

Cardiomyopathie

- oorzaken, diagnostiek en behandeling -



Lennie van Osch-Gevers,

Met dank aan Michiel Dalinghaus

Kindercardiologie ErasmusMC Sophia

Cardiomyopathie

- hartfalen -



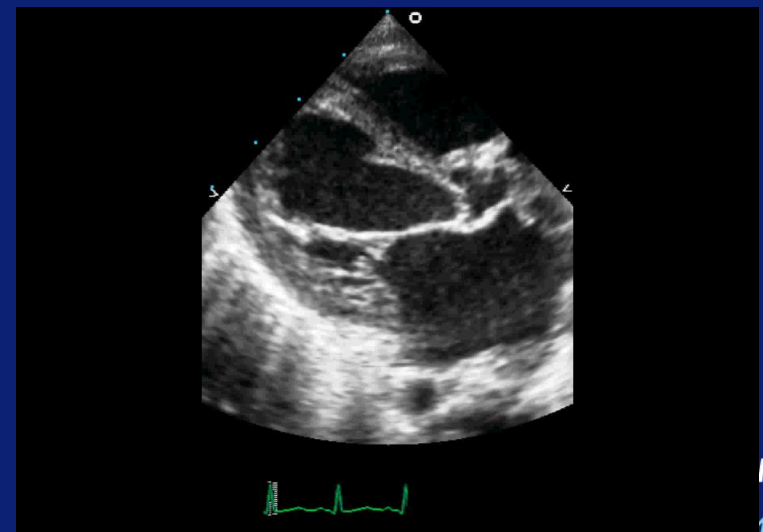
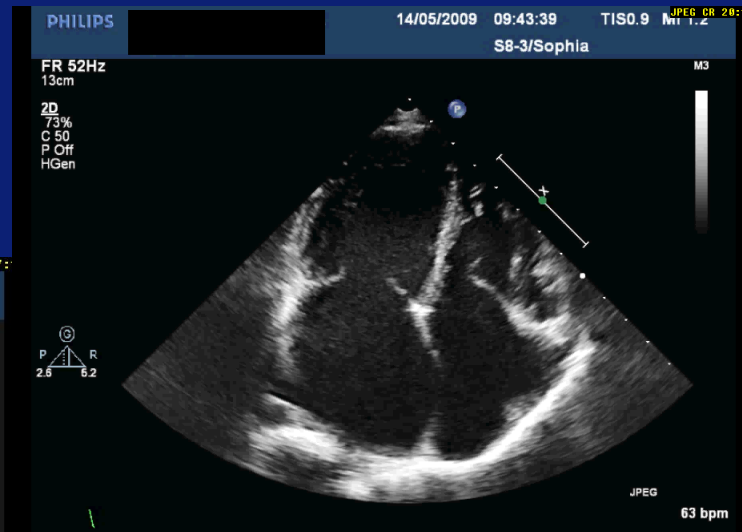
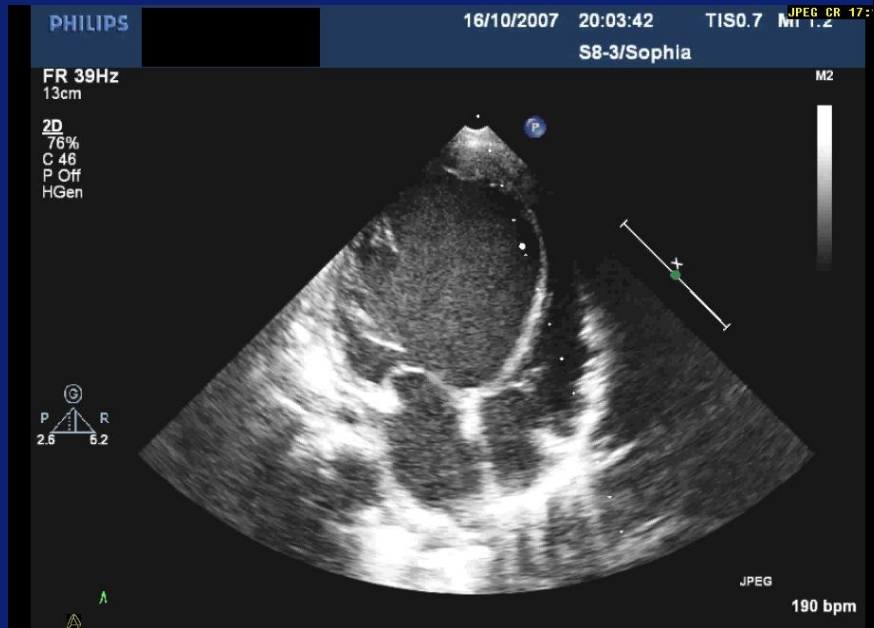
Hartfalen tgv CMP - Oorzaken en diagnostiek

- Incidentie CMP
- Classificatie CMP van verleden – heden
- Bevindingen en observaties
- Diagnostiek
- Behandeling incl HTx
- Conclusie

Incidentie CMP

- PCMR 2010: 1.1 / 100.000 CMP
 - 55% dCMP / 30 % HCMP
- 0.6-0.9 / 100.000 ernstige gedilateerde CMP
 - 30% na 1 jaar overleden of HTX
 - 50% na 5 jaar overleden of HTX

Wat is nu eigenlijk een CMP ?



MC
fung

CMP – oorzaken historisch overzicht

- 1995 WHO:
hartspierziekten met cardiale dysfunctie

Nadrukkelijk ook inclusief nieuwe ziektebeelden:

- ARVD
- Restrictieve CMP

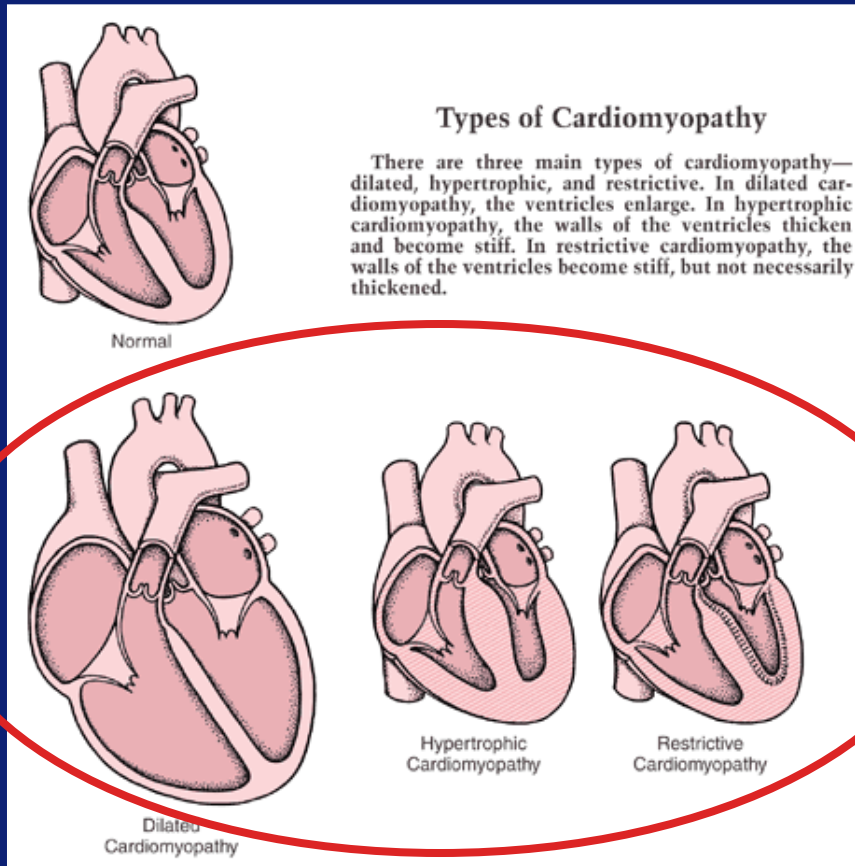
Classificatie CMP

- Extreem moeilijk ...
- Grote hoeveelheid classificaties gepresenteerd
 - Gebaseerd op

Anatomie / fysiologie / ontstaanswijze / histopathologie / symptomen /

- Allen tekortkomingen.. !

Classificatie CMP hypertroof – gedilateerd – restrictief !



Classificatie CMP hypertroof – gedilateerd – restrictief

- Mix anatomie en fysiologie
- Zelfde ziekte kan in 2 categorieen vallen ...
- Gaat voorbij aan heterogene van expressie ...
Bv HCMP zijn restrictief bij sommige individuen
- Gaat voorbij aan ontwikkeling van ziekte (is geen statisch beeld !) ...
Bv Infiltratieve CMP met hyperdynamie functie zonder dilatatie
ontaardt in gedilateerde vorm met systolische dysfunctie

Classificatie AHA 2006 – definitie CMP

- Heterogene groep myocardziekten
- Geassocieerd met mechanische en/of elektrische dysfunctie
- Met gebruikelijk (maar niet obligaat) dilatatie of hypertrofie
- Door een verscheidenheid aan oorzaken, frequent genetisch

CMP is :

- Ofwel beperkt tot het hart alleen
- Ofwel onderdeel van een gegeneraliseerde systemische ziekte

Classificatie AHA 2006 – primaire CMP

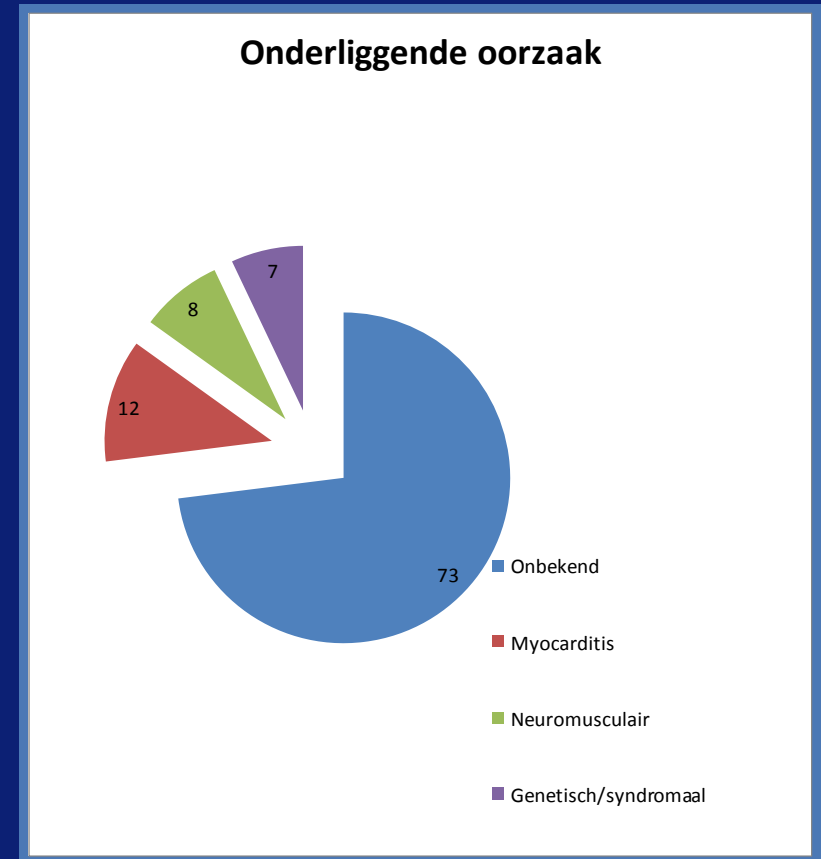
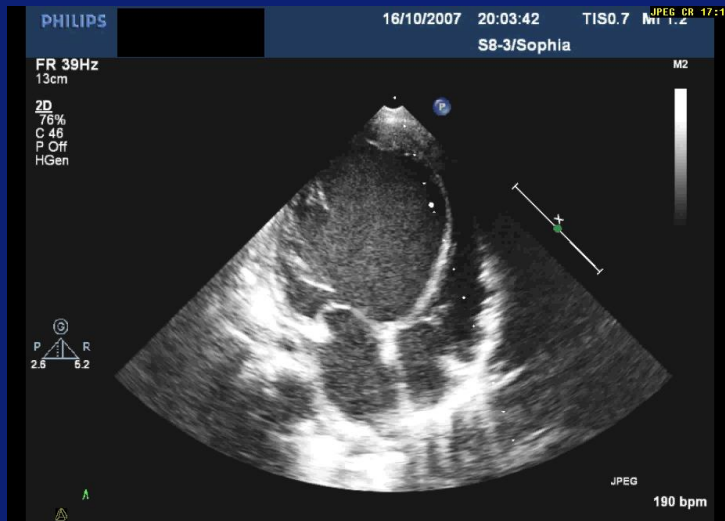
- Genetic
 - HCMP / ARVD / LVNC / Mitochondriële myopathie / Ion kanaal ziekte / Glycogeenstapeling / Geleidingsziekte

