

INOTROPICA BIJ HET MANAGEMENT VAN CONGESTIEF HARTFALEN

PAST, PRESENT AND FUTURE

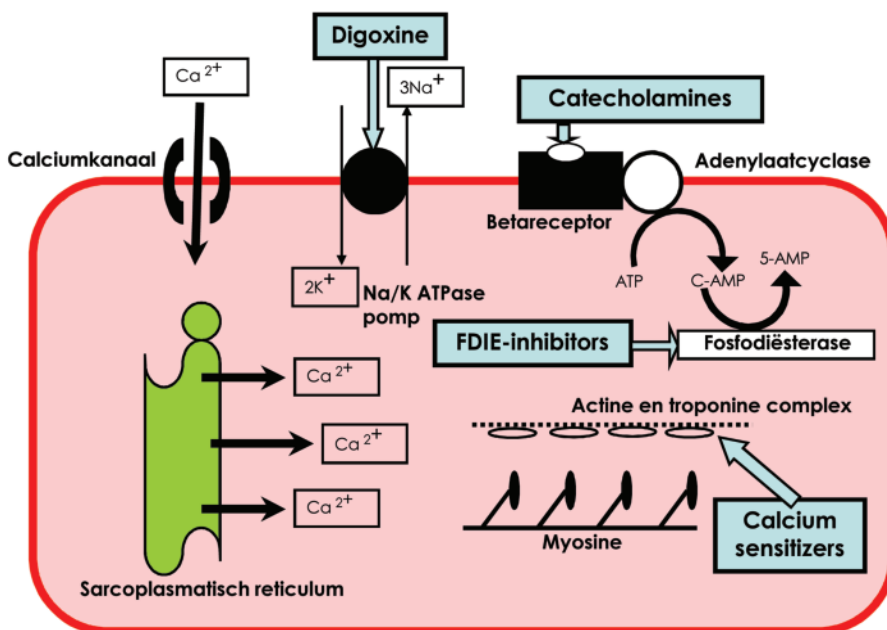
Nicole Van Israël *

Verminderde contractiliteit is een belangrijk onderdeel van het syndroom 'congestief hartfalen'. Het is een fundamentele component in een pathofysiologisch proces dat uiteindelijk gekenmerkt wordt door ventriculaire remodelering en het voortschrijden van het hartfalen. Het ziet er naar uit dat met de ontwikkeling van een nieuwe generatie van inotropica, de inodilators, door veelbelovende klinische veterinaire studies (2,3,4,5,6) onze honden nieuwe mogelijkheden voor de behandeling van hun ziekteprobleem hebben. Dit artikel geeft een overzicht van de beschikbare inotropica en hun indicaties bij de hond.

Verminderde contractiliteit is een belangrijk onderdeel van het complexe klinische syndroom genaamd 'congestief hartfalen'. Het is een fundamentele component in de cascade van vasoconstrictie en neurohormonale, inflammatoire en immunologische activatie die uiteindelijk leidt tot schadelijke ventriculaire remodelering en het voortschrijden van hartfalen.

In theorie lijken inotropica dan ook zeer aantrekkelijk bij de behandeling van congestief hartfalen. In de praktijk is het dikwijls echter anders uitgekomen. Hoewel inotropica de cardiac output duidelijk verbeteren heeft hun gebruik in de humane geneeskunde tot een verhoogde mortaliteit geleid (1). Daarom is tot op heden hun indicatie bij de mens beperkt gebleven tot een zeer kleine subgroep van patiënten (o.a. die met acuut hartfalen, die ook verschijnselen vertonen van hypoperfusie en cardiogene shock).

De vraag is of wij met de ontwikkeling van een nieuwe generatie van inotropica, de inodilators, en in het licht van sommige recente veelbelovende klinische veterinaire studies (2,3,4,5,6), onze honden nog steeds over dezelfde kam mogen scheren als de humane hartpatiënten.



Figuur 1: Schematische representatie van de hartspiercel met de verschillende localisaties van de actiemechanismen van de hier beschreven inotropica.

