verapamil intravenously is contraindicated in patients under β -blockers because of the risk of heart failure, complete AV block and shock. This also applies to the administration of intravenous β -blockers in chronic use of verapamil (BCFI/CBIP 2024)
- Increased risk of bradycardia when associating with ivabradine. (BCFI/CBIP 2024)

1.7.3 Special precautions and monitoring in cases of HF or associated comorbidity

- The sympathetic nervous system is involved in the control of carbohydrate metabolism and beta blockers can interfere with carbohydrate and insulin regulation; both hypoglycaemia and hyperglycaemia have been reported in patients with no history of diabetes, as well as in patients with types 1 or 2 diabetes mellitus. (Brayfield 2024)



- Increase in insulin resistance with increase in glycaemia and hypertriglyceridaemia. The long-term clinical relevance of this is unclear since, despite these effects, a decrease in cardiovascular mortality and morbidity is obtained with β -blockers, even in diabetics. (BCFI/CBIP 2024)
- Cardioselective β -blockers can be used in patients with COPD and possibly in patients with mild to moderate asthma if there is a clear indication; however, attention should be paid to occurrence of bronchospasm when taking the first dose. (BCFI/CBIP 2024)

1.8 SGLT2i

see diabetes

1.9 Digitalis glycosides (Digoxin)

1.9.1 Contra-indication (with HF or associated comorbidities)

- Atrial fibrillation and flutter with slow ventricular rhythm. (BCFI/CBIP 2024)
- Severe renal failure (SPC). (BCFI/CBIP 2024)

1.9.2 Interactions (with HF drugs or with drugs used in the comorbidities selected in HF)

- Increased sensitivity to digitalis glycosides by drugs that decrease potassium (e.g. potassium-lowering diuretics, corticosteroids). (BCFI/CBIP 2024)
- Hypokalaemia predisposes to digoxin toxicity; adverse reactions to digoxin may be precipitated if hypokalaemia occurs, for example after prolonged use of diuretics. Thiazides and loop diuretics cause hypokalaemia and also hypomagnesaemia which may lead to cardiac arrhythmias. Other causes of hypokalaemia include treatment with beta2 agonists (such as salbutamol), amphotericin. (Brayfield 2024)
- Serum-digoxin concentrations may be significantly increased by amiodarone and reduction of digoxin dosage may be required. (Brayfield 2024)
- Other antiarrhythmics may have additive effects on the myocardium increasing the likelihood of adverse effects (Brayfield 2024)
- Beta blockers may potentiate bradycardia due to digoxin. (Brayfield 2024)
- Calcium-channel blockers may increase digoxin concentrations. (Brayfield 2024)

1.9.3 Special precautions and monitoring in cases of HF or associated comorbidity

- Almost any deterioration in the condition of the heart or circulation may increase the sensitivity to digoxin. (Brayfield 2024)
- Measuring plasma concentrations of digoxin (current advice: preferably between 0.5 and 0.9 ng/ml, not above 1.2 ng/ml) is indicated, especially in patients with renal failure. (BCFI/CBIP 2024)
- In renal insufficiency, doses should be reduced. In the elderly, renal function is always reduced, and the dose should be reduced in any case. (BCFI/CBIP 2024)

1.10 Dobutamine

1.10.1 Special precautions and monitoring in cases of comorbidity

- Caution is required in patients with cardiovascular disease (especially cardiac arrhythmias, ischaemic heart disease, hypertension), patients with hyperthyroidism, diabetics and the elderly. (BCFI/CBIP 2024)

1.11 Ivabradine

1.11.1 Contraindications (among the selected comorbidities of HF)

- Concomitant use of diltiazem or verapamil. (BCFI/CBIP 2024)

1.11.2 Interactions (with drugs used in the comorbidities selected in HF)

- Risk of excessive drop in heart rate when combined with β -blockers, verapamil or diltiazem. (BCFI/CBIP 2024)



1.11.3 Special precautions and monitoring in cases of comorbidity

- Ivabradine is not recommended in atrial fibrillation or other cardiac arrhythmias that interfere with sinus node function, and regular monitoring for such arrhythmias should be performed. If resting heart rate falls below 50 beats/minute the dose should be reduced; treatment should be stopped if this rate persists. (Brayfield 2024)
- Ivabradine should be used with caution in severe renal impairment (creatinine clearance of less than 15 mL/minute). (Brayfield 2024)

1.12 Levosimendan

1.12.1 Contra-indications (among the selected comorbidities of HF)

- Severe renal insufficiency; severe hepatic insufficiency (SPC). (BCFI/CBIP 2024)

1.13 Milrinone

1.13.1 Special precautions and monitoring in cases of comorbidity

- Rare side effects include ventricular fibrillation or bronchospasm. (BCFI/CBIP 2024)

1.14 Nitrate derivatives

1.14.1 Interactions (with drugs used in the comorbidities selected in HF)

- Severe hypotension when associated with a phosphodiesterase type 5 inhibitor or riociguat. (BCFI/CBIP 2024)

1.15 Vericiguat

1.15.1 Contra-indications (among the selected comorbidities of HF)

- Association with other inducers of soluble guanylate cyclase. (BCFI/CBIP 2024)

2. Drugs used in type 2 diabetes

2.1 Insulins

2.1.1 Interactions (with drugs used in heart failure)

- Increased risk of hypoglycaemia and decrease in subjective symptoms of hypoglycaemia when associating with β -blockers. Possible increased risk of hypoglycaemia when associating with ACE inhibitors. (BCFI/CBIP 2024)
- Beta blockers can inhibit the normal physiological response to hypoglycaemia and mask the typical sympathetic warning signs. (Brayfield 2024)
- ACE inhibitors, beta blockers (which may also mask the warning signs of hypoglycaemia) may decrease insulin requirements. (Brayfield 2024)
- Increased risk of heart failure by pioglitazone when associated with insulin. (BCFI/CBIP 2024)

2.2 Metformin

2.2.1 Contra-indication (with HF)

- Presence of risk factors for occurrence of lactic acidosis (see section ‘Special precautions’). (BCFI/CBIP 2024)
- Metformin has been contra-indicated in diabetic patients with heart failure, because of an increased risk of lactic acidosis (Brayfield 2024). However, the incidence of lactic acidosis in diabetic patients is low (0.03 cases/1,000 patients/year) and fairly comparable in patients treated or not treated with metformin. (BCFI/CBIP 2008)
- Indeed, data from meta-analyses and prospective studies suggest that in these situations, the benefits of metformin [with lower rates of morbidity and mortality, of any cause, in patients with heart failure (Brayfield 2024)] usually outweigh the risk of lactic acidosis. (BCFI/CBIP 2008)
- Stable heart failure (NYHA I and II) should therefore no longer be considered an absolute contraindication. (BCFI/CBIP 2008) It has been suggested that metformin may be used, with caution, in diabetic patients with compensated, stable heart failure. However, it is still contra-



indicated in those with acute or unstable symptoms and in those with coexisting risk factors such as renal impairment. (Brayfield 2024)

- Note : contraindication according to the SPC : Acute or chronic conditions that may cause tissue hypoxia, such as: heart failure, among others. (BCFI/CBIP 2024)

2.2.2 Special precautions and monitoring in HF

- Conditions associated with hypoxia, such as acute heart failure a.o. may increase the risk of lactic acidosis. (Brayfield 2024)
- The greatest risk of lactic acidosis occurs in frail patients (elderly or patients with cardiac decompensation or COPD) in case of sudden reduction of renal function due to dehydration, especially when used concomitantly with NSAIDs and/or ACE inhibitors or sartanes. This can be prevented by reducing the dose or temporarily discontinuing metformin in cases of dehydration. (BCFI/CBIP 2024)
- Patients with impaired renal function should be instructed to stop their metformin immediately in case of vomiting and diarrhoea. (BCFI/CBIP 2024)

2.3 Sulfonylureas

2.3.1 Interactions (with drugs used in heart failure)

- Increased risk of hypoglycaemia and reduction in subjective symptoms of hypoglycaemia when associating with β -blockers and ACE inhibitors. (BCFI/CBIP 2024)
- Beta blockers can inhibit the normal physiological response to hypoglycaemia and mask the typical sympathetic warning signs. (Brayfield 2024)
- Beta blockers may reduce the efficacy of sulfonylureas by impairing the release of insulin from the pancreas; cardioselective beta blockers may have less of an effect than non-selective ones. (Brayfield 2024)

2.4 Glinides

2.4.1 Interactions (with drugs used in heart failure)

- Increased risk of hypoglycaemia and reduction in subjective symptoms of hypoglycaemia when associating with β -blockers and ACE inhibitors. (BCFI/CBIP 2024)

2.5 Glitazones

2.5.1 Contraindications (with heart failure)

- Heart failure or history of heart failure (BCFI/CBIP 2024)
- Side effects include water and salt retention, with possible provoking or worsening of heart failure. There is also an increased risk of heart failure when associating with insulin and with NSAIDs. (BCFI/CBIP 2024)

2.5.2 Special precautions and monitoring in HF

- Caution is advised in patients with risk factors for heart failure: slow start-up and dose adjustment and close monitoring are recommended. (BCFI/CBIP 2024)

2.6 GLP-1 agonists

No relevant information found.

2.7 Gliptins (DPP-4-inhibitors)

2.7.1 Interactions (with drugs used in heart failure)

- The efficacy of sitagliptin may be affected by other drugs that have an independent effect on blood glucose. (Brayfield 2024)
- Vildagliptin (and probably also with the other gliptins): increased risk of angioedema when used concomitantly with ACE inhibitors. (BCFI/CBIP 2024)



2.7.2 Special precautions and monitoring in HF

- There is a possible increased risk of heart failure. Caution is advised in patients with heart failure. (BCFI/CBIP 2024)

2.8 Gliflozines (SGLT2i)

2.8.1 Interactions (with HF drugs or with drugs used in the comorbidities selected in HF)

- Hypoglycaemia when associated with a hypoglycaemic sulphonamide, a glinide or insulin. (BCFI/CBIP 2024)
- Due to the increased risk of hypoglycaemia in combination with a hypoglycaemic sulphonamide and/or insulin, it is advised to reduce the dose of the hypoglycaemic sulphonamide and/or insulin. (BCFI/CBIP 2024)
- Increase in effect of thiazides and lisdiuretics. (BCFI/CBIP 2024)

2.8.2 Special precautions and monitoring in heart failure or associated comorbidity

- The hypoglycaemic effect of gliflozines decreases when the renal creatinine clearance is below 60 ml/min. (BCFI/CBIP 2024)
- Check renal function before starting treatment and at regular intervals afterwards. (BCFI/CBIP 2024)
- The efficacy of SGLT2 inhibitors is dependent on renal function and reduced efficacy is expected in patients with moderate to severe renal impairment. Additionally, exposure is increased leading to an increased incidence of renal adverse effects and adverse effects relating to volume depletion. Although no dose adjustment of dapagliflozin is recommended in those with mild renal impairment, its use is not recommended in moderate to severe impairment (creatinine clearance < 60 mL/min). Renal function should be checked before starting dapagliflozin and monitored during treatment. (Brayfield 2024)
- Caution in patients at risk of volume depletion such as patients under diuretics, elderly. During acute episodes of dehydration (diarrhoea, vomiting, fever, ...) lasting more than 24h, temporary reduction of the gliflozines dose or discontinuation of intake should be considered to prevent acute kidney injury, especially in elderly or frail patients. (BCFI/CBIP 2024)
- Uncommon side effect: transient acute renal insufficiency. (BCFI/CBIP 2024)

3. Drugs used in morbid obesity

3.1 Orlistat

No relevant information found.

3.2 Liraglutide

No relevant information found.

3.3 Naltrexon + bupropion

No relevant information found.

4. Drugs used in COPD

4.1 β_2 -agonists

4.1.1 Interactions (with drugs used in heart failure)

- Reduced effect of β_2 -mimetics when associating with β -blockers (especially the non-selective ones). (BCFI/CBIP 2024)
- Non-cardioselective beta blockers oppose the bronchodilator effects of beta-agonist bronchodilators. No adverse interaction normally occurs between beta-agonist bronchodilators and cardioselective beta blockers. (Brayfield 2024)
- Increased risk of hypokalaemia with concomitant use of agents that elicit hypokalaemia, e.g. diuretics. (BCFI/CBIP 2024)



- The arrhythmogenic potential of this interaction may be clinically important in patients with ischaemic heart disease. (Brayfield 2024)
- Hypokalaemia produced by beta2 agonists may result in an increased susceptibility to digitalis-induced arrhythmias although salbutamol intravenously and orally can also decrease serum concentrations of digoxin (Brayfield 2024)

4.1.2 Special precautions and monitoring in heart failure

- β 2-mimetics should be used with caution in patients with unstable cardiovascular disease (e.g. recent myocardial infarction, life-threatening cardiac arrhythmias, severe heart failure). (BCFI/CBIP 2024)
- A meta-analysis of randomised, placebo-controlled studies in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) confirmed that single doses of beta2 agonists can cause an increase in heart rate and a reduction in potassium concentrations. The longer-term effects of beta2 agonists on the cardiovascular system were also assessed and an increased risk of adverse cardiovascular events due to sinus tachycardia was found. There was also a trend towards an increase in major adverse events including ventricular tachycardia, atrial fibrillation, heart failure, myocardial infarction, cardiac arrest, and sudden death. (Brayfield 2024)

4.2 Anticholinergics

4.2.1 Special precautions and monitoring in heart failure

- In patients with unstable cardiovascular disease (e.g. recent myocardial infarction, life-threatening cardiac arrhythmias, severe heart failure), anticholinergics should be used with caution. (BCFI/CBIP 2024)
- The possibility of serious cardiac adverse effects from LAMAs remains controversial but recent data are reassuring; however, there is still a suspicion of cardiovascular events at the start of treatment.

4.3 Theophylline

4.3.1 Interactions (with drugs used in heart failure)

- Xanthines can potentiate hypokalaemia caused by hypoxia or associated with the use of diuretics a.o. (Brayfield 2024)
- The interaction between theophylline and beta blockers is complex. In general, however, beta blockers should be avoided in patients taking theophylline as they can dangerously exacerbate bronchospasm in patients with a history of asthma or chronic obstructive pulmonary disease (Brayfield 2024)

4.3.2 Special precautions and monitoring in heart failure

- The possibility that adverse effects such as hypokalaemia may be potentiated if theophylline is given with diuretics should be borne in mind. (Brayfield 2024)
- Caution is required in patients with cardiac arrhythmias or other cardiac conditions, hypertension, epilepsy, hyperthyroidism, peptic ulcer, or risk of hypokalaemia. (BCFI/CBIP 2024)
- In cases of cardiac failure, for example, doses should be reduced. (BCFI/CBIP 2024)

4.4 Corticosteroids

- Systemic side effects are common with repeated in situ use (e.g. intra-articular) and may also occur with prolonged application of high doses of corticosteroids to the skin or mucous membranes and with inhalation. (BCFI/CBIP 2024)

4.4.1 Interactions (with drugs used in heart failure)

- Increased risk of hypokalaemia when associated with other drugs causing hypokalaemia (e.g. potassium-depleting diuretics). (BCFI/CBIP 2024)



4.4.2 Special precautions and monitoring in heart failure

- Systemic corticosteroids should be used with great caution in the presence of heart failure, Cohort studies established that oral glucocorticoid use was associated with an increased risk for heart failure, and that high-dose therapy was associated with an increased risk for cardiovascular disease, including myocardial infarction. (Brayfield 2024)

5. Drugs used in pulmonary hypertension

5.1 Endothelin receptor agonists (ambrisentan, bosentan and macitentan)

No relevant information found.

5.2 Phosphodiesterase-5 inhibitors (sildenafil and tadalafil)

5.2.1 Interactions (with drugs used in heart failure)

- Use in conjunction with nitrates among others (risk of severe hypotension) is contraindicated. (also riociguat, molsidomine, alpha blockers) (BCFI/CBIP 2024)

5.3 Epoprostenol

No relevant information found.

5.4 Riociguat

5.4.1 Interactions (with drugs used in heart failure)

- Concomitant use of nitrates, etc. is contraindicated due to the increased risk of hypotension. (also phosphodiesterase type 5 inhibitor). (BCFI/CBIP 2024)

5.5 Selexipag

5.5.1 Contra-indication (with HF)

- Heart failure (BCFI/CBIP 2024)

5.6 Treprostinil

5.6.1 Contra-indication (with HF)

- Heart failure (SPC) (BCFI/CBIP 2024)

6. Drugs used in chronic kidney disease

6.1 Finerenone

See mineralocorticoid receptor antagonist

6.2 Gliflozines (SGLT2i)

See in drugs used in diabetes

7. Drugs used in atrial fibrillation

7.1 β -blockers

see in drugs used in HF

7.2 Verapamil and diltiazem

7.2.1 Contra-indication (with HF)

- Heart failure (BCFI/CBIP 2024)
- Adverse effects of verapamil on the heart include a.o. worsening heart failure. Diltiazem has been associated with the development of heart failure and great care is required in patients with impaired left ventricular function. (Brayfield 2024)
- The use of verapamil intravenously is contraindicated in patients receiving β -blockers, in reciprocating tachycardia in Wolff-Parkinson-White syndrome and in ventricular tachycardia, due to the risk of heart failure and shock. (BCFI/CBIP 2024)



- Utilisation simultanée d'ivabradine. (BCFI/CBIP 2024) / Gelijktijdig gebruik van ivabradine. (BCFI/CBIP 2024)

7.2.2 Interactions (with drugs used in heart failure)

- Increased risk of adverse effects of β -blockers (bradycardia, atrioventricular block and reduced myocardial contractility) when associating with verapamil and, to a lesser extent, diltiazem. (BCFI/CBIP 2024)
- Profound bradycardia has been reported in several patients when diltiazem was used with a beta blocker. (Brayfield 2024)
- Excessive blood pressure drop, especially orthostatic, including when combining multiple antihypertensive agents or in association with nitrates. (BCFI/CBIP 2024)

7.3 Digoxin

See in HF

7.4 Amiodarone

7.4.1 Contra-indication (with HF)

- Rarely, heart failure may be precipitated or aggravated with amiodarone. (8)

7.4.2 Special precautions and monitoring in heart failure

- Amiodarone may be used in patients with heart failure. (BCFI/CBIP 2024)
- It may be used, but with caution, in patients with heart failure. (Brayfield 2024)

7.5 Anticoagulants: vitamin K antagonists

7.5.1 Interactions (with drugs used in heart failure)

- Beta blockers, particularly those with a high lipid solubility such as propranolol, may inhibit the metabolism of warfarin. Although several studies have shown pharmacokinetic interactions between some beta blockers and oral anticoagulants, no effect on anticoagulant activity has generally been found. However, possible potentiation of the effect of warfarin by propranolol has been reported. (Brayfield 2024)
- Chlortalidone and spironolactone have both been associated with a reduction in warfarin's activity in healthy subjects and it has been suggested that this might be a consequence of the diuresis concentrating the circulating clotting factors. (Brayfield 2024)
- Torasemide has been reported to enhance the activity of warfarin, possibly by competing for metabolism through the cytochrome P450 isoenzyme CYP2C9 and by displacement of warfarin from protein-binding sites. However, bumetanide, furosemide, and the thiazides appear to have no effect on warfarin. (Brayfield 2024)

7.6 DOACs

No relevant information found.

8. Drugs used in cachexia

8.1 Androgens and anabolic steroids

8.1.1 Special precautions and monitoring in heart failure

- If there is a risk of fluid retention, caution is advised. (BCFI/CBIP 2024)



9. Interactions with CYP isoenzymes and P-gp

The table below is adapted from the table in the “Répertoire Commenté des Médicaments” (BCFI/CBIP 2024) and only includes medicines mentioned in the “Safety sources” section.

	Substrat de	Inhibiteur de	Inducteur de
acenocoumarol	2C9		
ambrisentan	2C19 3A4 P-gp		
amiodarone	2C8 3A4	2C9 2D6 P-gp	
apixaban	3A4 P-gp		
betamethasone	3A4		
bosentan	2C9 3A4		2C9 3A4
budesonide	3A4 P-gp		
bupropione	2B6	2D6	
canagliflozine	P-gp		
candesartan	2C9		
carvedilol	2C9 2D6 P-gp		
dabigatran	P-gp		
dexamethasone	3A4 P-gp		
digoxin	P-gp		
diltiazem	3A4	3A4 P-gp	
edoxaban	P-gp		
eplerenone	3A4		
finerenone	3A4		
fluticasone	3A4		
glibenclamide	2C9		
gliclazide	2C9		
glimepiride	2C9		
glipizide	2C9		
gliquidone	2C9		
hydrocortisone	3A4		
indacaterol	3A4 P-gp		
irbesartan	2C9		
ivabradine	3A4		
labetalol	2C19		
linagliptin	P-gp		
losartan	2C9		



macitentan	3A4	
methylprednisolone	3A4 P-gp	
metoprolol	2D6	
nebivolol	2D6	
phenprocoumon	2C9	
pioglitazone	2C8	
prednisone	3A4 P-gp	
prednisolone	3A4	
propranolol	2D6	
repaglinide	2C8	
riociguat	2C8 3A4 P-gp	
rivaroxaban	3A4 P-gp	
salmeterol	3A4	
saxagliptin	3A4 P-gp	
selexipag	2C8	
sildenafil	3A4	
sitagliptin	3A4 P-gp	
tadalafil	3A4	
testosterone	3A4	
theophylline	1A2	
torasemide	2C9	
treprostinil	2C8	
valsartan	2C9	
verapamil	3A4 P-gp	3A4 P-gp
vilanterol	3A4 P-gp	
warfarin	1A2 2C9	

Alphabetical list of substrates, inhibitors and inducers of CYP and P-gp

The substrates, inhibitors and inducers expected to elicit the most clinically relevant interactions are indicated in bold.

3.1.2. WOREL-richtlijn

Welke opvolging is aanbevolen bij patiënten met chronisch hartfalen na de opstart van de medicatie?

Opvolging na opstart van de medicatie

- Klinische opvolging:
 - Bij elke consultatie van een patiënt met chronisch hartfalen, bevraagt de huisarts volgende zaken (*GPP*):



- Vraag de patiënt naar symptoomcontrole (bijvoorbeeld inspanningstolerantie), therapietrouw en mogelijke ongewenste effecten van de behandeling;
- Controleer de bloeddruk, de polsslag, het gewicht en symptomen/klinische tekenen van overvulling.
- Opvolging van de medicatie via het labo:
 - Controleer de nierfunctie (eGFR, creatinine), het serumnatrium en -kalium vóór de start en 1 à 2 weken na de start van de medicatie of bij dosisverhoging van diuretica, RAAS-blokkers (ACE-inhibitor, sartaan), aldosteronantagonisten of ARNi (*GPP*).
 - Zodra de streefdosis of de maximaal getolereerde dosis is bereikt en de patiënt stabiel is (*GPP*):
 - Volg de behandeling op door de nierfunctie (eGFR, creatinine) en het serumnatrium en -kalium te controleren na 3 maanden, na 6 maanden tijdens het eerste jaar en vervolgens jaarlijks, zolang de patiënt stabiel blijft.
 - Verhoog de frequentie van opvolging zo aangewezen, i.e.
 - ✓ wanneer de patiënt onstabiel is;
 - ✓ wanneer de nierfunctie ernstig verminderd is (eGFR <30 mL/minuut/1,73 m²);
 - ✓ bij kwetsbare ouderen;
 - ✓ bij patiënten met voorgeschiedenis van nier- of elektrolytenstoornissen.

Wat te doen bij nierfunctiestoornissen?

- Aanbevelingen in geval van nierfunctiestoornissen na start of dosisverhoging van aldosteronreceptorantagonisten (*GPP*):
 - Indien eGFR 20-44 mL/minuut/1,73 m²: halveer de dosis en controleer de eGFR opnieuw na 2 weken.
 - Indien eGFR <20 mL/minuut/1,73 m²: stop de aldosteronreceptorantagonist en controleer de eGFR opnieuw na 2 weken.
 - Indien de eGFR laag blijft (<30 mL/minuut/1,73 m²): raadpleeg of verwijs naar een cardioloog of nefroloog.
- Aanbevelingen in geval van nierfunctiestoornissen na start of dosisverhoging van een RAAS-blokker (ACE-inhibitor, sartaan) (*GPP*):
 - Indien eGFR 30-60 mL/minuut/1,73 m²: enige daling van de eGFR is normaal, een daling <20% van de uitgangswaarde - als de eGFR >30 mL/minuut/1,73 m² blijft - is aanvaardbaar.
 - Indien eGFR tussen 20-30 mL/minuut/1,73 m²: halveer de dosis en controleer de eGFR opnieuw na 2 weken.
 - Indien eGFR <20 mL/minuut/1,73 m² of laag blijft (<30 mL/minuut/1,73 m²): raadpleeg of verwijs naar een cardioloog of nefroloog.
- Aanbevelingen in geval van nierfunctiestoornissen na start of dosisverhoging van ARNi (*GPP*):
 - Indien eGFR 30-60 mL/minuut/1,73 m²: enige daling van de eGFR is normaal, een daling <50% van de uitgangswaarde - als de eGFR >30 mL/minuut/1,73 m² blijft - is aanvaardbaar.
 - Indien de eGFR daalt tot <30 mL/minuut/1,73 m² of met meer dan 50% van de beginwaarde moet een cardioloog of nefroloog worden geraadpleegd.

Wat te doen bij elektrolytenstoornissen?

- Aanbevelingen voor de aanpak van hyperkaliëmie (*GPP*):
 - Kalium ≤5,5 mmol/L is aanvaardbaar.
 - Kalium >5,5 mmol/L:
 - Overweeg de meting ongestuwd (zonder knelband) te herhalen in de huisartspraktijk of in het labo.
 - Adviseer staken van de inname van kaliumhoudende voeding (bijvoorbeeld zoutvervangers) of kaliumsupplementen.



- Adviseer staken van nefrotoxische middelen zoals NSAID's (verhogen de kaliumspiegel).
- Bij gebruik van een aldosteronantagonist (spironolacton, eplerenon): halveer de dosis en controleer kalium na 2 weken opnieuw.
- Indien een RAAS-blokker (ACE-inhibitor, sartaan) of ARNi wordt gebruikt bij patiënten met HFrEF en het kalium nog steeds hoog is: overleg met de cardioloog of nefroloog om behandeling met een kaliumchelator te overwegen.
- Aanbevelingen voor de aanpak van hypokaliëmie (GPP):
 - Kalium 3,0-3,5 mmol/L: verhoog zo mogelijk de dosering RAAS-blokker (ACE-inhibitor, sartaan)/ARNi en/of voeg een aldosteronantagonist toe, stop of reduceer de dosis van kaliumverliezende diuretica (lis- en thiazidediuretica) en/of geef kaliumsupplementen. Volg kalium nauw op na aanpassingen therapie (+/- 3 dagen).
 - Kalium <3,0 mmol/L: dezelfde aanbeveling is van toepassing, maar is urgenter. Raadpleeg zo nodig de cardioloog of nefroloog.
- Aanbevelingen voor de aanpak van hyponatriëmie (GPP):
 - 130-135 mmol/L: overweeg aanpassing van de diureticumbehandeling (lis/thiazidediuretica) rekening houdend met de vullingsstatus van de patiënt, zoutinname- en/of vochtbeperking en controleer opnieuw na 2 weken.
 - <130 mmol/L: dezelfde aanbeveling is van toepassing, maar is urgenter. Raadpleeg zo nodig de cardioloog of nefroloog.



Tabel 16. Werkingsmechanismen en contra-indicaties van de verschillende medicamenteuze opties (deze tabel werd opgesteld op basis van de SKP's van de verschillende geneesmiddelen en de informatie van het BCFI).

Geneesmiddel	Werkingsmechanisme	Contra-indicaties/ongewenste effecten
Lisdiuretica	Lisdiuretica zijn kaliumverliezend en verhinderen de reabsorptie van natrium en chloride door in te werken op de Na-K-2Cl-transporter in het opstijgende deel van de lis van Henle. Zo vermindert de osmotische gradiënt naar het bloed. Lisdiuretica onderscheiden zich van thiazidediuretica door een hoger maximaal natriuretisch effect, grotere klaring van vrij water en andere farmacodynamiek en -kinetiek.	- Contra-indicaties: hypokaliëmie, hyponatriëmie, anurie, hepatische encefalopathie. - Ongewenste effecten: hypokaliëmie; hyperurikemie; toename insulineresistentie; erectiestoornissen; zelden trombocytopenische purpura, fotosensibilisatie en licht verhoogd risico op basocellulair en plaveiselcelcarcinoom.
Thiazidediuretica	Thiazidediuretica zijn kaliumverliezend en verhogen de natriumuitscheiding in de urine door remming van de reabsorptie van natrium in de distale tubulus. Vervolgens wordt middels osmose ook meer vocht uitgescheiden. Ook vermindert de kaliumconcentratie in het bloed.	- Contra-indicaties: hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie, allergie voor sulfamiden, actieve jicht, ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie. - Ongewenste effecten: hypokaliëmie; hyperurikemie; toename insulineresistentie; erectiestoornissen; zelden trombocytopenische purpura, fotosensibilisatie en licht verhoogd risico op basocellulair en plaveiselcelcarcinoom.
ACE-inhibitoren	Angiotensineconversie-enzym-inhibitoren inhiberen de conversie van angiotensine I naar angiotensine II via ACE-inhibitie. Dit leidt tot verschillende effecten, verminderde perifeer vasculaire weerstand (vasoconstrictie door minder angiotensine II) en dus minder cardiale workload, verminderde aldosteronesecretie wat leidt tot diurese. ACE-inhibitoren verminderen eveneens de natriumreabsorptie en inhiberen cardiale remodelling (en zo hypertrofie en fibrose). De ACE-inhibitie zorgt ook voor verminderde afbraak van bradykinine met als gevolg meer vasodilatatie door deze substantie.	- Contra-indicaties: zwangerschap, bilaterale stenose van nierarteriën of stenose bij unieke nier, hyperkaliëmie, voorgeschiedenis van angio-oedeem op ACE-inhibitoren, erfelijk of idiopathisch angio-oedeem, gelijktijdig gebruik van sacubitril/valsartancomplex, voor fosinopril: ernstige nierinsufficiëntie, voor zofenopril: ernstige leverinsufficiëntie, onveilig bij levercirrose. - Ongewenste effecten: hoest, hypotensie, hyperkaliëmie, rash, gastro-intestinale stoornissen, smaakstoornissen, angio-oedeem.



Geneesmiddel	Werkingsmechanisme	Contra-indicaties/ongewenste effecten
Sartanen	Angiotensine-II-receptorantagonisten of angiotensinereceptorblokkers binden en blokkeren de angiotensine-II-receptortype en hebben zo een gelijkwaardige werking als ACE-inhibitoren zonder het effect op bradykinine.	• Contra-indicaties: zwangerschap, bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier, hyperkaliëmie, ernstige leverinsufficiëntie. • Ongewenste effecten: hypertensie, hypotensie, hyperkaliëmie, rash, gastro-intestinale stoornissen, smaakstoornissen, olmesartan: ernstige enteropathie met villieuze atrofie, uitgesproken diarree.
Bètablokkers	Bètablokkers blokkeren de adrenerge bètareceptoren voor endogene epinefrine en norepinefrine. Zij hebben een effect op de hartfrequentie maar veroorzaken ook een vermindering van renine secretie met een invloed op de zuurstofnood van het hart.	• Contra-indicaties: Sick Sinus-syndroom, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, astma (vooral voor de niet-cardioselectieve bètablokkers); COPD is een relatieve contra-indicatie voor de niet-cardioselectieve bètablokkers, acuut of onvoldoende gecontroleerd hartfalen, associëren met verapamil intraveneus, carvedilol, nebivolol: leverinsufficiëntie. • Ongewenste effecten: moeheid en verminderde inspanningscapaciteit, sinusale bradycardie (minder uitgesproken met bètablokkers met intrinsieke sympathicomimetische activiteit), atrioventriculair blok, optreden of verslechteren van hartfalen, astma-aanval bij patiënten met een anamnese van bronchospasme; minder bij gebruik van cardioselectieve bètablokkers, koude extremiteiten, verergering van vaatspasmen (Raynaud), mogelijk minder met de bètablokkers met vasodilerend vermogen, erectiestoornissen, centrale verschijnselen (o.a. slaapstoornissen, nachtmerries, depressie), vooral met lipofiele bètablokkers, verergeren van een anafylactische reactie, en verminderd effect van adrenaline bij de aanpak ervan, exacerbatie van psoriasis, ernstige angor en myocardinfarct bij bruusk stoppen bij patiënten met coronair lijden, toename van de insulineresistentie met verhogen van de glykemie en hypertriglyceridemie.



Geneesmiddel	Werkingsmechanisme	Contra-indicaties/ongewenste effecten
Aldosteronantagonist	Aldosteronreceptorantagonisten of mineralocorticoidreceptorantagonisten (MRA) zijn kaliumsparende diuretica. Door de werking van aldosteron te blokkeren vermindert de reabsorptie van natrium en water. Ze verminderen ook de excretie van kalium.	• Contra-indicaties: vooraf bestaande hyperkaliëmie, eplerenon en spironolacton: ernstige nierinsufficiëntie, eplerenon: ernstige leverinsufficiëntie. • Ongewenste effecten: hyperkaliëmie, eplerenon en spironolacton: endocriene stoornissen (gynaecomastie, amenorroe, impotentie); waarschijnlijk minder met eplerenon.
ARNi	ARNi bestaat uit sacubitril, een neprilyse-inhibitor, en valsartan, een sartaan (zie <i>hierboven</i>). Neprilyse-inhibitoren zorgen voor verlies van natrium, vasodilatatie en diurese.	• Contra-indicaties: idem als sartanen, gelijktijdig gebruik van een ACE-inhibitor of sartaan, antecedenten van een angio-oedeem, ernstige leverinsufficiëntie. • Ongewenste effecten: deze van ACE-remmers met uitzondering van hoest, verhoogd risico op hypotensie en angio-oedeem.
SGLT2i (dapagliflozine en empagliflozine)	Of gliflozinen, ontwikkeld voor de behandeling van diabetes type 2, zijn inhibitoren van de natriumglucose-cotransporter 2 (SGLT2i) ter hoogte van de nieren. Het mechanisme voor hun gunstige effect bij hartfalen is nog onvoldoende gekend.	• Contra-indicaties: antecedenten van ketoacidose onder behandeling met gliflozinen waarbij geen andere uitlokkende gebeurtenis werd geïdentificeerd, diabetes type 1. • Ongewenste effecten: hypoglykemie, genitale candidose, urineweginfecties, polyurie, hypotensie en syncope, acute nierinsufficiëntie; risico van atypische diabetische ketoacidose, necrotiserende fasciitis van het perineum of gangreen van Fournier, mogelijk verhoging fractuurrisico, mogelijk verhoogd risico bepaalde kankers.



3.2. Wat zegt de expert? (Verbrugge 2024) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#)) (zie ook [video](#))

3.2.1. Wat is de respectievelijke rol van de 1^e lijn en 2^e lijn in de strikte opvolging van een ingestelde farmacologische behandeling bij een patiënt met chronisch hartfalen?

3.2.1.1. Empowerment en educatie

Empowerment van de patiënt met hartfalen is zeer belangrijk omdat het de compliantie met aanbevelingen voor een gezonde levensstijl en de inname van cruciale medicaties bevordert. Hierbij speelt educatie omtrent het ziekteproces een prominente rol. Na de eerste diagnostische uitwerking bij de cardioloog/hartfalenspecialist, krijgt de patiënt belangrijke informatie: 1) het etiologisch ziekteproces dat aan de basis van het hartfalen ligt; 2) de pathofysiologische gevolgen en hun implicaties; 3) de behandelingsopties; en 4) de prognose.

In gespecialiseerde hartfalencentra speelt de hartfalenverpleegkundige hierbij een belangrijke rol, omdat die meer tijd en meerdere contactmomenten kan doorbrengen met de patiënt voor een optimale informatieoverdracht. De informatie wordt best repetitief en consistent aangebonden, bijvoorbeeld door een brochure met mondelinge toelichting. Het cardiale revalidatieprogramma, na een opname voor hartfalen, is een andere opportuniteit om de patiënt herhaaldelijk te informeren. Deelname aan dergelijke programma's moet door de artsen van de 2^e lijn maximaal gestimuleerd worden.

Omdat de 1^e lijn doorgaans dicht bij de patiënt staat, met frequentere persoonlijke contacten, speelt ook zij een belangrijke rol bij het blijvend actief informeren van de patiënt omtrent hartfalen. Het is cruciaal dat de patiënt steeds de belangrijke consequenties van zijn/haar ziekte onderkent en een goed begrip heeft van de lopende behandeling(en). In tabel 17 staat de relevante informatie die meegegeven wordt aan de patiënt met betrekking tot de medicamenteuze therapie voor hartfalen. Hierbij is het belangrijk om zelfmanagement zoveel mogelijk te faciliteren met educatie volgens de individuele noden en voorkeuren van elke patiënt. Verder is er een coördinerende rol voor de huisarts weggelegd bij de multidisciplinaire zorg met waar nodig het betrekken van andere zorgverleners (apotheker, kinesitherapeut, psycholoog, enz.).

Tabel 17. Educatie omtrent de farmacologische behandeling bij hartfalen

Inhoud educatie	Doelen voor de patiënt
• Leg uit dat geneesmiddelen er meestal voor zorgen dat de klachten afnemen en de kans op verergering of overlijden verminderen, en dat ze mogelijk levenslang moeten worden ingenomen. • Geef schriftelijke en mondelinge informatie over indicatie, voordelen, dosering, effecten en ongewenste effecten. • Bespreek het ideale therapieschema (ook vanuit oogpunt van de patiënt) alsook de praktische aspecten, zoals wat te doen bij een gemiste dosis.	• De indicaties, de voordelen, de nood aan therapietrouw op de lange termijn, de doseringen van de geneesmiddelen begrijpen. • Vaak voorkomende ongewenste effecten herkennen om zo nodig actie te kunnen ondernemen of contact te nemen met de zorgverlener.



- Geef aan dat therapietrouw essentieel is voor het succes van de behandeling!
- Bespreek hulpmiddelen voor therapietrouw: medicatieschema, pillendoos, herinneringen, klaarzetten door apotheker of thuisverpleegkundige, etc.
- Adviseer tijdig contact op te nemen bij hoge koorts, fors braken of diarree omdat dan een dosisaanpassing/onderbreking mogelijk nodig is.

3.2.1.2. Neurohormonale blokkers en SGLT2i

De standaardbehandeling voor hartfalen met een verminderde pompfunctie (linker ventrikel ejectiefractie <50%) bestaat uit een renine-angiotensine blokker (angiotensine-converterend enzyme inhibitor, angiotensine receptor blokker of angiotensine receptor-neprilysin inhibitor), een β -blokker, een mineralocorticoïd receptor antagonist (MRA), en een sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor (SGLT2i) (McDonagh 2021, Heidenreich 2022). Voor patiënten met hartfalen en een bewaarde pompfunctie (linker ventrikel ejectiefractie $\geq$ 50%), zijn enkel een MRA en SGLT2i nodig (Heidenreich 2022, McDonagh 2023).

Het is de taak van de 2^e lijn om deze behandelingen te starten tijdens een raadplegingscontact of ziekenhuisopname. Idealiter zijn bij een ziekenhuisontslag alle noodzakelijke medicatieklassen opgestart (Mebazaa 2022). Voor de MRA en SGLT2i is vervolgens geen of beperkte dosisaanpassing noodzakelijk. Voor de renine-angiotensine blokker en de β -blokker dient de dosis stapsgewijs verhoogd te worden naar de aanbevolen dosis (McDonagh 2021, Heidenreich 2022). Elk medisch contact dient aangegrepen te worden om de dosissen van deze belangrijke therapieën verder te optimaliseren. Ook de 1^e lijn speelt hierbij een belangrijke rol. Idealiter wordt door de 2^{de} lijn een gestructureerd plan voor titratie voorzien en gecommuniceerd naar de 1^e lijn. In Tabel 10 worden de noodzakelijke dosisaanpassingen beschreven.

Tabel 10. Start- en streefdosis van de belangrijke hartfalentherapieën

Molecule	Startdosis	Optimale dosis	Titratie schema
Angiotensine-converterend enzyme inhibitoren			
Captopril	3x12,5 mg	3x50 mg	3x12,5 – 3x25 – 3x50 mg
Enalapril	2x5 mg	2x20 mg	2x5 – 2x10 – 2x20 mg
Lisinopril	5 mg	40 mg	5 – 10 – 20 – 40 mg
Perindopril	2,5 mg	10 mg	2,5 – 5 – 10 mg
Ramipril	2x1,25 mg	2x5 mg	2x1,25 – 2x2,5 – 2x5 mg
Angiotensine receptor blokkers			
Candesartan	4 mg	32 mg	4 – 8 – 16 – 32 mg
Losartan	50 mg	150 mg	50 – 100 – 150 mg
Valsartan	2x40 mg	2x160 mg	2x40 – 2x80 – 2x160 mg
Angiotensine receptor-neprilysine inhibitor			
Sacubitril-valsartan	2x24/26 mg	2x97/103 mg	2x24/26 – 2x49/51 – 2x97/103 mg
β-blokkers*			
Bisoprolol	1,25-2,5 mg	10 mg	(1,25) – 2,5 – 5 – (7,5) – 10 mg
Carvedilol	2x3,125 mg	2x25 mg	Verdubbel dosis tot target bereikt
Nebivolol	1,25-2,5 mg	10 mg	(1,25) – 2,5 – 5 – (7,5) – 10 mg



	Metoprolol	25-50 mg	200 mg	(25) – 50 – 100 – 150 – 200 mg
MRA				
	Spironolacton	12,5-25 mg	25 mg	12,5 – 25 mg
	Eplerenon	25 mg	50 mg	25 – 50 mg
	Finerenone	10-20 mg	20-40 mg	(10) – 20 – 40 mg
SGLT2i				
	Dapagliflozine	10 mg	10 mg	N.v.t.
	Empagliflozine	10 mg	10 mg	N.v.t.

* β -blokker uptitratie kan gestopt worden indien de rusthartslag <70 /minuut bedraagt

Bij elke klinische opvolging vraagt de huisarts naar symptomen van hartfalen, therapietrouw en mogelijke ongewenste effecten van de behandeling. Een controle van de bloeddruk, de polsslag, het gewicht en klinische tekenen van overvulling zijn steeds noodzakelijk. De nierfunctie (serum creatinine en berekende glomerulaire filtratie of eGFR) en het ionogram (natrium, kalium, chloor) moeten bepaald worden voor opstarten van diuretica, een renine angiotensine blokker of een MRA en 1-2 weken na opstarten of dosisverhoging bij patiënten met een verminderde nierfunctie (eGFR <45 mL/minuut/1,73 m²). Een hercontrole na 3-6 maand met verdere jaarlijkse controle nadien is ook aangewezen. Meer frequente controles zijn nodig als de patiënt onstabiel is, wanneer de nierfunctie ernstig verminderd is (eGFR <30 mL/minuut/1,73 m²), wanneer er een voorgeschiedenis van elektrolytenstoornissen is, of bij kwetsbare ouderen.

Het is aangewezen dat de huisarts spontaan het initiatief neemt 1-2 maal per jaar een bloedname uit te voeren bij patiënten met hartfalen, met naast de nierfunctie en het ionogram ook een 'complet' (ter uitsluiting van anemie), leverset (voornamelijk als de patiënt ook obees is ter uitsluiting van steatosis), TSH (schildklierstoornissen kunnen zowel de oorzaak als het gevolg zijn van hartfalen), ijzerset met ijzer, ferritine en transferrine (patiënten met een transferrine saturatie $<20\%$ hebben een indicatie voor behandeling met intraveneus ijzer om de levenskwaliteit te verbeteren en het risico op hartfalen hospitalisaties te verminderen), het lipidenprofiel en de nuchtere glykemie (inclusief het HbA1c bij gekende diabetes). Deze frequentie komt overeen met de standaard opvolging van een patiënt met hartfalen door de cardioloog. De bloednames kunnen dan ook met deze opvolging gesynchroniseerd worden. De artsen van de 2^e lijn volgen de resultaten mee op en plannen bijkomende bepalingen wanneer deze ontbreken. Hartfalenpatiënten met een bewaarde pompfunctie die stabiel in New York Heart Association functionele klasse I of II verkeren, kunnen na een grondige evaluatie en op punt stelling door de cardioloog/hartfalenspecialist exclusief verder opgevolgd worden door de huisarts zo lang er zich geen nieuwe problemen stellen.

3.2.1.3. Diureticabeleid

Ongeveer de helft van alle hartfalenpatiënten en een grotere proportie van patiënten met meer ernstig hartfalen heeft diuretica nodig om een neutrale zoutbalans te behouden. Natrium en chloor (de bestanddelen van keukenzout) reguleren het extracellulair volume. Terwijl zout uit de voeding steeds volledig opgenomen wordt in het lichaam, hebben hartfalenpatiënten het algemeen moeilijker om dit zout terug te verliezen (wat voornamelijk via de urine gebeurt). Een positieve zoutbalans zal leiden tot waterretentie en vervolgens symptomen van overvulling (kortademigheid, oedemen, etc.).

Het lichaamsgewicht van de patiënt geeft een ruwe inschatting van het teveel aan extracellulair volume, in het bijzonder wanneer het "droog gewicht" van de patiënt gekend is. Het is de taak van de cardioloog/hartfalenspecialist om dit droog gewicht te bepalen en bij te stellen op basis van de gespecialiseerde onderzoeken die ter beschikking staan van de 2^e lijn. Dit "droog gewicht" moet duidelijk gecommuniceerd worden aan de collega's van de 1^e lijn. Doel van het ingestelde diureticabeleid is om dit gewicht min of meer te behouden. Ook de patiënt moet dus goed snappen wat zijn of haar ideaal gewicht is. Een dagboek kan hierbij eventueel gebruikt worden. De 1^e en 2^e lijn



werken samen om de patiënt hierover adequaat te informeren. Bij een gewichtstoename van >2 kg op 3 dagen kan de huisarts het diureticabeleid intensifiëren. De cardioloog/hartfalenspecialist staat laagdrempelig ter beschikking voor advies omtrent de strategie hierbij. Bij therapietrouwe en stabiele patiënten kan een flexibel diureticumschema ingesteld worden, waarbij de patiënt zelf de controle krijgt om op basis van zijn of haar gewicht het diureticabeleid aan te passen.

Het is belangrijk dat de patiënt laagdrempelig de huisarts verwittigt bij alarmsymptomen na dosisaanpassingen in het diureticascema. Symptomatische hypotensie, algemene verzwakking of sufheid na een dosisverhoging moeten laagdrempelig aanleiding geven om de nierfunctie en het ionogram te controleren en te overwegen om het diureticagebruik tijdelijk te pauzeren. Ook toegenomen vochtverlies door diarree, braken, koorts of warm weer kunnen hiervoor een reden zijn. De 1^e en 2^e lijn zijn samen verantwoordelijk dat de patiënt deze implicaties van zijn behandeling goed begrijpt. De 2^e lijn kan bij complexe gevallen na overleg bijkomend advies geven over de te volgen strategie.

Bij patiënten die onder een chronische therapie met diuretica staan is het belangrijk om de zoutinname te beperken en dus geen zout toe te voegen bij maaltijdbereidingen alsook voedingsproducten met een hoog zoutgehalte te beperken (Mullens 2024). Striktere zoutrestrictie kan aangewezen zijn bij patiënten met een hoger risico op decompensatie. De 1^e en 2^e lijn werken samen om deze boodschap herhaaldelijk en consistent over te brengen aan de patiënt. Nadruk op vochtrestrictie is doorgaans niet noodzakelijk omdat het dorstmechanisme bij de meeste patiënten met hartfalen adequaat is. Enkel wanneer de inname excessief is (bijv. preoccupatie met hydratatie) of bij ernstige hyponatriëmie (<130 mmol/L) moet vochtrestrictie aanbevolen worden (Mullens 2024).

Indien toch een decompensatie zou optreden, dient de decompensatietrigger onderkent te worden en moet de patiënt hierover geïnformeerd worden. Zowel de 1^e lijn (bij een lichte decompensatie waarvoor geen doorverwijzing of ziekenhuisopname noodzakelijk is) als de 2^e lijn spelen hierbij een rol. Zo mogelijk dient een concreet plan of behandeling opgezet te worden om de decompensatietriggers in de toekomst te vermijden. Bij patiënten met frequente decompensatie episodes kan de 2^e lijn gebruik maken van telemonitoring strategieën met dagelijkse opvolging van de klinische parameters en het gewicht en/of de drukken in de longslagader (Abraham 2011).

3.2.1.4. Andere hartfalenmedicaties

In geselecteerde gevallen kan de cardioloog/hartfalenspecialist ivabradine, digoxine, hydralazine of nitraten opstarten voor de behandeling van hartfalen. De reden hiervoor dient duidelijk gecommuniceerd te worden in de verslaggeving naar de huisarts zodat het duidelijk is dat deze medicatie opgestart werd omwille van de indicatie hartfalen. Ivabradine kan enkel door een cardioloog opgestart worden. De andere medicaties kunnen door de huisarts gestart worden, doch dit is zelden aangewezen. Digoxine kan door de huisarts gestart worden voor rate controle van voorkamerfibrillatie wanneer de patiënt een eerder lage bloeddruk en goede nierfunctie heeft. Hydralazine kan overwogen worden bij hypertensieve patiënten en nitraten bij patiënten met angorklachten.

3.2.1.5. Gecontra-indiceerde medicaties bij hartfalen

Een goede kennis van medicaties die gecontra-indiceerd zijn bij hartfalen is nodig voor zowel de artsen van de 1^e en 2^e lijn zodat zij hier samen op toe kunnen zien. Niet steroïdale ontstekingsmiddelen inclusief selectieve COX-2 inhibitoren, glitazonen, sitagliptine, antiaritmica klasse 1A en 1C, verapamil, diltiazem, moxonidine, itraconazol, salbutamol en TNF-alfablokkers zijn tegenaangewezen bij patiënten met hartfalen.



3.2.1.6. Cardiovasculaire preventiemaatregelen

De huisarts speelt een belangrijke rol bij het mee opvolgen van cardiovasculaire preventiemaatregelen bij patiënten met hartfalen. De 1e lijn kan op eigen initiatief preventiebehandelingen intensifiëren om de belangrijke targets te behalen. Deze targets worden weergegeven in Tabel 18.

Tabel 18. Cardiovasculaire preventietargets bij hartfalen

	Ischemisch hartlijden	Niet-ischemische cardiomyopathie
Roken	Volledige rookstop	Volledige rookstop
Alcohol	Man: maximaal 2E per dag Vrouw: maximaal 1E per dag	Maximale abstinentie
Bloeddruk	<130/80 mmHg	<130/80 mmHg
LDL cholesterol	<55 mg/dL	<115 mg/dL
Nuchtere glykemie	Jaarlijks screening	Jaarlijks screening zo >65 jaar, zwangerschapsdiabetes, overgewicht of corticosteroïdgebruik
Diabetes	Streef naar HbA1c <7% of lager tot <5,7% indien bereikt met SGLT2i, metformine, en incretine analogen	Streef naar HbA1c <7% of lager tot <5,7% indien bereikt met SGLT2i, metformine, en incretine analogen

3.2.1.7. Vaccinaties

De 1^e lijn speelt een cruciale rol bij het opvolgen van de vaccinatiestatus van patiënten met hartfalen. Elke hartfalenpatiënt dient jaarlijks gevaccineerd te worden voor Influenza en COVID alsook 5-jaarlijks voor pneumokokken. De 2^e lijn helpt hieraan herinneren.

3.2.2. Welke bijsturingen kunnen door de huisarts zelf gebeuren en welke dienen door de behandelend cardioloog uitgevoerd te worden?

3.2.2.1. Opstarten van diuretica bij patiënten met volume overbelasting

Bij een patiënt met symptomen of klinische tekens van volume overbelasting (oedemen, ascites of longcongestie) is het aangewezen dat de huisarts diuretica opstart of intensificeert. Het is zoals eerder aangegeven dan wel belangrijk dat de nierfunctie en het ionogram gekend is en zo nodig gecontroleerd wordt na de therapie aanpassing. Indien het om een mogelijke nieuwe diagnose van hartfalen gaat moet de huisarts de patiënt doorsturen voor een cardiologische evaluatie. Indien het om een patiënt met gekend hartfalen gaat en er een reversibele decompensatietrigger kan worden onderkend en aangepakt, mag de huisarts de evolutie na intensificatie van het diureticabeleid (en wegname van de trigger) zelf opvolgen en is geen vervroegde controle bij de cardioloog noodzakelijk. Indien de decompensatietrigger onduidelijk is of de patiënt geen adequate reactie vertoont op de ingestelde behandeling, dient de behandelende cardioloog/hartfalenspecialist gecontacteerd te worden voor verder overleg en eventueel een vervroegde controle.

Het is belangrijk om diuretica voldoende hoog te doseren wanneer er nierfunctiebeperking aanwezig is (Verbrugge 2018). Tabel 19 geeft aan welke dosissen gebruikt kunnen worden. Furosemide en



bumetanide kunnen 1x tot 3x per dag worden ingenomen (werkingsduur ca. 6 uur) waarbij meer frequentere toedieningen noodzakelijk zijn bij patiënten met meer uitgesproken tekens van volume overbelasting of slechte compliantie met hun zoutarm dieet. Torasemide heeft een langere werkingsduur en mag maximaal 2x per dag worden toegediend. Omdat in België de maximale dosering van de tabletten furosemide 40 mg bedraagt en de maximale dosering van de tabletten torasemide 20 mg, zijn deze relatief ondergedoseerd bij een eGFR <30 mL/minuut/1,73 m². Dergelijke patiënten worden daarom beter met bumetanide behandeld. Het thiazidediureticum chloortalidon heeft een zeer lange werkingsduur en wordt daarom altijd 1x daags gedoseerd. Chloortalidon dient enkel gebruikt te worden wanneer er een slechte respons is (weinig diurese) op adequaat gedoseerde lisdiuretica. Dit omdat het risico op ionenstoornissen (voornamelijk hyponatriëmie en hypokaliëmie) significant verhoogt bij associatie van thiazidediuretica aan lisdiuretica.

Tabel 19. Correcte dosering van diuretica volgens de nierfunctie

	Normale startdosis	eGFR 30-45 mL/min/1,73m ²	eGFR <30 mL/min/1,73m ²
Furosemide	20-40 mg	40-80 mg	Niet aanbevolen
Bumetanide	0,5-1 mg	1-2 mg	2,5-5 mg
Torasemide	5-10 mg	10-20 mg	Niet aanbevolen
Chloortalidon	25 mg	50 mg	50-100 mg

Een stijging van het serum creatinine met $<0,3$ mg/dL na het opstarten of verhogen van diuretica therapie is perfect aanvaardbaar indien er een goede klinische respons met verdwijnen van congestietekens is (Metra 2012). Bij een grotere stijging moeten de diuretica niet noodzakelijk gestopt worden in geval van een gunstige respons, maar dient overleg gepleegd te worden met de 2^e lijn (cardioloog of nefroloog). Bij een verdubbeling van het serum creatinine ten opzichte van de basiswaarde of bij een daling van de eGFR <20 mL/minuut/1,73 m² dienen de diuretica onmiddellijk gestopt te worden en is urgente evaluatie door de 2^e lijn noodzakelijk.

3.2.2.2. Titreren van de 4 hartfalen therapieën naar de streefdosis

Het is de gemeenschappelijke verantwoordelijkheid van de 1^e en 2^e lijn om de 4 cruciale medicatieklassen (renine-angiotensine blokkers, β -blokkers, MRA en SGLT2i) te titreren tot voor elke klasse de target-dosage bereikt is. Deze target-dosage komt overeen met de dosis die gebruikt werd in de grote klinische studies. Het onvolledig of laat bereiken van deze target-dosis leidt tot een hoger risico op morbiditeit en mortaliteit (McDonagh 2021, Heidenreich 2022). Indien er geen belangrijke contra-indicaties of problemen zijn (cfr. infra) mag de huisarts zelf initiatief nemen om de dosis te verhogen.

