Risicostratificatie bij hartfalenpatiënten in de eerstelijnszorg: een literatuurstudie en prospectieve observationele studie

Dr. Vanderroost Nele, KULeuven

Promotor: Dr. Miek Smeets, UAntwerpen

Co-promotor: Dr. Willem Raat, KULeuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2024 – 2025

©Copyright by KU Leuven
Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Met uitzondering van het door de wet toegestaan gebruik, is zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur(s) het overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie in verband met het overnemen en/of gebruik van gedeelten uit deze publicatie, wendt u zich tot de KU Leuven, Faculteit Geneeskunde, Campus Gasthuisberg O&N2, Herestraat 49 – bus 400, 3000 Leuven.
Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten en programma's voor commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden

Inhoudsopgave

Abstract 4
Inleiding 6
Literatuurstudie 7
Methode 7
Resultaat 8
Discussie 23
Conclusie 24
Sterkten en beperkingen 24
Prospectieve observationele studie 25
Methode 25
Resultaten 26
Discussie 35
Conclusie 36
Sterkten en beperkingen 37
Referenties: 38
Appendix 1 44

Abstract (English)

Background: Heart failure remains a common condition with a high burden, characterised by high morbidity, mortality, and healthcare costs. Although many prognostic models have been developed, none focus on long-term (>1 year) risk prediction in the context of primary care.

Objectives: This study aimed (1) to provide an overview of existing prognostic models for heart failure with a specific focus on their performance and feasibility in general practice, and (2) to identify clinical predictors of heart failure-related hospitalisation using prospective data from a primary care cohort.

Methods: A structured literature review was performed, including systematic reviews and meta-analyses published between 2010 and 2024 that evaluated prognostic models predicting mortality or hospitalisation in patients with heart failure. In parallel, a prospective observational study was conducted using data from the OSCAR-HF pilot project, including patients with heart failure followed in Belgian general practices. Logistic regression analysis was used to explore associations between baseline characteristics and heart failure-related hospitalisations within seven years.

Results: In total, 43 unique prognostic models were identified. Only 19 (44%) of these had been externally validated. The models were categorised based on the left ventricular ejection fraction (LVEF) of the population in which they were derived or validated. Among models developed for reduced EF or mixed populations, the MARKER-HF model demonstrated the highest discriminative performance (c-statistic 0,81-0,88), but it includes ten variables—some of which, such as specific biomarkers—are not routinely available in primary care. Simpler models with fewer variables (e.g. Frankenstein et al., SHOCKED, Oh et al., PACE risk score, CHA_2DS_2-VASc) are easier to implement but show lower or inconsistent predictive performance. In models developed or validated specifically in HFpEF populations, three models were externally validated and composed of a limited number of variables that are feasible for use in general practice: the 3A3B score, the SCD score, and the HAD-AFIB score. However, data on calibration were generally lacking, and further external validation is warranted.

In the OSCAR-HF prospective cohort, 16% of patients experienced at least one heart failure-related hospitalisation within one year. A lower estimated glomerular filtration rate (eGFR), a higher number of comorbidities, and the presence of specific conditions—valvular heart disease, a history of atrial fibrillation, and previous heart failure hospitalisation—were all significantly associated with an increased risk of heart failure-related admission. Patients with HFpEF had a significantly lower risk of hospitalisation compared to those with HFmrEF.

Conclusion: There is a clear need for externally validated risk prediction models tailored to the reality of primary care. The OSCAR-HF data show that meaningful prediction of heart failure-related hospitalisations is already possible using variables readily available in the electronic medical record. Future research should focus on three key areas: (1) prospective validation of existing models within real-world general practice populations, (2) simplification of complex models through statistical methods or machine learning to retain only the most predictive variables, and (3) assessment of practical usability via pilot studies in general practice to ensure models are not only accurate but also clinically relevant and user-friendly.

Abstract (Nederlands)

Achtergrond: Hartfalen is een veelvoorkomende en belastende aandoening, gekenmerkt door een hoge morbiditeit, mortaliteit en aanzienlijke zorgkosten. Hoewel er al talrijke risicopredictiemodellen werden ontwikkeld, mist de literatuur gegevens omtrent risicopredictie van mortaliteit en hospitalisatie op lange termijn (>1 jaar) in de huisartsenpraktijk.

Doelstelling: Deze studie had als doel (1) een overzicht te bieden van de bestaande risicopredictiemodellen voor hartfalen, met bijzondere aandacht voor hun performantie en toepasbaarheid in de huisartsenpraktijk, en (2) klinische voorspellende factoren van hartfalen-gerelateerde hospitalisatie te identificeren op basis van prospectieve gegevens uit een eerstelijnspopulatie.

Methode: Er werd een gestructureerde literatuurstudie uitgevoerd naar systematische reviews en meta-analyses, gepubliceerd tussen 2010 en 2024, die predictiemodellen evalueerden voor mortaliteit of hospitalisatie bij patiënten met hartfalen. Daarnaast werd een prospectieve observationele studie uitgevoerd met gegevens uit het OSCAR-HF pilootproject, waarbij hartfalenpatiënten werden opgevolgd in 8 Belgische huisartsenpraktijken. Met behulp van logistische regressieanalyse werd onderzocht welke basiskarakteristieken geassocieerd waren met hartfalen-gerelateerde hospitalisatie binnen zeven jaar na inclusie.

Resultaten: Er werden 43 unieke predictiemodellen geïdentificeerd, waarvan slechts 19 (44%) extern gevalideerd bleken. De modellen werden ingedeeld op basis van de linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) van de populatie waarin ze ontwikkeld of gevalideerd werden. Voor patiënten met een verminderde EF of een gemengde populatie (reduced en preserved EF), toonde het MARKER-HF-model het hoogste onderscheidend vermogen (c-statistiek 0,81-0,88). Dit model bevat echter tien variabelen, waaronder biomarkers die doorgaans niet beschikbaar zijn in elk elektronisch medisch dossier (EMD) in de eerste lijn. Eenvoudigere modellen met minder variabelen—zoals die van Frankenstein et al., SHOCKED, Oh et al., de PACE risk score en de CHA_2DS_2-VASc score—zijn gemakkelijker toe te passen, maar presteren minder goed of leveren inconsistente resultaten op.
Voor patiënten met HFpEF werden drie extern gevalideerde modellen gevonden die gebruikmaken van een beperkt aantal gemakkelijk vast te stellen variabelen: de 3A3B-score, de SCD-score en de HAD-AFIB-score. Kalibratiegegevens ontbreken echter grotendeels, en bijkomende externe validatie is aangewezen.

Binnen de prospectieve OSCAR-HF-cohort werd bij 16% van de patiënten minstens één hospitalisatie vastgesteld binnen de zeven jaar na inclusie. Een lagere geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR), een hoger aantal comorbiditeiten en het aanwezig zijn van bepaalde aandoeningen—zoals kleplijden, een voorgeschiedenis van voorkamerfibrillatie en eerdere hospitalisatie voor hartfalen—waren significant geassocieerd met een verhoogd risico op hospitalisatie. Patiënten met HFpEF hadden daarbij een lager risico dan patiënten met HFmrEF.

Conclusie: Er is een duidelijke nood aan extern gevalideerde risicopredictiemodellen die afgestemd zijn op de eerste lijn. De resultaten van de OSCAR-HF-studie tonen aan dat voorspellingen over hospitalisatie bij hartfalen mogelijk zijn op basis van eenvoudig beschikbare gegevens uit het EMD (Elektronisch Medisch Dossier). Toekomstig onderzoek dient zich te richten op drie pijlers: (1) het prospectief valideren van bestaande modellen binnen eerstelijnspopulaties, (2) het vereenvoudigen van complexe modellen met behulp van statistische technieken of machine learning, en (3) het evalueren van de praktische toepasbaarheid via pilootstudies in de huisartsenpraktijk. Op die manier kunnen modellen ontwikkeld worden die niet alleen accuraat, maar ook klinisch relevant en gebruiksvriendelijk zijn.

Inleiding

Hartfalen (HF) is een globaal frequent voorkomend probleem, met een hoge mortaliteit (1) en morbiditeit (2), én met een hoge economische kost (3). In 2017 leden naar schatting wereldwijd 64.3 miljoen mensen aan HF (4). Terwijl de globale incidentie lijkt te stabiliseren of zelfs af te nemen, neemt de prevalentie toe (1). Dit laatste wordt toegeschreven aan verschillende factoren waaronder de vergrijzing van de populatie, maar ook betere behandelingsmogelijkheden met een toegenomen levensverwachting als gevolg (2). Buiten de medische uitdaging, zorgt de ziekte wereldwijd voor een grote economische kost. De totale globale kost van HF in 2012 werd geschat op 108 miljard dollar, en wordt verwacht significant toe te nemen de komende jaren (3). In België wordt geschat dat 1-2% van ons gezondheidsbudget naar zorg rondom HF gaat. Van de totale ziekenhuis geassocieerde kost gaat 67% naar ziekenhuisopnames (5).

Hoewel onze kennis rond de pathofysiologie en behandeling van HF beduidend is toegenomen, blijft een inschatting van de prognose lastig en de mortaliteit hoog. Een recente grote retrospectieve cohort studie toont dat ondanks de oppuntstelling van de behandeling van HF de afgelopen 20 jaar de mortaliteit maar weinig is gedaald. De studie toonde een mooie afname in cardiovasculair geassocieerde mortaliteit maar deze werd tenietgedaan door een stijging in niet-cardiovasculair geassocieerde mortaliteit (1). Een correcte inschatting van de prognose zou de huisarts dus niet enkel kunnen helpen bij het instellen van preventieve maatregelen, maar ook antwoord bieden op de vragen van patiënten rondom levensverwachting en kwaliteit van leven. Daarbovenop zou het ook een economisch voordeel kunnen bieden door enerzijds een overbehandeling van low-risk patiënten te voorkomen, anderzijds door high-risk patiënten te identificeren, correct te behandelen en zo het aantal hospitalisaties te doen dalen. Als laatste zouden ze ook een bijdrage kunnen leveren binnen wetenschappelijk onderzoek door het (verschil in) effect van bepaalde behandelingen te bestuderen binnen verschillende subgroepen.

Toch is er maar weinig onderzoek gedaan naar risico predictiemodellen in de huisartsenpraktijk. Een studie in 2021 ontwikkelde het HEFETOS model, een extern gevalideerd multivariabel model dat succesvolle mortaliteit en hospitalisatie voorspelt binnen de 30 dagen na een acute episode van hartdecompensatie in de huisartsenpraktijk. Het model bestaat uit 8 variabelen die in de eerste lijn gemakkelijk te bepalen zijn ofwel anamnestisch ofwel klinisch (6). Studies omtrent risicio predictiemodellen in de huisartsenpraktijk die mortaliteit en hospitalisatie op lange termijn voorspellen, ontbreken.

Het opzet van deze studie is een tweeluik. Enerzijds wensen we, aan de hand van een literatuurstudie, een overzicht te bieden omtrent de huidige wetenschappelijke stand van zaken rond risico-prognosemodellen in HF patiënten. Anderzijds bieden we, aan de hand van een niet-gerandomiseerde, niet-gecontroleerde, prospectieve observationele studie in de eerstelijn (de OSCAR-HF pilootstudie), inzicht in welke risicofactoren geassocieerd zijn met HF geassocieerde ziekenhuisopname.

Literatuurstudie

Methode

Het eerste deel van onze studie bestaat uit een beschrijving van de reeds bestaande literatuur om een antwoord te bieden op onze onderzoeksvraag: “Welke risico predictiemodellen voor HF bestaan er en hoe effectief zijn zij in het voorspellen van hun outcome (cardiovasculaire events, hospitalisatie of mortaliteit)?”. Onze insteek is specifiek gericht op de toepasbaarheid van deze modellen binnen de huisartsenpraktijk.

Een eerste verkenning van de literatuur toonde aan dat er de afgelopen twee decennia een groot aantal predictiemodellen voor HF werd ontwikkeld. Deze modellen – en hun voorspellende waarde – zijn bovendien al uitgebreid geëvalueerd in diverse systematische reviews en meta-analyses. Om die redenen kozen we ervoor met deze literatuurstudie geen nieuwe systematische review op te zetten of individuele studies (zoals RCT’s) te includeren. In plaats daarvan focussen we ons uitsluitend op bestaande (systematische) reviews en meta-analyses. Zo willen we een duidelijk en overzichtelijk beeld schetsen van de beschikbare risico predictiemodellen en hun performantie, met als doel de selectie of ontwikkeling van een geschikt model voor gebruik in de huisartsenpraktijk te ondersteunen.