- Acquired
 - Inflammatoir / Peripartum / TachyCMP / insuline afh maternale DM

Classificatie AHA 2006 – secundaire CMP

- Infiltratief
- Stapeling
- Toxisch
- Endomyocardiaal
- Inflammatoir granulomateus
- Endocrien
- Cardiofaciaal
- Neuromusculair
- Voedingsdeficiëntie
- Consequentie maligniteitbehandeling

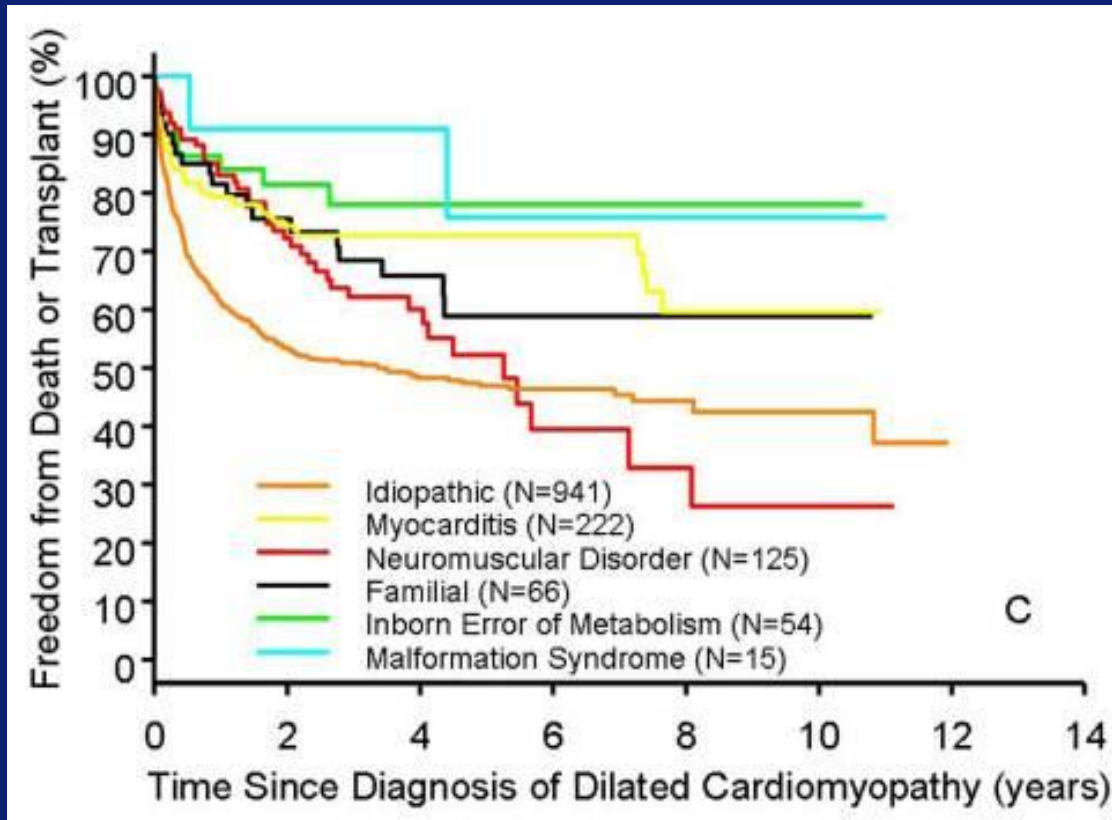
Pragmatisch: oorzaken dCMP



Cave CHD: ALCAPA

!

Pragmatisch: oorzaken dCMP met uitkomsten



Hartfalen →
HTX traject !!

Klachten/verschijnselen dCMP

- Gewichtsverlies
- Moe
- Kortademig/benauwd
- Hoesten
- Dystrofie
- Voussure
- Cardiomegalie
- Tachypneu/tachycardie
- Verlengd expirium/crepities
- Galopritme/souffle
- Hepatomegalie



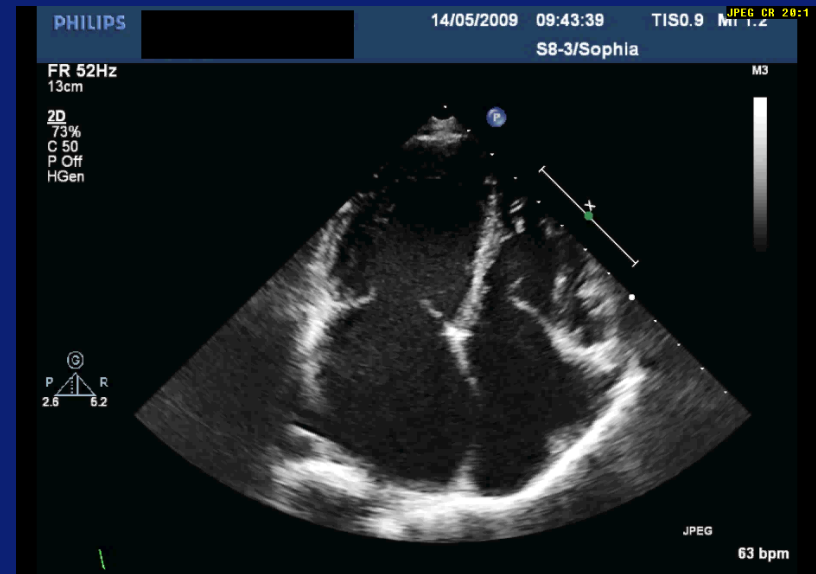
Verpleegkundige metingen dCMP

- Gewicht
- Energie/welbevinden
- Hoesten
- Misselijkheid/braken
- Vorm borstkast
- Cardiomegalie
- Ademfrequentie/ademarbeid
- Piepen
- Hartfrequentie
- RR
- Vochtbalansen



Pragmatisch: oorzaken restrictieve CMP en uitkomsten

- Incidentie: sporadisch, 5% van studie CMP n=260
- Oorzaken:
 - Idiopatisch
 - HCMP sporadisch
 - Secundair aan systeemziekten
 - Overig



Pragmatisch: uitkomsten restrictieve CMP

- Uitkomsten:
 - Snelle progressie
 - 2 jrs overleving 50% !!
 - Thrombo embolische events 40 %
 - Pulmonale hypertensie frequent en vaak snel progressief
 - Acute dood !

- Kleine studies !

Klachten/verschijnselen restrictieve CMP

- Moe
- Inspanningsintolerantie
- Normaal postuur
- Tachypneu soms mild
- Tachycardie
- Soms geruis



Verpleegkundige metingen restrictieve CMP

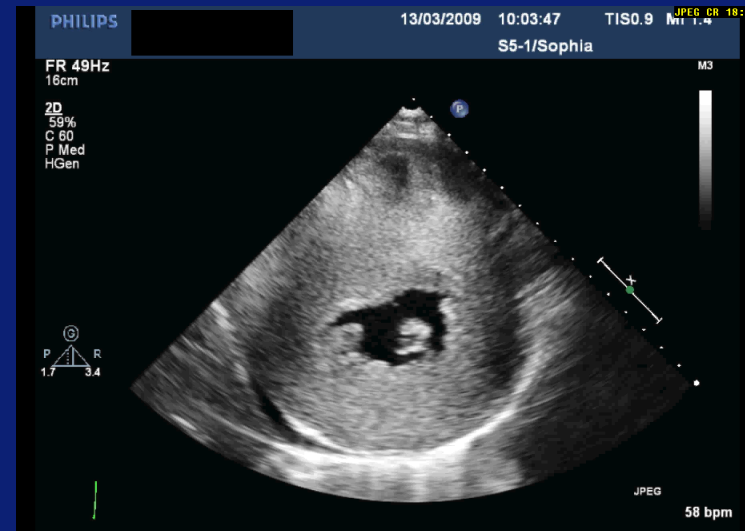
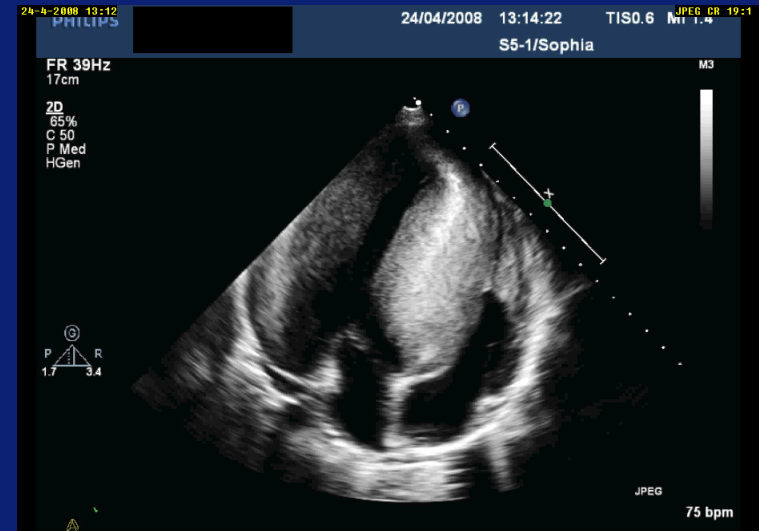
- Energie/welbevinden



- Gewicht
- Ademfrequentie / ademarbeid
- Hartfrequentie
- RR
- Vochtbalans

Pragmatisch: oorzaken HCMP

- Idiopatisch (75%)
- Neuromusculair (9%)
- Metabool (9%)
- Overig (8%)



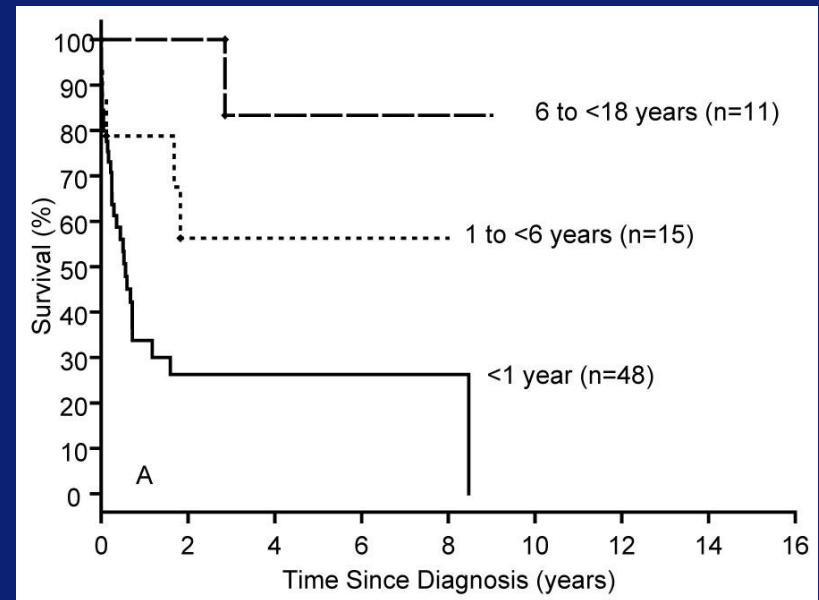
Pragmatisch: oorzaken HCMP en uitkomsten

- Idiopatisch (75%)
- Neuromusculair (9%)
- Metabool (9%)
- Overig (8%)

← beste overleving

← slechtste overleving

NB geen presentatie met hartfalen!