3.2.2.3. Problemen bij het opstarten of intensifiëren van hartfalen therapie

Nierfunctiestoornissen:

- Stijging van het serum creatinine $<0,3$ mg/dL en eGFR >30 mL/minuut/1,73 m²: Dit is geen probleem en de behandeling kan verdergezet worden zoals geïndiceerd. De huisarts hoeft geen contact te zoeken met de 2^e lijn.
- Stijging van het serum creatinine $>0,3$ mg/dL, maar minder dan een verdubbeling t.o.v. de baseline-waarde: huisarts overlegt met de 2^e lijn of de behandeling gecontinueerd kan worden



- Verdubbeling van het serum creatinine of daling van de eGFR <20 mL/minuut/ $1,73$ m²: huisarts neemt urgent contact met de behandelende cardioloog of nefroloog en stopt de aangepaste behandeling
- Chronische eGFR <20 mL/minuut/ $1,73$ m²: renine-angiotensine blokkers en MRA worden niet meer opgestart, SGLT2i enkel door de nefroloog
- Chronische eGFR $20-30$ mL/minuut/ $1,73$ m²: voorzichtigheid met opstarten of verhogen van diuretica, renine-angiotensine blokkers en MRA is noodzakelijk met strikte opvolging van de nierfunctie en het ionogram en steeds in overleg met de 2^e lijn.

Hypokaliëmie:

- Bij serum $[K^+]$ <4 mmol/L: huisarts overweegt opdrijven renine-angiotensine blokker of MRA naar target dosis of overweegt reductie van lis- en/of thiazidediuretica als er geen congestietekens zijn.
- Bij serum $[K^+]$ $<3,5$ mmol/L: huisarts start kaliumsupplementen en controleert ook de magnesiumspiegels of geeft empirische supplementatie.

Hyperkaliëmie:

- Denk aan hemolyse als oorzaak. Bepaling van het LDH kan helpen om de impact van hemolyse op het staal in te schatten.
- Bij serum $[K^+]$ $<5,5$ mmol/L is geen therapie aanpassing noodzakelijk.
- Bij serum $[K^+]$ $\geq 5,5$ mmol/L: huisarts overlegt met 2^e lijn voor opstarten van een kaliumbinder of reductie van de dosis MRA of renine-angiotensine blokkers.

Hypernatriëmie

- Huisarts reduceert/stopt diuretica en spoort de patiënt aan te drinken volgens dorst.

Hyponatriëmie

- Huisarts stopt thiazidediuretica. Diamox® 500 mg, 3x per week kan als alternatief overwogen worden bij neiging tot volume overbelasting ondanks adequaat gedoseerde lisdiuretica.
- Bij nieuwe hyponatriëmie <130 mmol/L overlegt de huisarts met de 2^e lijn.
- Bij symptomatische hyponatriëmie <125 mmol/L verwijst de huisarts de patiënt door voor een urgente evaluatie.

Hypotensie

- Huisarts reduceert enkel de dosis van renine-angiotensine blokkers of β -blokkers indien het gaat om symptomatische hypotensie. MRA en SGLT2i hebben normaliter een minimale impact op de bloeddruk.
- Indien het nodig is om cruciale hartfalen therapieën af te bouwen o.w.v. nieuw ontstane hypotensie, dan is dit een reden om patiënt vervroegd opnieuw te laten evalueren door de 2^e lijn.

Gynaecomastie

- De huisarts kan bij optreden van dit symptoom spironolacton vervangen door de equipotente dosis eplerenon waarbij 1 mg spironolacton = 2 mg eplerenon.



3.2.3. Wanneer moet de huisarts de behandelend cardioloog contacteren?

De huisarts contacteert de behandelend cardioloog in de volgende gevallen:

(Dreigend) Longoedeem

- SpO₂ <92% (tenzij omwille van gekende pulmonale comorbiditeit)
- Tachypneu of laboreuze ademhaling

Spoedeisende hulp is meestal aangewezen in dit geval

Tekens van hypoperfusie

- Verward, vertraagd voorkomen
- Klamme of koude extremiteiten
- Oligurie en diuretica resistentie
- Lage bloeddruk (systolische bloeddruk <90 mmHg) met lage polsdruk (<25 mmHg)

Extreme voorzichtigheid met opstarten van β -blokkers, zelfs indien de patiënt tachycard is, is aangewezen bij deze symptomen. Dringende evaluatie door een cardioloog is aangewezen.

Brady- of tachyritmie

- Hartritme <50/minuut of hooggradige geleidingsstoornissen (2^e of 3^e graads AV-blok)
- Sinustachycardie >110/minuut
- Nieuwe diagnose van voorkamerfibrillatie of atriale tachycardie
- Lange runs van ventrikeltachycardie

Decompensatie

- Indien geen duidelijke trigger (bijv. dieetfout, medicatie niet correct ingenomen, gecontra-indiceerde medicatie genomen, infectie)
- Indien geen gunstige respons op intensificatie van de diureticatherapie
- Indien aritmie of ischemie vermoed wordt als oorzaak

Hypotensie

- Indien nieuw ontstaan zonder vagale trigger
- Indien aanleiding tot afbouw van cruciale hartfalenmedicatie

Nierfunctie en ionenstoornissen

Zie paragraaf "3.2.2.3. Problemen bij het opstarten of intensifiëren van hartfalenterapie"

Geplande procedure of ingreep

De huisarts neemt best laagdrempelig contact op met de 2^e lijn wanneer een patiënt met hartfalen een geplande invasieve procedure of operatie moet ondergaan om te kijken welke implicaties dit heeft voor de hartfalenterapie en het risico op deterioratie.



3.3. Wat besluit de jury?

3.3.1. Wat is de respectievelijke rol van de 1^e lijn en 2^e lijn in de strikte opvolging van een ingestelde farmacologische behandeling bij een patiënt met chronisch hartfalen?

1. WOREL-richtlijn

Uit de **WOREL-richtlijn** onthoudt de jury volgende belangrijke punten :

Opvolging na opstart van de medicatie

- Klinische opvolging:
 - Bij elke consultatie van een patiënt met chronisch hartfalen, bevraagt de huisarts volgende zaken (*GPP*):
 - Vraag de patiënt naar symptoomcontrole (bijvoorbeeld inspanningstolerantie), therapietrouw en mogelijke ongewenste effecten van de behandeling;
 - Controleer de bloeddruk, de polsslag, het gewicht en symptomen/klinische tekenen van overvulling.
- Opvolging van de medicatie via het labo:
 - Controleer de nierfunctie (eGFR, creatinine), het serumnatrium en -kalium vóór de start en 1 à 2 weken na de start van de medicatie of bij dosisverhoging van diuretica, RAAS-blokkers (ACE-inhibitor, sartaan), aldosteronantagonisten of ARNi (*GPP*).
 - Zodra de streefdosis of de maximaal getolereerde dosis is bereikt en de patiënt stabiel is (*GPP*):
 - Volg de behandeling op door de nierfunctie (eGFR, creatinine) en het serumnatrium en -kalium te controleren na 3 maanden, na 6 maanden tijdens het eerste jaar en vervolgens jaarlijks, zolang de patiënt stabiel blijft.
 - Verhoog de frequentie van opvolging zo aangewezen, i.e.
 - ✓ wanneer de patiënt onstabiel is;
 - ✓ wanneer de nierfunctie ernstig verminderd is (eGFR<30 mL/minuut/1,73 m²);
 - ✓ bij kwetsbare ouderen;
 - ✓ bij patiënten met voorgeschiedenis van nier- of elektrolytenstoornissen.

2. Expert

De jury volgt de **expert** en vestigt de aandacht op de volgende punten:

Neurohormonale blokkers en SGLT2i

De standaardbehandeling voor hartfalen met een verminderde pompfunctie (linker ventrikel ejectiefractie <50%) bestaat uit een renine-angiotensine blokker (angiotensine-converterend enzyme inhibitor, angiotensine receptor blokker of angiotensine receptor neprilysin inhibitor), een β -blokker, een mineralocorticoïd receptor antagonist (MRA), en een sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor (SGLT2i). Voor patiënten met hartfalen en een bewaarde pompfunctie (linker ventrikel ejectiefractie $\geq$ 50%), zijn enkel een MRA en SGLT2i nodig.

Het is de taak van de 2^{de} lijn om deze behandelingen te starten tijdens een raadplegingscontact of ziekenhuisopname (*GRADE A*). Idealiter zijn bij een ziekenhuisontslag alle noodzakelijke



medicatieklassen opgestart. **Voor de MRA en SGLT2i is vervolgens geen of beperkte dosisaanpassing noodzakelijk. Voor de renine-angiotensine blokker en de β -blokker moet de dosis stapsgewijs verhoogd worden naar de aanbevolen dosis.** Elk medisch contact moet aangegrepen worden om de dosissen van deze belangrijke therapieën verder te optimaliseren. Ook de 1^e lijn speelt hierbij een belangrijke rol. Idealiter wordt door de 2^e lijn een gestructureerd plan voor titratie voorzien en gecommuniceerd naar de 1^e lijn. In Tabel 10 worden de noodzakelijke dosisaanpassingen beschreven.

Tabel 10. Start- en streefdosis van de belangrijke hartfalen therapieën (Verbrugge 2024)

Molecule	Startdosis	Optimale dosis	Titratie schema
Angiotensine-converterend enzyme inhibitoren			
Captopril	3x12,5 mg	3x50 mg	3x12,5 – 3x25 – 3x50 mg
Enalapril	2x5 mg	2x20 mg	2x5 – 2x10 – 2x20 mg
Lisinopril	5 mg	40 mg	5 – 10 – 20 – 40 mg
Perindopril	2,5 mg	10 mg	2,5 – 5 – 10 mg
Ramipril	2x1,25 mg	2x5 mg	2x1,25 – 2x2,5 – 2x5 mg
Angiotensine receptor blokkers			
Candesartan	4 mg	32 mg	4 – 8 – 16 – 32 mg
Losartan	50 mg	150 mg	50 – 100 – 150 mg
Valsartan	2x40 mg	2x160 mg	2x40 – 2x80 – 2x160 mg
Angiotensine receptor-neprilysine inhibitor			
Sacubitril-valsartan	2x24/26 mg	2x97/103 mg	2x24/26 – 2x49/51 – 2x97/103 mg
β-blokkers*			
Bisoprolol	1,25-2,5 mg	10 mg	(1,25) – 2,5 – 5 – (7,5) – 10 mg
Carvedilol	2x3,125 mg	2x25 mg	Verdubbel dosis tot target bereikt
Nebivolol	1,25-2,5 mg	10 mg	(1,25) – 2,5 – 5 – (7,5) – 10 mg
Metoprolol	25-50 mg	200 mg	(25) – 50 – 100 – 150 – 200 mg
MRA			
Spironolacton	12,5-25 mg	25 mg	12,5 – 25 mg
Eplerenon	25 mg	50 mg	25 – 50 mg
Finerenone	10-20 mg	20-40 mg	(10) – 20 – 40 mg
SGLT2i			
Dapagliflozine	10 mg	10 mg	N.v.t.
Empagliflozine	10 mg	10 mg	N.v.t.

* β -blokker uptitratie kan gestopt worden indien de rusthartslag <70 /minuut bedraagt

Niet-medicatiegerelateerde bloedname

Het is aangewezen dat de huisarts spontaan het initiatief neemt 1-2 maal per jaar een bloedname uit te voeren bij patiënten met hartfalen, met naast de nierfunctie en het ionogram ook een ‘complet’ (ter uitsluiting van anemie), leverset (voornamelijk als de patiënt ook obees is ter uitsluiting van steatosis), TSH (schildklierstoornissen kunnen zowel de oorzaak als het gevolg zijn van hartfalen), ijzerset met ijzer, ferritine en transferrine (patiënten met een transferrine saturatie <20% hebben een indicatie voor behandeling met intraveneus ijzer om de levenskwaliteit te verbeteren en het risico op hartfalen hospitalisaties te verminderen), het lipidenprofiel en de nuchtere glykemie (inclusief het HbA1c bij gekende diabetes). (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Diureticabeleid

Het lichaamsgewicht van de patiënt geeft een ruwe inschatting van het teveel aan extracellulair volume, in het bijzonder wanneer het “droog gewicht” van de patiënt gekend is. Het is de taak van de



cardioloog/hartfalenspecialist om dit **droog gewicht** te bepalen en bij te stellen op basis van de gespecialiseerde onderzoeken die ter beschikking staan van de 2^e lijn.

Gecontra-indiceerde medicaties bij hartfalen

Niet steroïdale anti-inflammatoire ontstekingsmiddelen (NSAID) inclusief selectieve COX-2 inhibitoren, glitazonen, sitagliptine, antiaritmica klasse 1A en 1C, verapamil, diltiazem, moxonidine, itraconazol, salbutamol en TNF-alfablokkers zijn tegenaangewezen bij patiënten met hartfalen.

Cardiovasculaire preventiemaatregelen

De huisarts speelt een belangrijke rol bij het mee opvolgen van cardiovasculaire preventiemaatregelen bij patiënten met hartfalen. De 1^e lijn kan op eigen initiatief preventiebehandelingen intensifiëren om de belangrijke targets te behalen. *(GPP Worel richtlijn, sterke aanbeveling)*

Deze targets worden weergegeven in Tabel 18.

Tabel 18. Cardiovasculaire preventietargets bij hartfalen

	Ischemisch hartlijden	Niet-ischemische cardiomyopathie
Roken	Volledige rookstop	Volledige rookstop
Alcohol	Man: maximaal 2E per dag Vrouw: maximaal 1E per dag	Maximale abstinentie
Bloeddruk	<130/80 mmHg	<130/80 mmHg
LDL cholesterol	<55 mg/dL	<115 mg/dL
Nuchtere glykemie	Jaarlijks screening	Jaarlijks screening zo >65 jaar, zwangerschapsdiabetes, overgewicht of corticosteroïdgebruik
Diabetes	Streef naar HbA1c <7% of lager tot <5,7% indien bereikt met SGLT2i, metformine, en incretine analogen	Streef naar HbA1c <7% of lager tot <5,7% indien bereikt met SGLT2i, metformine, en incretine analogen

Vaccinaties

De 1^e lijn speelt een cruciale rol bij het opvolgen van de vaccinatiestatus van patiënten met hartfalen. Elke hartfalenpatiënt moet jaarlijks gevaccineerd worden voor influenza en COVID alsook 5-jaarlijks voor pneumokokken. De 2^e lijn helpt hieraan herinneren. *(GRADE C, sterke aanbeveling)*

Empowerment en educatie

Empowerment van de patiënt met hartfalen is zeer belangrijk omdat het de compliantie met aanbevelingen voor een gezonde levensstijl en de inname van cruciale medicaties bevordert. Hierbij speelt educatie omtrent het ziekteproces een prominente rol. Na de eerste diagnostische uitwerking bij de cardioloog/hartfalenspecialist, krijgt de patiënt belangrijke informatie:

- 1) het etiologisch ziekteproces dat aan de basis van het hartfalen ligt;
- 2) de pathofysiologische gevolgen en hun implicaties;
- 3) de behandelingsopties;
- 4) de prognose.

In gespecialiseerde hartfalencentra speelt de hartfalenverpleegkundige hierbij een belangrijke rol, omdat die meer tijd en meerdere contactmomenten kan doorbrengen met de patiënt voor een optimale informatieoverdracht. De informatie wordt best repetitief en consistent aangeboden, bijvoorbeeld door een brochure met mondelinge toelichting. Het cardiale revalidatieprogramma, na een opname voor hartfalen, is een andere opportuniteit om de patiënt herhaaldelijk te informeren. Deelname aan dergelijke programma's moet door de artsen van de 2^e lijn maximaal gestimuleerd worden.



Omdat de 1^e lijn doorgaans dichterbij de patiënt staat, met frequentere persoonlijke contacten, speelt ook zij een belangrijke rol bij het blijvend actief informeren van de patiënt omtrent hartfalen. Het is cruciaal dat de patiënt steeds de belangrijke consequenties van zijn/haar ziekte onderkent en een goed begrip heeft van de lopende behandeling(en). In tabel 17 staat de relevante informatie die meegegeven wordt aan de patiënt met betrekking tot de medicamenteuze therapie voor hartfalen. Hierbij is het belangrijk om zelfmanagement zoveel mogelijk te faciliteren met educatie volgens de individuele noden en voorkeuren van elke patiënt. Verder is er een coördinerende rol voor de huisarts weggelegd bij de multidisciplinaire zorg met, waar nodig, het betrekken van andere zorgverleners (apotheker, kinesitherapeut, psycholoog, enz.).

Tabel 17. Educatie omtrent de farmacologische behandeling bij hartfalen

Inhoud educatie	Doelen voor de patiënt
• Leg uit dat geneesmiddelen er meestal voor zorgen dat de klachten afnemen en de kans op verergering of overlijden verminderen, en dat ze mogelijk levenslang moeten worden ingenomen. • Geef schriftelijke en mondelinge informatie over indicatie, voordelen, dosering, effecten en ongewenste effecten. • Bespreek het ideale therapieschema (ook vanuit oogpunt van de patiënt) alsook de praktische aspecten, zoals wat te doen bij een gemiste dosis. • Geef aan dat therapietrouw essentieel is voor het succes van de behandeling! • Bespreek hulpmiddelen voor therapietrouw: medicatieschema, pillendoos, herinneringen, klaarzetten door apotheker of thuisverpleegkundige, etc. • Adviseer tijdig contact op te nemen bij hoge koorts, fors braken of diarree omdat dan een dosisaanpassing/onderbreking mogelijk nodig is.	• De indicaties, de voordelen, de nood aan therapietrouw op de lange termijn, de doseringen van de geneesmiddelen begrijpen. • Vaak voorkomende ongewenste effecten herkennen om zo nodig actie te kunnen ondernemen of contact te nemen met de zorgverlener.

3. Samenvattend

De belangrijke taken zowel voor de 1^e als voor de 2^e lijn zijn:

- gezonde levensstijl blijven aanbevelen, herhalen van educatie over hartfalen (voeding/rookstop, alcohol, ...) en empowerment en responsabiliseren van de patient in zijn 'zorgpad'
- cardiale revalidatie mee ondersteunen
- uptitreren en opvolgen van de hartfalenmedicatie, letten op en aanpakken van ongewenste effecten
- bevragen en rekening houden met de psychosociale en culturele context van de patiënt (sociale determinanten van gezondheid zijn de niet-medische factoren die de gezondheidsuitkomsten mee bepalen)
- vaccinatiestatus opvolgen, sensibiliseren, plannen en toedienen
- effectief duidelijk aangeven en afspraken maken welke zorgverstrekker in 1^e en 2^e lijn verantwoordelijk is voor de verschillende opvolgingsfacetten

(GPP WOREL-richtlijn, sterke aanbeveling)



3.3.2. Welke bijstellingen kunnen door de huisarts zelf gebeuren en welke dienen door de behandelend cardioloog uitgevoerd te worden?

Ook in deze materie volgt de jury de visie van de **expert** en van de **WOREL-richtlijn** over:

1. Diureticabeleid

Het '**droog gewicht**' moet duidelijk gecommuniceerd worden aan de collega's van de 1^e lijn. Doel van het ingestelde diureticabeleid is om dit gewicht min of meer te behouden. Ook de patiënt moet dus goed begrijpen wat zijn of haar ideaal gewicht is. Een dagboek kan hierbij eventueel gebruikt worden. De 1^e en 2^e lijn werken samen om de patiënt hierover adequaat te informeren. Bij een gewichtstoename van >2 kg op 3 dagen kan de huisarts het diureticabeleid intensifiëren.

Bij patiënten die onder een chronische therapie met diuretica staan is het belangrijk om de zoutinname te beperken en dus geen zout toe te voegen bij maaltijdbereidingen alsook voedingsproducten met een hoog zoutgehalte te beperken.

2. Opstarten van diuretica bij patiënten met volume overbelasting

Het is belangrijk om diuretica voldoende hoog te doseren wanneer er nierfunctiebeperking aanwezig is. Tabel 19 geeft aan welke dosissen gebruikt kunnen worden. Furosemide en bumetanide kunnen 1x tot 3x per dag worden ingenomen (werkingsduur ca. 6 uur) waarbij meer frequentere toedieningen noodzakelijk zijn bij patiënten met meer uitgesproken tekens van volume overbelasting of slechte compliantie met hun zoutarm dieet. Torasemide heeft een langere werkingsduur en mag maximaal 2x per dag worden toegediend. Omdat in België de maximale dosering van de tabletten furosemide 40 mg bedraagt en de maximale dosering van de tabletten torasemide 20 mg, zijn deze relatief ondergedoseerd bij een eGFR <30 mL/minuut/1,73m². Dergelijke patiënten worden daarom beter met bumetanide behandeld. Het thiazidediureticum chloortalidon heeft een zeer lange werkingsduur en wordt daarom altijd 1x daags gedoseerd. Chloortalidon moet enkel gebruikt worden wanneer er een slechte respons is (weinig diurese) op adequaat gedoseerde lisdiuretica. Dit omdat het risico op ionenstoornissen (voornamelijk hyponatriëmie en hypokaliëmie) significant verhoogt bij associatie van thiazidediuretica aan lisdiuretica. (*Grade A, sterke aanbeveling*)

Tabel 19. Correcte dosage van diuretica volgens de nierfunctie

	Normale startdos	eGFR 30-45 mL/min/1,73m ²	eGFR <30 mL/min/1,73m ²
Furosemide	20-40 mg	40-80 mg	Niet aanbevolen
Bumetanide	0,5-1 mg	1-2 mg	2,5-5 mg
Torasemide	5-10 mg	10-20 mg	Niet aanbevolen
Chloortalidon	25 mg	50 mg	50-100 mg

Een stijging van het serum creatinine met <0,3 mg/dL na het opstarten of verhogen van diureticatherapie is perfect aanvaardbaar indien er een goede klinische respons met verdwijnen van congestietekens is. Bij een grotere stijging moeten de diuretica niet noodzakelijk gestopt worden in geval van een gunstige respons, maar moet overleg gepleegd worden met de 2^e lijn (cardioloog of nefroloog). Bij een verdubbeling van het serum creatinine ten opzichte van de basiswaarde of bij een daling van de eGFR <20 mL/minuut/1,73m² moeten de diuretica onmiddellijk gestopt worden en is urgente evaluatie door de 2^{de} lijn noodzakelijk.



3. Problemen bij het opstarten of intensifiëren van hartfalen therapie

a) Nierfunctiestoornissen

Expert:

- Stijging van het serum creatinine $<0,3$ mg/dL en eGFR >30 mL/minuut/1,73 m²: Dit is geen probleem en de behandeling kan verdergezet worden zoals geïndiceerd. De huisarts hoeft geen contact te zoeken met de 2^e lijn.
- Stijging van het serum creatinine $>0,3$ mg/L, maar minder dan een verdubbeling t.o.v. de baseline waarde: de huisarts overlegt met de 2^e lijn of de behandeling gecontinueerd kan worden.
- Verdubbeling van het serum creatinine of daling van de eGFR <20 mL/minuut/1,73 m²: de huisarts neemt urgent contact met de behandelende cardioloog of nefroloog en stopt de aangepaste behandeling.
- Chronische eGFR <20 mL/minuut/1,73 m²: renine-angiotensine blokkers en MRA worden niet meer opgestart, SGLT2i enkel door de nefroloog.
- Chronische eGFR 20-30 mL/minuut/1,73 m²: voorzichtigheid met opstarten of verhogen van diuretica, renine-angiotensine blokkers en MRA is noodzakelijk met strikte opvolging van de nierfunctie en het ionogram en steeds in overleg met de 2^e lijn.

WOREL:

De jury oordeelt dat deze aanbevelingen uit de **WOREL-richtlijn** hierbij ook belangrijk zijn:

Wat te doen bij nierfunctiestoornissen?

- Aanbevelingen in geval van nierfunctiestoornissen na start of dosisverhoging van aldosteronreceptorantagonisten (GPP):
 - Indien eGFR 20-44 mL/minuut/1,73 m²: halveer de dosis en controleer de eGFR opnieuw na 2 weken.
 - Indien eGFR <20 mL/minuut/1,73 m²: stop de aldosteronreceptorantagonist en controleer de eGFR opnieuw na 2 weken.
 - Indien de eGFR laag blijft (<30 mL/minuut/1,73 m²): raadpleeg of verwijs naar een cardioloog of nefroloog.
- Aanbevelingen in geval van nierfunctiestoornissen na start of dosisverhoging van een RAAS-blokker (ACE-inhibitor, sartan) (GPP):
 - Indien eGFR 30-60 mL/minuut/1,73 m²: enige daling van de eGFR is normaal, een daling $<20\%$ van de uitgangswaarde - als de eGFR >30 mL/minuut/1,73 m² blijft - is aanvaardbaar.
 - Indien eGFR tussen 20-30 mL/minuut/1,73 m²: halveer de dosis en controleer de eGFR opnieuw na 2 weken.
 - Indien eGFR <20 mL/minuut/1,73 m² of laag blijft (<30 mL/minuut/1,73 m²): raadpleeg of verwijs naar een cardioloog of nefroloog.
- Aanbevelingen in geval van nierfunctiestoornissen na start of dosisverhoging van ARNi (GPP):
 - Indien eGFR 30-60 mL/minuut/1,73 m²: enige daling van de eGFR is normaal, een daling $<50\%$ van de uitgangswaarde - als de eGFR >30 mL/minuut/1,73 m² blijft - is aanvaardbaar.
 - Indien de eGFR daalt tot <30 mL/minuut/1,73 m² of met meer dan 50% van de beginwaarde moet een cardioloog of nefroloog worden geraadpleegd.

De jury komt tot het besluit dat sowieso de 1^e lijn rekening moet houden met verandering van de creatininespiegel, ook al vooraleer de cardioloog de patiënt ziet. Naargelang de initiële eGFR zijn toch beduidend aangepaste acties nodig. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

b) Hypokaliëmie

Expert:

- Bij serum [K⁺] <4 mmol/L: de huisarts overweegt opdrijven renine-angiotensine blokker of MRA naar target dosis of overweegt reductie van lis- en/of thiazidediuretica als er geen congestietekens zijn.



- Bij serum $[K^+]$ $<3,5$ mmol/L: de huisarts start kaliumsupplementen en controleert ook de magnesiumspiegels of geeft empirische supplementatie.

WOREL:

- Aanbevelingen voor de aanpak van hypokaliëmie (*GPP*):
 - Kalium 3,0-3,5 mmol/L: verhoog zo mogelijk de dosering RAAS-blokker (ACE-inhibitor, sartan)/ARNi en/of voeg een aldosteronantagonist toe, stop of reduceer de dosis van kaliumverliezende diuretica (lis- en thiazidediuretica) en/of geef kaliumsupplementen. Volg kalium nauw op na aanpassingen therapie (+/- 3 dagen).
 - Kalium $<3,0$ mmol/L: dezelfde aanbeveling is van toepassing, maar is urgenter. Raadpleeg zo nodig de cardioloog of nefroloog.

c) Hyperkaliëmie

Expert:

- Denk aan hemolyse als oorzaak. Bepaling van het LDH kan helpen om de impact van hemolyse op het staal in te schatten.
- Bij serum $[K^+]$ $<5,5$ mmol/L is geen therapie aanpassing noodzakelijk.
- Bij serum $[K^+]$ $\geq 5,5$ mmol/L: de huisarts overlegt met een cardioloog of een nefroloog.

WOREL:

- Aanbevelingen voor de aanpak van hyperkaliëmie (*GPP*):
 - Kalium $\leq 5,5$ mmol/L is aanvaardbaar.
 - Kalium $>5,5$ mmol/L:
 - Overweeg de meting ongestuwd (zonder knelband) te herhalen in de huisartspraktijk of in het labo.
 - Adviseer staken van de inname van kaliumhoudende voeding (bijvoorbeeld zoutvervangers) of kaliumsupplementen.
 - Adviseer staken van nefrotoxische middelen zoals NSAID's (verhogen de kaliumspiegel).
 - Bij gebruik van een aldosteronantagonist (spironolacton, eplerenon): halveer de dosis en controleer kalium na 2 weken opnieuw.
 - Indien een RAAS-blokker (ACE-inhibitor, sartan) of ARNi wordt gebruikt bij patiënten met HFrEF en het kalium nog steeds hoog is: overleg met de cardioloog of nefroloog om behandeling met een kaliumchelator te overwegen.

d) Hypernatriëmie

Expert:

- De huisarts reduceert/stopt diuretica en spoort de patiënt aan te drinken volgens dorst.

e) Hyponatriëmie

Expert:

- De huisarts stopt thiazidediuretica. Acetazolamide 500 mg, 3x per week kan als alternatief overwogen worden bij neiging tot volume overbelasting ondanks adequaat gedoseerde lisdiuretica.

WOREL:

- Aanbevelingen voor de aanpak van hyponatriëmie (*GPP*):
 - 130-135 mmol/L: overweeg aanpassing van de diureticumbehandeling (lis/thiazidediuretica) rekening houdend met de vullingsstatus van de patiënt, zoutinname- en/of vochtbeperking en controleer opnieuw na 2 weken.
 - <130 mmol/L: dezelfde aanbeveling is van toepassing, maar is urgenter. Raadpleeg zo nodig de cardioloog of nefroloog.

**f) Hypotensie****Expert:**

- De huisarts reduceert enkel de dosis van renine-angiotensine blokkers of β -blokkers indien het gaat om symptomatische hypotensie. MRA en SGLT2i hebben normaliter een minimale impact op de bloeddruk.

g) Gynaecomastie**Expert:**

- De huisarts kan bij optreden van dit symptoom spironolacton vervangen door de equipotente dosis eplerenon waarbij 1 mg spironolacton = 2 mg eplerenon.

3.3.3. Wanneer moet de huisarts de behandelend cardioloog contacteren?

1. Diureticabeleid**Expert:**

Bij een patiënt met symptomen of klinische tekens van volume overbelasting (oedemen, ascites of longcongestie) is het aangewezen dat de huisarts diuretica opstart of intensifieert. Het is zoals eerder aangegeven dan wel belangrijk dat de nierfunctie en het ionogram gekend is en zo nodig gecontroleerd wordt na de therapie-aanpassing. Indien het om een mogelijke nieuwe diagnose van hartfalen gaat, moet de huisarts de patiënt doorsturen voor een cardiologische evaluatie. Als het om een patiënt met gekend hartfalen gaat en er een reversibele decompensatietrigger kan worden onderkend en aangepakt, mag de huisarts de evolutie na intensificatie van het diureticabeleid (en wegname van de trigger) zelf opvolgen en is geen vervroegde controle bij de cardioloog noodzakelijk.

Als de decompensatietrigger onduidelijk is of de patiënt geen adequate reactie vertoont op de ingestelde behandeling, moet de behandelende cardioloog/hartfalenspecialist gecontacteerd worden voor verder overleg en eventueel een vervroegde controle.

Een stijging van het serum creatinine met $<0,3$ mg/dL na het opstarten of verhogen van diuretica therapie is perfect aanvaardbaar als er een goede klinische respons met verdwijnen van congestietekens is. Bij een **grotere stijging** moeten de diuretica niet noodzakelijk gestopt worden in geval van een gunstige respons, maar moet overleg gepleegd worden met de 2^e lijn (cardioloog of nefroloog). Bij een **verdubbeling van het serum creatinine** ten opzichte van de basiswaarde of bij een daling van **de eGFR <20 mL/minuut/ $1,73$ m²** moeten de diuretica onmiddellijk gestopt worden en is urgente evaluatie door de 2^e lijn noodzakelijk.

2. Nierfunctiestoornissen**Expert:**

- Stijging van het serum creatinine $>0,3$ mg/dL, maar minder dan een verdubbeling t.o.v. de baseline waarde: de huisarts overlegt met de 2^e lijn of de behandeling gecontinueerd kan worden.
- Verdubbeling van het serumcreatinine of daling van de eGFR <20 mL/minuut/ $1,73$ m²: de huisarts neemt urgent contact met de behandelende cardioloog of nefroloog en stopt de aangepaste behandeling.
- Chronische eGFR <20 mL/minuut/ $1,73$ m²: renine-angiotensine blokkers en MRA worden niet meer opgestart, SGLT2i enkel door de nefroloog.
- Chronische eGFR $20-30$ mL/minuut/ $1,73$ m²: voorzichtigheid met opstarten of verhogen van diuretica, renine-angiotensine blokkers en MRA is noodzakelijk met strikte opvolging van de nierfunctie en het ionogram en steeds in overleg met de 2^e lijn.



WOREL:

Indien de eGFR laag blijft (<30 mL/minuut/ $1,73$ m²): raadpleeg of verwijs naar een cardioloog of nefroloog.

3. Hyperkaliëmie

Expert:

Bij serum $[K^+] \geq 5,5$ mmol/L: de huisarts overlegt met de 2^e lijn voor opstarten van een kaliumbinder of reductie van de dosis MRA of renine-angiotensine blokkers.

WOREL:

Indien een RAAS-blokker (ACE-inhibitor, sartaan) of ARNi wordt gebruikt bij patiënten met HFrEF en het kalium nog steeds hoog is: overleg met de cardioloog of nefroloog om behandeling met een kaliumchelator te overwegen.

4. Hypokaliëmie

Expert:

- Bij serum $[K^+] < 4$ mmol/L: de huisarts overweegt het opdrijven van renine-angiotensine blokker of MRA naar target dosis of overweegt reductie van lis- en/of thiazidediuretica als er geen congestietekens zijn.
- Bij serum $[K^+] < 3,5$ mmol/L: de huisarts start kaliumsupplementen en controleert ook de magnesiumspiegels of geeft empirische supplementatie.

WOREL:

- Kalium $3,0$ - $3,5$ mmol/L: verhoog zo mogelijk de dosering RAAS-blokker (ACE-inhibitor, sartaan)/ARNi en/of voeg een aldosteronantagonist toe, stop of reduceer de dosis van kaliumverliezende diuretica (lis- en thiazidediuretica) en/of geef kaliumsupplementen. Volg kalium nauw op na aanpassingen therapie (+/- 3 dagen).
- Kalium $< 3,0$ mmol/L: dezelfde aanbeveling is van toepassing, maar is urgenter. Raadpleeg zo nodig de cardioloog of nefroloog.

5. Hypernatriëmie

Expert:

De huisarts reduceert/stopt diuretica en spoort de patiënt aan te drinken volgens dorst.

6. Hyponatriëmie

Expert:

- Bij nieuwe hyponatriëmie < 130 mmol/L overlegt de huisarts met de 2^e lijn.
- Bij symptomatische hyponatriëmie < 125 mmol/L verwijst de huisarts de patiënt door voor een urgente evaluatie.

WOREL:

- 130 - 135 mmol/L: overweeg aanpassing van de diureticumbehandeling (lis/thiazidediuretica) rekening houdend met de vullingsstatus van de patiënt, zoutinname- en/of vochtbeperking en controleer opnieuw na 2 weken.
- < 130 mmol/L: dezelfde aanbeveling is van toepassing, maar is urgenter. Raadpleeg zo nodig de cardioloog of nefroloog.



Naast een antwoord i.v.m. nierfunctie- en elektrolytenstoornissen geeft de expert op de vraag ‘Wanneer moet de huisarts de behandelend cardioloog contacteren?’ ook de volgende antwoorden:

De huisarts contacteert de behandelend cardioloog in de volgende gevallen:

(Dreigend) Longoedeem

- SpO₂ <92% (tenzij o.w.v. gekende pulmonale comorbiditeit)
- Tachypneu of laboureuze ademhaling

Spoedeisende hulp is meestal aangewezen in dit geval.

Tekens van Hypoperfusie

- Verward, vertraagd voorkomen
- Klamme of koude extremiteiten
- Oligurie en diuretica resistentie
- Lage bloeddruk (systolische bloeddruk <90 mmHg) met lage polsdruk (<25 mmHg)

Extreme voorzichtigheid met opstarten van β -blokkers, zelfs indien de patiënt tachycard is, is aangewezen bij deze symptomen. Dringende evaluatie door een cardioloog is aangewezen.

Brady- of Tachyaritmie

- Hartritme <50 /min of hooggradige geleidingsstoornissen (2^e of 3^e graads AV-blok)
- Sinustachycardie >110/minuut
- Nieuwe diagnose van voorkamerfibrillatie of atriale tachycardie
- Lange runs van ventrikeltachycardie

Decompensatie

- Indien geen duidelijke trigger (bijv. dieetfout, medicatie niet correct ingenomen, gecontra-indiceerde medicatie genomen, infectie)
- Indien geen gunstige respons op intensificatie van de diuretica therapie
- Indien aritmie of ischemie vermoed wordt als oorzaak

Hypotensie

- Indien nieuw ontstaan zonder vagale trigger
- Indien aanleiding tot afbouw van cruciale hartfalenmedicatie

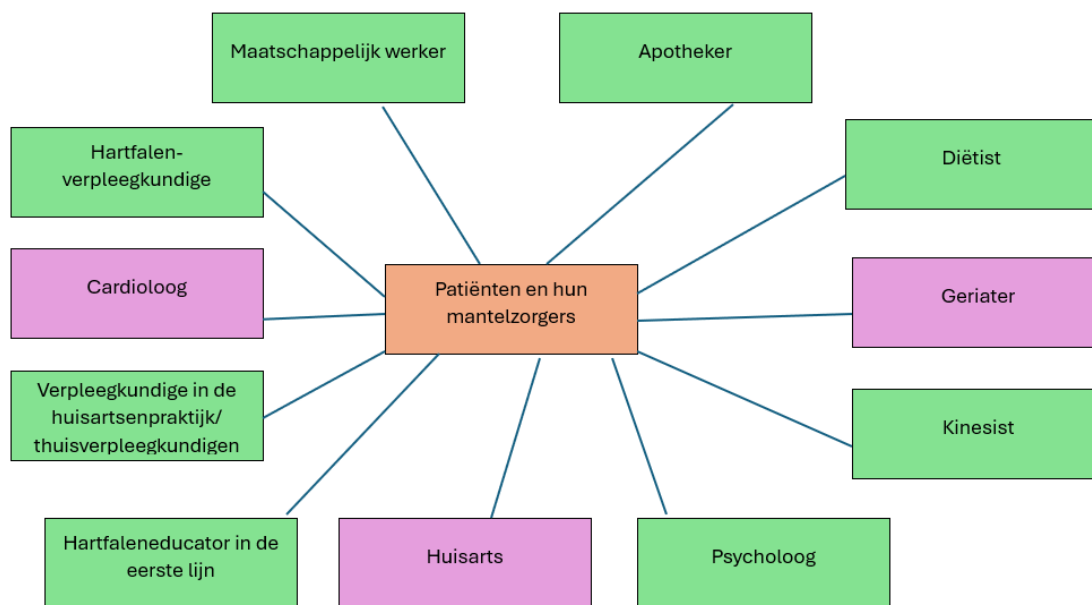
Geplande Procedure of Ingreep

De huisarts neemt best contact op met de 2^e lijn wanneer een patiënt met hartfalen een geplande invasieve procedure of operatie moet ondergaan om te kijken welke implicaties dit heeft voor de hartfalentherapie en het risico op deterioratie.

De jury sluit zich hierbij aan en voegt eraan toe dat de zorgverlening efficiënter zou verlopen indien alle zorgverstrekkers zouden steunen op eenzelfde Zorgtraject “chronische ziekten”. Het zorgpad hartfalen kan daar deel van uitmaken (www.zorgpadhartfalen.be). *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Van daaruit zou men (in een ideale situatie) kunnen werken met een gemeenschappelijk EPD/EMD, gedeeld met **alle betrokken zorgverstrekkers** (gedeeld dossierbeheer). De jury denkt hierbij aan de taken van hartfalenverpleegkundige (2^e lijn), eerstelijns hartfaleneducator, thuisverpleegkundige, verpleegkundige in de huisartsenpraktijk, diëtist, kinesist, psycholoog, nefroloog, geriater, endocrinoloog, verzorgenden/zorgkundigen in de gezinszorg, sociale werker, apotheker, cardioloog, huisarts, ... *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Beleidsinstanties moeten daarbij concrete hulp en ondersteuning geven.

**Figuur 16.** multidisciplinair team (Baldewijns 2024a)

Legende: paars = alle artsen, groen = alle andere professionele zorgverleners die in contact kunnen komen met de patiënt met chronisch hartfalen en zijn mantelzorgers

Tijdens de discussie werd ook specifiek aandacht besteed aan de **rol van de huisapotheker** bij de farmacologische opvolging van de patiënt.

De jury onthoudt hieruit volgende vragen en antwoorden:

Vraag: Bij welke interacties moet de huisapotheker de huisarts of cardioloog contacteren?

Daarnaast, hoe kan de apotheker weten of de arts al op de hoogte is van een bewuste interactie binnen een ingestelde therapie, om zo onnodige contacten te vermijden?

Antwoord: Veel interacties treden op met medicaties die buiten het bekende medicatieschema worden ingenomen, inclusief OTC-medicatie. Daarom is het zeker aan te raden dat patiënten mogelijke interacties met hun apotheker bespreken.

Daarnaast kunnen apothekers ook ernstige interacties opmerken met andere medicaties zoals anti-epileptica, anti-TNF, DOAC en fluconazol, en de bijbehorende contra-indicaties aangeven.

Als de apotheker een potentieel ernstige interactie opmerkt, is het zijn plicht contact te nemen met de voorschrijver om dit te bespreken.

(Expert advies/expert opinion)

Vraag: Voor een correcte bewaking van verschillende interacties en een goede medicatieopvolging moet de huisapotheker beschikken over onder andere de nierfunctie en de elektrolyten van de patiënt. Momenteel is dit niet het geval. Hoe ziet de expert de opvolging door de huisapotheker in deze kwestie?

Antwoord: De apotheker zou zeker toegang moeten krijgen tot de nierfunctie en laboratoriumwaarden van de patiënt, evenals de diagnose. Dit is belangrijk om onder andere het terugbetalingstraject te kennen en ongewenste effecten/interacties te vermijden.

Een gedeeld elektronisch patiëntendossier (EPD/EMD) en de huidige zorgtrajecten (zoals het benoemen van het zorgtraject in het medisch voorschrift, gekoppeld aan de terugbetaling) zouden hierbij helpen. *(Expert advies/expert opinion)*

Vraag: Hoe zal de huisapotheker bij problemen met ingestelde/huidige therapie in contact kunnen treden met de specialist/cardioloog in een zorglandschap waar beschikbaarheid/bereikbaarheid door drukte vaak een probleem is (moeilijk telefonisch bereikbaar, lange wachttijden voor apothekers wanneer ze naar een ziekenhuis bellen). Zijn hiervoor adviezen mee te geven?



Antwoord: Gezien de praktische moeilijkheden om artsen te bereiken, kan een gemeenschappelijk digitaal platform mogelijk dit probleem van contactnemen oplossen. De jury wijst op de mogelijkheden van (het in opbouw zijnde) VIDIS als platform voor een uniform gedeeld medicatieschema.

(<https://www.riziv.fgov.be/nl/thema-s/gezondheid/vidis-elektronisch-delen-van-gegevens-over-geneesmiddelen>)

(<https://www.inami.fgov.be/fr/themes/esante/vidis-partager-les-donnees-sur-les-medicaments-de-facon-electronique>)

(Expert advies/expert opinion)

De jury sluit zich aan bij de gegeven antwoorden.



Deel 4. Risico-populaties

Juryvragen:

Risico-populaties: nierinsufficiëntie, voorkamerfibrillatie, diabetes mellitus, morbide obesitas, ernstige COPD en pulmonale hypertensie

- 1. Welke specifieke aanpassing in de behandeling is nodig in deze populatie?*
- 2. Welke specifieke opvolging is nodig in deze populatie?*
- 3. Welke specifieke alarmsymptomen zijn er in deze populatie?*
- 4. Zijn er specifieke aanpassingen van de terugbetalingsvoorwaarden wenselijk voor deze populatie?*





4.1. Inleiding

4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? (zie ook literatuurstudie: [samenvatting](#) (Engels))

4.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

NICE states that more detailed monitoring will be needed in patients with heart failure if the person has significant comorbidity or if their condition has deteriorated since the previous review.

ESC 2021 recommends **screening for, and treatment of, aetiologies, and CV and non-CV comorbidities in patients with HFpEF**

In HFpEF, in the updated 2024 version, NHG recommends to treat cardiovascular and non-cardiovascular morbidity according to the relevant guidelines.

NVL 2023 makes a general recommendation that in the case of multimorbid patients, complex problems should be prioritized. The therapies for individual diseases are not added together uncritically; instead, the treatment should follow an individual overall concept that takes into account the patient's values, therapy goals and preferences as well as the perspective of the treating physician. It is added that multimorbid and/or elderly patients with chronic heart failure should be offered the therapeutic measures recommended in the S3 guideline Multimorbidity patient-centered care.

NVL 2023 also add a general safety recommendation to critically examine and discuss with the patients the indication of active drugs that may negatively affect the clinical condition or prognosis of patients with heart failure. A list of medications has been proposed by the guideline group and is reported in regards to each comorbidity.

4.1.2. Wat zegt de expert? (Roussoulières 2024) (*vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)*)

Inleiding - Analyse van het literatuuroverzicht

Er werden verschillende richtlijnen voor hartfalen (HF) gebruikt voor het literatuuroverzicht dat werd opgesteld voor de consensusvergadering over hartfalen in België:

1. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management (NG106) (2018) NICE
2. Standaard Hartfalen NHG 2021
3. Chronische Herzinsuffizienz Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) (2019) AWMF/KVB/Bundesärztekammer German
4. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (2021) ESC
5. Guideline for the Management of Heart Failure (2022) AHA/ACC/HFSA (Packer 2020)

De Europese (ESC 2021 (McDonagh 2021) en 2023 (McDonagh 2023)) en Amerikaanse (AHA/ACC/AFSA 2022 (Heidenreich 2022)) aanbevelingen voor hartfalen zijn het resultaat van een zeer uitgebreide literatuurstudie op basis van alle gerandomiseerde studies en meta-analyses die werden gepubliceerd vóór de publicatie van de richtlijnen en op basis van discussies met experts. Op basis van dit exhaustieve overzicht van de literatuur op dit domein, werden aanbevelingen geformuleerd en ingedeeld op basis van de aanbeveling (klasse 1 tot 3) en het bewijsniveau (A tot C) (McDonagh 2021, McDonagh 2023, Heidenreich 2022).



Er werden ook andere richtlijnen gebruikt zoals NICE 2018, NHG 2021, NVL 2019, NVL 2023. Deze richtlijnen die werden gebruikt voor de literatuurstudie voor de consensusvergadering over hartfalen in België zijn enerzijds ouder en kunnen anderzijds aanbevelingen bevatten die in strijd zijn met de Europese (ESC 2021 (McDonagh 2021) en 2023 (McDonagh 2023)) en Amerikaanse richtlijnen (AHA/ACC/AFSA 2022 (Heidenreich 2022)).

Bijvoorbeeld:

- NVL 2023 stelt de geleidelijke, stapsgewijze invoering voor van een behandeling voor hartfalen met een verminderde LVEF. De gecombineerde invoering van de 4 therapeutische klassen is een alternatief voor stapsgewijze behandeling. De ESC publiceerde in 2023 (McDonagh 2023) een aanvulling op haar in 2021 gepubliceerde aanbevelingen (McDonagh 2021) en bevestigde daarin de noodzaak van een snelle en gecombineerde behandeling voor hartfalen met verminderde LVEF, gebaseerd op de STRONG-HF-studie (Mebazaa 2022) die een daling aantoonde van de mortaliteit en ziekenhuisopnames voor hartfalen in de groep die op een agressieve en gecombineerde manier werd behandeld.

- NHG 2021 beveelt het gebruik van een SGLT2i niet aan bij hartfalen zonder diabetes. Alle studies die zijn uitgevoerd naar hartfalen (HFrEF, HFmrEF en HFpEF) hebben echter de werkzaamheid van een SGLT2i (dapagliflozine en empagliflozine) aangetoond op de mortaliteit of een ziekenhuisopname voor hartfalen in de diabetische en niet-diabetische populatie (McMurray 2019, Packer 2020, Solomon 2022, Anker 2021a).

Om de beschreven redenen zijn de aanbevelingen van de ESC ((McDonagh 2021), (McDonagh 2023)) en van AHA/ACC/AFA (Heidenreich 2022) geschikter als basis voor de Belgische consensus over hartfalen.

Wat diabetes betreft, werden in 2023 (Marx 2023) de Europese aanbevelingen voor de behandeling van hart- en vaatziekten bij patiënten met diabetes gepubliceerd. In deze aanbevelingen is een volledig hoofdstuk gewijd aan de behandeling van patiënten met diabetes en hartfalen.

De Europese richtlijnen voor de behandeling van pulmonale hypertensie werden in 2022 gepubliceerd (Humbert 2023). Deze richtlijnen bevatten een specifiek hoofdstuk over pulmonale hypertensie geassocieerd met linkerhartziekten, waaronder hartfalen (pulmonale hypertensie groep 2).

Met deze benadering zal ik mijn expertiseverslag baseren op de Europese (ESC 2021 (McDonagh 2021) en 2023 (McDonagh 2023)) en Amerikaanse (AHA/ACC/AFSA 2022 (Heidenreich 2022)) aanbevelingen voor de behandeling van hartfalen en op de Europese aanbevelingen voor de behandeling van hart- en vaatziekten bij diabetespatiënten (ESC 2023 (Marx 2023)) en de Europese aanbevelingen voor de behandeling van pulmonale hypertensie (ESC 2022 (Humbert 2023)).



4.2. Nierinsufficiëntie

4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie? (zie ook literatuurstudie: [samenvatting](#) (Engels)) (zie ook [video](#))

4.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Prevention of HF

In their 2023 update, ESC recommends SGLT2i and finerenone in patients with T2DM and CKD to reduce the risk of HF hospitalization or CV death.

They also mention that both KDIGO and the *2022 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes* and KDIGO recommendations indicate treatment with an ACE-I or ARB for patients with CKD, diabetes, and hypertension or albuminuria. (effects in preventing HF events in patients with diabetic nephropathy)

Management of patients with HF and CKD

- For patients with HFrEF (NICE 2018)/CHF (NVL 2023) and CKD with an eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m²:

NICE 2018 and NVL 2023 recommend the same drug treatment as for patients with healthy kidneys.

NICE 2018 also recommends to consider lower doses and/or slower titration of dose of ACE inhibitors or ARBs, MRAs and digoxin if the person's eGFR is 45 ml/min/1.73 m² or below,

NICE 2018 notes the following (not formal): The committee agreed that ACE-I should be used as part of first-line treatment, as in the general HFrEF population. The committee noted that ARBs for people with CKD showed only limited benefit, based on the evidence reviewed. The committee reported a lack of clarity about using ACE-I, ARB and MRA in patients with CKD where renal function is declining. They discussed that in these circumstances, total cessation of these medications may deprive patients of the beneficial effects on morbidity and mortality. Therefore, modification to the doses of these agents, or even temporary cessation of one or more agents, should be made based on individual patient circumstances, and guidance from renal physicians should be considered where necessary.

- For patients with HFrEF (NICE 2018)/CHF (NVL 2023) and CKD with an eGFR < 30 ml/min/1.73 m²: NICE 2018 recommends to consider liaising the specialist heart failure multidisciplinary team (MDT) with a renal physician.

NVL 2023 recommends the same drug therapy as patients with healthy kidneys, under consideration of clinical aspects, so long as there are no contraindications (expert consensus based on clinical experience).

In accordance with NICE 2018, NVL 2023 notes the following (not formal): the guideline group considers the risk-benefit ratio (prognosis-improving effects vs. worsened renal function) to be positive and therefore also recommends basic drug therapy with ACE inhibitors or ARBs, beta-receptor blockers and MRA for patients with eGFR < 30 ml/min/1.73 m², with careful titration and, adjustment of the dosage, with particularly close monitoring of electrolyte balance and kidney function; in consultation with the treating nephrologist.



AHA/ACC/HFSA 2022 notes that the effectiveness of guideline-directed medical therapy (GDMT) in patients with HF and concomitant kidney disease is uncertain, because data for treatment outcomes in this patient population are sparse (not formal recommendation). They recommend that in patients with current or previous symptomatic HFrEF who cannot be given first-line agents, such as ARNi, ACEi, or ARB, because of drug intolerance or renal insufficiency, a combination of hydralazine and isosorbide dinitrate may be considered to reduce morbidity and mortality. In patients with HFrEF and NYHA class II to IV symptoms, an MRA (spironolactone or eplerenone) is recommended to reduce morbidity and mortality, if eGFR is >30 mL/min/ 1.73 m^2 and serum potassium is <5.0 mEq/L. Careful monitoring of potassium, renal function, and diuretic dosing should be performed at initiation and closely monitored thereafter to minimize risk of hyperkalemia and renal insufficiency.

Safety of drugs in patients with HF and CKD

SGLT2i are contra-indicated in severe renal impairment (dapagliflozin: eGFR < 25 mL/min/ 1.73 m^2 ; empagliflozin: eGFR < 20 mL/min/ 1.73 m^2) (from the NHG version 2024). If eGFR falls during use of the SGLT2i, it is advised to continue it and only discontinue it at the start of dialysis.

Sacubitril/valsartan should not be recommended for patients with CHF and CKD with eGFR < 30 mL/min/ 1.73 m^2 . (Patients with eGFR < 30 mL/min/ 1.73 m^2 were excluded from the pivotal study; however, but sacubitril/valsartan is formally approved for these patients; there is little clinical experience.) Spironolactone and eplerenone are contraindicated in patients with severe renal insufficiency (NVL 2023).

NVL 2023 also recommends that in patients with CHF and CKD, the maintenance dose of digoxin is reduced or switched to digitoxin.

NVL 2023 notes that use of NSAIDs and COX-2 inhibitors is particularly critical in presence of both HF and CKD as they can have adverse effects on each of these.

Monitoring of patients with HF and CKD

NVL 2023 and NICE 2018 both recommend that patients with CHF and CKD are closely monitored (electrolyte balance and kidney function) and dosage of medication adjusted accordingly (increased risk on hyperkalaemia).

NVL 2023 proposes the following timing for monitoring (not formal recommendations):

- before starting therapy and at each change in therapy;
- 1-2 weeks after each dose increase;
- after 3 months and then at least every 6 months (for MRA: every 4 months);
- at each hospitalization

Renal thresholds for drug therapy adjustments when treated with RAAS inhibitors is reported.

Similarly, NHG 2021 recommends more frequent monitoring in case of variation in symptoms, severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/ 1.73 m^2), in frail elderly patients and in patients with past renal function or electrolyte abnormalities with [medication used in heart failure]. Follow-up after 3 and 6 months, and annually thereafter is recommended in patients who have reached the maximum tolerated dose of the medication.



4.2.1.2. Wat zeggen de studies?

4.2.1.2.1. SGLT2i

4.2.1.2.1.1. Dapagliflozin versus placebo

4.2.1.2.1.1.1. HFrEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that chronic kidney disease (CKD) status does not modify the effect of dapagliflozin in comparison to placebo in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without CKD.

The DAPA-HF trial (McMurray 2019) compared dapagliflozin with placebo for the primary composite outcome of cardiovascular mortality or worsening HF episode (hospitalization or the equivalent, i.e. an urgent HF visit) in patients with HFrEF.

Dapagliflozin reduced the risk of the primary outcome compared to placebo in the overall population. The consistency of effects in CKD patients versus non-CKD patients was evaluated in subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in prespecified and non-prespecified outcomes.

