

DE BEHANDELING VAN HARTFALEN

HART EN REDE, VRIEND OF VIJAND?

Nicole van Israël *

Het klinische syndroom van hartinsufficiëntie is gedurende vele decennia gedefinieerd als een pathofysiologische toestand waarbij het hart faalt om aan de metabole behoeften van de perifere organen en weefsels te voldoen (1). Het hart werd lange tijd slechts beschouwd als een pomp die het hele lichaam met nutriënten bevoorradde. Deze opvatting is achterhaald nadat sinds de jaren '80 duidelijk werd aangetoond dat het hart meer is dan alleen maar een pomp, namelijk ook een zeer belangrijk neuro-endocrien orgaan (2).

Sindsdien kan hartfalen niet meer uitsluitend gezien worden als een puur hemodynamische instabiliteit, maar dient het beschouwd te worden als een progressief model van overexpressie van biologisch actieve moleculen die schadelijke effecten hebben op onder meer het hart en de bloedvaten (3). Een goed begrip van de onderliggende pathofysiologie (2) is hiermee dan ook een vereiste voor een verstandige benadering en behandeling van hartfalen (4).

MOEDER NATUUR EN DE CASCADE

Het hart en bloedvatenstelsel hebben drie basisfuncties met een uitgesproken orde van belangrijkheid (Figuur 1) (5). Deze prioriteiten zijn er tijdens het evolutieproces ingebouwd om ervoor te zorgen dat de hoogresistente kritische vasculaire weefsels (hersenen, hart en nieren) in alle mogelijke situaties van bloed voorzien worden, met als uiteindelijk doel de overleving van het dier veilig te stellen. De hoogste prioriteit ligt bij het behouden van een normale systemische arteriële bloeddruk, waarbij geldt dat tenminste 60 mm Hg noodzakelijk is voor een normale functie van de kritische weefsels

(nieren, hersenen en hart). Dit wordt gevolgd door het behouden van een normale weefseldoorbloeding met als doel een anaeroob metabolisme met lactaatopstapeling in de spieren en een verminderd uithoudingsvermogen te vermijden, hetgeen belangrijk is voor het behoud van de 'fight and flight' reactie. De laagste prioriteit heeft het behouden van normale systemische en pulmonaire capillaire drukken (5). Dit wordt teleologisch (teleologie = doelmatigheidsleer) afgeleid uit het feit dat in hartfalen er zich meestal in eerste instantie oedemen en effusies ontwikkelen terwijl er maar zelden een acuut falen van de kritische vasculaire weefsels optreedt. Moeder natuur zal het tijdstip van sterven zo lang mogelijk trachten uit te stellen en verkiest dus meestal een trage boven een snelle dood (5).

Een hele reeks van controlemechanismen zijn in het lichaam aanwezig om op mogelijke veranderingen te reageren. Bij de detectie van een abnormale bloeddruk (hypo-/hypertensie) door de verschillende receptoren die zich in het lichaam bevinden (Figuur 2: sensors) wordt een hele cascade van biologisch actieve systemen geactiveerd (Figuur 2: effectors) die ten doel

hebben de verandering hemodynamisch te compenseren. Toch zullen vele van deze stoffen op de lange termijn veel schade aanrichten aan verschillende organen en weefsels, zoals o.a. hart, nieren en bloedvaten (3). Bij hartfalen zal als reactie op een verminderde cardiac output en een te lage bloeddruk, resulterend in een arteriële ondervulling (6), een zeer complexe neurohumorale cascade geïnitieerd worden. Hiervan maken deel uit:

- activatie van het sympathische zenuwstelsel (noradrenaline) (Figuur 3);
- demping van vasodilatorische (NO, prostaglandines en prostacyclines) en natriuretische systemen (ANP/BNP);
- activatie van de autocriene en paracriene vasoconstrictorische functies van endotheline;

* DVM, CESOpht, CertSAM, CertVC, MSc, Diplomate ECVIM-CA (Cardiology), MRCVS. Europees Specialist™ in de Veterinaire Cardiologie, MSc in Congenitale Cardiologie. ACAPULCO, Animal Cardio Pulmonary, Consultancy, bij SPA in België, www.acapulco-vet.be