WERKINGSMECHANISMEN VAN DE INOTROPICA (7,8) (FIGUUR 1)

Hartspiercontractie is het gevolg van een verhoging van de calciumconcentratie in de hartspiercel. Het calcium dat de cel binnentreedt, zal reageren met het sarcoplasmatisch reticulum (de intracellulaire reserve aan calcium) dat daardoor zijn opgeslagen cal-

* DVM, CESOphd, CertSAM, CertVC, MSc, Diplomate ECVIM-CA (Cardiologie), MRCVS, Europees SpecialistTM in de Veterinaire Cardiologie, MSc in Congenitale Cardiologie, ACAPULCO, Animal CardioPulmonary Consultancy, Masta 11, 4970 Masta, België, www.acapulco-vet.be

Actieve substantie	Merksnaam®	Dosering	Concentratie
Digoxine	Lanoxin Lanoxin Lanoxin PG Lanoxin PG	0,22 mg/m ² PO q 12 uur	0,25 mg tabletten 0,125 mg tabletten 0,0625 mg tabletten 0,05 mg/ml elixir
Pimobendan	Vetmedin	0,15-0,3 mg/kg PO q 12 uur	1,25 mg 2,5 mg 5 mg
Milrinone	Corotrope	continuous rate infusie 1-10 µg/kg/min	1 mg/ml

Tabel 1: Beschikbare inotropica bij de hond.

cium zal vrijlaten. Vervolgens zal het intracellulaire calcium binden aan het regulatorische contractieproteïne, Troponine C, dat door een conformatieverandering een brug maakt tussen de actine- en myosineketens. Deze eiwitten zullen uiteindelijk door hun onderlinge interactie voor de contractie van de spiercel zorgen. Dit is een energievragend proces (ATP) en de sterkte van de contractie is enerzijds afhankelijk van de intracellulaire calciumconcentratie, maar anderzijds van de gevoeligheid van het Troponine C voor calcium.

De meeste traditionele inotropica zullen direct (digoxine) of indirect (catecholamines, fosfodiësteraseremmers) via c-AMP de intracellulaire calciumconcentraties verhogen.

De positief inotrope werking van de digitalisglycosiden (digoxine en digitoxine) wordt bereikt door middel van het bevorderen van de intracellulaire calciumconcentratie via remming van de natrium/kalium ATP-ase pomp. Digoxine is een competitieve inhibitor voor de bindingplaats van K⁺ op de pomp. Daardoor blijft er gedurende diastole meer Na⁺ in de cel en dit zal, via de Na⁺/Ca²⁺ cation exchanger uitgewisseld worden voor Ca²⁺. Er wordt tegelijkertijd ook minder intra-cellulair Ca²⁺ uitgewisseld voor extracellulair Na⁺. Het nettore-sultaat is een verhoogde intracellulaire calciumconcentratie.

De catecholamines (dopamine en dobutamine) zijn sympaticomimetica die hun inotrope werking uitvoeren door te binden aan de myocardiale beta-adrenergische receptoren. Daardoor wordt, via activatie van adeny-laatcyclase en de omzetting van ATP naar c-AMP, het cellulaire proteïne-kinase systeem geactiveerd. Dit systeem zal de intracellulaire proteïnen (zoals o.a. phospholamban dat zich

op het sarcoplasmatisch reticulum bevindt) fosforyleren met als gevolg een verhoogde calciumbinding tijdens diastole en een verhoogde calciumvrijlating gedurende systole. c-AMP zal ook een verhoogde influx van calcium via de L-type calciumkanalen veroorzaken.

De fosfodiësterase-remmers (FDIE-I) zijn enzymen die de afbraak van c-AMP zullen tegengaan, en daardoor een indirect sympaticomimetisch effect hebben. In het myocardium veroorzaakt dit een verhoogde contractiliteit, in de perifere en coronaire circulatie veroorzaken ze een vasodilatatie. Ze worden dan ook dikwijls inodilators genoemd. Ze worden onderverdeeld in de bipyridinederivaten (amrinone en milrinone), de pyridazinonderivaten (levosimendan en pimobendan) en de methylxanthines (theofylline, propentofylline).

De nieuwe generatie calciumsensitizers heeft daarenboven een bijkomende stabiliserende werking op de conformatieverandering van Troponine C, en dit zonder extra energieverbruik. Ze verhogen ook de affiniteit van Troponine C voor het aanwezige intracellulaire calcium. Hun verhoging van de contractiliteit is recht evenredig met de hoeveelheid intracellulair calcium.