DAPA-HF trial (McMurray 2019) with subgroup analysis from Jhund 2021				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP CKD vs no CKD	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
worsening HF episode (hospitalization or the equivalent, i.e. an urgent HF visit) or cardiovascular death (primary outcome)	0.54	Y	Y	NO
Cardiovascular death	0.44	Y	Y	NO
Cardiovascular death or hospitalization for heart failure (key secondary outcome)	0.50	Y	Y	NO
Worsening kidney function (≥50% sustained decline eGFR or end-stage renal disease or renal death)	0.19	Y	NO	NO
Death from any cause	0.80	Y	NO	NO
Change in KCCQ total symptom score at 8 mo <i>The treatment effect is shown as a win ratio, in which a value greater than 1 indicates superiority.</i>	0.52	Y	NO	NO



B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

DAPA-HF trial (McMurray 2019)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
worsening HF episode (hospitalization or the equivalent, i.e. an urgent HF visit) or cardiovascular death (primary outcome)	Overall HR 0.74 (0.65 to 0.85) P<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 41%) Imprecision: ok
Cardiovascular death	Overall HR 0.82 (0.69 to 0.98) pNA	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 41%) Imprecision: ok
Cardiovascular death or hospitalization for heart failure (key secondary outcome)	Overall HR 0.75 (0.65 to 0.85) P<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 41%) Imprecision: ok
Worsening kidney function (≥50% sustained decline eGFR or end-stage renal disease or renal death)	Overall HR 0.71 (0.44 to 1.16) P 0.17	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 41%) Imprecision: -1
Death from any cause	Overall HR 0.83 (0.71 to 0.97) P NA	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 41%) Imprecision: ok
Change in KCCQ total symptom score at 8 mo <i>The treatment effect is shown as a win ratio, in which a value greater than 1 indicates superiority.</i>	Overall RR 1.18 (1.11 to 1.26) P<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 41%) Imprecision: ok

4.2.1.2.1.2. HFpEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that CKD status does not modify the effect of dapagliflozin in comparison to placebo in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without CKD.

The DELIVER trial (Solomon 2022) compared dapagliflozin with placebo for the primary composite outcome of worsening heart failure, which was defined as either an unplanned hospitalization for heart failure or an urgent visit for heart failure, or cardiovascular death in patients with HFpEF.

Dapagliflozin reduced the risk of the primary outcome compared to placebo in the overall population.



The consistency of effects in CKD patients versus non-CKD patients, and in 3 different eGFR categories (eGFR ≥ 60 ; 45 to < 60 mL; and < 45 mL/min/1.73 m²), was evaluated in subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in prespecified outcomes and a **statistically significant subgroup effect in one non-prespecified outcome** (heart failure event). **As it was non-prespecified, this effect can only be considered as exploratory and further research is necessary before considering taking clinical action on the basis of this result.**

DELIVER trial (Solomon 2022) with subgroup analysis from Mc Causland 2023				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUPS eGFR ≥ 60 ; 45 to < 60 mL; and < 45 mL/min/1.73 m ²	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
worsening HF episode (hospitalization or the equivalent, i.e. an urgent HF visit) or cardiovascular death (primary outcome)	0.16	Y	Y	NO
CV death	0.96	Y	NO	NO
Heart failure event (hospitalization or urgent visit)	0.04	Y	NO	YES
Heart failure hospitalization	0.05	Y	NO	NO
Worsening kidney function Mean decline in eGFR	0.29	Y	NO	NO
Kidney composite end point ($\geq 50\%$ decline in eGFR, end-stage kidney disease or death from kidney causes) (post hoc definition)	0.34	Y	NO	NO

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

DELIVER trial (Solomon 2022)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
worsening HF episode (hospitalization or the equivalent, i.e. an urgent HF visit) or cardiovascular death (primary outcome)	<u>Overall</u> HR 0.82 (0.73-0.92) p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 49%) Imprecision: ok
CV death	<u>Overall</u> HR 0.88 (0.74 to 1.05) P NA	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 49%) Imprecision: ok
Heart failure event	<u>Overall</u>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE



(hospitalization or urgent visit)	HR 0.79 (0.73-0.91) P NA	Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 49%) Imprecision: ok
Heart failure hospitalization	Overall HR 0.77 (0.67-0.89) P NA	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 49%) Imprecision: ok
Worsening kidney function Mean decline in eGFR	Overall MD: 1.4 (95% CI, 1.0-1.8) mL/min/1.73 m ² per year P<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 49%) Imprecision: ok
Kidney composite end point (≥50% decline in eGFR, end-stage kidney disease or death from kidney causes) (post hoc definition)	Overall HR 1.08 (0.79-1.49)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 49%) Imprecision: -1

4.2.1.2.1.2. Empagliflozin versus placebo

4.2.1.2.1.2.1. HFrEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that CKD status does not modify the effect of empagliflozin in comparison to placebo in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without CKD.

There may be a difference in the effect of empagliflozin on the eGFR slope (rate of decline) in CKD patients versus non-CKD patients. In CKD patients the slowing of the slope may be less pronounced than in non-CKD patients.

The difference in effect probably did not occur by chance, but the estimated subgroup effect warrants **LOW confidence** because other criteria were not met.

The clinical importance of this effect is likely limited.

The EMPEROR-reduced trial (Packer 2020) compared empagliflozin with placebo for the primary composite outcome of cardiovascular mortality or heart failure hospitalization (HHF) in patients with HFrEF.

Empagliflozin reduced the risk of the primary outcome compared to placebo in the overall population. The consistency of effects in CKD patients versus non-CKD patients; and in five eGFR-categories (<30, 30–44, 45–59, 60–89, and ≥90 ml/min/1.73 m²) was evaluated in subgroup analyses.

The test for subgroup differences indicates that there is **a statistically significant subgroup effect** in one **prespecified** outcome (renal slope).



EMPEROR-reduced Packer 2020; with subgroup analysis from Zannad 2021				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
Composite outcome cardiovascular mortality or HF hospitalization (primary outcome)	<u>CKD vs no CKD</u> 0.63 <u>5 eGFR categories</u> 0.12	Y	Y	NO
First and recurrent HHF	<u>CKD vs no CKD</u> 0.78 <u>5 eGFR categories</u> 0.06	Y	Y	NO
Renal slope (eGFR mean slope change/year)	<u>CKD vs no CKD</u> 0.045 <u>5 eGFR categories</u> 0.033	Y	Y	Y
Composite renal endpoint (the need for chronic dialysis or renal transplant or a ≥40% sustained reduction in eGFR or a sustained eGFR <15ml/min/1.73 m ² (if baseline eGFR was ≥30 ml/min/1.73 m ²) or <10 ml/min/1.73 m ² (if baseline eGFR was <30 ml/min/1.73 m ²))	<u>CKD vs no CKD</u> 0.78 <u>5 eGFR categories</u> 0.74	Y	Y	NO

B. How credible is the observed subgroup effect?

Full assessment of the credibility of the subgroup effect

Ten criteria used to assess credibility of subgroup effect (Sun 2012)	
Design	
Was the subgroup variable a baseline characteristic?	Yes
Was the subgroup variable a stratification factor at randomisation?	Yes, Randomization was stratified according to geographical region (North America, Latin America, Europe, Asia, or other), diabetes status at screening, and eGFR at screening (<60 or ≥60 ml/min/1.73 m ²)
Was the subgroup hypothesis specified a priori?	Yes
Was the subgroup analysis one of a small number of subgroup hypotheses tested (≤5)?	No; 20 subgroups planned for 5 outcomes
Analysis	
Was the test of interaction significant (interaction P <0.05)?	Yes
Was the significant interaction effect independent, if there were multiple significant interactions?	NA
Context	
Was the direction of subgroup effect correctly prespecified?	No; not prespecified
Was the subgroup effect consistent with evidence from previous related studies?	NA



Was the subgroup effect consistent across related outcomes?	No, composite renal endpoint does not show subgroup interaction effect
Was there any indirect evidence to support the apparent subgroup effect—for example, biological rationale, laboratory tests, animal studies?	Yes, explanation from authors: “these analyses are model-dependent and are based on absolute differences. Given the lower baseline values for eGFR in patients with CKD, the magnitude of benefit on eGFR slope with empagliflozin was proportionally similar in patients with and without CKD”

C. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

EMPEROR-reduced Packer 2020		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Composite outcome cardiovascular mortality or HF hospitalization (primary outcome)	Overall HR 0.75 (0.65-0.86) p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 53%) Imprecision: ok
First and recurrent HHF	Overall: HR 0.70 (0.58, 0.85) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 53%) Imprecision: ok
Renal slope (eGFR mean slope change/year)	Overall: Difference 1.73 (1.10, 2.37) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 53%) Imprecision: ok
Composite renal endpoint	Overall: HR 0.50 (0.32-0.77)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 53%) Imprecision: ok

4.2.1.2.1.2.1. HFpEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that CKD status does not modify the effect of empagliflozin in comparison to placebo in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without CKD.

The EMPEROR-preserved trial (Anker 2021a) compared empagliflozin with placebo for the primary composite outcome of cardiovascular mortality or heart failure hospitalization (HHF) in patients with HFpEF.

Empagliflozin reduced the risk of the primary outcome compared to placebo in the overall population. The consistency of effects in CKD patients versus non-CKD patients was evaluated in subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in prespecified and non-prespecified outcomes.



EMPEROR-preserved (Anker 2021a); with subgroup analyses from Sharma 2023; Siddiqi 2023				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP CKD vs no CKD	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
Composite outcome cardiovascular mortality or HF hospitalization (primary outcome)	0.67	Y	Y	NO
First and recurrent HFF	0.17	Y	NO	NO
Time to first HHF	0.79	Y	NO	NO
Time to CV death	0.17	Y	NO	NO
Time to all-cause mortality	0.51	Y	NO	NO
All-cause hospitalisation	0.67	Y	NO	NO
Slope of change in eGFR ml/min/1.73m ² per year	0.97		NO	NO
Composite renal end point*	0.86		NO	NO
Acute kidney injury	0.67		NO	NO
Progression to macroalbuminuria	0.77		NO	NO
Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) changes in clinical summary score at 52 weeks	0.51	Y	NO	NO

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

EMPEROR-preserved (Anker 2021a)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Composite outcome cardiovascular mortality or HF hospitalization (primary outcome)	<u>Overall</u> HR 0.79 (0.69-0.90) <0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 53.4%) Imprecision: ok
First and recurrent HFF	<u>Overall</u> HR 0.73 (0.61, 0.88) <0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 53.4%) Imprecision: ok
Time to first HHF	<u>Overall</u> HR 0.71 (0.60, 0.83)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 53.4%) Imprecision: ok
Time to CV death	<u>Overall</u> HR 0.91 (0.76, 1.09)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA



		Directness: -1 (CKD population 53.4%) Imprecision: ok
Time to all-cause mortality	<u>Overall</u> HR 1.00 (0.87, 1.15)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 53.4%) Imprecision: ok
All-cause hospitalisation	<u>Overall</u> HR 0.92 (0.85, 0.99)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 53.4%) Imprecision: ok
Slope of change in eGFR ml/min/1.73m² per year	<u>Overall</u> Difference 2.4 (1.6-3.2)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 53.4%) Imprecision: ok
Composite renal end point*	<u>Overall</u> HR 0.95 (0.73 to 1.24)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 53.4%) Imprecision: -1
Acute kidney injury	<u>Overall</u> HR 0.73 (0.56 – 0.95)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 53.4%) Imprecision: ok
Progression to macroalbuminuria	<u>Overall</u> HR 0.82 (0.68, 0.98)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 53.4%) Imprecision: ok
Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) changes in clinical summary score at 52 weeks	<u>Overall</u> Difference 1.32 (0.45-2.19)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 53.4%) Imprecision: ok

4.2.1.2.2. MRA

4.2.1.2.2.1. Eplerenone versus placebo

4.2.1.2.2.1.1. HFrEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that CKD status does not modify the effect of eplerenone in comparison to placebo in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without CKD.



The EMPHASIS-HF trial (Zannad 2011) compared eplerenone with placebo for the primary composite outcome of death from cardiovascular causes or a first hospitalization for heart failure in patients with HFrEF.

Eplerenone reduced the risk of the primary outcome compared to placebo in the overall population.

The consistency of effects in CKD patients versus non-CKD patients was evaluated in subgroup analyses.

The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in prespecified and non-prespecified outcomes.

EMPHASIS-HF trial (Zannad 2011) with subgroup analysis from Ferreira 2019				
Outcome	Interaction p-value of CKD vs no CKD	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure (primary outcome)	SUBGROUP eGFR $\geq$ vs <60 mL/min/1.73m ² Interaction p value 0.50	Y	Y	NO
	SUBGROUP eGFR $\geq$ vs <50 mL/min/1.73m ² Interaction p value 0.89	Y	NO	NO

The J-EMPHASIS trial (Tsutsui 2017) compared eplerenone with placebo for the primary composite outcome of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure in Japanese patients with HFrEF.

To demonstrate efficacy, the consistency of results with the EMPHASIS-HF study was predefined as a point estimate of the hazard ratio <1 in the primary endpoint. This was demonstrated in the overall population of J-EMPAHSIS.

The consistency of effects in CKD patients versus non-diabetic patients was evaluated in a subgroup analysis. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in the primary outcome.

J-EMPHASIS trial (Tsutsui 2017)				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP CKD vs no CKD	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure (primary outcome)	0.39	Y	Y	NO

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

EMPHASIS-HF trial (Zannad 2011)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure (primary outcome)	Overall adjusted HR 0.63 (0.54–0.74) < p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 33%) Imprecision: ok



J-EMPHASIS trial (Tsutsui 2017)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure (primary outcome)	<u>Overall</u> HR 0.85 (0.53 to 1.36) P 0.50	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (CKD population 60.2%; Japanese population only) Imprecision: -1

4.2.1.2.2.2. Spironolactone versus placebo

4.2.1.2.2.2.1. HFrEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that CKD status does not modify the effect of spironolactone in comparison to placebo in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without CKD.

The RALES trial (Pitt 1999) compared spironolactone with placebo for the primary composite outcome of all-cause mortality in patients with HFrEF.

Spironolactone reduced the risk of the primary outcome compared to placebo in the overall population.

The consistency of effects in CKD patients versus non-CKD patients was evaluated in subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in prespecified and non-prespecified outcomes.

RALES trial (Pitt 1999) with subgroup analysis from Vardeny 2012				
Outcome	Interaction p-value of CKD vs no CKD	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
All-cause mortality (primary outcome)	Interaction p value: not reported Described narratively as being consistent with overall results	Y	Y	NO
Death or HF hospital stay	Interaction p value: not reported Described narratively as being consistent with overall results	Y	NO	NO

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

RALES trial (Pitt 1999)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)



All-cause mortality (primary outcome)	Overall RR 0.70 (95% CI 0.60 to 0.82) P <0.001 SS	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 47.8%) Imprecision: ok
Death or HF hospital stay	Overall RR 0.68 (95% CI 0.59 to 0.78) P <0.001 SS	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 47.8%) Imprecision: ok

4.2.1.2.2.2. HFpEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that CKD status does not modify the effect of spironolactone in comparison to placebo in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without CKD.

The TOPCAT trial (Pitt 2014) compared spironolactone with placebo for the primary composite outcome of death from cardiovascular causes, aborted cardiac arrest, or hospitalization for the management of heart failure in patients with HFpEF.

There was no difference in risk of the primary outcome with spironolactone compared to placebo in the overall population.

The consistency of effects in CKD patients versus non-CKD patients was evaluated in subgroup analysis. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in the primary outcome.

TOPCAT trial (Pitt 2014)				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP CKD vs no CKD	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
composite of death from cardiovascular causes, aborted cardiac arrest, or hospitalization for the management of heart failure (primary outcome)	0.34	Y	Y	NO

Post hoc analyses identified important regional differences (patient characteristics, outcomes etc.) between patients randomized from the Americas cohort and from Russia/Georgia.

TOPCAT Americas (Pfeffer 2014) was a post hoc analysis of the TOPCAT trial using only data from the Americas (United States, Canada, Brazil, and Argentina); excluding the participants from Russia/Georgia.

In this analysis, spironolactone reduced the risk of the primary outcome with spironolactone compared to placebo.

The consistency of effects in 3 eGFR-categories (eGFR ≥60; 45 to <60 mL; and <45 mL/min/1.73 m²), was evaluated in a subgroup analysis. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in the primary outcome.



TOPCAT Americas (Pfeffer 2014); with subgroup analysis from Beldhuis 2019				
Outcome	Interaction p-value of eGFR ≥60; 45 to <60 mL; and <45 mL/min/1.73 m ²	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
composite of death from cardiovascular causes, aborted cardiac arrest, or hospitalization for the management of heart failure (primary outcome)	0.13	Y	NO	NO

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

TOPCAT trial (Pitt 2014)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
composite of death from cardiovascular causes, aborted cardiac arrest, or hospitalization for the management of heart failure (primary outcome)	Overall HR 0.89 (0.77-1.04) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (CKD population 9.3%) Imprecision: ok

TOPCAT Americas (Pfeffer 2014)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
composite of death from cardiovascular causes, aborted cardiac arrest, or hospitalization for the management of heart failure (primary outcome)	Overall HR 0.82(0.69–0.98) p 0.026	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (subgroup analysis) Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 53%) Imprecision: ok

4.2.1.2.3. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor (ARNi)

4.2.1.2.3.1. Sacubitril/valsartan versus enalapril

4.2.1.2.3.1.1. HFrEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that CKD status does not modify the effect of sacubitril/valsartan in comparison to enalapril in patients with heart failure with reduced ejection fraction.
In this case, the overall effect applies to patients with and without CKD.

The PARADIGM-HF trial (McMurray 2014) compared sacubitril/valsartan with enalapril for the primary composite outcome of time to CV death or first hospitalization for heart failure in patients with HFrEF. **Sacubitril/valsartan** reduced the risk of the primary outcome compared to enalapril in the overall population.



The consistency of effects in CKD patients versus non-CKD patients and in for eGFR-categories (<45, 45–60, 61–90, and > 90 ml/min/1.73 m²) was evaluated in subgroup analyses. was evaluated in subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect in prespecified analysis of primary outcome and in non-prespecified analysis.**

PARADIGM-HF trial (McMurray 2014)				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP CKD vs no CKD	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
Composite of cardiovascular death or first hospital admission for heart failure (primary outcome)	<u>CKD vs no CKD</u> 0.63	Y	Y	NO
Cardiovascular death (component outcome)	<u>CKD vs no CKD</u> 0.73	Y	Y	NO

PARADIGM-HF trial (McMurray 2014) with subgroup analysis from Damman 2018				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP CKD vs no CKD	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
Composite of cardiovascular death or first hospital admission for heart failure (primary outcome)	<u>CKD vs no CKD</u> 0.70 <u>4 eGFR categories</u> 0.96	Y	NO (categories)	NO
Cardiovascular death (component outcome)	<u>CKD vs no CKD</u> 0.39 <u>4 eGFR categories</u> 0.75	Y	NO (categories)	NO
First HF hospitalization (component outcome)	<u>CKD vs no CKD</u> 0.83 <u>4 eGFR categories</u> 0.55	Y	NO (categories)	NO
All-cause mortality (Secondary outcome)	<u>CKD vs no CKD</u> 0.27 <u>4 eGFR categories</u> 0.90	Y	NO	NO
Composite renal outcome (first occurrence of any of: 1) a 50% decline in eGFR relative to baseline; 2) >30 ml/min/1.73 m ² decline in eGFR relative to baseline to <60 ml/min/1.73 m ² ; or 3) reaching end-stage renal disease) (secondary outcome)	<u>CKD vs no CKD</u> 0.19 <u>4 eGFR categories</u> 0.37	Y	NO	NO
Decline in eGFR ml/min/1.73 m²/year (exploratory outcome)	<u>CKD vs no CKD</u> 0.54	Y	NO	NO
Post hoc composite renal outcome (either a 50% decrease in the eGFR from baseline or reaching end-stage renal disease)	<u>CKD vs no CKD</u> 0.97	Y	NO	NO



Safety				
serum creatinine $\geq$ 2.5mg/dl during follow-up	CKD vs no CKD NS	Y	NO	NO
Patients stopping drug for reason other than mortality	CKD vs no CKD 0.18	Y	NO	NO
Patient stopping drug because of renal adverse effect	CKD vs no CKD 0.52	Y	NO	NO

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

PARADIGM-HF trial (McMurray 2014)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Composite of cardiovascular death or first hospital admission for heart failure (primary outcome)	Overall HR: 0.80 (0.73–0.87) P < 0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 32%) Imprecision: ok
Cardiovascular death	Overall HR: 0.80 (0.71–0.89) P < 0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 32%) Imprecision: ok Imprecision: ok
First HF hospitalization	Overall HR: 0.79 (0.71 to 0.89) P < 0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 32%) Imprecision: ok
All-cause mortality (Secondary outcome)	Overall HR: 0.84 (0.76 to 0.93) P < 0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 32%) Imprecision: ok
Composite renal outcome (first occurrence of any of: 1) a 50% decline in eGFR relative to baseline; 2) >30 ml/min/1.73 m ² decline in eGFR relative to baseline to <60 ml/min/1.73 m ² ; or 3) reaching end-stage renal disease) (secondary outcome)	Overall HR: 0.86 (0.65 to 1.13) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 32%) Imprecision: -1 (CI)
eGFR decline (mL/min per 1.73m² per year) (expl. outcome)	Overall MD: 0.44 (0.21 to 0.67) p < 0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 32%) Imprecision: ok
Post hoc composite renal outcome (either a 50% decrease in the eGFR from baseline or reaching end-stage renal disease)	Overall HR: 0.63 (0.42–0.95) P = 0.028	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 32%) Imprecision: -1 (n events and CI)
serum creatinine $\geq$ 2.5mg/dl during follow-up	Overall OR: 0.73 (0.59–0.92)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok



	P = 0.007	Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 32%) Imprecision: ok
Patients stopping drug for reason other than mortality	<u>Overall</u> HR: (0.80–0.98) P = 0.018	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 32%) Imprecision: ok
Patient stopping drug because of renal adverse effect	<u>Overall</u> HR: 0.49 (0.31–0.76) P = 0.0022	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 32%) Imprecision: -1 (n events and CI)

4.2.1.2.3.2. Sacubitril/valsartan versus valsartan

4.2.1.2.3.2.1. HFpEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that CKD status does not modify the effect of sacubitril/valsartan in comparison to valsartan in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without CKD.

The PARAGON-HF trial (Solomon 2019) compared sacubitril/valsartan with valsartan for the primary composite outcome of time to CV death or total (first and recurrent) hospitalization for heart failure in patients with HFpEF.

The primary composite outcome **did not differ significantly** between **sacubitril/valsartan** and valsartan in the overall population. Because this difference did not meet the predetermined level of statistical significance, **subsequent analyses are to be considered exploratory.**

The consistency of effects in CKD patients versus non-CKD patients was evaluated in subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect in prespecified analysis of primary outcome and in non-prespecified analysis.**

PARAGON-HF trial (Solomon 2019)				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP CKD vs no CKD	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
Composite of total hospitalizations for heart failure and death from cardiovascular causes. (primary outcome)	NS	Y	Y	NO

PARAGON-HF trial (Solomon 2019) with subgroup analysis from Mc Causland 2020				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP CKD vs no CKD	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05



Composite renal outcome (defined as either: (1) > 50% decline in eGFR relative to baseline; (2) development of end-stage renal disease; or (3) death attributable to renal causes) (Primary outcome)	0.92	Y	Y	NO
>50% decline in eGFR	NS	Y	NO	NO
End-stage renal disease	NS	Y	NO	NO
Safety				
Adverse events requiring study drug discontinuation, serious adverse events, and permanent discontinuation attributable to renal impairment were more common among those with baseline eGFR <60 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻² (versus eGFR > 60 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²).		Y	NO	N.R.

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

PARAGON-HF trial (Solomon 2019)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Composite of total hospitalizations for heart failure and death from cardiovascular causes. (primary outcome)	<u>Overall</u> RR: 0.87 (0.75-1.01) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 47%) Imprecision: ok
Composite renal outcome (defined as either: (1) > 50% decline in eGFR relative to baseline; (2) development of end-stage renal disease; or (3) death attributable to renal causes) (Primary outcome)	<u>Overall</u> HR: 0.50 (0.33 to 0.77) P = 0.001	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 47%) Imprecision: -1 (n events, CI)
>50% decline in eGFR	<u>Overall</u> HR: 0.44 (0.28 to 0.69) SS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 47%) Imprecision: -1 (n events, CI)
End-stage renal disease	<u>Overall</u> HR: 0.58 (0.23 to 1.47) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (CKD population 47%) Imprecision: -1 (n events, CI)

4.2.1.3. Additional safety information from other sources

Ook in dit hoofdstuk uit de literatuurstudie, weergegeven onder vraag 3 ([3.1.1.](#)) vindt de jury interessante informatie om op deze vragen te antwoorden; i.v.m. deze vraag vooral onder punt 6. *Drugs used in chronic kidney disease.*



4.2.2. Wat zegt de expert? (Van Craenenbroeck 2024) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#)) (zie ook [video](#))

4.2.2.1. De patiënt met hartfalen en CKD: invloed op prognose en pitfalls in de diagnostiek

Chronische nieraandoeningen (CKD) zijn een van de meest voorkomende comorbiditeiten in hartfalen en geassocieerd met verhoogde all-cause mortaliteit en hartfalenziekenhuisopname. Anderzijds is CKD één van de meest frequente redenen voor suboptimaal gebruik van GDMT en om deze niet te uptitreren, hetgeen de slechte prognose in hartfalenpatiënten met CKD nog meer verhoogd. Wat betreft hartfalendiagnose, wordt de waarde van NT-proBNP opnieuw beïnvloed door de aanwezigheid van CKD (cfr. VKF).

4.2.2.2. De patiënt met hartfalen en CKD: is de effectiviteit van GDMT voor hartfalen gegarandeerd?

Analyse van TRANSLATE-HF toonde onlangs aan dat bij ernstiger CKD het gebruik van op richtlijnen gebaseerde medische therapieën steeds minder voorkwam. Bij patiënten met een eGFR van respectievelijk 30 tot 44 of <30 mL/minuut/1,73 m² werd slechts 15% en 5% van de 3 klassen van evidence-based behandelingen gebruikt. (Patel 2021) Patiënten met HFrEF en CKD lopen dus een dubbel risico om toch GDMT te krijgen ondanks hun inherent slechtere prognose, vergeleken met patiënten zonder CKD. Wat de complexiteit nog vergroot, is dat veel evidence-based behandelingen de nierfunctie kunnen beïnvloeden, waardoor de beslissing om therapieën te starten, te titreren of te staken een uitdaging wordt. Nierfunctie is dynamisch en een afname van de nierfunctie hoeft niet altijd reden tot bezorgdheid te zijn. (Mullens 2020)

4.2.2.2.1. ACE-I and ARB

Pivotale onderzoeken met ACE-inhibitoren en ARB bij patiënten met HFrEF sloten doorgaans patiënten met een hoge serumcreatinine bij aanvang uit. In de onderzoeken die interactie- en subgroepanalyses onderzocht hebben, was er geen bewijs van effectmodificatie door baseline nierfunctie. Het aantal patiënten in CKD-stadium 4 was echter klein en patiënten in CKD-stadium 5 werden geëxcludeerd. Bij patiënten met CKD-stadium 1 tot 2 was er een duidelijk voordeel vergeleken met placebo voor ACE-I en ARB voor all-cause en CV mortaliteit. (Beldhuis 2022) Voor CKD stadium 3 was het bewijs voor ACE-I in het verminderen van cardiovasculaire events overtuigender vergeleken met ARB. Hoewel het aantal patiënten geïncludeerd in CKD-stadium 4 voor ACE-I klein was in de SOLVD-studies (4% tot 9% van de totale populatie), was er geen bewijs van nadelig effect. Er was echter ook geen duidelijk gunstig effect bij deze patiënten. De gegevens over ARB bij patiënten met CKD-stadium 4 zijn eveneens beperkt; maar ook hier is er een trend in de richting van vermindering van CV mortaliteit en hartfalenhospitalisatie. Er is geen informatie beschikbaar over ARB bij patiënten met CKD-stadium 5.

Controle van serumcreatinine en serumkalium is gerechtvaardigd in de beginfase van de behandeling. Als de stijging van serumcreatinine of kalium excessief is of meer dan verwacht (figuur 17), vereist dit verder onderzoek. Na eventuele (tijdelijke) downtitratie of zelfs stopzetting moet een rechallenge worden overwogen wanneer de nierfunctie (en kalium) na 2 tot 4 weken is hersteld.



Figuur 17

Management of substantial increase in serum creatinine/drop in eGFR during initiation/up-titration				
In the context of up-titration of ACE inhibitors some increase in serum creatinine / drop in eGFR is expected and acceptable. The survival benefit seen with this class of drugs far outweigh the risks associated with this perceived worsening of renal function (WRF)				
Δ serum creatinine (%)	Max serum creatinine (mg/dL)	Min eGFR mL/min/1.73m ²	Max serum potassium (mmol/L)	Action advised
< 50	3 mg/dL	25	5.0	None, up-titrate and evaluate renal function and electrolytes
50-100	3.5 mg/dL	20	5.5	Evaluate clinical status and other causes of WRF. Consider halving ACEi and re-evaluate
> 100	> 3.5 mg/dL	< 20	> 5.5	Evaluate clinical status and other causes of WRF. Consider stopping ACEi and re-evaluate

Rechallenge after 2-4 weeks (if possible at lower dose) when dosing reduced or stopped all together if renal function has improved

4.2.2.2. MRA

In de 2 grote gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met MRA bij HFrEF werden patiënten met ernstige CKD (serumcreatinine >2,5 mg/dL of eGFR <30 mL/minuut/1,73 m²) uitgesloten. Over het geheel genomen verlagen MRA het risico van all cause mortality en het gecombineerde eindpunt van cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopname van hartfalen. Dit effect is onafhankelijk van de baseline nierfunctie. Hoewel er beperkte gegevens zijn over patiënten met CKD-stadium 4, is er geen bewijs van nadelig effect in deze subgroep van patiënten. Bij patiënten met een ernstig verlaagde eGFR bij aanvang of tijdens follow-up neemt het risico op significante hyperkaliëmie echter aanzienlijk toe. Desondanks bleven in de EMPHASIS-HF trial (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) de gunstige effecten van eplerenon behouden, zelfs in de setting van incidentele hyperkaliëmie. Richtlijnen bevelen het gebruik van MRA aan bij patiënten met HFrEF met een eGFR >30 mL/minuut/1,73 m² om het risico van significante hyperkaliëmie te vermijden.

Figuur 18.

Management of substantial increase in serum creatinine/drop in eGFR during initiation/up-titration				
In the context of up-titration of MRAs some increase in serum creatinine / drop in eGFR is expected and acceptable. The survival benefit seen with this class of drugs far outweigh the risks associated with this perceived worsening of renal function (WRF)				
Δ serum creatinine (%)	Max serum creatinine (mg/dL)	Min eGFR mL/min/1.73m ²	Max serum potassium (mmol/L)	Action advised
< 50	2.5 mg/dL	30	5.0	None, up-titrate and evaluate renal function and electrolytes
50-100	3.5 mg/dL	20	5.5	Evaluate clinical status and other causes of WRF. Consider halving MRA and re-evaluate
> 100	> 3.5 mg/dL	< 20	> 6.0	Evaluate clinical status and other causes of WRF. Consider stopping MRA and re-evaluate

Rechallenge after 2-4 weeks (if possible at lower dose) when dosing reduced or stopped all together if renal function and/or potassium has improved

4.2.2.2.3. ARNi

Omdat er slechts 1 grote gerandomiseerde klinische studie in HFrEF is, is het beschikbare bewijs in CKD alleen afkomstig van PARADIGM-HF. In een subgroepanalyse verlaagt sacubitril/valsartan het primaire eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en ziekenhuisopname voor hartfalen evenals de all-cause mortaliteit vergeleken met enalapril tot CKD-stadium 3B. Omdat patiënten met zowel CKD-stadium 4



als 5 werden geëxcludeerd, is er geen informatie over de effectiviteit van sacubitril/valsartan bij deze patiënten.

Figuur 19.

Management of substantial increase in serum creatinine/drop in eGFR during initiation/up-titration				
In the context of up-titration of ARNI some increase in serum creatinine / drop in eGFR is expected and acceptable. The survival benefit seen with this class of drugs far outweigh the risks associated with this perceived worsening of renal function (WRF)				
Δ serum creatinine (%)	Max serum creatinine (mg/dL)	Min eGFR mL/min/1.73m ²	Max serum potassium (mmol/L)	Action advised
< 50	2.5 mg/dL	30	5.0	None, up-titrate and evaluate renal function and electrolytes
50-100	3.5 mg/dL	20	5.5	Evaluate clinical status and other causes of WRF. Consider halving ARNI and re-evaluate
> 100	> 3.5 mg/dL	< 20	> 5.5	Evaluate clinical status and other causes of WRF. Consider stopping ARNI and re-evaluate
Rechallenge after 2-4 weeks (if possible at lower dose) when dosing reduced or stopped all together if renal function has improved				

4.2.2.2.4. β -blokkers

Uitsluitingscriteria voor nierfunctie in de grote β -blokker-trials waren doorgaans minder streng in vergelijking met de RAASi-trials. In een meta-analyse verlaagde de β -blokker het risico op all-cause mortaliteit tot CKD-stadium 3B. (Kotecha 2019) Daarentegen was er in CKD-stadium 4 ook geen duidelijk voordeel van β -blokker-therapie, maar ook geen bewijs van schade. Er was bewijs voor een significante interactie tussen β -blokker-behandeling en baseline eGFR op het effect op all-cause mortaliteit. Deze bevinding illustreert de onzekerheid rond β -blokker-therapie bij patiënten met CKD-stadium 4. Er kunnen echter wel andere indicaties zijn om β -blokkers voor te schrijven bij deze patiënten, zoals rate controle bij patiënten met VKF en preventie van ventriculaire tachycardiën.

4.2.2.2.5. SGLT2i

In EMPEROR-Reduced was de ondergrens van de eGFR voor inclusie in het onderzoek 20 mL/minuut/1,73 m², terwijl dit voor de andere onderzoeken 30 mL/minuut/1,73 m² was. In alle onderzoeken was er een duidelijk voordeel van SGLT2i tot CKD-stadium 3B, zonder bewijs van een interactie tussen CKD en behandeling. Voor CKD-stadium 4 zijn de enige gepubliceerde gegevens over het gecombineerde eindpunt van cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopname voor hartfalen afkomstig van EMPEROR-Reduced, waar empagliflozine het risico op dit eindpunt significant verlaagde vergeleken met placebo. Er zijn geen gegevens over SGLT2i-therapie bij patiënten met HFrEF met CKD-stadium 5.

4.2.2.2.6. Lisdiuretica

Er is geen gerandomiseerd, placebogecontroleerd klinisch onderzoek naar lisdiuretica bij patiënten met HFrEF. De consensus is dat lisdiuretica moeten worden gebruikt om congestie te behandelen en dat de dosis moet worden gedowntitreerd tot de laagste dosis die de patiënt in een euvolemische toestand houdt. In het algemeen zullen in hogere stadia van CKD hogere doses loopdiuretica nodig zijn om een vergelijkbare decongestie te bereiken, omdat de tubulaire afgifte van diuretica afneemt naarmate de GFR daalt. Er is veel discussie over de vraag of loopdiuretica 'worsening renal failure' (WRF) kunnen veroorzaken, maar in de context van een verbetering van de klinische status moet elke verslechtering van de serumcreatinines worden gezien als pseudo-WRF. Lisdiuretica kunnen hypokaliëmie veroorzaken als decongestie succesvol is, maar als de respons op diuretica slecht is en echte WRF



ontstaat, is hyperkaliëmie mogelijk. Om praktische redenen moet de nierfunctie in patiënten met CKD met (kortdurende) veranderingen in de lisdiureticadosis, inclusief initiatie, worden gecontroleerd.

4.2.2.2.7. Conclusie

CKD speelt een cruciale rol in de pathofysiologie en prognose van HFrEF en wordt vaak gezien als een beperking in de optimalisatie van op bewijs gebaseerde HFrEF-therapieën. Het beschikbare bewijs suggereert echter dat de meeste medische therapieën volgens de richtlijnen effectief zijn tot CKD-stadium 3B, en sommige medicijnklassen hebben zelfs werkzaamheid aangetoond in CKD-stadium 4. Veel therapieën beïnvloeden de nierfunctie en kaliumspiegels, waardoor nauwgezette controle tijdens de start gerechtvaardigd is. Een afname van de eGFR wordt verwacht bij het starten van RAASi (inclusief ARNi) en SGLT2i en mag geen reden zijn om deze levensreddende medicijnen te staken. Kennis, juiste interpretatie en mogelijke behandeling van veranderingen in de nierfunctie in relatie tot op bewijs gebaseerde HFrEF-behandelingen zijn daarom essentieel voor de hartfalenzorgverlener.

4.2.3. Wat besluit de jury?

Welke specifieke aanpassing in de behandeling is nodig in deze populatie?

De jury stelt de volgende aanbevelingen voor: voor patiënten met een eGFR >45 mL/minuut/1,73 m² zijn de therapeutische aanbevelingen dezelfde als voor patiënten met een normale nierfunctie, op voorwaarde dat de dosissen zorgvuldig worden aangepast en dat er rekening wordt gehouden met de klinische aspecten. (*GRADE B, sterke aanbeveling*)

Voor patiënten met een eGFR tussen 30 en 45 mL/minuut/1,73m² moeten de dosissen MRA en digoxine met meer voorzichtigheid worden gebruikt. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Voor patiënten met een eGFR <30 mL/minuut/1,73 m² zijn behandelingen met sacubitril/valsartan, spironolacton en andere MRA niet geïndiceerd en moeten alternatieven worden overwogen in samenwerking met de betrokken specialisten. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Welke specifieke opvolging is nodig in deze populatie?

De jury sluit zich dus aan bij de aanbevelingen NVL 2023:

Controle van het ionogram en de nierfunctie

- Vóór het begin van de behandeling
- Wanneer een behandeling wordt gewijzigd
- 1 tot 2 weken na een dosisverhoging
- Na 3 en 6 maanden van follow-up
- Bij elke ziekenhuisopname

Nierfunctie achteruitgang:

- <0,3 mg/dL creatinine stijging met goede klinische respons: aanvaarden, geen overleg nodig
- ≥0,3 mg/dL creatinine stijging: overleg met 2^e lijn, geen therapie aanpassing
- Verdubbeling creatinine of daling eGFR <20 mL/minuut/1,73m²: stop therapie en dringend een cardioloog of nefroloog raadplegen
- (Uit WOREL, toegevoegd door de jury) daling eGFR <30 mL/minuut/1,73 m² bij patiënten onder ARNi.



Elektrolytenstoornissen:

- Hypokaliëmie: als $<3,5$ mmol/L supplementen; indien < 3 mmol/L: cardioloog of nefroloog raadplegen
- (Uit de uiteenzetting van de expert, toegevoegd door de jury)
Hypokaliëmie: Bij serum $[K^+]$ <4 mmol/L: huisarts overweegt opdrijven renine-angiotensine blokker of MRA naar target dosis of overweegt reductie van lis- en/of thiazidediuretica als er geen congestietekens zijn.
- Hyperkaliëmie: tot $5,5$ mmol/L aanvaarden, als $\geq 5,5$ aanpassen (hemolyse uitsluiten)
- Hybernatriëmie: overweeg reductie diuretica, spoor adequate vochtintake aan
- Hyponatriëmie: stop thiaziden, zo nieuw <130 mmol/L: overleg 2^e lijn (urgent zo <125 mmol/L)

Welke specifieke alarmsymptomen zijn er in deze populatie?

Het zijn dezelfde als voor andere patiënten met hartfalen.

Zijn er specifieke aanpassingen van de terugbetalingsvoorwaarden wenselijk voor deze populatie?

Nee



4.3. Voorkamerfibrillatie

4.3.1. Wat zegt de literatuurstudie? (zie ook literatuurstudie: [samenvatting](#) (Engels)) (zie ook [video](#))

4.3.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Safety of drug used in AF in HF

Treatment with the anti-arrhythmic agents flecainide, encainide, disopyramide, dronedarone, and D-sotalol is not recommended due to safety concerns (ESC 2021). Accordingly, AHA 2022 specifies that in patients with HFrEF, class IC antiarrhythmic medications and dronedarone may increase the risk of mortality. NVL 2023 also reports that Class I (Flecainide, Propafenone) and Class III (dronedarone, sotalol) antiarrhythmics may cause problems due to negative inotropic or proarrhythmic effects.

Diltiazem or verapamil are not recommended in patients with HFrEF (increased risk of HF worsening and HF hospitalization) (NICE 2018-ESC 2021- AHA/ACC/HFSA 2022). Similarly, NHG 2021 recommends to discontinue calcium antagonists with a non-dihydropyridine structure (diltiazem and verapamil (negative inotropic effect) and to check whether substitution with a drug from another group is possible. When substituting, align as much as possible with the drugs recommended in the Heart Failure Medication Step Plan. NVL 2023 also mention the negative inotrope effect of verapamil and diltiazem.

AHA/ACC/HFSA 2022 also specifies that dihydropyridine calcium channel-blocking drugs are not recommended treatment for HF.

Concerning amiodarone, NICE 2018 recommends to:

- Make the decision to prescribe amiodarone in consultation with a specialist.
- Review the need to continue the amiodarone prescription at the 6-monthly clinical review.
- Offer people taking amiodarone liver and thyroid function tests, and a review of side effects, as part of their routine 6-monthly clinical review.

Ivabradine

NVL 2023 recommends that heart rhythm should be monitored regularly during treatment with ivabradine. If there is no stable sinus rhythm, treatment should be discontinued.

4.3.1.2. Additional safety information from other sources

Ook in dit hoofdstuk uit de literatuurstudie, weergegeven onder vraag 3 ([3.1.1.](#)) vindt de jury interessante informatie om op deze vragen te antwoorden; i.v.m. deze vraag vooral onder punt 7. *Drugs used in atrial fibrillation*.



4.3.2. Wat zegt de expert? (Van Craenenbroeck 2024) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#)) (zie ook [video](#))

4.3.2.1. De patient met hartfalen en VKF: invloed op prognose en pitfalls in de diagnostiek

Voorkamerfibrillatie (VKF) en hartfalen (HF) zijn beiden prevalentie cardiovasculaire aandoeningen die vaak samen voorkomen. Patiënten met hartfalen hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van VKF, en naar schatting komt VKF voor in ca 40% van de patiënten met HFrEF en HFpEF. Bij patiënten met hartfalen leidt de aanwezigheid van VKF tot een hogere morbiditeit, meer hartfalenhospitalisaties, én een hogere mortaliteit, zowel in HFpEF als in HFrEF.

Hartfalen is een klinisch syndroom, met typische symptomen en tekenen, veroorzaakt door een abnormale structuur of functie van het hart. In deze context kan de aanwezigheid van VKF de diagnose van hartfalen (en meer in het bijzonder HFpEF), bemoeilijken:

- De cardinale symptomen van hartfalen zoals dyspnoe d'effort, verminderde inspanningstolerantie en vermoeidheid komen namelijk ook bij VKF voor. Daarom is nagaan welk aandeel van de symptomatologie verklaard wordt door VKF dan ook cruciaal; in sommige gevallen kan een elektrische cardioversie hierbij als therapeutisch diagnosticum dienen.
- Niet alleen de klinische diagnose wordt bemoeilijkt door de aanwezigheid van VKF, ook de echocardiografische metingen van de systolische en diastolische functie worden beïnvloed door het irreguliere ritme dat leidt tot veranderingen in de linkerventrikelfunctie van beat to beat. Het is daarom niet ongebruikelijk dat de diagnose van hartfalen pas laattijdig gesteld wordt bij VKF, met een duidelijke impact op prognose van de patiënt met hartfalen.
- De bepaling van biomerkers, zoals NT-proBNP, zouden kunnen bijdragen tot een snellere en meer accurate diagnose. NT-proBNP kan inderdaad aanbevolen zijn in de initiële diagnostiek om bij overlappende symptomatologie een hartfalendiagnose uit te sluiten. Het addertje onder het gras is evenwel dat er veel andere oorzaken zijn voor een verhoogd NT-proBNP, die de diagnostische accuraatheid kunnen verminderen. Deze oorzaken zijn onder andere VKF, leeftijd en chronische nieraandoeningen. Omgekeerd kunnen NT-proBNP waarden disproportioneel laag zijn bij obese patiënten. In een recente prospectieve studie, werd een optimale cut-off waarde om hartfalen uit te sluiten in de aanwezigheid van VKF bepaald op 739 ng/L met een sensitiviteit van 99%, specificiteit van 18%, en een negatieve predictieve waarde van 98%. (Budolfson)

4.3.2.2. De patient met hartfalen en VKF: is de effectiviteit van GDMT voor hartfalen gegarandeerd?

Zodra VKF aanwezig is, kan dit de effectiviteit van de guideline-directed medical therapy (GDMT) voor hartfalen beïnvloeden. Anderzijds kan GDMT voor hartfalen de incidentie van VKF beïnvloeden.

In dit overzicht bespreken we systematisch: (Newman 2024)

- het effect van GDMT voor hartfalen over het gehele spectrum van ejectiefractie op de preventie van VKF
- de voordelen van GDMT bij patiënten met en zonder VKF

4.3.2.2.1. ACE-I en ARB

Hartfalen wordt gekenmerkt door overmatige sympathische activiteit en activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS). Bij activatie van het RAAS bindt angiotensine II aan zijn receptor, wat leidt tot verhoogde systemische vaatweerstand, aldosteronafgifte door de bijnierschors,



sympathische zenuwafgifte van noradrenaline en myocytenfibrose. ACE-inhibitie en angiotensine II receptor blokkade hebben aangetoond de morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met HFrEF te verminderen.

Verschillende secundaire analyses van grotere hartfalen-trials hebben aangetoond dat ACE-remmers nieuwe gevallen van VKF kunnen voorkomen. In de SOLVD-trial (374 patiënten met hartfalen, in sinusritme) ontwikkelden patiënten die waren gerandomiseerd naar enalapril minder vaak nieuw ontstane VKF. In een aparte analyse van de SOLVD-trial verminderden ACE-remmers klinisch significante VKF die resulteerde in hospitalisaties en mortaliteit. (Vermes 2003)

Vergelijkbare bevindingen zijn gerapporteerd voor patiënten met HFrEF die ARB kregen. In de Val-HeFT-trial (4.395 patiënten met hartfalen, in sinusritme) ontwikkelde 5,12% in de valsartangroep VKF vergeleken met 7,95% in de placebogroep. (Maggioni 2005) In een gecombineerde analyse van de CHARM-studies hadden patiënten die candesartan kregen een lagere kans op VKF tijdens follow-up over het hele spectrum van ejectief fractie.

De vergelijkende effectiviteit van ACE-remmers op morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met en zonder VKF is niet gerapporteerd in post-hoc analyses van grote gerandomiseerde gecontroleerde studies. Een subanalyse van het CHARM-programma wees echter uit dat candesartan het aantal cardiovasculaire sterfgevallen of hartfalenhospitalisaties verminderde, ongeacht de aan- of afwezigheid van VKF bij aanvang van de studie. (Olsson 2006)

4.3.2.2.2. ARNi

Sacubitril/valsartan is een combinatie van een ARB (valsartan) en een neprilysineremmer. Neprilysine is een endopeptidase dat betrokken is bij de afbraak van bradykinine, natriuretische peptiden, angiotensine II en adrenomedulline, waarvan sommige de schadelijke gevolgen van overmatige sympathische activatie bij hartfalen tegengaan. Sacubitril/valsartan heeft aangetoond superieur te zijn aan ACE-remmers in het verminderen van morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met HFrEF. Sacubitril/valsartan biedt ook voordelen voor patiënten met HFpEF en HFmrEF, vooral bij diegenen met een EF aan de lagere kant van dit spectrum.

Calciumdysregulatie draagt significant bij aan de ontwikkeling van VKF. Diermodellen hebben aangetoond dat sacubitril/valsartan de functie van ryanodinereceptoren verbetert en zo calciumdysregulatie kan verminderen.

Een meta-analyse van 6 studies bij patiënten met hartfalen (ongeacht de EF) liet zien dat sacubitril/valsartan niet leidde tot een lagere incidentie van VKF vergeleken met enalapril of valsartan. (Liu 2022) Een analyse van de PARAGON-HF-studie vond eveneens dat randomisatie naar sacubitril/valsartan niet resulteerde in een lagere incidentie van VKF bij patiënten zonder eerdere VKF. (Cikes 2022) Kleinere studies suggereren echter dat sacubitril/valsartan mogelijk voordelen biedt voor het bevorderen van reverse atrial remodeling bij patiënten met VKF. In een studie waarin 64 patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel 160 mg/dag valsartan of 200 mg/dag sacubitril/valsartan na katheterablatie voor VKF, vertoonden patiënten die sacubitril/valsartan kregen een afname in atriumgrootte, wat niet aanwezig was in de valsartangroep.

De voordelen van sacubitril/valsartan voor morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met HFrEF werden niet beïnvloed door de aanwezigheid van VKF in de PARADIGM-HF-studie. (Solomon 2020) Evenzo werden de effecten van sacubitril/valsartan niet beïnvloed door VKF in een secundaire analyse van de PARAGON-HF-studie in patiënten met HFrEF. (Cikes 2022)

4.3.2.2.3. β -blokkers

β -blokkers verlagen de mortaliteit, het aantal ziekenhuisopnames en de morbiditeit bij HFrEF en verbeteren de EF. Daarom worden carvedilol, metoprolol en bisoprolol aanbevolen voor alle patiënten



met HFrEF, tenzij er contra-indicaties zijn. Deze voordelen gelden waarschijnlijk ook voor patiënten met HFmrEF. Uit studies bij HFpEF-patiënten, zowel met als zonder VKF, blijkt echter dat β -blokkers de symptomen in deze groep kunnen verergeren. Bij patiënten met VKF worden β -blokkers vaak gebruikt en aanbevolen voor rate-controle, ongeacht de EF.

β -blokkers zijn eerste keuze voor rate-controle bij VKF. Ze hebben een negatief chronotroop effect, wat helpt bij rate-controle. β -blokkers kunnen ook VKF voorkomen door verschillende mechanismen, zoals het tegengaan van nadelige hartremodeling en het bevorderen van positieve remodellering, wat resulteert in een verlaging van de linkeratriumdruk. Overmatige sympathische activiteit bevordert ook atriale aritmieën, hetgeen door β -blokkers wordt tegengegaan. In de CAPRICORN-studie hadden patiënten die werden gerandomiseerd naar carvedilol een lagere incidentie van VKF en atriumflutter. Een anti-aritmisch effect van β -blokkers bij hartfalen werd verder ondersteund in een meta-analyse van bijna 12.000 patiënten, waarbij een vermindering in ontstaan van VKF werd aangetoond. (Nasr 2007) Het blijft onduidelijk of β -blokkers de incidentie van VKF verminderen bij patiënten met HFmrEF en HFpEF.

Het is onzeker of de mortaliteitsvoordelen van β -blokkers bij HFrEF worden beïnvloed door de aanwezigheid van VKF.

- In een meta-analyse van de studies COPENICUS, MERIT-HF, CIBIS-II en SENIORS verminderden β -blokkers de hartfalenziekenhuisopnames en mortaliteit niet bij patiënten met VKF, wat suggereert dat de voordelen van β -blokkers beperkt zijn tot patiënten in sinusritme. (Rienstra 2013)
- Observationale studies hebben deze bevindingen in twijfel getrokken. In een nationale cohortstudie van patiënten met VKF en HFrEF, HFmrEF of HFpEF was β -blokkertherapie geassocieerd met een verlaging van de sterfte door alle oorzaken. In een secundaire analyse van de AF-CHF-studie, waarin patiënten werden gematcht op basis van gebruik van β -blokkers, hadden patiënten die β -blokkers gebruikten een lager risico op sterfte door alle oorzaken, maar niet op ziekenhuisopnames. (Cadurin-Tourigny 2017)
- De reden voor de uiteenlopende resultaten hangt waarschijnlijk samen met de beperkingen van elke studie. In de meta-analyses werden patiënten geclassificeerd als VKF of sinusritme op basis van één enkele ECG-meting, wat kan leiden tot verkeerde classificatie. Elke observationele studie heeft ook beperkingen. De studie van Nielsen et al. omvatte patiënten met HFrEF, HFmrEF en HFpEF, zonder deze groepen te scheiden. Aangezien β -blokkers verschillende mate van voordeel bieden bij HFrEF, HFmrEF en HFpEF, is deze scheiding van belang.

Gezien de aanhoudende onzekerheid rond de voordelen van β -blokkers bij patiënten met VKF en hartfalen zou een gerandomiseerde studie over deze kwestie meer inzicht kunnen verschaffen. Verdere gegevens uit grote registers kunnen mogelijk ook meer duidelijkheid bieden.

4.3.2.2.4. MRA

Bij patiënten met HFrEF (hartfalen met verminderde ejectiefraction) leiden mineralocorticoïde receptor-antagonisten (MRA) tot een vermindering van hartfalenhospitalisatie en sterfte. In HFpEF was er geen benefit van spironolacton op de primary outcome (CV mortality, hartfalenhospitalisatie), maar een subgroepanalyse suggereerde echter wel een voordeel wanneer alleen gegevens uit de VS werden geëvalueerd, en een post-hoc analyse suggereerde dat patiënten met HFPEF mogelijk baat hebben. In de recente FINEARTS-HF-trial (Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Finerenone on Morbidity & Mortality in Participants With Heart Failure and Left Ventricular Ejection Fraction Greater or Equal to 40%) werd een positief effect van finerenon in deze patiëntengroep.

De incidentie VKF is significant verhoogd bij patiënten met hyperaldosteronisme, wat leidde tot de hypothese dat aldosteron betrokken is bij de pathogenese van VKF. Talrijke preklinische studies hebben intussen aangetoond dat MRA atriale fibrose en VKF verminderen.



In een secundaire analyse van EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) verminderde eplerenon significant de frequentie van nieuwe gevallen van VKF in vergelijking met placebo. Ook verminderde eplerenon het samengestelde eindpunt van sterfte door cardiovasculaire oorzaken of ziekenhuisopname voor HFrEF bij patiënten met en zonder VKF bij de start van de studie. In tegenstelling hiermee verminderde spironolacton het optreden of de herhaling van VKF niet bij patiënten met HFpEF in een secundaire analyse van TOPCAT. In de TOPCAT-studie bleven de gunstige effecten van spironolacton bestaan, ongeacht de VKF-status.

4.3.2.2.5. SGLT2i

Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2)-remmers verminderen ziekenhuisopnames voor hartfalen en cardiovasculaire sterfte bij patiënten met HFrEF, HFmrEF en HFpEF, ongeacht de aanwezigheid van diabetes. Het precieze werkingsmechanisme van SGLT2i bij hartfalen is onbekend maar waarschijnlijk multimodaal. De natriuretische effecten van SGLT2i resulteren in een vermindering van het intravasculaire volume en de bloeddruk. In de setting van VKF, is de dikte van het epicardiale vetweefsel geassocieerd met een verhoogde incidentie en ernst van VKF. In patiënten met diabetes en coronariaalijden verminderde dapagliflozine het volume van epicardiaal vetweefsel.

In de DAPA-HF-studie (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure), verminderde incident VKF niet bij patiënten die gerandomiseerd waren naar dapagliflozine hoewel de voordelen van dapagliflozine op het primaire eindpunt van sterfte door cardiovasculaire oorzaken of ziekenhuisopname voor hartfalen, evenals alle oorzaken van sterfte en kwaliteit van leven, consistent waren bij patiënten met en zonder VKF.

In de EMPEROR-Preserved-studie (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) verminderde empagliflozine de frequentie van incident VKF niet bij patiënten met HFpEF maar de gunstige effecten van het empagliflozine in termen van het primaire samengestelde eindpunt van ziekenhuisopnames voor hartfalen of cardiovasculaire sterfte waren aanwezig, ongeacht de VKF-status. Soortgelijke bevindingen werden waargenomen in een analyse van de DELIVER-studie (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure).

4.3.2.2.6. Digoxine

Digoxine remt de natrium-kalium adenosinetriphosfatase (ATPase) van hartspiercellen en dankzij deze reductie in atrioventriculaire geleiding door toegenomen vagale tonus is digoxine nuttig voor de frequentiecontrole bij patiënten met VKF.

In de DIG-studie (Digitalis Investigation Group) werden patiënten met hartfalen (HF) en een linkerventrieklejectiefraction (EF) van $\leq 45\%$ in sinusritme die gerandomiseerd waren voor digoxine minder vaak opgenomen in het ziekenhuis, maar er was geen daling in mortaliteit. Hoewel VKF geen specifiek eindpunt was in de DIG-studie, was de ziekenhuisopname voor supraventriculaire aritmieën lager bij patiënten die gerandomiseerd waren voor digoxine.