Zoekstrategie

De systematische zoekopdracht werd uitgevoerd volgens de PRISMA-richtlijnen. Een PICO werd opgesteld: P = patiënten met hartfalen; I = predictiemodel, O = mortaliteit of ziekenhuisopname. De zoekopdracht werd uitgevoerd in de volgende databases: Medline via PubMed en de Cochrane database of systematic reviews. Om de zoekresultaten te beperken tot relevante en recente studies, zijn filters en beperkingen toegepast. De filters omvatten publicatiejaar (2010-2024), taal (Engels, Nederlands) en studieontwerp (systematische reviews, meta-analyses).

De zoekstrategie is zorgvuldig gedocumenteerd, inclusief de gebruikte zoektermen en combinaties, de databases waarin is gezocht, de toegepaste filters en beperkingen, en het aantal gevonden resultaten en geselecteerde studies (Appendix 1).

Inclusie- en Exclusiecriteria

De volgende criteria werden gehanteerd voor de selectie van studies:

- **Inclusiecriteria:**
    - Artikelen gepubliceerd in het Engels of Nederlands.
    - Studies gepubliceerd tussen 2010 en 2024.
    - Populatie zijn hartfalenpatiënten (HFpEF, HFmrEF of HFrEF).
    - De studie beschrijft risico predictiemodellen die een event voorspellen op (middel)lange termijn (meer dan 1 jaar).
- **Exclusiecriteria:**
    - Abstracts, RCT’s, brieven, en case reports

- Studies die zich richten op diermodellen of pediatrische populaties (-18jaar).
- Studies zonder volledig beschikbare tekst

Selectie van studies en data extractie

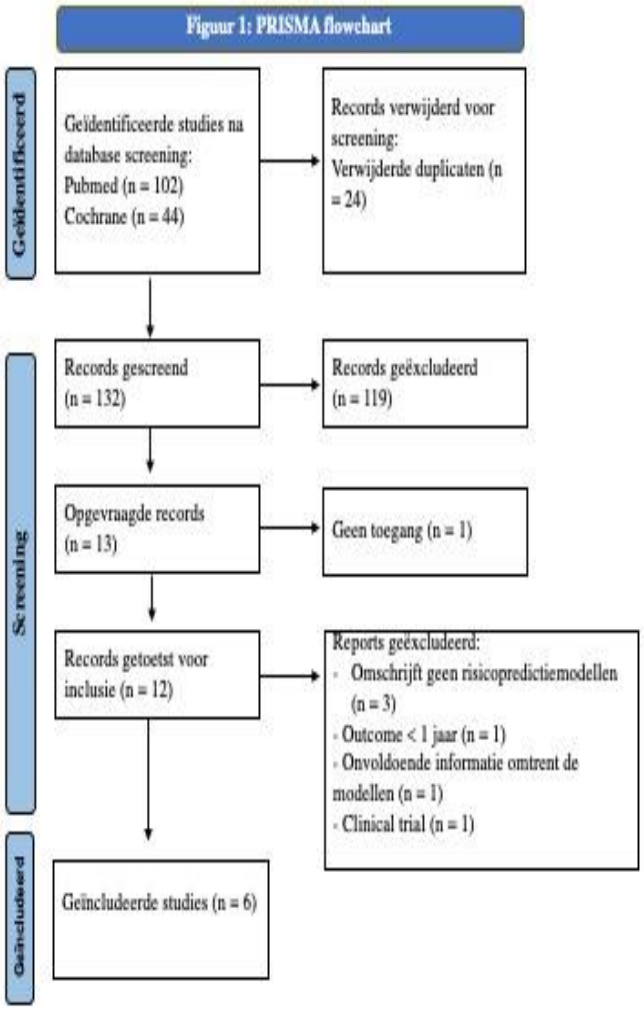
Na een initiële zoekopdracht werden eerst de duplicaten verwijderd. Nadien werden de titels en abstracts van de gevonden studies beoordeeld op basis van hun inclusie en exclusiecriteria door één onderzoeker. De volledige teksten van de geselecteerde studies worden vervolgens voor een tweede maal beoordeeld, door diezelfde onderzoeker, om de uiteindelijke set van geïncludeerde studies te bekomen. Data extractie gebeurde aan de hand van een data extractieformulier in Microsoft Excel. De volgende data werd verzameld: auteur, titel, publicatiejaar, de naam van het risico predictiemodel, populatiegrootte, duur van follow-up, primaire outcome, performance.

Data Synthese

De focus van deze studie ligt op de prestatie van de risico-predictiemodellen. Deze wordt bepaald door zijn onderscheidend vermogen en kalibratie. Discriminatie of onderscheidend vermogen heeft betrekking tot het vermogen van het model om patiënten die een event zullen doormakken te onderscheiden van patiënten die geen event zullen doormaken. Dit wordt uitgedrukt door middel van de c-statistiek. Het onderscheidend vermogen van een model wordt als zwak beschouwd bij een c-statistic tussen 0,50 en 0,60, als middelmatig bij een waarde tussen 0,60 en 0,70, als goed bij een waarde tussen de 0,70 en 0,80 en als uitstekend bij een waarde > 0,80 (7). Kalibratie beschrijft de overeenkomst tussen de geobserveerde uitkomst binnen de populatie en de kans op de uitkomst voorspeld door het model. Bij een slechte kalibratie zal het model de outcome over- of onderschatten. Kalibratie kan weergegeven worden door de Hosmer-Lemeshow (H-L) test waarbij we een p-waarden $< 0,01$ beschouwen als zwak, $0,01 \leq p < 0,05$ als middelmatig, $0,05 \leq p < 0,20$ als goed en $p \geq 0.20$ als uitstekend. Een andere methode is door het berekenen van de correlatiecoëfficiënt waarbij r=0 gelijk staat voor geen correlatie en r=1 voor een perfecte correlatie (8).

Resultaat

De initiële zoekopdracht leverde 156 studies op. Na het verwijderen van duplicaten bleven 132 unieke studies over. De titels en abstracts van de gevonden studies werden beoordeeld op basis van de inclusie en exclusiecriteria. Op basis van titel en abstract werden er 13 studies weerhouden. De volledige tekst van deze studies werd vervolgens beoordeeld om de uiteindelijke set van geïncludeerde studies te bekomen (figuur 1).



In totaal werden 6 reviews geïncludeerd die in totaal 43 risico predictiemodellen beschrijven. Twee van de geïncludeerde reviews spitsten zich uitsluitend toe op patiënten met HFpEF (LVEF ≥ 50%)(9,10). De data van deze 2 reviews werd daarom afzonderlijk samengevat in Tabel 1. De andere 4 geïncludeerde reviews omvatten studies met patiënten met HFrEF (LVEF < 40%), maakten geen vermelding van de linkerventrikelfunctie of includeerden alle patiënten met hartfalen ongeacht de linkerventrikelfunctie (11–14).

Tabel 2 omvat 26 risico-predictiemodellen gepubliceerd tussen 1997 en 2020. Van deze modellen werden er 12 (46%) nooit extern gevalideerd (46-58). Ter volledigheid werden ook deze modellen samengevat in Tabel 1, maar worden zij, in afwachting van externe validatie, hier niet afzonderlijk besproken. Het onderscheidend vermogen van de overige 14 modellen varieert van zwak tot uitstekend (0,53-0,91). De twee oudste en meest gevalideerde modellen zijn de Heart Failure Survival Score (HFSS) (15) en het Seattle Heart Failure Model (SHFM) (22). De HFSS bevat 7 variabelen waaronder VO2max, welke binnen het kabinet van de huisarts moeilijk te bepalen is. Het onderscheidend vermogen varieert van zwak tot uitstekend (0,56-0,79) en lijkt af te nemen over de jaren. Het SHFM bevat in totaal 19 variabelen en werd in meer dan 15

onafhankelijke cohorten gevalideerd. Het onderscheidend vermogen varieert van zwak tot uitstekend (c-statistic 0,63-0,81) en lijkt stabiel te blijven over de tijd.

De risicopredictiemodellen met het beste onderscheidend vermogen zijn: MARKER-HF (44) en MECKI (36). MARKER-HF bestaat uit 10 variabelen en toont een uitstekend discriminerend vermogen (c-statistiek (0,81-0,88) bij het voorspellen van mortaliteit op 1 jaar. Het model werd tweemaal extern gevalideerd. Het bevat een aantal biomarkers waaronder uricemie die niet standaard aanwezig zullen zijn in het dossier van elke hartfalen patiënt binnen de huisartsenpraktijk, maar gemakkelijk te bepalen zijn door middel van een bloedname. Gegevens rond kalibratie zijn dan weer niet beschikbaar. MECKI bestaat uit 6 variabelen, die in de huisartsenpraktijk moeilijk te bepalen zijn. Het model blinkt voornamelijk uit in het voorspellen van mortaliteit op lange termijn (>2 jaar) (c-statistiek 0,78-0,80). Het model werd 2 maal extern gevalideerd. Kalibratie gegevens werden vermeld in 1 studie en bleken zwak.

Modellen met een klein aantal (≤10), gemakkelijk te bepalen variabelen in de huisartsenpraktijk zijn: Frankenstein et al's model (34), Shocked predictors (35), Oh et al's model (38), PACE risk score (39) en de cha2ds2-vasc score (40). Hun onderscheidend vermogen varieert van zwak tot uitstekend (0,56-0,80). De cha2ds2-vasc score werd 3 maal extern gevalideerd. De andere éénmaal.

Tabel 2 omvat 17 risico-predictiemodellen. Hun onderscheidend vermogen varieert van zwak tot uitstekend (c-statistic 0,59-0,92). 10 van deze modellen werden in eerste instantie ontwikkeld voor andere doeleinden (37,58,59,61,63,64,65,71,72,74). Bijvoorbeeld de HFA-PEFF tool (71). Deze fungeerde oorsprongkelijk als diagnostische tool voor HFpEF maar bleek een goede risico inschatter te zijn binnen de HFpEF populatie. Of de MAGGIC risk score + P-selectin (58): een risico predictie model ontwikkeld voor HFrEF patiënten waaraan een nieuwe predictor werd geassocieerd om zo toepasbaar te zijn binnen de HFpEF populatie. De overige 7 modellen werden ontwikkeld binnen een HFpEF populatie en werden gepubliceerd tussen 2017 en 2021 (57,62,66,68,69,70,73). Slechts 5 van de in totaal 17 modellen werden extern gevalideerd: De Modified EFFECT score (57), bestaande uit 12 variabelen, met een goed onderscheidend vermogen (0,71-0,72); de 3A3B score (62), bestaande uit 7 variabelen, met een middelmatig tot goed onderscheidend vermogen (0,65-0,74); de SCD score (66), bestaande uit 6 variabelen, met een goed onderscheidend vermogen (0,74-0,75); de HAD-AFIB score (68), bestaande uit 7 variabelen, met een goed onderscheidend vermogen (0,72-0,77); én de MEDIA echo score (70), bestaand uit 4 variabelen, met een middelmatig tot goed onderscheidend vermogen (0,69-0,70). Allemaal bestaan ze uit variabelen die te bepalen zijn binnen de huisartsenpraktijk (mits een uitgebreid bloedonderzoek), met uitzondering van de MEDIA echo score waarbij een echocardiografisch onderzoek noodzakelijk is. Geen enkel model werd in meer dan 2 onafhankelijke cohorten gevalideerd. Beide systematische reviews rapporteerden geen gegevens omtrent kalibratie.

