

De oudere patiënt met hartfalen en de rol van bètablokkers bij de behandeling

C.W. Middeljans-Tijssen · R.W.M.M. Jansen

Elderly heart failure patients and beta-blocker therapy In this article different aspects of chronic heart failure in old age are described. We mainly focus on the place of beta-blocker therapy in chronic heart failure. Beta-blockers are recommended for the treatment of stable chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction. There is additional information from recent studies that there is proven efficacy for beta-blocker therapy in patients with heart failure up to the age of 80 years. For patients with heart failure aged 80 and over the evidence to prescribe beta-blockers is limited. However, it is known that also in very elderly patients beta-blocker therapy is well tolerated. In patients with heart failure with preserved systolic ventricular function there is still no evidence that there is a beneficial effect of beta-blockers. It is still not clear if there are differences between beta-blocking agents. Of all beta-blockers, only bisoprolol, carvedilol, nebivolol and metoprolol CR are proven effective in stable chronic heart failure with impaired left ventricular systolic function and can be recommended in elderly patients on standard treatment with diuretics and ACE inhibition.

Samenvatting In dit artikel worden een aantal algemene en therapeutische aspecten van chronisch hartfalen bij oudere patiënten besproken. Bij de behandeling van hartfalen willen we vooral ingaan op de rol van bètablokkers. Bij chronisch hartfalen met een verminderde linker ventrikel systolische functie zijn bètablokkers geïndiceerd. Recente studies geven aanvullende informatie aan de CBO richtlijn 'Chronisch hartfalen' over het gebruik van bètablokkers bij oudere hartfalenpatiënten. Er is nu voldoende bewijs dat bètablokkers ook effectief zijn voor

patiënten tot 80 jaar. Voor de tachtig plussers zijn nog te weinig gegevens bekend om een uitspraak te doen over de effectiviteit. Wel is aangetoond dat bètablokkers ook door deze oudere groep ouderen goed verdragen worden. Voor hartfalen met behouden linker ventrikel systolische functie kan nog geen uitspraak gedaan worden over het effect van bètablokkers. Verder blijft onduidelijk of er nog verschillen zijn in effectiviteit tussen de verschillende bètablokkers. Alleen van bisoprolol, carvedilol, nebivolol en metoprolol retard is de effectiviteit aangetoond bij chronisch hartfalen met verminderde linker ventrikel systolische functie bij oudere patiënten die door behandeling met diuretica en ACE-remmers in een stabiele fase verkeren.

Keywords hartfalen · bètablokkers · ouderen

Inleiding

Chronisch hartfalen (decompensatio cordis) is een veel voorkomende aandoening bij oudere patiënten met een slechte prognose. Daarnaast heeft deze aandoening een grote impact op het dagelijks functioneren van een patiënt. Hartfalen komt voornamelijk voor bij oudere patiënten, 90% van de nieuwe hartfalenpatiënten is 65 jaar of ouder. De gemiddelde leeftijd waarop de diagnose hartfalen gesteld wordt is de laatste jaren fors gestegen van een gemiddelde leeftijd van 60 jaar tot ongeveer 78 jaar op dit moment. Bij de oudere patiënt met hartfalen speelt de specifieke geriatrische co-morbiditeit met het toenemen van de leeftijd een steeds belangrijker rol.

Hartfalen is een klinisch syndroom waarbij het hart niet meer voldoende in staat is bloed rond te pompen door het lichaam. Het wordt gedefinieerd als een

C.W. Middeljans-Tijssen (✉)
klinisch geriater, Kenniscentrum Geriatrie, UMC St. Radboud
Nijmegen

complex van klachten en verschijnselen ten gevolge van een tekort schietende pompfunctie van het hart.¹ Hartfalen is een chronische aandoening waarbij perioden van verslechtering met toename van klachten en verschijnselen kunnen optreden. Vele oorzaken kunnen aanleiding geven tot hartfalen. De meest voorkomende oorzaken bij oudere patiënten zijn ischemische hartziekten en hypertensie. Ook verworven klepafwijkingen, zoals aortastenose, aorta-insufficiëntie en mitralisinsufficiëntie geven frequent aanleiding tot hartfalen.

De laatste jaren zijn er nieuwe inzichten over de prevalentie, vormen van het chronisch hartfalen en de behandeling. Met name hebben bètablokkers een vaste en belangrijke plaats ingenomen in het medicamenteuze behandelingsbeleid. Bij de hartfalenpatiënt met een leeftijd van boven de 75 jaar is echter nog onduidelijk wat de effectiviteit voor behandeling met bètablokkers precies is.¹

In dit artikel zullen wij een overzicht geven van de prevalentie, prognose, diagnostiek en de vormen van chronisch hartfalen bij oudere patiënten, zoals het hartfalen met verminderde en behouden linker ventrikel systolische functie. Specifiek willen wij ingaan op de plaats van bètablokkers in de medicamenteuze behandeling van de oudere patiënt met hartfalen. Wij nemen alleen het chronisch hartfalen in beschouwing, het acute hartfalen valt buiten de doelstelling van dit artikel.

Prevalentie

Momenteel zijn er in Nederland 200.000 patiënten met hartfalen en in de aankomende 20 jaar zal onder andere door de vergrijzing dit aantal toenemen tot ongeveer 300.000 patiënten (www.rivm.nl). In 2002 werden in Nederland meer dan 45.000 patiënten in het ziekenhuis opgenomen vanwege hartfalen. Per jaar worden in de huisartsenpraktijk meer dan 35.000 patiënten gediagnosticeerd met hartfalen.

De prevalentie van hartfalen in de Nederlandse bevolking bedraagt circa 1–2%. Uit Nederlands bevolkingonderzoek bleek dat de prevalentie van hartfalen exponentieel stijgt van 4% voor de leeftijdsgroep 65–74 jaar tot 17,4% voor patiënten ouder dan 85 jaar.² Uit de Nijmeegse Continue Morbiditeitsregistratie (CMR), waarbij 13.810 patiënten continu vervolgd worden in vier huisartsenpraktijken, blijkt dat de prevalentie van hartfalen stijgt van 3,3% in de groep 65–74 jaar tot 26% voor patiënten van 85 jaar en ouder (aangeboden voor publicatie). Uit de Tweede Nationale Studie zijn prevalenties bekend van 25,9/1000 mannen van 65–74 jaar en 95,2/1000 mannen >75 jaar. Bij vrouwen liggen die getallen wat lager (respectievelijk 17,8 en 87,4/1000

vrouwen).³ Hartfalen is daarom vooral een aandoening van de oudere patiënt. Veel van deze patiënten zijn onder behandeling van huisarts of klinisch geriater.

