De diagnose van chronisch hartfalen bij risicopatiënten.
Wat is de meerwaarde van NT-proBNP bepaling ten opzichte van symptoomscores?
Een praktijkverbeterend project

Eeckhout Elien, KU Leuven

Promotor: Degryse Jean-Marie, KU Leuven

Academiejaar 2016-2017

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Dankwoord

Graag wil ik mijn promotor, Prof. Jean-Marie Degryse, bedanken voor de input en bijsturing bij het voltooien van deze masterproef.

Daarnaast wil ik mijn praktijkopleider, Dr. Kathleen Geens, en alle artsen van de groepspraktijk, Dr. Leenke Heymans, Dr. Astrid Ghyselinck, Dr. Kris Genbrugge, Dr. Philip Libaut, bedanken voor hun steun en de kans om dit onderzoek uit te voeren.

Graag bedank ik ook alle patiënten die vrijwillig deelgenomen hebben aan dit onderzoek. Ook gaat mijn dank uit naar labo Medina, voor het analyseren van de laboratoriumtesten.

Verder wil ik ook mijn ouders bedanken voor de kans om mij deze opleiding te laten volgen en alle steun daarnaast.

Als laatste wil ik mijn echtgenoot, Wieland Tilley, bedanken voor het ondersteunen en bieden van een luisterend oor doorheen mijn hele opleiding.

De diagnose van chronisch hartfalen bij risicopatiënten. Wat is de meerwaarde van NT-pro BNP bepaling ten opzichte van symptoomscores? Een praktijkverbeterend project.

Eeckhout Elien[1], Degryse Jean-Marie[2]

Abstract

Achtergrond Chronisch hartfalen is een frequent voorkomende aandoening, maar het diagnostisch proces is niet evident. Vroege opsporing is belangrijk omwille van het bewezen effect van vroegtijdige behandeling. Met dit onderzoek willen we nagaan in welke mate risicopatiënten gescreend kunnen worden naar eventuele aanwezigheid van tekens van hartfalen.

Methoden In een groepspraktijk van 6 artsen werd een onderzoek naar chronisch hartfalen gevoerd. 60 patiënten werden geïdentificeerd als behorende tot een risicogroep na individueel bekijken van hun medisch dossier. Het gaat om 50 tem 75 jarigen die reeds 10 jaar gekend zijn met arteriële hypertensie (AHT) en/of diabetes mellitus (DM). Deze mensen werden onderworpen aan een gestandaardiseerd protocol: anamnese, klinisch onderzoek, elektrocardiografie, bloedafname met bepaling van NT-proBNP, eGFR en ureum/creatinine ratio via urineanalyse. Nadien werd een symptoomscore volgens Kelder en Oudejans berekend.

Resultaten Van de 60 geselecteerde risicopersonen zien we dat 35% een verhoogde voorkans heeft op chronisch hartfalen op basis van een NT-pro BNP bepaling, wanneer een bovengrens van 125pg/ml gebruikt wordt. Als dit uitgezet wordt ten opzichte van de symptoomscores die gebruikt werden in dit onderzoek zien we volgens de score van Oudejans een grote onderschatting van de mogelijkheid van hartfalen. De symptoomscore volgens Kelder is meer uitgebreid en zal minder patiënten missen. Binnen deze onderzoeksgroep konden 3 mensen geïdentificeerd worden met een verhoogde symptoomscore volgens Kelder. Daarnaast zien we dat 21 onderzoekspersonen een verhoogde NT-pro BNP waarde hebben en 21 een afwijkend ECG. We zien echter dat het niet om dezelfde personen gaat, namelijk zien we dat van de 21 mensen met een afwijkend ECG er 12 ook een afwijkend NT-pro BNP hebben. Na berekening zien we dat de sensitiviteit van de symptoomscore volgens Kelder, met ECG en NT-proBNP als referentietesten, 100% (90,97%-100%) blijkt te zijn, terwijl de specificiteit slechts 14,29% (3,05% - 36,34%) is. Hieruit volgt dus dat er veel vals positieve resultaten zijn wanneer enkel ECG en NT-proBNP als referentietesten gebruikt worden.

Conclusie In de huisartspraktijk blijven een grondige anamnese, klinisch onderzoek, elektrocardiografisch onderzoek (ECG) en NT-proBNP bepaling nuttige testen binnen het diagnostisch proces van hartfalen. Een correcte inschatting van de diagnostische waarde van NT-pro BNP kan pas gegeven worden wanneer deze personen ook onderworpen worden aan een echocardiografie, welke nog steeds gezien wordt als de gouden standaard voor het diagnosticeren van hartfalen. Er kan geconcludeerd worden dat voor de huidige praktijkwerking kan ingezet worden op het identificeren van risicopopulatie en preventief screenen naar chronisch hartfalen binnen de eerstelijnszorg. Echocardiografie blijft de gouden standaard en is bovendien weinig patiëntbelastend, daarom moeten we misschien in de toekomst streven naar een systematische echocardiografische bepaling van LVEF wegens de vergrijzing van de bevolking en de beperkte diagnostische waarde van de voorkans.

[1] Student Huisartsgeneeskunde KU Leuven
[2] Hoofddocent Geneeskunde KU Leuven, promotor

Inleiding

Hartfalen is een relatief frequent voorkomende aandoening in de huisartspraktijk en door de veroudering van de bevolking is het ook een steeds belangrijker gezondheidsprobleem aan het worden. (1) Hartfalen is geassocieerd met een slechte prognose (2), een lagere levenskwaliteit voor de patiënt en relatief hoge medische kosten. (1) Dit maakt dat het belangrijk is dat hartfalen vroegtijdig kan gediagnosticeerd worden om de begeleidende problemen aan te pakken en eventueel te verminderen. We zien dat bij chronisch hartfalen met een verminderde ejectiefractie de prognose kan verbeterd worden naargelang het vroeger vaststellen ervan. De verminderde ejectiefractie is een belangrijke precursor voor het ontwikkelen van hartfalen en andere cardiovasculaire events. (2)

Een gemiddelde huisarts, zorgend voor een 2000-tal patiënten, zou ongeveer 40 tot 50 patiënten met hartfalen kennen. Hiervan zouden ongeveer 5 patiënten per jaar gediagnosticeerd worden. (1)
In het algemeen kan de prevalentie van hartfalen geschat worden op 1-2% in de westerse wereld. (2) De prevalentie neemt met de leeftijd sterk toe en dus zal ook het prevalentiecijfer duidelijk gaan toenemen. Daarnaast spelen de beter ontwikkelde behandelingsmethoden voor coronair lijden een grote rol bij de stijging van de prevalentiewaarden. (3)
Naargelang het type hartfalen is er ook een verschil in voorkomen. Vroeger werd vooral gesproken over systolisch hartfalen, wat we zien bij ongeveer 40-50% van de patiënten, en diastolisch hartfalen, wat gezien wordt bij ongeveer 50-60%. (3) Echter wordt hedendaags een andere benaming gebruikt, namelijk hartfalen met een bewaarde ejectiefractie (HFPEF) en hartfalen met een verminderde ejectiefractie (HFREF). Uit literatuur zien we dat hartfalen met een bewaarde ejectiefractie een betere prognose inhoudt (2) vandaar dat in dit artikel meer aandacht besteed zal worden aan hartfalen met een gedaalde ejectiefractie aangezien hier prognostisch dus een groter verschil kan gemaakt worden.

Er zijn enkele risicofactoren die ervoor zorgen dat hartfalen meer zal voorkomen. Naast de toenemende leeftijd blijkt uit literatuuronderzoek dat ischemisch coronair lijden en arteriële hypertensie de meest frequente risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van hartfalen. (4) Deze worden gevolgd door diabetes mellitus, obesitas, roken alcohol, cardiomyopathieën, vavulair en congenitaal hartlijden, arritmieën, pericardiaal lijden, myocarditis en pulmonale hypertensie. (2)

Zoals reeds aangehaald, is het belangrijk om hartfalen vroegtijdig te diagnosticeren, maar dit blijkt niet zo evident aangezien hartfalen een ziektebeeld is waarbij diagnostisch enkele uitdagingen te bemerken zijn. Enkele belangrijke redenen hiervoor zijn het asymptomatische karakter, vaagheid van klachten en het traag ontstaan van deze symptomen. (1) Er is geen enkel symptoom of klinisch teken dat zowel specifiek als gevoelig genoeg is voor het correct diagnosticeren van hartfalen. Dit sluit dus een puur klinische aanpak voor het stellen van de diagnose uit. (5) Met behulp van enkele technische onderzoeken kunnen we een betere inschatting maken voor het stellen van de diagnose. Hieronder vallen een elektrocardiografie (ECG), bloedonderzoek met bepaling van cardiopeptiden en een echocardiografie. (5)

Elektrocardiografie en echocardiografie zijn de twee meest belangrijke testen in het diagnostisch

proces voor mensen verdacht van hartfalen. (6) Bij patiënten die zich presenteren met een klinisch vermoeden van chronisch hartfalen heeft het ECG een lagere negatieve voorspellende waarde terwijl hartfalen onwaarschijnlijk is bij mensen met acute presentatie en een volledig normaal ECG. (6) Het echocardiogram wordt nog steeds beschouwd als de gouden standaard voor het diagnosticeren van hartfalen. (7) Dit onderzoek is echter in eerste lijn vaak niet te verkrijgen en zodoende wordt de bepaling van cardiopeptiden, NT-proBNP en BNP, als alternatief gezien in de eerste lijn. (6) Deze cardiopeptiden worden geproduceerd door de hartspier als gevolg van volume - en drukoverbelasting. (8) De plasmaconcentratie van deze twee peptiden is verhoogd in patiënten met hartfalen en er is bewezen in de literatuur dat de hoogte van de peptiden oploopt met stijgende NYHA-classificatie. (5) Het grote belang van de bepaling van deze peptiden ligt vooral in het stellen van de indicatie voor het uitvoeren van een echocardiografie. Wanneer NT-proBNP en BNP perfect normaal zijn in een onbehandelde patiënt is significant hartlijden vrijwel uitgesloten en is geen doorverwijzing voor een echocardiografie noodzakelijk. (6) Hierdoor kunnen de medische kosten verlaagd worden en eventuele onnodige ziekenhuisopnames vermeden worden. (8) De bepaling van deze peptiden kent echter ook enkele valkuilen, welke later besproken zullen worden.