Klasse	Criteria
IA	Asymptomatische patiënt - Hartaandoening aantoonbaar (hartruis, aritmie, vergroting van de hartkamers). - Geen klinische verschijnselen van hartfalen. - Geen duidelijke verschijnselen van compensatie (geen volume- of drukoverbelasting, hypertrofie van de hartkamers).
IB	Asymptomatische patiënt - Hartaandoening aantoonbaar (hartruis, aritmie, vergroting van de hartkamers). - Geen klinische verschijnselen van hartfalen. - Röntgen- of echocardiografisch bewijs van compensatie (volume- of drukoverbelasting of hypertrofie van de hartkamers).
II	Licht/matig hartfalen - Klinische verschijnselen van HF zijn duidelijk in rust of tijdens lichte inspanning. - Slecht uithoudingsvermogen, hoesten, tachypnoea, lichte ademhalingsproblemen, lichte/matige ascites. - Bij rust geen verschijnselen van systolische dysfunctie
IIIA	Gevorderd hartfalen - Overduidelijke klinische verschijnselen van hartfalen met stuwing (congestief hartfalen of CHF). - Slecht uithoudingsvermogen, dyspnoea, duidelijke ascites, hypoperfusie. - Patiënt stervend - Thuisbehandeling mogelijk
IIIB	Gevorderd hartfalen - Overduidelijke klinische verschijnselen van hartfalen met stuwing (congestief hartfalen of CHF). - Slecht uithoudingsvermogen, dyspnoea, duidelijke ascites, hypoperfusie. - Patiënt stervend of in cardiogene shock. - Hospitalisatie vereist

Tabel 1: International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC) Classificatie (7).

- activatie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS) (Figuur 4);
- stimulatie van de non-osmotische afgifte van vasopressine (ADH);
- verhoogde activiteit van de moleculaire hypertrofie/fibrose pathway (remodelering, RAAS);
- vrijkomen van ontstekingsmediatoren zoals TNF- α en interleukinen.

Dit wordt geïllustreerd in enkele diagrammen (Figuur 3 en 4). Om een meer gedetailleerd beeld te krijgen wordt naar de vakliteratuur verwezen (2,5).

HARTFALEN

Wanneer deze compensatoire mechanismen tekortschieten bij een progressieve hartaandoening zullen de klinische verschijnselen van het syndroom van hartinsufficiëntie zichtbaar worden (Tabel 1).

WONDERMIDDEL?

Het besef van de complexiteit van de pathofysiologie van hartfalen maakt het voor de hand liggend dat ook de

behandeling van hartfalen een stapsgewijze combinatietherapie vereist. Er is geen enkel medicijn, en dit zal ook nooit het geval zijn, op de markt die deze hele cascade tegengaat. In de toekomst zal de behandeling van hartfalen een intellectuele challenge blijven voor de clinicus.

Er moet hier nog op gewezen worden dat hartfalen een syndroom is en het uiteindelijke resultaat van een onderliggende hartaandoening, vergelijkbaar met koorts als indicator voor o.a. infectie, ontsteking of neoplasie. Het blijft daarom uiterst belangrijk de hartaandoening beter te karakteriseren (bijvoorbeeld een klepaandoening ten opzichte van cardiomyopathie of een persisterende ductus arteriosus) om daardoor de meest geschikte behandeling in te stellen.

Volume-overbelasting heeft bij de meeste patiënten met hartfalen de overhand (bijvoorbeeld honden met mitralisendocardiose), maar er zijn ook patiënten die lijden aan aandoeningen die in eerste instantie de systolische functie (bijvoorbeeld gedilateerde cardiomyopathie) of de diastolische werking van het hart aantasten (voornamelijk de feliene hypertrofi-

sche en andere cardiomyopathieën). Een onderscheid tussen deze verschillende oorzaken is mogelijk door een goede anamnese en nauwkeurig lichamelijk onderzoek, al dan niet gerelateerd aan de resultaten van bijkomende onderzoeken zoals ECG, bloedanalyse, bloeddrukmeting, röntgenfoto's van de thorax en echocardiografie. De wijze waarop de therapie benaderd wordt is voornamelijk afhankelijk van dit onderscheid, in acht nemende dat de huidige literatuur bevestigt dat er zich een voorstelbare volgorde van neurohumorale activatie voordoet (zowel bij de hond als bij de kat). Dit geldt voor iedere vorm van progressief hartfalen, onafhankelijk van de onderliggende etiologie (2). Dit betekent concreet dat niet altijd dezelfde medicijnen op hetzelfde moment in een bepaald stadium van de hartaandoening aanbevolen zullen worden. Een meer gedetailleerde benadering zal in een tweede artikel volgen.