Diagnostiek

Hartfalen is een klinische diagnose. Bij oudere patiënten kan deze diagnostiek moeilijk zijn. Veel van de symptomen en verschijnselen van hartfalen zijn niet specifiek, maar kunnen ook uiting zijn van andere aandoeningen. De klachten zijn vaak weinig specifiek en de afwijkingen gevonden bij lichamelijk onderzoek zijn niet sensitief of specifiek genoeg om de diagnose te kunnen stellen. Bij klachten zoals onrust, verwardheid, een verminderde inspanningstolerantie of achteruitgang in dagelijks functioneren wordt de mogelijkheid van hartfalen niet altijd overwogen. Deze klachten kunnen wel de presenterende symptomen van hartfalen zijn. Een andere factor verantwoordelijk voor onderdiagnostiek van hartfalen is de aanwezigheid van co-morbiditeit waardoor symptomen van hartfalen gemaskeerd kunnen worden. Bovendien zorgen cognitieve stoornissen of andere communicatieproblemen voor een onduidelijk klachtenpatroon. De wel aanwezige symptomen kunnen vaak ook aan andere bijkomende ziekten worden toegeschreven. Ook komt het met regelmaat voor dat wel specifieke klachten, zoals een verminderde inspanningstolerantie, ten onrechte worden toegeschreven aan de ouderdom. Enerzijds is er dus een vrij grote kans op het onterecht stellen van de diagnose hartfalen. Anderzijds kan het gevolg van al deze problematiek zijn dat de diagnose hartfalen bij oudere patiënten vaak later in het beloop van de ziekte wordt gesteld, of met een bepaalde mate van onzekerheid. Dit kan er weer toe leiden, dat oudere patiënten op het moment van de diagnose een verder gevorderd stadium van hartfalen hebben dan jongere patiënten en dat de instelling van de behandeling moeilijker verloopt.

Voor de klinische diagnose van hartfalen is het combineren van gegevens uit de voorgeschiedenis, anamnese en lichamelijk onderzoek van belang.¹ Bij verdenking op hartfalen moet altijd een electrocardiogram worden gemaakt. Van belang hierbij is dat een normaal ECG, hetgeen bij oudere patiënten niet vaak zal voorkomen, hartfalen nagenoeg uitsluit. Een X-thorax speelt geen rol in de diagnostiek van hartfalen. Wel kan dit röntgen onderzoek van belang zijn om andere aandoeningen als verklaring voor de klachten uit te sluiten. De laatste tijd zijn er veel gegevens over een veelbelovende laboratoriumtest, het BNP (hersen natriuretisch peptide) verschenen. BNP wordt afgescheiden door de ventrikels in een sequentie van 32 aminozuren. In het plasma wordt het actieve peptide afgesplitst van een prohormoon,

waardoor een actieve BNP en een niet actieve N-terminaal proBNP (N-BNP) in het plasma kunnen worden gemeten. Zowel BNP als N-BNP geven informatie over de functie van het ventrikel. Bij een volume en/of drukoverbelasting van de ventrikelwand zijn de plasmaspiegels van BNP verhoogd. Een normale BNP spiegel sluit de aanwezigheid van hartfalen uit. Een verhoogde spiegel is echter een aspecifieke bevinding. De exacte plaats van BNP in de diagnostiek van hartfalen moet zich nog uitkristalliseren. In de nieuwe NHG richtlijn hartfalen wordt bij het vermoeden op hartfalen al aanbevolen om een BNP of NT-proBNP te bepalen, indien beschikbaar.⁴ Voor de geriatrische patiënt met hartfalen moeten de normaalwaarden en afkappunten nog worden gedefinieerd. Nader onderzoek, waaronder een Nederlands onderzoek, moet derhalve worden afgewacht.

Indien er onduidelijkheid bestaat over de diagnose is aanvullend onderzoek mogelijk met een (Doppler)-echocardiografie. Dit onderzoek is ook van belang om de oorzaak van het hartfalen vast te stellen, ter differentiatie van hartfalen met een verminderde of behouden linker ventrikel systolische functie, om de ernst van de verminderde linker ventrikel functie te kunnen beoordelen of om het effect van de therapie te vervolgen.¹ Echocardiografie heeft echter ook zijn beperkingen, met name bij patiënten met een ernstig COPD en obesitas. De technische ontwikkelingen van de (Doppler)-echocardiografie gaan snel en betere mogelijkheden van dit diagnostisch onderzoek zijn zeker te verwachten.

Hartfalen met behouden linker ventrikel systolische functie

De laatste jaren is er een groeiende belangstelling voor het syndroom van hartfalen met een normale of behouden linker ventrikel systolische functie, eerder ook wel diastolisch hartfalen genoemd. Aangezien deze vorm van hartfalen vooral bij oudere patiënten voorkomt willen we dit hier apart bespreken. Bij hartfalen met behouden linker ventrikel systolische functie is de relaxatie van het linker ventrikel tijdens de diastolé gestoord bij een normale contractie waardoor er een gestoord vullingspatroon ontstaat.⁵ Door deze abnormale vulling van het linker ventrikel tijdens de diastolische fase zal het hartminuut volume vooral tijdens inspanning verminderd zijn. Bij hartfalen met behouden linker ventrikel systolische functie is er sprake van een inefficiënte vulling van de linker ventrikel bij een normale vullingsdruk. De relatie tussen druk en volume in de linker ventrikel verandert. Oorzaken zijn een verminderde compliance van het linker ventrikel of een vertraagde relaxatie. Als gevolg hiervan kunnen geringe veranderingen in de preload van de linker ventrikel tot grote druktoename leiden. Bij een

geringe volume overbelasting kan er snel sprake zijn van een overvullingsbeeld terwijl anderzijds een te gering volume kan resulteren in een daling van het hartminuut volume. Hartfalen met behouden linker ventrikel systolische functie kan verschillende oorzaken hebben. De belangrijkste oorzaak bij oudere patiënten zijn linker ventrikelhypertrofie door hypertensie en myocardi-schemie door coronairlijden. Diabetes mellitus speelt hierbij ook een belangrijk rol.

Verschillende studies melden dat er bij ouderen in 20% tot 50% sprake zou zijn van hartfalen met behouden linker ventrikel systolische functie.⁵⁻⁸ Betrouwbare gegevens over prevalentie, symptomatologie en behandeling van diastolisch hartfalen ontbreken doordat er geen eenduidige definitie bestaat.^{9,10} Hartfalen met behouden linker ventrikel systolische functie kan gelijktijdig aanwezig zijn bij hartfalen met verminderde linker ventrikel systolische functie.

De belangrijkste symptomen die kunnen wijzen op hartfalen met behouden linker ventrikel systolische functie zijn moeheid en een verminderde inspanningstolerantie.^{1,11} Deze symptomen gaan meestal niet gepaard met tekenen van een overvullingsbeeld van de longen. Een ander probleem bij dit klachtenpatroon is de attributie van de klachten. Moeheid en een verminderde inspanningstolerantie kunnen worden toegeschreven aan (diastolisch) hartfalen maar vele andere oorzaken als verklaring voor de symptomatologie zijn ook mogelijk, zoals bijvoorbeeld respiratoire aandoeningen, overgewicht en ischemische hartziekten. Daarnaast kunnen deze symptomen worden gezien in het kader van een depressie of dementie syndroom.