Aangezien eerstelijnsartsen verantwoordelijk zijn voor het vroegtijdig diagnosticeren van hartfalen en voor het voorkomen van verdere gezondheidsproblemen die hiermee samenhangen (1), kwam een specifieke onderzoeksvraag naar boven. Namelijk “Hoeveel patiënten behorende tot risicogroepen lijden potentieel aan een ongediagnosticeerd chronisch hartfalen en in welke mate kan de bepaling van NT-proBNP bijdragen aan de diagnosestelling?” Dit is de aanzet geweest tot het uitvoeren van volgend praktijkgericht onderzoek.

Methodes

Literatuur

Als basis voor het onderzoek werd wetenschappelijke literatuur omtrent dit onderwerp geraadpleegd. Initieel werden vooral de bestaande richtlijnen betreffende chronisch hartfalen bestudeerd. Hieronder vallen de Nederlandstalige richtlijn voor huisartsgeneeskunde (NHG), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) en European Society of Cardiology (ESC). Nadien werd een Medline-zoektocht opgezet waarbij verschillende MeSH-termen gebruikt werden: systolic heart failure, chronic heart failure, systolic left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, electrocardiogram, echocardiography, screening, prognosis.

Patiënten

Deze studie werd uitgevoerd in een groepspraktijk waar 6 artsen werkzaam zijn. Er werd gekozen om zowel een retrospectief als interventioneel onderzoek op te zetten in het kader van een praktijkverbeterend project.
Het eerste deel, het retrospectief onderzoek, beslaat het raadplegen van het medisch dossier. Via een zoekmodus werd een audit gemaakt vanuit het bestaand medisch dossier waarbij gezocht werd naar alle patiënten met een leeftijd van 50 tot en met 75 jaar, in totaal 1699 patiënten. Een volgende

selectie beslaat de aanwezigheid van arteriële hypertensie en/of diabetes mellitus, respectievelijk 278 en 127 patiënten: een totaal van 405 patiënten. Er wordt in deze groep een selectie gemaakt, namelijk enkel mensen met minstens 10 jaar ziektegeschiedenis worden geïncludeerd. In totaal worden 202 patiënten teruggevonden, waarvan 161 met AHT en 41 met DM, die aan deze criteria voldoen.
Deze populatie wordt geïdentificeerd als de risicogroep waarrond deze studie opgebouwd zal worden. Elk patiëntendossier wordt individueel bekeken om te zien hoe lang de geselecteerde diagnoses reeds gekend zijn en daarbij worden ook specifieke inclusie- en exclusiecriteria overwogen. De inclusiecriteria zijn: leeftijd van 50 tot en met 75 jaar en een tienjarige ziektegeschiedenis van AHT en/of DM. Als exclusiecriteria weerhouden we een gekende diagnose van hartfalen, een ziektegeschiedenis van AHT en/of DM van minder dan 10 jaar, laatste 5 jaar niet meer op consultatie geweest, witte jas hypertensie en wilsonbekwame en dementerende patiënten. Vanuit deze gevonden patiëntenpopulatie wordt een lijst gemaakt en hieruit worden at random patiënten opgebeld. Deze mensen krijgen duidelijke informatie betreffende het onderzoek en worden gevraagd of ze al dan niet willen deelnemen aan de studie. De inclusie van patiënten gaat verder tot er 60 patiënten gevonden zijn die willen deelnemen aan het onderzoek.
Na het selectieproces wordt gekeken of de steekproef representatief is voor de algemene populatie uit de praktijk. Er wordt gekeken of er een gelijkaardig evenwicht is tussen geslacht en leeftijd.

Procedure

De geselecteerde patiënten worden gevraagd om op consultatie te komen. Ze worden onderworpen aan een gestandaardiseerd protocol. Dit protocol bestaat uit een grondige anamnese, klinisch onderzoek, bloedafname, urineonderzoek en elektrocardiogram. Welke hieronder verder beschreven zullen worden.

De basis voor het diagnostisch proces van chronisch hartfalen wordt gevormd door een grondige anamnese. Eerst en vooral wordt de aandacht op het klachtenpatroon van de patiënt gericht. Er wordt nagevraagd of er een voorgeschiedenis is van: kortademigheid (in rust, bij inspanning, bij neerliggen of nachtelijk), palpitaties, retrosternale pijn, uitzonderlijke vermoeidheid, verminderde inspanningscapaciteit, syncope, vertigo en vochtretentie. De graad van kortademigheid wordt gescoord aan de hand van de MRC-schaal. Deze schaal beslaat een scoresysteem voor de graad van aanwezige kortademigheid. Er kan een score van 0 tot 5 toegekend worden: score 0: geen last van kortademigheid, score 1: alleen kortademig bij zware inspanning, score 2: kortademig bij haasten op vlak terrein of tegen lichte helling oplopen, score 3: door kortademigheid trager lopen op vlak terrein dan leeftijdsgenoten of even stoppen om op adem te komen bij eigen tempo lopen, score 4: na ongeveer 100m lopen even stoppen om op adem te komen, score 5: te kortademig om het huis uit te gaan of kortademig tijdens aan- of uitkleden. (9)

Ook wordt medicatiegebruik nagevraagd. Vooreerst wordt medicatie die inwerkt op de hartcontractiliteit bevraagd. Hieronder verstaan we negatieve inotropica zoals calciumantagonisten en klasse 1-antiarritmica. Daarnaast moet er opgelet worden met medicatie die kan leiden tot vochtretentie zoals we zien bij corticosteroïden, NSAIDs,… Ook andere chronisch ingenomen medicatie wordt

bevraagd en genoteerd. Een ander belangrijk deel van de anamnese is het identificeren van specifieke risicofactoren zoals diabetes mellitus, arteriële hypertensie, roken, alcoholgebruik, hypercholesterolemie of andere bekende aandoeningen. Hieronder valt ook de voorgeschiedenis van de patiënt, met specifieke aandacht voor hart- en vaatziekten. Naast de systeemanamnese moet er ook een goede familiale anamnese verricht worden waarbij nagevraagd wordt of er cardiovasculaire aandoeningen in de familie voorkomen. (3,5)

Nadien volgt een klinisch onderzoek waarbij volgende tekens nagegaan worden. Algemeen wordt gekeken naar de toestand van de patiënt en wordt de lengte en gewicht genoteerd. Deze waarden zijn een indicatie voor de algemene conditie. Toestanden van over-en ondergewicht zijn prognostisch ongunstig. Nadien volgt een cardiaal onderzoek met auscultatie van het hart met als doel opsporen van onregelmatig ritme, extra harttonen of cardiale geruisen. Ook palpatie van de ictus van het hart vindt hier plaats. Een verplaatsing van de apicale ictus naar lateraal toe of een meer voelbare ictus wijzen meer in de richting van hartfalen. Nadien wordt het respiratoir systeem nagekeken. De longauscultatie dient voor het inschatten van het vesiculair ademgeruis, opsporen van demping van de longvelden basaal, pulmonale crepitaties of andere bijgeluiden zoals ronchi of wheezing. Ook eventuele aanwezigheid van tachypneu wordt geëvalueerd. Nadien volgt een abdominaal onderzoek om abnormaliteiten op te sporen. (3) Verder wordt gekeken naar aanwezigheid van perifeer oedeem en het aspect hiervan, namelijk aanwezigheid van pitting oedeem. (5,6)

Voor het inschatten van de ernst van het chronisch hartfalen wordt de NYHA-classificatie gebruikt. Deze classificatie is opgesteld door de New York Heart Association en is de meest gebruikte classificatie. (5)

De geselecteerde onderzoeksgroep werd zoals reeds beschreven onderworpen aan een gestandaardiseerde anamnese en klinisch onderzoek. Aan de hand van enkele parameters kan een symptoomscore berekend worden. Er zijn twee modellen die in de literatuur beschreven worden, namelijk de symptoomscore volgens Oudejans (10) en de symptoomscore volgens Kelder (11). Van beide scores is aangetoond dat ze nuttig zijn om het risico op hartfalen in te schatten. Er wordt dus met specifieke klinische en anamnestische parameters rekening gehouden en deze worden dan uitgezet ten opzichte van de NT-proBNP waarde.

Het diagnostisch model volgens Oudejans (10) is tot stand gekomen via een studie bij geriatrische patiënten over een periode van 4 jaar. De geriatrische, niet gehospitaliseerde patiënten die geïncludeerd werden, zijn patiënten met klachten variërend van dyspnee, moeheid, malleolair oedeem of een combinatie van deze klachten. Het diagnostisch model, zoals dat genoemd wordt in de studie, kijkt vooral naar geslacht, leeftijd, orthopnee, wheezing, verlies van eetlust, BMI en NT-proBNP. Per aanwezige parameter wordt een specifieke cijferscore gegeven. Bij een score van minder of gelijk aan 16 wordt hartfalen minder waarschijnlijk. Wanneer een score van 32 of meer bereikt wordt, is het meer waarschijnlijk dat hartfalen aanwezig is. Een score tussenin is de grijze zone en dan is er noodzaak aan verder onderzoek om de diagnose te bevestigen of verwerpen. Als consensus kon besloten worden dat het

diagnostisch algoritme alleen onvoldoende is om een sluitende diagnose van hartfalen te bieden. Een volledig klinisch onderzoek met een elektrocardiogram, maar vooral de gouden standaard, echocardiografie, blijft noodzakelijk voor het diagnostisch proces.