In een post-hocanalyse van de AFFIRM-studie (AF Follow-Up Investigation of Rhythm Management) met propensity matching, was er een verhoogd risico op sterfte door alle oorzaken, cardiovasculaire sterfte en aritmische sterfte bij patiënten die digoxine kregen. In een analyse van het Zweedse hartfalenregister werd digoxine geassocieerd met een afname van hartfalenziekenhuisopnames en mortaliteit bij patiënten met hartfalen en VKF. Omgekeerd vertoonden patiënten met hartfalen zonder een voorgeschiedenis van VKF die digoxine kregen een verhoogd risico op hartfalenziekenhuisopname en mortaliteit.

Digoxine wordt nog voorgeschreven aan patiënten met meer gevorderd hartfalen. Er lopen momenteel twee klinische studies die de effectiviteit van digoxine bij patiënten met hartfalen evalueren, waarbij lagere serum digoxineconcentraties (SDC's) worden nagestreefd. Deze studies includeren patiënten in



sinusritme en VKF (DIGIT-HF [Digoxin to Improve Outcomes in Patients with Advanced Chronic Heart Failure] [EudraCT 2013-005326-38], DECISION [Digoxin Evaluation in Chronic Heart Failure: Investigational Study In Outpatients in the Netherlands]; NCT03783429).

4.3.2.2.7. Ivabradine

Ivabradine is een selectieve remmer van de hyperpolarisatie-geactiveerde cyclisch nucleotide-gated kanalen die de If-stroom genereren en is enkel aangewezen in patiënten met HFrEF in sinusritme.

In de SHIFT-studie (Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial) werden patiënten met hartfalen en een EF $\leq 35\%$ op maximaal getolereerde β -blokkers en een rusthartslag van ≥ 70 slagen per minuut gerandomiseerd naar ivabradine of placebo. Patiënten met een voorgeschiedenis van persisterende VKF werden uitgesloten. Degenen die ivabradine kregen, hadden een vermindering van de samengestelde uitkomst van ziekenhuisopname wegens verslechtering van hartfalen of cardiovasculaire sterfte. Opmerkelijk is dat patiënten die ivabradine kregen, een grotere kans hadden om VKF of atriale flutter te ontwikkelen tijdens de studieperiode (9% in de ivabradinegroep versus 8% in de placebogroep; $P = 0,01$). Een meta-analyse die gegevens van meer dan 40.000 patiënten omvatte, vond dat ivabradine geassocieerd was met een $>15\%$ verhoogd risico op VKF. Ivabradine beïnvloedt If-kanalen in de pulmonaalvenen, een belangrijk structureel substraat voor het ontstaan en het in stand houden van VKF, wat een mogelijke verklaring kan zijn voor deze bevinding.

4.3.2.3. De patient met hartfalen en VKF: evidentie voor ritmecontrole voor verbetering van hartfalenprognose

Er is steeds meer evidentie dat ritmecontrole voor VKF een prognostisch benefit heeft in patiënten met HFrEF, HFmrEF en HFpEF.

4.3.2.3.1. VKF-ablatie

In de CABANA-trial (Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation), hadden patiënten met hartfalen (79% HFpEF, 12% HFmrEF, 9% HFrEF) die gerandomiseerd werden naar katheterablatie een relatieve reductie van 36% in het primaire samengestelde eindpunt van overlijden, invaliderende beroerte, ernstige bloeding of hartstilstand, en een relatieve risicoreductie van 43% in sterfte door alle oorzaken. Deze bevindingen waren vergelijkbaar met die in CASTLE-AF (Catheter Ablation versus Standard Conventional Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation), dat een 38% relatieve risicovermindering aantoonde in de samengestelde uitkomst van overlijden door cardiovasculaire oorzaken en ziekenhuisopname voor hartfalen, en een 47% relatieve risicovermindering in all-cause mortaliteit onder patiënten die gerandomiseerd waren naar katheterablatie. In de recente CASTLE-HTx (Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients with End-Stage Heart Failure and Eligibility for Heart Transplantation) hadden patiënten met gevorderd hartfalen en symptomatisch VKF die gerandomiseerd werden naar katheterablatie (in vergelijking met patiënten die gerandomiseerd werden naar ritme- en/of hartfrequentiecontrole) een significante afname in het samengestelde eindpunt van overlijden door welke oorzaak dan ook, implantatie van een linkerventrikel-hulpapparaat of dringende harttransplantatie (HR: 0,24; 95% CI: 0,11-0,52; $P < 0,001$).

4.3.2.3.2. Medicamenteuze ritmecontrole

Hoewel er veel gegevens zijn die het gebruik van katheterablatie van VKF bij patiënten met hartfalen ondersteunen, is ritmecontrole door middel van het gebruik van antiaritmica ook nuttig. Belangrijk hierbij is dat veel antiaritmica gecontra-indiceerd zijn bij patiënten met hartfalen vanwege structurele



hartziekte, coronaire hartziekte, verminderde EF of NYHA functionele klasse III of IV symptomen, waardoor amiodaron vaak het enige beschikbare antiaritmicum is.

Uit een secundaire analyse van EAST-AFNET 4 (Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial) bleek dat patiënten met tekenen of symptomen van hartfalen (ongeacht EF) die gerandomiseerd werden naar vroege ritmecontrole een significant lager risico hadden op overlijden door cardiovasculaire oorzaken, beroerte of ziekenhuisopname voor hartfalen of acuut coronair syndroom. Belangrijk is dat de meeste patiënten die in die analyse aan ritmecontrole werden toegewezen, werden behandeld met antiaritmica (31% amiodaron, 33% flecaïnide, 10% dronedaron) en dat minder dan 10% een ablatie onderging.

Het mechanisme waardoor ritmecontrole voordeel oplevert bij hartfalen blijft onzeker. Aangezien β -blokkers mogelijk niet hetzelfde voordeel hebben bij patiënten met HFrEF in VKF, is het mogelijk dat ritmecontrole de morbiditeits- en mortaliteitsverlagende voordelen van β -blokkers herstelt.

Hierbij komt nog dat gunstige effecten van cardiale resynchronisatietherapie worden afgezwakt in aanwezigheid van VKF, wat een ander mogelijk mechanisme biedt waardoor ritmecontrole de uitkomsten kan verbeteren.

4.3.2.4. Conclusie

VKF komt vaak voor bij patiënten met hartfalen en is geassocieerd met slechtere prognose. Veel componenten van GDMT kunnen incident VKF bij patiënten met hartfalen verminderen. GDMT behoudt zijn morbiditeits- en mortaliteitsverlagende voordelen ongeacht de VKF-status bij patiënten met HFrEF, hoewel de gegevens tegenstrijdig zijn over de vraag of deze verklaring geldt voor β -blokkers. Op dezelfde manier behouden medische therapieën voor HFmrEF en HFpEF hun gunstige effecten bij patiënten met en zonder VKF.

Er is overtuigende evidentie dat suggereert dat ritmecontrole en katheterablatie voor VKF de resultaten voor patiënten met HFrEF verbetert. Voorlopige studies suggereren symptomatische en hemodynamische verbeteringen voor patiënten met HFmrEF en HFpEF die VKF-ablatie ondergaan, hoewel er mogelijk een toename is in het terugkeren van VKF en de noodzaak voor herhaalde ablatie bij patiënten met HFpEF.

Daarom moeten klinici in patiënten met hartfalen én VKF GDMT starten en een ritmecontrolestrategie overwegen.

- VKF en hartfalen komen vaak gelijktijdig voor, en de combinatie wordt geassocieerd met een slechtere prognose dan elke aandoening afzonderlijk.
- GDMT voor hartfalen kan de incidentie van VKF verminderen.
- Een ritmecontrole-strategie voor VKF is sterk aanbevolen.
- Verder onderzoek is nodig om de voordelen van GDMT voor hartfalen bij patiënten met gelijktijdige VKF op te helderen over het gehele spectrum van LVEF.

4.3.3. Wat besluit de jury?

Welke specifieke aanpassing in de behandeling is nodig in deze populatie?

MRA verminderen de mortaliteit bij patiënten in sinusritme en VKF, en verminderen de incidentie van VKF.

SGLT2i verlaagt de mortaliteit bij VKF en sinusritme, ongeacht het niveau van de ejectiefractie, en lijkt geen invloed te hebben op de incidentie van nieuw VKF.

De jury stelt voor om dezelfde therapeutische aanbevelingen toe te passen als voor de behandeling van hartfalen zonder VKF. (*GRADE B, sterke aanbeveling*)



β -blokkers zijn geïndiceerd bij HFrEF, met of zonder VKF. (*GRADE A, zwakke aanbeveling*)

Hartfalen is een contra-indicatie voor het gebruik van bepaalde antiaritmica, zoals flecaïnide, encaïnide, disopyramide, dronedarone, diltiazem, verapamil en sotalol. (*GRADE A, sterke aanbeveling*)

Amiodaron mag alleen worden gebruikt na overleg met een specialist en onder specifiek toezicht (zie volgende vraag).

Een behandeling met digoxine kan worden overwogen, hoewel de resultaten van studies niet hebben geleid tot conclusies over de werkzaamheid ervan op het risico van ziekenhuisopname wegens hartdecompensatie (*GRADE B, zwakke aanbeveling*). (*chronisch of acuut gebruik*)

Welke specifieke opvolging is nodig in deze populatie?

In het geval van een behandeling met amiodaron ziet de aanbevolen follow-up er als volgt uit:

- De noodzaak van de behandeling na 6 maanden opnieuw evalueren
- Toezicht op de schildklierfunctie en andere mogelijke ongewenste effecten

Bij een nieuwe diagnose van VKF moet de patiënt naar een cardioloog worden verwezen voor specifieke behandeling.

Op te merken valt dat NT-ProBNP hoger is bij patiënten met VKF, wat kan leiden tot vals-positieve resultaten.

Welke specifieke alarmsymptomen zijn er in deze populatie?

Er moet worden toegezien op het optreden van palpitaties, toename van dyspnoe of van vermoeidheid.

Zijn er specifieke aanpassingen van de terugbetalingsvoorwaarden wenselijk voor deze populatie?

Nee.



4.4. Diabetes mellitus

4.4.1. Wat zegt de literatuurstudie? (zie ook literatuurstudie: [samenvatting](#) (Engels)) (zie ook [video](#))

4.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Prevention of HF

In patients with T2DM at high risk of CV disease or with CV disease: ESC 2021 recommends SGLT2i (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) in order to prevent HF hospitalizations.

In patients with T2DM and CKD, SGLT2i and finerenone are recommended in the 2023 upd of ESC to reduce the risk of HF hospitalization or CV death.

In this 2023 upd ESC also mentions that both KDIGO and the *2022 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes and KDIGO* recommendations indicate treatment with an ACE-I or ARB for patients with CKD, diabetes, and hypertension or albuminuria. (effects in preventing HF events in patients with diabetic nephropathy)

Management of patients with HF and diabetes

All the guidelines except NICE 2018 which does not specifically address diabetes are favourable to SGLT2i with different degrees of recommendation.

- NHG 2021 recommends to consider an SGLT-2 inhibitor in patients with T2DM and heart failure as these agents lower the risk of heart failure exacerbations. A step-by-step plan has been proposed by NHG Standard Diabetes mellitus type 2.
- AHA/ACC/HFSA 2022 recommends the use of SGLT2i in patients with HF and type 2 diabetes, for the management of hyperglycemia and to reduce HF-related morbidity and mortality.
- ESC 2021 recommends SGLT2i (dapagliflozin, empagliflozin, and sotagliflozin) in patients with T2DM and HFrEF to reduce hospitalizations for HF and CV death.
- NVL 2023 does not make a formal recommendation but notes the following: The initial use of SGLT2i appears to the guideline group to be particularly useful in the presence of comorbidities such as diabetes or kidney disease, but also if there is a high risk of progression or if there are contraindications to other prognosis-improving drug groups.

SGLT2i in HF

ESC 2021 recommends dapagliflozin or empagliflozin for patient with HFrEF, HFmrEF (upd 2023), or HFpEF (upd 2023) to reduce the risk of HF hospitalization or CV death.

NVL 2023, does not make specific recommendations for patients with T2DM but adopts in the 2023 update the following changes in the general management (without T2DM):

- For HFrEF in addition to the stepwise therapy based on RAS inhibitors and beta-blockers an alternative four-way combination treatment with an additional SGLT2i and spironolactone or eplerenone.
- For HFpEF, SGLT2i are now the first drug group available with a proven prognosis-improving effect. A SGLT2i is recommended.

NVL 2023 notes that to date, there is no evidence for treatment with SGLT2i without RASi + beta blockers for heart failure (only for diabetes). It is unclear whether RASi+SGLT2i or beta-blockers+SGLT2i



would also be effective. Even if only in rare cases, the guideline group itself believes that a primary combination of SGLT2i and MRA could be an option. The recommendations therefore deliberately provide a degree of flexibility with regard to the number and type of drug classes used, as long as the treatment is based on patient-relevant criteria.

NHG 2021 does not recommend to start an SGLT2i to treat heart failure in patients **without type 2 diabetes mellitus**.*

*In the updated version of NHG published in September 2024:

- It is recommended to start with SGLT2i in HFpEF
- The recommended treatment in HFmrEF and HFrfEF consists of (medication step plan): if necessary, a loop diuretic when there are signs of fluid overload, a RAS inhibitor (ACE inhibitor or ARB if necessary), an SGLT2i, a beta blocker if necessary; an aldosterone antagonist in case of insufficient effect of the above agents

They also added following recommendations:

- Start an SGLT2i in **all new patients** with heart failure
- **In frail patients** with newly diagnosed heart failure: discuss the potential benefits and individual possible risk factors for side effects and make a joint decision on starting an SGLT2i
- **In patients with a long-standing history of heart failure** they recommend to discuss starting an SGLT2i at the next regular check-up or when they come to the consultation with a heart failure-related complaint.
- In patients with, at the time of symptoms of heart failure, a **NT-proBNP 125-300 pg/ml or BNP 35-50 pg/ml**: consider starting an SGLT2i and consult with the cardiologist if necessary. No direct scientific evidence is available for this group. However, a similar effect is plausible.

Safety of drugs in patient with HF and T2DM

In the updated version of NHG published in September 2024, additional precautions to patients with DM2 about lowering other blood sugar-lowering medications (SU derivatives and insulin) and dose adjustment are advised when starting an SGLT2i (risk of hypoglycemia).

In this version NHG also mentions that diabetes mellitus type 1 and other situations that confer an increased risk of euglycaemic ketoacidosis, such as alcoholism, malnutrition, intermittent fasting, diet with < 70 grams of carbohydrates per day are contra-indications of SGLT2i.

Glitazones are drugs that should preferably be avoided according to NHG 2021 and are not recommended according to ECS 2021. AHA/ACC/HFSA 2022 considers that **glitazones increase the risk of worsening HF symptoms and hospitalizations, and NVL 2023 notes that it may potentially cause edema**.

Gliptins are drugs that should preferably be avoided according to NHG 2021 and AHA/ACC/HFSA 2022 and are not recommended according to ECS 2021. NVL 2023 also notes that there is an increased risk of angioedema.

NVL 2023 mentions an increased risk of lactic acidosis in decompensated heart failure with metformin. ESC 2021 indicates that metformin is thought to be safe and noticed this risk if eGFR is < 30 ml/min/1.73 m².

According to ESC 2021, if insulin or sulfonylureas are needed in a patient with HF, the patient should be monitored for evidence of worsening of HF after treatment initiation; sulfonylureas are not a preferred treatment in patients with HF. (not formal recommendations)



NVL 2023 also reports that experience has shown that patients with comorbid diabetes mellitus develop hyperkalemia more frequently when taking ACE inhibitors, ARBs, MRAs and potassium-sparing diuretics. In addition, treatment with beta-blockers can mask the symptoms of hypoglycemia.

ESC 2021 notes that GLP-1 receptor agonists are not recommended for the prevention of HF events. (no effect and/or increased risk) (not formulated as formal recommendation).

4.4.1.2. Wat zeggen de studies?

4.4.1.2.1. SGLT2i

4.4.1.2.1.1. Dapagliflozin versus placebo

4.4.1.2.1.1.1. HFrEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that diabetes status does not modify the effect of dapagliflozin in comparison to placebo in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without diabetes.

The DAPA-HF trial (McMurray 2019) compared dapagliflozin with placebo for the primary composite outcome of cardiovascular mortality or worsening HF episode (hospitalization or the equivalent, i.e. an urgent HF visit) in patients with HFrEF.

Dapagliflozin reduced the risk of the primary outcome compared to placebo in the overall population. The consistency of effects in diabetes patients versus non-diabetic patients was evaluated in subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in prespecified and non-prespecified outcomes.

DAPA-HF trial (McMurray 2019) with subgroup analysis from Petrie 2020				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP Diabetes vs no diabetes	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
worsening HF episode (hospitalization or the equivalent, i.e. an urgent HF visit) or cardiovascular death (primary outcome)	0.22	Y	Y	NO
Cardiovascular death	0.70	Y	Y	NO
Cardiovascular death or hospitalization for heart failure (key secondary outcome)	0.83	Y	Y	NO
No. of first and recurrent heart failure hospitalizations and cardiovascular death	0.74	Y	NO	NO
Worsening kidney function	0.86	Y	NO	NO
Death from any cause	0.45	Y	NO	NO
Change in KCCQ total symptom score at 8 mo <i>The treatment effect is shown as a win ratio, in which a value greater than 1 indicates superiority.</i>	0.18	Y	NO	NO



SAFETY				
•Any serious adverse event •Discontinuation of study drug due to adverse event •Volume depletion •Kidney adverse event •Fracture •Amputation	No significant p value for interaction	Y	NO	NO

The DEFINE-HF trial (Nassif 2019) compared dapagliflozin with placebo for the primary composite outcome of proportion of patients with ≥ 5 -point increase in HF disease-specific health status on the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall summary score, or a $\geq 20\%$ decrease in NT-proBNP, in patients with HFrEF.

Dapagliflozin had a positive effect on the primary outcome compared to placebo in the overall population.

The consistency of effects in diabetes patients versus non-diabetic patients was evaluated in subgroup analysis. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in the primary outcome.

DEFINE-HF trial (Nassif 2019)				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP Diabetes vs no diabetes	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction $p < 0.05$
Composite: proportion of patients with ≥ 5 -point increase in HF disease-specific health status on the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall summary score , or a $\geq 20\%$ decrease in NT-proBNP. (primary outcome)	0.304	Y	Y	NO

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

DAPA-HF trial (McMurray 2019)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
worsening HF episode (hospitalization or the equivalent, i.e. an urgent HF visit) or cardiovascular death (primary outcome)	Overall HR 0.74 (0.65 to 0.85) P<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 42%) Imprecision: ok
Cardiovascular death	Overall HR 0.82 (0.69 to 0.98)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 42%) Imprecision: ok
Cardiovascular death or hospitalization for heart failure (key secondary outcome)	Overall HR 0.75 (0.65 to 0.85) P<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 42%)



		Imprecision: ok
No. of first and recurrent heart failure hospitalizations and cardiovascular death	Overall RR 0.75 (0.65 to 0.88)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 42%) Imprecision: ok
Worsening kidney function	Overall HR 0.71 (0.44 to 1.16)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 42%) Imprecision: -1
Death from any cause	Overall HR 0.83 (0.71 to 0.97)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 42%) Imprecision: ok
Change in KCCQ total symptom score at 8 mo <i>The treatment effect is shown as a win ratio, in which a value greater than 1 indicates superiority.</i>	Overall RR 1.18 (1.11 to 1.26)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 42%) Imprecision: ok
•Any serious adverse event •Discontinuation of study drug due to adverse event •Volume depletion •Kidney adverse event •Fracture •Amputation	Post hoc analysis by subgroup No significant p value for interaction	Unable to assess

DEFINE-HF trial (Nassif 2019)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Composite: proportion of patients with ≥5-point increase in HF disease-specific health status on the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall summary score , or a ≥20% decrease in NT-proBNP. (primary outcome)	Overall adjusted OR 1.8, 95% CI 1.03–3.06 p<0.039 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 62%) Imprecision: ok

4.4.1.2.1.1.2. HFpEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that diabetes status does not modify the effect of dapagliflozin in comparison to placebo in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without diabetes.



The DELIVER trial (Solomon 2022) compared dapagliflozin with placebo for the primary composite outcome of worsening heart failure, which was defined as either an unplanned hospitalization for heart failure or an urgent visit for heart failure, or cardiovascular death in patients with HFpEF. Dapagliflozin reduced the risk of the primary outcome compared to placebo in the overall population. The consistency of effects in diabetes patients versus non-diabetic patients was evaluated in subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in prespecified and non-prespecified outcomes.

DELIVER trial (Solomon 2022) with subgroup analysis from Inzucchi 2022;				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP Diabetes vs no diabetes	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
Composite of worsening HF episode (hospitalization or the equivalent, i.e. an urgent HF visit) or cardiovascular death (primary outcome)	0.82	Y	Y	NO
CV death	0.63	Y	NO	NO
Heart failure event (hospitalization or urgent visit)	0.74	Y	NO	NO
Heart failure hospitalization	0.72	Y	NO	NO
Urgent heart failure visit	0.38	Y	NO	NO
Composite of cardiovascular death and all heart failure events (including recurrent)	0.58	Y	NO	NO
Death from any cause	0.14	Y	NO	NO

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

DELIVER trial (Solomon 2022)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Composite of worsening HF episode (hospitalization or the equivalent, i.e. an urgent HF visit) or cardiovascular death (primary outcome)	<u>Overall</u> HR 0.82 (0.73-0.92) p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 45%) Imprecision: ok
CV death	<u>Overall</u> HR 0.88 (0.74 to 1.05)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 45%) Imprecision: ok
Heart failure event (hospitalization or urgent visit)	<u>Overall</u> HR 0.79 (0.73-0.91)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 45%) Imprecision: ok
Heart failure hospitalization	<u>Overall</u>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE



	HR 0.77 (0.67-0.89)	Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 45%) Imprecision: ok
Urgent heart failure visit	<u>Overall</u> HR 0.76 (0.55 to 1.07)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 45%) Imprecision: ok
Composite of cardiovascular death and all heart failure events (including recurrent)	<u>Overall</u> RR 0.77 (0.67 to 0.89)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 45%) Imprecision: ok
Death from any cause	<u>Overall</u> HR 0.94 (0.83 to 1.07)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 45%) Imprecision: ok

4.4.1.2.1.2. Empagliflozin versus placebo

4.4.1.2.1.2.1. HFrEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that diabetes status does not modify the effect of empagliflozin in comparison to placebo in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without diabetes.

The EMPEROR-reduced trial (Packer 2020) compared empagliflozin with placebo for the primary composite outcome of cardiovascular mortality or heart failure hospitalization (HHF) in patients with HFrEF.

Empagliflozin reduced the risk of the primary outcome compared to placebo in the overall population. The consistency of effects in diabetes patients versus non-diabetic patients was evaluated in subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in prespecified and non-prespecified outcomes.

EMPEROR-reduced Packer 2020; with subgroup analysis from Anker 2021b				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP Diabetes vs no diabetes	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
Composite outcome cardiovascular mortality or HF hospitalization (primary outcome)	0.57	Y	Y	NO
First and recurrent HHF	0.44	Y	Y	NO



Renal slope (eGFR mean slope change/year)	0.15	Y	Y	NO
Composite renal endpoint	0.65	Y	NO	NO
First HHF	0.66	Y	Y	NO
Time to CV death	0.98	Y	Y	NO
Changes in KCCQ clinical summary score at week 52	0.30	Y	NO	NO

The EMPERIAL-reduced trial (Abraham 2021) compared empagliflozin with placebo for the primary outcome of 6-minute walk test distance change to week 12 in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

There was no difference in the risk of the primary outcome of 6-minute walk test distance change to week 12 compared to placebo in the overall population

Empagliflozin reduced the risk of the primary outcome compared to placebo in the overall population. The consistency of effects in diabetes patients versus non-diabetic patients was evaluated in subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in the primary outcome.

EMPERIAL Reduced (Abraham 2021)				
Outcome	Result (95%CI)	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
6-minute walk test distance change to week 12 (primary outcome)	Interaction p value: not performed	YES	YES	NO

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

EMPEROR-reduced Packer 2020		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Composite outcome cardiovascular mortality or HF hospitalization (primary outcome)	Overall HR 0.75 (0.65-0.86) p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 50%) Imprecision: ok
First and recurrent HHF	Overall: HR 0.70 (0.58, 0.85) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 50%) Imprecision: ok
Renal slope (eGFR mean slope change/year)	Overall: Difference 1.73 (1.10, 2.37) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 50%)



		Imprecision: ok
Composite renal endpoint	Overall: HR 0.50 (0.32-0.77)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 50%) Imprecision: ok
First HHF	Overall: HR 0.69 (0.59, 0.81)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 50%) Imprecision: ok
Time to CV death	Overall: HR 0.92 (0.75, 1.12)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 50%) Imprecision: ok
Changes in KCCQ clinical summary score at week 52	Overall: Difference 1.75 (0.5, 3.0)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 50%) Imprecision: ok

EMPERIAL Reduced (Abraham 2021)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
6-minute walk test distance change to week 12 (primary outcome)	Overall Difference -4.0 m (-16.0, 6.0) p<0.42 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 59%) Imprecision: ok

4.4.1.2.1.2.2. HFpEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that diabetes status does not modify the effect of empagliflozin in comparison to placebo in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without diabetes.

The EMPEROR-preserved trial (Anker 2021a) compared empagliflozin with placebo for the primary composite outcome of cardiovascular mortality or heart failure hospitalization (HHF) in patients with HFpEF.

Empagliflozin reduced the risk of the primary outcome compared to placebo in the overall population. The consistency of effects in diabetes patients versus non-diabetic patients was evaluated in subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in prespecified and non-prespecified outcomes.

EMPEROR-preserved (Anker 2021a); with subgroup analyses from Filippatos 2022; Siddiqi 2023				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP Diabetes vs no diabetes	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05



Composite outcome cardiovascular mortality or HF hospitalization (primary outcome)	0.92	Y	Y	NO
First and recurrent HFF	0.97	Y	NO	NO
Time to first HFF	0.66	Y	NO	NO
Time to CV death	0.32	Y	NO	NO
Time to all-cause mortality	0.43	Y	NO	NO
Composite renal end point	0.62	Y	NO	NO
Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) changes in clinical summary score at 52 weeks	0.51	Y	NO	NO

The EMPERIAL-preserved trial (Abraham 2021) compared empagliflozin with placebo for the primary outcome of 6-minute walk test distance change to week 12 in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

Empagliflozin reduced the risk of the primary outcome compared to placebo in the overall population. The consistency of effects in diabetes patients versus non-diabetic patients was evaluated in subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in the primary outcome.

EMPERIAL Preserved (Abraham 2021)				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP Diabetes vs no diabetes	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
6-minute walk test distance change to week 12 (primary outcome)	Interaction p value: not performed	YES	YES	NO

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

EMPEROR-preserved (Anker 2021a)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Composite outcome cardiovascular mortality or HF hospitalization (primary outcome)	Overall HR 0.79 (0.69-0.90) <0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 49%) Imprecision: ok
First and recurrent HFF	Overall 0.73 (0.61, 0.88) <0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 49%) Imprecision: ok
Time to first HFF	Overall HR 0.71 (0.60, 0.83)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA



		Directness: -1 (diabetes population 49%) Imprecision: ok
Time to CV death	<u>Overall</u> HR 0.91 (0.76, 1.09)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 49%) Imprecision: ok
Time to all-cause mortality	<u>Overall</u> HR 1.00 (0.87, 1.15)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 49%) Imprecision: ok
Composite renal end point	<u>Overall</u> HR 0.95 (0.73, 1.24)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 49%) Imprecision: -1
Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) changes in clinical summary score at 52 weeks	<u>Overall</u> 4.51±0.31 vs 3.18±0.31 Difference 1.32 (0.45-2.19)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 49%) Imprecision: ok

EMPERIAL Preserved (Abraham 2021)		
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP Diabetes vs no diabetes	Quality of the evidence (GRADE)
6-minute walk test distance change to week 12 (primary outcome)	<u>Overall</u> Difference -4.0 m (-16.0, 6.0) p<0.42 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 50%) Imprecision: ok

4.4.1.2.2. MRA

4.4.1.2.2.1. Eplerenone versus placebo

4.4.1.2.2.1.1. HFrEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that diabetes status does not modify the effect of eplerenone in comparison to placebo in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without diabetes.

The EMPHASIS-HF trial (Zannad 2011) compared eplerenone with placebo for the primary composite outcome of death from cardiovascular causes or a first hospitalization for heart failure in patients with HFrEF.

Eplerenone reduced the risk of the primary outcome compared to placebo in the overall population.



The consistency of effects in diabetes patients versus non-diabetic patients was evaluated in subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in prespecified and non-prespecified outcomes.

EMPHASIS-HF trial (Zannad 2011) with subgroup analysis from Ferreira 2021				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP Diabetes vs no diabetes	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure (primary outcome)	0.09	Y	Y	NO
HF hospitalization	0.27	Y	NO	NO
CV Death	0.80	Y	NO	NO
All-cause death or all-cause hospitalization	0.37	Y	NO	NO
All-cause hospitalization	0.72	Y	NO	NO
All-cause death	0.91	Y	NO	NO
SAFETY				
Hyperkalemia	0.32		NO	NO
Hypokalemia	0.69		NO	NO
Renal failure	0.67		NO	NO
Hypotension	0.56		NO	NO

The J-EMPHASIS trial (Tsutsui 2017) compared eplerenone with placebo for the primary composite outcome of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure in Japanese patients with HFrEF.

To demonstrate efficacy, the consistency of results with the EMPHASIS-HF study was predefined as a point estimate of the hazard ratio <1 in the primary endpoint. This was demonstrated in the overall population of J-EMPAHSIS.

The consistency of effects in diabetes patients versus non-diabetic patients was evaluated in a subgroup analysis. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in the primary outcome.

J-EMPHASIS trial (Tsutsui 2017)				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP Diabetes vs no diabetes	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure (primary outcome)	0.64	Y	Y	NO

The EPHEsus trial (Pitt 2003) compared eplerenone with placebo for the co-primary composite outcomes of death from any cause and death from cardiovascular causes or hospitalization for cardiovascular events (including heart failure, recurrent acute myocardial infarction, stroke, or ventricular arrhythmia) in patients with HFrEF, 3 to 14 days after acute myocardial infarction.

Eplerenone reduced the risk of the co-primary outcomes compared to placebo in the overall population.



The consistency of effects in diabetes patients versus non-diabetic patients was evaluated in subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in prespecified and non-prespecified outcomes.

EPHESUS trial (Pitt 2003)				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP Diabetes vs no diabetes	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
death from any cause (primary outcome)	0.35	Y	Y	NO
Death from cardiovascular causes or hospitalization for cardiovascular events (primary outcome)	0.59	Y	Y	NO

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

EMPHASIS-HF trial (Zannad 2011)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure (primary outcome)	<u>Overall</u> adjusted HR 0.63 (0.54–0.74) < p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 31%) Imprecision: ok
HF hospitalization	<u>Overall</u> HR 0.58 (0.48 to 0.71) P<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 31%) Imprecision: ok
CV Death	<u>Overall</u> HR 0.75 (0.6 to 0.93) P0.01	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 31%) Imprecision: ok
All-cause death or all-cause hospitalization	<u>Overall</u> HR 0.76 (0.67 to 0.86) p<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 31%) Imprecision: ok
All-cause hospitalization	<u>Overall</u> HR 0.77 (0.68 to 0.88) p<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 31%) Imprecision: ok



All-cause death	Overall HR 0.76 (0.62 to 0.92) P 0.007	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 31%) Imprecision: ok
Hyperkalemia	Overall Placebo: 50/1373 (3.7%) Eplerenone: 109/1364 (8.0%) P <0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 31%) Imprecision: ok
Hypokalemia	Overall Placebo: 31/1373 (2.3%) Eplerenone: 16/1364 (1.2%) P 0.032	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 31%) Imprecision: ok
Renal failure	Overall Placebo: 41/1373 (3.0%) Eplerenone: 39/1364 (2.0%) P 0.84	Unable to assess
Hypotension	Overall Placebo: 37/1373 (2.7%) Eplerenone: 46/1364 (3.4%) P 0.30	Unable to assess

J-EMPHASIS trial (Tsutsui 2017)

Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure (primary outcome)	Overall HR 0.85 (0.53 to 1.36) P 0.50	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (diabetes population 40%; Japanese population only) Imprecision: -1

EPHESUS trial (Pitt 2003)

Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
death from any cause (primary outcome)	Overall RR 0.85 (0.75–0.96) P 0.008	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 32%) Imprecision: ok
Death from cardiovascular causes or hospitalization for cardiovascular events (primary outcome)	Overall RR 0.87 (0.79–0.95) P 0.002	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 32%) Imprecision: ok



4.4.1.2.2.2. Spironolactone versus placebo

4.4.1.2.2.2.1. HFpEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that diabetes status does not modify the effect of spironolactone in comparison to placebo in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without diabetes.

The TOPCAT trial (Pitt 2014) compared spironolactone with placebo for the primary composite outcome of death from cardiovascular causes, aborted cardiac arrest, or hospitalization for the management of heart failure in patients with HFpEF.

There was no difference in risk of the primary outcome with spironolactone compared to placebo in the overall population.

The consistency of effects in diabetes patients versus non-diabetic patients was evaluated in subgroup analysis. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in the primary outcome.

TOPCAT trial (Pitt 2014)				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP Diabetes vs no diabetes	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
composite of death from cardiovascular causes, aborted cardiac arrest, or hospitalization for the management of heart failure (primary outcome)	0.82	Y	Y	NO

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

TOPCAT trial (Pitt 2014)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
composite of death from cardiovascular causes, aborted cardiac arrest, or hospitalization for the management of heart failure (primary outcome)	Overall HR 0.89 (0.77-1.04) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (diabetes population 10%) Imprecision: ok

4.4.1.2.3. ARNi

4.4.1.2.3.1. Sacubitril/valsartan versus enalapril

4.4.1.2.3.1.1. HFrEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?



Subgroup analyses suggest that diabetes status does not modify the effect of sacubitril/valsartan in comparison to enalapril in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without diabetes.

The PARADIGM-HF trial (McMurray 2014) compared sacubitril/valsartan with enalapril for the primary composite outcome of time to CV death or first hospitalization for heart failure in patients with HFrEF. **Sacubitril/valsartan** reduced the risk of the primary outcome compared to enalapril in the overall population.

The consistency of effects in diabetes patients versus non-diabetic patients was evaluated in subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect in prespecified analysis** of primary outcome.

The test for subgroup differences was **statistically significant** in one of the **exploratory outcomes** but the analysis for **the effect of diabetes was not prespecified**. As prespecification of a subgroup analysis is a critical attribute to be considered plausible, **further research is necessary before considering taking clinical action on the basis of this result**.

PARADIGM-HF trial (McMurray 2014)				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP Diabetes vs no diabetes	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
Composite of cardiovascular death or first hospital admission for heart failure (primary outcome)	0.40	Y	Y	NO
Cardiovascular death (component outcome)	0.052	Y	Y	NO

PARADIGM-HF trial (McMurray 2014) with subgroup analysis from Packer 2018				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP Diabetes vs no diabetes	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
eGFR decline (mL/min per 1.73m ² per year) (expl. outcome)	0.038	Y	NO	YES

PARADIGM-HF trial (McMurray 2014) with subgroup analysis from Seferovic 2017				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP Diabetes vs no diabetes	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
Cardiovascular death (analysis restricted to the 12 first months)	Not reported	Y	NO	N.R. (NO in primary study)
HbA1c concentration (%) 3 years (expl. outcome)	Not reported	Y	NO	N.R.
Incident diabetes	N.A. (only for the no-diabetes group)	Y	NO	N.A.
New initiation of insulin therapy (Incidence rate (per 100 person-years))	N.A. (only for the diabetes group)	Y	NO	N.A.
BMI (kg/m ²)	Not reported	Y	NO	N.R.



B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

PARADIGM-HF trial (McMurray 2014)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Composite of cardiovascular death or first hospital admission for heart failure (primary outcome)	Overall HR: 0.80 (0.73–0.87) P < 0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 45%) Imprecision: ok
Cardiovascular death (component outcome)	Overall HR : 0.80 (0.71–0.89) P < 0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 45%) Imprecision: ok
eGFR decline (mL/min per 1.73m ² per year) (expl. outcome)	Overall MD: 0.4 (0.3 to 0.6) P < 0.0001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 45%) Imprecision: ok
HbA1c concentration (%) 3 years (expl. outcome)	Overall MD: -0.01 (-0.04 to 0.01) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 45%) Imprecision: ok

4.4.1.2.3.2. Sacubitril/valsartan versus valsartan

4.4.1.2.3.2.1. HFpEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that diabetes status does not modify the effect of sacubitril/valsartan in comparison to valsartan in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without diabetes.

The [PARAGON-HF trial](#) (Solomon 2019) compared sacubitril/valsartan with valsartan for the primary composite outcome of time to CV death or total (first and recurrent) hospitalization for heart failure in patients with HFpEF.

The primary composite outcome **did not differ significantly** between **sacubitril/valsartan** and valsartan in the overall population. Because this difference did not meet the predetermined level of statistical significance, **subsequent analyses are to be considered exploratory.**

The consistency of effects in diabetes patients versus non-diabetic patients was evaluated in subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect in prespecified analysis** of primary outcome.

PARAGON-HF trial (Solomon 2019)				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP Diabetes vs no diabetes	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05



Composite of total hospitalizations for heart failure and death from cardiovascular causes. (primary outcome)	NS	Y	Y	NO
--	----	---	---	----

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

PARAGON-HF trial (Solomon 2019)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Composite of total hospitalizations for heart failure and death from cardiovascular causes. (primary outcome)	Overall RR: 0.87 (0.75-1.01) P =0.06 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 35%) Imprecision: ok

4.4.1.2.3.3. Sacubitril/valsartan versus standard therapy

4.4.1.2.3.3.1. HFpEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that diabetes status does not modify the effect of sacubitril/valsartan in comparison to standard therapy in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without diabetes.

The PARALLAX trial (Pieske 2021) compared sacubitril/valsartan with “standard medical therapy” (either valsartan, enalapril or placebo depending on what medication patients were taking prior to enrolling) for the primary composite outcome change in the 6-minute walk distance from baseline to week 24 in patients with HFpEF.

There was no difference in the primary outcome with sacubitril/valsartan compared to placebo in the overall population.

The consistency of effects in diabetes patients versus non-diabetic patients was evaluated in subgroup analysis. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in the primary outcome.

TOPCAT trial (Pieske 2021)				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP Diabetes vs no diabetes	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
composite of death from cardiovascular causes, aborted cardiac arrest, or hospitalization for the management of heart failure (primary outcome)	0.82	Y	Y	NO



B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

TOPCAT trial (Pitt 2014)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
change in the 6-minute walk distance from baseline to week 24 (in the subgroup of patients with a baseline ability of walk between 100 m and 450 m) <i>An increase by 30 m was considered as a minimal clinically important difference</i> (primary outcome)	Overall Adj. MD -2.50 m (-8.53 to 3.53) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 (primary analysis in (prespecified) subgroup of total population) Consistency: NA Directness: -1 (diabetes population 45%) Imprecision: ok

4.4.1.3. Additional safety information from other sources

Ook in dit hoofdstuk uit de literatuurstudie, weergegeven onder vraag 3 (hyperlink) vindt de jury interessante informatie om op deze vragen te antwoorden; i.v.m. deze vraag vooral onder punt 2. *Drugs used in type 2 diabetes.*

4.4.2. Wat zegt de expert? (Roussoulières 2024) (*vertaling: originele tekst zie Sprekersbrochure*) (zie ook [video](#))

Analyse van risicopopulaties: hartfalen en diabetes type 2

Er is een hoge prevalentie van hartfalen in de diabetespopulatie en vice versa, waarbij de aanwezigheid van diabetes een negatieve invloed heeft op de prognose van hartfalenpatiënten, ongeacht hun LVEF (Marx 2023).

Subgroepanalyses in de belangrijkste gerandomiseerde studies (met of zonder diabetes) bevestigen deze indicatie, zoals hieronder geanalyseerd.

4.4.2.1. Hartfalen met gereduceerde LVEF (HFrEF) en diabetes type 2

4.4.2.1.1. SGLT2i

Empagliflozine x Placebo

EMPEROR-reduced Trial (Packer 2020): Gerandomiseerde gecontroleerde studie met behandeling met empagliflozine of placebo bij 3.730 patiënten met HFrEF ($\leq 40\%$). Het evaluatiecriterium van de studie is een samengesteld criterium voor ziekenhuisopname wegens hartfalen of de cardiovasculaire mortaliteit.

De diabetespopulatie was goed vertegenwoordigd in de studie (49,8 %) en werd geanalyseerd.

Geen verschil in het primaire criterium van de studie in functie van de aan- of afwezigheid van diabetes.



Dapagliflozine x Placebo

DAPA-HF Trial (5): Gerandomiseerde gecontroleerde studie met behandeling met dapagliflozine of placebo bij 4.744 patiënten met HFrEF ($\leq 40\%$). Het evaluatiecriterium van de studie is een samengesteld criterium voor ziekenhuisopname wegens hartfalen of de cardiovasculaire mortaliteit.

De diabetespopulatie was goed vertegenwoordigd in de studie (41,8 %) en werd geanalyseerd. Geen verschil in het evaluatiecriterium van de studie in functie van de aan- of afwezigheid van diabetes.

4.4.2.1.2. MRA

Eplerenon x Placebo

EMPHASIS-HF Trial (Zannad 2011): Gerandomiseerde gecontroleerde studie met behandeling met eplerenon of placebo bij 2.737 patiënten met HFrEF ($\leq 35\%$). Het evaluatiecriterium van de studie is een samengesteld criterium van ziekenhuisopname wegens hartfalen of de cardiovasculaire mortaliteit.

De diabetespopulatie was goed vertegenwoordigd in de studie (33,7 %) en werd geanalyseerd.

Geen verschil in het evaluatiecriterium van de studie in functie van de aan- of afwezigheid van diabetes.

EPHESUS-Trial (Pitt 2003): Gerandomiseerde gecontroleerde studie met behandeling met eplerenon of placebo bij 6.632 patiënten met HFrEF ($\leq 35\%$) post-myocardinfarct. Het evaluatiecriterium van de studie is een samengesteld criterium van ziekenhuisopname wegens hartfalen of myocardinfarct (MI), cerebrovasculair accident (CVA), ventriculaire aritmie, of sterfte door alle oorzaken en cardiovasculaire mortaliteit.

De diabetespopulatie was goed vertegenwoordigd in de studie (32 %) en werd geanalyseerd. Geen verschil in het evaluatiecriterium van de studie in functie van de aan- of afwezigheid van diabetes.

4.4.2.1.3. ARNi

Sacubitril/Valsartan x Enalapril

PARADIGM-HF Trial (McMurray 2014): Gerandomiseerde gecontroleerde studie met behandeling met sacubitril/valsartan x enalapril bij 8.442 patiënten met HFrEF ($\leq 40\%$). Het evaluatiecriterium van de studie is een samengesteld criterium van ziekenhuisopname wegens hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit.

De diabetespopulatie was goed vertegenwoordigd in de studie (34,7 %) en werd ook geanalyseerd.

Geen verschil in het evaluatiecriterium van de studie in functie van de aan- of afwezigheid van diabetes.



4.4.2.2. Hartfalen met licht gereduceerde LVEF (HFmrEF) en bewaarde LVEF (HFpEF) en diabetes type 2

4.4.2.2.1. SGLT2i

Empagliflozine x Placebo

EMPEROR-Preserved Trial (Anker 2021a): Gerandomiseerde gecontroleerde studie met behandeling met empagliflozine of placebo bij 5.988 patiënten met HFmrEF en HFpEF (> 40 %). Het evaluatiecriterium van de studie is een samengesteld criterium van ziekenhuisopname wegens hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit.

De diabetespopulatie was goed vertegenwoordigd in de studie (48,9 %) en werd geanalyseerd.

Geen verschil in het evaluatiecriterium van de studie in functie van de aan- of afwezigheid van diabetes.

Dapagliflozine x Placebo

DELIVER Trial (Salomon 2022): Gerandomiseerde gecontroleerde studie met behandeling met dapagliflozine of placebo bij 6.263 patiënten met HFmrEF en HFpEF (> 40 %). Het evaluatiecriterium van de studie is een samengesteld criterium van verergerend hartfalen (ziekenhuisopname of ongepland bezoek wegens hartfalen) of cardiovasculaire mortaliteit.

De diabetespopulatie was goed vertegenwoordigd in de studie (44,7 %) en werd geanalyseerd.

Geen verschil in het evaluatiecriterium van de studie in functie van de aan- of afwezigheid van diabetes.

4.4.2.2.2. MRA

Spironolacton x placebo

TOPCAT Trial (Pitt 2014): Gerandomiseerde gecontroleerde studie met behandeling met spironolacton of placebo bij 3.445 patiënten met HFmrEF en HFpEF (≥ 45 %). Het primaire evaluatiecriterium van de studie is een samengesteld criterium van ziekenhuisopname wegens hartfalen, cardiovasculaire mortaliteit of 'hersteld van hartstilstand'.

De studie toonde geen verschil tussen de 2 groepen. Subgroepanalyse (diabetisch of niet) is in deze situatie niet relevant.

4.4.2.2.3. ARNi

Sacubitril/Valsartan x Valsartan

PARAGON Trial (Salomon 2019): Gerandomiseerde gecontroleerde studie met behandeling met sacubitril/valsartan x valsartan bij 4.822 patiënten met HFmrEF en HFpEF (≥ 45 %). Het primaire evaluatiecriterium van de studie is een samengesteld criterium van ziekenhuisopname wegens hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit.

De studie toonde geen verschil tussen de 2 groepen. Subgroepanalyse is in deze situatie niet relevant.



4.4.2.3. Antwoorden op de vragen voor de jury: hartfalen en diabetes type 2

De aan- of afwezigheid van diabetes type 2 heeft geen invloed op de werkzaamheid van empagliflozine, dapagliflozine, ARNi en eplerenon bij de behandeling van hartfalen.

1. Welke specifieke aanpassing in de behandeling is nodig in deze populatie?

De werkzaamheid van de behandeling van HFrEF is vergelijkbaar in diabetische en niet-diabetische populaties, zoals blijkt uit verschillende gerandomiseerde studies (DAPA-HF (McMurray 2019), EMPEROR-Reduced (Packer 2020), EMPHASIS-HF (Zannad 2011), PARADIGM (McMurray 2014)). De DAPA-HF-studie (McMurray 2019) en PARADIGM-HF (McMurray 2014) toonden de werkzaamheid aan van de behandeling ongeacht de basis diabetesstatus, de combinatie met andere orale antidiabetica en bij elk HbA1c-niveau.

De werkzaamheid van SGLT2i's is vergelijkbaar in de diabetische en de niet-diabetische populatie bij HFmrEF en HFpEF (DELIVER Trial (Solomon 2022) en EMPEROR Preserved (Anker 2021)).

De specifieke behandeling voor hartfalen moet niet worden gewijzigd in de diabetespopulatie in vergelijking met patiënten zonder diabetes type 2.

Anderzijds kan een behandeling met antidiabetica gevolgen hebben, zoals een toename van het aantal ziekenhuisopnames wegens hartfalen of de cardiovasculaire mortaliteit in de populatie van patiënten met hartfalen, en moet in die populatie zorgvuldig worden gekozen (Marx 2023).

- Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1) vertoonden in gerandomiseerde studies geen verhoogd risico op ziekenhuisopname wegens hartfalen in de diabetes type 2 populatie. Er zijn momenteel geen grootschalige studies naar de werkzaamheid van GLP-1 bij patiënten met hartfalen en diabetes type 2 in termen van CV-mortaliteit of ziekenhuisopname wegens hartfalen.

- Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4 inhibitors). In veiligheidsstudies in de type 2-diabetespopulatie verhoogde saxagliptine significant het risico op ziekenhuisopname wegens hartfalen waardoor het niet mag worden gebruikt in deze populatie. Alogliptine heeft een niet-significante trend aangetoond voor een verhoogd risico op ziekenhuisopname wegens hartfalen in de diabetespopulatie en mag niet worden gebruikt bij hartfalen. Anderzijds is van sitagliptine en linagliptine niet aangetoond dat ze het risico op ziekenhuisopname wegens hartfalen in de diabetespopulatie verhogen en mogen ze worden gebruikt.

- Metformine lijkt een veilige behandeling voor hartfalen te zijn, ongeacht de LVEF, en wordt in verband gebracht met een verlaging van de mortaliteit en ziekenhuisopname wegens hartfalen in vergelijking met insuline en sulfonyleurea.

- In verschillende studies werd aangetoond dat thiazolidinedionen het risico op ziekenhuisopname voor hartfalen verhogen; ze worden niet aanbevolen bij patiënten met diabetes type 2 en hartfalen.

2. Welke specifieke opvolging is nodig in deze populatie?

Aangezien de diabetespopulatie een groter risico op nierinsufficiëntie heeft, is controle van de nierfunctie raadzaam, aangezien bepaalde behandelingen voor hartfalen niet mogen worden gebruikt bij matige of ernstige nierinsufficiëntie.



3. Welke specifieke alarmsymptomen zijn er in deze populatie?

Er is een zeldzaam risico op diabetische ketoacidose bij het gebruik van SGLT2i. In het geval van specifieke symptomen zoals spijsverteringsproblemen (misselijkheid, braken, buikpijn) of asthenie, moet ketoacidose onafhankelijk van de glykemie worden onderzocht. Bepaalde factoren kunnen het risico op diabetische ketoacidose verhogen, zoals het gelijktijdig gebruik van insuline, verhoogde insulinedoses en langdurig vasten.

4. Zijn er specifieke aanpassingen van de terugbetalingsvoorwaarden wenselijk voor deze populatie?

Van SGLT2i zoals empagliflozine en dapagliflozine is aangetoond dat ze werkzaam zijn in het verminderen van de cardiovasculaire mortaliteit of de ziekenhuisopnames wegens hartfalen over het hele spectrum van hartfalen, ongeacht de LVEF.

Momenteel zijn de terugbetalingscriteria voor empagliflozine en dapagliflozine gescheiden: bij hartfalen (dosologie van 10 mg/dag) of bij diabetes (10 of 25 mg).

Bij de indicatie diabetes zijn de terugbetalingscriteria gebaseerd op de glykemiecontrole.

"lijdt aan diabetes type 2 die onvoldoende gecontroleerd wordt door een voorafgaande behandeling van ten minste drie maanden met minstens één antidiabeticum waaronder metformine, die onvoldoende was om het geglycosyleerde hemoglobine (HbA1c) gehalte beneden het aanbevolen niveau te brengen (< 7,0 %).

Het gehalte van HbA1c aan het begin van de behandeling met deze specialiteit bedraagt:(moet tussen de 7,0 % en 9,0 % zijn). "

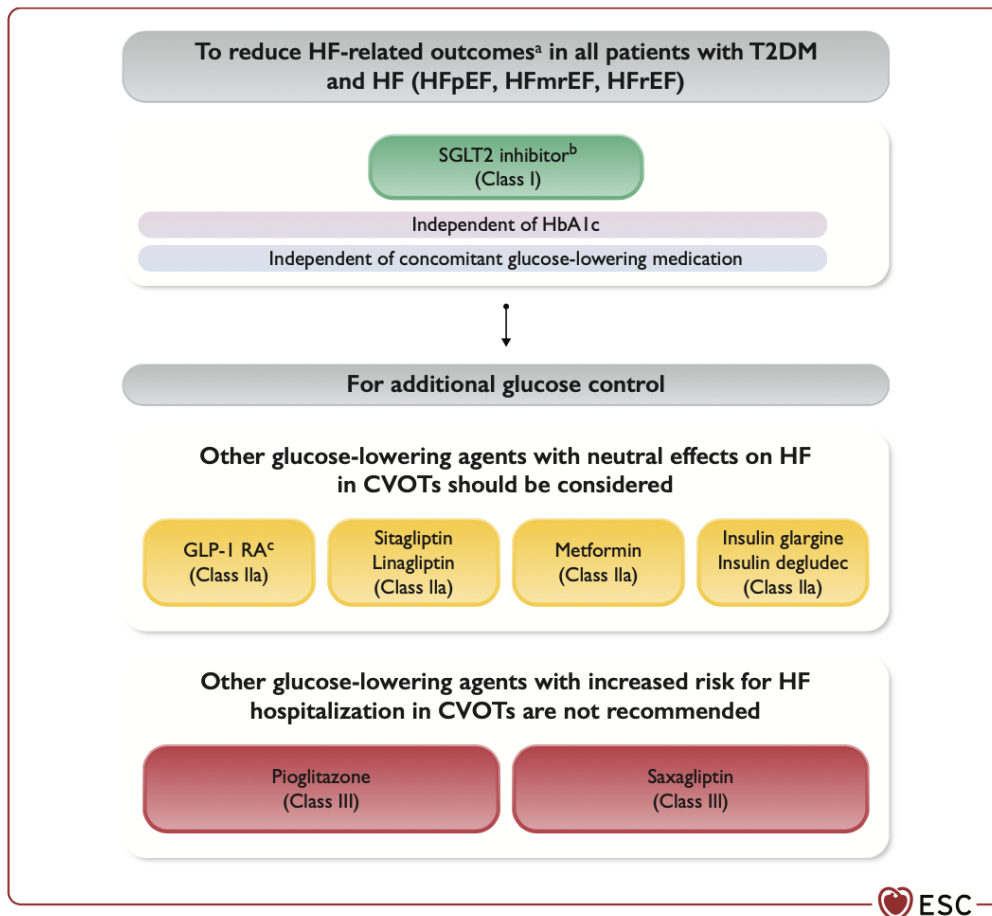
Aangezien de studies een verlaging van de mortaliteit of ziekenhuisopname wegens hartfalen aantonen in de populatie met hartfalen, onafhankelijk van de LVEF in de diabetespopulatie, en ook zonder correlatie met de basisglykemie en over het hele HbA1c-spectrum, stellen de Europese aanbevelingen het gebruik van empagliflozine en dapagliflozine voor als eerste behandelingsoptie voor diabetespatiënten met hartfalen (Marx 2023). (Figuur 20).

De vergoedingscriteria voor het gebruik van empagliflozine en dapagliflozine bij diabetes type 2 geassocieerd met hartfalen moeten worden gewijzigd.

Empagliflozine en dapagliflozine moeten worden vergoed voor alle patiënten met hartfalen en diabetes, ongeacht LVEF, HbA1c-niveau en gebruik van een eerdere inadequante behandeling.



Figuur 20. Aanbevelingen voor een orale glykemieverlagende behandeling van patiënten met hartfalen en diabetes type 2 (Glucose-lowering treatment of patients with heart failure and type 2 diabetes)



Legende: CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4, dipeptidylpeptidase-4; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; Hb1Ac, glycated haemoglobin; HF, heart failure; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; SGLT2i, sodium–glucose co-transporter-2; T2DM, type 2 diabetes mellitus. a. This includes HF hospitalization or CV death. b. Empagliflozin, dapagliflozin, or sotagliflozin in patients with HFrEF, empagliflozin or dapagliflozin in patients with HFpEF and HFmrEF. c. Preferred in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and if weight reduction is needed; do not combine with DPP-4 inhibitors.

4.4.3. Wat besluit de jury?

Welke specifieke aanpassing in de behandeling is nodig in deze populatie?

De jury doelt daarom op de volgende aanbevelingen: bij type-2-diabetes, geassocieerd met hartfalen, zijn de aanbevelingen voor de behandeling van hartfalen dezelfde als voor andere patiënten (*GRADE B, sterke aanbeveling*). Voor de behandeling van diabetes zijn de eerstekeusbehandelingen de SGLT2i (*GRADE A, sterke aanbeveling*) en metformine (*GRADE B, zwakke aanbeveling*) bij afwezigheid van nierinsufficiëntie met eGFR<30 mL/minuut.