BESCHIKBARE INOTROPICA (7,8)

Catecholamines

Dopamine en dobutamine komen enkel in aanmerking voor de behandeling van acuut congestief hartfalen. Omwille van de ontwikkeling van een snelle 'down'-regulatie van de adrenergische betareceptoren zijn deze catecholamines maar gedurende enkele dagen werkzaam. Daarenboven hebben ze een heel korte halfwaarde-

tijd wat hun toediening via een 'continuous rate infusie' (CRI) beperkt. Hun bijkomende aritmogene en vasodilaterende werking vragen een strikte electrocardiografische en hemodynamische bewaking en ze zijn daarom alleen maar beschikbaar in de meer gespecialiseerde instellingen die intensive care kunnen verlenen.

Dobutamine is een β₁-sympathicomimeticum dat de contractiliteit verhoogt met weinig veranderingen in de hartfrequentie en afterload. Het is een veel sterker inotropicum dan digoxine. Het moet langzaam opgetreurd worden naar de effectieve dosis (2,5-15 µg/kg/min dobutamine hydrochloride). Het plateau-effect wordt al na 8 minuten bereikt en na het stoppen van de CRI is het binnen enkele minuten uit het lichaam verdwenen. Ondanks een snelle betareceptor down-regulatie (72 uur) heeft dobutamine dikwijls een blijvend effect van 2-3 weken na toediening.

Dopamine is een minder selectief β₁-sympathicomimeticum. Het werkt ook in op de perifere dopaminereceptoren met een vasodilatatie van het vaatbed van de nieren en het mesenterium als gevolg. Het is vanwege zijn beperkte selectiviteit en soms onvoorspelbare effecten, dat dobutamine meestal de voorkeur krijgt bij patiënten met ernstige systolische dysfunctie. Dopamine heeft wel veel andere indicaties in de 'critical care' geneeskunde. Dopamine dient langzaam naar de effectieve dosis (2-10 µg/kg/min dopaminehydrochloride) opgetreurd te worden.

Digitalis glycosiden

Digoxine is ontwikkeld uit vingerhoedskruid (Afbeelding 1). Het is een relatief zwak positief inotropicum met een kleine therapeutische marge. Digoxine verhoogt de contractiliteit

in de gezonde hartspier maar in mindere mate in de zieke hartspier. Het heeft slechts één derde van de sterkte van het effect van de catecholamines en de bipyridinederivaten. Daarnaast vermindert zijn activiteit met de leeftijd van het dier.



Afbeelding 1: Vingerhoedskruid, oorsprong van digoxine. © ACAPULCO 2009

Door zijn beperkte inotrope functie en de ontwikkeling van de meer krachtige inodilators is het gebruik van digoxine dramatisch verminderd. Er is echter geen enkele contra-indicatie voor het gelijktijdig gebruik van deze substanties. De rol van digoxine ligt op dit moment eerder in het controleren van de hartfrequentie (negatief chronotroop), en dit voornamelijk bij atriumfibrillatie (maar ook bij persisterende sinustachycardie). Het is echter belangrijk om steeds eerst het congestieve falen onder controle te krijgen, want meestal controleert dit ook de hartfrequentie en is bijkomende digitalisatie vervolgens niet meer noodzakelijk.

Het is uiterst belangrijk om steeds een baseline ECG te registreren alvorens digoxine toe te dienen aangezien digitalisatie een patiënt fataal kan worden bij de aanwezigheid van ventriculaire ritmestoornissen.

In de meeste gevallen kan digoxine oraal worden toegediend, waarbij gestart wordt met de onderhoudsdosering (Lanoxin® tabletten, honden 0,22 mg/m² PO q 12 uur). De biologische beschikbaarheid van digoxine hangt af van de verschillende manieren van toedienen (tabletten = 60% en elixir 75%) en van de generieke merken (Lanoxin® heeft bij de hond de veiligste farmacodynamiek en is door de auteur aanbevolen).

Het snel intraveneus opstarten van therapie is zelden nodig bij honden met hartfalen, behalve om bepaalde supraventriculaire ritmestoornissen onder controle te krijgen. Vanwege de lage toxiciteitsdrempel en de individuele variatie in absorptie, metabolisme en effect, moet de patiënt nauwlettend in de gaten gehouden worden.