Klachten/verschijnselen HCMP

- Familiaire belasting
- Acute dood in familie soms
- Vaak geen klachten
- Weinig afwijkingen
- Normaal postuur
- Rustige ademhaling en hartactie
- Soms geruis tgv uitstroom obstructie uit LV



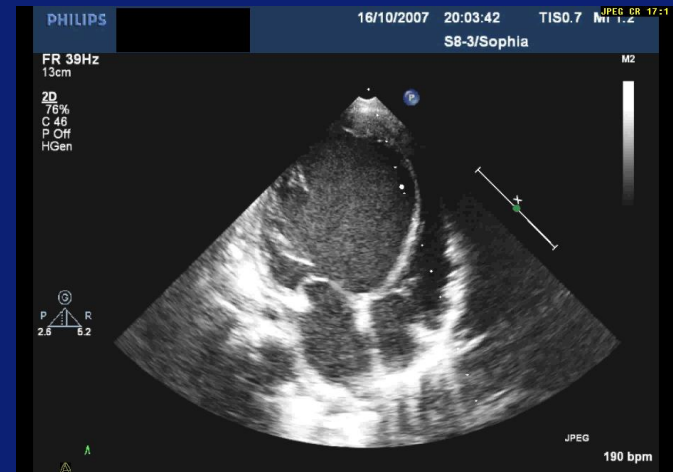
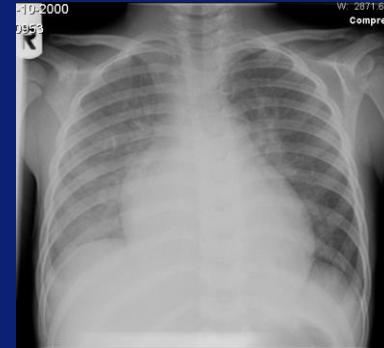
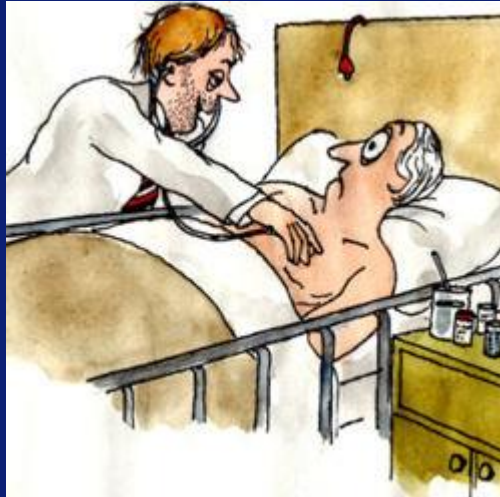
Verpleegkundige metingen HCMP

- Vraag naar familiale belasting/angst
- Duizeligheid bij inspanning
- Ritmestoornissen
- Hartfrequentie
- RR
- Vaak geen klachten !

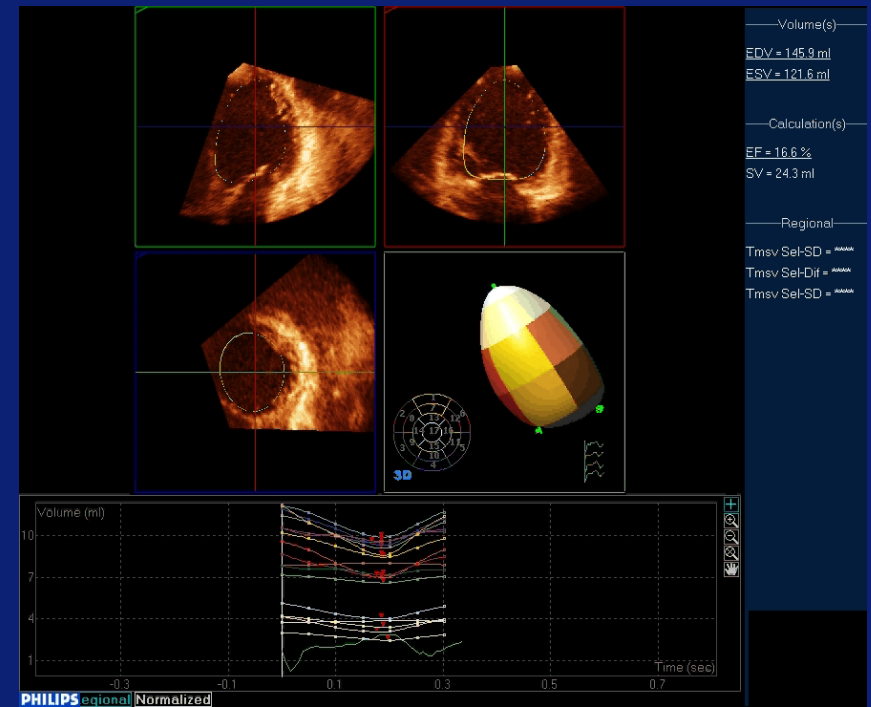
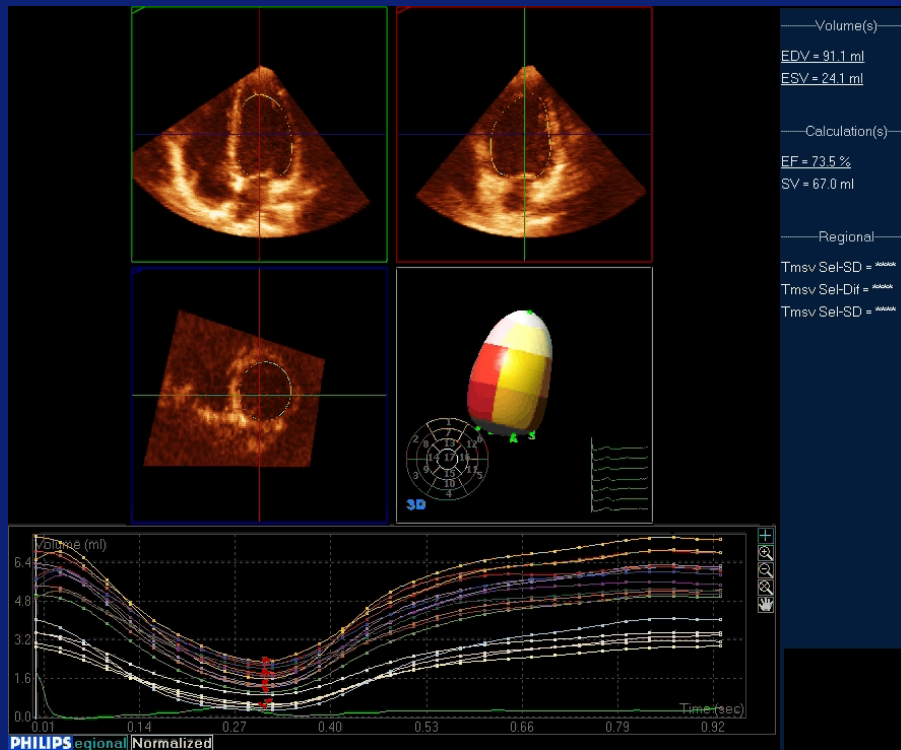


Diagnostiek

Bla bla bla



Diagnostiek



Diagnostiek

- MRI:

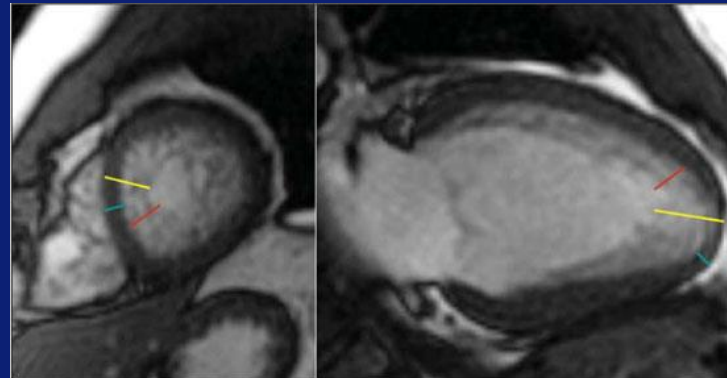
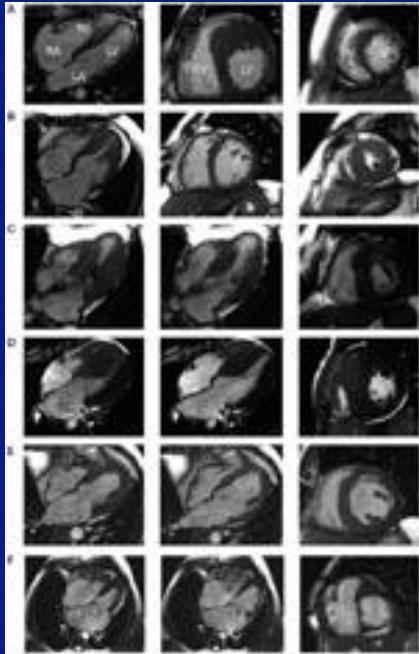
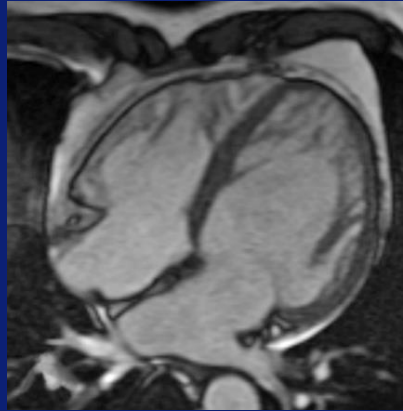
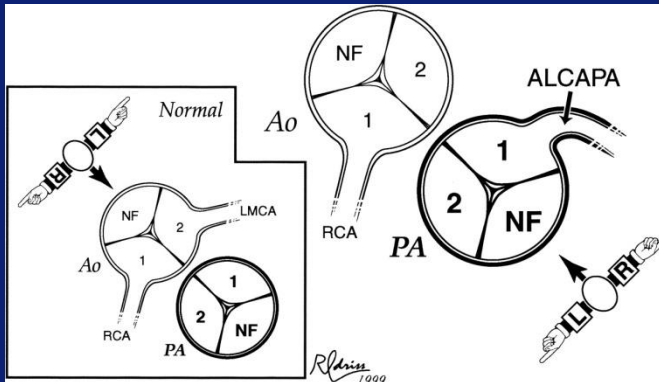
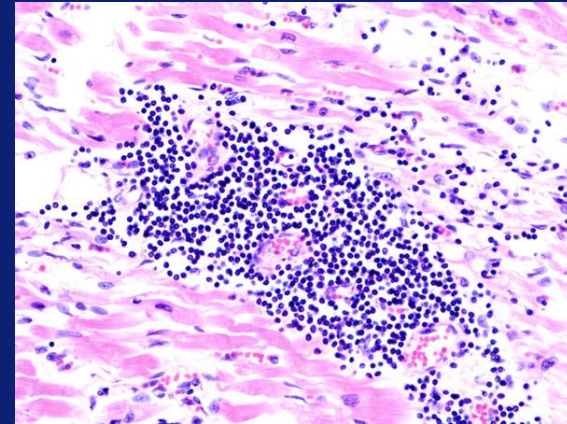


Figure 3. Images acquisition with ECG-gating, in cine Fiesta sequence (SSFP), at end-diastole, in apical short-axis and LV long axis planes. Note the whole wall thickness (yellow tracing), the increase in subendocardial LV trabeculation in medial apical, anterior and inferior segments. The maximum diastolic myocardial ratio of non-compacted (red tracing) to compacted (green tracing) thickness was 4 (mean ratio = 2.4).

Diagnostiek

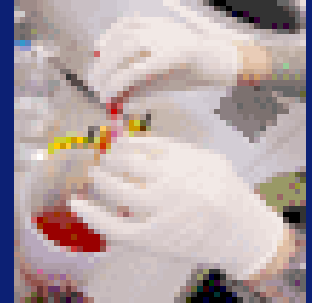
HC:



Annals of Thoracic Surg 2000

Diagnostiek

- Bloed:
 - Hematologie
 - Chemie
 - Auto immuun antistoffen
 - Endocrinologie
 - Vitaminen / mineralen / thiaminen...
 - Virologie / serologie
 - Genetica
 - Metabool: lact/pyr, (acyl)carnitine, orgaanzuren/aminozuren ...
- Urine metabool / faeces / keel / neus
- Biopt spier ! Morfologie / histochemie
- EMG
- Biopt hart ? Morfologie/histochemie/virologie



Conclusie

- Ernstig hartfalen vaak obv dCMP, maar cave restrictieve CMP !
- dCMP geen goede prognose, grootste aandeel in HTX indicaties
- Onderliggende oorzaak CMP kan bijdragen aan voorspellen prognose
- Goede samenwerking cardio/metabole/neurologie/genetica nodig !

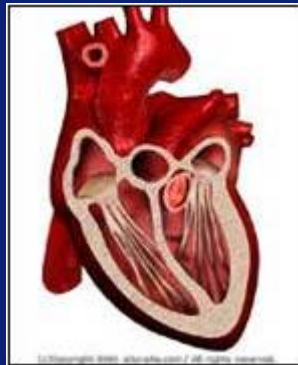
En na de aandacht voor oorzaken en diagnostiek..