Voor de symptoomscore volgens Kelder (11) is het basisprincipe hetzelfde als dat volgens Oudejans, namelijk een score vooropstellen om de kans op hartfalen te bepalen. Verschillend zijn de parameters die weerhouden worden en de hoogte van de NT-proBNP waarde om de score te berekenen. Bij deze score wordt naar volgende variabelen gekeken: leeftijd, voorgeschiedenis van myocardinfarct, PCI of CABG, inname van lisdiuretica, verplaatste ictus, basale crepitaties, onregelmatig hartritme, hartgeruis suggestief voor mitraalklepregurgitatie, hartritme, verhoogde centraal veneuze druk en NT-proBNP waarde. Per aanwezige parameter wordt opnieuw een cijferscore toegekend aan de patiënt. Een score van minder van 13 punten kon hartfalen uitsluiten, terwijl een score van 54 of meer een aanwijzing voor hartfalen kon zijn.
In consensus wordt besloten dat de symptoomscore volgens Kelder gebruikt kan worden voor het inschatten van een voorkans op hartfalen bij patiënten met recent vastgestelde symptomen suggestief voor hartfalen. Ook hier blijft de gouden standaard, echocardiografie, noodzakelijk om de diagnose te bevestigen of verwerpen. De score zelf is enkel nuttig in het medisch besliskundige proces.
Beide modellen voor symptoomscore zullen in deze studie gebruikt worden om een score aan de individuele patiënt toe te kennen. Er wordt een vergelijking gemaakt tussen de twee modellen en nadien wordt de sensitiviteit en specificiteit van deze scores berekend aan de hand van NT-proBNP en ECG als referentietesten.

In het kader van dit onderzoek worden de nierfunctie (eGFR volgens MDRD-formule) en NT-proBNP bepaald en wordt ook een urineanalyse gedaan waarbij de totaal eiwit/creatinineratio wordt getest.
Het gehalte van BNP en NT-proBNP is zeer variabel en onderhevig aan verschillende factoren. Als belangrijkste factoren worden leeftijd, geslacht, body-mass-index (BMI) en nierfunctie weerhouden. Naarmate de leeftijd toeneemt, zal ook de waarde van BNP en NT-proBNP toenemen. De laatste, belangrijkste, factor die invloed heeft op het gehalte van BNP en NT-proBNP is de nierfunctie. Mensen met een chronisch verminderde nierfunctie zouden enerzijds hogere fysiologische BNP-waardes hebben aangezien zij een hogere atriale druk, hogere systemische druk en grotere ventriculaire massa zouden hebben. Anderzijds bestaat de kans dat ze hogere BNP-waardes hebben ten gevolge van een verminderde renale filtratie en klaring. Uit studies is gebleken dat vanaf een eGFR van 60ml/min/1.7m^2 de waardes van BNP en NT-proBNP zouden oplopen. (8) 90% van de jonge, gezonde volwassenen hebben een BNP <25pg/ml en een NT-proBNP ≤70pg/ml hebben. Bij patiënten met acute dyspnee kan hartfalen uitgesloten worden bij BNP <100 pg/ml en NT-proBNP <300pg/ml. Wat betreft patiënten die zich presenteren in een niet-acute fase, kan hartfalen uitgesloten worden bij een BNP < 35 pg/ml en NT-proBNP < 125 pg/ml. (6,8) De recentste richtlijnen raden aan om BNP en/of NT-proBNP te bepalen bij patiënten met een vermoeden van chronisch hartfalen. (5) Wanneer deze testen verricht worden in eerste lijn, eventueel in combinatie met een elektrocardiogram, kan een betere indicatie gesteld worden voor het

verwijzen voor echocardiografie. Op deze manier kan een kostenreductie bekomen worden. (5,12)
Bij elke onderzoekspersoon wordt een niet-nuchtere bloedafname verricht. Ook wordt gevraagd naar een urinestaal dat mee opgestuurd wordt naar het labo voor analyse. Daar wordt dan een berekening gemaakt van de totaal eiwit-creatinineratio om tekens van chronische nierinsufficiëntie na te gaan. Er kon een samenwerking met het laboratorium, Medina, bekomen worden zodat de testen binnen deze studie gratis konden aangeboden worden aan de patiënt.

Nadien wordt een elektrocardiografie (ECG) afgenomen bij elke patiënt. ECG wordt gebruikt als een van de eerste onderzoeken in het diagnostisch proces van hartfalen. Het wordt gebruikt om na te gaan of aanvullend onderzoek noodzakelijk is. (5) Als elektrocardiografische afwijkingen kunnen weerhouden worden: sinustachycardie, voorkamerfibrillatie of flutter, ventriculaire ectopie, intraventriculaire geleidingsstoornissen, elke abnormaliteit in ST- segment en T-golf, pathologische Q-golven, gepaced ritme, linker bundeltakblock en linker ventrikelhypertrofie. (5,12)
Khunti et al. beschreven in hun meta-analyse de sensitiviteit en specificiteit van een abnormaal ECG voor het identificeren van systolisch hartfalen. In deze studie werden enkel patiënten geïncludeerd die vanuit de eerste lijn verwezen werden met een klinisch vermoeden diagnose van hartfalen. Een abnormaal ECG haalde een gemiddelde sensitiviteit van 86% en een gemiddelde specificiteit van 58% om een diagnose van LVSD te stellen. De negatief voorspellende waarde van een normaal ECG was 90%. (13)
Elk afgenomen ECG wordt geprotocolleerd via een systematische volgorde, namelijk: ritme, QRS-as, QRS-duur, QRS-morfologie, ST-segment morfologie, T-morfologie en QT-duur. Deze resultaten worden dan systematisch bekeken en er wordt een evaluatie van gemaakt.
Op het einde van het onderzoek wordt een inschatting gemaakt van de voorkans op chronisch hartfalen en worden de resultaten van alle onderzoeken bekeken. Aan de hand van deze interpretatie kan bepaald worden welke patiënten met een verhoogde voorkans ook afwijkende anamnese, klinisch onderzoek en technische onderzoeken vertonen. De bedoeling is om na te kijken of NT-proBNP een nuttige parameter is om naar chronisch hartfalen te screenen en welke patiënten in aanmerking komen voor eventuele verwijzing voor verdere oppuntstelling met echocardiografie, welke de gouden standaard blijft voor het diagnosticeren van chronisch hartfalen.

Resultaten

Karakteristieken patiënten

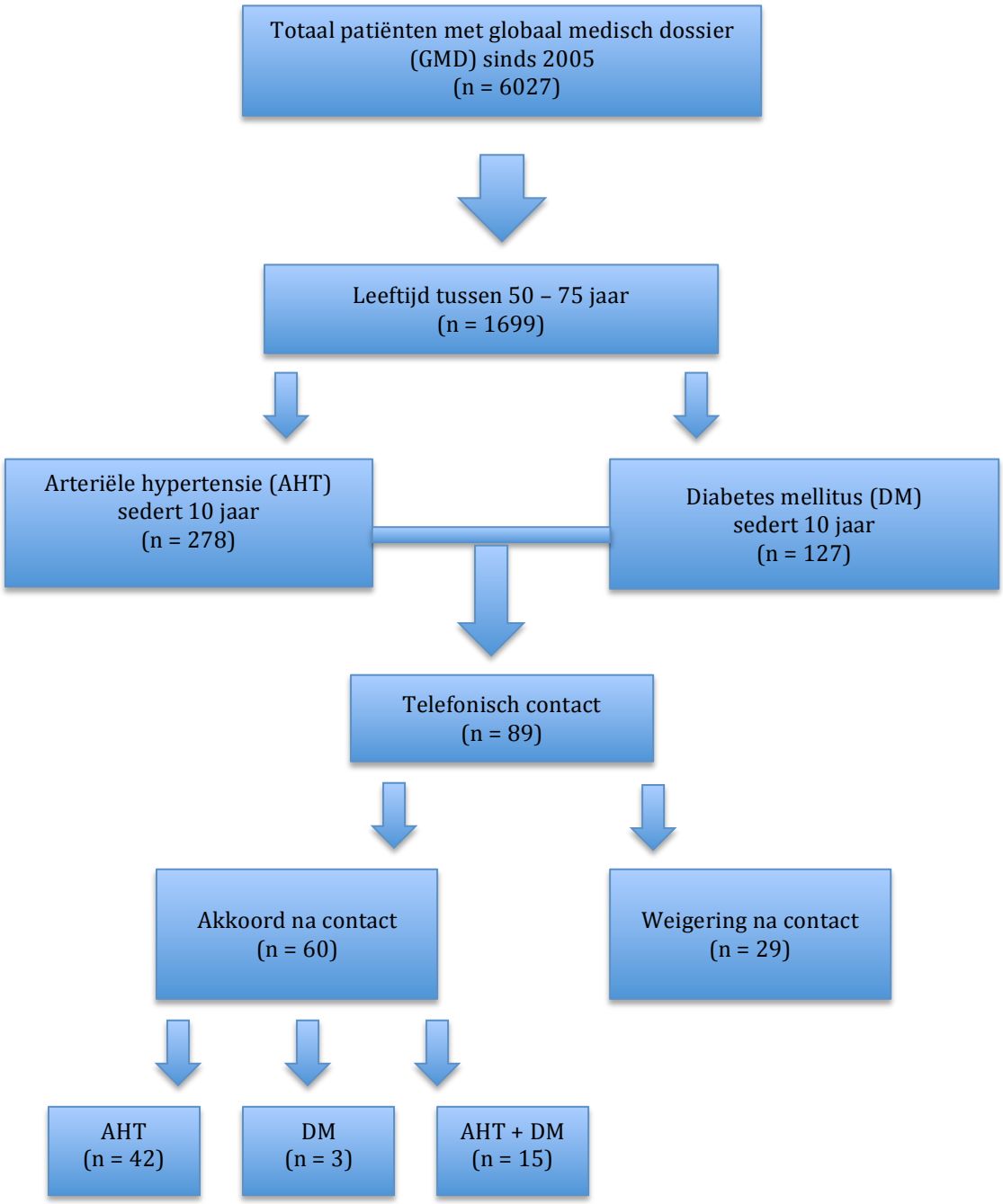
Van juli 2016 tot en met september 2016 werden 60 patiënten vanuit de groepspraktijk onderzocht volgens het vastgelegde protocol.

