

# Nieuwe inzichten verbeteren farmacotherapie bij hartfalen

Voor de behandeling van acuut hartfalen zijn de afgelopen jaren nieuwe geneesmiddelen onderzocht, zoals levosimendan, rolofylline, nesiritide, tolvaptan en serelaxin. Serelaxine, een afgeleide van het zwangerschapshormoon relaxine, is mogelijk de enige betekenisvolle innovatie.

Auteurs **J.R.B.J. Brouwers en G.L. Bartels**

De farmacotherapie bij chronisch hartfalen is de afgelopen tien jaar gestabiliseerd tot het voorschrijven van een combinatie van middelen: starten met een ACE-remmer en een bètablokker, bij onvoldoende effect toevoegen: een aldosteronantagonist en soms een diureticum. Met de komst van ivabradine lijkt er voor het eerst in jaren weer een innovatie te zijn die belangwekkend genoeg is om nader te belichten.

Hartfalen wordt in algemene zin gedefinieerd als een tekortschietende pompwerking van

het hart. Dit zal meestal leiden tot een complex van klachten en verschijnselen. De diagnose wordt gesteld op basis van symptomen, onderzoeksbevindingen en objectief bewijs voor een structurele of functionele afwijking van het hart in rust. De oorzaak kan gerelateerd zijn aan hartspierverlies of hartspierzwakte (vaak door een myocardinfarct), maar kan ook ontstaan door langdurige druk- of volume-overbelasting. De behandeldoelen voor een medicamenteuze therapie bij hartfalen zijn volgens de meeste richtlijnen: mortaliteitsreductie, het voorkomen van ziekenhuisopname voor hartfalen en het verminderen van klachten en verhogen van de kwaliteit van leven [2,3].

## Behandeling

Bij acuut hartfalen zijn er drie interventies waarvoor veel positief bewijs is: toediening van lisdiuretica, toediening van zuurstof en tromboseprofylaxe. Verder is snelle identificatie van de oorzaak van acuut hartfalen nodig om gerichte therapie in te stellen. Hemodynamisch stabiel maken van een hypotensieve patiënt met inotropica (bijvoorbeeld dobutamine) staat daarbij voorop. Verdere details van de behandeling van acuut hartfalen worden hieronder niet besproken. Nieuw is de toepassing van serelaxine bij acuut hartfalen. Serelaxine is de recombinante vorm van het natuurlijke zwangerschapshormoon relaxine. Het verhoogt het hartminuutvolume, vermindert de perifere weerstand en verbetert de glomerulaire

## Chronisch versus acuut hartfalen

Hartfalen kan chronisch of acuut zijn. Wat is het verschil? Chronisch hartfalen verergert langzaam maar kan ook (tijdelijk) stabiel zijn of acuut verergeren (exacerbatie). Acuut hartfalen is het direct ontstaan of verergeren van klachten en verschijnselen van hartfalen of een exacerbatie van chronisch hartfalen.

Wanneer de vulling van het hart gestoord is, is er sprake van diastolische disfunctie. Systolische disfunctie hangt samen met een afname van de linkerventriekel-ejectiefractie (lvef) tot minder dan 40%. Meestal treedt een combinatie van diastolische en systolische disfunctie op. Bij klachten en verschijnselen die gepaard gaan met systolische disfunctie wordt gesproken van systolisch hartfalen. Bij uitsluitend diastolische disfunctie, en dus behouden systolische functie, wordt gesproken van diastolisch hartfalen.

Systolisch hartfalen komt typisch voor bij mannen tussen 50-70 jaar terwijl diastolisch hartfalen vooral bij kwetsbare oudere vrouwen voorkomt. Obesitas en hypertensie zijn sterk gerelateerd aan op latere leeftijd optreden van diastolisch hartfalen. De New York Heart Association classificatie (nyha klasse I tm IV) geeft de ernst van het hartfalen weer. Voor de diagnose van hartfalen zijn de Framinghamcriteria toepasbaar [1].

filtratiesnelheid. Het middel vermindert de dyspneuklachten en de 180 dagen cardiovasculaire mortaliteit significant, alhoewel het laatstgenoemde geen uitkomstmaat in de studie was [4]. Mogelijk horen we in de toekomst meer van serelaxine.