- Inschatting ernst
- Medicamenteuze behandeling

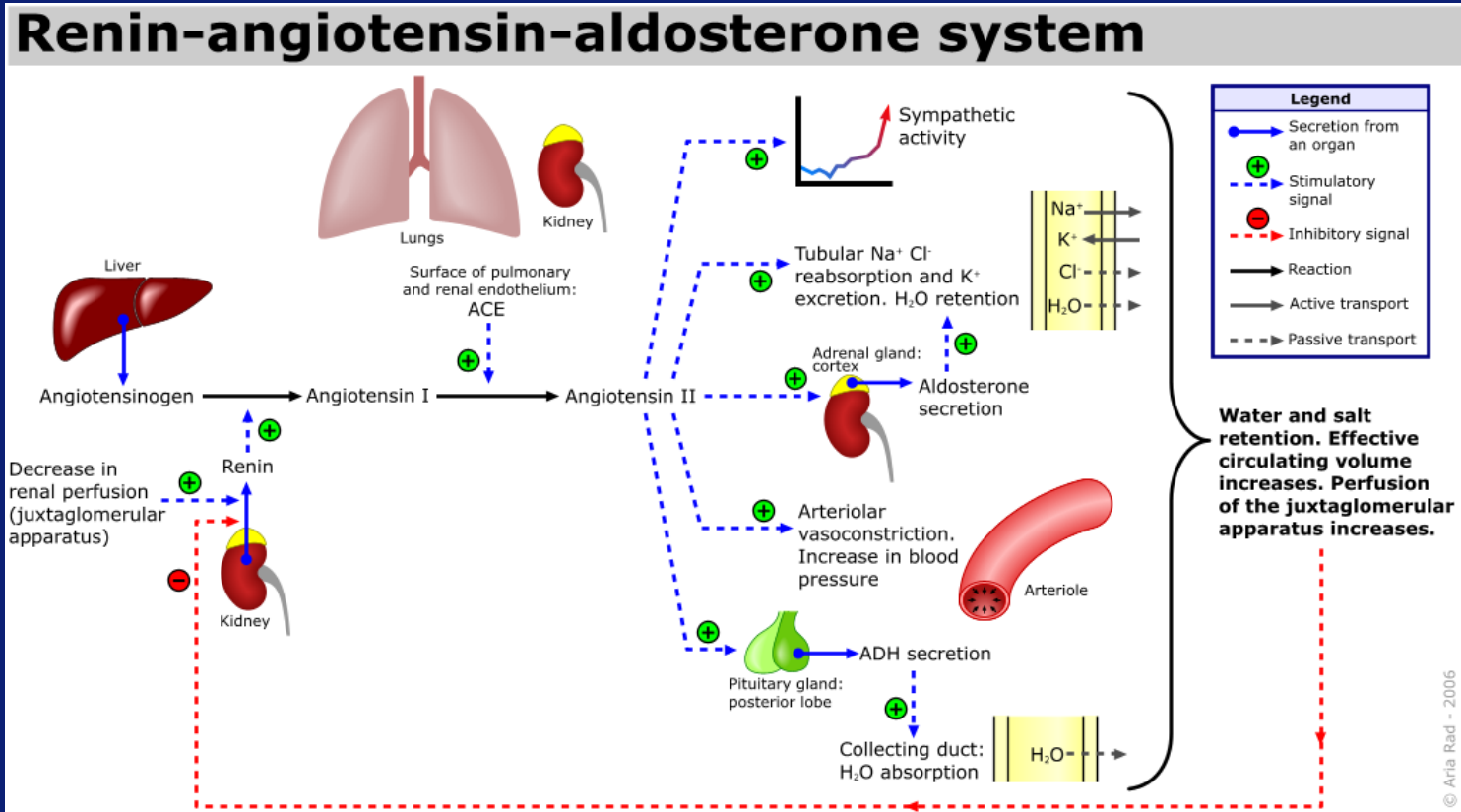


Gedilateerde cardiomyopathie

- behandeling hartfalen -



Decompensatio cordis en activatie van het adrenerge systeem en het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)



Hoeksteen van behandeling ESC guidelines 2012

- Vochtbeperking
- Na beperking
- Voldoende calorieën

WAAROM ??

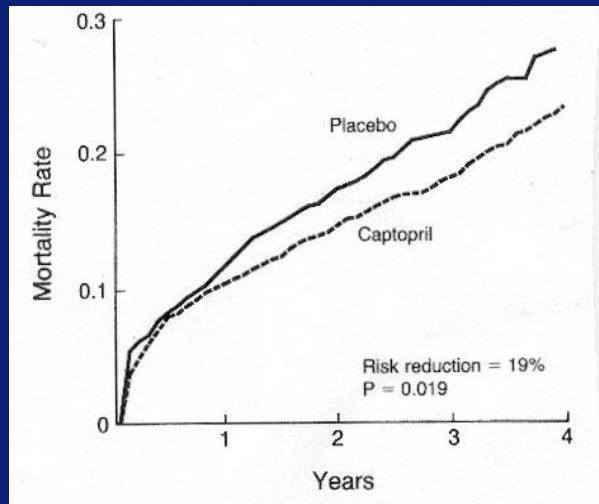
- Diuretica en spironolacton
- ACE remming
- B blokkers
- Digoxine
- Antistolling

HOE ??

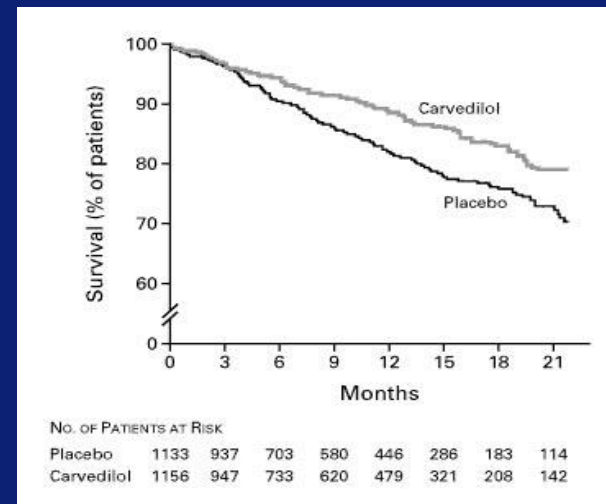
WANNEER ??

Behandeling van hartfalen bij volwassenen: blokkering sympathische stimulatie en RAAS

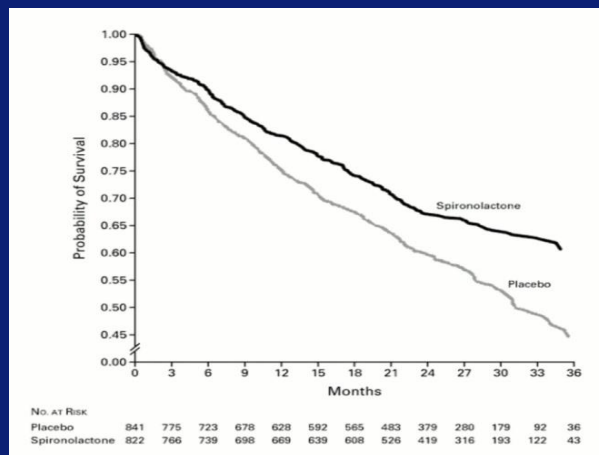
ACE remming gunstig



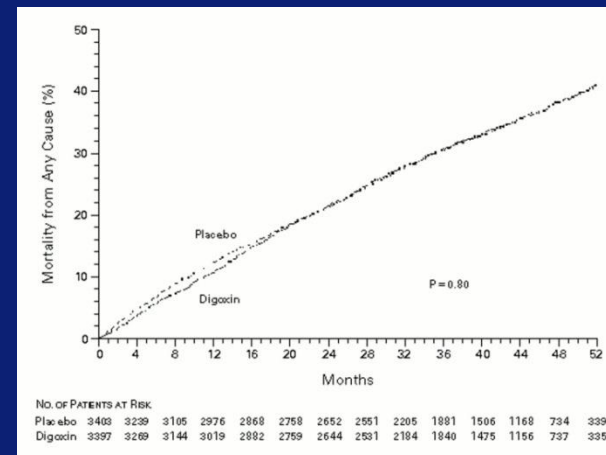
β -blockers gunstig



spironolactone gunstig

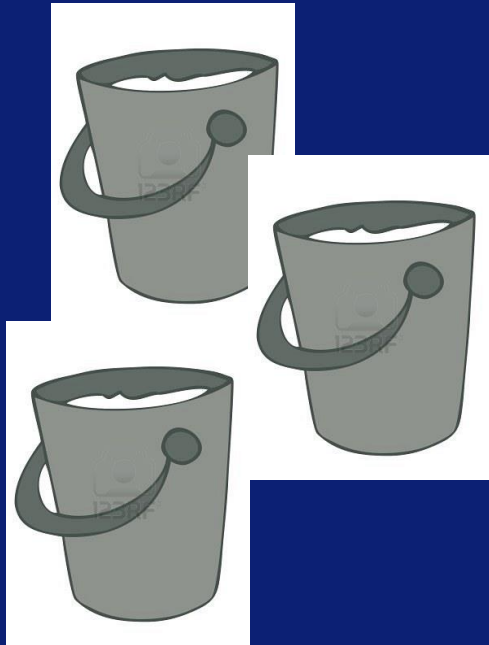


digoxine indifferent



Werkingsmechanisme diuretica

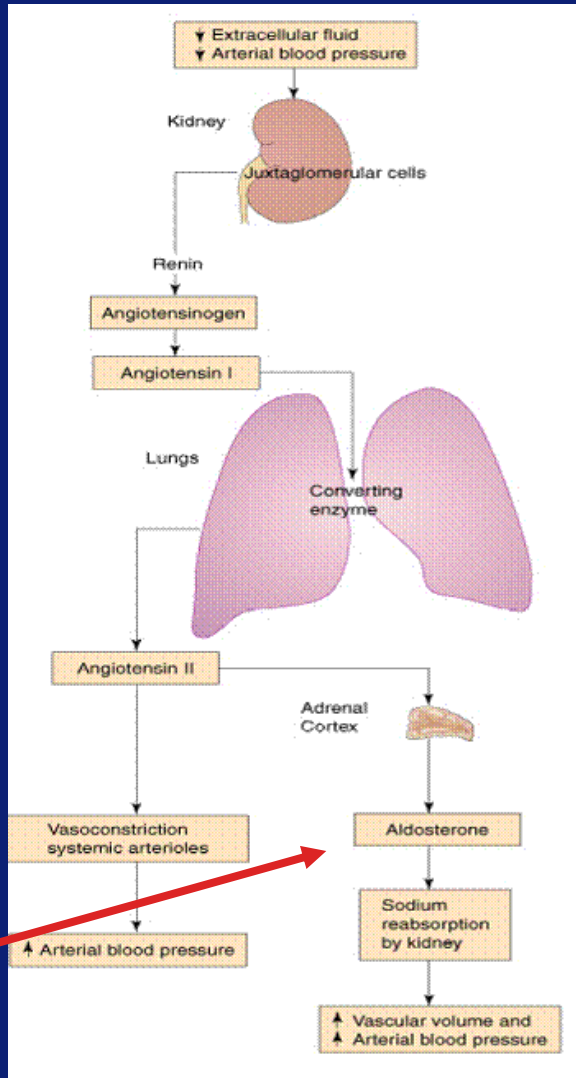
- Verklein de waterzak !!