Figuur 1 toont een flowchart hoe de onderzoekspopulatie geselecteerd werd. Hieronder volgt de meer gedetailleerde uitleg. Via een statistische functie vanuit het medisch dossier werd een query opgezet om onze onderzoekspopulatie te identificeren. De huisartsenpraktijk beslaat 6027 patiënten die sinds 2005 een globaal medisch dossier met een van de artsen afgesloten heeft. Vanuit deze groep wordt een selectie gemaakt. Vooreerst worden alle patiënten geselecteerd op leeftijd. De inclusieleeftijd bedroeg 50-75 jaar.

28,2%, namelijk 1699 patiënten, van de totale patiëntenpopulatie behoorde tot de leeftijdscategorie van 50-75 jaar. Nadien werd verder verfijnd op basis van aanwezigheid van arteriële hypertensie en/of diabetes mellitus. Zo werden 278 mensen met AHT en 127 mensen met DM gevonden, dit telt respectievelijk voor 16,4% en 7,5%. Als bijkomende exclusiecriteria werden volgende vooropgesteld: minder dan 10 jaar ziektegeschiedenis, meer dan 5 jaar niet meer op consultatie in de praktijk geweest. Zo kwamen we bij 202 patiënten die in aanmerking kwamen als onderzoekspopulatie, dit is 11,9% van de 50-75 jarigen.

Na selectie werd de uiteindelijke onderzoeksgroep geïdentificeerd. Het gaat om 60 onderzoekspersonen. Tabel 1 toont een overzicht van enkele

Figuur 1: Flowchart: selectie onderzoekspopulatie



Tabel 1: beschrijving populatie

risicofactoren voor hartfalen	Patiënten met AHT	Patiënten met DM	Patiënten met AHT + DM	P
	n=42 (70%)	n=3 (5%)	n=15 (25%)	
mannelijk geslacht	16 (38,1%)	1 (33,3%)	9 (60%)	0.31#
leeftijd gemiddeld (SD)	64,6 (7,1)	68,7 (1,5)	65,2 (7.0)	0.51##
roken				
Actief roker	6 (14,3%)	0 (0%)	1 (6,67%)	0.89#
Ex-roker	14 (33,33%)	1 (33,33%)	5 (33,33%)	
Niet-roker	22 (52,4%)	2 (66,67%)	9 (60%)	
ethylgebruik				
nooit				
aantal eenheden				
hypolipemiërende medicatie	14 (33,33%)	3 (100%)	14 (93,33%)	**<0.01#**
Systolisch bloeddruk gemiddeld links (SD)	132,64 (14.9)	131 (16.6)	139 (16.2)	.37##
Diastolisch bloeddruk gemiddeld links (SD)	78,07 (9.6)	73,67 (7.0)	73,8 (10.1)	.23##
Systolisch bloeddruk gemiddeld rechts (SD)	135,9 (16,4)	141,67(17,5)	142,33 (13.7)	.36##
Diastolisch bloeddruk gemiddeld rechts (SD)	80,14 (8.1)	73,67 (6.0)	76,53 (10.6)	.30##
gemiddeld hartfrequentie (SD)	72,36 (13.1)	67,33 (6.6)	75,2 (11.0)	0.56##
gemiddeld BMI (SD)	27,64 (4.69)	25,5 (5.1)	30,33 (7.1)	0.18##
gemiddeld eGFR (SD)	77,52 (13.9)	77,67 (18.8)	68,07 (20.7)	0.15##
gestoorde eiwit/creatinine ratio urine	13 (30,95%)	0 (0%)	7 (46,67%)	0.10#

Chi kwadraat test ## Anova

belangrijke patiëntgebonden kenmerken welke de onderzoeksgroep duidelijk beschrijft.

Uit tabel 1 kunnen we zien dat 43,3% van de onderzoeksgroep van het mannelijk geslacht waren en 56,7% vrouwelijk. De gemiddelde leeftijd bedraagt 64,6 jaar. Daarbij leed 70% aan AHT, 6,7% aan DM en 23,3% aan zowel AHT als DM.

Voor het inschatten van het risicoprofiel werd naar de rookstatus, alcoholinname, voorgeschiedenis van dislipidemie en BMI gekeken. Volgende cijfers zijn een gemiddelde binnen de volledige onderzoeksgroep. Tabel 1 toont de percentages per aandoening. 11,7% was actief roker met gemiddeld 23,4 pakjaren, 33,3% waren ex-roker met gemiddeld 15,7 pakjaren en 55% bleek nooit gerookt te hebben. Bij het alcoholgebruik meldt 30% nooit alcohol te gebruiken. 70% gebruikt regelmatig alcohol met een gemiddelde van 8,9 eenheden per week. Verder neemt 51,67% hypolipemiërende medicatie, waaronder statines, fibraten of rode gist. Als we naar de BMI kijken, bedraagt de gemiddelde waarde 28,21.

Daarnaast hebben we ook enkele onderzoekswaarden gegroepeerd die onze populatie beschrijven. De gemiddelde bloeddrukwaarden bedragen 137,8/78,9 rechts en 134,1/76,8 links. Als gemiddelde hartfrequentie noteren we 72,8 per minuut. Als laatste belangrijk populatiekenmerk weerhouden we de nierfunctie. Er kon berekend worden dat de gemiddelde eGFR (MDRD) 75,2

bedraagt en dat 33,3% een gestoorde eiwit/creatinineratio had.

Testresultaten

Medische voorgeschiedenis

Voor de persoonlijke voorgeschiedenis van de onderzoekspopulatie kijken we naar tabel 2. De voorkomende comorbiditeiten waren hartritmestoornissen waaronder voorkamerfibrillatie (1,6%), re-entry-tachycardie(1,6%), brady-tachycardie (1,6%), en niet nader omschreven ritmestoornissen (8%), nierinsufficiëntie (6,6%), hypercholesterolemie (51,6%), coronaire atheromathose (3,3%), perifere arteriële insufficiëntie (6,6%), CVA (1,6%), tetralogie van Fallot (1,6%), gastritis (18,3%), hypothyreoïdie (15%), jicht (10%), astma/COPD (13,3%) en psoriasis (1,6%).

Medicatie

Alle onderzoekspersonen kenden een geïndividualiseerd behandelschema. Er werd via tabel 3 een overzicht van de verschillende behandelingen gemaakt zodat er een inschatting kan gebeuren onder welke medicatie de meeste patiënten staan.
We kijken eerst naar de groep met AHT. In de categorie van hypotensieve medicatie zien we dat 64,29% een ACE-inhibitor neemt, 42,86% een diureticum, 40,48% een bètablokker en 40,48% een calciumantagonist. Een kleinere groep neemt een renine-inhibitor in (4,76%). In de groep met DM zien we 1 persoon, 33,33%, die een ACE-inhibitor inneemt. Verder neemt 66,67% orale antidiabetica in en 33,33% insuline. Tenslotte bekijken we de laatste groep, namelijk de groep met AHT en DM. Hiervan neemt 86,67% een ACE-inhibitor in, 60% een diureticum,

Tabel 2: beschrijving voorgeschiedenis waarbij verhoogd risico op hartfalen

Voorgeschiedenis	aantal patiënten
	n=60
Voorkamerfibrillatie	1 (1,67%)
Brady-tachysyndroom	1 (1,67%)
Re-entry tachycardie	1 (1,67%)
Pacemaker	2 (3,33%)
Ritmestoornis nno	5 (8,33%)
Coronaire atheromathose	2 (3,33%)
Tetralogie van Fallot	1 (1,67%)
CVA / TIA	1 (1,67%)
Nierinsufficiëntie (MDRD)	4 (6,67%)
COPD/astma	8 (13,33%)

33,33% een bètablokker en 33,33% een calciumantagonist. In het kader van de hypoglycemiërende medicatie neemt 80% orale antidiabetica in en 33,33% insuline.

Familiale voorgeschiedenis

Bij navraag bleek er in 55% een positieve cardiale familiale voorgeschiedenis te zijn en bij 28,3% kwam diabetes mellitus familiaal voor. Onder de cardiale voorgeschiedenis waren de meest voorkomende oorzaken: AHT, coronaire atheromathose, acuut myocardinfarct, klepproblemen en plotse dood.
Anamnese

Vanuit literatuur en recente richtlijnen omtrent hartfalen werden de meest frequent voorkomende klachten opgelijst die ook in deze onderzoeksgroep bevraagd werden. Tabel 4 toont een overzicht van de

eventueel aanwezige klachten en symptomen per aandoening.