VANDAAG, MAAR OOK MORGEN

Bijna alle therapieën bij hartfalen zijn eerder palliatief dan curatief. Sommige behandelingen zullen acute ►

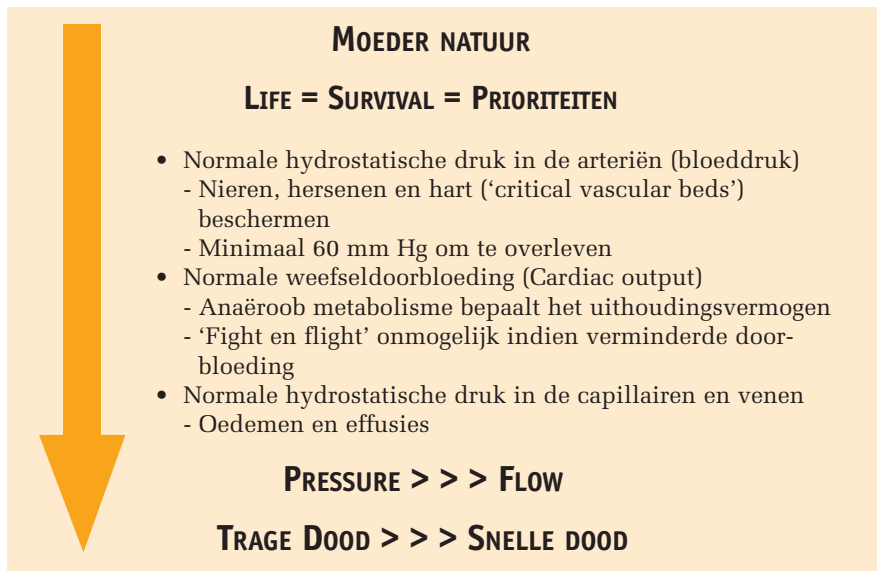
► hemodynamische verbeteringen te weegbrengen (bijvoorbeeld furosemide, nitraten, phosphodiësteraseremmers) en andere zijn eerder gunstig op lange termijn (ACE-remmers, spironolactone, betablokkers,...). Medicijnen die in eerste instantie levensreddend zijn, kunnen op lange termijn schadelijk zijn (8). Daarom zouden we niet alleen naar de acute hemodynamische verbetering van de patiënt dienen te kijken maar moeten we ook, na een aanvankelijke stabilisatie, trachten de gevolgen op lange termijn in te schatten. De pathofysiologie in acht nemende zou een langdurige behandeling op zijn minst op een antagonisme van de schadelijke neurohumorale cascade moeten inspelen.

Vele jaren onderzoek en meerdere gerespecteerde klinische trials hebben, zowel in de humane geneeskunde (9-14) als in de diergeneeskunde (15-18), de plaats die het RAAS inneemt in het syndroom van hartfalen onomstotelijk kunnen vaststellen. Daarom zou ieder dier in hartfalen, tenzij er een specifieke contra-indicatie bestaat, een ACE-remmer voorgeschreven moeten krijgen. In het huidige tijdperk van evidence-based medicine is er meer dan overweldigend bewijs, met vele placebo-gecontroleerde klinische studies, dat ACE-remmers zowel de overlevingsduur verlengen als de levenskwaliteit verbeteren (15-18).

Het moet wel benadrukt worden dat de werkzaamheid van geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van hartfalen sterk afhangt van het gebruikte type geneesmiddel, de onderliggende aandoening en de respons van de individuele patiënt. Er zijn geen vaste regels en het is belangrijk om een patiënt met hartfalen regelmatig te controleren. De behandeling moet heroverwogen worden na iedere klinische evaluatie van de patiënt.

SIMPLICITEIT

Het gebruik van monotherapie weerspiegelt een slechte kennis van de pathofysiologie van hartfalen. Dit klinische syndroom wordt, door de ontdekking van nieuwe substanties en interacties, helaas iedere dag meer complex maar een dierenarts zou de intellectuele capaciteiten moeten hebben om tenminste de hoofdzaken te kunnen assimileren. Daarenboven



Figuur 1.