De diagnose hartfalen met behouden linker ventrikel systolische functie wordt vaak gesteld wanneer er sprake is van symptomen en verschijnselen van hartfalen bij een normale linker ventrikel functie maar het is de vraag of deze benadering juist is. Op klinische gronden is het niet mogelijk om een onderscheid te maken tussen hartfalen met verminderde of behouden linker ventrikel systolische functie.¹⁰ Hartfalen met behouden linker ventrikel systolische functie wordt in de klinische praktijk bij voorkeur vastgesteld met Doppler-echocardiografie. Metingen van de diastolische bloedstroomsnelheden door de mitralisklep geven een beoordeling van de linker ventrikel functie. Tijdens de vullingsfase van het linker ventrikel wordt er een bifasisch patroon onderscheiden, namelijk een vroege vulling (early filling of piek E) en een late vulling door contractie van de atria (atrial filling of Piek A). De verhouding van piek E en A, de piek E/A ratio gecombineerd met andere parameters, zoals deceleratietijd en isovolumetrische relaxatietijd worden gebruikt om een indruk te krijgen van de diastolische functie van het linker ventrikel.

De vulling van het linker ventrikel wordt bepaald door een scala aan factoren, waaronder de hartfrequentie, intra-arteriële vullingstoestand, klepfunctie en linkeratrium contractie. Daarnaast spelen de relaxatie en compliance van het linker ventrikel een belangrijke rol.¹²

Hartfalenpatiënten met een behouden linker ventrikel systolische functie zijn ouder dan hartfalenpatiënten met een verminderde linker ventrikel systolische functie.¹²⁻¹⁵ Bovendien hadden hartfalenpatiënten met een behouden linker ventrikel systolische functie vaker hypertensie en atriumfibrilleren en werden zij, met uitzondering van calciumantagonisten, minder vaak behandeld met cardiovasculaire geneesmiddelen.

Geriatrische comorbiditeit

Patiënten van 75 jaar of ouder met hartfalen hebben een hogere morbiditeit en mortaliteit in vergelijking met jongere patiënten. De zorg voor oudere patiënten met hartfalen wordt bemoeilijkt doordat ouderen vaak meerdere aandoeningen tegelijkertijd hebben (comorbiditeit), veel verschillende medicatie moeten gebruiken en de zelfredzaamheid geleidelijk afneemt. Uit de CMR blijkt dat 89% van de oudere hartfalenpatiënten tenminste vier verschillende andere aandoeningen heeft. Geen enkele oudere patiënt met hartfalen is niet bekend met andere aandoeningen.¹⁶

Oudere patiënten met hartfalen hebben een ander patroon van niet-cardiale comorbiditeit dan jongere hartfalenpatiënten. Bij de jongere patiënt zijn de meest voorkomende niet-cardiale aandoeningen hypertensie, diabetes mellitus, chronisch obstructief longlijden (COPD) en anemie.¹⁶ Bij hartfalenpatiënten van 75 jaar en ouder spelen cognitieve stoornissen, stemmingsstoornissen, sensore deprivatie en polyarthrose een belangrijke rol. Recent onderzoek uit de CMR toonde aan dat 20% van de hartfalen patiënten van 80 jaar en ouder door de huisarts werd gediagnosticeerd met een dementie.¹⁷ Gelet op de onderregistratie van de diagnose dementie in de huisartsenpraktijk is het percentage van oudere hartfalenpatiënten met cognitieve stoornissen waarschijnlijk veel hoger. Ook depressie is een veel voorkomende aandoening bij de oudere patiënt met hartfalen. In 24-42% van de hartfalenpopulatie wordt tevens depressie gediagnosticeerd.¹⁸

Door de aanwezigheid van comorbiditeit zal een patiënt al snel meerdere, verschillende medicijnen (moeten) gebruiken. Uit verschillende onderzoeken blijkt dat aan ouderen gemiddeld vier of meer verschillende medicijnen voorgeschreven worden. Tevens is duidelijk dat de therapietrouw matig is en afneemt naarmate het aantal voorgeschreven medicijnen stijgt.¹⁹

Een groot aantal zorgverleners, zoals cardiologen, internisten, klinisch gerieters, huisartsen, verpleeghuisartsen, hartfalenverpleegkundigen en diëtisten is betrokken bij patiënten met hartfalen. Eind 2002 is de multidisciplinaire richtlijn Chronisch hartfalen verschenen waaraan een groot aantal wetenschappelijke verenigingen een bijdrage heeft geleverd.¹ Van belang is dat de populatie hartfalenpatiënten onder behandeling bij de cardioloog in belangrijke mate verschilt met de groep hartfalenpatiënten onder behandeling van de huisarts, verpleeghuisarts of klinisch geriater. De hartfalenpatiënten onder behandeling van een cardioloog zijn in het algemeen jongere patiënten, overwegend mannen en zij hebben vaak een myocardinfarct gehad.^{5,20} De huisarts ziet overwegend de oudere patiënt, merendeels vrouwen met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of diabetes mellitus. Een groot percentage van deze patiënten heeft hartfalen met een behouden systolische functie van het linker ventrikel.

Voor de geriatrische patiënt met hartfalen is zowel cardiologische als geriatrische expertise van belang. Naast de evaluatie van het hartfalen moet de geriatrische co-morbiditeit zorgvuldig worden geëvalueerd. Deze patiënten hebben vaak een veelheid van aandoeningen waarvoor een groot aantal geneesmiddelen geïndiceerd kan zijn. Een zorgvuldige selectie van behandeldoelstellingen waarbij met een minimaal aantal geneesmiddelen een optimaal resultaat wordt nagestreefd is hierbij van belang. Welke minimale behandeling voor hartfalen juist bij de oudere patiënten het meest effect kan hebben is onbekend. Bevordering van therapietrouw en bewaking van effect en bijwerking vragen eveneens specifieke aandacht in deze populatie.

Om deze redenen starten de afdelingen geriatrie en cardiologie van het Universitair Medisch Centrum St. Radboud in Nijmegen met een multidisciplinaire geriatrische hartfalenpolikliniek voor oudere patiënten met hartfalen, zoals geadviseerd in de multidisciplinaire CBO richtlijn 'Chronisch Hartfalen'.¹ Binnen deze gecombineerde polikliniek voor hartfalen, in een dagklinische setting, vindt er integrale geriatrische en cardiologische diagnostiek van hartfalen plaats rekeninghoudend met de beperkte belastbaarheid van de geriatrische patiënt.

Prognose

Hartfalen heeft een slechte prognose. De prognose is afhankelijk van de oorzaak. De kans dat patiënten met hartfalen in de acute fase na een myocardinfarct binnen een jaar overlijden is meer dan 50%. Door de verbeterde behandeling en overleving van het myocardinfarct neemt

de kans toe dat grotere aantallen patiënten te maken krijgen met hartfalen. In de Framingham Heart Study was een jaar na het optreden van hartfalen nog 70% in leven maar na 5 jaar leefde nog maar 35% van de mensen die deelnamen aan dit onderzoek.⁷ In de Cardiovascular Health studie werden vergelijkbare resultaten gevonden.¹⁴ Personen zonder hartfalen hadden een 6-jaars mortaliteit van 16% terwijl dit percentage steeg tot 45% voor personen met hartfalen.