Tabel 1: Risicopredictiemodellen bij patiënten met HFrEF, HFref/HFpEF of waarvan de EF niet gekend is									
Model	Variabelen	Referentie	publicatie jaar	validatiederivatie	studie populatie (n)	Duur van FU	Uitkomst	AUC/c-statistic	Kalibratie
Heart Failure Survival Score	Hartslag, BD, LVEF, Na, iCMP, IVCD, VO2max	Aaronson et al. (15)	1997	derivatie	Patiënten doorverwezen voor een HT (268)	1 jaar	mortaliteit en urgent HT	0,79 (0,76-0,82)	NV
				validatie	Patiënten doorverwezen voor een HT (199)	1 jaar	mortaliteit en urgent HT	0,76 (0,72-0,80)	NV
		Zugck et al. (16)	2001	validatie	NV (208)	3 jaar	mortaliteit	0,74 (0,70-0,78)	NV
		Koelling et al. (17)	2004	validatie	NV (187)	1 jaar	mortaliteit, urgent HT en nood aan VAD	Zonder betablokker op 1j: 0,76 (0,72–0,80) Met betablokker: op 1 j=0,73 (0,68–0,78)	NV
		Parikh et al. (18)	2009	validatie	NV (396)	1 jaar	mortaliteit, urgent HT en nood aan VAD	0,76 (0,70-0,83)	NV
		Gorodeski et al. (19)	2010	validatie	Patiënten doorverwezen voor HT (215)	1 jaar	mortaliteit, urgent HT en nood aan VAD	op 1j in HT kandidaten=0,53 (0,50–0,63) In niet-HT kandidaten=0,62 (0,55–0,68)	Overschat overleving in HT kandidaten en zelfs meer in niet-HT kandidaten

		Goda et al. (20)	2010	validatie	Patiënten doorverwezen voor HT (715)	1 jaar	mortaliteit, urgent harttransplantatie en nood aan VAD	0,72 (0,67-0,76)	NV
		Freitas et al. (21)	2017	validatie	NV (259)	1 jaar	mortaliteit	mid term: 0,71 (0,65-0,77); long term: 0,70 (0,64-0,76)	mid-term: zwak; long-term: middelmatig
Seattle Heart Failure Model	Geslacht, leeftijd, Na, hyperuricemie, cholesterol, Hb, lymfocyten, SBD, LVEF, iCMP, Statine, Allopurinol, dosis diuretica, betablokker, ACEI/ARB, K-sparend diureticum, ICD, NYHA klasse	Levy et al. (22)	2006	derivatie	NV (1125)	1 jaar	mortaliteit, urgent HT en nood aan VAD	0,73 (0,69-0,76)	r=0,97
				validatie	NV (2987)	1 jaar	mortaliteit, urgent HT en nood aan VAD	0,67 (0,65-0,71)	r=0,97
				validatie	NV (925)	1 jaar	mortaliteit, urgent HT en nood aan VAD	0,69 (0,68-0,72)	r=0,97
				validatie	NV (5010)	1 jaar	mortaliteit, urgent HT en nood aan VAD	0,81 (0,72-0,90)	r=0,98
				validatie	NV (872)	1 jaar	mortaliteit, urgent HT en nood aan VAD	0,75 (0,70-0,80)	r=0,99
				validatie	NV (148)	1 jaar	mortaliteit, urgent HT en nood aan VAD	0,68 (0,63-0,73)	r=0,99
		May et al. (23)	2007	validatie	Gehospitaliseerde HF patiënten (4077)	1 jaar	mortaliteit, urgent HT en nood aan VAD	0,73 (0,71-0,75)	r=0,99
		Allen et al. (24)	2008	validatie	NV (122)	1 jaar	mortaliteit	0,73	Overschat survival op 3j met 8%

Kalogeropoulos et al. (25) en Giamouzis et al. (26)	2009	validatie	Patiënten met vergevorderd HF (445)	1 jaar	mortaliteit, urgent HT en nood aan VAD	0,78	zwak
Levy et al. (27)	2009	validatie	Patiënten in aanmerking voor VAD (61)	1 jaar	mortaliteit	0,71	NV
Gorodeski et al. (19)	2010	validatie	Patiënten doorverwezen voor HT (215)	1 jaar	mortaliteit, urgent HT en nood aan VAD	In HT kandidaten=0,68 (0,63–0,74)In niet-HT kandidaten=0,63 (0,57–0,69)	overschat overleving in HT kandidaten en niet-HT kandidaten
Goda et al. (28)	2011	validatie	Patiënten doorverwezen voor HT (715)	1 jaar	mortaliteit, urgent HT en nood aan VAD	0,73	NV
Perrota et al. (29)	2012	validatie	Patiënten met CRT implant (342)	NV	mortaliteit en urgent HT	0,70 (0,61-0,79)	uitstekend
Haga et al. (30)	2012	validatie	Community based (138)	1 jaar	mortaliteit	0,68 (0,58-0,78)	NV
Freitas et al. (21)	2017	validatie	NV (259)	1 jaar	mortaliteit	mid-term: 0,75 (0,69-0,81); long-term: 0,76 (0,71-0,81)	mid-term: zwak; long-term: middelmatig
Rich et al. (31)	2018	validatie	Universitair gezondheidscentrum (407)	NV	mortaliteit	0,72 (0,67-0,77)	goed
Canepa et al. (32)	2018	validatie	European Society of Cardiology (ESC) Heart-failure Long-term registry (6161)	NV	mortaliteit	0,71 (0,69-0,74)	zwak
Alba et al. (33)	2018	validatie	HF patiënten met ICD of CRT implant (9860)	NV	mortaliteit	mid-term: 0,76 (0,74-0,78); long-term: 0,73 (0,72-0,74)	goed

Frankenstein et al's Model	BNP, 6'WT	Frankenstein et al. (34)	2011	derivatie	NV (636)	NV	mortaliteit	0,76	NV
				validatie	NV (676)	NV	mortaliteit	0,66	NV
SHOCKED Predictors	leeftijd, NYHA klasse, LVEF, COPD, DM, VKF, CNI	Bilchick et al. (35)	2012	derivatie	Patiënten met ICD (17991)	1 jaar	mortaliteit	0,75 (0,75-0,76)	
				validatie	Patiënten met ICD (27893)	2 jaar	mortaliteit	0,74 (0,74-0,75)	zwak
MECKI	Hb, Na, GFR, LVEF, VO2max, VE/VCO2 slope	Agostoni et al. (36)	2013	derivatie	Patiënten met ICD (2716)	mid-term: 1jaar; long-term: 4jaar	Mortaliteit en urgent HT	mid-term: 0,804 (0,754–0,852); long-term: 0,760 (0,724–0,796)	NV
		Corra et al. (36)	2016	validatie	Italiaans HF centrum (992)	1 jaar	mortaliteit	mid-term: 0,81 (0,73-0,89); long term 0,80 (0,73-0,87)	NV
		Freitas et al. (21)	2017	validatie	NV (259)	1 jaar	mortaliteit	mid-term 0,74 (0,68-0,80); long-term 0,78 (0,72-0,84)	mid-term: middelmatig long-term: zwak
		Kouwert et al. (37)	2020	validatie	Patiënten uit cardiaal revalidatie-programma (296)	3 jaar	NV	0,60 (0,34-0,86)	NV
Oh et al	Na, creatinine, hartslag, voorgeschiedenis van stroke	Oh et al. (38)	2012	derivatie & validatie	NV (NV)	NV	NV	0,8	NV
PACE Risk Score	perifeer vaatlijden, leeftijd, LVEF, creatinine	Kramer et al. (39)	2012	derivatie	Patienten met ICD (905)	1 jaar	mortaliteit	0,79	NV
			2012	validatie	Patiënten met ICD (1812)	1 jaar	mortaliteit	0,69	NV
UCLA	BNP, VO2max, NYHA klasse, ACEI of ARB	Doumouras et al. (11)	2014	1 derivatie, 2 validatie	NV (NV)	NV	NV	0,79-0,80	zwak

CHA 2 DS 2-VASC	HF, hypertensie, leeftijd, DM, vasculair lijden, geslacht, tromboembolie/iCVA	Melgaard et al. (40)	2015	validatie	Deens register (33 592)	1 jaar	mortaliteit	mid-term: 0,64 (0,63-0,65), long-term 0,68 (0,67-0,69)	NV
		Yoshihia et al. (41)	2016	validatie	Gehospitaliseerde patiënten ikf HF (1011)	26,7 maanden	mortaliteit	0,66 (0,62-0,70)	NV
		Hu et al. (42)	2019	validatie	Gehospitaliseerde HF patiënten (404 635)	34,8 maanden	mortaliteit	0,56 (0,55-0,57)	NV
MAGGIC	creatinine, LVEF, leeftijd, SBP, BMI, NYHA klasse, geslacht, rookstatus, DM, COPD, tijd sinds diagnose, betablokker, ACEI of ARB	Freitas et al. (21)	2017	validatie	NV (259)	1 jaar	mortaliteit	mid-term 0,74 (0,68-0,80); long-term 0,76 (0,70-0,82)	long en midterm: zwak
		Rich et al. (31)	2018	validatie	407	1 jaar	mortaliteit	0,74 (0,68-0,80)	goed
		Canepa et al. (32)	2018	validatie	European Society of Cardiology (ESC) Heart-failure Long-term registry (6161)	1 jaar	mortaliteit	0,74 (0,72-0,77)	zwak
		Michaels et al. (43)	2020	validatie	Patiënten uit de Henry Ford Health system (2503)	1 jaar	mortaliteit	0,67 (0,65-0,69)	goed
		Kouwert et al. (37)	2020	validatie	Patiënten uit cardiaal revalidatie-programma (296)	3 jaar	mortaliteit	0,66 (0,51-0,81)	NV
HF Meta Score	leeftijd, LVEF, GFR, NYHA klasse, geslacht, African-American, DM, COPD, perifeer vaatlijden, iCMP, hospitalisatie ikv hartfalen, VKF, breed QRS (QRS >120 ms), secundaire preventieve	Alba et al. (33)	2018	validatie	HF patiënten met ICD of CRT-D (9860)	1 jaar	mortaliteit	mid-term 0,74 (0,72-0,76); long-term 0,72 (0,72-0,73)	goed

	indicaties, VG van ICD shocks								
MARKER HF	leeftijd, geslacht, DBD, hyperuricemie, creatinine, Hb, leukocyten, bloedplaatjes, albumine, RDW%	Adler et al. (44)	2019	derivatie	Gehospitaliseerde HF patiënten (NV)	1 jaar	mortaliteit	0,88 (0,85-0,91)	NV
				validatie	HF patënten uit 69 centra over Europa (NV)	1 jaar	mortaliteit	0,84 (0,78-0,90)	NV
				validatie	HF patënten uit 69 centra over Europa (NV)	1 jaar	mortaliteit	0,81 (0,77-0,85)	NV
AHEAD	VKF, Hb, leeftijd, creatinine, DM	Suzuki et al. (45)	2018	validatie	Patiënten ontslagen uit het ziekenhuis (1452)	32,2 maanden	mortaliteit	0,67 (0,67-0,67)	NV
		Hu et al. (42)	2019	validatie	Gehospitaliseerde hartfalenpatiënten (404 635)	34,8 maanden	mortaliteit	0,60 (0,59-0,61)	NV
GWTG-HF	SBD, BUN, Na, leeftijd, hartslag, COPD, African-American	Suzuki et al. (45)	2018	validatie	Patiënten ontslagen uit het ziekenhuis (1452)	32,2 maanden	mortaliteit	0,69 (0,65-0,73)	NV
-	Na, creatinine, CT radio, QRS, QT, non sustained VT, LVH op EKG, SDNN	Kearney et al. (46)	2003	derivatie	NV (553)	NV	mortaliteit	0,78 (0,74-0,82)	NV
-	VO2max, MRT, SBD	Rickli et al. (47)	2003	derivatie	NV (202)	1 jaar	mortaliteit en urgent harttransplantatie	0,86 (0,82-0,90)	NV
-	BNP, leeftijd, geslacht, DM, CVA, EKG afwijkingen	Adlam et al. (13)	2005	derivatie	NV (532)	NV	mortaliteit	0,76	NV

CHARM	leeftijd, geslacht, DM, LVEF, NYHA klasse, cardiomegalie, tijd sinds HF diagnose, VG van opname ikv HF, BMI, DBD, rookstatus, BMI, VG van MI, crepitaties, oedeem, longoedeem, hartslag, kleplijden, VKF, dyspnoe in rust, ARB	Pocock et al. (48)	2006	derivatie	NV (7599)	2 jaar	mortaliteit	0,75	NV
CORONA score	BNP, leeftijd, DM, LVEF, BMI, geslacht, CABG, VKF, NYHA, Apo-A1, creatinine, perifeer vaatlijden, hartslag, MI	Wedel et al. (49)	2009	derivatie	NV (3342)	NV	mortaliteit	0,72	NV
DSC index	Dyssynchronie, lokalisatie litteken, creatinine	Leyva et al. (50)	2009	derivatie	Patiënten met CRT implant (148)	1 jaar	cardiovasculaire mortaliteit	0,88	correlation r=0,93
MUSIC score	VG van MI, CVA of ischemie van een lidmaat, linker atrium meer dan 26mm/m2, LVEF, LBBB of IVCD, non-sustained VT, GFR, BNP, troponine, Na	Vazquez et al. (51)	2009	derivatie	NV (992)	NV	mortaliteit	0,76	correlation r=0,99
-	BNP, leeftijd, DM, LVEF, hartslag, VG van hospitalisatie, QoL, COPD of astma, iCMP, MI	Komajda et al. (52)	2011	derivatie	NV (4128)	NV	mortaliteit	0,74	middelmatig
VEST score	ureum, LVEF, lymfocyten, CT ratio	Subramanian et al. (53)	2011	derivatie	NV (963)	NV	mortaliteit	0,73	NV