© ACAPULCO 2005

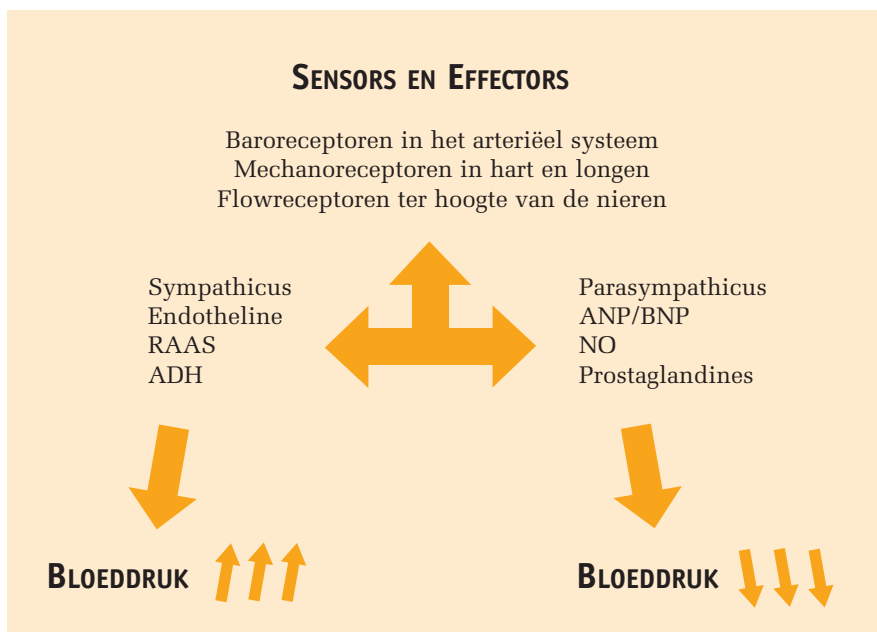
onderscheidt een goede clinicus zich door het gebruik van combinatietherapie die, in de tijd en evolutie van de hartaandoening, wordt aangepast aan de klinische behoeften van het dier. In de humane cardiologie is het uitgebreid bekend dat herhaaldelijke controles de levenskwaliteit en de levensduur verbeteren. Er is geen enkele reden om te denken dat dit in de diergeneeskunde minder waar zou zijn.

HET DEBAT

Eén van de meest gestelde vragen op de huidige cardiologievoordrachten is welk medicijn men moet kiezen: pimobendan, een inodilator, of een ACE-remmer. Dit is een zeer delicate vraag die te vergelijken is met de

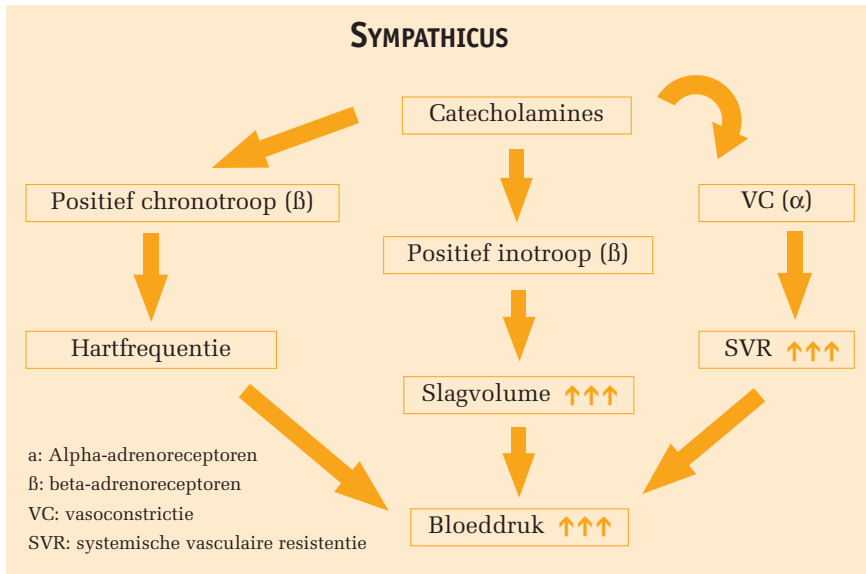
keuzestelling van een kind ten opzichte van zijn moeder of vader. Beiden hebben een zeer belangrijke rol in het leven van het kind, en ze zijn beiden zeker onmisbaar. Echter, het tijdstip waarop ze belangrijk zijn is waarschijnlijk verschillend. Het gaat er echt niet om wat te gebruiken, danwel wanneer het te gebruiken. Waarom zouden we kiezen als we het voorrecht hebben om over beide te beschikken?

Er blijven nog heel wat vraagtekens over in verband met de ideale combinatietherapie. Het juiste antwoord op deze vragen zal waarschijnlijk door de bestaande complexiteit, het kostenaspect en de noodzaak van een groot aantal zieke dieren, bij de evaluatie en vergelijking van verschil-



Figuur 2.

© ACAPULCO 2005



Figuur 3.

© ACAPULCO 2005

► lende combinatietherapieën, nooit gekend worden. Maar als clinicus in hart en nieren, kan ik er slechts op wijzen dat we uiteindelijk individuele dieren behandelen die ieder hun eigen behoeften hebben.