Onder de behandelingen waarvan het effect niet bewezen is, staan sulfonylurea vermeld (*GRADE B, zwakke aanbeveling*).

Voor GLP1-agonisten (incretinomimetica) hebben studies aangetoond dat die behandeling veilig is bij patiënten met hartfalen (*GRADE A, zwakke aanbeveling*).



Onder te vermijden behandelingen vinden we thiazolidinedionen (glitazonen) (*GRADE A, sterke aanbeveling*) en DPP4-remmers (gliptinen) (*GRADE B, zwakke aanbeveling*).

Er wordt bovendien opgemerkt dat type 1-diabetes een contra-indicatie is voor het gebruik van SGLT2i (gliflozinen).

Insuline kan worden gebruikt bij patiënten met type-2-diabetes en hartfalen, met speciale aandacht voor verergering van symptomen door vochtretentie (*GRADE C, zwakke aanbeveling*).

Welke specifieke opvolging is nodig in deze populatie?

Aangezien de diabetische populatie een groter risico op nierinsufficiëntie heeft, is het wenselijk om de nierfunctie en het ionogram te controleren, aangezien bepaalde behandelingen voor hartfalen niet mogen worden gebruikt bij ernstige nierinsufficiëntie.

Welke specifieke alarmsymptomen zijn er in deze populatie?

Er is een zeldzaam risico op normoglykemische ketoacidose bij het gebruik van SGLT2i. Bij specifieke symptomen zoals spijsverteringsproblemen (misselijkheid, braken, buikpijn) en asthenie, moet een ketoacidose worden onderzocht, onafhankelijk van de bloedsuikerspiegel. Sommige factoren kunnen het risico op diabetische ketoacidose verhogen zoals het gelijktijdige gebruik van insuline, verhoogde dosissen insuline en langdurig vasten.

Bij de start van insulinetherapie of sulfonylurea moet men bovendien ook letten op verergering van hartfalen door vochtretentie (snelle gewichtstoename (> 2 kg in 3 dagen), oedeem aan enkels/benen, toenemende dyspnoe of orthopneu). Alleszins moet het diureticabeleid herzien worden. Bij aanhoudende decompensatie is overleg met de cardioloog noodzakelijk.

Bij gelijktijdige behandeling met β -blokkers moet men speciaal letten op gemaskeerde hypoglykemie (afwezigheid van typische alarmsignalen zoals tremoren en hartkloppingen, verwardheid of concentratiestoornissen, zweten of bleekheid zonder duidelijke oorzaak, plotse stemmingswisselingen of buitensporige honger).

Snelle glucosecontrole en bijstellen van medicatieregime is noodzakelijk; bij een van deze alarmsymptomen is snel handelen geboden: ketonen meten, natriuretische peptiden en gewicht controleren, eventueel spoedoverleg met de behandelend cardioloog en/of diabetoloog.

Zijn er specifieke aanpassingen van de terugbetalingsvoorwaarden wenselijk voor deze populatie?

Van de SGLT2i zoals empagliflozine en dapagliflozine is aangetoond dat ze cardiovasculaire mortaliteit of ziekenhuisopnames voor hartfalen over het hele spectrum van hartfalen verminderen, ongeacht LVEF.

Momenteel zijn de terugbetalingscriteria voor empagliflozine en dapagliflozine gescheiden: bij hartfalen (dosering van 10 mg/dag) of diabetes (10 mg (dapagliflozine), 10 of 25 mg (empagliflozine)).

Bij de indicatie van diabetes zijn de terugbetalingscriteria gebaseerd op de glucoseregulatie.

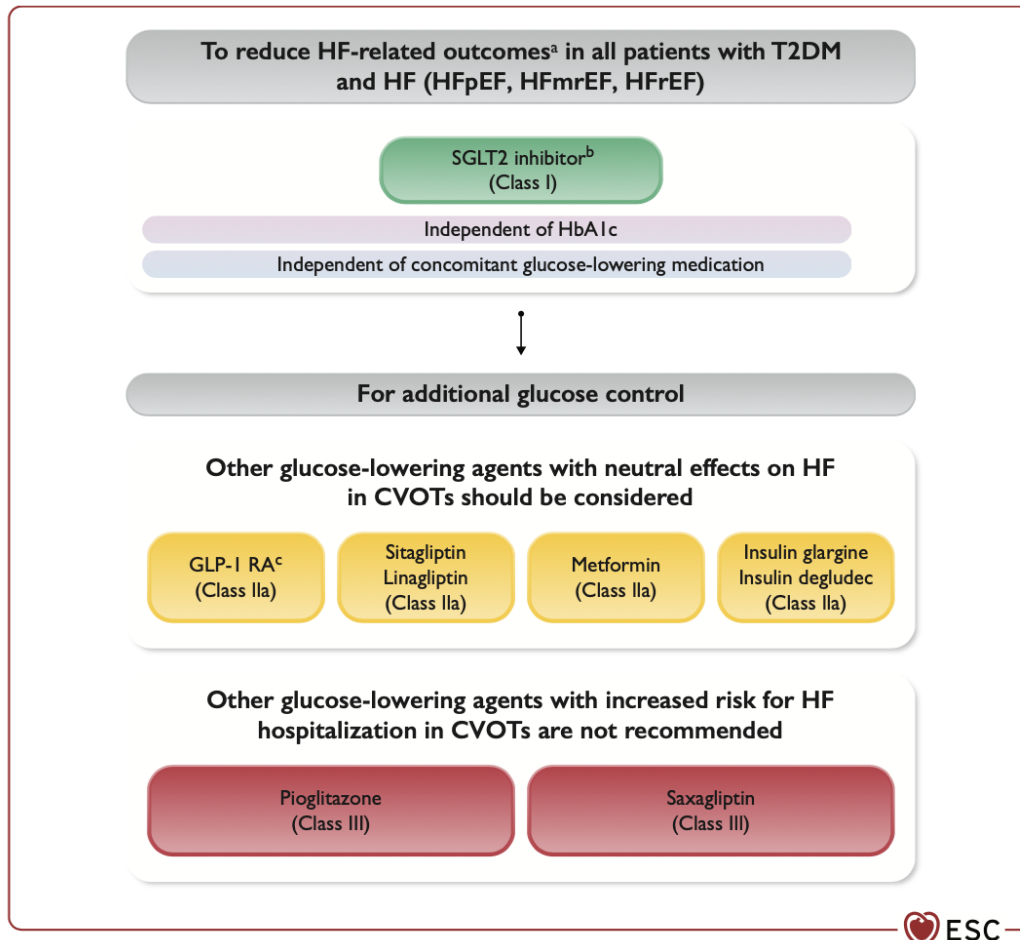
"lijdt aan type-2-diabetes die onvoldoende onder controle is met een voorafgaande behandeling van ten minste 3 maanden met minstens een antidiabeticum waaronder metformine, dat niet voldoende was om het glycohemoglobinegehalte (HbA1c) onder het aanbevolen gehalte te brengen (< 7,0 %).



Het HbA1c-gehalte bij de start van de behandeling met deze specialiteit is: (moet tussen 7,0 % en 9,0 % liggen)".

Aangezien studies een verlaging van de mortaliteit of van ziekenhuisopnames voor hartfalen aantonen in de populatie met hartfalen, onafhankelijk van de LVEF in de diabetespopulatie, en ook zonder correlatie met basisglykemie en in het hele HbA1c-spectrum, stellen Europese aanbevelingen het gebruik van empagliflozine en dapagliflozine voor als eerste behandelingsoptie voor patiënten met diabetes en hartfalen (Marx 2023) (figuur 20).

Figuur 20. Aanbevelingen voor een orale glucoseverlagende behandeling voor patiënten met hartfalen en type-2-diabetes (Glucose-lowering treatment of patients with heart failure and type 2 diabetes)



Legende: CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; Hb1Ac, glycated haemoglobin; HF, heart failure; HfMrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; HfPEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter-2; T2DM, type 2 diabetes mellitus. a. This includes HF hospitalization or CV death. b. Empagliflozin, dapagliflozin, or sotagliflozin in patients with HFrEF, empagliflozin or dapagliflozin in patients with HfPEF and HfMrEF. c. Preferred in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and if weight reduction is needed; do not combine with DPP-4 inhibitors.

De terugbetalingscriteria voor het gebruik van empagliflozine en dapagliflozine bij type 2-diabetes geassocieerd met hartfalen zouden moeten worden gewijzigd. Empagliflozine en dapagliflozine zouden daarom moeten worden terugbetaald voor alle patiënten met hartfalen en diabetes, ongeacht LVEF, HbA1c-niveau en het gebruik van een voorafgaande behandeling die niet volstond. Aangezien SGLT2i in beide patiëntengroepen (hartfalen mét of zonder diabetes) aantoonbaar cardiovasculaire mortaliteit en ziekenhuisopnames reduceren, stelt de jury voor de HbA1c-drempel als terugbetalingscriterium voor patiënten met hartfalen en type 2-diabetes weg te laten, huisartsen



SGLT2i te laten voorschrijven bij hartfalen + type 2-diabetes zonder bijkomende specialistische voorwaarden, initiële terugbetaling toe te staan ongeacht voorafgaande antidiabetische therapie, zodat SGLT2i meteen als eerste keus kunnen worden ingezet. Na 12 maanden wordt best een herziening van de terugbetalingsvoorwaarden voorzien (bv. op basis van real-world data of nieuwe richtlijnupdates), om vlot in te spelen op toekomstige evidence en patiënten evoluties.

Met deze aanpassingen wordt het gebruik van empagliflozine en dapagliflozine bij hartfalen met of zonder diabetes vereenvoudigd, wat de implementatie versnelt en de klinische impact maximaliseert.



4.5. Morbide obesitas

4.5.1. Wat zegt de literatuurstudie? *(zie ook literatuurstudie: [samenvatting](#) (Engels)) (zie ook [video](#))*

4.5.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

In severe obesity (BMI > 35 kg/m²), NHG 2021 recommends to advise the patient to lose weight and to refer to a dietician if necessary. NHG 2021 also adds that in moderate and severe heart failure, weight loss is not routinely advised because involuntary weight loss and anorexia are common with further progression of heart failure (not formal recommendation).

Due to the obesity paradox, NVL 2023 states that dietary treatment with the aim of weight reduction should not be regularly recommended to patients with chronic heart failure. While not directly formulating formal recommendations, ECS 2021 also considers the obesity paradox but mentioned that other variables may influence this relationship and that the obesity paradox is not observed in patients with diabetes.

4.5.1.2. Wat zeggen de studies?

4.5.1.2.1. SGLT2i versus placebo

4.5.1.2.1.1. Dapagliflozin versus placebo

4.5.1.2.1.1.1. HFrEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that BMI does not modify the effect of dapagliflozin in comparison to placebo in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients in all BMI categories.

The DAPA-HF trial (McMurray 2019) compared dapagliflozin with placebo for the primary composite outcome of worsening heart failure or death from cardiovascular causes in patients with HFrEF.

Dapagliflozin reduced the risk of the primary outcome compared to placebo. McMurray 2019 performed a prespecified subgroup analysis for BMI <30 versus BMI ≥30 kg/m². However, no interaction test was performed, therefore heterogeneity of efficacy between BMI <30 and BMI ≥30 cannot be evaluated.

Adamson 2021 evaluated the relation between baseline BMI and outcomes in patients enrolled in the DAPA-HF trial. In the analysis plan of the DAPA-HF trial, BMI was categorized into BMI <30 and BMI ≥30 for subgroup analysis. However, Adamson 2021 performed the analysis with a more detailed categorization of BMI (underweight, normal weight, overweight, obesity class I, obesity class II and obesity class III) that was not prespecified in the analysis plan.

In the analysis plan of the DAPA-HF trial, subgroup analyses were planned for the following efficacy outcomes: the primary endpoint, CV death component of the primary composite endpoint and the secondary composite endpoint of CV death or HF hospitalization. Adamson 2021, however, performed



subgroup analyses for additional outcomes not mentioned in the analysis plan. The p-values for the subgroup analyses and interaction were not adjusted for multiple comparisons.

Primary outcome and subgroup analysis by BMI category

Dapagliflozin reduced the combined risk of cardiovascular death or worsening heart failure compared to placebo in patients with HFrEF in the DAPA-HF trial. **The interaction test suggests that BMI does not modify the effect of dapagliflozin in comparison to placebo on the primary outcome cardiovascular death or worsening heart failure.**

Secondary outcomes and subgroup analysis by BMI category

Dapagliflozin reduced the risk of total hospitalizations for HF and CV death (recurrent events) compared to placebo in patients with HFrEF in the DAPA-HF trial. **The interaction test suggests that BMI does not modify the effect of dapagliflozin in comparison to placebo for the composite outcome total hospitalizations for HF and CV death (recurrent events).**

Dapagliflozin improved the symptom scores (change in KCCQ total symptom score) after 8 months more than placebo in patients with HFrEF in the DAPA-HF trial. **The interaction test suggests that BMI does not modify the effect of dapagliflozin in comparison to placebo on the outcome “change in KCCQ-TSS at 8 months”.**

There was a lower risk for the outcomes CV death, all-cause death, and HF hospitalization/urgent HF visit in the dapagliflozin group compared to the placebo group. **The interaction tests suggest that BMI does not modify the effect of dapagliflozin in comparison to placebo on these 3 outcomes.**

Safety

Adamson 2021 evaluated the relation between baseline BMI and several safety outcomes in patients enrolled in the DAPA-HF trial. None of the interaction tests were statistically significant ($p < 0.05$) which suggests that BMI does not modify the risk of the studied adverse events.

DAPA-HF trial (McMurray 2019) with subgroup analysis from McMurray 2019 ; Adamson 2021:				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP BMI>30 vs BMI<30 AND SUBGROUP 4 BMI categories: BMI <25.0 kg/m ² ; BMI 25.0–29.9 kg/m ² ; BMI 30.0–34.9 kg/m ² ; BMI 35.0 - ≥40 kg/m ²	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction $p < 0.05$
composite outcome of worsening heart failure (hospitalization or an urgent visit resulting in intravenous therapy for heart failure) or death from cardiovascular causes (primary outcome)	BMI>30 vs BMI<30 P interaction not done SUBGROUP 4 BMI 0.79	Y	NO	NO
Total hospitalizations for HF and CV death (recurrent events) Adjusted for history of HF hospitalization (apart from all-cause	0.63	Y	NO	NO



death) and stratified by diabetes status.				
Change in KCCQ-TSS at 8 months (mean±SD)	0.40	Y	NO	NO
CV death	0.58	Y	NO	NO
All-cause death	0.77	Y	NO	NO
HF Hospitalization/ urgent HF visit	0.67	Y	NO	NO
SAFETY				
- Discontinuation due to adverse event - Volume depletion - Renal adverse event - Bone fracture - Amputation - Major hypoglycaemia	No significant p value for interaction	Y	NO	NO

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

<u>DAPA-HF trial</u> (McMurray 2019)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Composite outcome of worsening heart failure or death from cardiovascular causes (primary outcome)	Overall 386/2373 vs 502/2371 HR 0.74 (0.65-0.85) p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 35%; BMI>35: 14%) Imprecision: ok
Total hospitalizations for HF and CV death (recurrent events)	Overall 567/2373 vs 742/2371 Rate ratio 0.75 (0.65-0.88) p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 35%; BMI>35: 14%) Imprecision: ok
Change in KCCQ-TSS at 8 months	Overall Difference 6.1±18.6 vs 3.3±19.2 Difference 1.18 (1.11-1.26) p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 35%; BMI>35: 14%) Imprecision: ok
CV death	Overall 227/2373 vs 273/2371 HR 0.82 (0.69-0.98)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 35%; BMI>35: 14%) Imprecision: ok
All-cause death	Overall 276/2373 vs 329/2371 HR 0.83 (0.71-0.97)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 35%; BMI>35: 14%)



		Imprecision: ok
HF Hospitalization/ urgent HF visit	Overall 237/2373 vs 326/2371 HR 0.70 (0.59-0.83)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 35%; BMI>35: 14%) Imprecision: ok

4.5.1.2.1.1.2. HFpEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that BMI does not modify the effect of dapagliflozin in comparison to placebo in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients in all BMI categories.

The DELIVER trial (Solomon 2022) compared dapagliflozin with placebo for the primary composite outcome of worsening heart failure or death from cardiovascular causes in patients with mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction.

Dapagliflozin reduced the risk of the primary outcome compared to placebo. Solomon 2022 performed a prespecified subgroup analysis for BMI<30 versus BMI≥30 kg/m². However, no interaction test was performed, therefore heterogeneity of efficacy between BMI<30 and BMI ≥30 cannot be evaluated.

Adamson 2022 evaluated the relation between baseline BMI and outcomes in patients enrolled in the DELIVER trial. In the analysis plan of the DELIVER trial, BMI was categorized into BMI <30 and BMI for subgroup analysis. However, Adamson 2022 performed the analysis with a more detailed categorization of BMI “to provide more granularity” about the effect of dapagliflozin according to BMI.

In the analysis plan of the DELIVER trial, subgroup analyses were planned for the following efficacy outcomes: the primary endpoint, CV death and the HF event (hospitalization for HF and urgent HF visit) component of the primary composite endpoint. Adamson 2022, however, performed subgroup analyses for additional outcomes not mentioned in the analysis plan. The p-values for the subgroup analyses and interaction were not adjusted for multiple comparisons.

Primary outcome and subgroup analysis by BMI category

Dapagliflozin reduced the combined risk of cardiovascular death or worsening heart failure compared to placebo in patients with HFpEF in the DELIVER trial. **The interaction test suggests that BMI does not modify the effect of dapagliflozin in comparison to placebo on the primary outcome cardiovascular death or worsening heart failure.**

Secondary outcomes and subgroup analysis by BMI category

Dapagliflozin reduced the combined risk of worsening heart failure events (hospitalization for heart failure or an urgent visit) or cardiovascular death compared to placebo in patients with HFpEF in the DELIVER trial. **The interaction test suggests that BMI does not modify the effect of dapagliflozin in comparison to placebo on the composite outcome worsening heart failure events or cardiovascular death.**

Dapagliflozin decreased the symptom burden (change in KCCQ total symptom score) after 8 months more than placebo in patients with HFpEF in the DELIVER trial. **The interaction test suggests that BMI modifies the effect of dapagliflozin in comparison to placebo on the outcome “change in KCCQ-TSS**



at 8 months". The improvement in KCCQ-TSS was greatest in patients with the highest BMI. However, this subgroup analysis was not prespecified. **As prespecification of a subgroup analysis is a critical attribute to be considered plausible, further research is necessary before considering taking clinical action on the basis of this result.**

There was a lower risk for the outcome worsening heart failure and no difference in risk for the outcomes CV death and all-cause death in the dapagliflozin group compared to the placebo group. **The interaction tests suggest that BMI does not modify the effect of dapagliflozin in comparison to placebo on these 3 outcomes.**

Safety

Adamson 2022 evaluated the relation between baseline BMI and several safety outcomes in patients enrolled in the DELIVER trial. None of the interaction tests were statistically significant ($p < 0.05$) which suggests that BMI does not modify the risk of the studied adverse events.

DELIVER trial (Solomon 2022) subgroup analysis from M Solomon 2022; Adamson 2022:				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP BMI>30 vs BMI<30 AND SUBGROUP 5 BMI categories: BMI 18.5–24.9 kg/m ² ; BMI 25.0–29.9 kg/m ² ; BMI 30.0–34.9 kg/m ² ; BMI 35.0–39.9 kg/m ² ; BMI ≥40 kg/m ²	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction $p < 0.05$
composite outcome of worsening heart failure (hospitalization or an urgent visit) or death from cardiovascular causes (primary outcome)	BMI>30 vs BMI<30 P interaction not done SUBGROUP 5 BMI 0.82	Y	NO	NO
Worsening heart failure (hospitalization for heart failure or an urgent visit) events and cardiovascular deaths	0.44	Y	NO	NO
Change in KCCQ-TSS at 8 months Placebo-corrected change at 8 months (Mixed-effect models for repeated measurements adjusted for baseline value, visit (Months 1, 4, and 8), randomized treatment, and interaction of treatment and visit.)	0.03	Y	NO	Y
Worsening heart failure event	0.66	Y	NO	NO
Cardiovascular death	0.89	Y	NO	NO
All-cause death	0.82	Y	NO	NO
SAFETY				



• AE leading to discontinuation of randomized treatment • Amputation • Definite or probable DKA • Major hypoglycaemic event • Volume depletion SAE/DAE • Renal SAE/DAE	No significant p value for interaction	Y	NO	NO
---	--	---	----	----

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

DELIVER trial (Solomon 2022)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
composite outcome of worsening heart failure (hospitalization or an urgent visit) or death from cardiovascular causes (primary outcome)	Overall 512/3131 vs 610/3132 HR 0.82 (0.73-0.92) p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 45%; BMI>35: 20%) Imprecision: ok
Worsening heart failure (hospitalization for heart failure or an urgent visit) events and cardiovascular deaths	Overall 815/3131 vs 1057/3132 Rate ratio 0.77 (0.67-0.89) p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 45%; BMI>35: 20%) Imprecision: ok
Change in KCCQ-TSS at 8 months Placebo-corrected change at 8 months (Mixed-effect models for repeated measurements adjusted for baseline value, visit (Months 1, 4, and 8), randomized treatment, and interaction of treatment and visit.)	Difference 2.4 points (1.5-3.4) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 45%; BMI>35: 20%) Imprecision: ok
Worsening heart failure event	Overall 368/3131 vs 455/3132 HR 0.79 (0.69-0.91)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 45%; BMI>35: 20%) Imprecision: ok
Cardiovascular death	Overall 231/3131 vs 261/3132 HR 0.88 (0.74-1.05)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 45%; BMI>35: 20%) Imprecision: ok
All-cause death	Overall 497/3131 vs 526/3132 HR 0.94 (0.83-1.07)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 45%; BMI>35: 20%) Imprecision: ok



4.5.1.2.1.2. Empagliflozin versus placebo

4.5.1.2.1.2.1. HFrEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that BMI does not modify the effect of empagliflozin in comparison to placebo in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients in all BMI categories.

The EMPEROR-R trial (Packer 2020) compared empagliflozin with placebo for the primary composite outcome of cardiovascular mortality or HF hospitalization in patients with HFrEF.

Empagliflozin reduced the risk of the primary outcome compared to placebo. Packer 2022 performed a prespecified subgroup analysis for BMI <30 versus BMI ≥30 kg/m². However, no interaction test was performed, therefore heterogeneity of efficacy between BMI <30 and BMI ≥30 cannot be evaluated.

Anker 2023 evaluated the relation between baseline BMI and outcomes in patients enrolled in the EMPEROR-R trial. In the analysis plan of the EMPEROR-R trial, BMI was categorized into BMI <30 and BMI ≥30 for subgroup analysis. However, Anker 2023 performed the analysis with a more detailed categorization of BMI that was not prespecified in the analysis plan.

In the analysis plan of the EMPEROR-R trial, subgroup analyses were planned for the following efficacy outcomes: the primary endpoint, time to cardiovascular death, time to first HHF, HHF (first and recurrent), and renal slope. Anker 2023, however, performed subgroup analyses for additional outcomes not mentioned in the analysis plan: all-cause mortality, composite renal endpoint, and changes in KCCQ clinical summary score at week 52. The p-values for the subgroup analyses and interaction were not adjusted for multiple comparisons.

Primary outcome and subgroup analysis by BMI category

Empagliflozin reduced the combined risk of cardiovascular death or hospitalization for heart failure compared to placebo in patients with HFrEF in the EMPEROR-R trial. **The interaction test suggests that BMI does not modify the effect of empagliflozin in comparison to placebo on the primary outcome cardiovascular death or worsening heart failure.**

Secondary outcomes and subgroup analysis by BMI category

Empagliflozin reduced the risk of hospitalization for heart failure compared to placebo in patients with HFrEF in the EMPEROR-R trial. **The interaction test suggests that BMI does not modify the effect of empagliflozin in comparison to placebo on the outcome total HHF.**

Empagliflozin reduced the rate of the decline in the estimated GFR over the duration of the double-blind treatment period ("renal slope") compared to placebo in patients with HFrEF in the EMPEROR-R trial. **The interaction test suggests that BMI does not modify the effect of empagliflozin in comparison to placebo on the outcome "renal slope".**

In the EMPEROR-R trial, there was a lower risk for the outcome first hospitalization for heart failure (HHF) in the empagliflozin group compared to the placebo group. **The interaction test suggests that BMI modifies the effect of empagliflozin in comparison to placebo on the outcome "first HHF". However, this subgroup analysis was not prespecified. As prespecification of a subgroup analysis is a**



critical attribute to be considered plausible, further research is necessary before considering taking clinical action on the basis of this result.

There was a lower risk for a composite renal endpoint and an improved health status at week 52 in the empagliflozin group compared to the placebo group; and no difference in risk for the outcomes CV death and all-cause death. **The interaction tests suggest that BMI does not modify the effect of empagliflozin in comparison to placebo on these 4 outcomes.**

Safety

Anker 2023 described adverse events across BMI categories and treatment arms. No formal statistical tests were performed.

EMPEROR-R trial (Packer 2020) with subgroup analysis from Anker 2023:				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP BMI>30 vs BMI<30 AND SUBGROUP 5 BMI categories: BMI <20 kg/m ² BMI 20 to <25 kg/m ² BMI 25 to <30 kg/m ² BMI 30 to <35 kg/m ² BMI ≥35 kg/m ²	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
Composite outcome cardiovascular mortality or HF hospitalization (primary outcome)	BMI>30 vs BMI<30 P interaction not done SUBGROUP 5 BMI 0.32	Y	NO	NO
Total HHF	0.31	Y	NO	NO
Renal slope (eGFR mean slope change/year)	0.67	Y	NO	NO
First HHF	0.04	Y	NO	Y
CV death	0.86	Y	NO	NO
All-cause mortality	0.99	Y	NO	Y
Composite renal endpoint (the need for chronic dialysis or renal transplant or a ≥40% sustained reduction in eGFR or a sustained eGFR <15ml/min/1.73 m ² (if baseline eGFR was ≥30 ml/min/1.73 m ²) or <10 ml/min/1.73 m ² (if baseline eGFR was <30 ml/min/1.73 m ²))	0.76	Y	NO	Y
Changes in KCCQ clinical summary score at week 52	0.99	Y	NO	Y

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

EMPEROR-R trial (Packer 2020)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)



Composite outcome cardiovascular mortality or HF hospitalization (primary outcome)	<u>Overall</u> 361/1863 vs 462/1867 HR 0.75 (0.65-0.86) p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 40%; BMI>35: 11%) Imprecision: ok
Total HHF	<u>Overall</u> HR 0.70 (0.58, 0.85) p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 40%; BMI>35: 11%) Imprecision: ok
Renal slope (eGFR mean slope change/year)	<u>Overall</u> Difference 1.73 (1.10, 2.37) p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 40%; BMI>35: 11%) Imprecision: ok
First HHF	<u>Overall</u> 246/1863 vs 342/1867 HR 0.69 (0.59, 0.81)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 40%; BMI>35: 11%) Imprecision: ok
CV death	<u>Overall</u> HR 0.92 (0.75, 1.12)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 40%; BMI>35: 11%) Imprecision: -1
All-cause mortality	<u>Overall</u> HR 0.92 (0.77, 1.10)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 40%; BMI>35: 11%) Imprecision: -1
Composite renal endpoint (the need for chronic dialysis or renal transplant or a ≥40% sustained reduction in eGFR or a sustained eGFR <15ml/min/1.73 m2 (if baseline eGFR was ≥30 ml/min/1.73 m2) or <10 ml/min/1.73 m2 (if baseline eGFR was <30 ml/min/1.73 m2)	<u>Overall</u> HR 0.50 (0.32-0.77)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 40%; BMI>35: 11%) Imprecision: ok
Changes in KCCQ clinical summary score at week 52	<u>Overall</u> Difference 1.61 (0.39, 2.84)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 40%; BMI>35: 11%) Imprecision: ok



4.5.1.2.1.2.2. HFpEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that BMI does not modify the effect of empagliflozin in comparison to placebo in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients in all BMI categories.

Anker 2021a is the main publication of the EMPEROR-P trial that compared empagliflozin with placebo for the primary composite outcome of cardiovascular mortality or HF hospitalization in patients with HFpEF.

Empagliflozin reduced the risk of the primary outcome compared to placebo. Anker 2021 performed a prespecified subgroup analysis for BMI<30 versus BMI≥30 kg/m. However, no interaction test was performed, therefore heterogeneity of efficacy between BMI<30 and BMI ≥30 cannot be evaluated.

Siddiqi 2023 evaluated health status across major subgroups of patients enrolled in the EMPEROR-P trial. Health status was assessed with the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Change in KCCQ clinical summary score at 52 weeks was a key secondary endpoint in the EMPEROR-P trial.

In the analysis plan of the EMPEROR-P trial, BMI was categorized into BMI <30 and BMI for subgroup analysis. However, Siddiqi 2023 performed the analysis with a more detailed categorization of BMI that was not prespecified in the analysis plan. Subgroup analysis for the outcome “changes in KCCQ” was not prespecified in the analysis plan. No adjustments were made for multiple comparisons.

In the EMPEROR-P trial, there was a higher improvement in health status at week 52 in the empagliflozin-group compared to placebo-group in patients with HFpEF. **The interaction test suggests that BMI does not modify the effect of empagliflozin in comparison to placebo on the outcome “KCCQ CSS at week 52”.**

Siddiqi 2023 repeated their analysis for other components of the KCCQ at week 52: changes of KCCQ total symptom score and KCCQ overall summary score. The p-values of the interaction test were respectively 0.080 and 0.078. These outcomes were not secondary outcomes in the EMPEROR-P trial and these subgroup analyses were also not prespecified in the analysis plan. Results for all patients (regardless of BMI-category) were not reported by the authors.

EMPEROR-P trial (Anker 2021a) with subgroup analysis from Siddiqi 2023:				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP BMI>30 vs BMI<30 AND SUBGROUP 4 BMI categories: BMI < 25 kg/m ² BMI 25 - <30 kg/m ² BMI 30 - <35 kg/m ² BMI ≥35 kg/m ²	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
Composite outcome cardiovascular mortality or HF hospitalization	Interaction test: not done	Y	Y	N
Change in KCCQ clinical summary score at week 52	Interaction test: p=0.153	Y	N	N



B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

EMPEROR-P trial (Anker 2021a)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Composite outcome cardiovascular mortality or HF hospitalization	Overall 415/2997 vs 511/2991 HR 0.79 (0.69-0.90) p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 45%) Imprecision: ok
Change in KCCQ clinical summary score at week 52	Overall 4.51±0.31 vs 3.18±0.31 Difference 1.32 (0.45-2.19)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 45%) Imprecision: ok

4.5.1.2.2. Mineralocorticoid receptor antagonists versus placebo

4.5.1.2.2.1. Eplerenone versus placebo

4.5.1.2.2.1.1. HFrEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that BMI does not modify the effect of eplerenone in comparison to placebo in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients in all BMI categories.

The EMPHASIS-HF trial (Zannad 2011) compared eplerenone with placebo for the primary composite outcome of cardiovascular mortality or a first HF hospitalization in patients with HFrEF.

Olivier 2017(51) evaluated the interaction between increased adiposity estimated by the waist circumference (WC) and BMI, and the clinical benefit from the eplerenone in patients enrolled in the EMPHASIS-HF trial. Subgroup analyses according to WC or BMI were not prespecified in the protocol of the trial.

Primary outcome and subgroup analysis by BMI and WC

Eplerenone reduced the combined risk of cardiovascular death or hospitalization for heart failure (HHF) compared to placebo in patients with HFrEF in the EMPHASIS-HF trial. **The interaction test suggests that WC modifies the effect of eplerenone in comparison to placebo on the primary outcome cardiovascular death or HHF.** The effect might be more pronounced in patients with a high WC (≥102 cm and ≥88 cm for men and women, respectively). **However, the subgroup analysis was not prespecified. As prespecification of a subgroup analysis is a critical attribute to be considered plausible, further research is necessary before considering taking clinical action on the basis of this result.**

The interaction test according to BMI was not statistically significant.

Secondary outcomes and subgroup analysis by BMI and WC

In the EMPHASIS-HF trial, there was a lower risk for all-cause mortality, cardiovascular death, and hospitalization for HF in the eplerenone-group compared to the placebo-group. **The interaction tests suggest that BMI or WC do not modify the effect of eplerenone in comparison to placebo on these 3 outcomes.**

Safety

Olivier 2017 evaluated the relation between baseline BMI and WC and several safety outcomes in patients enrolled in the EMPHASIS-HF trial. Detailed results with interaction p-values can be found in the appendix. **The interaction test suggests that WC modifies the effect of eplerenone in comparison to placebo on the outcome “adverse events leading to study-drug withdrawal”.** Adverse events leading to eplerenone withdrawal occurred more in patients with a normal WC than in patients with a high WC. **However, the subgroup analysis was not prespecified. As prespecification of a subgroup analysis is a critical attribute to be considered plausible, further research is necessary before considering taking clinical action on the basis of this result.**

EMPHASIS-HF trial (Zannad 2011) with subgroup analysis from Olivier 2017				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP BMI>30 vs BMI<30 AND SUBGROUP NWC (normal waist circumference) vs HWC (high waist circumference) ²	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
Composite outcome cardiovascular mortality or HF hospitalization (primary outcome)	<u>BMI>30 vs BMI<30</u> P 0.11	Y	NO	NO
	<u>SUBGROUP NWC vs HWC</u> P 0.01	Y	NO	Y
All-cause mortality	<u>BMI>30 vs BMI<30</u> P 0.73	Y	NO	NO
	<u>SUBGROUP NWC vs HWC</u> 0.13			
Cardiovascular death	<u>BMI>30 vs BMI<30</u> P 0.93	Y	NO	NO
	<u>SUBGROUP NWC vs HWC</u> 0.09			
Hospitalization for HF	<u>BMI>30 vs BMI<30</u> P 0.25	Y	NO	NO
	<u>SUBGROUP NWC vs HWC</u> 0.07			
SAFETY				
Adverse events leading to study-drug withdrawal	<u>BMI>30 vs BMI<30</u> P 0.81	Y	NO	NO
	<u>SUBGROUP NWC vs HWC</u> 0.01	Y	NO	Y



B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

EMPHASIS-HF trial (Zannad 2011)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Composite outcome cardiovascular mortality or HF hospitalization (primary outcome)	Overall 229/1287 vs 335/1292 HR 0.63 (0.52-0.75) p<0.0001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 27%; HWC: 50%) Imprecision: ok
All-cause mortality	Overall 160/1287 vs 201/1292 HR 0.76 (0.61-0.95) p= 0.01 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 27%; HWC: 50%) Imprecision: ok
Cardiovascular death	Overall 136/1287 vs 175/1292 HR 0.73 (0.58-0.93) p= 0.009 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 27%; HWC: 50%) Imprecision: ok
Hospitalization for HF	Overall 151/1287 vs 238/1292 HR 0.59 (0.48-0.73) p<0.0001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 27%; HWC: 50%) Imprecision: ok

4.5.1.2.2.2. Spironolactone versus placebo

4.5.1.2.2.2.1. HFpEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that BMI does not modify the effect of spironolactone in comparison to placebo in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients in all BMI categories.

The TOPCAT trial (Pitt 2014) compared spironolactone with placebo for the primary composite outcome of death from cardiovascular causes, aborted cardiac arrest, or hospitalization for heart failure in patients with HFpEF. Overall, the group assigned to spironolactone did not achieve a significant reduction in the primary outcome. Post hoc analyses ("TOPCAT Americas"; Pfeffer 2014) identified important regional differences (patient characteristics, outcomes etc.) between patients randomized from the Americas cohort and from Russia/Georgia.

Elkholey 2021 studied the effect of obesity, defined by BMI and waist circumference (WC), on response to spironolactone in the Americas cohort from the TOPCAT trial. It concerns a subgroup analysis of a post hoc analysis in a subpopulation of the TOPCAT trial. Detailed results per BMI- or WC category can be found in the appendix.

Primary outcome and subgroup analysis by BMI and WC

There was no difference in the primary composite outcome cardiovascular death, aborted cardiac arrest or hospitalization for heart failure (HHF) between spironolactone and placebo in patients with HFpEF in the TOPCAT trial (Americas cohort). **The interaction tests suggest that BMI or WC do not modify the effect of spironolactone in comparison to placebo on the primary composite outcome cardiovascular death, aborted cardiac arrest or HHF.**

Secondary outcomes and subgroup analysis by BMI and WC

There was no difference in outcome cardiovascular death, all-cause death, and HHF between spironolactone and placebo in patients with HFpEF in the TOPCAT trial (Americas cohort). **The interaction tests suggest that BMI or WC do not modify the effect of spironolactone in comparison to placebo on these 3 outcomes.**

TOPCAT Americas (Pfeffer 2014), with subgroup analysis from Elkholey 2021				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP BMI>30 vs BMI<30 AND SUBGROUP NWC (normal waist circumference) vs HWC (high waist circumference) ²	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
Composite of cardiovascular death, HF hospitalization, or aborted cardiac arrest (primary outcome)	<u>BMI>30 vs BMI<30</u> 0.056 <u>SUBGROUP NWC vs HWC</u> 0.930	Y	N	N
Cardiovascular death	<u>BMI>30 vs BMI<30</u> 0.412 <u>SUBGROUP NWC vs HWC</u> 0.887	Y	N	N
All-cause death	<u>BMI>30 vs BMI<30</u> 0.734 <u>SUBGROUP NWC vs HWC</u> 0.757	Y	N	N
HF hospitalizations	<u>BMI>30 vs BMI<30</u> 0.130 <u>SUBGROUP NWC vs HWC</u> 0.990	Y	N	N

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

TOPCAT Americas (Pfeffer 2014)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Composite of cardiovascular death, HF hospitalization, or aborted cardiac arrest (primary outcome)	Overall in TOPCAT Americas cohort BMI-analysis HR 1.003 (0.98-1.44); p=0.987	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -2 (subgroup analysis) Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 66%; HWC 79%) Imprecision: -1



	WC analysis HR 1.03 (0.73-1.47); p=0.834	
Cardiovascular death	Overall in TOPCAT Americas cohort BMI-analysis HR 0.81 (0.58-1.02); p=0.417 WC analysis HR 0.84 (0.50-1.40); p=0.513	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -2 (subgroup analysis) Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 66%; HWC 79%) Imprecision: -1
All-cause death	Overall in TOPCAT Americas cohort BMI-analysis HR 0.85 (0.69-1.06); p=0.411 WC analysis HR 1.05 (0.72-1.55); p=0.76	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -2 (subgroup analysis) Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 66%; HWC 79%) Imprecision: -1
HF hospitalizations	Overall in TOPCAT Americas cohort BMI-analysis HR 1.11 (0.77-1.62); p=0.574 WC analysis HR 1.30 (0.84-2.02); p=0.221	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -2 (subgroup analysis) Consistency: NA Directness: -1 (BMI>30 population 66%; HWC 79%) Imprecision: -1

4.5.1.3. Additional safety information from other sources

Ook in dit hoofdstuk uit de literatuurstudie, weergegeven onder vraag 3 ([3.1.1.](#)) vindt de jury interessante informatie om op deze vragen te antwoorden; i.v.m. deze vraag vooral onder punt 3. *Drugs used in morbid obesity*.

4.5.2. Wat zegt de expert? (Roussoulières 2024) (**vertaling**: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)) (zie ook [video](#))

Analyse van risicopopulaties: hartfalen en obesitas

Obesitas wordt geassocieerd met een verhoogd risico op hartfalen, met een sterke associatie tussen obesitas en HFpEF (McDonagh 2021).

De meeste studies naar hartfalen hebben subgroepen geanalyseerd op basis van BMI (< of >30), dus niet specifiek voor morbide obesitas. In sommige studies werden *post-hoc* analyses uitgevoerd.

Een andere beperking van de studies naar obesitas is dat de analyse van de BMI geen goede maatstaf is voor obesitas. De verhouding taille/heupomtrek en de huidplooidikte geven meer informatie over obesitas dan de BMI, maar worden niet regelmatig gebruikt in studies.



4.5.2.1. Hartfalen met gereduceerde LVEF (HFrEF) en obesitas

4.5.2.1.1. SGLT2i

Empagliflozine x Placebo

EMPEROR-reduced Trial (Packer 2020): Gerandomiseerde gecontroleerde studie met behandeling met empagliflozine of placebo bij 3.730 patiënten met HFrEF ($\leq 40\%$). Het primaire eindpunt van de studie is een samengesteld eindpunt van ziekenhuisopname voor hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit.

De populatie werd geëvalueerd op basis van BMI aan het begin van de studie ($<$ of > 30).

Een *post-hoc* evaluatie op basis van verschillende BMI-categorieën werd uitgevoerd door Anker et al. in 2023 (Anker 2023).

Patiënten werden ingedeeld op basis van hun BMI bij aanvang van de studie:

$<20 \text{ kg/m}^2$ (4,8 %); $20 \text{ tot } <25 \text{ kg/m}^2$ (7,8 %); $25 \text{ tot } <30 \text{ kg/m}^2$ (36 %); $30 \text{ tot } <35 \text{ kg/m}^2$ (20, 7%) en $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (10,5 %).

De auteurs vonden geen verschil in het eindpunt van de studie op basis van de BMI-categorie.

Dapagliflozine x Placebo

DAPA-HF Trial (McMurray 2019): Gerandomiseerde gecontroleerde studie met behandeling met dapagliflozine of placebo bij 4.744 patiënten met HFrEF ($\leq 40\%$). Het primaire eindpunt van de studie is een samengesteld eindpunt van ziekenhuisopname voor hartfalen/ongepland bezoek of cardiovasculaire mortaliteit.

De relatie tussen BMI en uitkomsten werd onderzocht door Adamson et al. in 2021 (Adamson 2021). In deze studie werd de BMI in 6 groepen onderverdeeld: $<18,5 \text{ kg/m}^2$ (1,8 %); $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$ (26,6 %); $25,0\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ (35,3 %); $30,0\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$ (21,4 %); $35,0\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$ (9,3 %) ; $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ (4,6 %).

De auteurs vonden geen verschil in het eindpunt van de studie op basis van de BMI-categorie.

4.5.2.1.2. MRA

Eplerenon x Placebo

EMPHASIS-HF Trial (Zannad 2011): Gerandomiseerde gecontroleerde studie met behandeling met eplerenon of placebo bij 2.737 patiënten met HFrEF ($\leq 35\%$). Het primaire eindpunt van de studie is een samengesteld eindpunt van ziekenhuisopname voor hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit.

Olivier et al. (Olivier 2017) voerden een *post-hoc* analyse uit op basis van de buikomtrek (waist circumference-WC). Normaal indien $< 102 \text{ cm}$ voor mannen en $< 88 \text{ cm}$ voor vrouwen; abdominale obesitas indien $\text{WC} \geq 102 \text{ cm}$ voor mannen en $\geq 88 \text{ cm}$ voor vrouwen). De interactie tussen de doeltreffendheid van de behandeling en de buikomtrek werd geanalyseerd in het primaire eindpunt van de studie. De doeltreffendheid van de behandeling werd waargenomen in beide onderzochte groepen.



4.5.2.2. Hartfalen met licht gereduceerde LVEF (HFmrEF) en bewaarde LVEF (HFpEF) en obesitas

4.5.2.2.1. SGLT2i

Empagliflozine x Placebo

EMPEROR-Preserved Trial (Anker 2021a): Gerandomiseerde gecontroleerde studie met behandeling met empagliflozine of placebo bij 5.988 patiënten met HFmrEF en HFpEF (> 40 %). Het primaire eindpunt van de studie is een samengesteld eindpunt van ziekenhuisopname voor hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit.

In de studie werd de populatie geanalyseerd op basis van BMI (< 30 of ≥ 30 - 14,2 %). Er werd geen analyse per BMI-subgroep uitgevoerd.

Dapagliflozine x Placebo

DELIVER Trial (Solomon 2022): Gerandomiseerde gecontroleerde studie met behandeling met dapagliflozine of placebo bij 6.263 patiënten met HFmrEF en HFpEF (> 40 %). Het eindpunt van de studie is een samengesteld eindpunt van verergerend hartfalen (ziekenhuisopname of ongepland bezoek voor hartfalen) of cardiovasculaire mortaliteit.

De relatie tussen BMI en outcomes werd geanalyseerd door Adamson et al. (Adamson 2022). In deze analyse werd de BMI in 5 groepen onderverdeeld: 18,5-24,9 kg/m² (21,5 %); 25,0-29,9 kg/m² (33,1 %); 30,0-34,9 kg/m² (25,2 %); 35,0-39,9 kg/m² (12,8 %); ≥ 40 kg/m² (6,6 %).

De auteurs concludeerden dat de behandeling met dapagliflozine effectief was voor alle BMI-categorieën.

4.5.2.2.2. MRA

Spironolacton x Placebo

TOPCAT Trial (Pitt 2014): Gerandomiseerde gecontroleerde studie met behandeling met spironolacton of placebo bij 3.445 patiënten met HFmrEF en HFpEF (≥ 45 %). Het primaire eindpunt van de studie is een samengesteld eindpunt van ziekenhuisopname voor hartfalen, cardiovasculaire mortaliteit of hartstilstand met succesvolle reanimatie.

De studie toonde geen verschil aan tussen de 2 groepen. Subgroepanalyse is in deze situatie niet relevant.

4.5.2.3. Antwoorden op vragen voor de jury: hartfalen en obesitas

Obesitas wordt geassocieerd met een verhoogd risico op hartfalen, met een sterke associatie tussen obesitas en HFpEF (McDonagh 2021).

Een recente gerandomiseerde gecontroleerde studie, SELECT-Trial (Lincoff 2023), met behandeling met semaglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist of placebo bij 17.604 patiënten met een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten en een BMI ≥ 27 , zonder diabetes. Het primaire eindpunt van de studie is een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA in een "time-to-first-event"-analyse. De behandeling met semaglutide was effectiever dan de placebo in het verminderen van de incidentie van het samengesteld eindpunt.



Deanfield et al. (Deanfield 2024) voerden een *post-hoc*analyse uit op de populatie met hartfalen aan het begin van de studie. Patiënten met hartfalen maakten 24,3 % uit van de patiënten die deelnamen aan de studie. Deze *post-hoc*analyse van de SELECT-Trial-studie concludeerde dat zogenaamde hartfalenpatiënten minder MACE hadden in de semaglutidegroep dan in de placebogroep.

Deze *post-hoc*analyse verdient een studie waarin semaglutide wordt vergeleken met placebo in een populatie met hartfalen die bij aanvang goed gedefinieerd is.

De STEP-HF-trial-studie (Kosiborod 2023) vergeleek behandeling met semaglutide of placebo bij 529 patiënten met HFpEF en een BMI ≥ 30 . Het primaire eindpunt van de studie is een samengesteld eindpunt van de wijziging van de vragenlijst *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire clinical summary score* (KCCQ-CSS) en verandering in lichaamsgewicht. De studie toonde een verbetering van de symptomen, een verbetering van de inspanningscapaciteit en een groter gewichtsverlies in de semaglutidegroep vergeleken met placebo.

Gerandomiseerde gecontroleerde studies naar het gebruik van semaglutide in een specifieke hartfalenpopulatie zijn nog niet beschikbaar.

1. Welke specifieke aanpassing in de behandeling is nodig in deze populatie?

Er is geen specifieke aanpassing nodig in de populatie met hartfalen en geassocieerde obesitas.

2. Welke specifieke opvolging is nodig in deze populatie?

Obese patiënten met hartfalen hebben lagere NT-proBNP-waarden dan de populatie patiënten met hartfalen zonder obesitas. Er is een toename in de afbraak van natriuretische peptiden door vetweefsel (McDonagh 2021). Het is belangrijk om deze specificiteit met betrekking tot obesitas te kennen omdat natriuretische peptiden worden gebruikt als diagnostische en prognostische markers bij hartfalen. Het is belangrijk om aan te dringen op gewichtsverlies en regelmatige lichaamsbeweging bij deze populatie. Obesitas met een BMI ≥ 35 is een contra-indicatie voor behandelingen voor gevorderd hartfalen zoals harttransplantatie.

3. Welke specifieke alarmsymptomen zijn er in deze populatie?

De differentiële diagnose van hartfalen is vaak moeilijk bij geassocieerde obesitas. Dyspnoe, asthenie en perifeer oedeem komen vaak voor bij obesitas. De dosering van natriuretische peptiden is lager dan in de hartfalenpopulatie zonder obesitas. Voor de diagnose van hartfalen moeten sneller aanvullende onderzoeken worden uitgevoerd, zoals een echo van het hart, voor de differentiële diagnose.

4. Zijn er specifieke aanpassingen van de terugbetalingsvoorwaarden wenselijk voor deze populatie?

Op dit moment niet. Specifieke studies met een "glucagon-like peptide-1 receptor agonist"-behandeling bij obese patiënten met hartfalen zijn nodig.



4.5.3. Wat besluit de jury?

Welke specifieke aanpassing in de behandeling is nodig in deze populatie?

Voor patiënten die aan morbide obesitas en hartfalen lijden, stelt de jury dezelfde therapeutische aanbevelingen voor als voor andere patiënten.

Studies naar het gebruik van semaglutide en tirzepatide bij patiënten met hartfalen hebben gunstige resultaten aangetoond, hoewel er in dit stadium geen precieze aanbeveling kan worden gedaan (*GRADE B, zwakke aanbeveling*).

Welke specifieke opvolging is nodig in deze populatie?

Obese hartfalenpatiënten hebben lagere NT-proBNP-waarden dan de niet-obese populatie met hartfalen, wat kan leiden tot fout-negatieve tests.

Het is belangrijk om bij deze populatie aan te dringen op gecontroleerd gewichtsverlies en regelmatige lichaamsbeweging. Obesitas met een BMI ≥ 35 kg/m² is een contra-indicatie voor geavanceerde hartfalenbehandelingen zoals harttransplantatie.

Welke specifieke alarmsymptomen zijn er in deze populatie?

De differentiaaldiagnose van hartfalen is vaak moeilijk bij geassocieerde obesitas. Dyspnoe en asthenie met oedeem van de onderste ledematen zijn vaak aanwezig in geval van obesitas. Voor de diagnose van hartfalen moeten sneller aanvullende tests worden uitgevoerd, zoals een echocardiografie voor een differentiaaldiagnose.

Zijn er specifieke aanpassingen van de terugbetalingsvoorwaarden wenselijk voor deze populatie?

Gelet op de bemoedigende resultaten van studies naar semaglutide en tirzepatide zullen de criteria voor de toegang tot terugbetaling in de toekomst moeten worden herzien.



4.6. Ernstige COPD

4.6.1. Wat zegt de literatuurstudie? *(zie ook literatuurstudie: [samenvatting](#) (Engels)) (zie ook [video](#))*

4.6.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Diagnosis

AHA/ACC/HFSA 2022 recommends that in patients with suspected or new-onset HF, or those presenting with acute decompensated HF, a chest x-ray should be performed to assess heart size and pulmonary congestion and to detect alternative cardiac, pulmonary, and other diseases that may cause or contribute to the patient's symptoms.

NVL 2023 recommends that patients with chronic heart failure and clinical evidence of a pulmonary cause of dyspnea undergo pulmonary function testing. ECS 2021 states that pulmonary function testing with spirometry is recommended as the first diagnostic tool and should be considered in patients with suspected COPD (not formal recommendation).

Management of patients with CHF and COPD

NVL 2023 recommends that patients with CHF and COPD should be treated with cardioselective beta-blockers.

Safety of drugs for patients with HF and COPD

According to ECS 2021, treatment of HF is generally well tolerated in COPD:

- Beta-blockers can worsen pulmonary function in individual patients but are not contraindicated in either COPD or asthma, as stated in the Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) and the Global INitiative for Asthma (GINA), respectively.
- Inhaled corticosteroids and beta-adrenergic agonists do not seem to increase CV events, including HF, in patients at high risk (although not tested in HF patients).

Similarly, NVL 2023 notes in its list of medications causing potential problems an increased heart rate, and arrhythmias with β_2 agonists (LABA/SABA) (e.g. salbutamol, formoterol). But they also report that beta-receptor blocker therapy is usually well tolerated by patients with COPD.

4.6.1.2. Wat zeggen de studies?

4.6.1.2.1. SGLT2i

4.6.1.2.1.1. Dapagliflozin versus placebo

4.6.1.2.1.1.1. HFrEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that COPD status (history of COPD yes/no, with no indication of severity) does not modify the effect of dapagliflozin in comparison to placebo in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without COPD.



The DAPA-HF trial (McMurray 2019) compared dapagliflozin with placebo for the primary composite outcome of cardiovascular mortality or worsening HF episode (hospitalization or the equivalent, i.e. an urgent HF visit) in patients with HFrEF.

Dapagliflozin reduced the risk of the primary outcome compared to placebo in the overall population. The consistency of effects in COPD patients versus non-COPD patients was evaluated in non-prespecified subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in any outcomes.

COPD status was based on investigator-reported medical history; it was not formally diagnosed or evaluated at baseline in this study; and no indication of severity was recorded.

DAPA-HF trial (McMurray 2019) with subgroup analysis from Dewan 2021					
Outcome	Interaction SUBGROUP COPD	p-value COPD vs no COPD	Evaluation of SUBGROUP		
			Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
worsening HF episode (hospitalization or the equivalent, i.e. an urgent HF visit) or cardiovascular death (primary outcome of main trial; analysis not prespecified for this subgroup)	0.47		Y	NO	NO
Worsening HF event	0.42		Y	NO	NO
First HF hospitalization	0.35		Y	NO	NO
CV Death	0.47		Y	NO	NO
Total HF hospitalization/CV death	0.71		Y	NO	NO
Death from any cause	0.96		Y	NO	NO
Change in KCCQ total symptom score at 8 mo	0.71		Y	NO	NO
SAFETY					
AE related study drug discontinuation	0.59		Y	NO	NO
Volume depletion	0.96		Y	NO	NO
Renal AE	0.81		Y	NO	NO

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

DAPA-HF trial (McMurray 2019)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
worsening HF episode (hospitalization or the equivalent, i.e. an urgent HF visit) or cardiovascular death (primary outcome of main trial; analysis not prespecified for this subgroup)	<u>Overall</u> HR 0.74 (0.65 to 0.85) P<0.001	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 12.3%; no differentiation in severity) Imprecision: ok
Worsening HF event	<u>Overall</u> HR 0.70 (0.59 to 0.83)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA



	P NA	Directness-2 (COPD population 12.3%; no differentiation in severity) Imprecision: ok
First HF hospitalization	<u>Overall</u> HR 0.70 (0.59 to 0.83) P NA	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 12.3%; no differentiation in severity) Imprecision: ok
CV Death	<u>Overall</u> HR 0.82 (0.69 to 0.98) P NA	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 12.3%; no differentiation in severity) Imprecision: ok
Total HF hospitalization/CV death	<u>Overall</u> RR 0.75 (0.65 to 0.88) P<0.001 SS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 12.3%; no differentiation in severity) Imprecision: ok
Death from any cause	<u>Overall</u> HR 0.83 (0.71 to 0.97)	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 12.3%; no differentiation in severity) Imprecision: ok
Change in KCCQ total symptom score at 8 mo	<u>Overall</u> RR 1.18 (1.11 to 1.26)	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 12.3%; no differentiation in severity) Imprecision: ok
AE related study drug discontinuation	<u>Overall</u> Dapagliflozin: 111/2368 (4.7%) Placebo: 116/2368 (4.9%) P 0.79	Unable to assess
Volume depletion	<u>Overall</u> Dapagliflozin: 178/2368 (7.5%) Placebo: 162/2368 (6.8%) P 0.40	Unable to assess
Renal AE	<u>Overall</u> Dapagliflozin: 153/2368 (6.5%) Placebo: 170/2368 (7.2%) P 0.36	Unable to assess

4.6.1.2.1.1.2. HFpEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that COPD status (history of COPD yes/no, with no indication of severity) does not modify the effect of dapagliflozin in comparison to placebo in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without COPD.