HF-ACTION score	lichaamsbeweging, ureum, geslacht, BMI	O'Connor et al. (54)	2012	derivatie	NV (2331)	NV	mortaliteit	0,73	r=0,99
-	VO2max, urinezuur, LVEF, cholesterol, sTNF-R1	Herrmann et al. (55)	2012	derivatie	NV (114)	NV	mortaliteit	0,91	NV
-	leeftijd, iCMP, anemie, LVEF, GFR	Scrutinio. (56)	2012	derivatie	NV (802)	NV	mortaliteit	0,74	uitstekend

6'WT (6 minute walking test), *ACEI* (ACE inhibitor), *ARB* (angiotensine receptor-blokker / sartaan), *BD* (bloeddruk), *BMI* (body mass index), *BNP* (Brain Natriuretisch Peptide), *CABG* (coronaire bypass operatie), *CNI* (chronische nierinsufficiëntie), *COPD* (chronisch obstructief longlijden), *CRT* (cardiale resyncronisatie therapie), *CT ratio* (cardiothoracale ratio), *DBD* (diastolische bloeddruk), *DM* (diabetes mellitus), *GFR* (glomerulaire filtratie snelheid), Hb (hemoglobine), *HF* (hartfalen), *ICD* (implanteerbare cardioverter defibrillator), *iCMP* (ischemische cardiomyopathie), *IVCD* (intraventriculaire geleidingsstoornis), *LBBB* (linkerbundeltakblok), *LVEF* (linker ventrikel ejectie fractie), *LVH* (linker ventrikel hypertrofie), *MI* (myocardinfarct), *MRT* (mean response time), *Na* (natrium), *NV* (niet vermeld), *QoL* (quality of life), *r* (correlatie tussen het geobserveerde vs voorspelde event), *SBD* (systolische bloeddruk), *SDNN* (standaardeviatie van alle RR-intervallen over 24u*), sTNF-R1* (soluble tumor necrosis factor alpha receptor 1), *VAD* (Ventricular Assist Device), *VG* (voorgeschiedenis), *VKF* (voorkamerfibrillatie), *VT* (ventrikel tachycardie).

Tabel 2: Risicopredictiemodellen bij patiënten met HFpEF.									
Model	Variabelen	Referentie	publicatie jaar	validatie/derivatie	studie populatie (n)	Duur van FU	Outcome	AUC/c-statistic	Kalibratie
Modified EFFECT score	leeftijd, SBD, hyperuricemie, Na, cerebrovasculaire aandoeningen, COPD, hartslag, NT-proBNP, BMI, hypoxie, ras, VG van VKF	Thorvaldsen et al. (57)	2017	derivatie	Gehospitaliseerde patiënten met acuut HF (1852)	1 jaar	mortaliteit	0,72	NV
				validatie	Gehospitaliseerde patiënten met acuut HF (821)	1 jaar	mortaliteit	0,71	NV
MAGGIC risk score	leeftijd, geslacht, BMI, SBD, LVEF, creatinine, rookstatus, DM, COPD, NYHA, HF diagnose > 18 maanden, betablokker en ACEI gebruik	Rich et al. (31)	2018	validatie	NV (407)	3,6 +/- 1,8 jaar	mortaliteit	0,74 (0,68-0,80)	NV
							CVH	0,66 (0,60-0,71)	NV
							HFH	0,64 (0,58-0,69)	NV
							CVH & mortaliteit	0,72 (0,67-0,77)	NV
MAGGIC risk score + P-selectin	MAGGIC risk score + P-selectin	Kanagala et al. (58)	2021	validatie	NV (130)	gemiddeld 1428 dagen	mortaliteit	0,71	NV
H2FPEF-score 1	BMI, VKF, leeftijd, onder 2 of meer orale anti-hypertensiva, E/e' ratio, PH	Sueta et al. (59,60)	2019	validatie	NV (452)	gemiddeld 46,4 maanden	CVE	0,625 (0,557-0,693)	NV
					NV		HFH	0,680 (0,600-0,759)	NV

H2FPEF-score 2	BMI, VKF, leeftijd, onder 2 of meer orale anti-hypertensiva, E/e' ratio, PH	Sun et al. (61)	2021	validatie	NV (476)	gemiddeld 27,5 maanden	mortaliteit	0,67 (0,60-0,73)	NV
							RH	0,59 (0,54-0,65)	NV
3A3B score	Leeftijd, albumine, Hb, BMI, BNP, NT-proBNP, hyperuricemie	Kasahara et al. (62)	2019	derivatie	CHART-2 studie (1277)	gemiddeld 5,7 jaar	mortaliteit	0,708	NV
				validatie	TOPCAT trial (835)			0,652	NV
				validatie	Aziatisch HF-register (170)			0,741	NV
Geriatric nutritional risk index (GNRI)	albumine, BMI	Nishi et al. (63)	2019	validatie	NV (110)	gemiddeld 503,5 dagen	mortaliteit	0,8	NV
Controlling nutritional status score (CONUT) + PF4	CONUT Score + PF4 (leeftijd, voorgeschiedenis van HFH, DM, BNP)	Komorita et al. (64)	2020	validatie	NV (506)	gemiddeld 1159 dagen	CVE	0,643 (0,594-0,691)	NV
Modified Glasgow prognostic score + NT-proBNP	CRP, albumine, NT-proBNP	Bolat et al. (65)	2020	validaite	NV (315)	1 jaar	mortaliteit & HF	0,822	NV
SCD score	leeftijd, geslacht, DM, MI, LBBB, NT-proBNP	Adabag et al. (66,67)	2014	derivatie	I-PRESERVE trial (4128)	4,1 jaar	5-jaar SCD	0,75	NV

			2019	validatie	TOPCAT trial (615)	gemiddeld 2,9 jaar (+/- 1,3 SD)	5-jaar SCD	0,74	NV
HAD-AFIB score	Hypertensie, leeftijd, diastolische dysfunctie, VG van HFH, eGFR, iCMP, BMI	Ghafoor et al. (68)	2020	derivatie	NV (803)	gemiddeld 41 maanden	mortaliteit	NV	NV
							HFH	NV	NV
				validatie	NV (402)		mortaliteit	0,72 (0,67-0,78)	NV
							HFH	0,77 (0,70-0,83)	NV
EPYC score	Stress-rest ΔB-lines, VO2max, VE/VCO2 slope, PAPs, NT-proBNP	Pugliese et al. (69)	2021	derivatie	NV (274)	gemiddeld 18,5 maanden	HFH & CVD	0,92 (0,88-0,96)	NV
MEDIA echo score	4 echocardiografische parameters	Huttin et al. (70)	2021	derivatie	NV (515)	gemiddeld 361 dagen	1-jaar CVE (CVD & CVH)	0,703 (0,675-0,730)	NV
				validatie	NV (286)	NV	CVE	0,69 (0,63-0,75)	NV
		Coiro et al. (60)	2023	validatie	NV (314)	NV	CVE	NV	NV
HFA-PEF score	Bestaat uit 3 componenten: functioneel, morfologisch, biomarkers	Sun et al. (71)	2021	validatie	NV (358)	gemiddeld 26,9 maanden	mortaliteit	0,726 (0,651-0,80)	NV

HFA-PEF score + PF3	HFA-PEFF score + PF3 (leeftijd, DM, VG van HFH)	Egashira et al. (72)	2022	validatie	Gehospitaliseerde patiënten (502)	gemiddeld 1159 dagen	HF-related events	0,633 (0,574-0,692)	NV
CMR score	RVEF, RVmassa, inter-ventricular septal angle	Garg et al. (73)	2021	derivatie	NV (116)	gemiddeld 3 jaar +/- 2	mortaliteit	0,76 (0,67-0,83)	NV
Essen stroke risk score (ESRS)	leeftijd, rookstatus, VG van hypertensie, DM, perifeer vaatlijden, MI, TIA/stroke, andere cardiovasculaire aandoeningen (muv MI en VKF)	Zhu et al. (74)	2023	validatie	NV (3441)	3,3 jaar	CVD, cardiaal arrest of HFH	0,69	NV
							stroke	0,68	NV
							MI	0,75	NV
							hospitalisatie	0,68	NV
							HFH	0,71	NV
							CVD	0,68	NV
							mortaliteit	0,68	NV

ACEI (ace-remmers), *BMI* (body mass index), *BNP* (B-natriuretisch peptide), *COPD* (chronisch obstructief longlijden), *CVD (*cardiovasculair overlijden), *CVE* (cardiovasculaire events), *CVH* (cardiovasculaire hospitalisatie), *DM* (diabetes mellitus), *Hb* (hemoglobine), *HF* (hartfalen), *HFH* (hartfalen hospitalisatie), iCMP (ischemische cardiomyopathie), *LBB* (linker bundeltakblok), *LVEF* (linker ventrikel ejectie fractie), *MI* (myocardinfarct), *NV* (niet vermeld), *PAPs* (pulmonaire arteriele druk), *PH* (pulmonale hypertensie), *RH* (rehospitalisatie), *RV* (rechter ventrikel), *RVEF* (rechter ventrikel ejectie fractie), *SBD* (systolische bloeddruk), *SCD* (plots cardiaal overlijden), *TIA* (transiënt ischemic attack), *VG* (voorgeschiedenis).

Discussie

Hoewel de richtlijnen het gebruik van risico predictiemodellen in de praktijk stimuleren, is er geen consensus over welk(e) model(len) er dan best gebruikt worden (75). Deze literatuurstudie identificeerde in totaal 43 risicopredictiemodellen binnen zes systematische reviews. Het merendeel van de modellen zijn gericht op patiënten met HFrEF (LVEF < 40%) of een gemengde hartfalenpopulatie, terwijl slechts twee reviews exclusief modellen voor HFpEF (LVEF ≥ 50%) bespraken. Een aanzienlijk deel van de modellen werd nooit extern gevalideerd. Daarnaast ontbreken vaak gegevens omtrent kalibratie, of worden deze slechts gedeeltelijk gerapporteerd.
De eerste lijn heeft nood aan een risicomodel dat gemakkelijk is in gebruik én een goed onderscheidend vermogen vertoont. Bovendien moet het model generaliseerbaar zijn naar de huisartsenpopulatie. Veel van de modellen zijn namelijk ontwikkeld op basis van gegevens afkomstig uit tweedelijns- of tertiaire zorgomgevingen. Dit beperkt de generaliseerbaarheid naar de eerste lijn, waar patiënten een andere klinisch profiel vertonen. Gebruik kan vereenvoudigd worden door 1) het aantal variabelen te beperken, 2) variabelen te kiezen die gemakkelijk te bepalen zijn binnen de eerste lijn, en 3) het beschikbaar te stellen van een online calculator. Modellen zoals de PACE risk score, het model van Oh et al. en de Shocked predictors onderscheiden zich zo door hun eenvoud en het beperkt aantal benodigde variabelen. Hun discriminerend vermogen is echter lager en de externe validiteit beperkt. Een online calculator is niet beschikbaar.

Het SHFM en MARKER-HF bevatten een groter aantal variabelen. De meeste zijn echter relatief eenvoudig te bepalen door middel van een anamnese, klinisch onderzoek en een bloedname. Hierbij heeft het SHFM het voordeel dat het frequent (meer dan vijftien keer) extern werd gevalideerd en er een online calculator beschikbaar is. Het onderscheidend vermogen varieert dan weer van zwak tot uitstekend. Het MARKER-HF model is een recenter model en slechts 2 maal extern gevalideerd, maar het onderscheidend vermogen is uitstekend en relatief stabiel. Variabelen kunnen gemakkelijk bepaald worden door een klinisch onderzoek en een bloedonderzoek. Er is geen online calculator beschikbaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar over zijn toepasbaarheid in een HFpEF populatie.