Als er gekeken wordt naar de aanwezigheid van retrosternale pijn in rust en bij inspanning, kan gezegd worden dat respectievelijk 10% en 8,33% deze klacht in de anamnese vermeld hebben. Daarnaast vermeldt 10% palpitaties en 35% een graad van dyspnee. De graad van dyspnee wordt zoals hierboven beschreven volgens de MRC schaal, waarbij 11,7% tot graad 1, 10% tot graad 2, 6,7% tot graad 3 en 6,7% tot graad 4 behoort. Er werd geen score 5 genoteerd bij deze proefpersonen. Geen enkele onderzoekspersoon vermeldde nachtelijke dyspnee, orthopnee, syncope, langdurige hoest overdag en 's nachts. 21,7% vermeldde buitengewone vermoeidheid, daarmee wordt een vermoeidheid bedoeld die bij navraag zou kunnen wijzen op hartfalen. Ook meldde 11,7% vertigo en als laatste leed ook 21,7% aan malleolaire oedemen.

Tabel 3: medicatie

Medicatieklasse	**Patiënten met AHT**	**Patiënten met DM**	**Patiënten met AHT + DM**
	n=42	n=3	n=15
Bètablokker	17 (40,48%)	0 (0%)	5 (33,33%)
Alfablokker	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,67%)
Ace-inhibitor / sartaan	27 (64,29%)	1 (33,33%)	13 (86,67%)
Calciumantagonist	17 (40,48%)	0 (0%)	5 (33,33%)
Diureticum	18 (42,86%)	0 (0%)	9 (60%)
Thiazide	16 (38,09%)	0 (0%)	7 (46,67%)
Lisdiuretica	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,67%)
Spironolactone	2 (4,76%)	0 (0%)	2 (13,33%)
Renine-inhibitoren	2 (4,76%)	0 (0%)	0 (0%)
Nitraat	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,67%)
Hypolipemiërende medicatie			
Statine	11 (26,19%)	3 (100%)	13 (86,67%)
Fibraat	1 (2,38%)	0 (0%)	1 (6,67%)
Rodegist-rijst	2 (4,76%)	0 (0%)	0 (0%)
Hypoglycemiërende medicatie			
Orale antidiabetica	0 (0%)	2 (66,67%)	12 (80%)
Insuline	0 (0%)	1 (33,33%)	5 (33,33%)
Antiaggregantia			
Aspirine	6 (14,29%)	1 (33,33%)	4 (26,67%)
Thiënopypiridine	1 (2,38%)	0 (0%)	0 (0%)
Anticoagulantia			
Vitamine K-antagonisten	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,67%)
Rivaroxaban	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,67%)
Apixaban	1 (2,38%)	0 (0%)	0 (0%)
Thyroïdhormonen	7 (16,67%)	1 (33,33%)	1 (6,67%)
Xanthine-oxidase-inhibitoren	4 (9,52%)	0 (0%)	2 (13,33%)
Protonpomp-inhibitoren	8 (19,05%)	1 (33,33%)	4 (26,67%)
Inhalatietherapie	7 (16,67%)	0 (0%)	2 (13,33%)

Tabel 4: Symptomen indicatief voor hartfalen

Symptoom	Patiënten met AHT	Patiënten met DM	Patiënten met AHT + DM
Retrosternale pijn in rust	3 (7,14%)	0 (0%)	3 (20%)
Retrosternale pijn bij inspanning	2 (4,76%)	0 (0%)	3 (20%)
Palpitaties	4 (9,52%)	0 (0%)	2 (13,33%)
Dyspnee			
MRC 0	27 (64,29%)	3 (100%)	9 (60%)
MRC 1	5 (11,9%)	0 (0%)	2 (13,33%)
MRC 2	5 (11,9%)	0 (0%)	1 (6,67%)
MRC 3	3 (7,14%)	0 (0%)	1 (6,67%)
MRC 4	2 (4,67%)	0 (0%)	2 (13,33%)
Orthopnee	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Buitengewone vermoeidheid	7 (16,67%)	1 (33,33%)	5 (33,33%)
Syncope	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Vertigo	4 (9,52%)	0 (0%)	3 (20%)
Malleolair oedeem	9 (21,43%)	0 (0%)	4 (26,67%)
Langdurige hoest overdag	3 (7,14%)	0 (0%)	0 (0%)
Langdurige hoest 's nachts	3 (7,14%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabel 5: klinische tekens indicatief voor hartfalen

Klinisch teken	Patiënten met AHT	Patiënten met DM	Patiënten met AHT + DM
gemiddeld BMI	27,64	25,5	30,33
Systolisch bloeddruk gemiddeld links	132,64	131	139
Diastolisch bloeddruk gemiddeld links	78,07	73,67	73,8
Systolisch bloeddruk gemiddeld rechts	135,9	141,67	142,33
Diastolisch bloeddruk gemiddeld rechts	80,14	73,67	76,53
gemiddeld hartfrequentie	72,36	67,33	75,2
Onregelmatig hartritme	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Geruis systolisch	1 (2,38%)	0 (0%)	3 (20%)
Geruis diastolisch	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Geruis carotiden	0 (0%)	0 (0%)	2 (13,33%)
Verplaatste ictus	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Crepitaties basaal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ademhalingsfrequentie gemiddeld	12,04	12	12,6
Saturatie gemiddeld	98,21	98	98,13
Verhoogde centraal veneuze druk	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hepatojugulaire reflux	1 (2,38%)	0 (0%)	0 (0%)
Malleolair oedeem	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Klinisch onderzoek

In tabel 5 worden alle klinische tekens, die beschreven worden in het kader van hartfalen, opgesomd. Er wordt nagegaan of ze in deze onderzoekspopulatie teruggevonden worden. Tabel 5 geeft een sub-categorisatie per diagnose.

We zien dat binnen de groep van patiënten met AHT de gemiddelde bloeddruk binnen normale grenzen ligt. Dat heeft natuurlijk ook te maken met het feit dat al deze patiënten reeds behandeld worden met antihypertensiva. Ook de hartfrequentie is gemiddeld normaal en er worden geen afwijkende hartritmes vastgesteld bij huidig klinisch onderzoek. Slechts in 2,38% wordt een systolisch hartgeruis vastgesteld. De centraal veneuze druk is steeds normaal en slechts bij 2,38% zien we een positieve hepatojugulaire reflux. Verder zijn er geen basale crepitaties, afwijkende saturatie of malleolaire oedemen vastgesteld. Er is een licht verhoogde gemiddelde BMI van 27,64.

Binnen de kleine groep van patiënten met enkel DM zien we grensnormale bloeddrukwaarden. Volgens de recente richtlijn over diabetes mellitus type II, gepubliceerd door domus medica, wordt als maximale bloeddruk een waarde onder de 140/90 getolereerd. (14) De hartfrequentie is gemiddeld normaal en er worden geen afwijkende hartritmes vastgesteld bij huidig klinisch onderzoek. De centraal veneuze druk is normaal en er is geen hepatojugulaire reflux aanwezig. Ook zijn er geen basale crepitaties, afwijkende saturatie of malleolaire oedemen vastgesteld. Gemiddelde BMI is aanvaardbaar op een waarde van 25,5.

De laatste groep, de groep met AHT en DM, vertoont op hun beurt opnieuw iets te hoge gemiddelde bloeddrukwaarden wanneer we als maatstaf een maximale bloeddrukwaarde van onder de 140/90 nemen. De hartfrequentie is gemiddeld normaal en er worden geen afwijkende hartritmes vastgesteld bij huidig klinisch onderzoek. Bij 20% wordt een systolisch hartgeruis vastgesteld en bij 13,33% een carotisgeruis. De centraal veneuze druk is normaal en er is geen hepatojugulaire reflux aanwezig. Ook zijn er geen basale crepitaties, afwijkende saturatie of malleolaire oedemen vastgesteld. Wat we wel zien is een hoger gemiddeld BMI van 30,33.

Laboratoriumanalyse

Van de 60 onderzoekspersonen hadden 21 een verhoogde NT pro BNP waarde. Dat is 35% van de onderzoekspopulatie. Hiervan had 9,5% een normale nierfunctie en 90,5% een verminderde nierfunctie. Bij de groep van verminderde nierfunctie behoorde 63,2% tot milde NI (eGFR 60-89) met een gemiddelde eGFR van 78, 31,6% tot matige NI (eGFR 30-59) met gemiddelde eGFR van 46,8 en 4,8% ernstige NI (eGFR 15-29) met een gemiddelde eGFR van 24. Zoals reeds vermeld zou vanaf een eGFR van 60ml/min de waarde van NT-proBNP beginnen oplopen. In onze onderzoeksgroep hadden 12 patiënten, 20%, een eGFR onder de 60ml/min. Van de mensen met een verhoogde NT proBNP en verminderde nierfunctie had 33,3% een verhoogde eiwit/creatinineratio in de urine welke wijst op nierschade. Een groot deel van de mensen met een gemeten verminderde eGFR heeft dus geen weerslag op de werking van de nieren.