The DELIVER trial (Solomon 2022) compared dapagliflozin with placebo for the primary composite outcome of worsening heart failure, which was defined as either an unplanned hospitalization for heart failure or an urgent visit for heart failure, or cardiovascular death in patients with HFpEF.

Dapagliflozin reduced the risk of the primary outcome compared to placebo in the overall population. The consistency of effects in COPD patients versus non-COPD patients was evaluated in subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect** in prespecified and non-prespecified outcomes.

COPD status was based on investigator-reported medical history; it was not formally diagnosed or evaluated at baseline in this study; and no indication of severity was recorded.

DELIVER trial (Solomon 2022) with subgroup analysis from Butt 2023				
Outcome	Interaction p-value of COPD vs no COPD subgroups	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
Composite of worsening HF episode (hospitalization or the equivalent, i.e. an urgent HF visit) or cardiovascular death (primary outcome)	0.98	Y	NO	NO
Composite of cardiovascular death and all heart failure events (including recurrent)	0.70	Y	NO	NO
Heart failure hospitalization	0.90	Y	NO	NO
Cardiovascular hospitalizations	0.69	Y	NO	NO
All-cause hospitalizations	0.96	Y	NO	NO
CV death	0.35	Y	NO	NO
Death from any cause	0.59	Y	NO	NO
All-cause deaths and all-cause hospitalizations	0.83	Y	NO	NO
KCCQ-TSS (change from baseline to 8 months)	0.78	Y	NO	NO
SAFETY				
- Discontinuation of study drug due to adverse event - Volume depletion - Renal adverse event - Amputation - Major hypoglycemia Diabetic ketoacidosis	No significant p-value for interaction	Y	NO	NO

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

DELIVER trial (Solomon 2022)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)



Composite of worsening HF episode (hospitalization or the equivalent, i.e. an urgent HF visit) or cardiovascular death (primary outcome)	Overall HR 0.82 (0.73-0.92) p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 12.3%; no differentiation in severity) Imprecision: ok
Composite of cardiovascular death and all heart failure events (including recurrent)	Overall RR 0.77 (0.67 to 0.89) P <0.001 SS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 12.3%; no differentiation in severity) Imprecision: ok
Heart failure hospitalization	Overall RR 0.77 (0.67-0.89) P NA	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 12.3%; no differentiation in severity) Imprecision: ok
Cardiovascular hospitalizations	Overall group Not reported	Unable to assess
All-cause hospitalizations	Overall group Not reported	Unable to assess
CV death	Overall HR 0.88 (0.74 to 1.05) P NA	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 12.3%; no differentiation in severity) Imprecision: ok
Death from any cause	Overall HR 0.94 (0.83 to 1.07) P NA	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 12.3%; no differentiation in severity) Imprecision: ok
All-cause deaths and all-cause hospitalizations	Overall group Not reported	Unable to assess
KCCQ-TSS (change from baseline to 8 months)	Overall 1.11 (1.03–1.21) P 0.009	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 12.3%; no differentiation in severity) Imprecision: ok
SAFETY		
•Discontinuation of study drug due to adverse event •Volume depletion •Renal adverse event •Amputation •Major hypoglycemia •Diabetic ketoacidosis	No statistical analysis reported for overall group	Unable to assess



4.6.1.2.2. ARNi

4.6.1.2.2.1. Sacubitril/valsartan versus enalapril

4.6.1.2.2.1.1. HFrEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that COPD status does not modify the effect of sacubitril/valsartan in comparison to enalapril in patients with heart failure with reduced ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without COPD.

The PARADIGM-HF trial (McMurray 2014) compared sacubitril/valsartan with enalapril for the primary composite outcome of time to CV death or first hospitalization for heart failure in patients with HFrEF. **Of note: this trial excluded patients with severe pulmonary disease (including severe COPD).** Sacubitril/valsartan reduced the risk of the primary outcome compared to enalapril in the overall population.

The consistency of effects in COPD patients versus non-COPD patients was evaluated in subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect in non-prespecified analysis.**

PARADIGM-HF trial (McMurray 2014) with subgroup analysis from Ehteshami-Afshar 2021					
Outcome	Interaction SUBGROUP COPD	p-value COPD vs no	Evaluation of SUBGROUP		
			Baseline characteristic	Prespecified	Test interaction p<0.05
Composite of cardiovascular death or total hospital admission for heart failure (Primary outcome)	0.17		Y	NO	NO
Cardiovascular death (component outcome)	0.24		Y	NO	NO
First HF hospitalization (component outcome)	0.43		Y	NO	NO
All-cause mortality (Secondary outcome)	0.64		Y	NO	NO
KCCQ CSS at 8 months (Secondary outcome)	0.45		Y	NO	NO
CV hospitalization (post hoc outcome)	0.055		Y	NO	NO

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

PARADIGM-HF trial (McMurray 2014)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Composite of cardiovascular death or first hospital admission for heart failure (primary outcome)	Overall HR: 0.80 (0.73–0.87) P < 0.001	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 12.9%) Imprecision: ok
Cardiovascular death	Overall	⊕⊕⊕⊖ LOW



(component outcome)	HR: 0.80 (0.71–0.89) P < 0.001	Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 12.9%) Imprecision: ok
First HF hospitalization (component outcome)	Overall HR: 0.79 (0.71 to 0.89) P < 0.001	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 12.9%) Imprecision: ok
All-cause mortality (Secondary outcome)	Overall HR: 0.84 (0.76 to 0.93) P < 0.001	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 12.9%) Imprecision: ok
Mean change in KCCQ at 8 mo (SE) (secondary outcome)	Overall MD: 1.64 (0.63–2.65) p = 0.001	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 12.9%) Imprecision: ok
CV hospitalization	Overall Not reported	Insufficient data

4.6.1.2.2.2. Sacubitril/valsartan versus valsartan

4.6.1.2.2.2.1. HFpEF

A. Are the results of the subgroup analysis and the overall analysis different?

Subgroup analyses suggest that COPD status does not modify the effect of sacubitril/valsartan in comparison to valsartan in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

In this case, the overall effect applies to patients with and without COPD.

The PARAGON-HF trial (Solomon 2019) compared sacubitril/valsartan with valsartan for the primary composite outcome of time to CV death or total (first and recurrent) hospitalization for heart failure in patients with HFpEF. **Of note: this trial excluded patients with severe pulmonary disease (including severe COPD).**

The primary composite outcome **did not differ significantly** between **sacubitril/valsartan** and valsartan in the overall population. Because this difference did not meet the predetermined level of statistical significance, **subsequent analyses are to be considered exploratory.**

The consistency of effects in COPD patients versus non-COPD patients was evaluated in subgroup analyses. The test for subgroup differences indicates that there is **no statistically significant subgroup effect in non-prespecified analysis.**

PARAGON-HF trial (Solomon 2019) with subgroup analysis from Mooney 2021				
Outcome	Interaction p-value of SUBGROUP COPD vs no COPD	Evaluation of SUBGROUP		
		Baseline characteristic	Prespecified	Test of interaction p<0.05
Composite of cardiovascular death or total hospital admission for heart failure (Primary outcome)	0.66	Y	NO	NO
Cardiovascular death	0.43	Y	NO	NO



(component outcome)				
Total HF hospitalization (component outcome)	0.50	Y	NO	NO
All-cause mortality (Secondary outcome)	0.39	Y	NO	NO
KCCQ CSS at 8 months (Secondary outcome)	0.51	Y	NO	NO

B. How much confidence do we have that the overall results are applicable in this specific population?

PARAGON-HF trial (Solomon 2019)		
Outcome	Result (95%CI)	Quality of the evidence (GRADE)
Composite of total hospitalizations for heart failure and death from cardiovascular causes. (primary outcome)	Overall RR: 0.87 (0.75-1.01) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 14%) Imprecision: ok
CV death (component outcome)	Overall HR: 0.95 (0.79-1.16) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 14%) Imprecision: ok
Total HF hospitalization (component outcome)	Overall RR: 0.85 (0.72-1.00) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 14%) Imprecision: ok
All-cause mortality (Secondary outcome)	Overall HR: 0.97 (0.84-1.13) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 14%) Imprecision: ok
KCCQ CSS at 8 months (Secondary outcome)	Overall MD: 1.0 (0.0-2.1) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -2 (COPD population 14%) Imprecision: -1 (CI)

4.6.1.3. Additional safety information from other sources

Ook in dit hoofdstuk uit de literatuurstudie, weergegeven onder vraag 3 (3.1.1.) vindt de jury interessante informatie om op deze vragen te antwoorden; i.v.m. deze vraag vooral onder punt 4. *Drugs used in COPD*.



4.6.2. Wat zegt de expert? (Roussoulières 2024) (**vertaling:** originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)) (zie ook [video](#))

4.6.2.1. Hartfalen met verminderde LVEF (HFrEF) en COPD

4.6.2.1.1. Dapagliflozine x Placebo

DAPA-HF Trial (McMurray 2019): Gerandomiseerde gecontroleerde studie met behandeling met dapagliflozine of placebo bij 4.744 patiënten met HFrEF ($\leq 40\%$). Het primaire evaluatiecriterium van de studie is een samengesteld criterium over ziekenhuisopname voor hartfalen/ongepland bezoek of cardiovasculaire mortaliteit.

In de studie beschreef de onderzoeker de aan- of afwezigheid van COPD zonder specifieke instructies. Van de 4.744 patiënten in het onderzoek had slechts 12,3 % COPD.

Een *post-hoc* analyse door Dewan et al. (Dewan 2021) concludeerde dat dapagliflozine doeltreffend was bij de populatie met of zonder COPD.

4.6.2.1.2. Sacubitril/Valsartan x Enalapril

PARADIGM-HF Trial (McMurray 2014): Gerandomiseerde gecontroleerde studie met behandeling met sacubitril/valsartan x enalapril bij 8.442 patiënten met HFrEF ($\leq 40\%$). Het evaluatiecriterium van de studie is een samengesteld criterium over ziekenhuisopname voor hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit.

De populatie met COPD werd uitgesloten van de studie.

4.6.2.2. Hartfalen met licht verminderde LVEF (HFmrEF) en bewaarde (HFpEF) en COPD

4.6.2.2.1. Dapagliflozine x Placebo

DELIVER Trial (Solomon 2022): Gerandomiseerde gecontroleerde studie met behandeling met dapagliflozine of placebo bij 6.263 patiënten met HFmrEF en HFpEF ($> 40\%$). Het evaluatiecriterium van de studie is een samengesteld criterium over een verslechtering van het hartfalen (ziekenhuisopname of ongepland bezoek voor hartfalen) of cardiovasculaire mortaliteit.

In de studie kwam de aanwezigheid van COPD voor in de medische voorgeschiedenis die door de onderzoeker werd gemeld. Ernstige longaandoeningen, waaronder COPD, waarvoor thuis zuurstof nodig was, chronisch gebruik van vernevelaars of corticotherapie, of een ziekenhuisopname in de 12 maanden voorafgaand aan de inclusie waarbij ademhalingsondersteuning nodig was, werden van het onderzoek uitgesloten.

Van de 6.263 patiënten in het onderzoek had slechts 11,1 % COPD.

Een *post-hoc* analyse door Butt et al. (Butt 2023) concludeerde dat dapagliflozine doeltreffend was bij de populatie met of zonder COPD.



4.6.2.2.2. ARNi

PARAGON Trial (Solomon 2019): Gerandomiseerde gecontroleerde studie met behandeling met sacubitril/valsartan x valsartan bij 4.822 patiënten met HFmrEF en HFpEF ($\geq 45\%$). Het evaluatiecriterium van de studie is een samengesteld criterium over ziekenhuisopname voor hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit.

De studie heeft geen verschil aangetoond tussen de 2 groepen. De analyse van de subgroep is in deze situatie niet relevant.

4.6.2.3. Advies van de expert: hartfalen en COPD

COPD komt voor bij ongeveer 20 % van de patiënten met hartfalen en verergert de symptomen en de prognose van de patiënten (McDonagh 2021).

COPD kan in de populatie met hartfalen echter worden overgediagnosticeerd. In een studie bij patiënten die werden opgenomen voor acuut gedecompenseerd hartfalen, werd bij aanvang van de opname (Iversen 2010) COPD gemeld bij 23 % van de patiënten. In dezelfde studie werden tijdens dezelfde ziekenhuisopname functionele ademhalingsproeven uitgevoerd, waarbij COPD bij slechts 9 % van de patiënten werd gediagnosticeerd. Om een functionele ademhalingsproef goed te kunnen interpreteren in deze populatie met hartfalen, moeten patiënten stabiel en euvolemisch zijn. Voor een betere interpretatie moet een functionele ademhalingsproef ten minste 3 maanden na een episode van congestie worden uitgevoerd om verwarring tussen COPD en longcongestie te voorkomen.

1. Welke specifieke aanpassing in de behandeling is nodig in deze populatie?

De behandeling met SGLT2i en ARNi mag in deze populatie niet worden aangepast.

Cardioselectieve β -blokkers zoals bisoprolol, metoprolol en nebivolol verdienen de voorkeur boven carvedilol bij de populatie met hartfalen en COPD/astma.

2. Welke specifieke opvolging is nodig in deze populatie?

Klinische monitoring door het optreden van een verergering van dyspneu en de aanwezigheid van piepende ademhaling. De diagnose COPD door uitvoering van een functionele ademhalingsproef moet pas na enige tijd na de episode van hartdecompensatie worden gesteld.

3. Welke specifieke alarmsymptomen zijn er in deze populatie?

Verslechtering van de ademhaling na introductie van β -blokkers.

De differentiaaldiagnose tussen acuut gedecompenseerd hartfalen en een COPD-opstoot kan moeilijk zijn en vereist aanvullende onderzoeken zoals een echografie van het hart.

4. Zijn er specifieke aanpassingen van de terugbetalingsvoorwaarden wenselijk voor deze populatie?

Nee.



4.6.3. Wat besluit de jury?

Welke specifieke aanpassing in de behandeling is nodig in deze populatie?

De jury besluit dat de aanbevolen behandeling voor hartfalen bij patiënten met COPD dezelfde is als bij andere patiënten, op voorwaarde dat er cardioselectieve β -blokkers (bisoprolol, metoprolol en nebivolol) worden gebruikt. *(Expert advies/Expert opinion, zwakke aanbeveling)*

β -agonisten kunnen ook worden gebruikt bij patiënten met hartfalen, mits monitoring op tachycardie. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

Welke specifieke opvolging is nodig in deze populatie?

Klinische monitoring door te waken over een verergering van dyspneu en de aanwezigheid van piepende ademhaling. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

De diagnose COPD aan de hand van functionele ademhalingsproeven moet met enige tussentijd (ten minste drie maanden) na de episode van hartdecompensatie worden gesteld. *(Expert advies/Expert opinion, zwakke aanbeveling)*

Welke specifieke alarmsymptomen zijn er in deze populatie?

Verslechtering van de ademhaling na introductie van β -blokkers. Hierbij moet in het bijzonder worden gelet op het optreden van bronchospasmen bij het nemen van de eerste dosis.

De differentiaaldiagnose tussen acuut gedecompenseerd hartfalen en een COPD-opstoot kan moeilijk zijn en aanvullende onderzoeken zoals een echocardiografie of de dosering van NT-ProBNP vereisen.

Zijn er specifieke aanpassingen van de terugbetalingsvoorwaarden wenselijk voor deze populatie?

De terugbetaling van de dosering van NT-ProBNP moet worden toegestaan.



4.7. Pulmonale hypertensie

4.7.1. Wat zegt de literatuurstudie? *(zie ook literatuurstudie: [samenvatting](#) (Engels)) (zie ook [video](#))*

Our search did not yield results corresponding to our inclusion criteria for the following comorbidities:

- Pulmonary hypertension
- Cachexia
- Sarcopenia

4.7.1.1. Additional safety information from other sources

Ook in dit hoofdstuk uit de literatuurstudie, weergegeven onder vraag 3 ([3.1.1.](#)) vindt de jury interessante informatie om op deze vragen te antwoorden; i.v.m. deze vraag vooral onder punt 5. *Drugs used in pulmonary hypertension.*

4.7.2. Wat zegt de expert? *(Roussoulières 2024) (vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#)) (zie ook [video](#))*

Antwoorden op de vragen voor de jury: Hartfalen en pulmonale hypertensie

Pulmonale hypertensie (PH) gaat vaak gepaard met hartfalen (PH geassocieerd met linkszijdige hartziekten-PT-LHD, bekend als PH groep 2) en is een marker voor de ernst van het hartfalen, onafhankelijk van de LVEF (Humbert 2023).

PH wordt gedefinieerd op basis van hemodynamische criteria door de uitvoering van een rechterhartcatheterisatie. PH geassocieerd met hartfalen wordt gedefinieerd als postcapillaire PH (PAPm > 20 mmHg en PAPO > = 15 mmHg). PH kan geïsoleerd zijn (IpcPH) als PVR ≤ 2WU of gecombineerd (CpcPH) als PVR > 2WU. De aanwezigheid van een hoge PVR verhoogt het risico op sterfte in geval van PH-LHD.

Aangezien PH een marker van ernst is, moeten alle behandelingen voor HFrEF, HFmrEF en HFpEF worden geïntroduceerd en geoptimaliseerd in maximaal getolereerde doses zoals bij de populatie met hartfalen zonder PH.

1. Welke specifieke aanpassing in de behandeling is nodig in deze populatie?

Er bestaat geen bijzondere aanpassing aangezien alle behandelingen voor HFrEF, HFmrEF en HFpEF moeten worden geïntroduceerd en geoptimaliseerd in maximaal getolereerde doses zoals bij de populatie met hartfalen zonder PH.

Er moet worden opgemerkt dat van alle behandelingen die worden gebruikt voor pulmonale arteriële hypertensie, behalve PH geassocieerd met linkszijdige hartziekten (groep 2), niet is aangetoond dat ze doeltreffend zijn bij hartfalen geassocieerd met PH en dat ze niet moeten worden gebruikt. Die geneesmiddelen zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van PH-LHD, met een risico op ernstige ongewenste effecten zoals vochtretentie (Humbert 2023) (Tabel 20).

2. Welke specifieke opvolging is nodig in deze populatie?

Patiënten met hartfalen en pulmonale hypertensie moeten nauwlettend door een team met expertise worden gevolgd vanwege een hoger risico op ziekenhuisopname en sterfte. Ze kunnen sneller evolueren naar gevorderd hartfalen.



Patiënten met significante PH (geassocieerd met rechtszijdig hartfalen; PVR > 5; gevorderd hartfalen en PH) moeten voor een gepersonaliseerde tenlasteneming worden doorverwezen naar een gespecialiseerd centrum voor PH.

3. Welke specifieke alarmsymptomen zijn er in deze populatie?

De aanwezigheid van PH in combinatie met hartfalen verhoogt het risico op rechtszijdig hartfalen, een marker voor een slechte prognose in de populatie met hartfalen. De aanwezigheid van significante PH in combinatie met rechterventrikelfalen beperkt geavanceerde therapeutische opties zoals de implantatie van linkszijdige circulatieassistentie en/of een harttransplantatie.

4. Zijn er specifieke aanpassingen van de terugbetalingsvoorwaarden wenselijk voor deze populatie?

Momenteel niet. Momenteel loopt er een gerandomiseerde gecontroleerde studie fase 2 (CADENCE-studie) (NCT0494546) naar het gebruik van sotatercept of placebo in een populatie met HFpEF met gecombineerde PH (CpcPH).

Tabel 20. Aanbevelingen voor pulmonale hypertensie geassocieerd met linkszijdige hartziekten

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In patients with LHD, optimizing treatment of the underlying condition is recommended before considering assessment of suspected PH ^{27,28}	I	A
RHC is recommended for suspected PH in patients with LHD, if it aids management decisions	I	C
RHC is recommended in patients with severe tricuspid regurgitation with or without LHD prior to surgical or interventional valve repair	I	C
For patients with LHD and suspected PH with features of a severe pre-capillary component and/or markers of RV dysfunction, referral to a PH centre for a complete diagnostic work-up is recommended ^{29,47,142}	I	C
In patients with LHD and CpcPH with a severe pre-capillary component (e.g. PVR >5 WU), an individualized approach to treatment is recommended	I	C
When patients with PH and multiple risk factors for LHD, who have a normal PAWP at rest but an abnormal response to exercise or fluid challenge, are treated with PAH drugs, close monitoring is recommended	I	C
In patients with PH at RHC, a borderline PAWP (13–15 mmHg) and features of HFpEF, additional testing with exercise or fluid challenge may be considered to uncover post-capillary PH ^{133,143}	IIb	C
Drugs approved for PAH are not recommended in PH-LHD ^{c 631,678,683,684,701,706}	III	A

© ESC/ERS 2022

Recommendations	GRADE		Class ^a	Level ^b
	Quality of evidence	Strength of recommendation		
No recommendation can be given for or against the use of PDE5is in patients with HFpEF and combined post- and pre-capillary PH	Low	None	–	–
The use of PDE5is in patients with HFpEF and isolated post-capillary PH is not recommended	Low	Conditional	III	C

© ESC/ERS 2022

Legende: CpcPH, combined post- and pre-capillary PH; ERA, endothelin receptor antagonist; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LHD, left heart disease; PAH, pulmonary arterial hypertension; PAWP, pulmonary arterial wedge pressure; PDE5is, phosphodiesterase 5 inhibitors; PH, pulmonary hypertension; PH-LHD, pulmonary hypertension associated with left heart disease; PVR, pulmonary vascular resistance; RHC, right heart catheterization; RV, right ventricular; WU, Wood units. Safety concerns have been identified when ERAs are used in patients with HF (HFpEF and HFrEF, with or without PH) and when sildenafil is used in patients with persistent PH after correction of valvular heart disease.



4.7.3. Wat besluit de jury?

Welke specifieke aanpassing in de behandeling is nodig in deze populatie?

Er zijn geen specifieke aanpassingen nodig aangezien alle behandelingen voor hartfalen moeten worden opgestart en upgetitreerd tot de maximaal getolereerde doses, zoals bij de populatie met hartfalen zonder pulmonale hypertensie.

Hartfalen is een contra-indicatie voor het gebruik van selexipag en treprostinil.

Het gebruik van fosfodiësterade type 5-inhibitoren (sildenafil, tadalafil, riociguat) is gecontra-indiceerd bij het gebruik van nitroderivaten.

Er moet worden opgemerkt dat behandelingen die worden gebruikt voor andere pulmonale arteriële hypertensie dan pulmonale hypertensie geassocieerd met linker hartziekte (groep 2), niet effectief zijn gebleken bij hartfalen geassocieerd met pulmonale hypertensie en niet moeten worden gebruikt. Deze geneesmiddelen zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale hypertensie met linker hartziekte, met een risico op ernstige ongewenste effecten zoals vochtretentie (Humbert 2023) (Tabel 20).

Tabel 20. Aanbevelingen voor pulmonale hypertensie geassocieerd met linker hartziekten

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In patients with LHD, optimizing treatment of the underlying condition is recommended before considering assessment of suspected PH ^{27,28}	I	A
RHC is recommended for suspected PH in patients with LHD, if it aids management decisions	I	C
RHC is recommended in patients with severe tricuspid regurgitation with or without LHD prior to surgical or interventional valve repair	I	C
For patients with LHD and suspected PH with features of a severe pre-capillary component and/or markers of RV dysfunction, referral to a PH centre for a complete diagnostic work-up is recommended ^{29,47,142}	I	C
In patients with LHD and CpcPH with a severe pre-capillary component (e.g. PVR >5 WU), an individualized approach to treatment is recommended	I	C
When patients with PH and multiple risk factors for LHD, who have a normal PAWP at rest but an abnormal response to exercise or fluid challenge, are treated with PAH drugs, close monitoring is recommended	I	C
In patients with PH at RHC, a borderline PAWP (13–15 mmHg) and features of HFpEF, additional testing with exercise or fluid challenge may be considered to uncover post-capillary PH ^{133,143}	IIb	C
Drugs approved for PAH are not recommended in PH-LHD ^{c 631,678,683,684,701,706}	III	A

© ESC/ERS 2022

Recommendations	GRADE		Class ^a	Level ^b
	Quality of evidence	Strength of recommendation		
No recommendation can be given for or against the use of PDE5is in patients with HFpEF and combined post- and pre-capillary PH	Low	None	–	–
The use of PDE5is in patients with HFpEF and isolated post-capillary PH is not recommended	Low	Conditional	III	C

© ESC/ERS 2022

Legende: CpcPH, combined post- and pre-capillary PH; ERA, endothelin receptor antagonist; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LHD, left heart disease; PAH, pulmonary arterial hypertension; PAWP, pulmonary arterial wedge pressure; PDE5is, phosphodiesterase 5 inhibitors; PH, pulmonary hypertension; PH-LHD, pulmonary hypertension associated with left heart disease; PVR, pulmonary vascular resistance; RHC, right heart catheterization; RV, right ventricular; WU, Wood units. Safety concerns have been identified when ERAs are used in patients with HF (HFpEF and HFrEF, with or without PH) and when sildenafil is used in patients with persistent PH after correction of valvular heart disease.



Welke specifieke opvolging is nodig in deze populatie?

Patiënten met hartfalen en pulmonale hypertensie moeten nauwlettend door een equipe met expertise worden gevolgd vanwege een hoger risico op ziekenhuisopname en sterfte. Ze kunnen sneller evolueren naar gevorderd hartfalen.

Welke specifieke alarmsymptomen zijn er in deze populatie?

Pulmonale hypertensie geassocieerd met hartfalen verhoogt het risico op rechter hartfalen, een indicator voor een slechte prognose in de populatie met hartfalen. Significante pulmonale hypertensie geassocieerd met rechterventrikelfalen beperkt de geavanceerde behandelingsopties zoals de implantatie van circulatieassistentie links en/of een harttransplantatie.

Zijn er specifieke aanpassingen van de terugbetalingsvoorwaarden wenselijk voor deze populatie?

Op dit moment niet.



Deel 5. Niet-farmacologische maatregelen en patiënten educatie

Juryvragen:

Niet-farmacologische maatregelen en patiënten educatie

- 1. Wat is de rol van voeding en beweging bij de behandeling van chronisch hartfalen?*
- 2. Wat is de rol van educatie die door elke gezondheidszorgbeoefenaar kan opgenomen worden?*
- 3. Wat is de rol van specifieke gezondheidszorgbeoefenaars (diëtisten, kinesisten, fysiotherapeuten, andere?)*
- 4. Wat is de rol van educatie bij de opvolging van chronisch hartfalen op lange termijn?*
- 5. Is er nood aan een specifieke terugbetaling van educatoren bij chronisch hartfalen?*
- 6. Is er nood aan een specifiek zorgtraject rond hartfalen of aan meer holistische trajecten voor chronische*





5.1. Wat is de rol van voeding en beweging bij de behandeling van chronisch hartfalen?

5.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werden over dit punt geen vragen gesteld aan de bibliografiegroep.

WOREL-richtlijn

VOCHTRESTRICTIE

Aanbeveling

Adviseer vochtrestrictie bij (*GPP*):

- bij overmatig gebruik;
- bij patiënten met ernstige klachten van hartfalen, vooral bij hyponatriëmie door overvulling.

Toelichting

Op pathofysiologische gronden is het in algemene zin raadzaam om overmatig vochtgebruik (meer dan 1,5 à 2 liter per dag) te vermijden. Vochtrestrictie gebeurt op maat van de patiënt en wordt bijgevolg met hem/haar besproken. Zo moet men bijvoorbeeld de afweging maken tussen de mogelijkheid van medicatiegebruik (diuretica) en de eventuele ongewenste effecten ervan en de beperkingen van vochtrestrictie (impact op de kwaliteit van leven).

Bij patiënten met ernstige klachten of hartfalen met verminderde ejectiefractie (HFrEF), vooral bij patiënten met multi-orgaanlijden (renaal en hyponatriëmie), heeft vochtrestrictie waarschijnlijk een voordeel, onder andere omdat het de klinische symptomen vermindert. Bij matige tot ernstige symptomen of hartfalen met bewaarde ejectiefractie (HFpEF) is het nodig om de voordelen goed af te wegen tegen de nadelen.

Bij aanbevelen van vochtrestrictie moet men tijdens warme of vochtige periodes, of in geval van braken/diarree de vochtinname verhogen om dehydratatie te vermijden, of er toch minstens attent op zijn.

ZOUTBEPERKING

Aanbeveling

Adviseer de patiënt om geen zout toe te voegen bij de maaltijdbereiding en de inname te beperken van producten die veel zout bevatten (*GPP*).

Toelichting

Een zoutarm dieet is een courante niet-medicamenteuze behandeling voor patiënten met hartfalen. Een zeer strenge zoutbeperking is echter heel moeilijk na te leven. Het kan bovendien de kwaliteit van leven verminderen en leiden tot een inadequate inname van macro- en micronutriënten. Het is vooral noodzakelijk om overmatige inname (>5 g/dag) en innamepieken te vermijden want die kunnen leiden tot plotselinge vochtretentie en de nood aan extra diuretica.

Adviseer patiënten om overmatige zoutinname te vermijden en raad hen bijvoorbeeld aan om:

- te koken zonder zout;
- zoutrijke producten te vermijden, zoals:
 - chips,



- gerookt of gezouten voedsel,
- brood,
- kaas,
- kant-en-klare producten,
- kruiden- en aromatische mengelingen.
- de etiketten van voedingswaren te bekijken bij aankoop;
- op te letten bij het gebruik van medicatie die zout bevat (bruistabletten, laxativa, enzovoort).

Raad patiënten af om:

- zout toe te voegen aan voeding;
- zoutvervangers te gebruiken aangezien zout wordt vervangen door kalium (*zie ook WOREL blz. Error! Bookmark not defined.*).

Het heeft geen voordelen om het gebruik van zout te strikt te beperken (<5 g per dag).

Adequate educatie omtrent zoutrestrictie is belangrijk. Verwijs patiënten met hartfalen indien nodig naar een diëtist voor algemeen advies m.b.t. zoutarme voeding:

- Hoe kan ik zoutbeperking aanpakken als ik al mijn hele leven zout gebruik of toevoeg?
- Wat zijn de alternatieven?
- Welke recepten?

LICHAAMSBEWEGING

Aanbevelingen

1. Stimuleer patiënten met hartfalen tot lichaamsbeweging binnen hun mogelijkheden (*GPP*).
2. Beveel aan alle patiënten met hartfalen lichaamsbeweging aan, ongeacht tot welke subgroep ze behoren (*GPP*).

Toelichting

Het gunstige effect van lichaamsbeweging bij patiënten met hartfalen is meermaals aangetoond. Over de ideale intensiteit en vorm zijn de meningen verdeeld. Voor voldoende rendement wordt een trainingsfrequentie van 2 à 3 keer per week gedurende 12 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 belangrijk om de lichaamsbeweging (en ADL-activiteiten) af te wisselen met rust (intervalinspanningen). Dat is comfortabeler voor de patiënt in vergelijking met langdurige inspanningen. Men kan minstens 150 minuten matige intensieve inspanning per week vooropstellen. Indien nodig, is het mogelijk om een gesuperviseerd trainingsprogramma (met een beweegcoach bijvoorbeeld) op te starten. Het is belangrijk om dat te doen in samenspraak met de patiënt en de voorkeur te geven aan lichaamsbeweging waaraan de patiënt zelf ook plezier heeft.

5.1.2. Wat zegt de expert? (Baldewijns 2024a) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#)) (zie ook [video](#))

5.1.2.1. Advies WOREL-richtlijn

De WOREL-richtlijn beveelt wat betreft voeding en beweging aan om zowel een vochtbeperking (1,5 L tot 2 L/dag) en een zoutbeperking (< 5 g/dag) te implementeren en met name zoutpieken te vermijden. (Smeets 2024b) Dit betekent dat hartfalenpatiënten zoutrijke producten zoals chips, bewerkt voedsel, kaas en aromaten best vermijden en dat ze geen zout mogen toevoegen aan hun eten. (Smeets 2024b)



Wat betreft lichaamsbeweging raadt de WOREL-richtlijn aan om alle patiënten met hartfalen te stimuleren tot lichaamsbeweging binnen hun mogelijkheden. (Smeets 2024b)

5.1.2.2. De rol van voeding in de behandeling van hartfalen

Het meest voorkomende voedingsadvies in het kader van behandeling van hartfalen is zowel een zout- als vochtbeperking. Zowel de WOREL-richtlijn als alle andere geraadpleegde literatuur haalt het gebrek aan wetenschappelijke consensus over deze adviezen aan. (Smeets 2024b, Mullens 2024, Chrysohoou 2022, Billingsley 2020, Driggin 2022)

Een strenge vocht- en zoutbeperking kan ervoor zorgen dat patiënten met hartfalen ook risico lopen op ondervoeding. Zoutarme diëten kunnen, onbedoeld, leiden tot een verminderde calorie-inname, een verminderde inname van andere voedingsstoffen en aanhoudende dorst. (Mullens 2024, Billingsley 2020) Het aantal hartfalenpatiënten dat lijdt aan ondervoeding wordt geschat tussen 15% en 90%. (Driggin 2022) Deze variabiliteit kan verklaard worden door de methode die gebruikt wordt om de nutritiestatus van een patiënt te bepalen. (Driggin 2022) Hartfalenpatiënten die ook lijden aan ondervoeding hebben een slechtere prognose dan hartfalenpatiënten met een gezond gewicht. (Kida 2023)

Daarnaast is er evidentie dat het volledige dieet van een hartfalenpatiënt een invloed kan hebben op zowel de preventie als de behandeling van hartfalen. (Billingsley 2020, Driggin 2022) De twee meest onderzochte diëten in het kader van hartfalen zijn het Mediterraan dieet en het “Dietary Approach to Stop Hypertention (DASH) dieet. (Billingsley 2020, Driggin 2022) Beide diëten zijn rijk aan fruit, groenten, volkoren graanproducten, ongezoeten noten, en vis. Ze vermijden verwerkte voeding en rood vlees. (Billingsley 2020, Driggin 2022) Er is onderzoek dat aantoont dat deze diëten een positieve invloed hebben op de symptomen, de functionele capaciteit, hospitalisatie en de mortaliteit bij hartfalen. (Driggin 2022) De geraadpleegde studies (Billingsley 2020, Driggin 2022) tonen aan dat een multidisciplinaire aanpak de beste benadering is om de complexiteit tussen voeding en hartfalen te benaderen. Meer onderzoek is nog nodig.

5.1.2.3. De rol van bewegen bij de behandeling van chronisch hartfalen

Zowel de WOREL-richtlijn als de geraadpleegde literatuur benadrukken sterk het belang van lichaamsbeweging bij de behandeling van chronisch hartfalen. (Smeets 2024b, Lindgren 2021) Er is immers een sterk verband tussen lichaamsbeweging, conditie en hartfalen. (Smeets 2024b, Lindgren 2021)

De WOREL-richtlijn beveelt aan om patiënten met chronisch hartfalen te stimuleren tot lichaamsbeweging binnen hun mogelijkheden. Daarnaast beveelt ze ook aan om alle patiënten met chronisch hartfalen aan te zetten tot beweging, ongeacht tot welke subgroep ze horen. (Smeets 2024b) De voordelen van beweging zijn immers relevant, zelfs bij minimale niveaus van lichaamsbeweging. (Smeets 2024b) Dit betekent dus ook dat beweging zinvol is voor patiënten die lijden aan HFpEF. Bij deze groep patiënten kan regelmatige lichaamsbeweging veel van hun symptomen tegengaan. (Lindgren 2021)

De beschikbare evidentie toont ook het belang aan van cardiale revalidatie voor HFpEF-patiënten. Patiënten-inbreng bij de WOREL-richtlijn geeft aan dat lichaamsbeweging onder individuele begeleiding van een opgeleide kinesist vaak waardevoller is dan cardiale revalidatie in groep. (Smeets



2024b) Zeker omdat er bij de opstart van deze revalidatie sterk rekening gehouden moet worden met de mogelijkheden van de individuele patiënt. (Smeets 2024b)

5.1.2.4. Advies over tegenstrijdigheden tussen bovenstaande gegevens en de praktijk

Op basis van deze gegevens aangehaald in dit document wijzen we graag op volgende tegenstrijdigheden in de praktijk.

In de punten 5.1.2.1., 5.1.2.2. en 5.1.2.3. wordt het belang van fysieke activiteit bij chronisch hartfalen aangetoond. Hieruit blijkt dat alle hartfalenpatiënten gebaat zijn bij cardiale revalidatie. Op dit ogenblik is het echter zo dat cardiale revalidatie voorbehouden is voor HFrEF-patiënten na ziekenhuisopname.

Wij adviseren net zoals de WOREL-richtlijn dat:

- De terugbetaling voor cardiale revalidatie niet beperkt wordt tot HFrEF-patiënten.
- De terugbetaling voor cardiale revalidatie niet meer gekoppeld is aan een ziekenhuisopname.
- Er terugbetaling komt voor cardiale revalidatie in de eigen buurt bij een opgeleide kinesist.

P.S. Daags na de consensusvergadering werd door een deelnemer via e-mail onderstaande vraag gesteld, die hij wegens tijdsgebrek niet had kunnen stellen op de consensusvergadering zelf: Waarop is de stelling gebaseerd dat cardiale revalidatie enkel voorbehouden is voor patiënten met HFrEF?

De jury kreeg van de expert volgend antwoord:

Revalidatie is inderdaad vergoedbaar voor patiënten met een 'cardiomyopathie met dysfunctie van de linker hartkamer'. Strikt genomen interpreteren de meeste specialisten dit als patiënten met HFrEF. Gezien de ongelijkheid die daar het gevolg van is, zijn er ook artsen die dit ruimer interpreteren en ook patiënten met HFpEF/HFmrEF includeren maar vanuit de ziekenhuizen binnen ons Lerend Netwerk wordt dit toch gezien als een barrière voor bredere inclusie van alle types hartfalen.

Nu is het zo dat in het Koninklijk Besluit 'verstrekkingen voor revalidatie van hartpatiënten' cardiale revalidatie vergoedbaar is voor patiënten met een 'cardiomyopathie met dysfunctie van de linker hartkamer' (wat dus ook patiënten met HFpEF omvat)

(https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/hartaandoeningen_KB19910110_bijlage.docx).

Na discussies met verschillende cardiale revalidatieartsen werd het mij duidelijk dat de interpretatie hiervan nogal verschilt van ziekenhuis tot ziekenhuis en dus ook de inclusie van patiënten met HFpEF in de cardiale revalidatie.

5.1.3. Wat besluit de jury?

5.1.3.1. Voeding

Vocht

Op basis van de WOREL-richtlijn en de toelichting van de expert besluit de jury dat een vochtbeperking enkel voordelig is in een acute setting waarbij de patiënt overvuld is (hyponatriëmie) en ontwaterd wordt. Bij afwezigheid van hyponatriëmie heeft een doorgedreven vochtbeperking geen voordelen. 'Drinken naar dorstgevoel'. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Zout

Betreffende zoutgebruik sluit de jury zich aan bij wat de WOREL-richtlijn beschrijft. Er is weinig evidentie met betrekking tot de invloed van zoutbeperking op de klinische parameters van chronisch hartfalen omdat de studies beperkt, zeer heterogeen en hun resultaten tegenstrijdig zijn. Bij patiënten



met hoge diureticanood lijkt een zout- en vochtbeperking aangewezen. Vanuit fysiologisch oogpunt helpt het vermijden van overmatige zoutinname, en in het bijzonder natriumpieken, om verstoringen in de waterhuishouding en de mogelijke nood aan bijkomende diuretica te voorkomen. *GPP*: Adviseer de patiënt om geen zout toe te voegen bij de maaltijdbereiding en de inname te beperken van producten die veel zout bevatten.

Een strenge vocht- en zoutbeperking kan ervoor zorgen dat patiënten met hartfalen ook risico lopen op ondervoeding. Zoutarme diëten kunnen, onbedoeld, leiden tot een verminderde calorie-inname en een verminderde inname van andere voedingsstoffen. Inzetten op individueel voedingsadvies, rekening houdend met de voedingstoestand en leeftijd van de patiënt, blijft prioriteit. Nadruk op levenskwaliteit.

Alcohol

Betreffende alcoholgebruik sluit de jury zich aan bij de WOREL-richtlijn. Deze luidt als volgt:

Alcoholgebruik is sowieso nefast. Indien het alcoholgebruik de oorzaak is van hartfalen moet deze absoluut worden gestopt. Licht tot matig alcoholgebruik lijkt niet nadelig te zijn; nochtans is het voor iedereen aanbevolen om het gebruik van alcohol te beperken. Er werd een aanbeveling geformuleerd voor het stopzetten van alcoholgebruik bij door alcohol veroorzaakt hartfalen (*GRADE C, sterke aanbeveling*).

5.1.3.2. Levensstijlaanpassingen

Op basis van de WOREL-richtlijn en de toelichting van de expert besluit de jury dat de patiënt baat kan hebben bij dieetaanpassingen o.a. in geval van overgewicht of obesitas. Overgewicht en obesitas gaan gepaard met een belangrijke cardiale belasting (toename van bloedvolume, hartvolume en verhoging van vullingsdrukken). Grote gezondheidswinst is al te behalen bij een gewichtsverlies van 5-10 kg of een afname van 10% van het afhankelijke gewicht.

De WOREL-richtlijn formuleerde een *GPP*: Motiveer de patiënt met hartfalen én overgewicht of obesitas om te vermageren.

Zoals de expert aanhaalde, hebben ook patiënten met een gezond gewicht en hartfalen baat bij levensstijlaanpassingen. De meest onderzochte diëten zijn het DASH- en het Mediterraan dieet. Beide diëten zijn rijk aan fruit, groenten, volkoren graanproducten, ongezouten noten, en vis. Ze vermijden verwerkte voeding en rood vlees. Voor de implementatie van deze voedingsadviezen verwijst de jury naar de rol van de diëtist(e).

5.1.3.3. Lichaamsbeweging

Lichaamsbeweging speelt een centrale rol in de behandeling van patiënten met chronisch hartfalen. Lichaamsbeweging helpt hart- en ademhalingssymptomen te verminderen, de lichamelijke conditie te verbeteren en de levenskwaliteit van patiënten te verhogen.

Lichaamsbeweging moet worden aanbevolen aan alle patiënten, ongeacht de subgroep waartoe ze behoren. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Het is belangrijk om de patiënt persoonlijke begeleiding te bieden, of dit nu in een hartrevalidatiecentrum is of in individuele zittingen, omdat activiteiten onder begeleiding van een kinesitherapeut - gepersonaliseerd en dus aangepast aan de mogelijkheden van de patiënt - beter zijn dan lichaamsbeweging in een heterogene groep. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)



De jury volgt het advies van de expert over de terugbetaling van cardiale revalidatie: *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

- De terugbetaling voor cardiale revalidatie niet beperkt wordt tot HFrEF-patiënten.
- De terugbetaling voor cardiale revalidatie niet meer gekoppeld is aan een ziekenhuisopname.
- Er terugbetaling komt voor cardiale revalidatie in de eigen buurt bij een opgeleide kinesist. Het kan interessant zijn om de bijzondere bekwaamheid in cardiologie te vragen voor de terugbetaling van kinesitherapie.

In verband met 'De terugbetaling voor cardiale revalidatie niet beperkt wordt tot HFrEF-patiënten', stelt de jury vast dat er verwarring bestaat over de interpretatie van 'cardiomyopathie met dysfunctie van de linker hartkamer' uit **het Koninklijk Besluit 'verstrekkingen voor revalidatie van hartpatiënten'** (https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/hartaandoeningen_KB19910110_bijlage.docx).

"De verstrekkingen 771201, 771212 - 771223 zijn slechts vergoedbaar na één der navolgende cardiale pathologieën die een ziekenhuisopname heeft verantwoord:

....

7° cardiomyopathie met dysfunctie van de linker hartkamer."

Hierin staat duidelijk dat cardiale revalidatie, na een ziekenhuisopname, vergoedbaar is voor patiënten met een '**cardiomyopathie met dysfunctie van de linker hartkamer**' (wat dus ook patiënten met HFpEF omvat).

De interpretatie hiervan verschilt blijkbaar van ziekenhuis tot ziekenhuis en dus ook de inclusie van patiënten met HFpEF in de cardiale revalidatie.

De jury wil aandringen op een duidelijke informatie van alle betrokkenen en een uniforme interpretatie.



5.2. Wat is de rol van educatie die door elke gezondheidszorgbeoefenaar kan opgenomen worden?

5.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werden over dit punt geen vragen gesteld aan de bibliografiegroep.

WOREL-richtlijn

EDUCATIE

Aanbevelingen

- Ondersteun de patiënt met chronisch hartfalen adequaat om de behandeling en de zelfzorg, en indien mogelijk zelfmanagement, te faciliteren en zorg voor voldoende patiënteneducatie (GPP).
- Patiënteneducatie moet op maat gebeuren van de individuele noden en voorkeuren van elke patiënt (GPP).
- Bespreek volgende onderwerpen/aspecten (niet exhaustief) betreffende chronisch hartfalen als onderdeel van een adequate patiënteneducatie (GPP):
 - etiologie, pathofysiologie, prognose van chronisch hartfalen, inclusief eventueel vroegtijdige zorgplanning, etc.;
 - Niet-medicamenteuze beleid;
 - Medicamenteuze beleid.
- Verwijs de patiënt indien nodig naar andere zorgverleners (bijvoorbeeld apotheker, hartfalenverpleegkundige, kinesitherapeut, psycholoog, hartfaleneducator enz.) als onderdeel van de multidisciplinaire educatie en ondersteuning met betrekking tot de verschillende aspecten van chronisch hartfalen (GPP).

Toelichting

Slechte uitkomsten bij patiënten met hartfalen zijn vaak geassocieerd met slechte zelfzorg en minder gezondheidskennis en -vaardigheden. Bijgevolg is multidisciplinaire educatie van patiënten en hun mantelzorger(s) een essentieel aspect van goede zorg voor patiënten met chronisch hartfalen en van de zorg in het algemeen. Educatie moet focussen op de algemene aspecten van de aandoening van de patiënt, maar ook op specifieke (niet)-medicamenteuze interventies. Zet ook in op specifieke educatie van de mantelzorger aangezien een positief betrokken mantelzorger een groot verschil kan maken op vlak van motivatie en therapietrouw.

Kaart zeker 3 belangrijke topics aan: de aandoening op zich (etiologie, pathofysiologie, prognose, inclusief vroegtijdige zorgplanning etc.), het niet-medicamenteuze en het medicamenteuze beleid.

5.2.2. Wat zegt de expert? (Baldewijns 2024a) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#)) (zie ook [video](#))

5.2.2.1. Advies WOREL-richtlijn

In de WOREL-richtlijn staat volgende aanbeveling over educatie: (Smeets 2024b)

- Ondersteun de patiënt met chronisch hartfalen adequaat om de behandeling en de zelfzorg, en indien mogelijk zelfmanagement, te faciliteren en zorg voor voldoende patiënteneducatie.

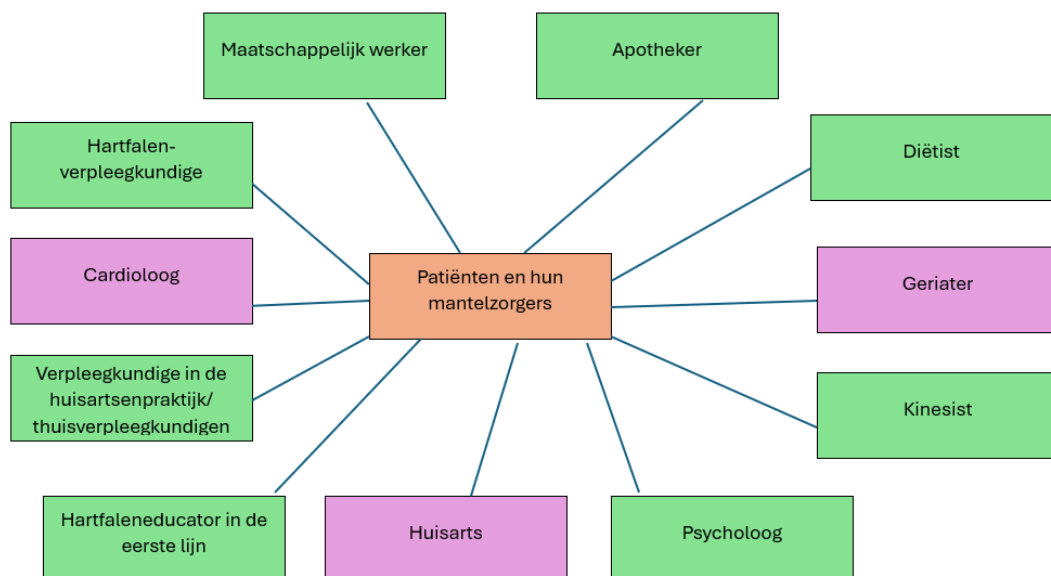


- Patiënteneducatie moet op maat gebeuren van de individuele noden en voorkeuren van elke patiënt.
- Bespreek volgende onderwerpen/aspecten (niet exhaustief) betreffende chronische hartfalen als onderdeel van een adequate patiënteneducatie
 - o Etiologie, pathofysiologie, prognose van chronische hartfalen, inclusief eventueel vroegtijdige zorgplanning
 - o Niet-medicamenteuze beleid
 - o Medicamenteuze beleid.
- Verwijs de patiënt indien nodig naar andere zorgverleners (bijvoorbeeld apotheker, hartfalenverpleegkundige, kinesitherapeut, psycholoog, hartfaleneducator, enz.) als onderdeel van de multidisciplinaire educatie en ondersteuning met betrekking tot de verschillende aspecten van chronisch hartfalen.

Daarnaast wordt in de WOREL-richtlijn gesteld dat multidisciplinaire educatie van patiënten met chronisch hartfalen en mantelzorgers essentieel is voor goede zorg voor patiënten met chronisch hartfalen en de zorg in het algemeen. (Smeets 2024b) Deze educatie moet zich focussen op de algemene aspecten van het hartfalen van de patiënt maar ook op specifieke niet-medicamenteuze interventies zoals voeding, beweging, roken, ... (Smeets 2024b)

Figuur 16 geeft het multidisciplinair zorgteam weer incl. de hartfalenpatiënt en zijn mantelzorgers. Elk lid van dit team heeft zijn eigen rol in het kader van patiënteneducatie. We overlopen kort:

Figuur 16. Multidisciplinair team



Legende: paars = alle artsen, groen = alle andere professionele zorgverleners die in contact kunnen komen met de patiënt met chronisch hartfalen en zijn mantelzorgers



5.2.2.2. Advies over de educatierol die door de verschillende zorgverleners kan opgenomen worden

Hieronder bespreken we kort voor elke zorgverlener welke de educatierol is die zij kunnen opnemen.

1. Cardioloog

De cardiologen kan de chronische hartfalenpatiënt educeren over de etiologie, pathofysiologie en de prognose van chronisch hartfalen. Zij kunnen hierbij ook palliatieve zorg en vroegtijdige zorgplanning bespreken. Daarnaast kan de cardioloog de chronische hartfalenpatiënt ook educeren over het medicamenteuze en het niet-medicamenteuze beleid. Voor verdere educatie kan de cardioloog naar de hartfalenverpleegkundige verwijzen.

2. De gespecialiseerde hartfalenverpleegkundige

De hartfalenverpleegkundigen educeren de chronisch hartfalenpatiënt op de afdeling of tijdens de consultatie. Zij herhalen de educatie gegeven door de cardioloog en vult aan, verduidelijken of bespreken topics die nog niet aanbod gekomen zijn tijdens het consult met de cardioloog. Ze hebben hierbij oog voor de noden van de hartfalenpatiënt en passen educatie aan aan het opleidingsniveau en de gezondheidsvaardigheden van de patiënt met chronisch hartfalen.

3. De geriater

Net zoals de cardioloog kan de geriater de hartfalenpatiënt educeren over zijn aandoening, de voorgeschreven behandeling, de prognose en de nodige levensstijlveranderingen. Het is belangrijk dat de cardioloog en geriater de educatie goed met elkaar afstemmen. Waar de geriater patiënten met hartfalen eerder holistisch benadert, zeker bij comorbiditeiten, zal een cardioloog zich eerder focussen op het hartfalen zelf.

4. Huisarts

De huisarts kan de hartfalenpatiënt informeren over de etiologie, pathofysiologie en de prognose van chronisch hartfalen. Hierbij kan ook palliatieve zorg en vroegtijdige zorgplanning besproken worden. Daarnaast kan de huisarts de hartfalenpatiënt ook educeren over het medicamenteuze en het niet-medicamenteuze beleid. Voor verdere educatie kan de huisarts de patiënt naar de hartfaleneducator in de 1^e lijn of naar de getrainde verpleegkundige in de huisartsenpraktijk verwijzen.

5. De hartfaleneducator in de 1^e lijn

De hartfaleneducator in de 1^e lijn is een opgeleide eerstelijnsverpleegkundige die doelgerichte patiënteneducatie geeft aan de chronische hartfalenpatiënt. De hartfaleneducator in de 1^e lijn staat hiervoor in contact met de hartfalenverpleegkundige in het behandelende ziekenhuis van de chronische hartfalenpatiënt en herhaalt de educatie die door de hartfalenverpleegkundige gegeven is. Daarnaast ondersteunt deze educator de hartfalenpatiënt in zijn zelfmanagement. De educator heeft hierbij oog voor de noden van de chronische hartfalenpatiënt en past de educatie aan aan het opleidingsniveau en de gezondheidsvaardigheden van de chronische hartfalenpatiënt.

6. Verpleegkundigen in de huisartsenpraktijk/thuisverpleegkundigen

Zowel de verpleegkundige in de huisartsenpraktijk als thuisverpleegkundigen kunnen hartfalenpatiënten informeren en educeren over hun aandoening. Bij voorkeur hebben deze verpleegkundigen ook de opleiding hartfaleneducator in de 1^e lijn of de bijscholing hartfalen voor verpleegkundigen in de huisartsenpraktijk gevolgd.

7. De apotheker

Chronische hartfalenpatiënten nemen vaak meer dan één geneesmiddel. De huisapotheker van de hartfalenpatiënt is dan ook het beste geplaatst om de patiënt te informeren en educeren over de



voorschreven medicatie, veel voorkomende neveneffecten, en medicatie die deze patiënten niet mogen nemen.

8. De diëtist

Gezien de rol van voeding bij de behandeling van hartfalen en de verschillende adviezen hierover is educatie door de diëtist aangewezen om de therapietrouw van de hartfalenpatiënt te verhogen. De diëtist leert de hartfalenpatiënt welke voedingsmiddelen wel of niet geschikt zijn in het voorgeschreven dieet, hoe de hartfalenpatiënt de etiketten kan interpreteren, enz.

9. De Kinesist

Fysieke activiteit is een belangrijke pijler in de behandeling van hartfalen. Het is aan de kinesist om de hartfalenpatiënt te educeren over het belang van deze lichaamsbeweging. Daarnaast kan de kinesist de hartfalenpatiënt ook tips geven hoe gemakkelijk fysieke activiteit te integreren in het dagelijks leven.

10. Psycholoog/psychotherapeut

De psycholoog kan educatie geven over de emotionele impact van de diagnose hartfalen op de hartfalenpatiënt en de beperkingen die dit met zich meebrengt. De psycholoog focust zich hierbij op de individuele situatie van de patiënt en benadrukt in deze educatie dat alles wat de patiënt voelt normaal is.

11. Maatschappelijk werker

De maatschappelijk werker kan de chronische hartfalenpatiënt educeren over zijn rechten en de mogelijkheden voor ondersteuning.

5.2.2.3. Advies over tegenstrijdigheden tussen bovenstaande gegevens en de praktijk

Op basis van deze gegevens aangehaald in dit document wijzen we graag op volgende tegenstrijdigheden in de praktijk.

In de punten 5.2.2.1. en 5.2.2.2. wordt de rol van educatie die door elke zorgverlener opgenomen kan worden besproken. Het is echter zo dat gestructureerde educatie op dit ogenblik geen deel uitmaakt van de zorg. Niet in de 1^e lijn maar ook niet in de 2^e lijn.

Wij adviseren dat: Niet-farmacologische interventies erkent worden als onderdeel van de behandeling van hartfalen.