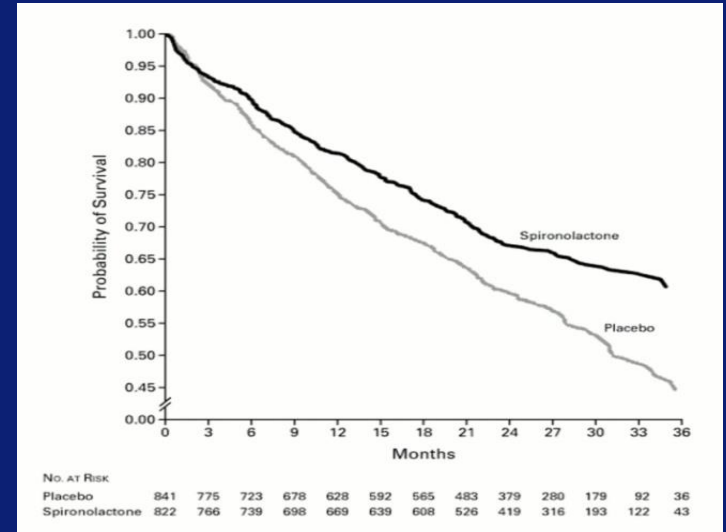
Werkingsmechanisme diuretica

- Reguleren/behandelen vochtstatus
- Neurohormonale as
- Geen grote randomized trials tav morbiditeit/mortaliteit

Werkingsmechanisme spironolacton



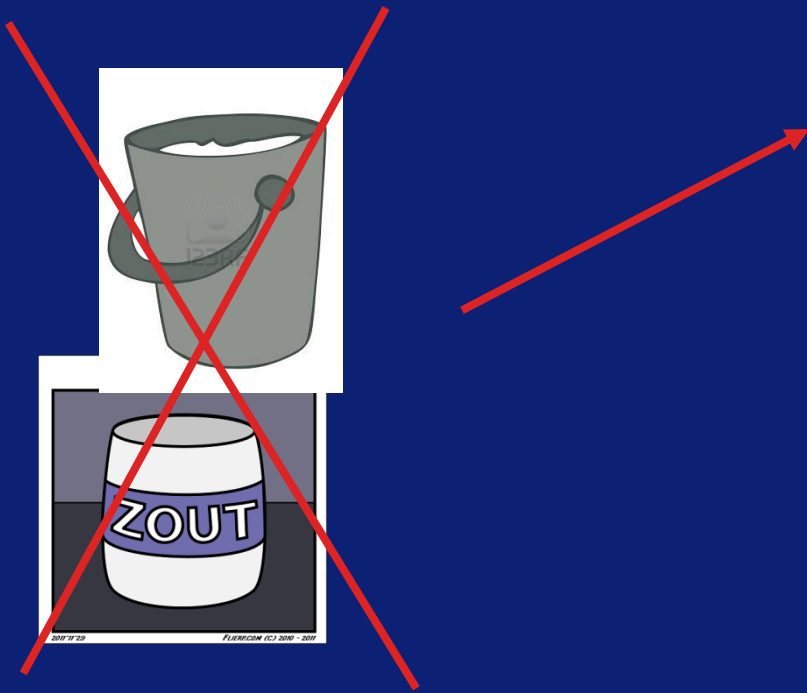
aldosteron
remming



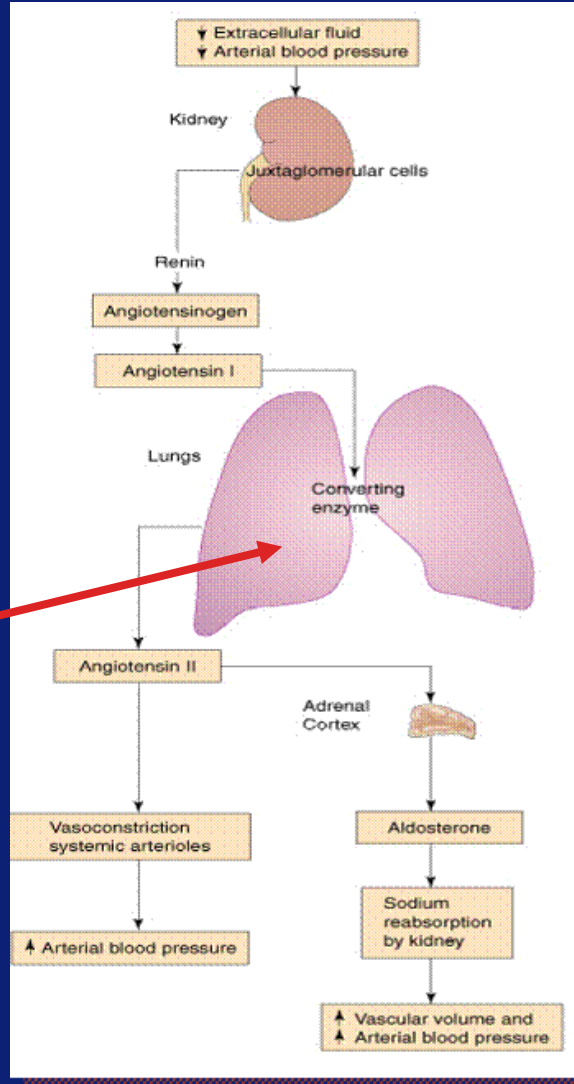
RALES trial, Pitt 1999 en 2003

Werkingsmechanisme ACE remming

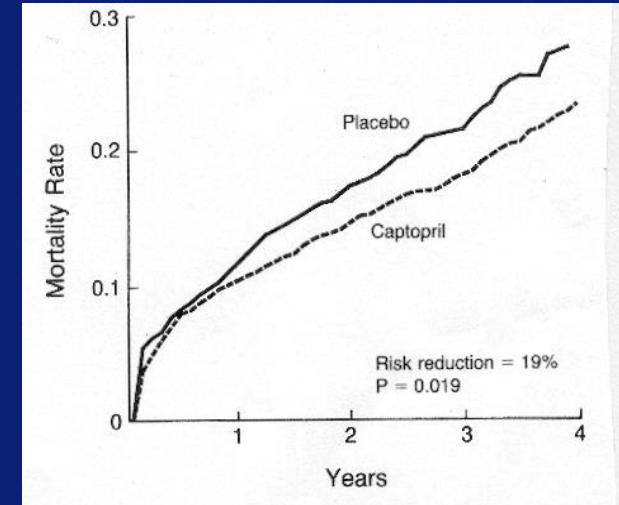
Vermijd water en zout retentie !



Werkingsmechanisme ACE remming



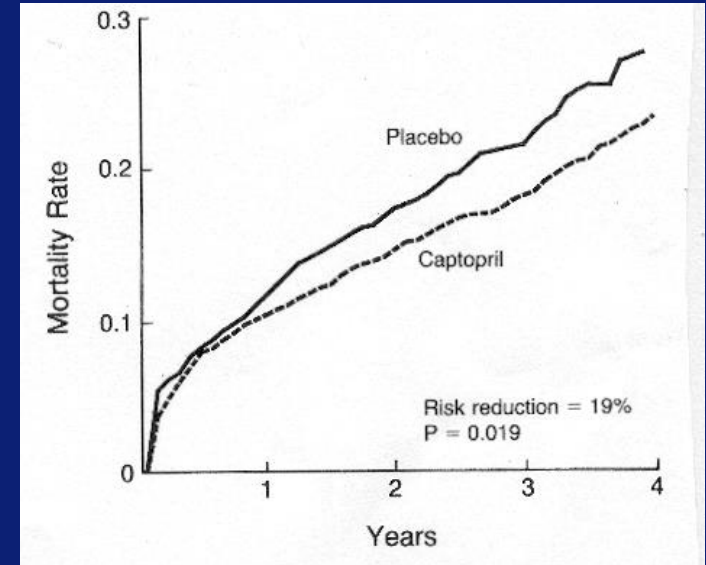
ACE remming



Landmark CONSENSUS study, 1987

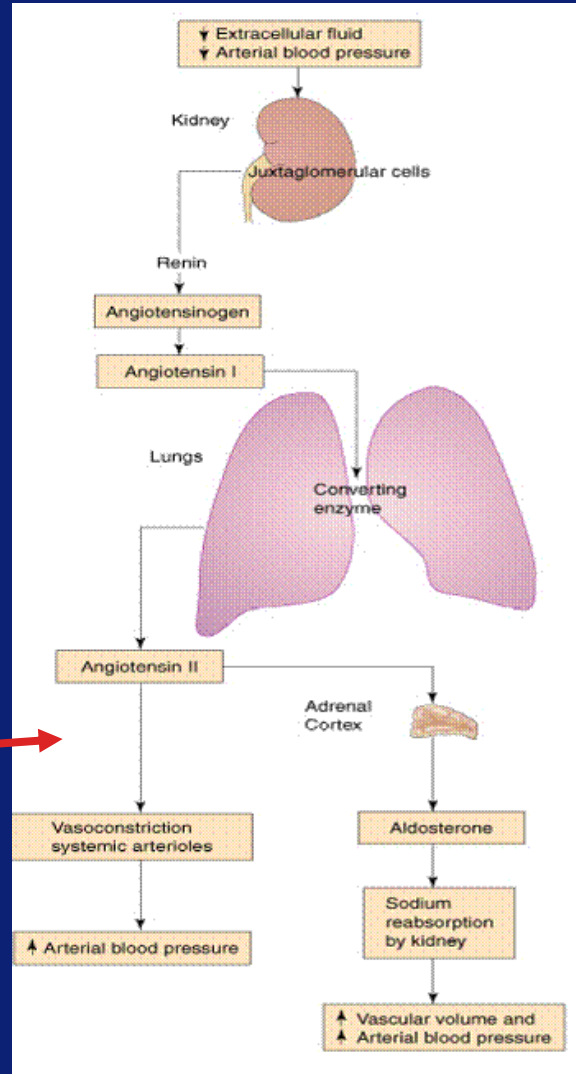
Werkingsmechanisme ACE remming

- Landmark CONSENSUS studie volw:
 - Mortaliteit van 52% nr 36% bij 12 mnd fu
 - Afname mortaliteit
 - Verbetering endotheel functie
 - Remming progressie symptomen hartfalen
- Lage dosis starten en verder langzaam ophogen, onder controle RR en nierfunctie



Werkingsmechanisme Angiotensine receptor blokker

Angiotensine
receptor blokker



Werkingsmechanisme β -blokkers

- Limit de speed !



Werkingsmechanisme β -blokkers ? ?

- Hartfrequentie en Cardiac output... ↓
- Nierdoorbloeding ↓
- Na retentie ↑

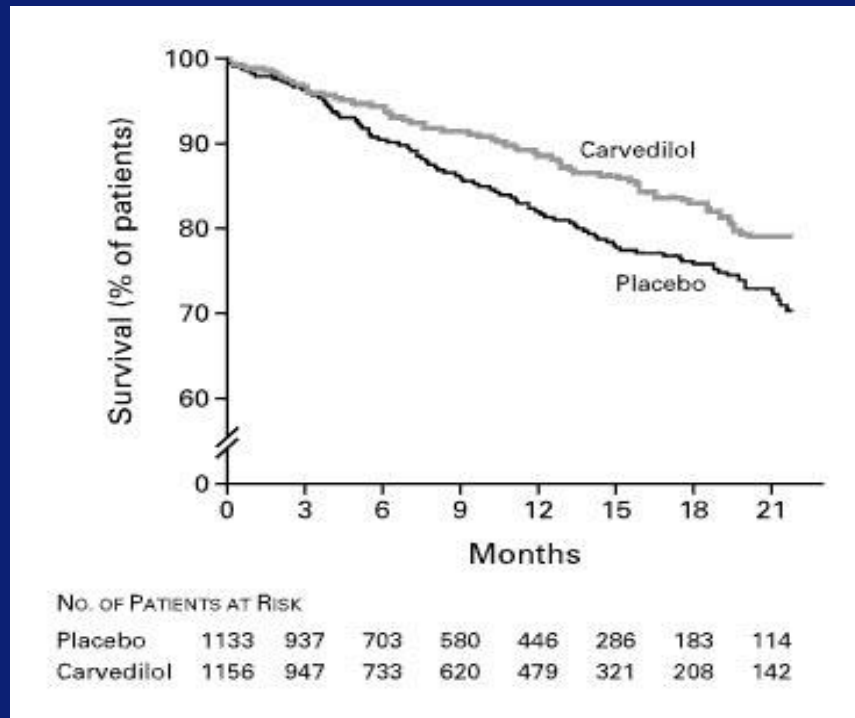
————→ Hartfalen ↑

Werkingsmechanisme β -blokkers

- Hartfrequentie ↓ , diastole ↑ → betere relaxatie,
→ verbetering diastolische functie
- Continue hoge catecholaminenspiegels leiden tot reductie en desensibilisatie van B1 receptoren..
- B blokkers leiden tot toename en upregulatie van B receptoren
→ inotropische gevoeligheid ↑
→ Contractiliteit ↑

Overleving bij β -blokker gebruik

Increased survival using β -blocker use



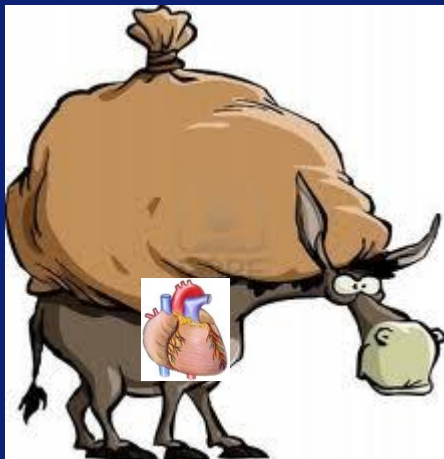
COPERNICUS trial , MERIT trial, CIBIS trial