HFrEF en HFpEF verschillen van elkaar in klinische kenmerken, pathofysiologische mechanisme, risicofactoren en prognostische kenmerken (10). Modellen voor HFrEF zijn hierdoor niet automatisch geschikt voor HFpEF patiënten. Predictoren verschillen en een gecombineerd model riskeert zo een foutieve risicoinschatting. Subtype-specifieke modelontwikkeling is daarom essentieel. Twee systematic reviews spitsen zich toe op HFpEF specifieke prognostische modellen. Slechts 5 daarvan zijn extern gevalideerd. Hiervan zijn 3 bruikbaar binnen de huisartsenpratkijk wegens hun beperkt aantal (< 10) en eenvoudig te bepalen variabelen: 3A3B-score, SCD score en de HAD-AFIB score. Enkel de 3A3B-score werd in meer dan 1 externe cohort gevalideerd. Hun onderscheidend vermogen is vergelijkbaar en varieert van middelmatig tot goed (0,65-0,77). Rapportering omtrent kallibratie ontbreekt.

Conclusie

Uit deze literatuurstudie blijkt dat een ideaal risicopredictie model, met zowel een hoge predictieve waarde als een klinische toepasbaarheid binnen de huisartsenpraktijk, ontbreekt. Het MARKER-HF model toont dan wel de beste resultaten in termen van discriminantie (binnen HFrEF of een gemengde populatie), de complexiteit van het model en het ontbreken van een online calculator kunnen zorgen voor een implementatie drempel binnen de huisartsenpraktijk. Modellen die eenvoudiger zijn in gebruik, of waarvan wel een online calculator beschikbaar is, presteren dan weer minder of tonen inconsistente resultaten bij externe validatie.

Deze bevindingen onderstrepen de nood aan verdere verfijning van risicopredictiemodellen zodat ze toepasbaar zijn binnen de eerstelijnszorg. Idealiter zijn dergelijke modellen gebasseerd op eenvoudig te verzamelen klinische gegevens, gevalideerd binnen diverse populaties, en is een toegankelijke calculator beschikbaar of kan het model geintegreerd worden binnen het elektronische patiëntendossier.
Toekomstig onderzoek dient zich te richten op volgende drie pijlers. Vooraleerst is er nood het het testen van bestaande modellen binnen de eerstelijnscontext via prospectieve validatiestudies in de huisartsenpraktijk. Dit zou inzicht geven in de performantie van modellen in een real-world populatie. Ten tweede kunnen onderzoekers bestaande modellen herwerken tot vereenvoudigde versies met een beperkter aantal, maar goed voorspellende variabelen. Hierbij kan gebruikgemaakt worden van technieken zoals stapgewijze regressie of machine learning. Ten derde is het belangrijk om naast statistische performantie ook de praktische bruikbaarheid te evalueren, bijvoorbeeld door pilootstudies waarbij huisartsen het model integreren in hun consultaties. Op basis van feedback over gebruiksgemak en impact op beslissingen kan dan bijgestuurd worden richting een model dat niet enkel accuraat, maar ook klinisch relevant is.

Sterkten en beperkingen

Een sterkte van deze literatuurstudie is de focus op bestaande systematische reviews en meta-analyses. Dit liet toe een om op een efficiënte en gestructureerde manier een breed overzicht te bieden van bestaande predictiemodellen en hun gerapporteerde performantie. De focus valt hierbij op modellen die reeds extern gevalideerd zijn en waarvan informatie omtrent discriminatie en kalibratie reeds beschikbaar is, wat de betrouwbaarheid versterkt. Hiertegenover staat dat recente individuele validatiestudies en nieuw ontwikkelde modellen buiten beschouwing zijn gebleven, waardoor mogelijk waardevolle of innovatieve modellen over het hoofd werden gezien. De beoordeling van de bruikbaarheid van de modellen gebeurde hoofdzakelijk op basis van indirecte criteria, zoals het aantal variabelen of de beschikbaarheid van een online calculator, en niet op basis van empirische gegevens over gebruiksgemak of implementatie in de praktijk. De heterogeniteit in rapportering van kalibratie en validatieprocedures tussen modellen maakt het bovendien lastig om betrouwbare vergelijkingen te maken of harde conclusies te trekken over welke modellen het meest geschikt zijn voor implementatie in de eerste lijn. Ten slotte werd geen formele meta-analyse uitgevoerd, waardoor de resultaten eerder beschrijvend blijven en minder kwantitatief onderbouwd zijn.

Prospectieve observationele studie

Methode

Studiepopulatie

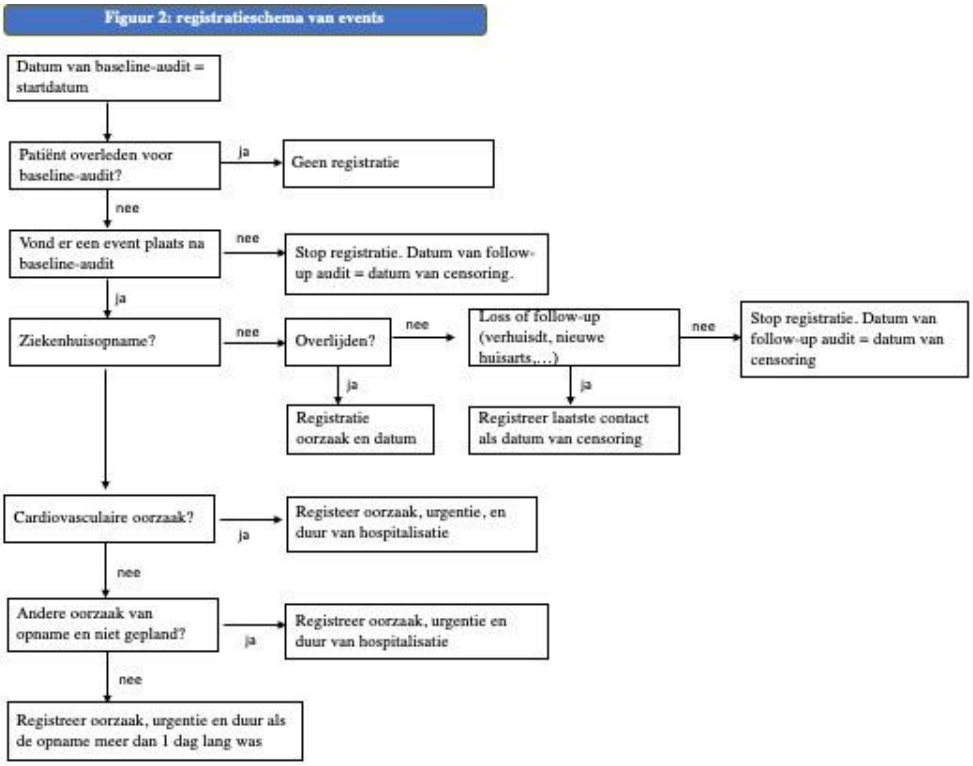
Identificatie van de studiepopulatie vond reeds plaats binnen de OSCAR-HF pilootstudie (76). Een prospectieve, niet-gerandomiseerde studie in 8 huisartsenpraktijken verspreid over Vlaanderen. Samengevat werden in deze studie patiënten met hartfalen geïdentificeerd tussen januari en juni 2017 door middel van een uitgebreide audit. Dit zorgde voor de identificatie van 538 patiënten met HF. Slechts bij 310 (53%) van deze patiënten werd de diagnose HF geregistreerd binnen hun dossier voor de start van de studie. De uitgebreide audit zorgde m.a.w. voor een toename van 74% van de HF diagnose. Twintig % kende een verminderde linkerventrikelfunctie (gedefinieerd als een LVEF <40%). Een leeftijd hoger dan 40 jaar was het enige exclusiecriterium.

Data collectie

Data collectie gebeurde aan de hand van een gestandaardiseerd, geanonimiseerd Redcap formulier en bevat volgende variabelen: patient-id, practice-id, datum van collectie, datum van event, type van event (hospitalisatie, mortaliteit, censoring) en indien van toepassing opnameduur. Vooreerst werd één willekeurige praktijk bezocht door 3 onderzoekers afzonderlijk van elkaar. Patiënten werden manueel opgezocht en hun data werd verzameld. De verzamelde data werd vergeleken en aan de hand hiervan werd een flowchart opgesteld (figuur 2). Nadien werden de 7 overgebleven praktijken individueel bezocht door 1 van 2 onderzoekers. Patiënten werden opnieuw manueel opgezocht en aan de hand van het vooraf opgesteld flow-chart werden zij gein- of geëxcludeerd. Events van geïncludeerde patiënten werden geregistreerd volgens hetzelfde Redcap formulier.

Data analyse

De gegevens werden geanalyseerd met behulp van beschrijvende statistiek en univariate logistische regressie. Categorische variabelen werden weergegeven als aantallen en percentages. Continue variabelen werden gerapporteerd als mediaan met hun interkwartielafstand (IQR). Univariate logistische regressie werd uitgevoerd om de associatie tussen klinische kenmerken en HF-opname te onderzoeken. De resultaten worden weergegeven als odds ratio's (OR) met bijbehorende 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI) en p-waarden, waarbij een p-waarde <0.05 als statistisch significant werd beschouwd.



Resultaten

Vanuit de baseline OSCAR-HF pilootstudie werden 538 patiënten met HF geïdentificeerd verspreid over acht Vlaamse huisartsenpraktijken. Hiervan werd 16% (n=87) in de afgelopen zeven jaar gehospitaliseerd voor HF.

Tabel 3 geeft een overzicht van de verschillen in baseline karakteristieken tussen patiënten die wel en niet werden gehospitaliseerd ikv HF. Tabel 4 toont de resultaten van de univariate logistische regressieanalyse met HF-opname als uitkomst.

Patiëntenkenmerken

De mediane leeftijd van de populatie was 81 jaar (IQR 72–87), en kende geen significant verschil tussen patiënten met of zonder een HF-opname (p=0,8). Het percentage mannen en vrouwen was gelijk verdeeld tussen beide groepen (50% vs. 50%, p=0,9) en geslacht was geen voorspeller voor HF-opname (OR 1,04; p=0,88). In totaal ging het bij 20% van de patiënten om hartfalen met een gereduceerde ejectiefractie (HFrEF, EF < 40%), bij 57% om HF met een behouden ejectiefractie (HFpEF, EF > 50%), bij 14% om HF met een matig gereduceerde ejectiefractie (HfmrEF, EF 40-50%) en bij 8.7% was de LVEF (linkerventrikelefjectiefractie) niet gekend. Patiënten met HFmrEF werden significant vaker opgenomen dan patiënten met andere subtypes hartfalen (24% van de opgenomen patiënten had HFmrEF vs 12% bij de niet opgenomen patiënten, p=0,004). HFpEF en HFrEF waren ongeveer gelijk verdeeld tussen beide groepen.

Verder verbleef 11% van de patiënten in een zorginstelling en was 7,2% een actieve roker. De mediane BMI was 27,4 kg/m^2 (IQR 24,2-31,2) en 21% was obees (BMI > 30). Geen van deze factoren vertoonde een significante associatie met HF-opname.

Patiënten met een HF-opname kenden vaker een geregistreerde diagnose bij aanvang van de pilootstudie (47% vs 30%, p=0,002), en hun diagnose was vaker echocardiografisch geobjectiveerd (89% vs. 63%, p<0,001).

Comorbiditeiten

De mediane eGFR lag lager bij patiënten met een HF-opname (50 vs. 62 ml/min/1.73m², p<0,001), en zij vertoonde een hoger aantal comorbiditeiten (mediaan van 6 vs. 5, p=0,008). Van deze comorbiditeiten werden kleplijden (59% vs 36%, p < 0.001) en een voorgeschiedenis van voorkamerfibrillaie (VKF) (63% cs 47%, p = 0.005) significant vaker waargenomen binnen de groep met HF-opname. Er was geen significant verschil in de prevalentie van hypertensie, diabetes mellitus, COPD of ischemische hartziekte. Dementie kwam minder vaak voor bij patiënten met een HF-opname (4,6% vs. 12%, p=0,034).

Therapie en eerdere ziekenhuisopnames

Patiënten met een HF-opname gebruikten vaker lisdiuretica aan de start van de studie (64% vs. 34%, p<0,001). Er was een niet-significante trend naar verhoogd MRA-gebruik in de opname groep (36% vs 27%, p = 0.073), maar er waren geen verschillen in het behalen van streefdosissen voor RAAS-remmers of beta-blokkers. Wel hadden zij vaker een voorgeschiedenis van hospitalisatie. Dit gold zowel voor een ziekenhuisopname voor alle oorzaken (77% vs. 62%, p=0,006) als specifiek voor HF (43% vs. 23%, p<0,001), maar niet voor ziekenhuisopname met een cardiovasculaire reden van opname (p=0.082).

Als laatste ondergingen patiënten met een HF-opname vaker de interventie door de hartfalenverpleegkundige tijdens de pilootstudie dan patiënten zonder HF-opname (43% vs. 23%, p<0,001).