Elektrocardiogram (ECG)

De resultaten van het elektrocardiogram binnen deze studie waren uiteenlopend. Er waren patiënten met een normaal en afwijkend ECG. Het afwijkend ECG wordt

voor een vlotte werking ingedeeld in mogelijks pathognomonisch voor hartfalen en niet-pathognomonisch voor hartfalen. Deze laatste worden dus niet weerhouden in de groep met vermoeden van chronisch hartfalen op basis van het ECG resultaat.
Onder de pathognomonische afwijkingen voor hartfalen op ECG weerhouden we bij onze onderzoeksgroep: volledig linker bundeltakblock, trifasciculair block, repolarisatiestoornissen, intra-atriale geleidingsvertraging, verlengd QT interval, sinustachycardie, oude ischemie en pacemaker-ritme. De niet pathognomonische ECG veranderingen zijn: rechter bundeltakblock, onvolledig linkerbundeltakblock ,1e graads AV block, atriale extrasystoles, ventriculaire extrasystoles en bradycardie.
Hierboven werd reeds beschreven dat 21 patiënten een verhoogde NT-proBNP waarde hadden. Binnen deze groep hadden 12 patiënten een pathognomonisch afwijkend ECG, 3 patiënten een niet-pathognomonisch afwijkend ECG en 6 patiënten een normaal ECG.

Symptoomscore volgens Kelder en Oudejans

Tabel 6 toont een mooi overzicht van de verdeling binnen de symptoomscore volgens Oudejans en Kelder. We bespreken eerst kort de resultaten volgens Oudejans. We houden de verschillende subgroepen per pathologie aan om een duidelijk overzicht te geven. Binnen de groep met enkel AHT heeft 97,62% een normale score, 0% een verhoogde score en bevindt 2,38% zich in de grijze zone. De groep met enkel DM scoort voor 100% een normale score. En als laatste zien we in de groep met AHT en DM dat 80% een normale score heeft, 6,67% een verhoogde score heeft en 13,33% in de grijze zone zit. Samenvattend kunnen we stellen dat volgens Oudejans in de totale onderzoeksgroep slechts 1 persoon een verhoogde symptoomscore heeft. Verder hebben 56 personen een normale score en 3 personen bevinden zich in de grijze zone. Wat wel moet opgemerkt worden is het verlies van eetlust, wat een scorepunt is binnen de symptoomscore van Oudejans, niet bevraagd werd aan deze onderzoekspopulatie en dus als score 0

Tabel 6: NT-pro BNP en elektrocardiografie ten opzichte van de symptoomscore van Oudejans en Kelder

	Patiënten met AHT	**Patiënten met DM**	**Patiënten met AHT + DM**
Verhoogd NT- pro BNP (>125)	15 (35,7%)	1 (33,33%)	5 (33,33%)
Afwijkend ECG	13 (30,95%)	1 (33,33%)	7 (46,67%)
Symptoomscore Oudejans			
Score < 16: onwaarschijnlijk HF	41 (97,62%)	3 (100%)	12 (80%)
> 16 en < 32: grijze zone	1 (2,38%)	0 (0%)	2 (13,33%)
Score > 32: waarschijnlijk HF	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,67%)
Symptoomscore Kelder			
< 13 punten: onwaarschijnlijk HF	3 (7,14%)	0 (0%)	0 (0%)
> 13 punten en < 54 punten: grijze zone	39 (92,86%)	3 (100%)	12 (80%)
> 54 punten: waarschijnlijk HF	0 (0%)	0 (0%)	3 (20%)

berekend werd.

Vervolgens kijken we naar de symptoomscore volgens Kelder. Per subgroep per pathologie zien we dat binnen de groep met enkel AHT 7,14% een normale score heeft, 0% een verhoogde score heeft, maar de grootste groep, 92,86%, bevindt zich in de grijze zone. In de groep met DM zien we dat 100% zich in de grijze zone bevindt en dat niemand een normale of verhoogde score heeft. In de laatste groep met AHT en DM heeft 0% een normale score, 20% een verhoogde score en behoort 80% tot de grijze zone.
In de totale onderzoeksgroep hebben 3 personen een verhoogde symptoomscore. Verder hebben 3 personen een normale score en bevinden 54 personen zich in de grijze zone.

Discussie

Deze studie vertrok initieel van een geselecteerde risicopopulatie, namelijk 50-75 jarigen, gekend met reeds 10 ziektegeschiedenis van AHT of/en DM, om het voorkomen van chronisch hartfalen te bepalen. De bedoeling was om na te gaan in welke mate de NT-proBNP waarde gebruikt kan worden als screeningstool in deze patiëntengroep en na te gaan hoeveel risicopatiënten mogelijks reeds lijden aan chronisch hartfalen. Deze studie toont een voorkans op chronisch hartfalen van 35% op basis van een NT-proBNP bepaling bij de geselecteerde risicopopulatie, wanneer een bovengrens van 125pg/ml gebruikt wordt en ongeacht de nierfunctie, BMI en andere interfererende factoren. Er kan echter besloten worden dat de diagnose van chronisch hartfalen niet kan gesteld worden op basis van deze parameter alleen. De anamnestische gegevens, klinische tekens, laboratoriumtesten en ECG moeten zeker naast elkaar gezet worden, want afzonderlijk zijn ze onvoldoende om een sluitende diagnose van chronisch hartfalen te geven. Zoals uit bovenstaand literatuuronderzoek blijkt, zijn de meeste symptomen die kunnen wijzen op hartfalen atypisch. Dyspnee haalt in literatuuronderzoek een sensitiviteit van 66% en een specificiteit van 52%. (5) Dyspnee heeft in dit onderzoek bij enkelen ofwel een cardiale ofwel een pulmonale oorzaak en is het dus niet louter specifiek voor hartfalen. Daarnaast heeft een voorgeschiedenis van malleolaire oedemen een sensitiviteit van 23% en een specificiteit van 80%. (5) Enkele van de onderzoekspersonen gaven een voorgeschiedenis van malleolair oedeem aan ten gevolge van warm weer of vermoeidheid. Er blijkt een duidelijk verschil te zijn in perceptie van sommige klachten. Hetzelfde geldt voor het klinisch onderzoek. We kunnen besluiten vanuit recente richtlijnen dat de sensitiviteit van enkele gekende klinische tekens voor chronisch hartfalen niet steeds zo hoog is. Dit bemoeilijkt het diagnostisch proces. Er blijkt echter wel dat er enkele klinische tekens zijn die wel meer specifiek zijn voor hartfalen, met name een toegenomen centraal veneuze druk (97%), derde harttoon (96%), basale crepitaties (91%), tachycardie (99%) en perifeer oedeem (93%). (5)
We hebben binnen deze studie weinig afwijkingen binnen het klinisch onderzoek kunnen vaststellen die op chronisch hartfalen kunnen wijzen, zoals te zien is in tabel 5.
Er moet rekening gehouden worden met het feit dat de onderzoekspopulatie reeds onder behandeling staat voor arteriële hypertensie, diabetes mellitus en eventuele comorbiditeiten en daarvoor dus reeds specifieke medicatie inneemt. Sommige medicatie zoals

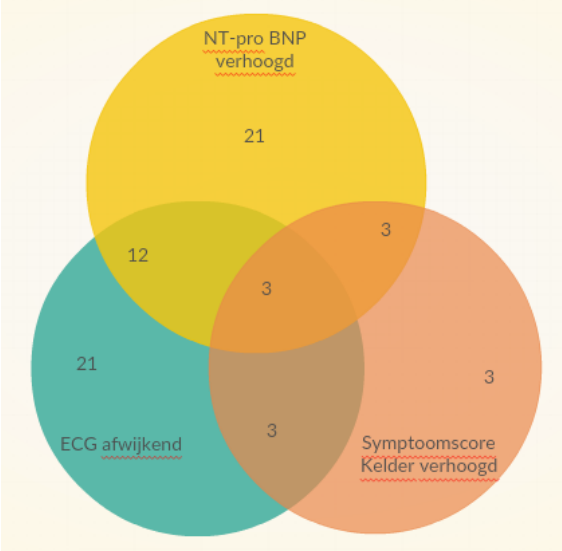
bètablokkers, diuretica en ACE-inhibitoren kunnen de symptomen en klinische tekens van hartfalen reeds maskeren, waardoor de anamnese en klinisch onderzoek minder afwijkend kunnen zijn. Hierdoor kan de uitkomst van deze studie enigszins beïnvloed zijn.

Wanneer we vervolgens kijken naar het 12-afleidingen ECG kan besloten worden dat dit onderzoek alleen onvoldoende is om patiënten met een klinisch vermoeden van hartfalen te identificeren. De ECG-afwijkingen zijn niet specifiek genoeg en dus is aanvullend onderzoek bij risicogroepen noodzakelijk. Wel blijkt dat op basis van de gevonden afwijkingen op ECG eventuele onderliggende oorzaak voor het hartfalen gevonden kan worden. Vanuit de literatuur zien we dat een abnormaal ECG een gemiddelde sensitiviteit van 86% en een gemiddelde specificiteit van 58% behaalt om een diagnose van LVSD te stellen. De negatief voorspellende waarde van een normaal ECG was 90%. (13) In dit onderzoek waarbij het ECG als referentietest gebruikt wordt, zien we dat de sensitiviteit van de symptoomscore volgens Kelder 100% (90,97%-100%) bedraagt, terwijl de specificiteit slechts 14,29% (3,05% - 36,34%) bedraagt.