In de Helsinki Aging studie bedroeg de 4-jaars mortaliteit voor personen zonder hartfalen 30% en voor personen met hartfalen was dit 46%.⁸ Binnen de hartfalengroep kon een onderscheid worden gemaakt in hartfalen met een verminderde linker ventrikel systolische functie waar de totale mortaliteit 54% bedroeg en voor hartfalen met een behouden linker ventrikel systolische functie was dit 43%. De auteurs geven niet aan of dit een statistisch significant verschil is. Er was geen verschil in cardiovasculaire mortaliteit. Andere studies geven aan dat de mortaliteit van hartfalen met verminderde of behouden linker ventrikel systolische functie vergelijkbaar zou zijn maar vergelijkende studies zijn beperkt.^{5,6}

Doelstellingen behandeling

Het doel van de behandeling van hartfalen bij oudere patiënten boven de 75 jaar is vooral gericht op de verbetering van klachten en het dagelijks functioneren en minder op verlenging van het leven. Hierbij is het van belang om kritisch te bezien welke van de aandoeningen behandeling behoeven en of een beperkt aantal doelstellingen geselecteerd kan worden. Behandeling van oudere patiënten vereist een individueel behandelingsplan waarbij met een zo laag mogelijke dosering een adequate behandeling wordt ingesteld en waarbij de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk wordt gehouden. In de dagelijks praktijk zal het niet eenvoudig zijn om de effecten van de behandeling te beoordelen op de kwaliteit van leven of bijvoorbeeld de inspanningstolerantie. Objectieve criteria voor de mate van moeheid of dyspnoe ontbreken meestal. Wel kunnen de loopafstand en de activiteiten van het dagelijks leven worden vervolgd waarvoor gevalideerde meetinstrumenten beschikbaar zijn.

Naast overbehandeling is ook onderbehandeling ongewenst. Bij angst voor polyfarmacie kan er een terughoudend beleid ontstaan om een bepaalde behandeling te starten. Onderbehandeling van ouderen met hartfalen is gerapporteerd waardoor een effectieve en zinvolle behandeling wordt onthouden.²¹ Ook kan bij een te lage dosering van het geneesmiddel geen optimaal

behandelresultaat bereikt worden. Indien de behandeling geïndiceerd is en er voldoende rekening wordt gehouden met bijwerkingen, interacties en therapietrouw, kan het gewenst zijn om meerdere geneesmiddelen voor te schrijven.

Medicamenteuze behandeling van hartfalen

Remming van het geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem en het sympathisch systeem zijn de twee belangrijkste aangrijpingspunten voor de huidige behandeling. De basis behandeling bestaat uit diuretica, ACE-remmers en bètablokkers. Mocht de behandeling met deze medicamenten onvoldoende zijn dan kan bij NYHA-klasse III en IV spironolacton worden toegevoegd. Bij aanhouden van klachten valt vervolgens nog digoxine te overwegen. Vaatwijdgers, calciumantagonisten en orale dopamine-agonisten (ibopamine) hebben in principe geen plaats in de behandeling van oudere hartfalenpatiënten.¹

Er zijn geen onderzoeken beschikbaar zijn over de resultaten op de mortaliteit van behandeling van hartfalen met diuretica. Wel is er een duidelijk effect op de morbiditeit. Het geheel staken van diuretica als onderhoudsmedicatie bij hartfalen wordt in het algemeen niet aanbevolen.¹ Wel is het van groot belang om steeds de laagst effectieve dosering te kiezen om onnodige bijwerkingen te voorkomen. Tijdelijk kan bij vochtretentie de dosering worden verhoogd of een ander diureticum worden toegevoegd om symptomen effectief te kunnen bestrijden.

ACE-remmers, of indien deze niet verdragen worden angiotensine-II-receptorantagonisten, hebben een gunstig effect op morbiditeit en mortaliteit.²² Ook zijn er aanwijzingen dat ACE-remmers eveneens effectief kunnen zijn bij de behandeling van hartfalen met behouden linker ventrikel systolische functie. De effectiviteit van angiotensine-II receptorantagonisten bij de behandeling van hartfalen met behouden linker ventrikel systolische functie is nog omstreden.^{23;24} In een open studie bij oudere hartfalenpatiënten met een normale ejectiefraction had toevoeging van enalapril aan diuretica een gunstig effect op de inspanningstolerantie en de diastolische functie van de linkerventrikel.^{22,25} Bij hartfalenpatiënten met een linker ventrikel ejectiefraction van 40 tot 50% had behandeling met ACE-remmers een gunstig effect op de mortaliteit en de kwaliteit van leven scores gedurende een half jaar na ontslag uit het ziekenhuis. Bij verpleeghuispatiënten met een gemiddelde leeftijd van circa 85 jaar bleek behandeling met ACE-remmers een gunstig effect te hebben op de overleving en de functionele status. Toevoeging van ACE-remmers heeft onafhankelijk van

de leeftijd een gunstig effect op het hartfalen. Van belang is met een lage dosering te starten en dit geleidelijk onder controle van bloeddruk en nierfunctie te verhogen tot de maximaal geadviseerde doseringen.

Rol van bètablokkers bij hartfalen

Chronische activatie van het sympathicussysteem, zoals wordt gezien bij hartfalen, werkt aanvankelijk als een compensatoire reactie op het hartfalen maar is op langere termijn ongunstig door de effecten op de zuurstofbehoefte van de hartspier. Door het geactiveerde sympathisch zenuwstelsel ontstaan tachycardie, vasoconstrictie, toegenomen contractiekracht van de hartspier en een verhoogde gevoeligheid voor hartritmesstoornissen. Bovendien zijn catecholaminen cardiotoxisch door activatie van necrosis en apoptosis.²⁶ Deze ongunstige effecten van chronische activatie van het sympathisch zenuwstelsel kunnen worden tegengegaan door bètablokkade.²⁷ Het mechanisme van bètablokkers berust waarschijnlijk op afremming van de progressie van hartfalen, een verbetering van de linkerkamerfunctie en een afname van de hartritmesstoornissen.