### Volgorde

Bij systolisch chronisch hartfalen wordt gestart met een ACE-remmer. ATII-antagonisten komen in aanmerking als bijwerkingen door een ACE-remmer optreden (meestal hinderlijke droge hoestklachten). Patiënten met stabiel systolisch hartfalen, die zijn ingesteld op een maximaal tolereerbare dosis van een ACE-remmer, krijgen een bètablokker toegevoegd. De volgorde eerst ACE-remmer en dan bètablokker is echter arbitrair, omdat er steeds meer aanwijzingen zijn dat verlagen van de hartfrequentie voordeel oplevert. Indien de klachten ook met de twee eerder genoemde middelen blijven bestaan, is toevoeging van een aldosteronantagonist aangewezen. Spiro-nolacton is eerste keus, eplerenon is een (duur) alternatief dat minder kans op gynae-comastie geeft. Een lisdiureticum is alleen geïndiceerd bij vochtretentie (meestal enkel-oedeem), in tegenstelling tot drie eerder genoemde middelen geeft het geen verbetering van de prognose [4].

Nieuw is de toevoeging van ivabradine in de ESC-richtlijn uit 2012, bij patiënten met NYHA klasse II-IV en rust-hartfrequentie van meer dan 70 slagen per minuut (spm), als toevoeging aan standaardbehandeling (diureticum/ACE-remmer/bètablokker) inclusief een aldosteronantagonist [3]. De NICE-richtlijn en de EMA-registratietekst beveelt ivabradine aan bij patiënten met stabiel systolisch chronisch hartfalen in sinusritme met een hartfrequentie van  $\geq 75$  spm in combinatie met standaardtherapie [5,6]. Veel Nederlandse cardiologen volgen de ESC-richtlijnen, dit kan gegeven de verschillen in hartfrequentie met de registratietekst, leiden tot off-label voorschrijven. Om die reden heeft de minister de vergoedingstatus van het middel gekoppeld aan invulling van een artsenverklaring om oneigenlijk voorschrijven van ivabradine tegen te gaan.

De onderliggende pathologie voor hartfalen is genoegzaam bekend uit onder andere de Framinghamstudies: hypertensie, diabetes



NU IVABRADINE IN DE ESC-RICHTLIJN IS OPGENOMEN, IS DE VERWACHTING DAT HET AANTAL RECEPTEN ZAL TOENEMEN.

mellitus en renale disfunctie spelen een rol in het ontstaan van hartfalen. De laatste jaren is er meer inzicht gekomen in de rol van vasoactieve mechanismen, met name de neurohumorale mechanismen bij het ontstaan van hartfalen. Als belangrijke neurohumorale mechanismen worden genoemd: het sympatische zenuwstelsel, het renine-angiotensinesysteem, het endothelinesysteem, het natriuretisch-peptidesysteem, arginine-vasopressine en cytokines.

### Hartfrequentie

Nieuw is de herontdekking van de hartfrequentie als risicofactor. Die is daarmee een potentieel behandeldoel voor hartfalen en coronair arterieel vaatlijden [8]. Vergelijken we de levensverwachting van diverse diersoorten dan blijkt dat, hoe lager de hartslag in rust bij een gewervelde diersoort, hoe langer de levensverwachting is. Levin rekende uit dat de levensverwachting bij de meeste diersoorten correleert met het totaal aantal keren dat het hart tijdens de levenscyclus klopt: circa  $7,3 \times 10^8$ . De mens heeft echter een levensverwachting die driemaal langer is dan op basis van extrapolatie van gewervelde dieren kan worden voorspeld [9]. Verlaging van de hartfrequentie in rust is bij patiënten met chronisch hartfalen met systolische disfunctie en sinusritme – die reeds optimale standaardtherapie krijgen –

## DOSEREN OP BASIS VAN MILLIGRAMMEN IS BIJ BÈTABLOKKERS NIET HOUDBAAR

op basis van nieuw onderzoek een nastrevenswaardig behandeldoel [10].