Bijwerkingen β -blokkers

- Bradycardie
- Vasodilatatie / Hypotensie
- Cardiac output ↓ en dus ... kans hartfalen ↑
- Dus: langzaam insluipen / titreren en stop bij toename hartfalen !
- Contra indicaties : acuut hartfalen / astma / diabetes / sick sinus

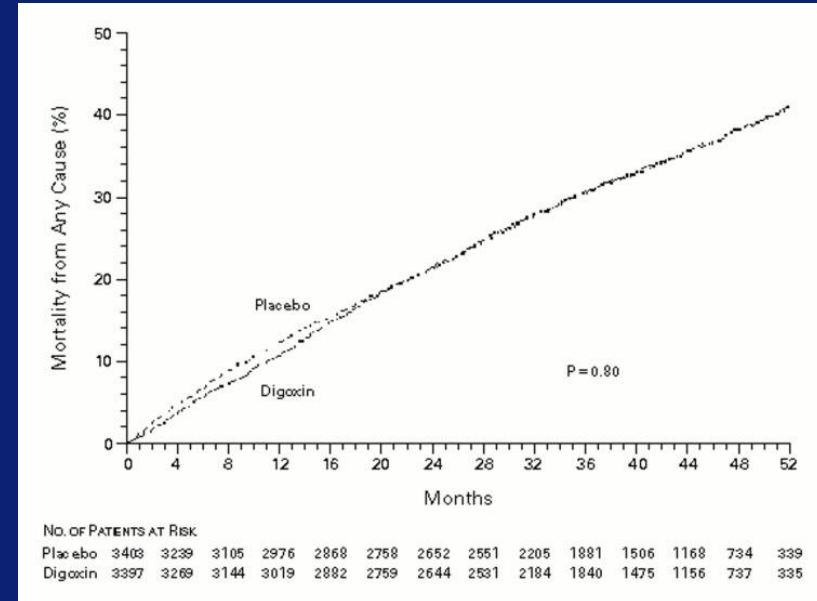
Werkingsmechanisme digoxine

- Enige verbetering contractiliteit..
- Maar.. Geen effect op lengte van de weg (overleving), wel op comfort ?



Digoxine

- Verbeterde inotropie
- Vermindering symptomen ?
- Toename inspanningsmogelijkheden ?
- Afname progressie hartfalen ?
- Minder heropnames ?
- Geen wijziging in overleving
- CAVE: gebruik bij electr – en nierfunctie afwijkingen !



Behandeling hartfalen bij kinderen ?

Doel behandeling:

- nastreven euvolemie → behandel stuwingsverschijnselen!
 - diuretica, beperk zout- en vochtinname
- beïnvloeden van het natuurlijk beloop ziekte en klachten
 - medicamenteus: ACE remming en β blokker ... ?
 - optimale voeding

Hartfalenbehandeling kind zoals bij
volwassenen ??

Literatuur behandeling hartfalen bij kinderen...

Diuretica

ACE remm
diagnoses

β blokker
diagnoses



,allerlei

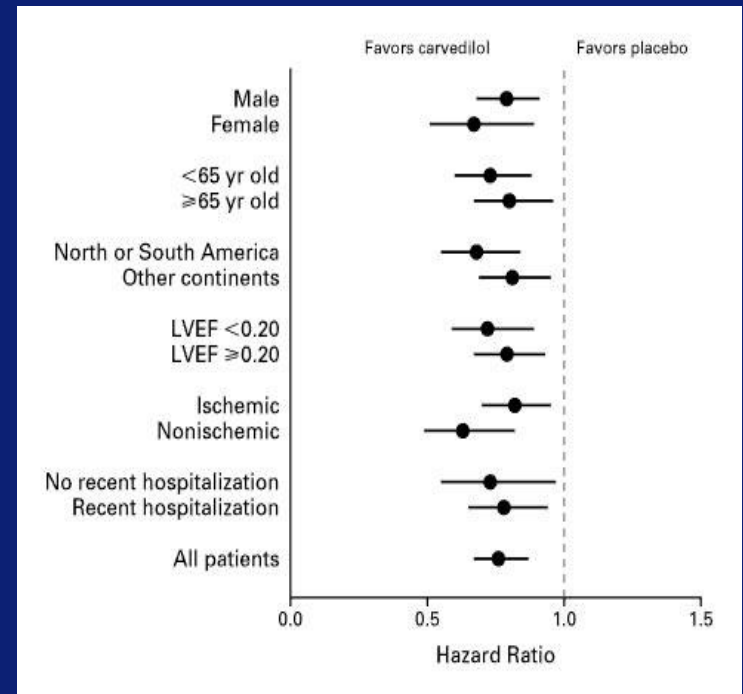
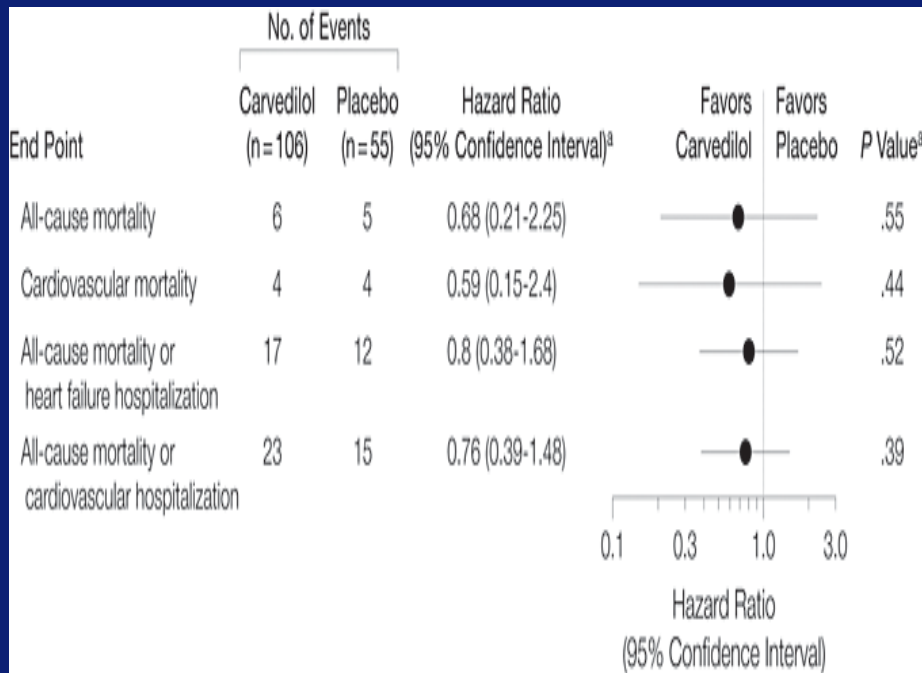
erlei

Effect van carvedilol in een pediatric trial vergeleken met de resultaten in volwassen trials

Placebo 55, carvedilol 106

Placebo 1133, carvedilol 1156

HR voor eindpunten dood/ HTX of opname



Huidige praktijk..Pediatric ISHLT guidelines

- Diuretica : ja
- ACE remmers: ja
- β blokkade ? Ja, empirisch gebruik , expert consensus
 - Based on expert consensus, afgeleid van behandeling bij volwassenen !
- Digoxine lage dosering

Hoeksteen van behandeling !

- Vochtbeperking
- Na beperking
- Voldoende calorieën

- Diuretica en spironolacton
- ACE remming
- β blokkers
- Digoxine ??
- Antistolling

WAAROM !!

HOE !!

WANNEER !!

Follow up kinderen met hartfalen.. frequent / nauwkeurig

- Anamnese: *Inspanningstolerantie, voeding / groei*
- Gewicht / vochtbalansen
- Lichamelijk onderzoek: *hartfrequentie, RR, galopritme, stuwings*
- Lab : *nierfunctie, electrolyten en NT pro BNP*
- Echo: *LV functie (?) RV functie, druk rechts, thrombi*
- Holter: *hartfrequentie, ritmestoornissen*
- Inspanningstest: *objectiveren inspanningstolerantie*

Conclusies en suggesties

Behandeling van dCMP op de kinderleeftijd is geen kookboek geneeskunde, er zijn geen evidence based richtlijnen

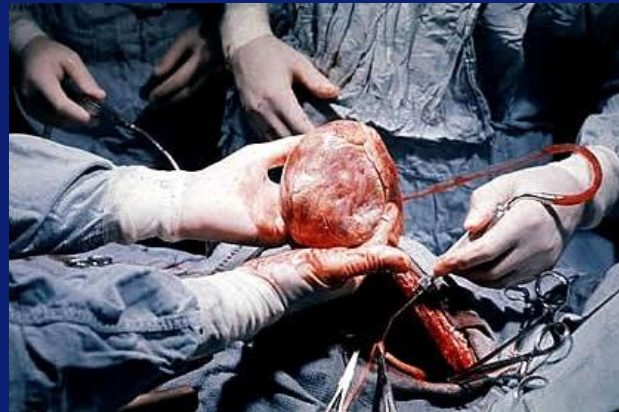
Hartfalen therapie dient te worden getitreerd op geleide van het effect

Zeer nauwkeurige follow up van kinderen met hartfalen is geïndiceerd om optimale instelling op therapie te bewerkstelligen

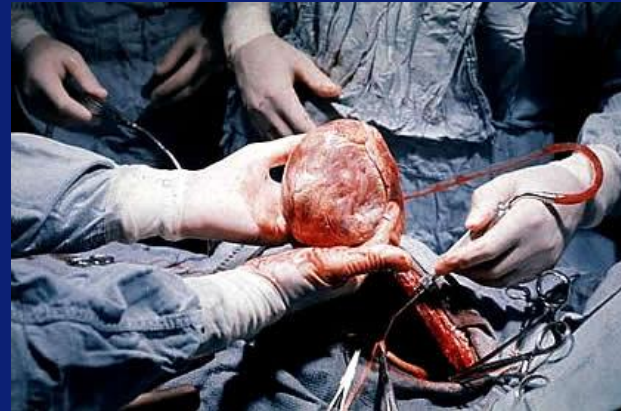
Tijdige verwijzing, het delen van ervaring bij de beoordeling van ernstige hartfalenpatienten, leidt tot de snelste toename van de leercurve en zo tot een optimale behandeling van patienten.

Eindstadium hartfalen

- hart transplantatie-



- Resultaten harttransplantatie
- Wie komt in aanmerking?
- Kinder Hart transplantatie in the Nederland:
 - Het Rotterdamse programma



Incidentie pediatriische en volw HTX

- Oorzaken HTX

- Zuigelingen: 63 % CHD / 30 % CMP

- Kinderen: 31% CHD / 57% CMP

- Volwassenen: 2% CHD / 45% CMP /
45 % coronair lijden

→ CMP → hartfalen programma → HTX

Doel en indicatie HTx

Doel

Verbeteren QOL (levensverwachting)

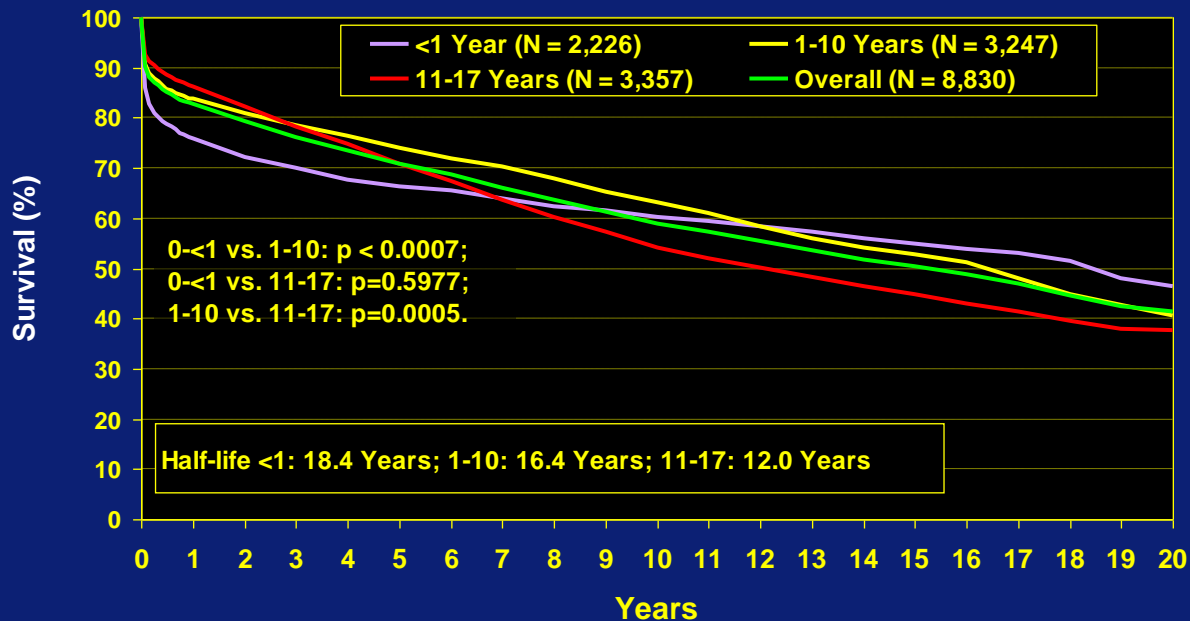
Indicatie

Eindstadium hartfalen (geen andere opties chir/med behandeling)