Al in de jaren zeventig werd gesuggereerd dat bètablokkers gunstige effecten zouden hebben op hartfalen. Bètablokkers waren traditioneel gecontra-indiceerd bij hartfalen, vanwege hun negatief inotrope effect. De laatste 20 jaar heeft er een belangrijke wijziging plaats gevonden in de rol van bètablokkers bij de behandeling van hartfalen. In 1974 publiceerde Waagstein over een klinische verbetering van patiënten met hartfalen ten gevolge van een myocardinfarct na behandeling met bètablokkers.²⁸ Sindsdien zijn er verschillende kleine studies gepubliceerd.²⁹ Een meta-analyse van deze kleinere studies toonde een 32% reductie van de mortaliteit na behandeling van het hartfalen met bètablokkers, onafhankelijk van de oorzaak van het hartfalen. Tevens daalde het absolute risico van overlijden van 11.9% naar 7.5%.³⁰ De afgelopen jaren is een aantal belangrijke studies, waaronder de CIBIS-I en CIBIS-II, US Carvedilol Program, Copernicus, COMET, MERIT-HF en SENIORS verschenen waarin de effecten van bètablokkers op verschillende harde eindpunten bij hartfalenpatiënten zijn onderzocht.³¹⁻³⁸ Een overzicht van de belangrijkste resultaten van deze studies worden gepresenteerd in tabel 1.

De CIBIS, COPERNICUS, COMET en MERIT-HF studies werden uitgevoerd met de bètablokkers bisoprolol, carvedilol en metoprolol bij ruim 10.000 patiënten met zowel ischemisch als niet-ischemisch hartfalen. Bij deze patiënten met hartfalen NYHA klasse II-IV is een significant gunstig effect van bètablokkers aangetoond op de mortaliteit.^{2;33;36;37} Ook de morbiditeit en

symptomatiek verbeterde met een afname van het aantal ziekenhuisopnames. Ook daalde het aantal plotselinge sterfgevallen. Bètablokkers geven een reductie van tenminste 30% van zowel morbiditeit als mortaliteit bij patiënten met hartfalen met verminderde linker ventrikel systolische functie wanneer deze behandeling wordt toegevoegd aan de reeds bestaande optimale therapie bestaande uit diuretica en ACE-remmers.¹ In CIBIS-II, Copernicus en MERIT-HF studies bedroeg de gemiddelde leeftijd van de hartfalenpatiënten respectievelijk 61, 63 en bijna 64 jaar, beduidend lager dus dan de gemiddelde leeftijd van 76 jaar voor de totale hartfalenpopulatie.^{32;36;37} De resultaten uit deze drie studies zijn dus niet zonder meer te extrapoleren naar de oudere of geriatrische patiënt met hartfalen omdat al deze studies zijn uitgevoerd bij patiënten jonger dan 75 jaar.¹ Daarom werd geadviseerd om terughoudend te zijn met bètablokkers bij hartfalenpatiënten ouder dan 75 jaar.^{1;39}

In de recente trials met bètablokkers zijn overwegend jongere patiënten met hartfalen met verminderde linker ventrikel systolische functie geïncludeerd. Bovendien zijn vrouwen hierin ondervertegenwoordigd. Slechts in één studie, de SENIORS studie, zijn alleen patiënten van 70 jaar of ouder geïncludeerd. In de CIBIS-II studie en de MERIT-HF studie zijn voldoende oudere patiënten met hartfalen geïncludeerd voor een subgroep analyse. Aangezien deze drie studies de basis zijn voor het advies voor de behandeling van hartfalen bij oudere patiënten zullen deze uitgebreider besproken worden.

Effectiviteit van bètablokkers bij de oudere patiënt met hartfalen

Zeer recent verscheen de lang verwachte SENIORS-studie.³⁸ Deze placebo gecontroleerde studie was ontworpen om de effecten van een bètablokker, nebivolol, op hartfalen te onderzoeken bij patiënten van 70 jaar en ouder, onafhankelijk of er sprake was van een verminderde of behouden linker ventrikel systolische functie. Deze studie was dus specifiek ontworpen voor oudere patiënten met hartfalen zonder onderscheid in hartfalen met behouden of verminderde linker ventrikel functie. Als bètablokker werd nebivolol gebruikt waarvan specifieke effecten op de diastolische functie van de linker ventrikel zijn beschreven, hetgeen juist bij oudere patiënten van belang kan zijn.⁴⁰⁻⁴²

In deze studie werden 2128 patiënten onderzocht, waarvan 35% van de patiënten een ejectionfracatie boven de 35% hadden. De gemiddelde leeftijd bedroeg 76 ± 4 (SD) jaar. Van deze groep was 37% vrouw, hetgeen een relatief laag percentage is. De primaire uitkomstmaat

was een combinatie van mortaliteit en ziekenhuisopname voor een cardiovasculaire aandoening. Als belangrijkste resultaat van deze studie werd een beperkt effect op de gemengde uitkomstmaat van het totaal aantal sterfgevallen en cardiovasculaire ziekenhuisopnames gevonden (Hazard ratio 0,86, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,74–0,99). De absolute risicoreductie bedroeg 4,2% wat concreet betekent dat 24 patiënten gedurende 21 maanden behandeld moeten worden om een overlijden of cardiovasculaire ziekenhuisopname te voorkomen.

In een subgroep analyse werden de effecten vergeleken op de primaire uitkomstmaat tussen patiënten van 75 jaar of jonger versus ouder dan 75 jaar. De effecten van nebivolol leken in de groep van ouder dan 75 jaar minder te zijn dan in de jongere groep, maar dit verschil was niet significant. Bij de oudere hartfalenpatiënten lijkt de effectiviteit van bètablokkers dus minder te zijn dan bij jongere hartfalenpatiënten. Het is echter de vraag of dit te verklaren is op basis van de leeftijd dan wel dat de keuze voor de bètablokker of het relatief grote aantal patiënten met een behouden linker ventrikel systolische functie een rol speelt. Het aantal gebeurtenissen in deze studie was wel opvallend laag zodat mogelijk te weinig patiënten in deze studie geïnccludeerd zijn.

In de CIBIS-II studie werden hartfalen patiënten met NYHA klasse III en IV geïnccludeerd met een ejectionfrac-tie = 35%.³² 1327 patiënten werden behandeld met bisoprolol en 1320 patiënten kregen een placebo. In een subgroep analyse werd het effect van leeftijd onderzocht.⁴³ Slechts 21% van de patiënten was = 71 jaar. Er bleek echter geen verschil in de daling van de mortaliteit in de groep met bisoprolol tussen patiënten met een leeftijd > 70 jaar en = 70 jaar. De relatieve risicoreductie van de mortaliteit bedroeg bij patiënten > 70 jaar 32% en bij patiënten van = 70 jaar 31%. Ook bleek er geen verschil te zijn in het aantal ziekenhuisopnames vanwege verslechtering van het hartfalen tussen deze twee leeftijdsgroepen. In deze studie bleek de leeftijd dus niet van belang te zijn bij hartfalenpatiënten met een verminderde linker ventrikel systolische functie.