Tabel 3: baselinekarakteristieken					
Patienten kenmerken bij baseline	N	Totaal (N = 538[1])	Hartfalen		p-waarde[2]
			nee (N = 451[1])	ja (N = 87[1])	
Geslacht	538				0.9
vrouw		270 (50%)	227 (50%)	43 (49%)	
man		268 (50%)	224 (50%)	44 (51%)	
Leeftijd (jaren)	538	81 (72, 87)	81 (72, 88)	82 (75, 86)	0.8
Leeftijdsgroep	538				
40-50		16 (3.0%)	15 (3.3%)	1 (1.1%)	
50-60		28 (5,2%)	22 (4.9%)	6 (6.9%)	
60-70		60 (11%)	54 (12%)	6 (6.9%)	
70-80		143 (27%)	119 (26%)	24 (28%)	
>80		291 (54%)	241 (53%)	50 (57%)	
HF geregistreerd bij baseline	538	177 (33%)	136 (30%)	41 (47%)	**0.002**
HF geobjectiveerd bij baseline	538	359 (67%)	282 (63%)	77 (89%)	**<0.001**
Type HF	538				**0.004**
hfmref		75 (14%)	54 (12%)	21 (24%)	
hfpef		306 (57%)	261 (58%)	45 (52%)	
hfref		110 (20%)	91 (20%)	19 (22%)	
onbekend		47 (8.7%)	45 (10.0%)	2 (2.3%)	
Woonzorgcentrum	538	57 (11%)	49 (11%)	8 (9.2%)	0.6
actieve roker	538	39 (7.2%)	33 (7.3%)	6 (6.9%)	0.9
BMI	348	27.4 (24.2, 31.2)	27.5 (24.2, 31.2)	27.1 (24.9, 30.4)	>0.9
onbekend		190	162	28	
obesitas	538	112 (21%)	96 (21%)	16 (18%)	0.5
laatste eGFR bij baseline	531	60 (44, 76)	62 (47, 78)	50 (38, 67)	**<0.001**
onbekend		7	5	2	
aantal comorbiditeiten	538	5.00 (4.00, 7.00)	5.00 (4.00, 7.00)	6.00 (5.00, 8.00)	0.008

kleplijden	489	196 (40%)	147 (36%)	49 (59%)	**<0.001**
onbekend		49	45	4	
VG van VKF	538	266 (49%)	211 (47%)	55 (63%)	**0.005**
VG van ischemisch hartlijden	538	239 (44%)	196 (43%)	43 (49%)	0.3
Hypertensie	538	345 (64%)	286 (63%)	59 (68%)	0.4
DM	538	164 (30%)	133 (29%)	31 (36%)	0.3
COPD	538	76 (14%)	62 (14%)	14 (16%)	0.6
Dementie	538	60 (11%)	56 (12%)	4 (4.6%)	**0.034**
Depressie	538	113 (21%)	99 (22%)	14 (16%)	0.2
Hypothyroidie	538	48 (8.9%)	40 (8.9%)	8 (9.2%)	>0.9
Hyperthyroidie	538	51 (9.5%)	44 (9.7%)	7 (8.0%)	0.6
Pacemaker	538	63 (12%)	51 (11%)	12 (14%)	0.5
Kanker	538	117 (22%)	95 (21%)	22 (25%)	0.4
streefdosis RAAS bij baseline	538	141 (26%)	123 (27%)	18 (21%)	0.2
streefdosis betablokker bij baseline	538	63 (12%)	51 (11%)	12 (14%)	0.5
ARNI	7	2 (29%)	0 (0%)	2 (67%)	0.14
onbekend		531	447	84	
Lisdiuretica	534	207 (39%)	152 (34%)	55 (64%)	**<0.001**
onbekend		4	3	1	
MRA	534	150 (28%)	119 (27%)	31 (36%)	0.073
onbekend		4	3	1	
Ziekenhuisopname voor alle oorzaken in de laatste 3 jaar	538	345 (64%)	278 (62%)	67 (77%)	0.006
CV ziekenhuisopname in de laatste 3 jaar	538	162 (30%)	129 (29%)	33 (38%)	0.082
HF ziekenhuisopname in de laatste 3 jaar	538	139 (26%)	102 (23%)	37 (43%)	**<0.001**
Quality of life (MLWHFQ)	298	19 (8, 32)	18 (8, 32)	23 (12, 35)	0.15
onbekend		240	196	44	
Interventie door HF verpleegkundige tijdens de OSCAR piloot studie	538	139 (26%)	103 (23%)	36 (42%)	**<0.001**

[1]n (%); mediaan (Q1-Q3)
[2]Pearson's Chi kwadraat test; Wilcoxon rank sum test, Fischer's exact test

ARNI (Angiotensine-receptor neprilysine-inhibitor), *BMI (*body mass inde*x), DM (*Diabetes Mellitus*), COPD (*chronisch obstructief longlijden,) *CV (*cardiovasculair*), eGFR* (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid), *HF (*hartfalen*), HFmrEF* (HF met een mildly reduced ejectiefractie)*, HFpER* (HF met een preserved ejectiefractie)*, HFrEF (*HF met een gereduceerd ejectiefractie), *MRA (*mineralocorticoïdreceptorantagonist)*, RAAS (*renine-angiotensine-aldosteronsysteem)*, VG (*Voorgeschiedenis), *VKF* (voorkamerfibrillatie)

Tabel 4 : univariate logistische regressieanalyse met HF-opname als uitkomst						
Patiënten kenmerken bij baseline	N	Event N	OR[1]	95% CI[1]	p-value	q-value[2]
Geslacht	538	87			0.88	0.94
vrouw			—	—		
man			1.04	0.65, 1.64		
leeftijd (jaren)	538	87	1.00	0.98, 1.03	0.64	0.73
leeftijdsgroep	538	87			0.39	0.59
40-50			—	—		
50-60			4.09	0.61, 81.4		
60-70			1.67	0.26, 32.8		
70-80			3.03	0.57, 56.0		
> 80			3.11	0.61, 56.9		
geregistreerd HF bij baseline	538	87			**0.003**	**0.011**
nee			—	—		
ja			2.06	1.29, 3.29		
geobjectiveerd HF bij baseline	538	87			**<0.001**	**<0.001**
nee			—	—		
ja			4,61	2.43, 9.72		
Type HF	538	87			**0.003**	**0.012**
hfmref			—	—		
hfpef			0.44	0.25, 0.81		
hfref			0.54	0.26, 1.09		
onbekend			0.11	0.02, 0.42		
Woonzorgcentrum	538	87			0.64	0.73
nee			—	—		
ja			0.83	0.35, 1.73		
actief roker	538	87			0.89	0.94

nee			—	—		
ja			0.94	0.35, 2.16		
BMI	348	59	1.00	0.95, 1.05	0.98	0.98
Obesitas (BMI > 30)	538	87			0.54	0.70
nee			—	—		
ja			0.83	0.45, 1.47		
laatste eGFR bij baseline	531	85	0.98	0.97, 0.99	**<0.001**	**<0.001**
aantal comorbiditeiten	538	87	1.12	1.01, 1.22	0.023	0.062
kleplijden	489	83			**<0.001**	**<0.001**
nee			—	—		
ja			2.54	1.57, 4.14		
VG van VKF	538	86			**0.005**	**0.015**
nee			—	—		
ja			1.95	1.22, 3.17		
VG van ischemish hartlijden	538	87			0.31	0.51
nee			—	—		
ja			1.27	0.80, 2.02		
hypertensie	538	87			0.43	0.63
nee			—	—		
ja			1.22	0.75, 2.01		
DM	538	87			0.26	0.46
nee			—	—		
ja			1.32	0.81, 2.13		
COPD	538	87			0.57	0.71
nee			—	—		
ja			1.20	0.62, 2.21		
Dementie	538	87			**0.020**	**0.058**
nee			—	—		

ja			0.34	0.10, 0.86		
Depressie	538	87			0.21	0.40
nee			—	—		
ja			0.68	0.36, 1.23		
Hypothyroidie	538	87			0.92	0.95
nee			—	—		
ja			1.04	0.44, 2.20		
Hyperthyroidie	538	87			0.61	0.73
nee			—	—		
ja			0.81	0.32, 1.75		
Pacemaker	538	87			0.52	0.70
nee			—	—		
ja			1.25	0.61, 2.39		
Kanker	538	87			0.39	0.59
nee			—	—		
ja			1.27	0.73, 2.14		
streefdosis RAAS bij baseline	538	87			0.19	0.40
nee			—	—		
ja			0.70	0.39, 1.19		
streefdosis betablokker bij baseline	538	87			0.52	0.70
nee			—	—		
ja			1.25	0.61, 2.39		
Lisdiuretica	534	86			**<0.001**	**<0.001**
nee			—	—		
ja			3.46	2.15, 5.65		
MRA	534	86			0.079	0.18
nee			—	—		
ja			1.56	0.95, 2.52		

Ziekenhuisopname voor alle oorzaken in de laatste 3 jaar	538	87			0.005	0.015
nee			—	—		
ja			2.08	1.24, 3.64		
CV ziekenhuisopname in de laatste 3 jaar	538	87			0.088	0.19
nee			—	—		
ja			1.53	0.94, 2.45		
HF ziekenhuisopname in de laatste 3 jaar	538	87			**<0.001**	**<0.001**
nee			—	—		
ja			2.53	1.56, 4.08		
Quality of life (MLWHFQ)	298	43	1.01	0.99, 1.03	0.26	0.46
interventie door HF verpleegkundige tijdens de OSCAR piloot studie	538	87			**<0.001**	**<0.001**
nee			—	—		
ja			2.53	1.56, 4.08		

[1]*OR = Odds Ratio, CI = Confidence interval*
[2]*False discovery rater correction for multiple testing*
ARNI (Angiotensine-receptor neprilysine-inhibitor), *BMI (*body mass inde*x), DM (*Diabetes Mellitus*), COPD (*chronisch obstructief longlijden,) *CV (*cardiovasculair*), eGFR* (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid), *HF (*hartfalen*), HFmrEF* (HF met een mildly reduced ejectiefractie*), HFpER* (HF met een preserved ejectiefractie*), HFrEF (*HF met een gereduceerd ejectiefractie), *MRA (*mineralocorticoïdreceptorantagonist*), RAAS (*renine-angiotensine-aldosteronsysteem*), VG (*Voorgeschiedenis), *VKF* (voorkamerfibrillatie)

Univariate predictoren van HF-opname

Tabel 4 toont een univariate logistische regressie met HF-opname als uitkomst. Twee sterk significante predictoren zijn een geregistreerde (OR 2,06; 95% BI 1,29–3,29; p=0,004) en een geobjectiveerde (OR 4.61; 95% BI1,2.43–9.72; p<0,001) diagnose van HF aan het begin van de studie.
Een lagere eGFR verhoogde het risico op opname (OR 0.98 per ml/min/1.73m^2, p < 0.001) net als een hoger aantal comorbiditeiten (OR per extra comorbiditeit: 1,12; p=0,023). Individueel bekeken verhoogden kleplijden (OR 2,54; p<0,001), een voorgeschiedenis van VKF (OR 1,95; p=0,005), en eerdere HF-opnames (OR 2,53; p<0,001) het risico significant. Ischemisch hartlijden, hypertensie, diabetes mellitus, COPD, depressie, hypo/hyperthyroidie, aanwezigheid van een pacemaker en een diagnose van kanker bij baseline, rookstatus, BMI en obesitas deden dit niet. De aanwezigheid van dementie verminderde het risico op opname (OR 0,34; p<0,020).

Wat betreft het type hartfalen had HFpEF een lagere kans op opname dan HFmrEF (OR 0,44; p=0,003). HFrEF vertoonde geen significant verschil in vergelijking met HFmrEF. Opmerkelijk was dat ook de interventie door een HF-verpleegkundige geassocieerd was met een verhoogd risico (OR 2,53; p<0,001).

Discussie

In deze prospectieve observationele studie in de eerstelijnszorg onderzochten we welke patiëntenkenmerken geassocieerd zijn met een ziekenhuisopname voor HF. We vonden dat een geregistreerde en geobjectiveerde diagnose van HF bij aanvang van de studie, een lagere eGFR, een hoger aantal comorbiditeiten, kleplijden, VG van VKF en een eerdere ziekenhuisopname voor HF significant geassocieerd waren met een verhoogd risico op hospitalisatie. Ook een interventie door de hartfalenverpleegkundige bleek geassocieerd met een hogere kans op opname. Logisch gezien deze interventie werd ingezet bij patiënten wiens risico als hoog werd ingeschat tijdens een consultatie met de hartfalenverpleegkundige (76). Andere factoren zoals BMI, obesitas, rookstatus en verblijf in een woonzorgcentrum bleken geen voorspellende waarde te hebben.