De meest voorkomende bijwerkingen betreffen het hart en het maag-darmstelsel. De gastro-intestinale verschijnselen (anorexie, braken, diarree) lijken eerder voor te komen dan de bijwerkingen op het hart (ritmestoornissen). Indien een van deze bijwerkingen zich voordoet moet de toediening van digoxine onmiddellijk worden stopgezet. Na het verdwijnen van de verschijnselen en meestal binnen 48 uur na stoppen van de digoxine, kan opnieuw met toediening van digoxine gestart worden en wel met de helft van de oorspronkelijke dosis. Het bepalen van de therapeutische serumspiegels (0,8 - 2,0 ng/ml) kan handig zijn bij het nemen van de beslissing of de specifieke gastro-intestinale verschijnselen bij een patiënt het gevolg zijn van digoxine toediening of een andere oorzaak hebben.

Dobermanns lijken erg gevoelig te zijn voor digoxine toxiciteit (start nooit met meer dan 125 µg PO q 12 uur). Een patiënt met langdurige therapie moet regelmatig gecontroleerd worden op veranderingen die het dier vatbaar kunnen maken voor de ontwikkeling van toxiciteit (nierfalen, hypokaliëmie, vermindering van spiermassa).

Digoxine wordt volledig renaal uitgescheiden en een verandering in de nierfunctie (bv verhoogde diurese, verminderde glomerulaire filtratie, enz.) kan een stabiele patiënt in de toxiciteitszone duwen.

Omdat er geen voorspelbare relatie tussen serumspiegel en werking is, moeten serumspiegels gemeten worden bij patiënten bij wie de werking onvoldoende of overmatig lijkt te zijn. Serum (serumbuis zonder scheidingsgel) moet worden afgenomen 8 uur nadat de tablet is toegediend, en monsters dienen alleen te worden afgenomen nadat een 'steady state' is bereikt (na 7-10 dagen) of wanneer toxiciteit vermoed wordt. Omdat de gunstige vagomimetische effecten van digoxine al bereikt worden bij lage serumspiegels, en tevens de lage

veiligheidsmarge bij sommige dieren in overweging nemende, streeft de auteur steeds naar een serumspiegel tussen 0,9 en 1,5 ng/ml.

Digitoxine heeft omwille van zijn variabele en meer onvoorspelbare farmacokinetiek en lagere toxiciteitsdrempel aan populariteit volledig moeten inleveren. Het gebruik wordt dan ook niet aangeraden.

Fosfodiesterase-remmers (FDIE-I)

De bipyridinederivaten, amrinone en milrinone, hebben, omwille van de gevonden verhoogde mortaliteit in de humane geneeskunde, het licht nooit echt gezien in de diergeneeskunde. Het zijn nochtans zeer krachtige inotropica (100% toename boven baseline, net zoals beta-agonisten) en de voorlopige studies uitgevoerd in de jaren '90 waren zeer beloftevol. De beperkte beschikbaarheid (enkel IV milrinone is in Europa verkrijgbaar) en de erg hoge kostprijs hebben spijtig genoeg hun gebruik volledig doen verdwijnen in de diergeneeskunde. Een milrinone continuous rate infusion (1-10 µg/kg/min) verhoogt de contractiliteit met 50 tot 140% en het maximale effect wordt na 10-30 minuten gezien. Er is geen down-regulatie zoals gezien wordt met de catecholamines, omdat hun werkingsmechanisme de betareceptoren omzeilt.

De xanthinederivaten zijn een heterogene groep van FDIE-remmers die een zeer individuele en soms onvoorspelbare werking hebben op de inotropie, het hartritme en de vasculatuur. De meeste substanties zijn voorbehouden voor de behandeling van respiratoire aandoeningen.

De pyridazinonderivaten, levosimendan en pimobendan, zijn niet alleen FDIE-I (III en V), ze behoren ook tot de calciumsensitizers. Bij de aanwezigheid van hartfalen en de geassocieerde down regulatie van de betareceptoren staat hun calciumsensitizing effect voorop. In tegenstelling tot de klassieke FDIE-I, amrinone en milrinone, verbeteren ze de contractiliteit zonder het intracellulaire energieverbruik en zuurstofgebruik te verhogen (minder risico voor gevaarlijke ventriculaire ritmestoornissen). Ze bewerkstelligen zowel een perifere als coronaire vasodilatatie door selectieve fosfodiesterase III remming. Hun FDIE-V remmende actie zorgt daarenboven voor een pulmonair arteriodilaterende werking.