Inmiddels is er een subgroepanalyse gedaan van de MERIT-HF.³⁴ De MERIT-HF studie was een placebo gecontroleerde studie met 3991 patiënten in de leeftijdsgroep van 40 tot 80 jaar.³³ Alle patiënten hadden een verminderde linker ventrikel systolische functie (ejectionfrac-tie = 40%). Alle patiënten werden behandeld met een diureticum, een ACE remmer in optimale dosering of indien dit niet verdragen werd met een vaatverwijder en eventueel digoxine. Als bètablokker werd metoprolol CR/XL een preparaat met vertraagde afgifte gebruikt in een opklimmende dosering tot 200 mg per dag. Deze studie werd voortijdig gestaakt vanwege de gunstige uitkomsten. De gemiddelde duur van behandeling in deze

studie was 1 jaar. In een subgroepanalyse is specifiek de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van metoprolol onderzocht bij 1982 personen van 65 jaar en ouder. Ook in deze groep was een significante daling van het totaal aantal sterfgevallen met 37% en het aantal plotselinge sterfgevallen met 43%. Deze cijfers zijn vergelijkbaar met eerdere studies. Ook was er een daling van de mortaliteit door verslechtering van het hartfalen met 61% en daalde het aantal opnames voor exacerbatie van het hartfalen ook met 36%. In deze studie was er geen verschil in de resultaten tussen de hartfalenpatiënten jonger dan 75 jaar in vergelijking met de groep van 75 tot 80 jaar (490 patiënten). Ook was er geen verschil in een lage ejectionfrac-tie van <25% (425 patiënten) versus de groep met een ejectionfrac-tie van 25–40%. De bètablokker werd goed verdragen, ook in de groep van = 75 jaar. Het uitvalpercentage in de placebogroep was hoger dan in de bètablokker groep. Bijwerkingen zoals AV-blok, depressie, bronchospasme en verergering van COPD waren vergelijkbaar in de placebogroep en de bètablokker groep. Op basis van deze studie kan geconcludeerd worden dat metoprolol CR, toegevoegd aan een behandeling met diureticum en ACE remmer, door oudere hartfalenpatiënten tot 80 jaar en met een verminderde linker ventrikel systolische functie goed verdragen wordt. Hierbij is er sprake van een indrukwekkende daling van de totale mortaliteit, mortaliteit door verslechtering van het hartfalen en met een reductie van het aantal ziekenhuisopnames.

Veiligheid en tolerantie van bètablokkers

De effectiviteit van bètablokkers in de behandeling van hartfalen is inmiddels overtuigend bewezen. Ook voor patiënten met een leeftijd van 75 tot 80 jaar zijn er nu voldoende aanwijzingen dat bètablokkers effectief zijn bij de behandeling voor hartfalen. Deze gunstige effecten zijn niet aangetoond bij patiënten van 80 jaar en ouder en bij patiënten met hartfalen met behouden linker ventrikel systolische functie.

Juist bij ouderen speelt de overtuiging dat bètablokkers gecontra-indiceerd zijn bij de behandeling voor hartfalen vanwege bijkomende co-morbiditeit, zoals bradycardie, COPD en perifere vaatlijden.⁴⁴ Bovendien worden bètablokkers geassocieerd met het voorkomen van moeheid, verminderde inspanningstolerantie en depressie. In twee grote studies waarin specifiek oudere hartfalenpatiënten zijn onderzocht bleek dat bètablokkers ook op oudere leeftijd goed verdragen worden.^{34;38} Vorig jaar verscheen er een review artikel over de bijwerkingen van bètablokkers bij de behandeling van hartfalen.⁴⁵ Uit de gegevens van deze negen placebo

Tabel 1 Overzicht van de belangrijkste resultaten van studies met bètablokkers bij hartfalen

Trial	Aantal patiënten	Medicatie	Gemid. Leeftijd	Aantal ouderen	NYHA	EF (%)	Primaire uitkomstmaat	Secundaire uitkomstmaat	Belangrijkste resultaten (95% BI)	Opmerkingen
MERIT-HF ³³	3991	Metoprolol vs placebo	63,9	628 >70 jaar	II-IV	28%	(1) totale mortaliteit	(2) cardiovasculair overlijden (3) plotseling overlijden (2) alle ziekenhuisopnames	relatief risico (1) 0,66 (0,53-0,81) (2) 0,62 (0,50-0,78) (3) 0,59 (0,45-0,78) hazard ratio (1) 0,66 (0,54-0,81) (2) 0,71 (0,71-0,91) (3) 0,71 (0,56-0,90)	studie voortijdig gestaakt studie voortijdig gestaakt
CIBIS II ³²	2647	Bisoprolol vs placebo	61,0	niet bekend	III-IV	28%	(1) totale mortaliteit	(2) combinatie risico overlijden en ziekenhuisopname	hazard ratio (1) 0,66 (0,54-0,81) (2) 0,71 (0,71-0,91) (3) 0,71 (0,56-0,90)	studie voortijdig gestaakt
COPERNICUS ³⁶	2289	Carvedilol vs placebo	63,2	niet bekend	III-IV	20%	(1) totale mortaliteit	(2) combinatie totale mortaliteit en alle ziekenhuisopnames	(1) 35% afname (2) 24% afname	vooral patiënten met ernstig hartfalen
COMET ³⁷	3029	Carvedilol vs Metoprolol	61,6	niet bekend	II-IV	26%	(1) totale mortaliteit	(2) combinatie totale mortaliteit en alle ziekenhuisopnames	hazardratio (1) 0,83 (0,74-0,93) (2) 0,94 (0,86-1,02)	carvedilol dus beter dan metoprolol
MERIT-HF ³⁴ sub	1982	Metoprolol vs placebo	72,0	747 >65 jaar	II-IV	28%	(1) totale mortaliteit	(2) plotseling overlijden (3) overlijden tgv verergering hartfalen	risicoreductie (1) 37% (17-52) (2) 43% (17-61) (3) 61% (32-77)	subgroep analyse van MERIT-HF
SENIORS ³⁸	2135	Nebivolol vs placebo	76,1	2135 >70 jaar	I-IV	33%	(1) combinatie totale mortaliteit en cardiovasculaire ziekenhuisopname	(2) totale mortaliteit (3) cardiovasculaire mortaliteit (4) cardiovasculaire ziekenhuisopname	hazard ratio (1) 0,86 (0,74-0,99) (2) 0,88 (0,71-1,08) (3) 0,84 (0,66-1,07) (4) 0,90 (0,76-1,07)	ook hartfalen met behouden linker ventrikel systolische functie