### Bètablokkers

Bètablokkers waren dertig jaar geleden nog gecontra-indiceerd bij patiënten met hartfalen. Inmiddels is overtuigend aangetoond dat bètablokkers mortaliteit en sterfte bij hartfalen reduceren, zelfs als de patiënten al een ACE-remmer of ATII-antagonist gebruiken [11].

Additionele effecten van de combinatie ACE-remmer en bètablokker zijn hun positieve invloed op de remodelering van de linkerventrikel en vermindering van het risico op een acute hartstilstand (*sudden death*). Echter, bètablokkers hebben ook nadelen: zij kunnen de bloeddruk (te veel) verlagen en de contractiliteit van het hart ongunstig beïnvloeden of (relatief) gecontra-indiceerd zijn (astma/COPD). Daarnaast kunnen (vooral bij ouderen) perifere doorbloedingsstoornissen optreden (Raynaud) en bij mannen erectiestoornissen.

Een goed behandelresultaat wordt verkregen als zowel ACE-remmers/ATII-antagonisten als de bètablokker in een optimale dosering wordt toegediend. In de praktijk is dit het langzaam verhogen van de dosering ACE-remmers/ATII-antagonisten tot de maximaal tolereerbare dosis. Een bètablokker wordt in heel lage doseringen gestart tot een optimaal behandelresultaat. In Nederland is voor de indicatie hartfalen een beperkt aantal bètablokkers beschikbaar. Het meest gebruikt worden metoprolol en carvedilol, in minder mate bisoprolol en nebivolol. Het nastreven van een optimale dagdosering bètablokker, zoals aangegeven in de richtlijnen (NICE, ESC) en het Farmacotherapeutisch rapport van de Commissie Geneesmiddelen van het CVZ, vereist nadere toelichting. Immers, uit een meta-analyse uit 2009 en een recent onderzoek uit 2012 is duidelijk geworden dat niet de dosering van de bètablokker, maar vooral de bereikte hartfrequentie in rust de effectiviteit bepaalt [12,13,14]. Eén van de verklaringen is dat de veel gebruikte bètablokkers (metoprolol en carvedilol) voor hun metabolisme afhankelijk zijn van het enzym CYP2D6 en receptor-affiniteit voor de adrenerge bèta-receptor (ADRB1 en ADRB2). De CYP2D6-polymor-

fismen verklaren dat voor dezelfde bloedspiegels bij snelle metaboliseerders hoge doses bètablokkers nodig zijn en bij langzame metaboliseerders juist lage doses.

De mate van binding aan de ADRB kan een verklaring zijn voor interindividuele farmacodynamische verschillen. Met andere woorden: bij een belangrijk deel van de populatie is de dagdosis van een bètablokker erfelijk bepaald [15,16].

Dergelijke relaties zijn ook voor ACE-remmers aangetoond [17]. Optimaal doseren op basis van milligrammen bij bètablokkers in plaats van op effect (bloeddruk en/of hartfrequentie) is niet langer houdbaar ondanks dat richtlijnen dit nog steeds aangeven. Terwijl in 2002 al is vastgesteld dat een lage of hoge dosis metoprolol bij hartfalen even effectief kan zijn, mits gedoseerd op hartfrequentie [18].

### Ivabradine

Ivabradine is de eerste vertegenwoordiger van een nieuwe klasse middelen die specifiek de hartfrequentie verlagen. De SHIFT-trial heeft aangetoond dat ivabradine een waardevolle toevoeging is aan de farmacotherapie van optimaal behandelde patiënten met chronisch hartfalen (NYHA II t/m IV) met systolische disfunctie en sinusritme, mits de hartfrequentie in rust groter of gelijk is aan 70 slagen per minuut [10]. Hoge leeftijd, astma, COPD, diabetes en een verminderde nierfunctie (creatinineklaring >15ml/min) zijn geen beperking voor de toepassing van ivabradine [19,20,21].