Slechte kwaliteit van leven, verminderde levensverwachting

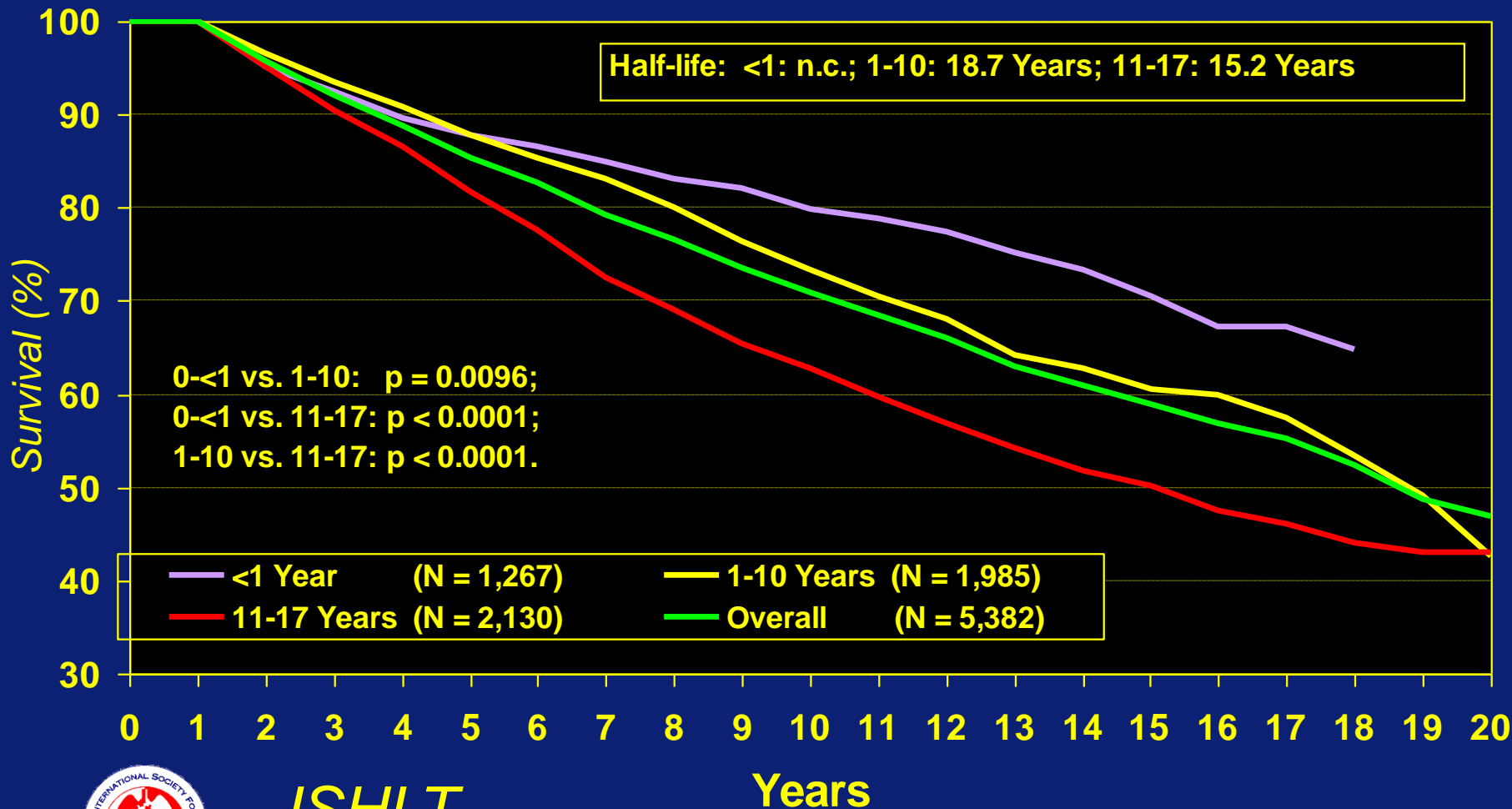
Overleving pediatrische HTX (1982-2009)

- HTX 50% survival:
 - Tieners 12 jaar, zuigelingen 18 jaar



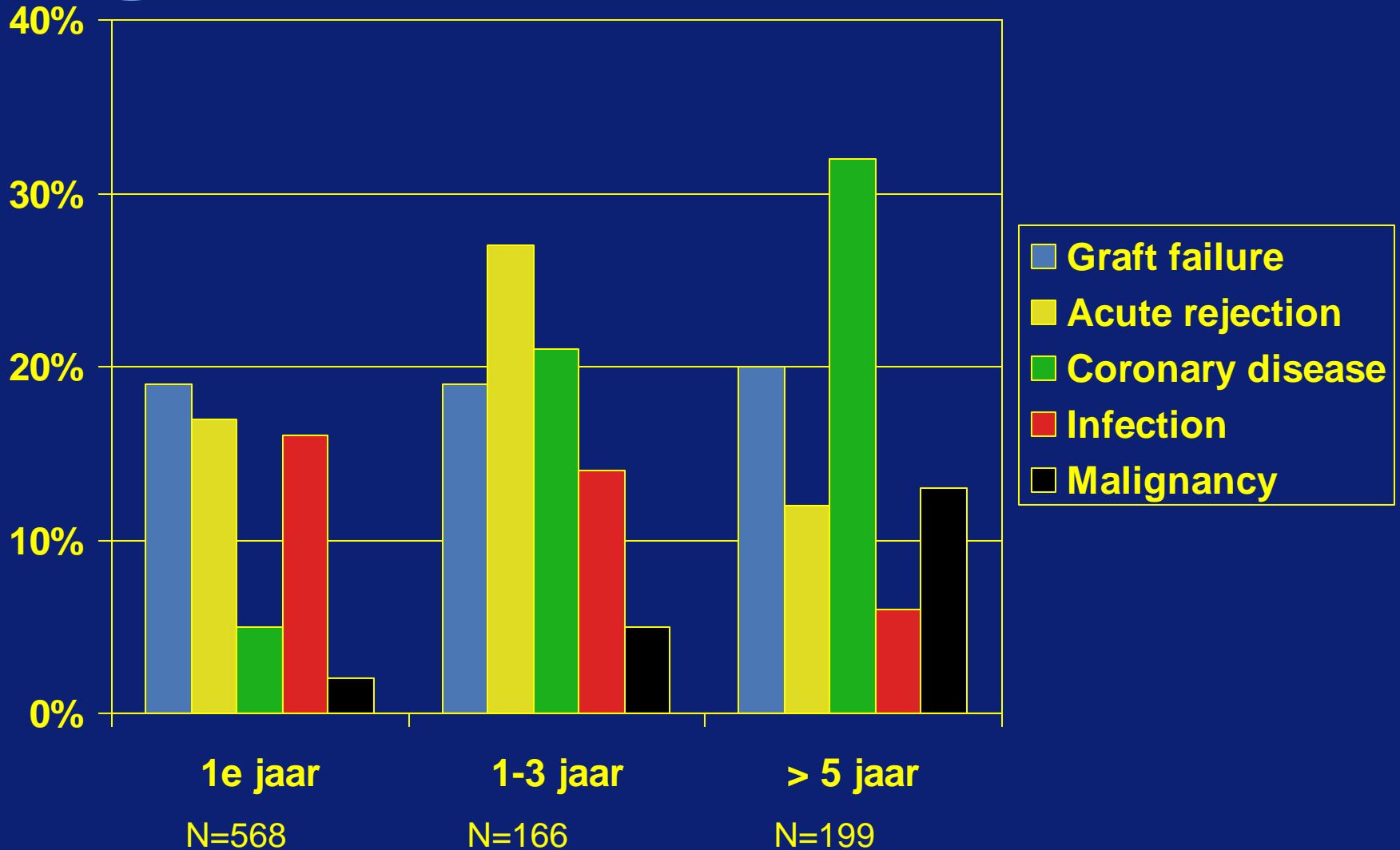


PEDIATRIC HEART TRANSPLANTATION Conditional Kaplan-Meier Survival



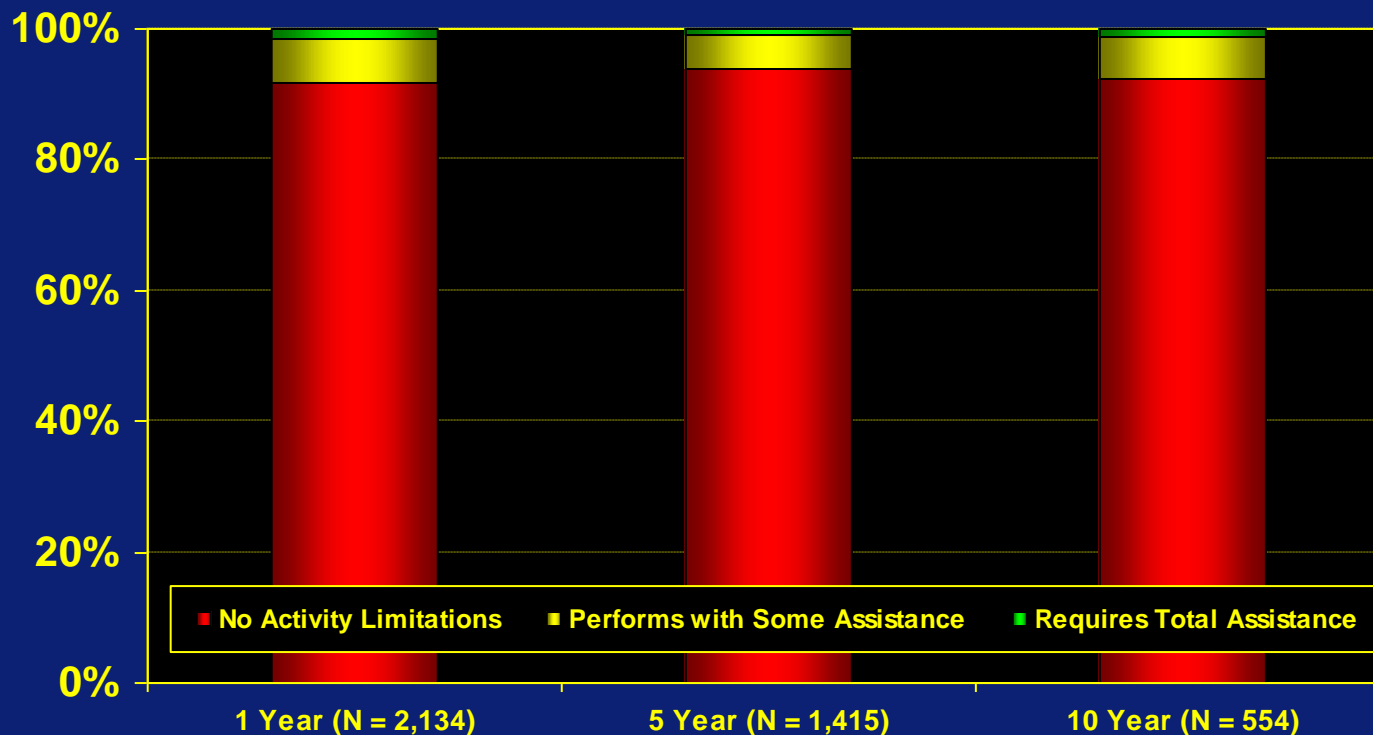


Causes of death after transplant





PEDIATRIC HEART RECIPIENTS Functional Status of Surviving Recipients (Follow-ups: April 1994 - June 2007)



ISHLT

J Heart Lung Transplant 2008;27: 937-983



Samenvattend

- Het aantal pediatrische HTx is beperkt wereldwijd en het aantal HTx per centrum is laag.
- De gemiddelde overleving is 10-15 jaar. Hoe jonger de ontvanger, hoe beter de overleving.
- De fysieke QOL na HTx is goed.