gecontroleerde trials die van 1993-2001 werden uitgevoerd bleek dat er door behandeling met bètablokkers statistisch significant meer hypotensie, duizeligheid en bradycardie ontstond. De absolute incidentie van deze bijwerkingen was respectievelijk 11, 57 en 38 per 1000 behandelde patiënten. Hoewel dus statistisch significant is het absolute risico op deze bijwerkingen in de dagelijkse praktijk niet groot. Een verergering van hartfalen kwam in de placebogroepen juist meer voor dan in de met bètablokker behandelde groepen. Wat betreft vermoeidheid waren er geen verschillen. Opvallend was dat in de placebogroep de medicatie vaker gestopt werd dan in de bètablokkergroep. Dit verschil werd met name veroorzaakt doordat er minder vaak een verergering van het hartfalen optrad in de bètablokker groep. Opgemerkt moet worden dat in dit overzicht niet specifiek naar oudere hartfalenpatiënten is gekeken. In de MERIT-HF bleek dat bij de oudere patiënten de medicatie wel twee keer zo vaak gestaakt werd dan bij de jongere patiënten maar dat daarin geen verschil is tussen de behandelde groep en de placebogroep. De bekende bijwerkingen zoals AV-blok, hypotensie, bradycardie, verergering van COPD en depressie kwamen evenveel voor in de behandelde groep als in de placebogroep. In de Seniors-studie kwam alleen bradycardie significant vaker voor bij de behandeling met nebivolol. Witham et al onderzochten 379 dossiers van hartfalenpatiënten die werden verdeeld in een groep jonger en een groep van ouder dan 75 jaar.⁴⁶ Ook in deze studie werd bevestigd dat bètablokkers goed verdragen werden door de ouderen. Bijwerkingen traden evenveel op als in de groep jonger dan 75 jaar. Leeftijd is geen risicofactor voor falen van bètablokker therapie. De mate van linker ventrikeldysfunctie en de ernst van het hartfalen bleken wel voorspellend te zijn voor het niet verdragen van bètablokkers.⁴⁶

Keuze en dosering van bètablokker

De gunstige effecten van bètablokkers zijn voor carvedilol, bisoprolol, nebivolol en metoprolol beschreven. Carvedilol is een niet-selectieve bètablokker met een vaatverwijdende werking door blokkade van de α_1 -receptoren. Gegevens van carvedilol bij oudere hartfalenpatiënten = 75 jaar zijn echter beperkt. Van andere bètablokkers is het effect op mortaliteit óf niet bekend óf minder gunstig.⁴⁷ Er is slechts één vergelijkend onderzoek van deze verschillende bètablokkers bekend, namelijk de Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET).³⁷ In deze studie van hartfalen patiënten met een verminderde linker ventrikel systolische functie werd carvedilol 2 dd 25 mg vergeleken met metoprolol 2 dd 50

mg. De totale mortaliteit in de carvedilol groep was significant lager met 34% dan in de metoprolol groep (40%). Of behandeling met carvedilol ook beter is dan behandeling met metoprolol zoals deze studie laat zien, staat echter nog ter discussie. De gebruikte dosering van metoprolol was in de COMET studie beduidend lager dan in de MERIT-HF studie. Bovendien gebruikte de MERIT-HF studie een retard preparaat. Het lijkt er dus wel op dat de dosering van de bètablokker en de tabletkeuze van belang is.

Bètablokkers dienen te worden gestart in lage dosering en voorzichtig te worden verhoogd op geleide van klachten, bloeddruk, hartfrequentie en klinische verschijnselen van hartfalen ('start low, go slow'). Hierbij is het streven om het doseringsniveau uit de studies te bereiken (zie tabel 2). Het kan langere tijd (tot 3 maanden) duren voordat verbetering optreedt. Tevens is een tijdelijke verslechtering van hartfalen mogelijk.³⁴ Europese richtlijnen adviseren om de dosis per 2 weken te verhogen.^{34;48} Verder is het van belang om de behandeling met een bètablokker pas te starten wanneer er geen tekenen meer zijn van overvulling. Hoewel patiënten met ernstig hartfalen (NYHA IV) voldoende bestudeerd zijn, in het bijzonder in de COPERNICUS studie, werden patiënten die hemodynamisch instabiel waren of met onbehandelbare vochtretentie uitgesloten van behandeling.³⁶ De behandeling met een bètablokker moet pas worden toegevoegd na een optimale instelling van een diureticum en ACE remmer. Zeer recent verschenen de resultaten van de CIBIS III studie waarin onderzocht is of het eerst starten van een bètablokker in vergelijking met een ACE remmer bij patiënten met chronisch hartfalen die al behandeld worden met een diureticum effect heeft op overleving en aantal ziekenhuisopnames.⁴⁹ De resultaten van deze studie wijzen erop dat het mogelijk niet uitmaakt of je nu eerst een ACE remmer start of eerst een bètablokker. Afgewacht moet worden of de resultaten van deze studie voldoende zijn om de huidige richtlijn aan te passen. Het is echter verdedigbaar om bij patiënten met mild tot matig ernstig hartfalen, zonder klinische verschijnselen van vochtretentie, eerst een bètablokker te starten en in tweede instantie pas een ACE-remmer.⁵⁰

Tabel 2 Start- en streefdosering van bètablokkers

Naam	Startdosering	Streefdosering
Bisoprolol ³²	1 dd 1,25 mg	1 dd 10 mg
Carvedilol ³⁶	2 dd 3,125 mg	2 dd 25-50 mg
Metoprolol ³³ (oros, retard of zoc)	1 dd 12,5-25 mg	1 dd 150 - 200
Nebivolol ³⁸	1 dd 1,25 mg	1 dd 10 mg

Patiënten moeten intensief vervolgd worden om een eventuele tijdelijke verslechtering en het optreden van bijwerkingen, zoals vochtretentie, hypotensie en bradycardie, te monitoren. Het verdient aanbeveling dat de patiënt regelmatig wordt gewogen, bij voorkeur dagelijks gedurende de instelling met een bètablokker.

Bij het starten van een bètablokker kan enige vochtretentie verwacht worden. Bij dyspnoe, toegenomen moeheid, gewichtstoename gedurende de titratiefase van een bètablokker kan een tijdelijke verhoging van een diureticum effectief zijn. Mocht dit onvoldoende verlichting geven van de klachten dan kan de dosering van de bètablokker (tijdelijk) worden verminderd. In een later stadium kan opnieuw een ophoging van de bètablokker worden overwogen.

Bij hypotensie moet in eerste instantie bezien worden of de dosering van de diuretica niet verminderd kan worden. Mocht er sprake zijn van een bradycardie dan moet een hartblok worden uitgesloten. Eventueel kan in overleg met de cardioloog de indicatie voor een pacemaker worden overwogen.

Vooralsnog dient de behandeling alleen te worden ingesteld door een specialist of door een huisarts die voldoende kennis en ervaring heeft met gebruik van bètablokkers bij de behandeling van hartfalen.1;4

Conclusie en advies

Bij alle patiënten tot 80 jaar met chronisch hartfalen en een verminderde linker ventrikel systolische functie moet een bètablokker worden toegevoegd aan de reeds bestaande therapie met diuretica en een optimale dosering van een ACE-remmer. Dit is dus een uitbreiding op het advies van de CBO richtlijn van 2002 die adviseerde patiënten tot en met 75 jaar te behandelen. Wij baseren dit advies op de resultaten van de studies die na 2002 nog verschenen zijn. Bètablokkers geven een reductie van zowel morbiditeit als mortaliteit van minstens 30% bij patiënten met hartfalen met verminderde linker ventrikel systolische functie, ongeacht de ernst van de symptomen.