5.2.3. Wat besluit de jury?

Multidisciplinaire educatie van patiënten met chronisch hartfalen en mantelzorgers is essentieel voor goede zorg voor patiënten met chronisch hartfalen en de zorg in het algemeen. Deze educatie moet zich focussen op de algemene aspecten van het hartfalen van de patiënt maar ook op specifieke niet-medicamenteuze interventies zoals voeding verbeteren, lichaamsbeweging optimaliseren, stoppen met roken, ... (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Educatie moet op maat gebeuren van de individuele noden en voorkeuren van elke patiënt. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Een consistente en repetitieve communicatie tussen zorgverleners is essentieel om de boodschappen van andere zorgverleners te versterken (informatie over de ziekte, waarschuwingssymptomen, hygiëne- en voedingsmaatregelen). (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)



De jury volgt de expert over de rol van verschillende zorgverleners in de educatie van de patiënt. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

De eerstelijnsdisciplines zoals de behandelend arts, de verpleegkundige, de kinesitherapeut en de apotheker zijn in het bijzonder betrokken bij de follow-up van de patiënt en spelen een belangrijke rol in de follow-up van de educatie van de patiënt. De jury wil echter de rol die kinesitherapeuten en apothekers kunnen spelen in de educatie van patiënten met hartfalen, aanvullen.

Kinesithérapie: Educatie in het controleren van inspanningsparameters en integratie in het dagelijkse leven

Apotheker:

- Educatie over de rol van geneesmiddelen
- Educatie over het belang van therapietrouw
- Educatie over het goede gebruik van geneesmiddelen (dosering, aanpassing van de dosering (diuretica, titratie), tijdstip van inname, mogelijke ongewenste effecten, advies over het voorkomen en/of omgaan met ongewenste effecten, gecontra-indiceerde geneesmiddelen)

Het is de verantwoordelijkheid van elke discipline om deze educatie samen met de patiënt opnieuw te evalueren om te controleren of de patiënt alles begrijpt en indien nodig door te verwijzen naar de juiste discipline. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

De jury volgt de aanbeveling van de expert dat niet-farmacologische interventies moeten worden erkend als integraal onderdeel van de behandeling van hartfalen. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Er is echter een referentiepersoon nodig voor de coördinatie van de verschillende betrokken partijen. De jury denkt aan een systeem dat vergelijkbaar is met het overeenkomstensysteem in de diabetologie.



5.3. Wat is de rol van specifieke gezondheidszorgbeoefenaars (diëtisten, kinesisten, fysiotherapeuten, andere)?

5.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werden over dit punt geen vragen gesteld aan de bibliografiegroep.

WOREL-richtlijn

Aanbevelingen

1. Includeer de patiënt met chronisch hartfalen, zeker diegenen met herhaaldelijke ziekenhuisopnames voor HFrEF, in een gestructureerd zorgprogramma (*GPP*).
2. Als er vanuit het ziekenhuis een gestructureerd patiëntgericht plan rond opvolging en uptitratie van medicatie wordt meegegeven, volg dit op (*GPP*).
3. Bij een ontslag van een patiënt na een hospitalisatie voor hartfalen, moet de huisarts een consultatie of huisbezoek inplannen na 7 à 10 dagen (*GPP*).

Toelichting

Inclusie in een gestructureerd zorgprogramma

Hartfalenzorgprogramma's reduceren het risico op herhospitalisaties voor hartfalen en overlijdens. Het doel van een zorgprogramma is om patiënten optimaal te begeleiden in alle aspecten van de zorg: van een adequate diagnose, het instellen van de juiste behandeling, adequate educatie van patiënten tot de optimale opvolging. Deze zorg wordt het best geleverd door een multidisciplinair team met als mogelijke leden: cardiologen en gespecialiseerde hartfalenverpleegkundigen, huisartsen, apothekers, kinesitherapeuten, eerstelijnsverpleegkundigen, psychologen, diëtisten.

5.3.2. Wat zegt de expert? (Baldewijns 2024a) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#)) (zie ook [video](#))

5.3.2.1. Advies WOREL-richtlijn

De WOREL-richtlijn bespreekt welke multidisciplinaire zorg aanbevolen is bij patiënten met chronisch hartfalen. De aanbevelingen in deze richtlijn focussen zich op de organisatie van multidisciplinaire zorg:

- Inclusie van patiënten met chronisch hartfalen in een gestructureerd zorgprogramma.
- Het opstellen van een gestructureerd, patiëntgericht plan rond opvolging en uptitratie van medicatie en dit meegeven aan de patiënt.
- 7 à 10 dagen na ontslag voor een hospitalisatie voor hartfalen een consultatie bij de huisarts. (Smeets 2024b)

Volgens deze richtlijn maken verschillende zorgverleners deel uit van het multidisciplinaire team: cardiologen, gespecialiseerde hartfalenverpleegkundigen, huisartsen, apothekers, kinesitherapeuten, eerstelijnsverpleegkundigen, psychologen en diëtisten. (Smeets 2024b)



5.3.2.2. De rol van specifieke gezondheidszorgbeoefenaars binnen het multidisciplinaire team

1. De rol van de cardioloog in het multidisciplinaire team

De cardioloog stelt de diagnose, initieert de behandeling en volgt de chronische hartfalenpatiënt op. Daarnaast kan de opvolging door een cardioloog ook zorgen voor laagdrempelige toegang tot zorg bij decompensatie. Daarnaast optimaliseert de cardioloog het management van de aandoening. Ook vroegtijdige zorgplanning en palliatieve zorg zijn topics die bij diagnose besproken moeten worden door de cardioloog. Tenslotte voorzien zij ook educatie over de aandoening en de behandeling. Voor niet-medicamenteuze educatie verwijzen ze door naar de gespecialiseerde hartfalenverpleegkundige.

2. De rol van de gespecialiseerde hartfalenverpleegkundige in het multidisciplinaire team

Patiënteneducatie en zelfmanagementondersteuning behoren tot de kerntaak van hartfalenverpleegkundigen. Zij ondersteunen chronische hartfalenpatiënten in hun zelfzorg en zelfmanagement. Zij zijn ook vlot bereikbaar bij vragen van zowel de chronische hartfalenpatiënt, mantelzorgers, de huisarts, de hartfaleneducator en de verpleegkundige in de huisartsenpraktijk. Daarnaast kunnen ze verpleegkundigen van andere diensten opleiden, telemonitoring via devices opvolgen en de cardioloog ondersteunen tijdens de consultaties. Zo is het in sommige ziekenhuizen mogelijk dat zij onder toezicht van de cardioloog kleine aanpassingen doen aan de medicatie of cardiale echo's uitvoeren.

3. De rol van de geriater in het multidisciplinaire team.

Omdat chronische hartfalenpatiënten vaak ouder zijn is de kans groot dat ze ook voor hun hartfalen opgevolgd worden door een geriater in plaats van een cardioloog. De geriater kijkt meer holistisch naar de chronische hartfalenpatiënt en houdt ook rekening met de aanwezige comorbiditeiten. De geriater zal ook vroegtijdige zorgplanning en palliatieve zorg bespreken met de chronische hartfalenzorg.

4. De rol van de huisarts in het multidisciplinaire team

De huisarts heeft een belangrijke rol in het opvolgen en begeleiden van patiënten met chronisch hartfalen. De huisarts heeft een coördinerende rol omdat deze het overzicht heeft over alle comorbiditeiten en specialismen die de chronische hartfalenpatiënt opvolgen. Daarnaast voorziet de huisarts laagdrempelige toegang tot zorg bij decompensatie en volgt de chronische hartfalenpatiënt op na ontslag uit het ziekenhuis. De huisarts kan de medicatie uptitreren tot de maximaal verdragen dosis en de chronische hartfalenpatiënt verwijzen naar een hartfaleneducator in de 1^e lijn. Tenslotte kan de huisarts ook vroegtijdige zorgplanning en palliatieve zorg bespreken met de chronische hartfalenpatiënt en familie.

5. De rol van de hartfaleneducator in de 1^e lijn in het multidisciplinaire team

De hartfaleneducator in de 1^e lijn is een opgeleide eerstelijnsverpleegkundige die chronische hartfalenpatiënten educeert en ondersteunt in hun zelfzorg en zelfmanagement. Daarnaast kunnen het gewicht en het flexibel diureticabeleid opvolgen. De hartfaleneducator in de 1^e lijn kan ook de andere symptomen en signalen van hartfalen opvolgen en tijdig de alarmtekens van verergerend hartfalen detecteren en communiceren met de huisarts om een hospitalisatie te vermijden.

6. De rol van de verpleegkundige in de huisartsenpraktijk/de thuisverpleegkundige in het multidisciplinaire team

Eerstelijnsverpleegkundigen zijn heel goed geplaatst om de opvolging en begeleiding van chronische hartfalenpatiënten op zich te nemen. Thuisverpleegkundigen komen bij de chronische hartfalenpatiënt thuis en hebben dus een goed zicht op de sociale situatie. Daarnaast durven patiënten ook meer te vertellen tegen verpleegkundigen dan tegen hun arts. Hierdoor zijn ze in staat om adequaat in te spelen op specifieke noden en problemen en vormen ze zo een brug tussen huisarts en patiënt. Tenslotte zijn



thuisverpleegkundigen ook het beste geplaatst om het gewicht en de andere parameters zoals bloeddruk en pols te monitoren.

De verpleegkundige in de huisartsenpraktijk staat in nauw overleg met de huisartsen in de praktijk. Deze verpleegkundigen kunnen zowel de educatie, zelfzorg en zelfmanagement ondersteuning opnemen. Hiernaast kunnen ze ook het gewicht en het flexibel diureticabeleid opvolgen en de nauwe opvolging na ontslag uit het ziekenhuis voor hartfalen.

7. De rol van de apotheker in het multidisciplinaire team

Naast educatie over de voorgeschreven medicatie is de huisapotheker goed geplaatst om uitgebreide farmaceutische zorg te voorzien. Hieronder begrijpen we inzicht in ongewenste interacties tussen hartfalenmedicatie en andere voorgeschreven medicatie of vrij te verkrijgen medicatie. Daarnaast zijn bepaalde vrij te verkrijgen geneesmiddelen ongeschikt voor patiënten met hartfalen. De huisapotheek kan hier de chronische hartfalenpatiënt ook over informeren en hierop attenderen. Het GGG medicatie-nazicht stelt de huisapotheker in staat om de medicatie van de chronisch hartfalenpatiënt te overlopen en het geneesmiddelengebruik en de gezondheidsuitkomsten te optimaliseren.

8. De rol van de diëtist in het multidisciplinair team

Diëtisten geven dieetadvies. Daarnaast ondersteunen en begeleiden zij chronische hartfalenpatiënten bij het implementeren van de voorgestelde dieetadviezen. Verder kunnen zij chronische hartfalenpatiënten ondersteunen als er gewichtsverlies of -toename nodig is of bij het zoeken van geschikte alternatieven.

9. De rol van de kinesist in het multidisciplinaire team

De kinesist is het beste geplaatst om cardiale revalidatie te voorzien om chronische hartfalenpatiënten te begeleiden naar meer fysieke activiteit. De kinesist is opgeleid om een cardiaal revalidatieprogramma op maat van de chronische hartfalenpatiënt op te stellen, de chronisch hartfalenpatiënt te leren hoe de oefeningen correct uit te voeren en de patiënt te ondersteunen bij de implementatie in het dagelijks leven.

10. De rol van de psycholoog/psychotherapeut in het multidisciplinaire team

Naast educatie over de emotionele impact van hartfalen heeft de psycholoog ook een rol te spelen in het ondersteunen van de patiënt bij het omgaan met en het verwerken van de diagnose en de beperkingen die hiermee gepaard gaan.

11. De rol van de maatschappelijk werker in het multidisciplinaire team

De maatschappelijk werker voorziet praktische ondersteuning voor de chronische hartfalenpatiënt. Zo helpt de maatschappelijk werker om thuiszorg, thuisverpleging, warme maaltijden, enz. te voorzien. Daarnaast heeft de maatschappelijk werker een grondige kennis over tegemoetkomingen, en de rechten van de patiënt.

Op dit ogenblik bestaat het multidisciplinaire team rond hartfalen vaak uit de cardioloog en de hartfalenverpleegkundige. Er is gebrekkige communicatie vanuit de 2^e lijn naar de 1^e lijn, niet-farmacologische behandelingen worden niet verdergezet.

Daarnaast kennen andere eerstelijnszorgverleners zoals de huisapotheker en de thuisverpleegkundige de diagnose van de patiënt niet. Dit maakt dat zij 'blind' varen waardoor adequate reacties op potentiële problemen en goede patiënteneducatie niet kunnen plaatsvinden.

Wij adviseren dat er ingezet wordt op naadloze communicatie tussen alle zorgverleners in het multidisciplinaire team.



5.3.3. Wat besluit de jury?

De jury volgt het advies van de expert over de rollen die door de verschillende zorgverleners worden opgenomen. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

De jury voegt eraan toe dat kinesitherapeuten en thuisverpleegkundigen door hun frequente contact met patiënten een bevoorrechte rol spelen in de follow-up van symptomen en het voorkomen van complicaties.

De jury voegt er ook aan toe dat apothekers gemakkelijk toegankelijke zorgverleners zijn die het vertrouwen van hun patiënten genieten. Zij spelen daarom in het multidisciplinaire team een essentiële rol in de begeleiding van patiënten met hartfalen. De functie van huisapotheker is vooral belangrijk voor deze chronische patiënten die meerdere geneesmiddelen nemen. Hij is de contactpersoon voor de medicatie van de patiënt. De huisapotheker volgt zijn patiënt en begeleidt hem in het goede gebruik van zijn geneesmiddelen.

De rollen die de apotheker kan spelen in de educatie van de patiënt met hartfalen, zijn de volgende:

1. **Huisapotheker:** Het medicatieschema van de patiënt opstellen en bijhouden (vooral na een ziekenhuisopname), het ter beschikking stellen en uitleggen aan de patiënt, en het ter beschikking stellen aan het zorgteam. De medicatie van de patiënt nakijken.
2. **Preventie van interacties:** Controleren van interacties tussen voorgeschreven geneesmiddelen en andere behandelingen, waaronder geneesmiddelen zonder voorschrift en andere gezondheidsproducten of voedingsmiddelen.
3. **Goed gebruik van geneesmiddelen:** De patiënt informeren over het goede gebruik van geneesmiddelen en controleren of de geneesmiddelen goed worden gebruikt (dosering, aanpassing van de dosering (diuretica, titratie), tijdstip van inname, mogelijke ongewenste effecten, advies over het voorkomen en/of omgaan met ongewenste effecten).
4. **Therapeutische educatie:** Patiënten informeren over de rol van geneesmiddelen en het belang van goede therapietrouw. Boodschappen van andere zorgverleners versterken (informatie over de ziekte, waarschuwingssymptomen, hygiëne- en voedingsmaatregelen).
5. **Follow-up van de therapietrouw:** De therapietrouw controleren aan de hand van afleveringsgegevens en bij de patiënt. De patiënt motiveren om zijn behandeling goed te volgen en reageren wanneer de patiënt zijn geneesmiddelen te laat of helemaal niet komt ophalen. De moeilijkheden om de geneesmiddelen dagelijks in te nemen bespreken en oplossingen zoeken met de patiënt.
6. **Informatie over en toezicht op te vermijden geneesmiddelen:** NSAID's, galenische vormen die veel zout bevatten. Alternatieven voorstellen.
7. **Sensibilisering rond vaccineren en vaccinatie:** Patiënten sensibiliseren over het belang van vaccinatie tegen griep, COVID-19 en pneumokokken. Patiënten vaccineren.
8. **Vaststellen van moeilijkheden bij het innemen van geneesmiddelen** (identificatie, lezen van informatie, slik- of hanteringsproblemen). Alternatieven voorstellen.
9. **Verwijzing naar andere zorgverleners**

Opdat iedereen zijn rol ten volle kan opnemen, is een goede samenwerking en communicatie tussen de verschillende zorgverleners essentieel. Dit betekent dat er performante technische middelen beschikbaar moeten worden gesteld om vlotte communicatie tussen de verschillende zorgverleners mogelijk te maken.



5.4. Wat is de rol van educatie bij de opvolging van chronisch hartfalen op lange termijn?

5.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werden over dit punt geen vragen gesteld aan de bibliografiegroep.

WOREL-richtlijn

Zie vraag 5.2.

5.4.2. Wat zegt de expert? (Baldewijns 2024a) *(volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#)) (zie ook [video](#))*

5.4.2.1. Advies WOREL-richtlijn

Zoals reeds besproken in juryvraag 2 bespreekt de WOREL-richtlijn dat patiënteneducatie nodig is om de chronisch hartfalenpatiënt te ondersteunen in zijn zelfzorg en zelfmanagement. (Smeets 2024b) Hierbij is het belangrijk dat er rekening gehouden wordt met de individuele noden en voorkeuren van patiënten. (Smeets 2024b)

5.4.2.2. Advies over de rol van educatie bij de opvolging van chronisch hartfalen

Adequate patiënteneducatie met nadruk op zelfzorg en zelfmanagement is een essentieel onderdeel van effectieve hartfalenzorgprogramma's. (McDonagh 2021) Het is immers zo dat goede zelfzorg geassocieerd is met een betere levenskwaliteit, een lager risico op mortaliteit en heropname en lagere ziektelast. Dit betekent ook dat een goede zelfzorg even belangrijk is als de medicamenteuze behandeling. (Smeets 2024b, McDonagh 2021)

Goede patiënteneducatie houdt rekening met het opleidingsniveau en het niveau van gezondheidsvaardigheden van de chronische hartfalenpatiënt. Daarnaast maakt goede patiënteneducatie gebruik van activerende technieken die zowel de chronische hartfalenpatiënt als zijn mantelzorgers actief betrekken in de educatie. Dit houdt ook in dat een zuivere kennisoverdracht van zorgverlener naar patiënt en/of mantelzorgers onvoldoende is om het gewenste zelfzorggedrag en het gewenste zelfmanagement te bekomen. (Smeets 2024b, McDonagh 2021, Baldewijns 2024b)

5.4.2.3. Advies over tegenstrijdigheden tussen bovenstaande gegevens en de praktijk

In de punten 5.4.2.1. en 5.4.2.2. bespreken wij het belang van activerende educatie die aangepast is aan het opleidingsniveau en de gezondheidsvaardigheden van chronische hartfalenpatiënten en hun mantelzorgers. Op dit ogenblik is patiënteneducatie geen structureel deel in de zorg voor chronische hartfalenpatiënten. Daarom adviseren wij dan ook om educatie ook praktisch te integreren in hartfalenzorgprogramma's.



5.4.3. Wat besluit de jury?

De jury volgt het advies en de aanbevelingen van de expert. Adequate patiënteneducatie met nadruk op zelfzorg en zelfmanagement is een essentieel onderdeel van effectieve hartfalenzorgprogramma's. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

De jury geeft aan dat die multidisciplinaire educatie zo snel mogelijk na de diagnose zou moeten beginnen. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*

De jury beveelt aan om een specifiek kader voor multidisciplinaire therapeutische educatie toe te voegen aan de overeenkomst hartfalen. *(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)*



5.5. Is er nood aan een specifieke terugbetaling van educatoren bij chronisch hartfalen?

5.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werden over dit punt geen vragen gesteld aan de bibliografiegroep.

5.5.2. Wat zegt de expert? (Baldewijns 2024a) *(volledige tekst zie Sprekersbrochure)* (zie ook [video](#))

5.5.2.1. Advies WOREL-richtlijn

Zoals besproken in juryvraag 5.3. beveelt de WOREL-richtlijn aan om patiënten met chronisch hartfalen adequaat te ondersteunen om de behandeling, zelfzorg en zelfmanagement te faciliteren. (Smeets 2024b) Daarnaast worden binnen deze richtlijn de hartfaleneducator en de hartfalenverpleegkundige aangehaald als zorgverleners die multidisciplinaire hartfaleneducatie kunnen geven over de verschillende aspecten van chronisch hartfalen. (Smeets 2024b)

5.5.2.2. Advies over terugbetaling van educatoren

Er is inderdaad een absolute nood aan specifieke terugbetaling van educatoren bij chronisch hartfalen.

Slechte uitkomsten bij patiënten met chronisch hartfalen zijn vaak geassocieerd met slechte zelfzorg en een gebrekkige therapietrouw. (Smeets 2024b) Vaak is dit te wijten aan een gebrekkige kennis over hun aandoening en onvoldoende vaardigheden om het gewenste gedrag te stellen. (Jaarsma 2021) Daar tegenover staat dat chronische hartfalenpatiënten die een goede kennis hebben over hun aandoening en de tekenen en symptomen van verergerend hartfalen tijdig herkennen meer geneigd zijn om het gewenst zelfzorggedrag te stellen. (Jaarsma 2021)

Daarom vormen patiënteneducatie en zelfzorgondersteuning een hoeksteen in kwaliteitsvolle geïntegreerde zorgprogramma's. (MacInnes 2018)

Op dit ogenblik is er geen specifieke terugbetaling voorzien van educatoren bij chronisch hartfalen. Het gevolg is dat er weinig tijd en aandacht is voor patiënteneducatie en zelfzorgondersteuning in de reguliere zorg. Artsen argumenteren dat zij hiervoor te weinig tijd hebben. Alle consultatietijd gaat naar de medische aspecten van de zorg. (Baldewijns 2022) Zij zien ofwel gespecialiseerde hartfalenverpleegkundigen of opgeleide eerstelijnsverpleegkundigen als hun belangrijkste partner om deze niet-farmacologische interventies op te nemen. (Baldewijns 2022, Smeets 2019)

Doordat patiënteneducatie niet opgenomen is in de nomenclatuur voor verpleegkundige zorg komen we tot situaties waarin chronische hartfalenpatiënten helemaal niet geëduceerd worden of enkel in het ziekenhuis door de hartfalenverpleegkundige. Echter de opvolging en de herhaling van de educatie in de 1^e lijn na ontslag ontbreekt. Dit is geen wenselijke situatie.



5.5.2.3. Advies over tegenstrijdigheden tussen bovenstaande gegevens en de praktijk

Op basis van deze gegevens aangehaald in dit document wijzen we graag op volgende tegenstrijdigheden in de praktijk.

In de punten 5.5.2.1. en 5.5.2.2. motiveren wij waarom terugbetaling aan hartfaleneducatoren aangeraden wordt. Op dit ogenblik wordt patiënteneducatie en zelfzorgondersteuning niet gezien als een verpleegkundige taak. Dit terwijl artsen en verpleegkundigen zeer duidelijk aangeven dat dit wel een verpleegkundige taak is. Dit leidt ertoe dat in de praktijk er zeer weinig patiënteneducatie en zelfzorgondersteuning gebeurt.

Daarom adviseren wij dan ook terugbetaling voor patiënteneducatie door verpleegkundigen.

5.5.3. Wat besluit de jury?

De jury volgt het advies van de expert. Het is belangrijk dat er bij de behandeling van patiënten met hartfalen voldoende aandacht wordt besteed aan educatie. Dit kan door een gespecialiseerde educator te vergoeden. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

Op lange termijn zijn follow-up en herhaalde educatie echter ook belangrijk. Naast de vergoeding van een gespecialiseerde educator is er ook een vergoeding nodig voor patiënteneducatie in alle eerstelijnsdisciplines.

Het is belangrijk om duidelijk te definiëren wie deze educatie verstrekt (en wanneer) en wat dit werkelijk inhoudt voor elke zorgverlener. Elke vergoeding moet ook correct worden ingepast in elk nieuw zorgproces voor hartfalen (of in een meer holistisch proces voor chronische zorg).



5.6. Is er nood aan een specifiek zorgtraject rond hartfalen of aan meer holistische trajecten voor chronische zorgen?

5.6.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werden over dit punt geen vragen gesteld aan de bibliografiegroep.

5.6.2. Wat zeggen de experts? (zie ook [video](#))

5.6.2.1. Baldewijns (Baldewijns 2024a) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

5.6.2.1.1. Advies WOREL-richtlijn

De WOREL-richtlijn adviseert om patiënten met chronisch hartfalen te includeren in een gestructureerd zorgprogramma. (Smeets 2024b) Deze zorgprogramma's reduceren het risico op rehospitalisatie voor hartfalen en mortaliteit. (Smeets 2024b) Dit doen ze door chronisch hartfalenpatiënten multidisciplinair en optimaal te begeleiden in alle aspecten van de zorg. (Smeets 2024b) De WOREL-richtlijn haalt aan dat de literatuur de samenwerking met de 1^e lijn erkent maar dat eerstelijns zorgverleners weinig deel uitmaken van een multidisciplinair team. (Smeets 2024b) Een gestructureerd zorgprogramma hartfalen is vooral een meerwaarde voor HFrEF-patiënten die herhaaldelijk opgenomen worden. Voor patiënten met HFpEF en verschillende comorbiditeiten raadt de richtlijn een algemeen holistisch/geriatisch zorgpad hartfalen aan. (Smeets 2024b)

5.6.2.1.2. Advies over het zorgtraject

Er is nood aan meer holistische trajecten voor chronische zorg. Dit omwille van verschillende redenen.

Ten eerste zijn, zoals de WOREL-richtlijn aanhaalt, succesvolle zorgprogramma's patiëntgericht en multidisciplinair en omvatten ze alle aspecten van zorg. De zorgverleners in zo'n specifiek zorgprogramma zijn gespecialiseerd en opgeleid in de betreffende pathologie. (Smeets 2024b, McDonagh 2021)

Ten tweede bestaan er in België al twee zorgtrajecten om de aanpak van chronische ziekten te verbeteren: het zorgtraject diabetes type 2 en chronische nierinsufficiëntie. (RIZIV zorgtrajecten: <https://www.riziv.fgov.be/nl/thema-s/kwaliteitszorg/zorgtrajecten>) Het is echter zo dat de meeste patiënten met chronisch hartfalen lijden aan minstens 1 comorbiditeit waaronder diabetes en/of nierfalen. (Smeets 2024b, Szlagor 2023) In praktijk zou een specifiek zorgtraject hartfalen ertoe leiden dat chronisch hartfalenpatiënten in meer dan één zorgtraject geregistreerd worden. Onze ervaring is dat patiënten liefst een vast team van zorgverleners heeft in plaats van een apart team voor elke aandoening. Dit vormt een extra belasting voor hen en hun huisarts.

Ten derde, hoewel onderzoek het belang van een goede samenwerking met de 1^e lijn aantoonst, maakt de 1^e lijn weinig deel uit van gespecialiseerde zorgtrajecten. (Smeets 2024b, Raat 2021) Terwijl het vaak net de huisarts is die opgebeld wordt als er zich problemen voordoen. In een holistisch traject heeft de huisarts een vaste plaats.



Daarom pleiten wij voor een meer holistisch zorgtraject chronische zorg waarbij de patiënt centraal staat, de huisarts een coördinerende rol opneemt, hierin bijgestaan door de verpleegkundige in de huisartsenpraktijk, opgeleide educatoren chronische zorg (hartfalen, diabetes), specialisten zoals bijv. de cardioloog, geriater, nefroloog, gespecialiseerde verpleegkundigen en andere paramedische beroepen zoals de diëtist, kinesist en huisapotheker, ...

5.6.2.1.3. Advies over tegenstrijdigheden tussen bovenstaande gegevens en de praktijk

In de punten 5.6.2.1.1. en 5.6.2.1.2. argumenteren wij het belang van een holistisch zorgtraject chronische zorg.

In de praktijk zijn er twee verschillende zorgtrajecten: diabetes en nierfalen. Het gevaar bestaat erin dat patiënten in verschillende zorgtrajecten ingeschreven worden. Dit is belastend voor zowel de patiënt als zorgverleners.

Daarom adviseren wij dan ook een holistisch zorgtraject chronische zorg.

5.6.2.2. Derthoo (Derthoo 2024) (volledige tekst zie [Sprekersbrochure](#))

Correcte opvolging: een zorgpad hartfalen

Een goede behandeling begint met een correcte diagnose. Hartfalen op zich is ook geen einddiagnose. Er bestaan verschillende types hartfalen met uiteenlopende oorzaken en een verschillende optimale behandeling. Verdere diagnostische differentiatie is dus cruciaal voor een correcte aanpak en opvolging. Door blijvende innovaties zijn er steeds meer therapeutische opties. De behandeling wordt dan ook steeds complexer.

Het ziekteverloop is bij deze patiënten ook dynamisch en tal van nieuwe problemen kunnen zich voordoen tijdens de opvolging: episodes van acuut hartfalen (decompensatie), hypotensie, hartritmestoornissen, nierinsufficiëntie, ionenstoornissen, ijzerdeficiëntie, ... Deze problemen moeten tijdig gedetecteerd en correct behandeld worden. De behandeling moet dus chronisch getitreerd worden naar een zo maximaal mogelijke therapie op geleide van de klinische evolutie en multiële parameters van elke patiënt: gepersonaliseerde geneeskunde.

In de praktijk verloopt dit echter zelfs in deze moderne tijden nog niet altijd zonder problemen. Hospitalisaties en heropnames blijven deels hierdoor frequent.

- Real-world data tonen dat de hartfalentherapieën soms nog te weinig of vaak in een te lage dosis voorgeschreven worden (Linssen 2020, Greene 2018), vooral bij patiënten met bijvoorbeeld nierinsufficiëntie (Patel 2021) of een hogere leeftijd (geriatrie populatie) (Bouilly 2019). Uptitratie van HFref-therapie gebeurt meestal niet bij huisartsen, veelal door te weinig besef van het belang hiervan en/of door schrik voor nevenwerkingen (hypotensie, ...).
- Bij traag progressieve dehydratatie, nierinsufficiëntie en andere problemen wordt de therapie niet altijd tijdig correct aangepast.
- Hartfalentherapie wordt soms ten onrechte afgebouwd, waardoor deze patiënten soms lang suboptimaal behandeld worden. Bij een acuut probleem met hypotensie of nierinsufficiëntie (bijvoorbeeld een bloeding of zware infectie) worden hartfalentherapieën gestopt, maar nadien niet herstart of in een te lage dosis, zonder uptitratie nadien.
- Patiënten krijgen soms tegenstrijdige adviezen van verschillende zorgverleners.
- ...



Om tot een optimale farmacologische behandeling van chronisch hartfalen te komen zijn er veel voorwaarden waaraan voldaan moet worden:

1. Een tijdige en correcte diagnose en diagnostische oppuntstelling.
2. Het opstarten van de geïndiceerde behandeling volgens het type hartfalen met nastreven van de optimale behandeling op korte termijn (weken). Alle behandelende artsen dienen de meest recente behandelingen en richtlijnen na te streven: huisartsen, cardiologen en ook andere ziekenhuisartsen (gerieters, pneumologen, nefrologen, anesthesisten (op intensieve zorgen), ... Patiënten met hartfalen worden ook vaak op deze diensten opgenomen.
3. Een correcte en gestructureerde multidisciplinaire opvolging met opvolging van de evolutie van de kliniek, biochemische parameters (o.a. nierfunctie, ionogram, ...), de correcte inname van de medicatie (compliance), de juiste levensstijl, ... Wie ziet de patiënt wanneer en wie doet wat? Alle zorgverleners spelen een rol (cardiologen, hartfalenverpleegkundigen, huisartsen, ziekenhuisartsen, verpleegkundigen, apothekers, kinesitherapeuten, diëtisten, psychologen, ...). De patiënt en zijn omgeving spelen ook een cruciale rol. Educatie moet zorgen voor ziekte-inzicht. Wat te doen? Waarop te letten? Wanneer contact opnemen? Wat zijn alarmsymptomen?
4. Tijdige detectie van nieuwe problemen: veranderende symptomen of parameter (gewicht, bloeddruk, hartritme), afwijkende bloedtesten: nierinsufficiëntie, ionenstoornissen, ijzerdeficiëntie, anemie, schildklierdysfunctie, ...
5. Een correcte aanpak van deze nieuwe problemen met aanpassingen van de behandeling zodat deze zo optimaal mogelijk blijft. Er is een goede educatie nodig van de patiënten en alle betrokken zorgverleners om tijdens de opvolging problemen tijdig te detecteren en correct te behandelen, en om de medicamenteuze compliance en de levensstijl te optimaliseren.

De behandeling en opvolging van patiënten met hartfalen is dus complex, dynamisch en multidisciplinair. Er kan zoveel misgaan bij een hartfalenpatiënt, waardoor hartfalen bij uitstek een ziekte is die een zorgpad verdient, waarin de taken van elke zorgverlener omschreven wordt en voldoende educatie wordt voorzien. Dit werd al in een consensusvergadering van het RIZIV op 27-11-2008 erkend³. Anno 2024 is daar nog steeds geen sprake van. Vele ziekenhuizen doen sinds jaren eigen projecten om de hartfalenzorg te verbeteren. Deze blijven echter lokaal en onvolledig. Er is bijgevolg nood aan een uniform zorgpad hartfalen waarin alle aspecten van de multidisciplinaire opvolging uitgewerkt zijn met de bedoeling de steeds complexere zorg te structureren en uniform te maken. Dit zorgpad moet ook up-to-date educatie bevatten voor alle betrokken artsen en zorgverleners. Vanuit deze nood aan een betere samenwerking tussen de eerste en de tweedelijns geneeskunde werd in 2017 een eerste versie van het transmuraal zorgpad hartfalen ontwikkeld door Dr. David Derthoo vanuit de dienst cardiologie AZ Groeninge te Kortrijk en geïmplementeerd in Zuid en Midden West-Vlaanderen. Met de nieuwe ESC guidelines van 2021 (McDonagh 2021) en 2023 (McDonagh 2023) werd het zorgpad verder multidisciplinair uitgewerkt en vervolledigd in samenwerking met de Belgische Werkgroep voor Hartfalen (BWGHF) en huisarts Dr. Miek Smeets. Parallel hiermee werd de update van de WOREL-richtlijn voor de behandeling van hartfalen voor de huisartsen geschreven, met publicatie in juni 2024 (Smeets 2024c). Het zorgpad hartfalen is complementair en gelijklopend met deze nieuwe richtlijn.

De informatie van het zorgpad moet snel toegankelijk zijn, overzichtelijk aangebracht worden en zo nodig regelmatig geüpdatet kunnen worden. Daarom werd dit zorgpad omgezet naar de website: www.zorgpadhartfalen.be. Deze website is ook beschikbaar in het Frans (www.trajet-insuffisance-cardiaque.be) en het Engels (www.heartfailurepathway.com). Deze websites werden ontwikkeld door de Belgische Werkgroep voor Hartfalen (BWGHF) en zullen een platform vormen met up-to-date praktische informatie en adviezen omtrent de diagnose, de opvolging en de behandeling van hartfalenpatiënten op basis van de meest recente richtlijnen van de ESC. De adviezen zijn gericht naar alle betrokken personen, zowel naar de zorgverleners (huisartsen, niet-cardiologen (en cardiologen),

³ https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20081127.pdf



verpleegkundigen, apothekers, kinesitherapeuten, ...) als naar de patiënten en hun omgeving. De rol van de huisarts is uitgewerkt in een aparte webpagina.

5.6.3. Wat besluit de jury?

In een eerste fase vindt de jury een specifiek zorgpad voor hartfalen noodzakelijk, met alle elementen die in de vorige vragen werden verdedigd. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*) Het zorgtraject dat wordt beschreven op de website www.heartfailurepathway.com wordt door verschillende experts ondersteund. Voor een dergelijk traject is een gepaste financiering nodig.

De jury volgt het advies van de expert over de voorkeur voor een holistisch zorgpad voor chronische zorg. (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*) Op die manier kan voldoende aandacht worden besteed aan comorbiditeiten, aan de toegevoegde waarde van een vast team van zorgverleners en aan voldoende betrokkenheid van de eerstelijnszorg. Momenteel is het nog niet duidelijk hoe zo'n holistisch zorgpad er in de praktijk zou moeten uitzien.

Hoe dan ook, de jury besluit dat een multidisciplinaire aanpak van hartfalen belangrijk is, met voldoende betrokkenheid van de eerstelijnszorg en een goede uitwisseling van gegevens tussen alle betrokken actoren.



Deel 6. Debat: telemonitoring

Juryvragen:

Debat rond de inzet van telemonitoring bij de opvolging van hartfalen

- 1. Wat is de rol/functie van de verschillende zorgactoren tot de niet-invasieve opvolging van patiënten in België met hartfalen?*
- 2. Wat zijn momenteel concrete struikelstenen, mogelijkheden of voor- en nadelen om deze visie geïmplementeerd te krijgen?*
- 3. Wat is er nodig om de aanbevelingen omtrent telemonitoring uit de WOREL-richtlijn te implementeren?*
- 4. Welke initiatieven rond telemonitoring van hartfalen kunnen/moeten nu prioritair genomen worden?*





6.1. Wat zegt de literatuurstudie?

In verband met deze vraag werd aan de bibliografiegroep geen vragen gesteld. Uiteraard verwijst de jury naar de [WOREL-richtlijn](#).

6.2. Wat zeggen de experts? *(zie ook [video](#))*

Aan het debat namen de volgende experts deel : Ulla Cahay (RIZIV) – Prof. Anne-Catherine Pouleur (UCL) – Dr. Stefan Teughels (Domus Medica) – Dr. Pierre Troisfontaines (C.H.R. de la Citadelle Liège).

Nota van de jury : Onderstaande tekst werd door Dr. Pierre Troisfontaines bezorgd voordat het debat plaatsvond.

6.2.1. Troisfontaines *(Troisfontaines 2024) (vertaling: originele tekst zie [Sprekersbrochure](#))*

6.2.1.1. Telemonitoring in de follow-up van hartfalen

Gelet op de beperkingen waarmee we op het punt staan te worden geconfronteerd (vergrijzing, explosie van chronische ziekten en comorbiditeiten, tekort aan zorgverleners, vermindering van het aantal bedden en problemen met mobiliteit en toegankelijkheid van de zorg), kunnen telegeneeskunde (TG) en meer in het bijzonder telecardiologie (TC) een antwoord bieden op deze uitdagingen op het gebied van hartfalen. Een van de doelstellingen van de behandeling van hartfalen is namelijk het voorkomen en vermijden van ziekenhuisopname door een verergering van de hartaandoening en het verkorten van de verblijfsduur in het ziekenhuis.

De ontwikkeling van nieuwe communicatietechnologieën (4G, 5G, Bluetooth, wifi), geconnecteerde toestellen, geïntegreerde sensoren, software en applicaties biedt de mogelijkheid om de cardiovasculaire status van patiënten op afstand te monitoren en zo nodig hun behandeling aan te passen.

Telegeneeskunde (TG) is een vorm van medische praktijk op afstand gebaseerd op het gebruik van informatie- en communicatietechnologieën. Het doel is om de toegang tot zorg en de levenskwaliteit van patiënten te verbeteren door een optimale tenlasteneming en follow-up te bieden.

Medische telebewaking of telemonitoring⁴ is een vorm van TG waarbij een team van zorgverleners de medische gegevens en parameters van een patiënt op afstand bewaakt en interpreteert. Gegevensregistratie en -overdracht kunnen geautomatiseerd zijn of door de patiënt zelf of door een zorgverlener worden uitgevoerd.

Halverwege de jaren 2000 werden onderzoeken naar telemonitoring opgezet om patiënten met pacemakers te monitoren. Het was op het gebied van hartstimulatie dat telemonitoring voor het eerst zijn doeltreffendheid bewees, waardoor systematische controles konden worden vermeden en ritmestoornissen (VKF) en eventuele technische problemen in een vroeg stadium konden worden opgespoord bij patiënten met verschillende toestellen (AICD, CRT-P, CRT-D en implanteerbare holters). (Ricci 2017) Deze follow-up is mogelijk dankzij een getraind en ervaren medisch en paramedisch team dat ritmestoornissen of defecten aan toestellen (batterij, katheters, enz.) in een vroeg stadium kan

⁴ Decreet nr. 2010-1229 van 19 oktober 2010 over telegeneeskunde.
www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2010/10/19/2010-1229/jo/texte



detecteren en destabilisaties en ziekenhuisopname kan voorkomen door analyse van de parameters van de patiënt (sinusvariabiliteit, activiteit van de patiënt), vroegtijdige detectie van ritmestoornissen (VKF, ventriculaire tachycardie) en controle op de doeltreffendheid van resynchronisatie (CRT).

Bovendien is de multidisciplinaire aanpak sinds 2005 ook een van de aanbevelingen van de European Society of Cardiology. Die moet worden ontwikkeld en geïmplementeerd voor patiënten met hartfalen, met een bewezen gunstig effect op ziekenhuisopnames en mortaliteit. Dit is een klasse I A aanbeveling. (McDonagh 2021)

Tegelijkertijd kan niet-invasieve TM ook worden overwogen bij patiënten met hartfalen om het risico op terugkerende ziekenhuisopnames en CV-overlijden te verminderen. (Klasse IIb B)

De doeltreffendheid van deze systemen voor het verminderen van het aantal ziekenhuisopnames en het verbeteren van de levenskwaliteit van patiënten met hartfalen werd bewezen door het nauwkeurig monitoren van parameters zoals gewicht, hartslag en bloeddruk.

In België werden in de TEMA-HF-studie 160 patiënten zes maanden lang gevolgd, dankzij een actieve samenwerking tussen Belgische huisartsen en hartfalenklinieken. De studie toonde een daling van de mortaliteit door alle oorzaken (5 % vs. 17 %) in de groep met telemonitoring. (Dendale 2012, Frederix 2019)

In Duitsland heeft een groot TIM-HF2-onderzoek (Koehler 2018) positieve resultaten opgeleverd: 1.571 patiënten die op afstand werden gemonitord met niet-invasieve gegevens die dagelijks werden verzonden en in realtime werden geanalyseerd, met indien nodig medische interventie. Het primaire objectief (percentage verloren dagen door ongeplande CV-opname en overlijden door welke oorzaak dan ook) werd bereikt met een vermindering van 20 % in de behandelde groep. De totale mortaliteit daalde met 30 %.

Onlangs toonde het TELESAT-HF-onderzoek een lagere mortaliteit aan bij patiënten met hartfalen die op afstand werden gemonitord (daling van de mortaliteit door alle oorzaken met 36 %). (Girerd 2024)

Bovendien kon met het implanteren van een sensor (CardioMems®) in een vertakking van de longslagader de pulmonale arteriële druk bij patiënten met ernstig hartfalen worden gemonitord. Dankzij dit telegeneeskundesysteem is het mogelijk om episodes van destabilisatie twee of drie weken van tevoren te voorzien en de behandeling snel aan te passen. Internationale studies hebben aangetoond dat dit type follow-up op afstand het aantal ziekenhuisopnames en de mortaliteit met 30 tot 40 % kon verminderen. Gegevens van de CHAMPION-, GUIDE-HF- en MONITOR-HF-studies hebben bevestigd dat deze therapeutische strategie, die pulmonale arteriële drukmonitoring omvat, gunstig was voor een breed scala aan patiëntenprofielen. (Abraham 2016, Lindenfeld 2021, Brugs 2023)

Tot slot heeft een meta-analyse bevestigd dat telemonitoringsystemen voor thuisgebruik (hTMS) doeltreffend zijn in het verminderen van ziekenhuisopnames voor hartfalen (HFH) en het verbeteren van de overlevingskans. Niet-invasieve hTMS vermindert alle criteria, terwijl invasieve hTMS alleen het aantal terugkerende ziekenhuisopnames significant vermindert. Telemonitoring zou daarom sterk moeten worden overwogen en worden geïntegreerd in de huidige gezondheidszorgsystemen voor hartfalen. Voor een optimaal effect moet de implementatie van hTMS echter worden afgestemd op elke patiënt en compatibel zijn met bestaande gezondheidszorgsystemen. (Niels 2023)

We kunnen dus concluderen dat telegeneeskunde in België, en meer specifiek telecardiologie, een van de oplossingen kan zijn voor de vele uitdagingen die voor ons liggen als, en slechts als:

- Dit instrument deel uitmaakt van een multidisciplinaire aanpak in nauwe samenwerking met de 1e lijn.



- Er een voorafgaande financiering en erkenning van prioriteiten op het gebied van volksgezondheid (therapeutische educatie en multidisciplinaire aanpak) is.
- Er een wettelijk kader en toezicht op technologische ontwikkelingen is.
- Er voldoende financiering van de verschillende actoren (zorgverleners, service- en platformleveranciers, enz.) is.
- Er een nauwkeurige identificatie is van patiënten die baat zouden kunnen hebben bij deze technologie.
- Er een definitie en selectie is van relevante monitoringparameters.
- Er een selectie is van telegeneeskundemodellen en geïntegreerde applicaties.
- Algoritmen ontwikkeld worden voor het analyseren en sorteren van de verzamelde gegevens.

De ontwikkeling van telegeneeskunde mag enkel gebeuren met het oog op de voordelen voor patiënten en hun naasten: verbeterde diagnose en follow-up, kortere behandelzeiten, verbeterde kwaliteit van de behandeling met vroegtijdige detectie van destabilisaties.

6.2.1.2. Antwoorden op de juryvragen

Telebewaking (of telemonitoring) is het automatisch en regelmatig verzenden van fysiologische en biometrische gegevens over de klinische toestand van een patiënt naar een medisch en paramedisch team in een hartfalenkliniek.

6.1 Wat is de rol/functie van de verschillende zorgverleners in de niet-invasieve follow-up van patiënten met hartfalen in België?

1. De cardioloog

De cardioloog met expertise in hartfalen heeft de volgende taken en verantwoordelijkheden:

- Een zorgpad voor hartfalen met telemonitoring ontwikkelen.
- Het platform en het materiaal selecteren die voor de monitoring worden gebruikt.
- Hij is verantwoordelijk voor het telemonitoringteam (arts en verpleegkundige) en de werking ervan.
- De patiënten identificeren die baat kunnen hebben bij telemonitoring.
- Analyseren en interpreteren van gevalideerde alarmen en symptomen die door patiënten worden gemeld en die door het telemonitoringsysteem naar het team worden gestuurd.
- Behandelingen aanpassen op basis van gevalideerde alarmen zodat de behandeling kan worden geoptimaliseerd volgens de meest recente aanbevelingen.
- De alarmdrempels eventueel aanpassen.
- De huisarts en thuisverpleegkundige over de start van de telemonitoring informeren.
- Vervolgafspraken plannen.
- Gegevens integreren in het elektronisch patiëntendossier (EPD), inclusief alle medische informatie met betrekking tot het telemonitoren en behandelingsgerelateerde informatie.
- Een nauwe samenwerking met de huisarts en thuiszorgverpleegkundige garanderen door wijzigingen in behandelingen en genomen beslissingen door te geven.

2. Verpleegkundige met specialisatie in hartfalen

De taken en verantwoordelijkheden van de verpleegkundige die verbonden is aan een hartfalenkliniek zijn:



- De patiënt informeren over de telemonitoring en hem de vrije geïnformeerde toestemming laten ondertekenen in overleg met de arts-specialist.
 - De patiënt op het digitale platform aanmelden en indien nodig de applicatie op de smartphone installeren en de bijgeleverde toestellen uitleggen.
 - De alarmdrempels, in overleg met de cardioloog van het telemonitoringteam, instellen en indien nodig aanpassen.
 - Het dagelijks, tijdens alle werkdagen, evalueren van de gevalideerde alarmen in correlatie met de klinische status van de patiënt, herkennen van noodsituaties en het nemen van gerichte acties, in overleg met de arts-specialist.
 - Het dagelijks, tijdens alle werkdagen, bespreken van de gevalideerde alarmen en zelf-gerapporteerde symptomen, die door de patiënten via telemonitoring naar het telemonitoringteam werden verstuurd.
 - De patiënt contacteren om de klinische status te beoordelen, de gegenereerde data te bespreken en therapieveranderingen door te geven.
 - Onder supervisie van de cardioloog de uitgevoerde acties met betrekking tot de telemonitoring opnemen in het elektronisch patiëntendossier.
 - Het regelmatig opvolgen van de patiënt met als doel de doeltreffendheid van de interventie te beoordelen.
 - Een nauwe samenwerking met de huisarts en thuiszorgverpleegkundige garanderen door wijzigingen in behandelingen en beslissingen door te geven die onder supervisie van de cardioloog zijn genomen.
 - De patiënt therapeutische educatie geven. Educatie over hartfalen en telemonitoring geven tijdens de ziekenhuisopname, bij ontslag en tijdens de periode van telemonitoring
 - De patiënt begeleiden bij zijn zelfmanagement
3. De huisarts:
- Zorgen voor de follow-up thuis, de naleving van de behandeling en de therapietrouw.
 - De behandeling van de patiënt optimaliseren, rekening houdende met de beperkingen van de leefomgeving.
 - De therapeutische educatie voortzetten.
 - De patiënt begeleiden bij zijn zelfmanagement.
 - Destabilisaties detecteren.
 - Zorgen voor nauwe samenwerking met het team van de hartfalenkliniek en coördinatie van de zorg.
 - Het management van comorbiditeiten in de behandeling integreren.
4. Thuisverpleegkundige:
- Zorgen voor de follow-up thuis, de naleving van de behandeling en de therapietrouw.
 - De therapeutische educatie voortzetten.
 - De patiënt begeleiden bij zijn zelfmanagement.
 - Destabilisaties detecteren en eventueel helpen bij het instellen van parameters.
 - Zorgen voor een nauwe samenwerking tussen het team van de hartfalenkliniek en coördinatie van de zorg.
5. Apotheker:
- De apotheker moet voorgeschreven geneesmiddelen verstrekken, op medicamenteuze interacties controleren en ervoor zorgen dat patiënten hun behandelplan begrijpen.
 - Een nauwe samenwerking met de zorgverleners onderhouden.



6.2. Wat zijn momenteel concrete struikelstenen, mogelijkheden of voor- en nadelen om deze visie geïmplementeerd te krijgen?

Mogelijkheden & voordelen

- Door patiënten op afstand te kunnen monitoren, biedt telecardiologie (TC) praktische oplossingen voor de huidige uitdagingen in de gezondheidszorg, maar verbetert het ook de levenskwaliteit van patiënten en daalt het aantal ziekenhuisopnames aanzienlijk.
- Dit instrument moet in een multidisciplinaire aanpak worden geïntegreerd.
- TC maakt vroegtijdige detectie van destabilisaties mogelijk.
- TC verkort de verblijfsduur in het ziekenhuis en heeft daarom een gunstige invloed op de ziekenhuiskosten.
- Het bevordert de empowerment en de autonomie van de patiënt.
- TC lijkt een van de oplossingen te zijn voor de behandeling van hartfalen in België, gelet op de daling van het aantal ziekenhuisbedden en de daling van het aantal zorgverleners.

Hindernissen & nadelen:

- Voorafgaande financiering van prioriteiten op het gebied van volksgezondheid (therapeutische educatie en multidisciplinaire aanpak).
- Wettelijk kader en toezicht op de praktijk en de technologische ontwikkelingen.
- Voldoende financiering van de verschillende actoren (zorgverleners, leveranciers van monitoringplatforms en materiaal, enz.).
- Nauwkeurige identificatie van patiënten die baat kunnen hebben bij TM.
- Keuze van sensoren en applicaties: betrouwbaarheid, veiligheid, hacken ...
- Beheren en analyseren van grote hoeveelheden gegevens met behulp van algoritmen.
- Gestion et analyses des volumes de données avec nécessité d'Algorithmes

6.3. Wat is er nodig om de aanbevelingen over telemonitoring in de WOREL-praktijkids te implementeren?

Voorafgaande financiering en erkenning van prioriteiten op het gebied van volksgezondheid, zoals therapeutische educatie en een multidisciplinaire aanpak.

6.4. Welke initiatieven rond telemonitoring van hartfalen kunnen/moeten nu prioritair worden genomen?

Implementatie op nationaal niveau van een multidisciplinaire aanpak met integratie van TC voor de meest kwetsbare patiënten (patiënten die onlangs in het ziekenhuis zijn opgenomen of die extra diuretica nodig hebben).

6.3. Wat besluit de jury?

6.3.1. Wat is de rol/functie van de verschillende zorgactoren in de niet-invasieve opvolging van patiënten met hartfalen in België?

De jury sluit zich aan bij de onderstaande expert-standpunten:

De cardioloog

De cardioloog met expertise op het gebied van hartfalen heeft de volgende taken en verantwoordelijkheden:

- De ontwikkeling (en eindverantwoordelijkheid) van een transmuraal zorgpad voor hartfalen met telemonitoring
- Verantwoordelijk voor het telemonitoringsteam



- Identificeren van de patiënt die baat kan hebben bij telemonitoring
- De patiënt informeren over de telemonitoring en de vrije geïnformeerde toestemming laten ondertekenen. Hierbij gaat de cardioloog een verbintenis aan met de patiënt voor de opvolging via telemonitoring.
- Bespreken en interpreteren van gevalideerde alarmen en door de patiënt zelfgerapporteerde symptomen die door patiënt via het telemonitoringssysteem naar het team worden verzonden
- Bepalen van streefwaarden, de verdere opvolging en raadpleging, de aanpassing van alarmdrempels
- Aanpassen van de behandeling op basis van gevalideerde alarmen, zodat de behandeling kan worden geoptimaliseerd volgens de laatste aanbevelingen
- De huisarts en de thuisverpleegkundige (indien gekend) op de hoogte brengen van de opvolging via telemonitoring.
- Vervolgafspraken inplannen
- Opnemen van alle medische en behandelingsgerelateerde informatie in het elektronisch patiëntendossier (EPD) met betrekking tot telemonitoring
- Nauw samenwerken met de huisarts en de thuisverpleegkundige (indien gekend) oa. door therapiewijzigingen en genomen beslissingen door te geven

De hartfalenverpleegkundige

De taken en verantwoordelijkheden van de verpleegkundige verbonden aan een hartfalenkliniek zijn:

- Informeren van de patiënt over het monitoren op afstand en laat hem in overleg met de medisch specialist de geïnformeerde en vrije toestemming ondertekenen
- Aanmelden van de patiënt op het digitale platform. Indien nodig de applicatie op de smartphone van de patiënt helpen installeren en uitleg geven over de ter beschikking gestelde toestellen.
- In overleg met de cardioloog van het remote monitoring team de alarmdrempels instellen en aanpassen indien nodig.
- Dagelijks, gedurende werkdagen, de gevalideerde alarmeringen in samenhang met de klinische toestand van de patiënt evalueren. Noodsituaties herkennen en gerichte acties ondernemen in samenspraak met de cardioloog.
- De gevalideerde alarmen en de door de patiënt zelfgerapporteerde symptomen die dagelijks via telemonitoring naar het telemonitoringsteam worden gestuurd bespreken met de cardioloog.
- Contact opnemen met de patiënt om de klinische status te beoordelen, de gegenereerde gegevens te bespreken en therapiewijzigingen door te geven.
- Onder toezicht van de cardioloog in het EPD de acties die worden uitgevoerd in het kader van telemonitoring registreren.
- Met regelmaat opvolgen van de patiënt om de effectiviteit van de interventie te beoordelen.
- Onder supervisie van de cardioloog de therapiewijzigingen, zoals vermeld in het EPD, rapporteren aan de huisarts en aan de thuisverpleegkundige, indien gekend.
- Educatie geven aan de patiënt over hartfalen en telemonitoring tijdens de ziekenhuisopname, ontslag en tijdens de periode van telemonitoring.
- De patiënt begeleiden in zelfmanagement.

De huisarts

- Zorg voor continuïteit van zorg, coördinatie en therapietrouw
- Binnen het transmurale zorgpad voor hartfalen speelt de huisarts een cruciale rol in de opvolging van patiënten tijdens de overgang van ziekenhuis naar thuissituatie. Om deze verantwoordelijkheid optimaal te vervullen, is het essentieel dat huisartsen toegang hebben tot het digitale telemonitoringplatform, zodat zij de gegevens van hun patiënten nauwgezet kunnen opvolgen en integreren in de latere zorg.