Ze hebben ook andere bijkomende gunstige eigenschappen: het omkeren van de baroreceptor desensibilisatie, een verbeterde lusotropie (relaxatie van het myocard), verminderde bloedplaatjesaggregatie en een vermindering van de cytokineproductie.

Levosimendan wordt vnl. in de humane intensive care gebruikt en is op dit ogenblik nog niet beschikbaar voor diergeneeskundig gebruik. Het heeft een bijkomende vasodilaterende werking via de ATP-gevoelige K⁺-kanalen. Levosimendan vertoont in de voorlopige resultaten van de humane studies REVIVE en SURVIVE een verbetering van de symptomen in acuut congestief hartfalen maar een trend naar een grotere mortaliteit op langere termijn (10). De toekomst voor levosimendan is dus niet rooskleurig in de humane geneeskunde. Toch zijn de experimentele studies in honden veelbelovend.

Pimobendan (Vetmedin® 0,15-0,3 mg/kg PO q 12 uur, 1 uur voor de maaltijd) is nu al een hele tijd op de veterinaire markt (11). Door verschillende veterinaire studies 2-6 met optimistische resultaten heeft pimobendan een volwaardige plaats gekregen in de behandeling van chronisch congestief hartfalen bij de hond veroorzaakt door zowel gedilateerde cardiomyopathie als degeneratieve klepaandoeningen. Er zijn spijtig genoeg heel weinig gegevens voorhanden over het gebruik in acuut congestief hartfalen.

Cardiac myosin activators

Op zoek naar steeds meer veilige inotropica en met de kennis van de moleculaire biochemie in het achterhoofd zijn recent de eerste cardiac myosin activators ontwikkeld. Ze verbeteren de cross-binding tussen actine en myosine door direct in de werken op het myocardiale myosine ATP. Uit experimentele dierstudies (9) blijkt dat ze de duur van de systolische ejectie verlengen (en daardoor het stroke volume verhogen) zonder in te spelen op de intracellulaire calciumcyclus, het myocardiale zuurstofgebruik, het sympathische zenuwstelsel of de FDIE-activiteit. Ze lijken dus heel beloftevol.

NOODZAAK AAN INOTROPE ONDERSTEUNING

Er is een groot aantal classificatieschema's voorhanden om hartfalen te karakteriseren (NYHA, ISACHC, CHIEF, enz.). Voor de practicus is het echter belangrijk om, met het oog op de toepasbaarheid bij de behandeling van patiënten, het vooral praktisch te houden. Het verdient daarom de voorkeur om congestief hartfalen onder te verdelen in: enerzijds het levensbedreigende acute congestief hartfalen, dat hospitalisatie en intensive care behoeft, en anderzijds het chronisch congestief hartfalen (bv. Afbeelding 2, hond met ascites) hetgeen op een 'outpatient' basis behan-

deld kan worden, en dat (gelukkig) het overgrote deel van onze patiënten vertegenwoordigt.

Congestief hartfalen (CHF)

Congestief hartfalen is een complex klinisch syndroom gekarakteriseerd door orgaanstuwing en vloeistofop-hoping ten gevolge van verhoogde veneuze en capillaire drukken secundair aan een structurele of functionele hartaandoening.

Het is uiterst belangrijk om steeds een zekerheidsdiagnose van congestief hartfalen te hebben vooraleer een levenslange multimodale behandelingsstrategie in te stellen. Thoraxfoto's ter bevestiging van de aanwezigheid van vloeistofop-hoping (pulmonaire infiltraten, veneuze stuwing, atriale vergroting; zie Afbeelding 3) zijn daarom essentieel. Het is niet voldoende om zich louter op specifieke klinische verschijnselen zoals bv. hoest, verminderd uithoudingsvermogen en syncope te baseren.

Acuut congestief hartfalen

In aanvulling op de klassieke levensreddende maatregelen van zuurstoftoediening, intraveneuze diuretica (furosemide 2 mg/kg q 30 min-1 uur, maximaal een cumulatieve dosis van 12 mg/kg over 24 uur) en vasodilators (bv. percutane nitroglycerine, intraveneuze nitroprusside, orale hydralazine) is onmiddellijke inotrope ondersteuning enkel noodzakelijk in



Afbeelding 2: Hond met ascites tgv chronisch congestief hartfalen.