Bij de reeds beschreven symptoomscores volgens Oudejans en Kelder, die op deze studie gebruikt werden, tonen een onderschatting volgens de symptoomscore volgens Oudejans. Bij deze laatste symptoomscore bevindt het merendeel van de populatie zich in de groep die als onwaarschijnlijk hartfalen worden gediagnosticeerd, terwijl bij Kelder de grootste groep zich in de grijze zone bevindt, waarbij dus geen uitspraak gedaan kan worden over de diagnose van hartfalen. We zien ook dat volgens Oudejans slechts 1 persoon een verhoogde symptoomscore heeft, terwijl volgens Kelder 3 personen een verhoogde score vertonen. Omwille van bovenstaande bevindingen wordt in deze studie de symptoomscore volgens Kelder weerhouden om verdere berekeningen van sensitiviteit en specificiteit te maken. De score volgens Kelder lijkt volledieger aangezien naar meer risicofactoren gekeken wordt en de indeling van de NT-proBNP ook meer gedetailleerd is. Het labo waarmee gewerkt wordt in deze studie, neemt 125 pg/ml als bovengrens voor de NT-proBNP waarde. Bij de symptoomscore van Oudejans wordt de score pas als verhoogd gezien bij een NT-proBNP vanaf 400pg/ml. Er zouden in deze studie veel patiënten met verhoogde NT-proBNP waarden een lage symptoomscore krijgen.

Het doel van deze studie was een inschatting te geven over de prognostische waarde van NT-proBNP en de meerwaarde ten opzichte van symptoomscores te evalueren. Om ons hierbij te helpen, kunnen we eens nagaan welke patiënten zouden verwezen worden op basis van een afwijkend ECG en welke patiënten verwezen zouden worden op basis van een verhoogde NT-proBNP. (zie figuur 2).

Figuur 2: Venn-diagram



Tabel 7: symptoomscore via Oudejans tov NT-proBNP en ECG

	NT-proBNP normaal	NT-proBNP verhoogd	
Symptoomscore normaal	39	20	Sensitiviteit: 100%
Symptoomscore verhoogd	0	1	Specificiteit: 14,29%

	ECG normaal	ECG abnormaal	
Symptoomscore normaal	39	20	Sensitiviteit: 100%
Symptoomscore verhoogd	0	1	Specificiteit: 14,29%

Er is een duidelijke mismatch naar boven gekomen in deze studie, namelijk dat niet dezelfde patiënten verwezen zouden worden op basis van ECG en verhoogd NT-proBNP. Er zouden verschillende mensen gemist worden wanneer slechts naar één van de twee onderzoeken gekeken zou worden. Uit figuur 3 zien we dat van de 21 personen met een afwijkend ECG er 12 personen een verhoogde NT-proBNP hebben, 3 personen een verhoogde symptoomscore en in totaal 3 personen met zowel een verhoogde NT-proBNP als verhoogde symptoomscore. Wanneer we enkel naar de symptoomscore volgens Kelder zouden kijken, zouden slechts 3 personen geïdentificeerd worden voor doorverwijzing voor een echocardiografie, terwijl er 21 personen zijn met een verhoogde NT-proBNP waarde en 21 met een afwijkend ECG. Daaruit zien we ook dat niet dezelfde personen zowel een verhoogde NT-proBNP als een afwijkend ECG hebben. Hieruit blijkt dat het noodzakelijk is om naar alle parameters te kijken en op basis hiervan een doorverwijzing voor te stellen. Dit is dezelfde conclusie als in de literatuur wordt gesteld.

Aan de hand van dit onderzoek kan de diagnostische waarde van de symptoomscore uitgezet worden tegenover NT-proBNP of afwijkend ECG als referentietesten. Op deze manier kan de sensitiviteit van de symptoomscore berekend worden en die bedraagt namelijk 100%. Daarentegen is de specificiteit van de symptoomscore laag, 14,29%. Dit houdt in dat er veel vals positieve resultaten zullen zijn wanneer enkel naar deze test zal gekeken worden.

Er kan besloten worden dat elke patiënt met AHT en/of DM die reeds 10 jaar ziektegeschiedenis kent, tot een risicogroep behoort. Elk van deze patiënten komt in aanmerking voor een screening naar chronisch hartfalen en dit eventueel met een echocardiografie naargelang de resultaten vanuit anamnese, klinisch onderzoek, laboratoriumtesting en elektrocardiografisch onderzoek. Zoals we zien in het algoritme voor het diagnosticeren van hartfalen van de ESC richtlijn (6), is het noodzakelijk om mensen verdacht op hartfalen op basis van anamnestische en klinische gegevens eerst te onderwerpen aan een volledig klinisch onderzoek met

inbegrip van een ECG en/of NT-proBNP bepaling. Wanneer een van de twee afwijkend is, wordt overgegaan tot verwijzing voor een echocardiografie. Enkel dan kan de diagnose van chronisch hartfalen met zekerheid gesteld worden.
Als we deze consensus extrapoleren op onze studie zien we dat iedereen met een verhoogde NT-proBNP of een afwijkend ECG moet doorverwezen worden voor het bevestigen of uitsluiten van de diagnose van chronisch hartfalen. Als consequentie voor de huidige praktijkwerking kan ingezet worden op het identificeren van deze risicogroepen en preventief screenen naar chronisch hartfalen. Dit zal de levenskwaliteit en medische kosten ten goede komen. Om dit te staven zou het nodig zijn om een echocardiografie aan te bieden aan deze risicopatiënten om te zien wie reeds tekens van hartfalen vertoont. Dit brengt ons tot het zwakke punt van deze studie, namelijk het gebrek aan echocardiografie. Dit onderzoek wordt algemeen aanvaard als gouden standaard voor het diagnosticeren van hartfalen. Het is dus niet mogelijk om hartfalen te diagnosticeren zonder een echografie van het hart te laten maken. Wanneer we binnen deze studie wel een echocardiografie voorzien hadden, zouden we de waarde van bepaalde symptomen, klachten en klinische tekens kunnen toetsen hebben aan de gouden standaard en zo kijken of de diagnose van hartfalen bevestigd of verworpen kon worden.

Als sterk punt van dit onderzoek geldt dat het een eerstelijnsstudie betreft en dat de populatie ongeselecteerd en dus at random samengesteld is. Er is geen notie van observer of publication bias.

Conclusie

In de huisartspraktijk blijven een grondige anamnese, klinisch onderzoek, elektrocardiografisch onderzoek (ECG) en NT-proBNP bepaling nuttige testen binnen het diagnostisch proces van hartfalen. Een correcte inschatting van de waarde van NT-proBNP binnen de huisartspraktijk kan pas gegeven worden wanneer deze personen ook verwezen worden naar de cardioloog voor een echocardiografie. Nadien kan er gekeken worden hoeveel mensen terecht verwezen werden en reeds tekens van hartfalen zouden hebben.

Vanuit epidemiologisch onderzoek zien we dat het identificeren van een risicopopulatie noodzakelijk is om efficiënt te werken. De effecten van AHT en DM op de hartspier zijn gekend en aangezien de echocardiografie nog steeds gezien wordt als gouden standaard en bovendien weinig patiëntbelastend is, moeten we misschien in de toekomst streven naar een systematische echocardiografische bepaling van LVEF wegens de vergrijzing van de bevolking en de beperkte diagnostische waarde van de voorkans.

Referenties

1. Hobbs F.D.R., Doust J., Mant J., Cowie M.R. Diagnosis of heart failure in primary care. Heart 2010; 96: 1773-1777.
2. Mosterd H., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007; 93: 1137-1146.
3. Hoes AW, Voors AA, Rutten FH, Van Lieshout J, Janssen PGH, Walma EP. Huisarts Wet 2010: 53 (7): 368-389.
4. Dunlay M.S. et al. Risk Factors for Heart Failure: A Population-Based Case-Control Study. The American Journal of

Medicine, 2009, Vol.122(11), pp.1023-1028.
5. Management of chronic heart failure. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. February 2007.
6. ESC Guideline for the diagnosis of acute and chronic heart failure 2012. European Heart Journal (2012) 33, 1787–1847.
7. Prior D., Coller J. Echocardiography in heart failure: a guide for general practice. Australian Family Physician. December 2010, vol. 39 (12): 904-909.
8. Daniels L., Maisel A.S. Natriuretic peptides. Journal of American College of Cardiology 2007; 50, 25: 2357-2368.
9. J C Bestall, E A Paul, R Garrod, R Garnham, P W Jones, J A Wedzicha. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54: 581–586.
10. Oudejans et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. European Journal of Heart Failure (2011) 13, 518–527
11. Kelder et al. The Diagnostic Value of Physical Examination and Additional Testing in Primary Care Patients With Suspected Heart Failure. *Circulation*. 2011;124:2865-2873.
12. Galasko G., Barnes S., Collinson P., Lahiri A., Senior R. What is the most cost-effective strategy to screen for left ventricular systolic dysfunction: natriuretic peptides, the electocardiogram, hand-held echocardiography, traditional echocardiography, or their combination? European Heart Journal 2006; 27: 193-200.
13. Khunti K., Squire I., Abrams K.R., Sutton A.J. Accuracy of a 12-lead electrocardiogram in screening patients with suspected heart failure for open access echocardiography: a systematic review and meta-analysis. The European Journal of Heart Failure 2004; 6: 571-576
14. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering – Diabetes mellitus type 2. Domus Medica.

Verplichte bijlagen

1. Informatiefiche voor deelnemers + informed consent

informatiefiche voor deelnemers aan een studie:

U zal telefonisch gecontacteerd worden met de vraag om deel te nemen aan volgende studie:

Het gaat om een onderzoek bij patiënten die reeds 10 jaar lijden aan een hoge bloeddruk of aan suikerziekte. Het doel van het onderzoek is na te gaan bij deze patiëntengroep welke mensen hartfalen reeds aan het ontwikkelen zijn.
Bij dit onderzoek zullen enkele vragen en onderzoeken verricht worden, welke hieronder besproken worden.