Ivabradine remt specifiek If-stroompjes in de cardiale pacemaker (sinusknoop), zonder effect op hemodynamiek of overige geleidingsprocessen in het hart. Omdat ivabradine de zuurstofbehoefte van het hart optimaliseert (betere myocardperfusie), wordt de diastole langer en neemt vasodilatatie tijdens inspanning toe.

Bètablokkers verlengen daarentegen de systole door een negatief-inotroop effect [22]. Naast het anti-ischemische effect werkt ivabradine positief op de endotheliale disfunctie en linkerventrikel remodelering. De dosering is tweemaal daags 5 mg gedurende de eerste drie tot vier weken met een verhoging naar 7,5 mg tweemaal daags indien de hartfrequentie nog hoger is dan 60 spm. Bij bradycardie moet de dosering

**NIEUW  
IS DE  
TOEPASSING  
VAN  
SERELAXINE  
BIJ ACUUT  
HARTFALEN**

omlaag naar tweemaal daags 2,5 mg; bij een leeftijd boven de 75 jaar wordt een startdosis van tweemaal daags 2,5 mg aanbevolen. Ivabradine is een substraat voor CYP3A4. Geneesmiddelinteracties kunnen dus optreden bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4 remmers (onder andere azolen en macroliden). Gelijktijdig gebruik van deze middelen kan niet. Bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4- inductoren kunnen hogere dosis ivabradine nodig zijn. Signalering van recent ontdekte interacties is ook een taak van de apotheker. Belangrijke bijwerkingen zijn bradycardie en duizeligheid. Opmerkelijk is een bijwerking op het oog: fosfenen. Deze visusstoornis wordt verklaard door de aanwezigheid van ionkanaaltjes in de retina waar I<sub>h</sub>-stroompjes lopen. Deze lijken op de I<sub>f</sub>-stroompjes waarop ivabradine aangrijpt.

### Conclusie

Serelaxine is een nieuw en veelbelovend middel bij de behandeling van acuut hartfalen. Verder onderzoek is nodig om de langetermijneffecten op mortaliteit na te gaan. Ivabradine is beschikbaar voor patiënten met stabiel chronisch hartfalen NYHA klasse II-IV met systolische disfunctie. De patiënt moet dan wel in sinusritme zijn met een rusthart-

frequentie van meer dan 75 spm en moet al optimale behandeling volgens de richtlijn krijgen met tenminste een ACE-remmer, diureticum, bètablokker en aldosteron-antagonist, tenzij de patiënt hiervoor niet is aangewezen, een contra-indicatie heeft of deze niet verdraagt. Het middel geeft significant minder ziekenhuis(her)opnamen, minder mortaliteit en een verbeterde kwaliteit van leven. Verminderde nierfunctie en COPD zijn geen contra-indicaties. De verwachting is – nu ivabradine in de ESC-richtlijn is opgenomen – dat het aantal recepten toeneemt. Daarvoor is vanwege de strikte indicatiestelling en voorwaarden een artsenverklaring nodig (voorbeeld zie: [www.zn.nl](http://www.zn.nl)). Apothekers dienen zich bewust te zijn van de geneesmiddelinteracties die met ivabradine kunnen optreden en zijn verplicht ernstige bijwerkingen met dit nieuwe middel bij LAREB te melden. ■

Klinisch farmacoloog J.R.B.J. Brouwers is verbonden aan het Expertise Centrum voor Pharmacotherapie bij Ouderen, afdeling Geriatrie UMCUtrecht. Cardioloog G.L. Bartels is werkzaam in het Martini Ziekenhuis Groningen.

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op [pw.nl](http://pw.nl).