© ACAPULCO 2009


dieren met ernstige systolische dysfunctie. Het gaat hier meestal om honden met een gedilateerde cardiomyopathie, en maar heel zelden om patiënten met een degeneratieve klepaandoening (en meestal eerder de grote rassen dan de kleine rassen). In deze laatste groep van patiënten is een acute koordruptuur (chordae tendineae) de meest frequente reden

voor acute decompensatie en daar zijn inotropica natuurlijk gecontraïndiceerd.

Chronisch congestief hartfalen

Gedilateerde cardiomyopathie (DCM)
Een inotrope ondersteuning lijkt evident te zijn in honden met een gedecompenseerde gedilateerde cardiomyopathie, en dit vanaf dat er een

duidelijke klinische indicatie is voor systolische dysfunctie (bv. verminderd uithoudingsvermogen, zwakke pols, bleke slijmvliezen omwille van een slecht hartdebiet en perifere vasoconstrictie, echografische indicatoren van verminderde contractiliteit enz.) bevestigd door radiografische tekenen van congestief hartfalen. Het nut van de zogenaamde

CRITERIA	BEHANDELINGSPLAN	
Patiënt zonder klinische verschijnselen - Hartaandoening aantoonbaar (hartruis, aritmie, vergroting van de hartkamers). - Geen tekenen van congestief HF. - Geen duidelijke verschijnselen van compensatie (geen volume- of drukoverbelasting, hypertrofie van de hartkamers).	Juiste diagnose Geen behandeling Instructie van de eigenaar uit te kijken naar eventuele klachten 	
	DCM	DMVD
	Geen behandeling Instructie van de eigenaar	Geen behandeling Instructie van de eigenaar
Patiënt met klinische verschijnselen - Hartaandoening aantoonbaar (hartruis, aritmie, vergroting van de hartkamers). - <u>Geen tekenen van congestief HF.</u> - Röntgen- of echocardiografisch bewijs van compensatie (volume- of drukoverbelasting of hypertrofie van de hartkamers).	DCM	DMVD
	ACEI ???	ACEI ??? (Enkel bij ernstige atriale dilatatie, en/of pulmonaire veneuze stuwung, verschijnselen van dreigend congestief hartfalen)
	Aritmie controle	
CHRONISCH CONGESTIEF HARTFALEN RADIOGRAFISCH BEWEZEN		
Licht/matig congestief hartfalen - Klinische verschijnselen van HF zijn duidelijk in rust of tijdens lichte inspanning - Slecht uithoudingsvermogen, hoesten, tachypneu, lichte ademhalingsproblemen, lichte/matige ascites. - Bij rust geen verschijnselen van systolische dysfunctie	DCM	DMVD
	Diuretica getitreerd naar minimaal effectieve dosis	
	ACEI + pimobendan Omega 3 vrije vetzuren (VV)	ACEI + Pimobendan; bij • systolische dysfunctie • grote regurgitatiefractie • pulmonaire hypertensie
	Aritmie controle	
Gevorderd chronisch congestief hartfalen/thuisbehandeling mogelijk - Overduidelijke klinische verschijnselen van congestief hartfalen met stuwung - Slecht uithoudingsvermogen, dyspneu, duidelijke ascites, hypoperfusie.	DCM	DMVD
	Diuretica + ACEI + pimobendan Digoxine Omega 3 VV	Diuretica + ACEI + pimobendan Extra vasodilatoren Omega 3 VV
	Aritmie controle	
Gevorderd congestief hartfalen/hospitalisatie vereist - Overduidelijke klinische verschijnselen van congestief hartfalen (longoedeem, ascites). - Slecht uithoudingsvermogen, dyspneu, duidelijke ascites, hypoperfusie. - Patient stervend of in cardiogene shock.	DCM	DMVD
	Zie ook behandeling acuut congestief hartfalen	
	Furosemide IV O2 Absolute rust (kooi) Nitroglycerine percutaan Dobutamine CRI Pimobendan Aritmiecontrole	Furosemide IV O2 Absolute rust (kooi) Nitroglycerine percutaan Arteriodilators indien refractair (hydralazine, nitroprusside)
	Eens stabiel zie behandeling chronisch congestief hartfalen	

Tabel 2: Aanbevolen therapeutisch plan.