Voor behandeling van patiënten ouder dan 80 jaar zijn weinig gegevens beschikbaar en is terughoudendheid geboden, zoals eerder geadviseerd in recente richtlijnen.¹ Er zijn echter ook geen gegevens voorhanden die het aannemelijk maken dat bètablokkers bij deze groep niet effectief zouden zijn. Ook zijn geen gegevens bekend dat bètablokkers niet goed verdragen worden door patiënten van 80 jaar en ouder. Bètablokkers worden eigenlijk opvallend goed verdragen indien rekening wordt gehouden met contra-indicaties zoals een zieke sinus knoop, AV-blok of COPD. Mogelijk dat het advies van eerst een ACE remmer en in tweede instantie pas een bètablokker

in de toekomst veranderd zal worden gezien de recente bevindingen in de CIBIS III trial. Uit de Seniors studie blijkt dat bètablokkers mogelijk ook effectief zijn bij patiënten met hartfalen met een behouden linker ventrikel systolische functie maar meer onderzoek hierna is noodzakelijk.

Zodra er dus sprake is van stabiel hartfalen kan gestart worden met een bètablokker. Het al oude adagium: start low - go slow blijft van kracht. Daarnaast blijft natuurlijk goede monitoring van effect en bijwerkingen vereist, met name bij de kwetsbare geriatrische patiënt. Bij patiënten die hemodynamisch instabiel zijn of verschijnselen van vochtretentie hebben moet nog niet worden begonnen met een behandeling met bètablokkers.

Verschillen tussen de diverse bètablokkers zijn niet uitgesloten en het gebruik dient vooralsnog beperkt te worden tot carvedilol, bisoprolol, nebivolol of metoprolol in retardvorm, zonder dat een voorkeur uitgesproken kan worden. De gunstige effecten van nebivolol zijn mogelijk minder dan carvedilol, bisoprolol of metoprolol, maar ook hier is meer onderzoek noodzakelijk.

Literatuur

- CBO. Multidisciplinaire richtlijn Chronisch Hartfalen. 2002.
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25 (18):1614-1619.
- Linden MW van der, Wester GP BDdSF, NIVEL RvVeM. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk:klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartsenpraktijk. 2004. Utrecht, Bilthoven.
- Rutten HF, Walma EP, Kruizinga GI, Bakx HCA, van Lieshout J. NHG Standaard hartfalen (eerste herziening). *Huisarts Wet* [48], 64-76. 2005.
- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348 (20):2007-2018.
- Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 (5):1277-1282.
- Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (7):1948-1955.
- Kupari M, Lindroos M, Iivanainen AM, Heikkilä J, Tilvis R. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *J Intern Med* 1997; 241(5):387-394.
- Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(3):317-327.
- Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101 (17):2118-2121.

- van Kraaij DJ, van Pol PE, Ruiters AW, de Swart JB, Lips DJ, Lencer N et al. Diagnosing diastolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4(4):419-430.
- Lenzen MJ, Ottervanger JP, Scholte op Reimer WJM. Hartfalen in de dagelijkse praktijk: patiëntenkenmerken, diagnostiek en behandeling. *NTvG* 2004; 148:943-947.
- Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(6):1628-1637.
- Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2002; 137(8):631-639.
- Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105(11):1387-1393.
- Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(3):309-316.
- Van der Wel MC, Bakx JC, Brouwer MA, Straatsma F, Olde Rikkert MGM, van Weel C et al. Geriatric co-morbidity in HF patients aged 65 years and over. *J Am Geriatr Soc* 53, S111-112. 2005.
- Havranek EP, Ware MG, Lowes BD. Prevalence of depression in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84(3):348-50, A9.
- van der Wal MH, Jaarsma T, Van Veldhuisen DJ. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? *Eur J Heart Fail* 2005; 7(1):5-17.
- De GS, Scheurweghs L, Reynders I, Pelemans W, Droogne W, Van CJ et al. Differences in psychosocial and behavioral profiles between heart failure patients admitted to cardiology and geriatric wards. *Eur J Heart Fail* 2003; 5(4):557-567.
- Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A et al. The EuroHeart Failure Survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003; 24(5):464-474.
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273(18):1450-1456.
- Erhardt LR. A review of the current evidence for the use of angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure. *Int J Clin Pract* 2005; 59(5):571-578.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362(9386):777-781.
- Aronow WS, Kronzon I. Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1993; 71(7):602-604.
- Yan AT, Yan RT, Liu PP. Narrative review: pharmacotherapy for chronic heart failure: evidence from recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2005; 142(2):132-145.
- Bristow MR. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101(5):558-569.
- Waagstein F, Hjalmarson AC, Wasir HS. Apex cardiogram and systolic time intervals in acute myocardial infarction and effects of practolol. *Br Heart J* 1974; 36(11):1109-1121.
- Jansen RW, Gurwitz JH. Controversies surrounding the use of beta-blockers in older patients with cardiovascular disease. *Drugs Aging* 1994; 4(3):175-183.
- Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997; 18(4):560-565.
- A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994; 90(4):1765-1773.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9146):9-13.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353(9169):2001-2007.
- Deedwania PC, Gottlieb S, Ghali JK, Waagstein F, Wikstrand JC. Efficacy, safety and tolerability of beta-adrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25(15):1300-1309.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(21):1349-1355.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344(22):1651-1658.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di LA, Hanrath P, Komajda M et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9377):7-13.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26(3):215-225.
- Szabo BM, Graeff PA de. Beta-blokkers bij hartfalen. *Geneesmiddelenbulletin* 34, 65-70. 2000.
- Rousseau MF, Chapelle F, Van EC, Stoleru L, Hager D, Van NL et al. Medium-term effects of beta-blockade on left ventricular mechanics: a double-blind, placebo-controlled comparison of nebivolol and atenolol in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Card Fail* 1996; 2(1):15-23.
- Stoleru L, Wijns W, Van EC, Bouvy T, Van NL, Pouleur H. Effects of D-nebivolol and L-nebivolol on left ventricular systolic and diastolic function: comparison with D-L-nebivolol and atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22(2):183-190.
- Nodari S, Metra M, Dei CL. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Fail* 2003; 5(5):621-627.
- Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3(4):469-479.
- Chatterjee K. The fear of beta-blocker therapy in heart failure: time to forget. *Arch Intern Med* 2004; 164(13):1370-1371.
- Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Curtis JP, Foody JM, Sedrakyan A et al. Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. *Arch Intern Med* 2004; 164(13):1389-1394.
- Witham MD, Gillespie ND, Struthers AD. Age is not a significant risk factor for failed trial of beta-blocker therapy in older patients with chronic heart failure. *Age Ageing* 2004; 33(5):467-472.
- Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, Gross CP, Rathore SS, Steiner JF et al. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J* 2003; 146(2):250-257.

- Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25(15):1341-1362.
- Willenheimer R, Van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112(16):2426-2435.
- Fang JC. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or beta-blockers in heart failure: does it matter who goes first? *Circulation* 2005; 112(16):2380-2382.