## DE VERGOEDING-STATUS VAN IVABRADINE IS GEKOPPELD AAN EEN ARTSEN-VERKLARING

## Verkort behandelingschema chronisch hartfalen

NYHA-klasse II t/m IV	behandeldoel NYHA-klasse << & mortaliteitsreductie
diureticum	symptoomverlichting bij oedeem; geen invloed op mortaliteit
ACE-remmer (of ATII-antagonist) ↓	doseer tot maximaal tolereerbare dosis; ATII-antagonist bij intolerantie ACE-remmer
bètablokker ↓	start laag: metoprolol, carvedilol, bisoprolol of nebivolol
spironolacton ↓	cave hyperkaliëmie, bij gynaecomastie eventueel eplerenon
ivabradine ↓	LVEF < 35%; sinusritme en als hartfrequentie > of = 75 spm*
invasieve methoden (bijvoorbeeld pacemaker) QRS > of = 120 msec ↓	nee, ICD ja, defibrillator / pacemaker
onvoldoende effect	isosorbidedinitraat +/- digoxine

LEVf: linker ventrikel ejectiefraction, ICD: implanteerbare cardioverter- defibrillator. \*ESC- richtlijn noemt 70 spm, bijsluitertekst 75 spm

- 1 Van Veldhuisen DJ, Voors AA. Leerboek hartfalen. Uitgaaf Ned Ver Cardiologie, Medislect BV Leusden 2004 ISBN:90-74764-27-4, p.68-69.
- 2 Multidisciplinaire richtlijn hartfalen cbo. 2010. <http://bit.ly/1cfeh55>.
- 3 McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33 (14):1787-47.
- 4 Pöss J, Link A, Böhm M. Akute und chronische Herzinsuffizienz im Spiegel der neuen ESC –Leitlinie. *Hertz* 2013; 38:812-820.
- 5 NICE. Ivabradine for treating chronic heart failure. 2012. <http://bit.ly/MT0JjL>.
- 6 SmPC ivabradine (Procoralan). <http://bit.ly/1IE5j4H>
- 7 Gillman MW, Kanneb WB, Belanger A et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension. The Framingham study. *Am Heart J* 1993;125:1148-54.
- 8 Tardif JC. Heart rate as a treatable cardiovascular risk factor. *Brit Med Bull* 2009;90:71-84.
- 9 Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1104-06.
- 10 Swedberg K, Komadja M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:875-85.
- 11 Gheorghiadu M, Colucci WS, Swedberg K. Beta-blockers in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1570-5.
- 12 College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport Ivabradine (Procoralan) 2013. [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl).
- 13 McAllister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA et al. Meta-analysis: beta blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784-94.
- 14 Cullington D, Goode KM, Clark AL et al. Heart rate achieved or beta-blocker dose in patients with chronic heart failure: which is the better target? *Eur J Heart Failure* 2012;14:737-47.
- 15 Shin J, Johnson JA. Pharmacogenetics of beta-blockers *Pharmacotherapy* 2007;27:974-87.
- 16 Bijl MJ, Visser LE, van Schaik RN et al. Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with lower heart rate and blood pressure in beta-blocker users. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:45-50.
- 17 Talamet JA, McLoad HL, Adams KF et al. Genetic tailoring pharmacotherapy in heart failure: optimize old while we wait for something new. *J Card Fail* 2012;18:338-49.
- 18 Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:491-8.
- 19 Tavazzi L, Swedberg K, Komadja M et al. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1296-1303.
- 20 Voors AA, van Veldhuisen DJ, Robertson M et al. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from (SWIFT). *Eur J Cardiol* 2013;34 (suppl 1) abstract nr. 810.
- 21 Di Franco A, Sarullo FM, Salerno Y, Figliozzi S, Parrinello R, Di Pasquale P et al. Beta-blockers and ivabradine in chronic heart failure: from clinical trials to clinical practice. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013 Dec 11. [Epub ahead of print].
- 22 Deedwania P. Selective specific inhibition of If with ivabradine for treatment of coronary disease or heart failure. *Drugs* 2013;73:1569-86.