- De behandeling van de patiënt optimaliseren door rekening te houden met de beperkingen in verband met de leefomgeving
- Herhalen van de patiënteneducatie
- De patiënt ondersteunen in zelfzorg en zelfmanagement met specifieke aandacht voor vroegtijdige zorgplanning.
- Goede samenwerking onderhouden met het hartfalenteam in het ziekenhuis. Oa. bespreken van (bij)werkingen van de behandeling, detectie van destabilisatie, problemen van psychosociale aard, ...
- Integratie van het beheer van comorbiditeiten

De thuisverpleegkundige

Indien de patiënt ondersteuning vraagt van thuisverpleging zullen de volgende taken en verantwoordelijkheden door de thuisverpleegkundige worden opgenomen:

- Zorgcontinuïteit en therapietrouw bewaken
- Herhalen van de patiënteneducatie
- De patiënt ondersteunen in zelfzorg en zelfmanagement met specifieke aandacht voor vroegtijdige zorgplanning.
- Aandacht hebben voor (bij)werkingen van de behandeling, detectie van destabilisatie, problemen van psychosociale aard, ... en belangrijke wijzigingen rapporteren aan de huisarts of het telemonitoringsteam in het ziekenhuis
- Indien nodig hulp bij het nemen van parameters
- Goede samenwerking onderhouden met het telemonitoringsteam in het ziekenhuis en de huisarts

De huisapotheker

- De apotheker moet de voorgeschreven medicijnen verstrekken, controleren op mogelijke interacties tussen geneesmiddelen, de belangrijke informatie over de ingestelde geneesmiddelen herhalen en ervoor zorgen dat patiënten zijn behandelplan begrijpt.
- Nauw samenwerken met de andere zorgverleners zoals de huisarts en het telemonitoringsteam in het ziekenhuis.

De jury benadrukt wat volgt:

- voor de telemonitoring is het belangrijk een selectie uit te voeren van patiënten die er baat bij hebben, namelijk: NYHA-klasse III en IV komen in aanmerking voor telemonitoring, zeker de patiënten recent gehospitaliseerd of die een verhoging van hun dosis diuretica nodig hebben (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)
- in samenwerking en nauwe opvolging met 1^{de} en 2^{de} lijn, kort na de hospitalisatie, met duidelijke rolafbakening (*Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling*)

6.3.2. Wat zijn momenteel concrete struikelstenen, mogelijkheden of voor- en nadelen om deze visie geïmplementeerd te krijgen?

De jury sluit zich aan bij de onderstaande expert-standpunten:

Kansen en voordelen

- Telemonitoring biedt praktische antwoorden op de huidige uitdagingen van het gezondheidszorgsysteem, maar verbetert ook de kwaliteit van leven van patiënten en vermindert het aantal heropnames in het ziekenhuis aanzienlijk.
- Het moet wel worden geïntegreerd in een multidisciplinaire aanpak.
- Telemonitoring maakt de vroege detectie van destabilisaties mogelijk.



- Telemonitoring verkort de duur van ziekenhuisopnames en heeft daarom een gunstige invloed op de kosten van ziekenhuisopnames.
- Het bevordert de empowerment en zelfmanagement van de patiënt

Obstakels en nadelen

- Voorfinanciering van prioriteiten op het gebied van de volksgezondheid (educatie en multidisciplinaire aanpak)
- Adequate financiering voor de verschillende actoren ontbreekt (zorgverstrekkers, aanbieders van monitoringplatforms en -apparatuur, enz.)
- Nauwkeurige identificatie van patiënten die baat kunnen hebben bij telemonitoring
- Keuze uit sensoren en toepassingen: betrouwbaarheid, veiligheid, hacking...?
- Beheer en analyse van de gegevens vraagt de ontwikkeling van algoritmen en dashboards

De jury beklemtoont dat er nood is aan:

- Het implementeren van een duidelijk zorgtraject, met digitale opvolging,
- een duidelijke rol van elke zorgverlener
- een aansprakelijkheid/verantwoordelijkheid in het team en van de softwarefirma. Dit probleem moet nog volledig bestudeerd worden.
- systemen voor verbetering van de monitoring. De jury denkt hierbij dan voornamelijk aan het alarmmanagement gespecificeerd door de cardioloog.
- aandacht voor de GDPR bij verwerking van de patiëntendata (pseudonimisering)
- verzekering van cyberveiligheid
- gezien het versnipperend gebruik van verschillende technologische hulpmiddelen is standaardisatie voor de verschillende digitale registraties en outcome een must. Ze moeten in eenzelfde formaat beschikbaar zijn voor alle zorgverstrekkers, in eenzelfde eenvoudige digitale oplossing (cfr. huidig digitaal delen van medicatieschema's wat heden vaak onwerkbaar is o.w.v. de verschillende gehanteerde manieren van delen)
- telecoaching en telerevalidatie, die belangrijke voordelen kunnen bieden in digitale opvolging en begeleiding
- opvolging en evaluatie van de projecten die worden opgestart is noodzakelijk (cfr. RIZIV begeleidingscomité en KCE)
- budget van de projecten, die worden opgestart, moet er komen in het voordeel van de patiënten en hun verzorging
- het voorzien van een evenwichtige financiering van externe technologische partners
- speciale aandacht (overleg, educatie) voor digitaal kwetsbare patiënten bij het implementeren van digitale toepassingen in hun zorgtraject

(Expert advies/expert opinion, sterke aanbevelingen)

6.3.3. Wat is er nodig om de aanbevelingen omtrent telemonitoring uit de WOREL-richtlijn te implementeren?

De jury is akkoord met de onderstaande standpunten uit de WOREL-richtlijn *(Sterke aanbeveling)*:

WOREL-richtlijn

Studies die de transitie van zorg trachten te verbeteren bestaan vaak uit een combinatie van verschillende soorten interventies: patiënteneducatie, vroege opvolging na ontslag uit het ziekenhuis via telefonische opvolging, huisbezoek door een verpleegkundige/apotheker/huisarts/case manager,



telemonitoring, verwijzing naar een multidisciplinaire hartfalenkliniek, ... Het is moeilijk om exact uit te maken welke componenten van deze complexe interventies werken, maar het is aangetoond dat telemonitoring alleen of patiënteneducatie alleen in het ziekenhuis onvoldoende effect heeft. Beide moeten worden geïntegreerd in een breder opvolgplan

Toetselementen

Hieronder vermelden we enkele meetbare indicatoren waarmee de toepassing van de richtlijn in het veld kan worden nagegaan.

- Klinische vraag 2: Welke zelfmanagementondersteuning en zelfzorg-ondersteuning is aanbevolen bij patiënten met chronisch hartfalen
 - Educatie:
 - % patiënten met hartfalen bij wie de wilsverklaring geregistreerd is in het elektronisch medisch dossier (EMD).
 - % patiënten met hartfalen bij wie rookstatus geregistreerd is in het EMD.
 - % patiënten met hartfalen dat vitale symptomen dagelijks opvolgt in een hartfalendagboek of telemonitoringsysteem.

Researchagenda

Er is nood aan onderzoek over de plaats van telemonitoring in de multidisciplinaire zorg voor patiënten met hartfalen in de Belgische gezondheidszorg.

6.3.4. Welke initiatieven rond telemonitoring van hartfalen kunnen/moeten nu prioritair genomen worden?

De jury sluit zich aan bij de onderstaande expert-standpunten:

Tot slot kan telegeneeskunde in België, en meer specifiek telecardiologie, een van de oplossingen zijn voor de vele uitdagingen die voor ons liggen, als, en alleen als:

- Deze tool wordt geïntegreerd in een multidisciplinaire aanpak in nauwe samenwerking met de 1e lijn.
- Financiering en voorafgaande erkenning van volksgezondheidsprioriteiten (therapeutische educatie en multidisciplinaire aanpak)
- Wettelijk kader en toezicht op technologische ontwikkelingen
- Gepaste financiering voor de verschillende actoren (verstrekkers van diensten en platformen ...)
- Nauwkeurige identificatie van patiënten die baat zouden kunnen hebben bij die technologie
- Definitie en selectie van relevante parameters voor de follow-up
- Selectie van telegeneeskundemodellen en geïntegreerde toepassingen
- Ontwikkeling van algoritmen voor het analyseren en sorteren van de verzamelde gegevens

De ontwikkeling van telegeneeskunde mag alleen plaatsvinden met het oog op de voordelen voor de patiënten en hun naasten: verbeterde diagnose en follow-up, kortere behandelzeiten, verbeterde kwaliteit van de behandeling met vroegtijdige detectie van destabilisatie.

De jury beklemtoont dat:

- Goede selectie van de technologie en de informaticaomgeving is van belang. De ervaring van de huidige proefprojecten in de ziekenhuizen (incl.de financiële consequenties) is erg belangrijk en moet gedeeld worden. Interoperabiliteit van data is belangrijk.



-Telemonitoring moet integraal deel uitmaken van het zorgtraject (chronische ziekten), o.a. zorgpad hartfalen

-de website www.zorgpadhartfalen.be moet als uniek project zeker verder gebruikt en geactualiseerd blijven. De juryleden vinden dit een succesvol en onderbouwd initiatief ter ondersteuning van alle zorgverleners

(Expert advies/expert opinion, sterke aanbeveling)

-Initiatief van het proefproject Terugbetaling telemonitoring uitgaande van het RIZIV, ([Zorg op afstand: telemonitoring en therapiebegeleiding bij chronisch hartfalen](#)) voorgesteld door mevr. Cahay, panellid, wordt door de jury erg gewaardeerd. Hij moedigt ook de verdere ontwikkeling ervan aan. De belangrijkste elementen van het initiatief zijn:

- Het doel: vroegtijdige detectie van problemen en optimalisatie van de behandeling
- Het inclusie criterium: patiënten in NYHA II-IV
- Dat 1^e en 2^e lijn (arts-specialist, gespecialiseerde hartverpleegkundige, ...) uitgenodigd worden tot samenwerking, als team
- De gevolgde parameters, gewicht, hartslag, bloeddruk (of invasieve druk slagader) 7/7 geregistreerd worden, met een opvolging 5 dagen/week
- Het project zal geëvalueerd worden door het begeleidingscomité van het RIZIV (ondersteuning KCE) na 2 jaren

(presentatie en PowerPoint: zie [video](#))



Algemeen besluit

De jury heeft een aantal **knelpunten** en aanbevelingen geïdentificeerd voor de **implementatie** van richtlijnen voor hartfalen in de Belgische eerstelijnszorg. Concreet gaat het o.m. om de niet-terugbetaling, als waardevolle uitsluitingstest voor hartfalen, van NT-proBNP, het correct en gecodeerd noteren van de diagnose in het EMD van de patiënt, de opleiding en de terugbetaling van patiënten-educatoren, een aanpassing van terugbetalingsvoorwaarden van bepaalde medicaties, het gebrek aan multidisciplinaire zorg en gestructureerde zorgprogramma's, een adequate follow-up na ziekenhuisontslag, het ontbreken van specifieke financiering voor hartfalenverpleegkundigen, thuisverpleegkundigen en praktijkverpleegkundigen.

De WOREL-richtlijn is ook van toepassing **voor ouderen** mits extra waakzaamheid, vermijden van orthostatische hypotensie en vallen, rekening houdend met algemene prognose en persoonlijke wensen van patiënt, beheren van de impact van polyfarmacie en comorbiditeiten, niet-essentiële behandelingen stoppen en therapietrouw bevorderen.

De huisarts is het best geplaatst om klinisch hartfalen te identificeren (al dan niet met hulp van NT-proBNP). Hij moet ook zo snel mogelijk met de behandeling kunnen starten. Hij verwijst de patiënt naar de cardioloog om de diagnose te bevestigen en de EF te evalueren.

Voor **patiënten met HF_{rEF} (<40%)**, wordt aanbevolen snel te starten met de vier verschillende medicatieklassen (ACE-i, β -blokkers, SGLT2i en diuretica) met lagere doses en snelle uptitratie. Specifieke aandachtspunten zijn tolerantie, aanpassing aan het patiëntprofiel, bijwerkingen en het voorkomen van onderbehandeling.

Wat de opstart en opvolging van **SGLT2i voor patiënten met HF_{pEF}** betreft, is het de taak van de 1^e lijn om patiënten te identificeren met symptomen van hartfalen, het uitvoeren van een initiële evaluatie, het (moeten kunnen) starten met SGLT2i bij sterke klinische verdenking. De cardioloog zal de diagnose van hartfalen bevestigen met een echocardiografie en de geschiktheid van de behandeling met SGLT2i evalueren.

Huisartsen volgen patiënten ook regelmatig op, beheren comorbiditeiten en medicatie-interacties. Ook de huisapotheker monitort deze interacties en raadpleegt de huisarts waar nodig. Cardiologen evalueren de effectiviteit van de behandeling en coördineren het multidisciplinaire team.

I.v.m. het **uptitreren van medicatie** zijn huisartsen verantwoordelijk voor regelmatig toezicht, klinische evaluatie en aanpassing van behandelingen. Cardiologen bevestigen en passen de behandeling aan na grondige klinische evaluatie en echocardiografie.

Qua **opvolging van de farmacologische behandeling** is de samenwerking tussen de 1^e en 2^e lijn essentieel. De 2^{de} lijn voorziet een gestructureerd plan en communiceert dat naar de 1^e lijn. De huisarts bevraagt bij elke consultatie symptoomcontrole, therapietrouw en mogelijke bijwerkingen. Hij controleert bloeddruk, polsslag, gewicht en symptomen van overvulling. Nierfunctie en elektrolyten worden bepaald vóór de start en na dosisverhogingen van RAAS-blokkers (o.m.). Ook de apotheker zou inzage moeten kunnen hebben in deze resultaten. 1 tot 2x per jaar zijn onderzoek naar anemie, leverfunctie, schildklierstoornissen, ijzerstatus, lipidenprofiel en nuchtere glykemie aan te raden. Opvolgen van de vaccinatiestatus is ook voor de 1^e lijn.

Het bijsturen van het **diureticabeleid** bij volume overbelasting en nierfunctiestoornissen kan deels door de huisarts gebeuren. Bij gewichtstoename van meer dan 2 kg in 3 dagen wordt de dosis verhoogd



(volgens de richtlijnen). Bij welbepaalde stijging van creatinine en elektrolytenstoornissen overlegt de huisarts met de 2^e lijn.

Bij (toename van van) nierfunctie- en elektrolytenstoornissen of bij 'nieuwe' hypotensie is **overleg huisarts - cardioloog** en/of **nefroloog** nodig. Ook bij geplande invasieve procedures of operaties. Bij (dreigend) longoedeem, bij tekenen van hypoperfusie (verwardheid, klamme/koude extremiteiten, lage bloeddruk en oligurie) en bij symptomatische elektrolytenstoornissen is **dringende specialistisch advies** van cardioloog en/of nefroloog of zelfs **spoedeisende hulp** nodig.

Voor **CNI-patiënten** met een eGFR >45 mL/minuut/1,73m² zijn de therapeutische aanbevelingen dezelfde als voor patiënten met een normale nierfunctie, met een voorzichtige dosisaanpassing en rekening houdend met klinische aspecten. Bij een eGFR tussen 30 en 45 mL/minuut/1,73m² moeten bepaalde medicaties met meer voorzichtigheid worden gebruikt. Bij een eGFR <30 mL/minuut/1,73m² zijn sommige behandelingen (sacubitril-valsartan en kaliumsparende diuretica) niet geïndiceerd en moeten alternatieven worden overwogen in samenwerking met de betrokken specialisten. Ionogram en nierfunctie opvolgen bij deze populatie zijn nodig voor en tijdens een behandeling. Nierfunctieachteruitgang, elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hyperkaliëmie, hypernatriëmie en hyponatriëmie moeten adequaat en in overleg aangepakt worden. De alarmsymptomen zijn dezelfde als voor alle hartfalen-patiënten.

Ook bij **VKF** is de aanpak dezelfde als bij niet-VKF-patiënten. β -blokkers zijn ook geïndiceerd bij HFrEF, met of zonder VKF. Hartfalen is wel een contra-indicatie voor het gebruik van bepaalde anti-aritmica. Amiodaron kan worden gebruikt na overleg met een specialist en mits specifieke monitoring. Er wordt aanbevolen om de noodzaak van de behandeling na 6 maanden te heroverwegen en de schildklierfunctie en andere mogelijke bijwerkingen te controleren. Digoxine kan overwogen worden, hoewel de effectiviteit op het risico van ziekenhuisopname voor hartfalen niet is bewezen. Bij een nieuwe diagnose van VKF bij een hartfalenpatiënt moet de patiënt naar een cardioloog worden verwezen voor specifieke behandeling. Op te merken valt dat NT-ProBNP hoger is bij patiënten met VKF, wat kan leiden tot vals-positieve resultaten. Palpaties, toename van dyspnoe of van vermoeidheid zijn specifieke alarmsymptomen bij VKF-patiënten.

Ook bij **type 2-diabetes** is de behandeling dezelfde, met SGLT2i en metformine als eerste keuze, bij afwezigheid van ernstige nierinsufficiëntie. SGLT2i verminderen de cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopnames bij hartfalen, ongeacht de ejectiefractie. Er is een zeldzaam risico op normoglykemische ketoacidose bij het gebruik van SGLT2i, met symptomen zoals spijsverteringsproblemen, vermoeidheid en buikpijn, die onafhankelijk van de bloedsuikerspiegel moeten worden gecontroleerd. Sulfonylurea hebben geen bewezen effect en GLP1-agonisten zijn veilig bevonden, thiazolidinedionen en DPP4-remmers zijn te vermijden. Type 1-diabetes is een contra-indicatie voor SGLT2i. Insuline kan gebruikt worden met speciale aandacht voor verergering van symptomen door vochtretentie. Bij de start van insulinetherapie of sulfonylurea moet men ook letten op verergering van hartfalen door vochtretentie. Bij gelijktijdige behandeling met β -blokkers moet men speciaal letten op gemaskeerde hypoglykemie. Aangezien de diabetische populatie een groter risico op nierinsufficiëntie heeft, is het wenselijk om de nierfunctie en het ionogram te controleren.

Ook bij **morbide obesitas** is de aanpak van hartfalen dezelfde als voor andere patiënten. De diagnose van hartfalen is moeilijker bij obesitas. Aanvullende onderzoeken zoals echocardiografie zijn dan ook sneller nodig. Obese hartfalenpatiënten hebben lagere NT-proBNP-waarden, wat kan leiden tot fout-negatieve tests. Gewichtsverlies en regelmatige lichaamsbeweging zijn cruciaal. Een BMI ≥ 35 kg/m² is een contra-indicatie voor geavanceerde hartfalenbehandelingen zoals harttransplantatie. Studies tonen gunstige resultaten voor semaglutide en tirzepatide bij hartfalenpatiënten, maar specifieke aanbevelingen zijn nog niet mogelijk.



Ook voor **COPD-patiënten** is het aanbevolen behandelplan vergelijkbaar met dat van andere patiënten, op voorwaarde cardioselectieve β -blokkers (bisoprolol, metoprolol en nebivolol) te gebruiken. β -agonisten kunnen ook worden gebruikt, mits monitoring op tachycardie. Specifieke opvolging van deze populatie gebeurt door te waken over een verergering van dyspneu en de aanwezigheid van piepende ademhaling. Na een episode van hartfalen moet er minimaal drie maanden gewacht worden om met longfunctieonderzoeken de diagnose COPD te kunnen stellen. Alarmsymptomen zijn o.a. ademhalingsproblemen bij de introductie van β -blokkers. Hierbij moet gelet worden op eventuele bronchospasmen. Differentiaaldiagnose tussen acuut gedecompenseerd hartfalen en COPD-opstoot kan moeilijk zijn en aanvullende onderzoeken (zoals NT-ProBNP) vereisen.

Er zijn geen specifieke aanpassingen nodig bij **pulmonaire hypertensie**, behalve dat de behandelingen moeten opgestart worden en upgetitreerd tot de maximaal getolereerde doses. Bij ernstige pulmonaire hypertensie moet men er rekening mee houden dat de conventionele behandelingen voor primaire pulmonaire hypertensie gecontra-indiceerd zijn bij hartfalen. Patiënten met hartfalen en pulmonaire hypertensie moeten nauwlettend door een equipe met expertise worden gevolgd vanwege een hoger risico op ziekenhuisopname en sterfte. Pulmonaire hypertensie verhoogt het risico op rechter hartfalen, wat de behandelingsopties beperkt.

Niet-medicamenteuze interventies spelen ook een essentiële rol in de behandeling van hartfalen. Qua **voeding** is **vochtbeperking** alleen nuttig in een acute setting met overvulling en hyponatriëmie. Bij afwezigheid van hyponatriëmie heeft doorgedreven vochtbeperking geen voordelen. Drinken naar dorstgevoel wordt dan ook aanbevolen, evenals geen **zout** toe te voegen en de inname van zoutrijke producten te beperken. Strenge vocht- en zoutbeperking kan leiden tot ondervoeding. Individueel voedingsadvies is dus belangrijk. Alcoholgebruik is schadelijk en beperking ervan wordt aanbevolen. In geval van overgewicht of obesitas levert gecontroleerd gewichtsverlies een aanzienlijke gezondheidswinst op. Ook patiënten met een gezond gewicht hebben baat bij diëten zoals het DASH- en Mediterraan dieet.

Lichaamsbeweging is essentieel. Alle patiënten moeten gestimuleerd worden om binnen hun mogelijkheden te bewegen, ongeacht hun subgroep. Zelfs minimale lichaamsbeweging biedt voordelen, vooral voor HFpEF-patiënten. Individuele begeleiding door een kinesist wordt vaak als waardevoller ervaren dan revalidatie in groep.

Multidisciplinaire **educatie** voor patiënten en mantelzorgers is essentieel voor goede zorg. Deze moet op maat zijn van de individuele noden van elke patiënt en zich richten op zowel algemene aspecten van hartfalen als specifieke niet-medicamenteuze interventies zoals voeding en beweging. Consistente communicatie tussen zorgverleners is essentieel om de boodschappen te versterken. Huisarts, verpleegkundige, kinesist en apotheker spelen een belangrijke specifieke rol. Educatie moet zo vlug mogelijk opgestart worden en op lange termijn herhaald en opgevolgd te worden. Een educatie-coördinator en een duidelijke definiëring van wie, wanneer en welke educatie verstrekt is wenselijk.

Wat **telemonitoring** betreft, heeft elke zorgverlener een specifieke rol: cardioloog, hartfalenverpleegkundige, huisarts, thuisverpleegkundige en huisapotheker. De cardioloog ontwikkelt het zorgpad, leidt het team, selecteert de geschikte patiënten (NYHA-klasse III en IV, recent gehospitaliseerde patiënten, of degenen die een verhoging van diuretica nodig hebben), bespreekt alarmen en past de behandeling aan. De hartfalenverpleegkundige informeert patiënten, helpt met de installatie, stelt alarmdrempels in, evalueert alarmen en registreert acties in het EPD. De huisarts zorgt voor continuïteit van zorg en ondersteunt de overgang van ziekenhuis naar thuissituatie. De thuisverpleegkundige ondersteunt de patiënt in zelfzorg en rapporteert belangrijke wijzigingen. De huisapotheker verstrekt voorgeschreven medicijnen en werkt nauw samen met de andere zorgverleners.



Telemonitoring verbetert de levenskwaliteit van patiënten, vermindert heropnames en kosten, detecteert destabilisaties vroeger en bevordert zelfmanagement. Belangrijke obstakels zijn de nood aan voorfinanciering, een adequate financiering voor de verschillende actoren, nauwkeurige patiëntidentificatie, keuze van betrouwbare sensoren, en beheer van gegevens. Er is behoefte aan een duidelijkheid qua zorgtraject, rolverdeling, aansprakelijkheid, verbeterde monitoring, aandacht voor GDPR, cyberveiligheid, standaardisatie, telecoaching, en evaluatie van bestaande projecten. Mits integratie in (toekomstige) zorgtrajecten, een multidisciplinaire aanpak, financiering en erkenning van gezondheidsprioriteiten, een wettelijk kader, adequate financiering van actoren, identificatie van geschikte patiënten, selectie van relevante parameters en modellen, en ontwikkeling van algoritmes is telemonitoring veelbelovend. Meetbare indicatoren moeten toelaten de toepassing te evalueren.

Bij hartfalen is een **multidisciplinaire aanpak** essentieel voor een goede hulpverlening en follow-up. Nauwe samenwerking tussen huisarts en cardioloog, ook met verpleegkundige en apotheker is absoluut noodzakelijk voor de opvolging van de farmacologische behandeling, voor het correct uptitreren en, zo nodig, afbouwen van medicatie. Niet alleen bij ontslag uit het ziekenhuis en overgang naar huis maar ook bij de continue educatie van de patiënt zijn alle betrokken zorgverstrekkers zoals huisarts, cardioloog, geriater, nefroloog, endocrinoloog, pneumoloog, hartfalenverpleegkundigen, apotheker, thuisverpleging, kinesitherapeut, diëtist, educator, gezinszorg, sociale interculturele bemiddelaar, psycholoog, ... belangrijk. Uiteraard zijn ook verantwoordelijkheidszin en empowerment van patiënt en zijn mantelzorger(s) essentieel. Bovendien is een goede communicatie tussen al deze actoren, mogelijk gemaakt door geavanceerde technische middelen, noodzakelijk. Ook een duidelijke rolafbakening is een must. Om dit mogelijk te maken is minimaal een **specifiek zorgtraject** voor hartfalen gewenst. De zorgverlening zou echter nog efficiënter verlopen als, in een holistische benadering met aandacht voor comorbiditeiten, alle zorgverstrekkers zouden steunen op eenzelfde Zorgtraject “chronische ziekten”. Multidisciplinaire aanpak en goede gegevensuitwisseling tussen alle betrokkenen zijn essentieel. Het bestaande zorgpad hartfalen kan daar deel van uitmaken (www.zorgpadhartfalen.be).

Qua vergoedingen en terugbetaling stelt de jury voor:

- NT-proBNP terug te betalen, als uitsluitend bij vermoeden van chronisch hartfalen en om de differentiaaldiagnose tussen acuut gedecompenseerd hartfalen en COPD-opstoot mogelijk te maken
- De (jaarlijkse) hernieuwingsaanvraag tot verlenging van de terugbetaling van de SGLT2i (gliflozinen) ook door de huisarts mogelijk te maken na diagnosestelling/-bevestiging door de cardioloog, en voor langer dan 1 jaar, vergelijkbaar met die voor orale anticoagulantia. De huidige vergoedingscriteria voor deze middelen zijn gescheiden voor hartfalen en diabetes, waarbij diabetescriteria gebaseerd zijn op glucoseregulatie. Europese aanbevelingen stellen voor deze middelen als eerste behandelingsoptie voor diabetici met hartfalen te gebruiken. De vergoedingscriteria zouden moeten worden aangepast om vergoeding mogelijk te maken voor alle patiënten met hartfalen en diabetes, ongeacht ejectiefractie, HbA1c-niveau of eerdere behandelingen.
- De criteria voor terugbetaling van semaglutide en tirzepatide moeten mogelijk worden herzien op basis van nieuwe studies rond morbide obesitas.
- Een specifieke financiering voor hartfalenverpleegkundigen, thuisverpleegkundigen en praktijkverpleegkundigen, bij voorkeur binnen een gecoördineerd multidisciplinair zorgtraject.
- Terugbetaling van hartrevalidatie en dus multidisciplinaire behandeling te voorzien zo snel mogelijk na het stellen van de diagnose en niet pas na de eerste ziekenhuisopname.
- Het belang van educatie in de zorg is groot. De jury volgt het advies van de expert om een gespecialiseerde educator te vergoeden. Op lange termijn zijn herhaling en opvolging van educatie cruciaal. Vergoeding van educatie in alle eerstelijnsdisciplines is noodzakelijk. Het is belangrijk om duidelijk te definiëren wie, wanneer en welke educatie verstrekt, en dit moet goed worden ingebed in nieuwe zorgprocessen voor hartfalen of chronische zorg.



- Het, in de toekomst, invoeren van zorgtrajecten hartfalen en/of chronische zorg zal ook gefinancierd moeten worden, naar analogie met het zorgtraject diabetes.
- Om te vermijden in een aantal zorgtrajecten terecht te komen, een gecombineerd zorgtraject chronische zorg in te stellen voor patiënten met frequent gezamenlijk voorkomende pathologieën zoals bv. diabetes, hartfalen en nierinsufficiëntie.
- Het RIZIV-proefproject 'telemonitoring en therapiebegeleiding bij chronisch hartfalen' wordt gewaardeerd. Er wordt aanbevolen om adequate financiering voor de verschillende actoren en een specifiek kader voor multidisciplinaire therapeutische educatie toe te voegen. Er moet worden voorzien in een budgettair evenwichtig tussen de financiering van MDR-proof softwaretoepassingen en de inzet van gespecialiseerd zorgpersoneel en artsen voor de opvolging, coaching en educatie van de telemonitoring-patiënt.
- De jury constateert, in verband met de terugbetaling van cardiale revalidatie bij hartfalen, dat er verwarring is over de interpretatie van 'cardiomyopathie met dysfunctie van de linker hartkamer' in het KB 'verstrekkingen voor revalidatie van hartpatiënten'. Dit leidt tot verschillende interpretaties in ziekenhuizen, vooral met betrekking tot de inclusie van HFpEF-patiënten in cardiale revalidatie. De jury dringt aan op duidelijke informatie van alle betrokkenen en een uniforme interpretatie.

Bibliografie

Geselecteerde richtlijnen

The selected guidelines and their abbreviations as used in this report can be found in the following table.

Abbreviation	Guideline
AHA/ACC/HFSA 2022 (Heidenreich 2022)	2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines
ESC 2021 (McDonagh 2021)	2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure
NHG 2021 (NHG-Werkgroep 2021)	NHG-STANDAARD Hartfalen, KNR nummer M51, mei 2021
NICE 2018 (NICE 2018)	Chronic heart failure in adults: diagnosis and management NICE guideline [NG106]-12 September 2018
NVL 2023 (AWMF/KVB/Bundesärztekammer 2023)	Chronische Herzinsuffizienz, Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) AWMF/KVB/Bundesärztekammer, Version 4.0 AWMF-Register-Nr. nvl-006

Referenties

(Abraham 2011) Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:658-66.

(Abraham 2016) Abraham W T, Stevenson L W, Bourge R C et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet*. 2016 Jan 30;387(10017):453-61. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00723-0. Epub 2015 Nov 9.

(Abraham 2021) Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, Agostoni P, Butler J, Desai AS, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2021;42: 700-10.

(Adamson 2021) Adamson C, Jhund PS, Docherty KF, Böhlhávek J, Chiang CE, Diez M, et al. Efficacy of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to body mass index. *European journal of heart failure* 2021;23: 1662-72.

(Adamson 2022) Adamson C, Kondo T, Jhund PS, de Boer RA, Cabrera Honorio JW, Claggett B, et al. Dapagliflozin for heart failure according to body mass index: the DELIVER trial. *Eur Heart J* 2022;43: 4406-17.



- (Anker 2021a) Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine* 2021;385: 1451-61.
- (Anker 2021b) Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CSP, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021;143: 337-49.
- (Anker 2023) Anker SD, Khan MS, Butler J, Ofstad AP, Peil B, Pfarr E, et al. Weight change and clinical outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: insights from EMPEROR-Reduced. *European journal of heart failure* 2023;25: 117-27.
- (AWMF/KVB/Bundesartzenkammer2023) AWMF/KVB/Bundesartzenkammer. Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Chronische Herzinsuffizienz, Version 4.0. AWMF online 2023.
- (Baldewijns 2022) Baldewijns K, Boyne J, Rohde C, de Maesschalck L, Deville A, Brandenburg V, et al. What kind of patient education and self-care support do patients with heart failure receive, and by whom? Implementation of the ESC guidelines for heart failure in three European regions. *Heart Lung*. 2022;57:25-30.
- (Baldewijns 2024a) Baldewijns K. Niet-farmacologische (ondersteunende) maatregelen en patiënteneducatie. Consensusvergadering RIZIV 28.11.2024
- (Baldewijns 2024b) Baldewijns: From Guideline to practise, the organisation of multidisciplinary heart failure care in three European regions. 2024; 1-162
- (BCFI/CBIP 2008) BCFI/CBIP. Indications et contre-indications de la metformine. *Folia Pharmacotherapeutica* décembre 2008. Indicaties en contra-indicaties van metformine. *Folia Pharmacotherapeutica* december 2008.
- (BCFI/CBIP 2016) BCFI/CBIP. Informations récentes novembre 2016: sacubitril/valsartan, vernakalant, efmoroctocog alfa, carfilzomib, spectinomycine. *Folia Pharmacotherapeutica* décembre 2016. Recente informatie november 2016: sacubitril/valsartan, vernakalant, efmoroctocog alfa, carfilzomib, spectinomycine. *Folia Pharmacotherapeutica* december 2016.
- (BCFI/CBIP 2023) BCFI/CBIP. La finérénone, un complément à l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance rénale chronique associée au diabète de type 2. *Folia Pharmacotherapeutica* mars 2023. Finerenon, een toevoeging aan het therapeutische arsenaal voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie geassocieerd aan type 2-diabetes. *Folia Pharmacotherapeutica* maart 2023.
- (BCFI/CBIP 2024) BCFI/CBIP. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium/Répertoire Commenté des Médicaments. <https://www.bcfibe.nl/chapters> (accessed on [01/06/2024]).
- (Beldhuis 2019) Beldhuis IE, Myhre PL, Claggett B, Damman K, Fang JC, Lewis EF, et al. Efficacy and Safety of Spironolactone in Patients With HFpEF and Chronic Kidney Disease. *JACC Heart failure* 2019;7: 25-32.
- (Beldhuis 2022) Beldhuis IE, Lam CSP, Testani JM et al. Evidence-Based Medical Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2022; 145: 693-712.
- (Billingsley 2020) Billingsley HE, Hummel SL, Carbone S. The role of diet and nutrition in heart failure: A state-of-the-art narrative review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(5):538-51.
- (Böhm 2022) Böhm M, Butler J, Filippatos G, et al; EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Empagliflozin Improves Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Irrespective of Age. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(1):1-18
- (Bouilly 2019) Bouilly et al. *BMC Geriatrics* 2019;19:204. National survey on the management of heart failure in individuals over 80 years of age in French geriatric care units.



- (Brayfield 2024) Brayfield A, Cadart C. Martindale: The Complete Drug Reference [online]. <http://www.medicinescomplete.com/> (accessed on [17/07/2024]).
- (Brown 2021) Brown E, Wilding JPH, Alam U, et al. The expanding role of SGLT2 inhibitors beyond glucose-lowering to cardiorenal protection. *Ann Med*. 2021;53(1):2072-2089.
- (Brugts 2023) Brugts, Jasper et al. Remote haemodynamic monitoring of pulmonary artery pressures in patients with chronic heart failure (MONITOR-HF): a randomised clinical trial. *The Lancet*, 2023, Volume 401, Issue 10394, 2113 – 2123
- (Butt 2022a) Butt et al. *Circulation*. 2022;146:1210–1224. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial.
- (Butt 2022b) Butt et al. *Ann Intern Med*. 2022;175:820–830. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction : A Post Hoc Analysis of the DAPA-HF Trial.
- (Butt 2023) Butt JH, Lu H, Kondo T, Bachus E, de Boer RA, Inzucchi SE, et al. Heart failure, chronic obstructive pulmonary disease and efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: Insights from DELIVER. *European journal of heart failure* 2023;25: 2078-90.
- (Cadrin-Tourigny 2017) Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D et al. Decreased Mortality With Beta-Blockers in Patients With Heart Failure and Coexisting Atrial Fibrillation: An AF-CHF Substudy. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 99-106.
- (Cherubini 2011) Cherubini A, Oristrell J, Pla X, et al. The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Archives of internal medicine*. 2011 Mar 28;171(6):550-6.
- (Chrysohoou 2022) Chrysohoou C, Mantzouranis E, Dimitroglou Y, Mavroudis A, Tsioufis K. Fluid and Salt Balance and the Role of Nutrition in Heart Failure. *Nutrients*. 2022;14(7).
- (Cikes 2022) Cikes M, Planinc I, Claggett B et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail* 2022; 10: 336-346.
- (Damman 2018) Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart failure* 2018;6: 489-98.
- (Deanfield 2024) Deanfield J, Verma S, Scirica BM, Kahn SE, Emerson SS, et al. SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet*. 2024 Aug 24;404(10454):773-786.
- (Dendale 2012) Dendale P, De Keulenaer G, Troisfontaines P et al. Effect of a telemonitoring-facilitated collaboration between general practitioner and heart failure clinic on mortality and rehospitalization rates in severe heart failure: the TEMA-HF 1 (Telemonitoring in the Management of Heart Failure) study. *Eur J Heart Fail*. 2012 Mar;14(3):333-40
- (Derthoo 2024) Derthoo D. De aanpak van hartfalen. Consensusvergadering RIZIV 28.11.2024
- (Dewan 2021) Dewan P, Docherty KF, Bengtsson O, de Boer RA, Desai AS, Drozd J, et al. Effects of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction and chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of DAPA-HF. *European journal of heart failure* 2021;23: 632-43.
- (Dicembrini 2019) Dicembrini I, Tomberli B, Nreu B, et al. Peripheral artery disease and amputations with Sodium-Glucose co-Transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Jul;153:138-144



- (Driggin 2022) Driggin E, Cohen LP, Gallagher D, Karmally W, Maddox T, Hummel SL, et al. Nutrition Assessment and Dietary Interventions in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(16):1623-35.
- (Ehteshami-Afshar 2021) Ehteshami-Afshar S, Mooney L, Dewan P, Desai AS, Lang NN, Lefkowitz MP, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Insights From PARADIGM-HF. *Journal of the American Heart Association* 2021;10: e019238.
- (Elkholey 2021) Elkholey K, Papadimitriou L, Butler J, Thadani U, Stavrakis S. Effect of Obesity on Response to Spironolactone in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *The American journal of cardiology* 2021;146: 36-47.
- (Evans 2022) Evans M, Morgan AR, Davies S, et al. The role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in frail older adults with or without type 2 diabetes mellitus. *Age Ageing.* 2022;51(10):afac201
- (Ferreira 2019) Ferreira JP, Abreu P, McMurray JJV, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Pocock SJ, et al. Renal function stratified dose comparisons of eplerenone versus placebo in the EMPHASIS-HF trial. *European journal of heart failure* 2019;21: 345-51.
- (Ferreira 2021) Ferreira JP, Lamiral Z, McMurray JJV, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, Vincent J, et al. Impact of Insulin Treatment on the Effect of Eplerenone: Insights From the EMPHASIS-HF Trial. *Circulation Heart failure* 2021;14: e008075.
- (Filippatos 2022) Filippatos G, Butler J, Farmakis D, Zannad F, Ofstad AP, Ferreira JP, et al. Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes. *Circulation* 2022;146: 676-86.
- (Fioretto 2016) Fioretto P, Mansfield TA, Ptaszynska A, et al. Long-Term Safety of Dapagliflozin in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis of Phase IIb/III Studies. *Drugs Aging.* 2016;33(7):511-22
- (Frederix 2019) Frederix I, Vanderlinden L, Verboven A_S et al. Long-term impact of a six-month telemedical care programme on mortality, heart failure readmissions and healthcare costs in patients with chronic heart failure. *J Telemed Telecare.* 2019 Jun;25(5):286-293.
- (Girerd 2024) Girerd N. et al. Impact of a remote monitoring program on all-cause mortality of patients with heart failure: National, real-world evidence of the TELESAT study *Heart Failure* 2024
- (Goldfarb 2015) Goldfarb M, Sheppard R, Afilalo J. Prognostic and Therapeutic Implications of Frailty in Older Adults with Heart Failure. *Curr Cardiol Rep.* 2015 Nov;17(11):92.
- (Greene 2018) Greene et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351-366. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry.
- (Greene 2022) Greene et al. *Heart Fail Rev.* 2022;27:741–753. Factors associated with non-use and sub-target dosing of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction.
- (Heidenreich 2022) Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145: e895-e1032.
- (Hias 2022) Hias J, Hellemans L, Walgraeve K, et al. SGLT2 Inhibitors in Older Adults with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Drugs Aging.* 2022;39(3):185-190
- (Humbert 2023) Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary



hypertension. *Eur Respir J.* 2023 Jan 6;61(1):2200879. doi: 10.1183/13993003.00879-2022. PMID: 36028254.

(Inzucchi 2022) Inzucchi SE, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai AS, Jhund PS, de Boer RA, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2022;10: 869-81.

(Iversen 2010) Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C, Vestbo J, Kjoller E; ECHOS Lung Function Study Group. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010 Jul;12(7):685-91.

(Jaarsma 2021) Jaarsma T, Hill L, Bayes-Genis A, La Rocca HB, Castiello T, Čelutkienė J, et al. Self-care of heart failure patients: practical management recommendations from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(1):157-74.

(Jaiswal 2023) Jaiswal A, Jaiswal V, Ang SP, et al. SGLT2 inhibitors among patients with heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(39):e3469

(Jhund 2021) Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation* 2021;143: 298-309.

(Khan 2024) Khan MS et al. Global epidemiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology* 2024;21:717-734.

(Kida 2023) Kida K, Miyajima I, Suzuki N, Greenberg BH, Akashi YJ. Nutritional management of heart failure. *J Cardiol.* 2023;81(3):283-91.

(Koehler 2018) F. Koehler, K. Koehler, O. Deckwart, S. Prescher, K. Wegscheider, B.A. Kirwan, et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomized controlled parallel-group unmasked trial. *Lancet*, 392 (2018), pp. 1047-1057

(Kosiborod 2023) Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2023 Sep 21;389(12):1069-1084.

(Kotecha 2019) Kotecha D, Gill SK, Flather MD et al. Impact of Renal Impairment on Beta-Blocker Efficacy in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2893-2904.

(Lahoz 2020) Lahoz R, Fagan A, McSharry M, et al. Recurrent heart failure hospitalizations are associated with increased cardiovascular mortality in patients with heart failure in Clinical Practice Research Datalink. *ESC Heart Fail.* 2020;7(4):1688-169

(Lee 2016) Lee KK, Yang J, Hernandez AF, et al. Post-discharge Follow-up Characteristics Associated With 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. *Med Care.* 2016 ;54(4):365-72

(Lincoff 2023) Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023 Dec 14;389(24):2221-2232.

(Lindenfeld 2021) Lindenfeld, Jo Ann et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2021 Volume 398, Issue 10304, 991 - 1001

(Lindgren 2021) Lindgren M, Börjesson M. The importance of physical activity and cardiorespiratory fitness for patients with heart failure. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;176:108833.

(Linssen 2020) Linssen et al. *Neth Heart J.* 2020;28:334–344. Differences in guideline-recommended heart failure medication between Dutch heart failure clinics: an analysis of the CHECK-HF registry.



- (Liu 2022) Liu X, Liu H, Wang L et al. Role of sacubitril-valsartan in the prevention of atrial fibrillation occurrence in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2022; 17: e0263131.
- (MacInnes 2018) MacInnes J, Williams L. A review of integrated heart failure care. *Prim Health Care Res Dev.* 2018;1-8.
- (Maggioni 2005) Maggioni AP, Latini R, Carson PE et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548-557.
- (Malik 2020) Malik A, Gill GS, Lodhi FK, et al. Prior Heart Failure Hospitalization and Outcomes in Patients with Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Am J Med.* 2020;133(1):84-94
- (Marx 2023) Marx N, Federici M, Schütt K, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023 Oct 14;44(39):4043-4140.
- (Mc Causland 2020) Mc Causland FR, Lefkowitz MP, Claggett B, Anavekar NS, Senni M, Gori M, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition and Renal Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2020;142: 1236-45.
- (Mc Causland 2023) Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai AS, Jhund P, de Boer RA, et al. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology* 2023;8: 56-65.
- (McDonagh 2021) McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2021;42: 3599-726.
- (McDonagh 2023) McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2023;44: 3627-39.
- (McGuire 2021) McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al, . Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6(2):148-158
- (McMurray 2014) McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-nepriylsin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine* 2014;371: 993-1004.
- (McMurray 2019) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England journal of medicine* 2019;381: 1995-2008.
- (Mebazaa 2022) Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet.* 2022 Dec 3;400(10367):1938-1952.
- (Metra 2012) Metra M, Davison B, Bettari L et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail* 2012;5:54-62.



- (Metra 2023) Metra M, Adamo M, Tomasoni D, et al. Pre-discharge and early post-discharge management of patients hospitalized for acute heart failure: A scientific statement by the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2023 ;25(7):1115-1131
- (Mooney 2021) Mooney L, Hawkins NM, Jhund PS, Redfield MM, Vaduganathan M, Desai AS, et al. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. 2021;10: e021494.
- (Mullens 2020) Mullens W, Damman K, Testani JM et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 584-603.
- (Mullens 2024) Mullens W, Damman K, Dhont S et al. Dietary sodium and fluid intake in heart failure. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2024;26:730-741.
- (Nakamaru 2023) Nakamaru R, Shiraishi Y, Sandhu AT, et al. Cardiovascular vs. non-cardiovascular deaths after heart failure hospitalization in young, older, and very old patients. *ESC Heart Fail.* 2023 Feb;10(1):673-684
- (Nasr 2007) Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28: 457-462.
- (Nassif 2019) Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation* 2019;140: 1463-76.
- (Newman 2024) Newman JD, O'Meara E, Böhm M et al. Implications of Atrial Fibrillation for Guideline-Directed Therapy in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2024; 83: 932-950.
- (NHG-Werkgroep 2021) NHG-Werkgroep, De Boer RA, Dieleman-Bij de Vaate AJ, Isfordink LM, Lambermon HMM, Oud M, et al. NHG-Standaard Hartfalen. NHG 2021.
- (NICE 2018) NICE. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management (NG106). NICE 2018.
- (NICE 2023) Hypertension in adults: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2023 Nov 21
- (Niels 2023) Niels T B Scholte, Muhammed T Gürgöze, Dilan Aydin, Dominic A M J Theuns, Olivier C Manintveld, Eelko Ronner, Eric Boersma, Rudolf A de Boer, Robert M A van der Boon, Jasper J Brugs. Telemonitoring for heart failure: a meta-analysis, *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 31, 14 August 2023, Pages 2911–2926
- (Nordaby 2024) Nordaby M, Iwata T, Nitta D, et al. Efficacy of empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction according to frailty status in EMPEROR-Preserved. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2024; 15(1):412-424
- (Olivier 2017) Olivier A, Pitt B, Girerd N, Lamiral Z, Machu JL, McMurray JJV, et al. Effect of eplerenone in patients with heart failure and reduced ejection fraction: potential effect modification by abdominal obesity. Insight from the EMPHASIS-HF trial. *European journal of heart failure* 2017;19: 1186-97.
- (Olsson 2006) Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1997-2004.
- (Oskouie 2024) Oskouie S, Pandey A, Sauer AJ, et al. From Hospital to Home: Evidence-Based Care for Worsening Heart Failure. *JACC Adv.* 2024 Sep;3(9):101131.



- (Packer 2018) Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, McMurray JJV, Rouleau JL, Solomon SD, et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *The Lancet Diabetes & endocrinology* 2018;6: 547-54.
- (Packer 2020) Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The New England journal of medicine* 2020;383: 1413-24.
- (Packer 2021) Packer M, McMurray JJV. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2021 Jun;23(6):882-94.
- (Patel 2021) Patel RB, Fonarow GC, Greene SJ et al. Kidney Function and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 330-343.
- (Peikert 2022) Peikert et al. *Circulation Heart Fail* 2022;15(10). Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial.
- (Petrie 2020) Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *Jama* 2020;323: 1353-68.
- (Pfeffer 2014) Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional Variation in Patients and Outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. 2015;131: 34-42.
- (Pieske 2021) Pieske B, Wachter R, Shah SJ, Baldrige A, Szczepiety P, Ibram G, et al. Effect of Sacubitril/Valsartan vs Standard Medical Therapies on Plasma NT-proBNP Concentration and Submaximal Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The PARALLAX Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021;326: 1919-29.
- (Pitt 1999) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine* 1999;341: 709-17.
- (Pitt 2003) Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2003;348: 1309-21.
- (Pitt 2014) Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine* 2014;370: 1383-92.
- (Pouleur 2024) Pouleur A-C. Questions pour le Jury. SGLT2i et insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Réunion de consensus INAMI 28.11.2024
- (Raaijmakers 2021) Raaijmakers W, Smeets M, Janssens S, Vaes B. Impact of primary care involvement and setting on multidisciplinary heart failure management: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):802-18.
- (Raaijmakers 2023) Raaijmakers W, Truyts P, Gaillaert J, Van de Putte M, Van der Linden L, Janssens S, Vaes B, Smeets M: Community pharmacists' perceptions on multidisciplinary heart failure care: an exploratory qualitative study. *BMC Health Serv Res* 2023, 23(1):638.
- (Ricci 2017) Ricci, Renato Pietro et al. Economic analysis of remote monitoring of cardiac implantable electronic devices: Results of the Health Economics Evaluation Registry for Remote Follow-up (TARIFF) study. *Heart Rhythm* 2017, Volume 14, Issue 1, 50 - 57
- (Rienstra 2013) Rienstra M, Damman K, Mulder BA et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 21-28.



- (RIZIV zorgtrajecten) RIZIV-INAMI. Zorgtrajecten diabetes type 2 en chronische nierinsufficiëntie 2024 [Available from: <https://www.riziv.fgov.be/nl/thema-s/kwaliteitszorg/zorgtrajecten>].
- (Rosano 2021) Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2021 Jun;23(6):872-81.
- (Roussoulïeres 2024) Roussoulïeres A. La prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Populations à risques : diabète sucré, obésité morbide, BPCO sévère et hypertension pulmonaire. Réunion de consensus INAMI 28.11.2024
- (Sackett 1996) Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72
- (Sanders 2018) Sanders NA, Supiano MA, Lewis EF, et al. The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail*. 2018 Nov;20(11):1570-1577.
- (Savarese 2022) Savarese G et al. Global burden of heart failure : a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research* 2022;118:3272-3287.
- (Savarese 2024) Savarese G, Lindberg F, Cannata A, et al. How to tackle therapeutic inertia in heart failure with reduced ejection fraction. A scientific statement of the Heart Failure Association of the ESC. *European journal of heart failure*. 2024 Jun;26(6):1278-97.
- (Seferovic 2017) Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2017;5: 333-40.
- (Sharma 2023) Sharma A, Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Pfarr E, et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: Insights from the EMPEROR-Preserved trial. *European journal of heart failure* 2023;25: 1337-48.
- (Siddiqi 2023) Siddiqi TJ, Anker SD, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Böhm M, et al. Health status across major subgroups of patients with heart failure and preserved ejection fraction. *European journal of heart failure* 2023;25: 1623-31.
- (Smeets 2019) Smeets M, Zervas S, Leben H, Vermandere M, Janssens S, Mullens W, et al. General practitioners' perceptions about their role in current and future heart failure care: an exploratory qualitative study. *BMC health services research*. 2019;19(1):432.
- (Smeets 2020) Smeets M, Vaes B, Aertgeerts B, Raat W, Penders J, Vercammen J, Droogne W, Mullens W, Janssens S: Impact of an extended audit on identifying heart failure patients in general practice: baseline results of the OSCAR-HF pilot study. *ESC Heart Fail* 2020.
- (Smeets 2024a) Smeets M. WOREL richtlijn: Chronisch Hartfalen. Algemene inleiding en toelichting. Consensusvergadering RIZIV 28.11.2024
- (Smeets 2024b) M. Smeets SVC, S. Mokrane, A. Nonneman, P. Van Royen, M. Goossens, A.-C. Pouleur, E. Cornelis, D. Derthoo, J. Vandenhoven, K. Baldewijns, L. Hens, D. Vervloet, L. Van der Linden, M. Scherrenberg, M. Hornikx, B. Peeters, P. Nijst, T. Poelma. Richtlijn chronisch hartfalen, partiële herziening In: (WOREL) WOREL, editor. Antwerpen: Domus Medica; 2024. p. 180.
- (Smeets 2024c) Smeets et al. Richtlijn chronisch hartfalen. Partiële herziening (juni 2024). In opdracht van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (WOREL). <https://www.worel.be/>
- (Solomon 2019) Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine* 2019;381: 1609-20.
- (Solomon 2020) Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation* 2020; 141: 352-361.



- (Solomon 2022) Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine* 2022;387: 1089-98.
- (Srivastava 2018) Srivastava PK, Claggett BL, Solomon SD, et al. Estimated 5-Year Number Needed to Treat to Prevent Cardiovascular Death or Heart Failure Hospitalization With Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition vs Standard Therapy for Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: An Analysis of Data From the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2018 Dec 1;3(12):1226-31.
- (Sun 2012) Sun X, Briel M, Busse JW, You JJ, Akl EA, Mejza F, et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. 2012;344: e1553.
- (Szlagor 2023) Szlagor M, Dybiec J, Młynarska E, Rysz J, Franczyk B. Chronic Kidney Disease as a Comorbidity in Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3).
- (Taylor 2018) Taylor CJ, Moore J, O'Flynn N: Diagnosis and management of chronic heart failure: NICE guideline update 2018. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 2019, 69(682):265-266.
- (The Heart Failure Policy Network 2017) The clinical management of heart failure: What is the state of play in Europe? [http://www.hfpolicynetwork.eu/wp-content/uploads/2017/05/HFPN_A4_SOP_Clinical_Management.pdf]
- (Tong 2022) Tong D. SGLT2 inhibitors in patients with HFpEF: how old is too old? *J Cardiovasc Aging.* 2022;2:41
- (Troisfontaines 2024) Troisfontaines P. La télésurveillance dans le suivi de l'insuffisance cardiaque. Réunion de consensus INAMI 28.11.2024
- (Tromp 2022) Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart failure.* 2022 Feb;10(2):73-84.
- (Tsutsui 2017) Tsutsui H, Ito H, Kitakaze M, Komuro I, Murohara T, Izumi T, et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Eplerenone in Japanese Patients With Chronic Heart Failure (J-EMPHASIS-HF). *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2017;82: 148-58.
- (Vaduganathan 2022) Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet.* 2022;400(10354):757-767
- (Valk 2016) Valk MJ, Mosterd A, Broekhuizen BD, Zuithoff NP, Landman MA, Hoes AW, Rutten FH: Overdiagnosis of heart failure in primary care: a cross-sectional study. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 2016, 66(649):e587-592.
- (Van Craenenbroeck 2024) Van Craenenbroeck E. aanpak van hartfalen. Risicopopulaties: voorkamerfibrillatie en nierinsufficiëntie. Consensusvergadering RIZIV 28.11.2024
- (Van de Castele 2024) Van de Castele M. Cijfermateriaal over gebruik van medicamenten bij hartfalen. Consensusvergadering RIZIV 28.11.2024
- (Van der Linden 2023) Van der Linden L, Hias J, Walgraeve K, et al. Guideline-Directed Medical Therapies for Heart Failure with a Reduced Ejection Fraction in Older Adults: A Narrative Review on Efficacy, Safety and Timeliness. *Drugs & aging.* 2023 Aug;40(8):691-702.
- (Van der Linden 2024) Van der Linden L. Quadrupel therapie in 1e lijn voor HFrEF. Consensusvergadering RIZIV 28.11.2024
- (Vardeny 2012) Vardeny O, Wu DH, Desai A, Rossignol P, Zannad F, Pitt B, et al. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients With severe heart failure:



insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). Journal of the American College of Cardiology 2012;60: 2082-9.

(Verbrugge 2018) Verbrugge FH. Editor's Choice-Diuretic resistance in acute heart failure. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2018;7:379-389.

(Verbrugge 2024) Verbrugge F. Follow-up van een farmacologische behandeling van hartfalen. Consensusvergadering RIZIV 28.11.2024

(Vermes 2003) Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. Circulation 2003; 107: 2926-2931.

(Yang 2022) Yang D, Zhang Y, Yan J, Liu M, An F. SGLT-2 inhibitors on prognosis and health-related quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2022 Sep 8;9:942125

(Yang 2024) Yang M, Kondo T, Talebi A, et al. Dapagliflozin and quality of life measured using the EuroQol 5-dimension questionnaire in patients with heart failure with reduced and mildly reduced/preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2024;26(7):1524-1538

(Zannad 2011) Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. The New England journal of medicine 2011;364: 11-21.

(Zannad 2021) Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. Circulation 2021;143: 310-21.

www.zorgpadhartfalen.be – Het multidisciplinaire zorgpad hartfalen door de BWGHF.