Wie komt in aanmerking voor hart transplantatie?



- Ernstige dysfunctie van de systeem ventrikel (CMP, CHD) :
- Klasse I
 - Continue inotropie of mechanische ondersteuning
 - Ernstige inspanningsintolerantie
($VO_2^{\max} < 50\%$ of normal)
 - Ernstige groei retardatie tgv hartfalen
 - PHT (PHT; $> 6 \text{ WU} \cdot \text{m}^2$, reversibel met vasodilatatie $< 6 \text{ WU} \cdot \text{m}^2$)



Contra-indication for HTx

- Anatomische afw niet incompatibel met chirurgie
- Irreversibele PHT
 - ($>6 \text{ WU} \cdot \text{m}^2$ verhoogd risico; $>10 \text{ WU} \cdot \text{m}^2$ HTx onmogelijk)
- Infectie
- Maligniteit
- Ernstig ander orgaan falen
- (Chromosomale of syndromale afwijkingen)
- (Ernstige psychosociale problematiek)

Erasmus MC
University Medical Center Rotterdam



Nederlandse HTx programma

1988-2012

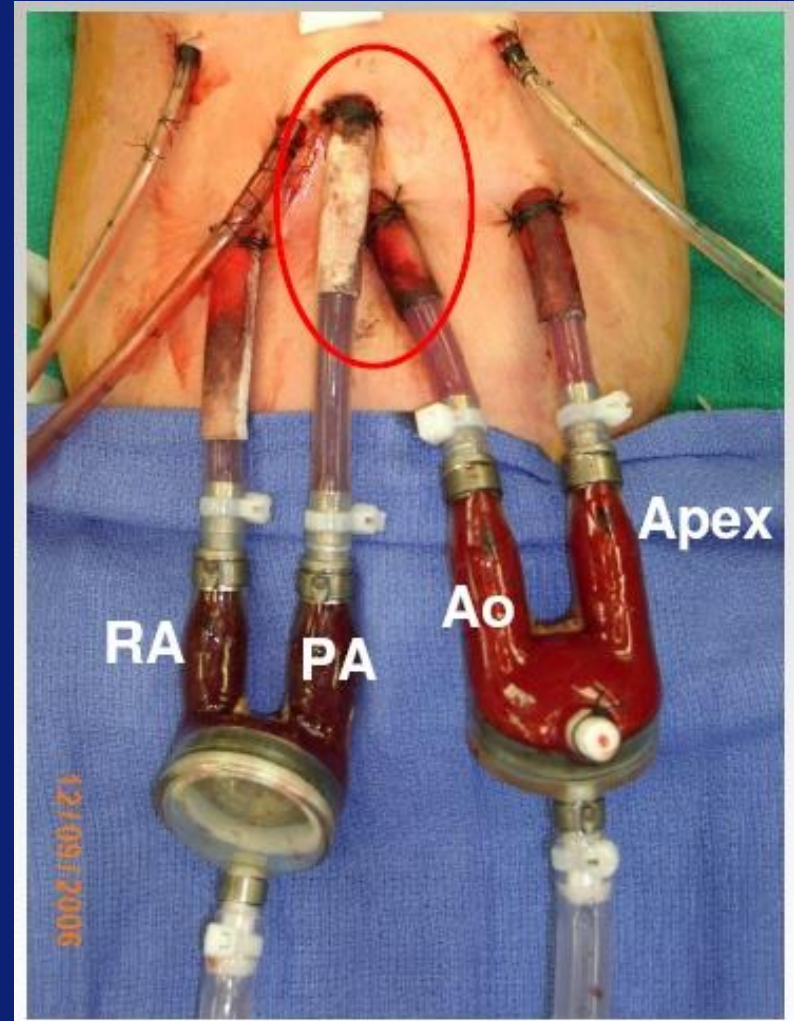
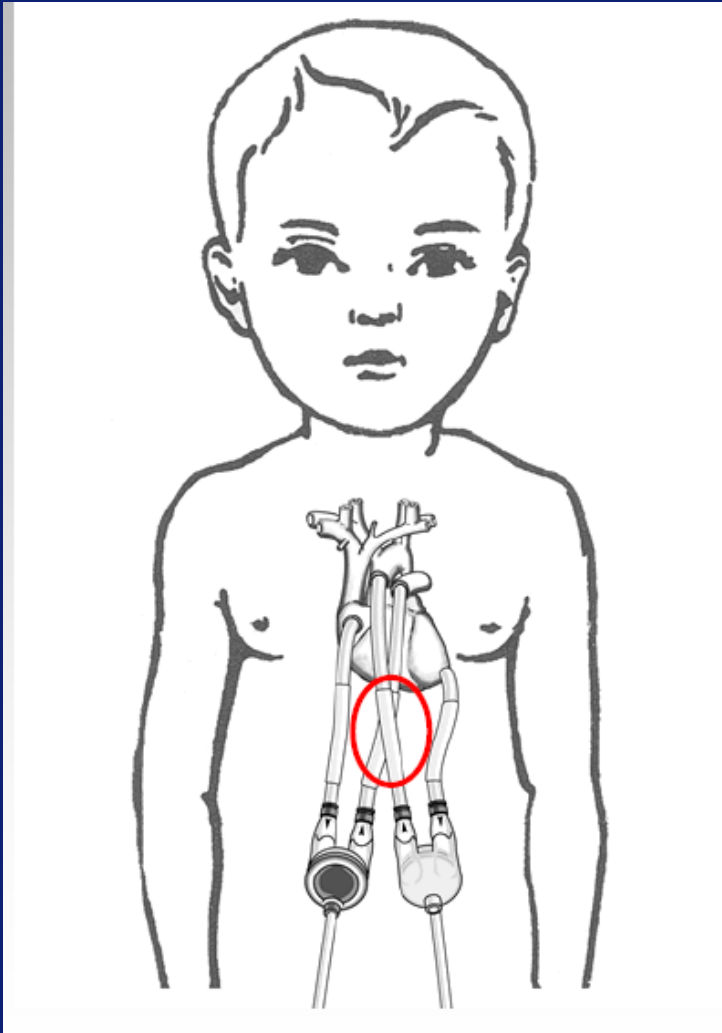
HTx in the Nederland < 18 jaar: behoefteraming

- 5 - 14 HTx/jaar
 - (Bogers et al. NTvG 1999; 143: 2236-40)

- 10 – 15 HTx/jaar
 - (Gezondheidsraad: Harttransplantatie bij het jonge kind. 1999)



Mechanische support

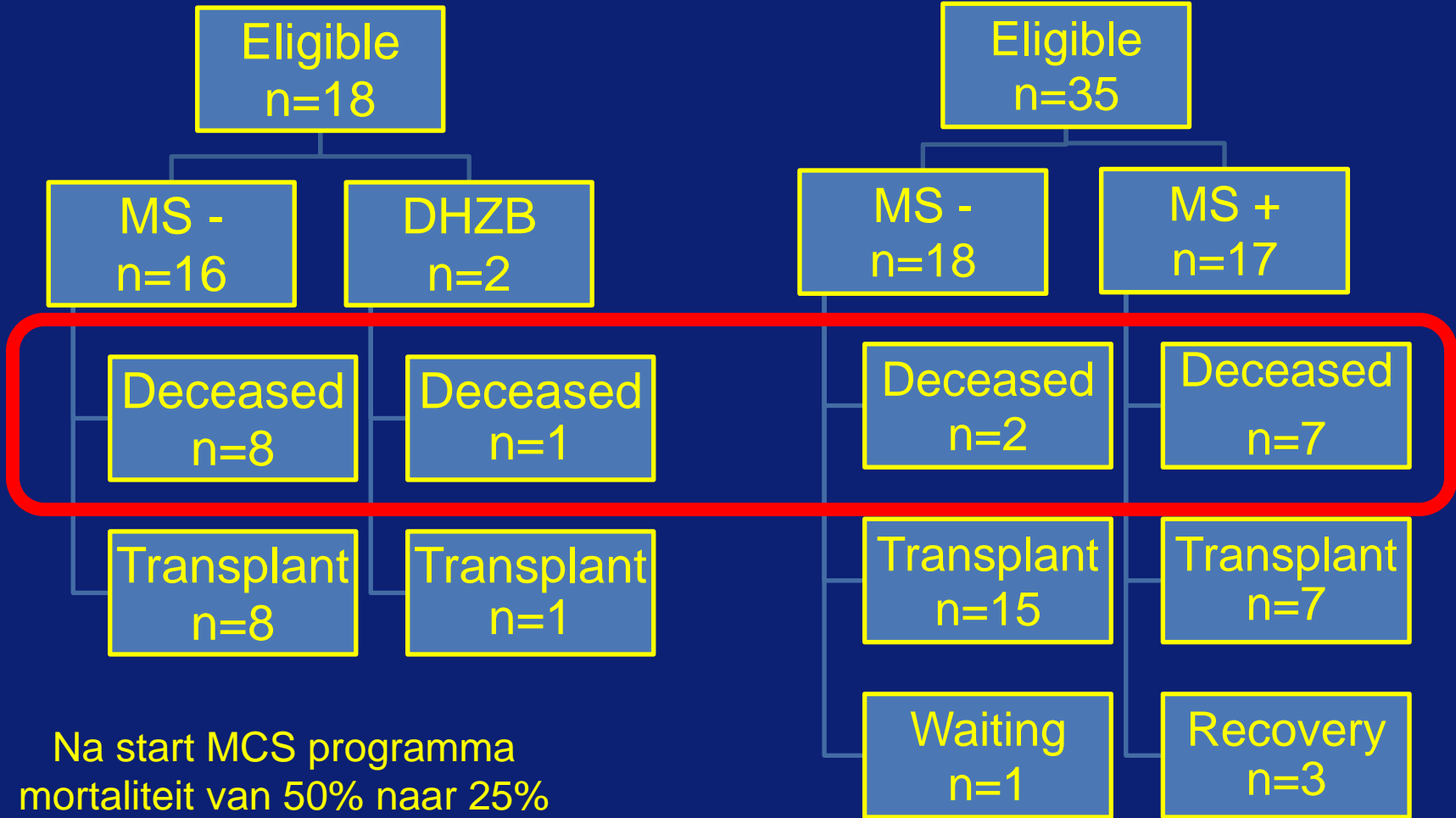




< 1 - 9 - 2006

Effect mechanische ondersteuning op wachtlijst mortaliteit

> 1 - 9 - 2006



Na start MCS programma
mortaliteit van 50% naar 25%



Follow up post HTx mortaliteit & morbiditeit 1998-2009

▪ Mortaliteit

n=2

- 1^e jr after HTx, rejectie, niet reagerend op behandeling
- 5^e jr after HTx, rejectie tgv non-compliance, niet reagerend op behandeling

▪ Morbiditeit

Rejectie in 1^e jaar (n=13)

- 21/188 matige rejectie
- 3/188 ernstige rejectie (2/3 non-compliance!!).



Samenvatting

- Het aantal patiënten wachtende op een HTx verdubbelde de laatste 20 jaar
- Mortaliteit op de wachtlijst verminderde van 50% naar 25% sinds introductie van mechanische ondersteuning
- De uitkomsten van HTx in Rotterdam zijn conform data in de literatuur !

Met dank aan de onderlinge samenwerking

- HTX team volwassen cardiologie
 - **Dr A Balk**
 - Drs K Caliskan
 - Dr A Constatinescu
 - Dr M ManintVeld
- HTX team kindercardiologie
 - **Dr M Dalinghaus**
 - Dr M van Osch-Gevers
 - Drs U Kraemer
- Cardiochirurgisch team
 - Prof dr AJJC Bogers
 - Drs P van de Woestijne
 - Drs APWM Maat
- Intensive care kinderen
 - **ECMO team**
 - **Drs U Kraemer**
- Hartfunctie assistenten cardiopoli
- Verpleegkundigen
 - IC Kindergeneeskunde
 - K Hofman / JP vd Berg
 - MC Kindergeneeskunde

Cardiomyopathie en HTx