'triple' therapie bestaande uit een ACE-remmer, furosemide en pimobendan wordt op dit moment, gebaseerd op evidence-based-medicine (2,6) niet meer in twijfel getrokken. Het aanvullend gebruik van digoxine wordt meestal voorbehouden aan patiënten die ondanks een goede stabilisatie van hun congestieve hartfalen (radiografische opklaring van het

Degeneratieve mitralisklepaandoening (DMVD, vroeger endocardiose of klepsclerose genoemd)

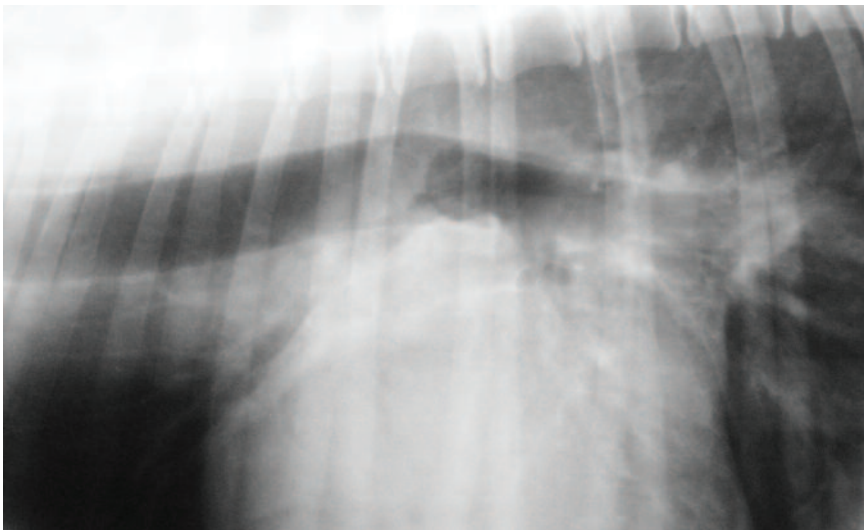
Bij dieren met congestief hartfalen als gevolg van een degeneratieve klepaandoening lijken het voornamelijk de grote rassen te zijn die het snelst lijden aan systolische dysfunctie. Het is dan ook logisch dat het deze kleine subgroep is die het snel-

levingstijd in deze gerandomiseerde single-blinded studie zowel voor pimobendan (267 dagen) als voor benazepril (140 dagen) veel lager lag dan de verwachte overlevingstijd op basis van de vroeger gepubliceerde studies (bv Bench-studie: 320 dagen (12)) en de algemene klinische observatie (13,14).



Afbeelding 3: Hartspecimen van een hond met DCM.

© ACAPULCO 2009



Afbeelding 4: Detail van pulmonaire veneuze stuwning en linker atrium vergroting.

© ACAPULCO 2009

pulmonaire oedeem) een sinustachycardie behouden of waarbij de frequentie (ventriculaire respons) van hun atriumfibrillatie niet onder controle blijkt te zijn. Studies naar het vroegtijdig gebruik van inodilatoren bij DCM, dat wil zeggen voorafgaand aan de aanwezigheid van klachten en verschijnselen van hartfalen, zijn op dit ogenblik lopende maar hun vroegtijdig gebruik kan op dit ogenblik niet aangeraden worden.

ste baat heeft van bijkomende inotrope ondersteuning. Nochtans heeft een recent gepubliceerde multicenter studie (5) ook het nut bewezen van het gebruik van pimobendan in plaats van benazepril in associatie met de andere klassieke behandelingen (furosemide, digoxine, enz...) in de kleinere rassen met congestief hartfalen als gevolg van mitralisendocardiose. Er dient wel op gewezen te worden dat de gemiddelde over-

De resultaten van verschillende retrospectieve studies uitgevoerd in specialistencentra in Europa en de VS en gebaseerd op stapsgewijze multimodale therapie (basisbehandeling met ACE-remmer en furosemide, later pas pimobendan) hebben een veel langere overlevingsduur kunnen aantonen (15,16). Het is dus spijtig dat twee geneesmiddelen met een totaal verschillend maar complementair werkingsmechanisme tegen elkaar zijn uitgespeeld ipv de voordelen van een combinatietherapie naar voor te schuiven. De meeste (alle) specialisten zullen dan ook voor een multimodale therapie blijven pleiten. Gerandomiseerde studies ter bepaling van het juiste ogenblik waarbij inodilatoren aan de basisbehandeling van ACE-remmers en diuretica toegevoegd moeten worden zijn dus noodzakelijk maar deze zullen hoogstwaarschijnlijk nooit het licht zien. De door de auteur aanbevolen behandelingsstrategie wordt schematisch weergegeven in Tabel 2.