Opzet van de studie:

1. raadpleging bij Dr. Elien Eeckhout (HAIO):
    a. bevragen van specifieke klachten en symptomen
    b. klinisch onderzoek: lengte, gewicht, bloeddruk, pols, beluisteren van hart en longen, bekijken van tekens van vochtophoping
    c. bloedanalyse: NT pro-BNP (merker van hartfalen) en nagaan van de nierfunctie (ureum, creatinine en eGFR): gratis door het labo aangeboden.
    d. Elektrocardiogram (ECG): analyse van de elektrische activiteit van het hart
2. Tweede contact:
    a. Echografie van het hart: gebeurt in de praktijk, gratis

U zal telkens door ons telefonisch gecontacteerd worden voor het vastleggen van de afspraak.
Concreet zal U tweemaal langskomen op de praktijk, waarbij de eerste keer een raadpleging aangerekend zal worden en de tweede keer gratis is.

Bij afloop van de studie kan U uw gegevens en resultaten opvragen bij uw eigen behandelend huisarts.

U heeft de mogelijkheid vragen te stellen en meer informatie te vragen op het moment van telefonisch contact, op moment van de consultatie en achteraf.

Informed consent

Toestemmingsformulier

Ik, heb het document "informatiefiche voor deelnemers aan een studie" gelezen en er een kopij van gekregen. Ik stem in met de inhoud van het document en stem ook in deel te nemen aan deze studie.

Ik heb een kopij gekregen van dit ondertekende en gedateerde "toestemmingsformulier". Ik heb uitleg gekregen over de aard, het doel, de duur en de te voorziene effecten van de studie en over wat men van mij verwacht. Ik heb uitleg gekregen over de mogelijke risico's en voordelen van de studie. Men heeft me de gelegenheid en voldoende tijd gegeven om vragen te stellen over de studie en ik heb op al mijn vragen, ook medische, een bevredigend antwoord gekregen.

Ik stem ermee in om volledig samen te werken met de onderzoeksarts. Ik zal hem/haar op de hoogte brengen als ik onverwachte of ongebruikelijke symptomen ervaar.

Ik ben me er van bewust dat deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan KU Leuven en dat deze studie zal uitgevoerd worden volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk en de verklaring van Helsinki, opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan experimenten. Deze goedkeuring was in geen geval de aanzet om te beslissen om deel te nemen aan deze studie.

Ik mag me op elk ogenblik uit de studie terugtrekken zonder een reden voor deze beslissing op te geven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op mijn verdere relatie met de onderzoeker.

Men heeft mij ingelicht dat zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande mijn gezondheid worden verwerkt en geraadpleegd. Ik stem hiermee in en ben op de hoogte dat ik recht heb op toegang en op verbetering van deze gegevens. Aangezien deze gegevens verwerkt worden in het kader van medisch-wetenschappelijke doeleinden, begrijp ik dat de toegang tot mijn gegevens kan uitgesteld worden tot na beëindiging van het onderzoek. Indien ik toegang wil tot mijn gegevens zal ik mij richten tot de toeziende arts die verantwoordelijk is voor de verwerking.

Ik begrijp dat auditors, vertegenwoordigers van de opdrachtgever, de Commissie Medische Ethiek of bevoegde overheden, mijn gegevens mogelijk willen inspecteren om de verzamelde informatie te controleren. Door dit document te ondertekenen, geef ik toestemming voor deze controle. Bovendien ben ik op de hoogte dat bepaalde gegevens doorgegeven worden aan de opdrachtgever. Ik geef hiervoor mijn toestemming. Ten alle tijden zal mijn privacy gerespecteerd worden.

Ik ben bereid op vrijwillige basis deel te nemen aan deze studie.

Naam van de vrijwilliger:

Datum:

Handtekening:

Ik bevestig dat ik de aard, het doel en de te voorziene effecten van de studie heb uitgelegd aan de bovenvermelde deelnemer.

De deelnemer stemde toe om deel te nemen door zijn/haar persoonlijk gedateerde handtekening te plaatsen.

Naam van de persoon die voorafgaande uitleg heeft gegeven:

Datum:

Handtekening:

2. Goedgekeurd protocol anamnese en klinisch onderzoek

Onderzoek naar hartfalen - Anamnese

Gelieve onderstaande vragen in te vullen. Wanneer U vragen heeft, kan U die straks overlopen samen met de arts.

DATUM: …./…./2016

1. Persoonlijke gegevens

Naam: ……..

Geboortedatum: …./…./19…. Leeftijd: ….. jaar

Geslacht: M / V

Thuiswonend: JA / NEE

➔ Als JA
- Alleen: JA □ NEE □
- Met partner: JA □NEE □
- Met…….. JA □NEE □
- Hulp thuis: JA □NEE □
- Verzorging thuis: JA □ NEE □

➔ Als NEE:
- Rusthuis: JA □ NEE □
- Rust-en verzorgingstehuis: JA □ NEE □
- Serviceflat: JA □ NEE □
- Andere: ……..

Beroep: ……

Beroepsrisico's: ……..

2. Voorgeschiedenis

Bent U ooit geopereerd? JA □ NEE □

Zo ja, waarvoor en wanneer?
……

Bent U ooit langdurig ziek geweest? JA □ NEE □
Zo ja, welke ziekte en wanneer?
……

Heeft U ooit last gehad van:

- Hoge bloeddruk? JA □ NEE □
- Suikerziekte? JA □ NEE □
- Hartritmestoornissen? JA □ NEE □
- Problemen met nieren? JA □ NEE □

Gelieve de volgende vragen te beantwoorden:

- heeft U ooit last gehad van pijn of een druk op de borstkas? JA □ NEE □
  * in rust JA □ NEE □
  * bij inspanning JA □ NEE □

- Heeft U soms last van hartkloppingen? JA □ NEE □

- Heeft U last van kortademigheid? JA □ NEE □

Zo ja, welke van de onderstaande uitspraken is voor u het meest van toepassing?
□ Ik heb geen last van kortademigheid. 0
□ Ik word alleen kortademig bij zware inspanning. 1
□ Ik word alleen kortademig als ik me moet haasten op vlak terrein of als ik tegen een lichte helling oploop. 2
□ Door mijn kortademigheid loop ik op vlak terrein langzamer dan andere mensen van mijn leeftijd, of moet ik stoppen om op adem te komen als ik mijn eigen tempo loop. 3
□ Na ongeveer 100 meter lopen op vlak terrein moet ik na een paar minuten stoppen om op adem te komen. 4
□ Ik ben te kortademig om het huis uit te gaan, of ik ben kortademig tijdens het aan- of uitkleden. 5

- Bent U soms tijdens de nacht kortademig? JA □ NEE □

- Heeft U soms last van vermoeidheid? JA □ NEE□

- Heeft U soms last van flauwvallen? JA □ NEE □

- Heeft U last van een langdurige hoest? JA □ NEE □
  * Overdag: JA □ NEE□
  * 's nachts: JA □ NEE □

- Heeft U soms last van duizeligheid JA □ NEE □

- Heeft U soms last van gezwollen voeten of benen? JA □ NEE □

- Bent U roker? JA □ NEE □
Hoeveel sigaretten per dag? ……
Sinds welke leeftijd? ……

- Bent U gestopt met roken? JA □ NEE □
Sinds wanneer? ……

- Drinkt U soms iets van alcohol? JA □ NEE □

3. Medicatie

Neemt U medicatie?
Zo ja, welke?
……

4. Familiaal

Zijn er in de familie mensen met problemen van het hart of bloedvaten? Zijn er mensen met suikerziekte?
Zo ja, wie juist?
……

Onderzoek naar hartfalen - KLINISCH ONDERZOEK

Naam patiënt:

Datum:

- Lengte: - Lichaamsgewicht:
- Bloeddruk: ……. / …… rechts zittend
……. / …… links zittend

- hartfrequentie: (ged 30 sec, radiaal) ……. /min

- Ritme (met auscultatie): Regelmatig / onregelmatig

- Ademfrequentie:

- hartauscultatie:
  * normale harttonen: JA / NEE
    Als nee, preciseer:
  * S3: JA / NEE
  * S4: JA / NEE
  * cardiaal geruis: JA / NEE
    - Systolisch
    - Diastolisch

Preciseer:

- palpeerbare ictus cordis: JA / NEE
  verplaatst? Vergroot?

- longauscultatie:

- Auscultatie carotiden:

- CVD:

- HJR:

- oedemen perifeer:

3. Gunstig advies Ethisch Comité

Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven met titel "Wat is de voorspellende waarde van NT pro-BNP voor het diagnosticeren van hartfalen in de huisartspraktijk? " (mp11581)

De Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef "Wat is de voorspellende waarde van NT pro-BNP voor het diagnosticeren van hartfalen in de huisartspraktijk? " onderzocht en gunstig geadviseerd. Dit betekent dat de commissie van oordeel is dat de studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Dit gunstig advies van de commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk. Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan deze e-mail dienen als bewijs van goedkeuring.
Dear Mr/Ms

The Supervisory Committee on Medical ethics of the "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" programme has reviewed your master's thesis project proposal "Wat is de voorspellende waarde van NT pro-BNP voor het diagnosticeren van hartfalen in de huisartspraktijk? " and advises in its favour. This means that the committee has acknowledged that your project, as described in the protocol, is scientifically relevant and in line with prevailing ethical standards. This favourable advice does not entail the committee's responsibility for the planned project, however. You remain solely responsible. If you intend to publish your master's thesis, this e-mail may be used as proof of the committee's consent.

Moet de opgeroepen patiënt de eerste extra consultatie ECG zelf betalen? Echo hart in ha-praktijk - bedoelt men ECG?

Met vriendelijke groeten
Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)