Uit ons onderzoek blijkt dat patiënten met HFmrEF significant vaker werden gehospitaliseerd voor hartfalen. Voor patiënten met HFpEF en HFrEF daarentegen was er ongeveer een gelijke verdeling tussen degenen met en zonder HF ziekenhuisopname. Deze bevindingen sluiten gedeeltelijk aan bij de resultaten van Shah et al. (2017), die eveneens aantoonden dat HFmrEF-patiënten significant vaker opgenomen werden voor HF dan patiënten met HFpEF (77). In tegenstelling tot onze resultaten rapporteerden zij echter ook een significant hogere hospitalisatiefrequentie bij HFrEF-patiënten ten opzichte van HFpEF-patiënten. Een belangrijk verschil tussen beide studies is de onderzoekspopulatie en de setting: terwijl de studie van Shah et al. gebaseerd is op ziekenhuispatiënten (vaak acuut opgenomen), is deze masterproef uitgevoerd binnen de eerstelijnszorg. Hierdoor verschillen de patiëntkenmerken en de ernst van de aandoening mogelijk aanzienlijk.

Wanneer we onze resultaten naast onze literatuurstudie leggen, valt op dat geen van de daar besproken risicopredictiemodellen rechtstreeks toepasbaar is op deze dataset. Alle modellen vereisen minstens één, maar vaak meerdere variabelen die in onze gegevensverzameling

ontbreken. Het gaat dan om biochemische parameters zoals natriuretisch peptiden of urinezuurspiegel, gegevens over specifieke aandoeningen in de voorgeschiedenis zoals perifeer vaatlijden, of om variabelen die in de eerste lijn moeilijk te bepalen zijn, zoals echocardiografische parameters.

Biochemische variabelen bij baseline ontbreken in onze studie. Nochtans tonen verschillende studies aan dat deze parameters een aanzienlijke voorspellende waarde kunnen hebben (10). Voornamelijk natriuretische peptiden, zoals BNP en NTproBNP, hebben een significante voorspellende waarden naar mortaliteit en HF-hospitalisaties toe in patiënten met HF (78). In de OSCAR-HF-pilotstudie werd vastgesteld dat natriuretische peptiden waarden (BNP of NTproBNP) beschikbaar waren in 19% van de patiëntendossiers (76). Hoewel dit percentage relatief laag is, suggereert het dat BNP-testing in de huisartsenpraktijk mogelijk is en zeven jaar geleden al werd toegepast in een aanzienlijk aantal gevallen. In de recent gepubliceerde richtlijnen binnen het zorgpad hartfalen wordt het gebruik van NTproBNP aangemoedigd (79), ondanks de afwezigheid van terugbetaling binnen de Belgische gezondheidscontext. Gezien deze recent gepubliceerde aanbeveling is het aannemelijk dat de beschikbaarheid van BNP in het elektronisch medisch dossier in de komende jaren verder zal toenemen. Gezien dit vooruitzicht is het jammer dat BNP in deze studie niet systematisch werd onderzocht als potentiële risicofactor.

Toch toont onze studie aan dat ook met een beperkte set van klinische variabelen reeds waardevolle voorspellingen mogelijk zijn. Deze variabelen zijn bovendien vlot beschikbaar in de huisartsenpraktijk. Dit opent perspectieven voor de ontwikkeling van een vereenvoudigd predictiemodel, specifiek afgestemd op de eerstelijnszorg, dat enerzijds eenvoudig te implementeren is en anderzijds een goede discriminatieve waarde bezit. Verder onderzoek is aangewezen. Toekomstige studies zouden zich moeten richten op het testen van bestaande modellen binnen de context van de eerste lijn, of op de ontwikkeling van nieuwe modellen die vertrekken vanuit de klinische realiteit van de huisartsenzorg.

Conclusie

Met deze prospectieve observationele studie identificeren wij klinische factoren binnen de eerstelijnszorg die significant geassocieerd zijn met HF-gerelateerde hospitalisaties. Het betreft onder meer een verlaagde nierfunctie, een hogere comorbiditeitslast, een voorgeschiedenis van VKF, kleplijden of eerdere hospitalisaties voor HF. Daarnaast werd vastgesteld dat patiënten met HFpEF een lager risico op opname vertonen in vergelijking met patiënten met HFmrEF.

De kracht van deze bevindingen ligt in hun praktische bruikbaarheid: het gaat om parameters die eenvoudig te registreren zijn binnen het elektronische medisch dossier. Hoewel deze studie geen predictiemodel heeft ontwikkeld, bieden de resultaten wel relevante bouwstenen voor de ontwikkeling van een nieuw, laagdrempelig risicomodel voor gebruik in de huisartsenpraktijk, of voor de vereenvoudiging van bestaande modellen. Verdere validatie- en implementatiestudies zijn aangewezen om dit potentieel verder te benutten.

Sterkten en beperkingen

Een belangrijke sterkte van deze prospectieve studie is de setting binnen de eerstelijnszorg, waar relatief weinig onderzoek naar risicofactoren voor hospitalisatie bij hartfalen beschikbaar is. Door gebruik te maken van gegevens afkomstig uit meerdere Vlaamse huisartsenpraktijken weerspiegelt deze studie de realiteit van de dagelijkse klinische praktijk. De inclusie van zowel HFpEF-, HFmrEF- als HFrEF-patiënten, en het gebruik van gestandaardiseerde datacollectieprocedures, draagt bij aan de generaliseerbaarheid van de resultaten naar de populatie van oudere ambulante patiënten.
Tegelijkertijd zijn er ook enkele beperkingen. De studie omvat een beperkt aantal patiënten (n = 538), waarvan slechts 86 met een HF-gerelateerde opname, wat de statistische power en de mogelijkheid tot multivariate modellering beperkt. Daarnaast is de kwaliteit van de gegevens afhankelijk van correcte en volledige registratie in het elektronisch medisch dossier, wat kan leiden tot onderschatting of onvolledige meting van bepaalde variabelen, zoals bijvoorbeeld comorbiditeiten of laboratoriumwaarden. Een bijkomende beperking is dat de datacollectie werd uitgevoerd door twee onderzoekers die elk een deel van de praktijken bezochten. Hoewel voorafgaand overleg en het gebruik van een gestandaardiseerd formulier deze variatie beoogden te minimaliseren, kan een verschil in interpretatie of nauwkeurigheid tussen onderzoekers de resultaten beïnvloed hebben.
Desondanks biedt deze studie waardevolle inzichten in de toepasbaarheid van eenvoudig beschikbare klinische gegevens als basis voor risicostratificatie in de eerste lijn, en vormt ze een aanzet tot verdere modelontwikkeling en validering binnen deze zorgcontext.

Referenties:

1. Conrad N, Judge A, Canoy D, Tran J, Pinho-Gomes AC, Millett ERC, et al. Temporal Trends and Patterns in Mortality after Incident Heart Failure: A Longitudinal Analysis of 86000 Individuals. JAMA Cardiol. 2019;4(11):1102–11.
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2022;118(17):3272–87.
3. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. Int J Cardiol [Internet]. 2014;171(3):368–76. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.028
4. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 2018;392(10159):1789–858.
5. Claes N, Jacobs N, Vijgen J. Impact of heart failure on hospital activity and healthcare costs in Belgium. J Med Econ. 2008;11(1):71–9.
6. Verdu-Rotellar JM, Abellana R, Vaillant-Roussel H, Gril Jevsek L, Assenova R, Kasuba Lazic D, et al. Risk stratification in heart failure decompensation in the community: HEFESTOS score. ESC Heart Fail. 2022;9(1):606–13.
7. Pencina MJ, D'Agostino RB. Evaluating discrimination of risk prediction models: The C statistic. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2015;314(10):1063–4.
8. Huang Y, Li W, Macheret F, Gabriel RA, Ohno-Machado L. A tutorial on calibration measurements and calibration models for clinical prediction models. Journal of the American Medical Informatics Association. 2021;27(4):621–33.
9. Jia YY, Cui NQ, Jia TT, Song JP. Prognostic models for patients suffering a heart failure with a preserved ejection fraction: a systematic review. ESC Heart Fail. 2024;11(3):1341–51.
10. Lin S, Yang Z, Liu Y, Bi Y, Liu Y, Zhang Z, et al. Risk Prediction Models and Novel Prognostic Factors for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic and Comprehensive Review. Curr Pharm Des. 2023;29(25):1992–2008.
11. Doumouras BS, Lee DS, Levy WC, Alba AC. An Appraisal of Biomarker-Based Risk-Scoring Models in Chronic Heart Failure: Which One Is Best? Curr Heart Fail Rep. 2018;15(1):24–36.
12. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, et al. Risk prediction in patients with heart failure: A systematic review and analysis. JACC Heart Fail. 2014;2(5):440–6.
13. Alba AC, Agoritsas T, Jankowski M, Courvoisier D, Walter SD, Guyatt GH, et al. Risk prediction models for mortality in ambulatory patients with heart failure a systematic review. Circ Heart Fail. 2013;6(5):881–9.
14. Siddiqi TJ, Ahmed A, Greene SJ, Shahid I, Usman MS, Oshunbade A, et al. Performance of current risk stratification models for predicting mortality in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol [Internet]. 2022;29(15):2027–48. Available from: https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac148

15. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. Circulation. 1997;95(12):2660–7.
16. Zugck C, Krüger C, Kell R, Körber S, Schellberg D, Kübler W, et al. Risk stratification in middle-aged patients with congestive heart failure: Prospective comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and a simplified two-variable model. Eur J Heart Fail. 2001;3(5):577–85.
17. Koelling TM, Joseph S, Aaronson KD. Heart failure survival score continues to predict clinical outcomes in patients with heart failure receiving β-blockers. Journal of Heart and Lung Transplantation. 2004 Dec;23(12):1414–22.
18. Parikh MN, Lund LH, Goda A, Mancini D. Usefulness of Peak Exercise Oxygen Consumption and the Heart Failure Survival Score to Predict Survival in Patients >65 Years of Age With Heart Failure. American Journal of Cardiology. 2009 Apr 1;103(7):998–1002.
19. Gorodeski EZ, Chu EC, Chow CH, Levy WC, Hsich E, Starling RC. Application of the Seattle Heart Failure Model in ambulatory patients presented to an advanced heart failure therapeutics committee. Circ Heart Fail. 2010 Nov;3(6):706–14.
20. Goda A, Lund LH, Mancini DM. Comparison Across Races of Peak Oxygen Consumption and Heart Failure Survival Score for Selection for Cardiac Transplantation. American Journal of Cardiology. 2010 May 15;105(10):1439–44.
21. Freitas P, Aguiar C, Ferreira A, Tralhão A, Ventosa A, Mendes M. Comparative Analysis of Four Scores to Stratify Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. American Journal of Cardiology. 2017 Aug 1;120(3):443–9.
22. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: Prediction of survival in heart failure. Circulation. 2006 Mar;113(11):1424–33.
23. May HT, Horne BD, Levy WC, Kfoury AG, Rasmusson KD, Linker DT, et al. Validation of the Seattle Heart Failure Model in a Community-Based Heart Failure Population and Enhancement by Adding B-Type Natriuretic Peptide. American Journal of Cardiology. 2007 Aug 15;100(4):697–700.
24. Allen LA, Yager JE, Funk MJ, Levy WC, Tulsky JA, Bowers MT, et al. Discordance Between Patient-Predicted and Model-Predicted Life Expectancy Among Ambulatory Patients With Heart Failure [Internet]. Available from: www.jama.com
25. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou V V., Giamouzis G, Smith AL, Agha SA, Waheed S, et al. Utility of the Seattle Heart Failure Model in Patients With Advanced Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2009 Jan 27;53(4):334–42.
26. Giamouzis G, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou V V., Agha SA, Rashad MA, Laskar SR, et al. Incremental value of renal function in risk prediction with the Seattle Heart Failure Model. Am Heart J. 2009 Feb;157(2):299–305.
27. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Farrar DJ, Miller LW. Can the Seattle Heart Failure Model Be Used to Risk-stratify Heart Failure Patients for Potential Left Ventricular Assist Device Therapy? Journal of Heart and Lung Transplantation. 2009;28(3):231–6.
28. Goda A, Williams P, Mancini D, Lund LH. Selecting patients for heart transplantation: Comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and the Seattle Heart Failure Model (SHFM). Journal of Heart and Lung Transplantation. 2011 Nov;30(11):1236–43.