PLEIDOOI: HART EN REDE

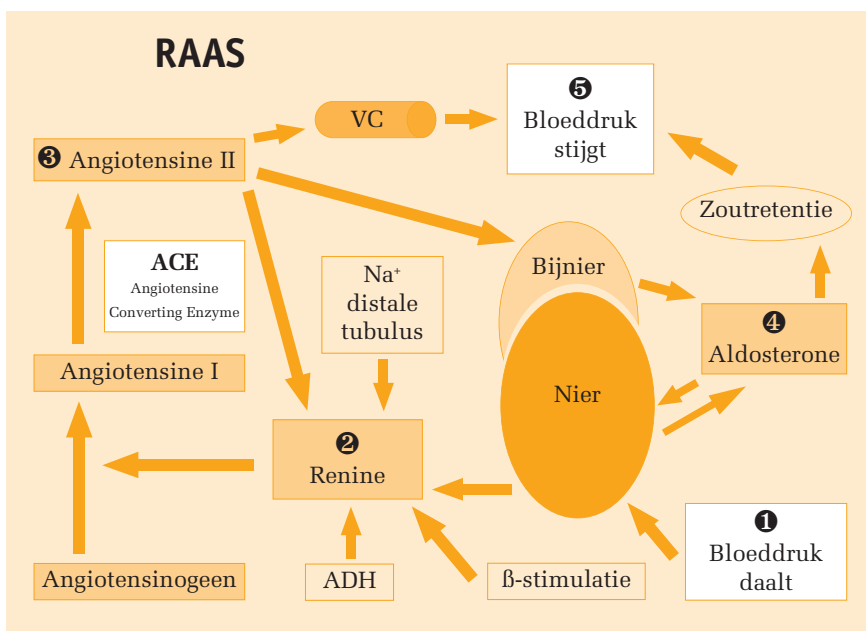
Het leven heeft ons geleerd dat als we het hart laten spreken de rede dikwijls het onderspit moet delven. Bij hartinsufficiëntie zou echter het verstand de bovenhand moeten hebben. De behandeling van hartfalen dient aangepast te worden aan de onderliggende pathologie en dient gebaseerd te worden op een juiste diagnose. Een stapsgewijze combinatietherapie is ideaal en ieder dier in hartfalen zou,

de pathofysiologie in acht nemende, tenminste een ACE-remmer moeten krijgen tenzij er een specifieke contra-indicatie bestaat. Dit vloeit voort uit een gedegen kennis van de complexe pathofysiologie van hartfalen. Bovendien onderscheidt de wetenschappelijk gefundeerde clinicus zich hiermee. En 'last but not least', het dier zal er wel bij varen. ■

Referenties

1. Bonagura J.D. and Luis-Fuentes V. (2004). Cardiac therapeutics. ECVIM pre-congress. ESVC proceedings.
2. Sisson D. (2004) Neuro-endocrine evaluation of cardiac disease. Veterinary clinics of North-America. Small Animal Practice. Ed J Abott, 34; 1105-1126.
3. Mann D.L. (1999) Mechanisms and models in heart failure. Circulation,

- 100: 999-1008.
4. van Israël N. van(2002). Treatment of chronic heart failure. UK Vet; 7: 63-72.
5. Kittleson M.D. (1998) Pathophysiology of heart failure. Small Animal Cardiovascular Medicine. Mosby, 136-148.
6. Schrier R.W and Abraham W.T. (1999) Hormones and hemodynamics in heart failure. NEJM 348:577-585.
7. Fox P.R. (2000) Recommendations for diagnosis of heart disease and treatment of heart failure in small animals. In text-book of canine and feline cardiology. Fox, Sisson, Moise. WB Saunders 2n Ed, 883-901.
8. Packer M. et al (1991) Effect of milrinone on mortality in severe chronic heart failure. NEJM 325: 1468-1475.
9. CONSENSUS (1987) Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. NEJM; 316: 1429-1435.
10. SOLVD (1992) Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. Circulation. 86:431-8.
11. V-HeFT (1993) The vasodilator-heart failure trials. Circulation. 87(6 Suppl): VI1-117.
12. ATLAS (1999) Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation; 100:2312-8.
13. HOPE (2000) Effects of an ACEI, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction and stroke in high risk patients. NEJM 342; 145-153.
14. EUROPA (2003) Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet; 362(9386):782-8.
15. COVE (1995) Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the cooperative veterinary enalapril study group. JVIM; 9: 243-253
16. IMPROVE (1995) Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the invasive multicenter prospective veterinary evaluation of enalapril study. JVIM; 9: 234-242.
17. LIVE (1998) The effect of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. JAVMA; 213: 1573-1577.
18. BENCH (1999) The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: results of a multi-centre, prospective, randomized, double blinded, placebo controlled, long term clinical trial. J Vet Cardiol; 1: 7-18.



Figuur 4.

© ACAPULCO 2005