Het is ook belangrijk om de nadruk te leggen op het feit dat er experimentele data voorhanden zijn (17), versterkt door persoonlijke klinische ervaring, dat het te vroege gebruik van pimobendan in deze groep van patiënten (m.a.w. voorafgaand aan de aanwezigheid van congestief hartfalen) schade kan aanrichten. Het is dus uiterst belangrijk een zekerheidsdiagnose te hebben alvorens inodilatoren in te schakelen in de behandelingsstrategie. Op zijn minst moet de aanwezigheid van congestief hartfalen radiografisch bevestigd worden.

En 'last but not least' blijft het natuurlijk uiterst belangrijk om iedere patiënt op individuele basis te evalueren, regelmatig te herevalueren, en de behandeling aan te passen afhankelijk van het ziektestadium, het voortschrijden van de aandoening per individueel geval, hoe de medicijnen verdragen worden en ten slotte het effect hiervan op de individuele patiënt.



Afbeelding 5: Bleke slijmvlies omwille van verminderde cardiac output en perifere vasoconstrictie.

© ACAPULCO 2009

CONCLUSIE

We zijn met de resultaten van de recent gepubliceerde studies betreffende inodilatoren zonder twijfel een hele stap vooruit gegaan in de behandeling van onze patiënten met congestief hartfalen, of het nu om een gedilateerde cardiomyopathie of een degeneratieve mitralisklepaandoening gaat. Het blijft echter een heel complexe aandoening die een multimodale, stapsgewijze behandelingsstrategie vraagt, die daarenboven aan de noodzaken van de individuele patiënt moet worden aangepast. Zowel de overlevingsduur als ook de levenskwaliteit moeten in aanmerking genomen worden.

Inodilatoren zullen in de toekomst een belangrijke plaats verwerven in de behandeling van onze hondenpopulatie met congestief hartfalen. Er moet wel duidelijk op gewezen worden dat ze steeds een deel van het team zullen zijn - samen met een basisbehandeling van ACE-remmers, diuretica en digoxine waar noodzakelijk - en op geen enkel ogenblik de andere spelers buitenspel zullen zetten.

Literatuur

- Petersen et al. (2008) Inotropes in the management of acute heart failure. *Critical Care Medicine* 36, N° 1 S106
- Fuentes et al. (2002) A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. *JVIM* 16: 255
- Smith et al. (2005) Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *JSAP* 46: 121
- Lombard et al. (2006) Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *JAAHA* 42: 249.
- Haggstrom et al. (2008) The Quest study. *JVIM* 22: 1124.
- O'Grady et al (2008) Effect of pimobendan on case fatality rate in Doberman Pinschers with congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy. *JVIM* 22: 897.
- Boswood (1999). Rationale for the use of drugs in the treatment of cardiovascular disease. *Positive intropes. In practice* May, p 253.
- Kittleson (2008) *Small animal cardiovascular medicine. VIN on-line second edition.*
- Shen et al (2006). Activating cardiac myosin, a novel inotropic mechanism to improve cardiac function in conscious dogs with congestive heart failure. *J Card Fail* 12: S87.
- Cleland JG et al. (2006). Clinical trials update from the American Heart association: Repair AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 8; 105.
- Thomason et al. (2006) Pimobendan: Understanding its cardiac effects in dogs with myocardial disease. *Veterinary Medicine* October, p 660.
- Lombard et al. (1999). The BENCH study. *J Vet Cardiol* 6: 7.
- Oyama (2008). A quest begins. *JVIM* 22: 1076.
- Oyama (2008) Canine heart disease: progress and promise. *JSAP* 49: 549.
- Ettinger (2008) Pimobendan as a salvage agent in 100 dogs with congestive heart failure. *ACVIM proceedings abstract* p 93.
- Van Israël (2009) Survival characteristics of 50 dogs with congestive heart failure secondary to degenerative mitral valve disease treated with stepwise polypharmaco-therapy. *ACVIM proceedings 2009 abstract in press.*
- Chetboul et al (2007) Comparative adverse effects of pimobendan and benazepril monotherapy in dogs with mild degenerative mitral valve disease: a prospective, controlled, blinded and randomized study. *JVIM* 21: 742.