29. Perrotta L, Ricciardi G, Pieragnoli P, Chiostri M, Pontecorboli G, De Santo T, et al. Application of the seattle heart failure model in patients on cardiac resynchronization therapy. PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology. 2012 Jan;35(1):88–94.
30. Haga K, Murray S, Reid J, Ness A, O'Donnell M, Yellowlees D, et al. Identifying community based chronic heart failure patients in the last year of life: A comparison of the Gold Standards Framework Prognostic Indicator Guide and the Seattle Heart Failure Model. Heart. 2012 Apr;98(7):579–83.
31. Rich JD, Burns J, Freed BH, Maurer MS, Burkhoff D, Shah SJ. Meta-analysis global group in chronic (MAGGIC) heart failure risk score: Validation of a simple tool for the prediction of morbidity and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Heart Assoc. 2018 Oct 1;7(20).
32. Canepa M, Fonseca C, Chioncel O, Laroche C, Crespo-Leiro M, Coats A, et al. Performance of Prognostic Risk Scores in Chronic Heart Failure Patients Enrolled in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. JACC Heart Fail. 2018 Jun 1;6(6):452–62.
33. Alba AC, Walter SD, Guyatt GH, Levy WC, Fang J, Ross HJ, et al. Predicting Survival in Patients With Heart Failure With an Implantable Cardioverter Defibrillator: The Heart Failure Meta-Score. J Card Fail. 2018 Nov 1;24(11):735–45.
34. Frankenstein L, Goode K, Ingle L, Remppis A, Schellberg D, Nelles M, et al. Derivation and validation of a simple clinical risk-model in heart failure based on 6 minute walk test performance and NT-proBNP status - Do we need specificity for sex and beta-blockers? Int J Cardiol. 2011 Feb 17;147(1):74–8.
35. Bilchick KC, Stukenborg GJ, Kamath S, Cheng A. Prediction of mortality in clinical practice for medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol. 2012 Oct 23;60(17):1647–55.
36. Corrà U, Agostoni P, Giordano A, Cattadori G, Battaia E, La Gioia R, et al. The metabolic exercise test data combined with Cardiac and Kidney Indexes (MECKI) score and prognosis in heart failure. A validation study. Int J Cardiol. 2016 Jan 15;203:1067–72.
37. Kouwert IJM, Bakker EA, Cramer MJ, Snoek JA, Eijsvogels TMH. Comparison of MAGGIC and MECKI risk scores to predict mortality after cardiac rehabilitation among Dutch heart failure patients. Eur J Prev Cardiol. 2020 Dec 1;27(19):2126–30.
38. Oh C, Chang HJ, Sung JM, Kim JY, Yang W, Shim J, et al. Prognostic estimation of advanced heart failure with low left ventricular ejection fraction and wide QRS interval. Korean Circ J. 2012;42(10):659–67.
39. Kramer DB, Friedman PA, Kallinen LM, Morrison T Ben, Crusan DJ, Hodge DO, et al. Development and validation of a risk score to predict early mortality in recipients of implantable cardioverter-defibrillators. Heart Rhythm. 2012 Jan;9(1):42–6.
40. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, Rasmussen LH, Larsen TB, Lip GYH. Assessment of the CHA2DS2-VASc score in predicting ischemic stroke, thromboembolism, and death in patients with heart failure with and without atrial fibrillation. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2015 Sep 8;314(10):E1–9.
41. Yoshihisa A, Watanabe S, Kanno Y, Takiguchi M, Sato A, Yokokawa T, et al. The CHA2DS2-VASc score as a predictor of high mortality in hospitalized heart failure patients. ESC Heart Fail. 2016 Dec 1;3(4):261–9.

42. Hu WS, Lin CL. Prediction of acute coronary syndrome, ischemic stroke, and mortality in patients with heart failure: a comparison of CHA2DS2-VASc and AHEAD scores. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. 2019 Aug 15;55(2):225–31.
43. Michaels A, Aurora L, Peterson E, Liu B, Pinto YM, Sabbah HN, et al. Risk Prediction in Transition: MAGGIC Score Performance at Discharge and Incremental Utility of Natriuretic Peptides. J Card Fail. 2020 Jan 1;26(1):52–60.
44. Adler ED, Voors AA, Klein L, Macheret F, Braun OO, Urey MA, et al. Improving risk prediction in heart failure using machine learning. Eur J Heart Fail. 2020 Jan 1;22(1):139–47.
45. Suzuki S, Yoshihisa A, Sato Y, Kanno Y, Watanabe S, Abe S, et al. Clinical significance of get with the guidelines-heart failure risk score in patients with chronic heart failure after hospitalization. J Am Heart Assoc. 2018 Sep 1;7(17).
46. Kearney MT, Nolan J, Lee AJ, Brooksby PW, Prescott R, Shah AM, et al. A prognostic index to predict long-term mortality in patients with mild to moderate chronic heart failure stabilised on angiotensin converting enzyme inhibitors. Eur J Heart Fail. 2003;5(4):489–97.
47. Rickli H, Kiowski W, Brehm M, Weilenmann D, Schalcher C, Bernheim A, et al. Combining low-intensity and maximal exercise test results improves prognostic prediction in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003;42(1):116–22.
48. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ V, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2006;27(1):65–75.
49. Wedel H, McMurray JJ V, Lindberg M, Wikstrand J, Cleland JGF, Cornel JH, et al. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): Incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. Eur J Heart Fail. 2009;11(3):281–91.
50. Leyva F, Foley PWX, Stegemann B, Ward JA, Ng LL, Frenneaux MP, et al. Development and validation of a clinical index to predict survival after cardiac resynchronisation therapy. Heart. 2009;95(19):1619–25.
51. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, et al. The MUSIC Risk score: A simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2009;30(9):1088–96.
52. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, McKelvie R, McMurray J, Ptaszynska A, et al. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2011;4(1):27–35.
53. Subramanian D, Subramanian V, Deswal A, Mann DL. New predictive models of heart failure mortality using time-series measurements and ensemble models. Circ Heart Fail. 2011;4(4):456–62.
54. O CM, Whellan DJ, Wojdyla D, Leifer E, Clare RM, Ellis SJ, et al. Factors Related to Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure With Systolic Dysfunction The HF-ACTION Predictive Risk Score Model. 2011; Available from: http://www.clinicaltrials.gov.
55. Herrmann R, Sandek A, Von Haehling S, Doehner W, Schmidt HB, Anker SD, et al. Risk stratification in patients with chronic heart failure based on metabolic-immunological, functional and haemodynamic parameters. Int J Cardiol. 2012;156(1):62–8.

56. Scrutinio D, Passantino A, Catanzaro R, Guida P. Clinical utility of different estimates of renal function for predicting mortality in chronic heart failure. Int J Cardiol. 2012;157(1):24–30.
57. Thorvaldsen T, Claggett BL, Shah A, Cheng S, Agarwal SK, Wruck LM, et al. Predicting Risk in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The Atherosclerosis Risk in Communities Study Heart Failure Community Surveillance. Circ Heart Fail. 2017;10(12).
58. Kanagala P, Arnold JR, Khan JN, Singh A, Gulsin GS, Squire IB, et al. Plasma P-selectin is a predictor of mortality in heart failure with preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 2021;8(3):2328–33.
59. Sueta D, Yamamoto E, Nishihara T, Tokitsu T, Fujisue K, Oike F, et al. H2FPEF Score as a Prognostic Value in HFpEF Patients. Am J Hypertens. 2019 Oct 16;32(11):1082–90.
60. Coiro S, Huttin O, Kobayashi M, Lamiral Z, Simonovic D, Zannad F, et al. Validation of the MEDIA echo score for the prognosis of heart failure with preserved ejection fraction. Vol. 28, Heart Failure Reviews. Springer; 2023. p. 453–64.
61. Sun Y, Wang N, Li X, Zhang Y, Yang J, Tse G, et al. Predictive value of H2FPEF score in patients with heart failure with preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 2021;8(2):1244–52.
62. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Tay WT, Claggett BL, Abe R, et al. The 3A3B score: The simple risk score for heart failure with preserved ejection fraction - A report from the CHART-2 Study. Int J Cardiol. 2019;284:42–9.
63. Nishi I, Seo Y, Hamada-Harimura Y, Yamamoto M, Ishizu T, Sugano A, et al. Geriatric nutritional risk index predicts all-cause deaths in heart failure with preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 2019;6(2):396–405.
64. Komorita T, Yamamoto E, Sueta D, Tokitsu T, Fujisue K, Usuku H, et al. The controlling nutritional status score predicts outcomes of cardiovascular events in patients with heart failure with preserved ejection fraction. IJC Heart and Vasculature. 2020;29.
65. Bolat I, Biteker M. Modified Glasgow Prognostic Score is a novel predictor of clinical outcome in heart failure with preserved ejection fraction. Scandinavian Cardiovascular Journal. 2020;54(3):174–8.
66. Adabag S, Langsetmo L. Sudden cardiac death risk prediction in heart failure with preserved ejection fraction. Heart Rhythm. 2020;17(3):358–64.
67. Adabag S, Rector TS, Anand IS, McMurray JJ, Zile M, Komajda M, et al. A prediction model for sudden cardiac death in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2014;16(11):1175–82.
68. Ghafoor A, Pedersen R, Zlochiver V, Peterson M, Sulemanjee N, Thohan V, et al. Novel Risk Stratification Score For Hfpef And Afib: HAD-AFIB. J Card Fail. 2020 Oct;26(10):S40.
69. Pugliese NR, De Biase N, Gargani L, Mazzola M, Conte L, Fabiani I, et al. Predicting the transition to and progression of heart failure with preserved ejection fraction: A weighted risk score using bio-humoural, cardiopulmonary, and echocardiographic stress testing. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(15):1650–61.
70. Huttin O, Fraser AG, Lund LH, Donal E, Linde C, Kobayashi M, et al. Risk stratification with echocardiographic biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction: the media echo score. ESC Heart Fail. 2021;8(3):1827–39.

71. Sun Y, Si J, Li J, Dai M, King E, Zhang X, et al. Predictive Value of HFA-PEFF Score in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Front Cardiovasc Med. 2021;8.
72. Egashira K, Sueta D, Komorita T, Yamamoto E, Usuku H, Tokitsu T, et al. HFA-PEFF scores: prognostic value in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. Korean Journal of Internal Medicine. 2022;37(1):96–108.
73. Garg P, Lewis RA, Johns CS, Swift AJ, Capener D, Rajaram S, et al. Cardiovascular magnetic resonance predicts all-cause mortality in pulmonary hypertension associated with heart failure with preserved ejection fraction. International Journal of Cardiovascular Imaging. 2021;37(10):3019–25.
74. Zhu W, Cao Y, Ye M, Huang H, Wu Y, Ma J, et al. Essen Stroke Risk Score Predicts Clinical Outcomes in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction: Evidence from the TOPCAT trial. Thromb Haemost. 2023;123(1):85–96.
75. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Vol. 145, Circulation. 2022. 895–1032 p.
76. Smeets M, Vaes B, Aertgeerts B, Raat W, Penders J, Vercammen J, et al. Impact of an extended audit on identifying heart failure patients in general practice: baseline results of the OSCAR-HF pilot study. ESC Heart Fail. 2020 Dec 1;7(6):3950–61.
77. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction 5-Year Outcomes. 2017.
78. M. R. Cowie, A. Mebazaa, J. M. Ambrosy, et al. "Practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations in heart failure," European Journal of Heart Failure, 2021;23(9):1443–1460. https://doi.org/10.1002/ejhf.2273
79. Belgian Working Group on Heart Failure (BWGHF). Multidisciplinair zorgpad hartfalen [Internet]. Brussels: BWGHF; 2024 [cited 2025 Apr 20]. Available from: https://heartfailurepathway.com/nl/home-2/

Appendix 1

databank	# resultaten
PubMed	102
Cochrane	44

PubMed

("risk prediction models" OR "risk models" OR "prediction models" OR "prognostic models") AND ("heart failure" OR "congestive heart failure" OR "cardiac insufficiency")

- filter: datum (vanaf 2010), studiedesign (clinical trial, meta-analyse, RCT, systematic review)
- datum: 14/07/2024

Cochrane Library

"risk prediction models" AND "heart failure"

- filter: datum (vanaf 2010), studiedesign (clinical trial, meta-analyse, RCT, systematic review)
- datum 25/07/2024