

Een dertienjarige met (near)syncope: het hart, de longen of het brein?

Mogelijk **symptoom** van een vergevorderd stadium van **pulmonale arteriële hypertensie**

In dit laatste deel van een tweeluik over pulmonale arteriële hypertensie bij kinderen bespreken de auteurs de diagnostiek, behandeling en impact van de ziekte op zowel de patiënt als zijn familie.

Theresia Vissia-Kazemier, verpleegkundig specialist kindercardiologie, Marlies Haarman, arts-onderzoeker, Menno Douwes, fellow kindercardiologie, Marc Roofthoof en Rolf Berger, kindercardiologen, Landelijk expertisecentrum voor kinderen met PH, Beatrix Kinderziekenhuis, UMCG
E-mail: t.kazemier@umcg.nl

Diagnostiek

De diagnostiek van pulmonale hypertensie (PH) vindt plaats in een aantal stappen.^{4,11} Wanneer een patiënt verdacht wordt van PH, bijvoorbeeld op grond van anamnese of symptomen, wordt deze verdenking gestaafd met behulp van aanvullend, niet-invasief onderzoek: ECG en echocardiografie. Ook wanneer iemand in een risicogroep voor PH valt - wegens een geassocieerde ziekte, positieve familieanamnese, genetische mutatie of syndroom - vindt screening op PH plaats met behulp van deze onderzoeken.

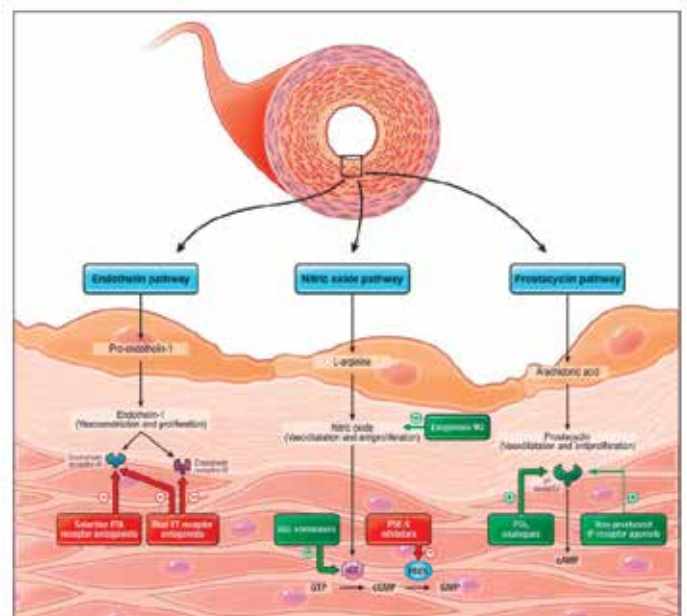
Geadviseerd wordt om patiënten te verwijzen naar een expertisecentrum voor pulmonale hypertensie voor de bevestiging van de diagnose door hartkatheterisatie met acute vasodilatatie testen, in combinatie met een diagnostisch traject dat gericht is op de juiste classificatie van het ziektebeeld.

Pas na redelijkerwijze uitsluiting van alle mogelijke geassocieerde aandoeningen wordt de diagnose idiopathische pulmonale arteriële hypertensie (iPAH) gesteld. De juiste classificatie van PH is van groot belang, omdat de prognose en behandeling sterk afhankelijk zijn van de PH-subklasse. Voor patiënten in groep 1 is PAH-gerichte medicatie succesvol gebleken, maar voor veel aandoeningen binnen de overige groepen PH (2,3,5) niet. Dan is de aanpak van het onderliggend lijden de belangrijkste hoeksteen van de behandeling. De standaardbehandeling voor chronische trombo-embolische PH (CTEPH) is pulmonalis endarteriëctomie, een ingrijpende operatie waarbij de chirurg de stolsels handmatig verwijdert. Soms zitten deze stolsels te diep en is opereren niet mogelijk. Bij deze patiënten zal het dotteren van de dichtgeslibde longslagaders (balloon pulmonary

angioplasty) overwogen worden, eventueel aangevuld met medicamenteuze therapie.

Behandeling

De behandeling van PAH bestaat uit ondersteunende therapie - anticoagulantia, diuretica, zuurstof - en specifieke PAH-gerichte medicatie.¹² Deze laatste bestaat uit een zogenaamde 'eerste generatie' en een 'tweede generatie'. De 'eerste generatie' bestaat uit calciumkanaal-blokkers;

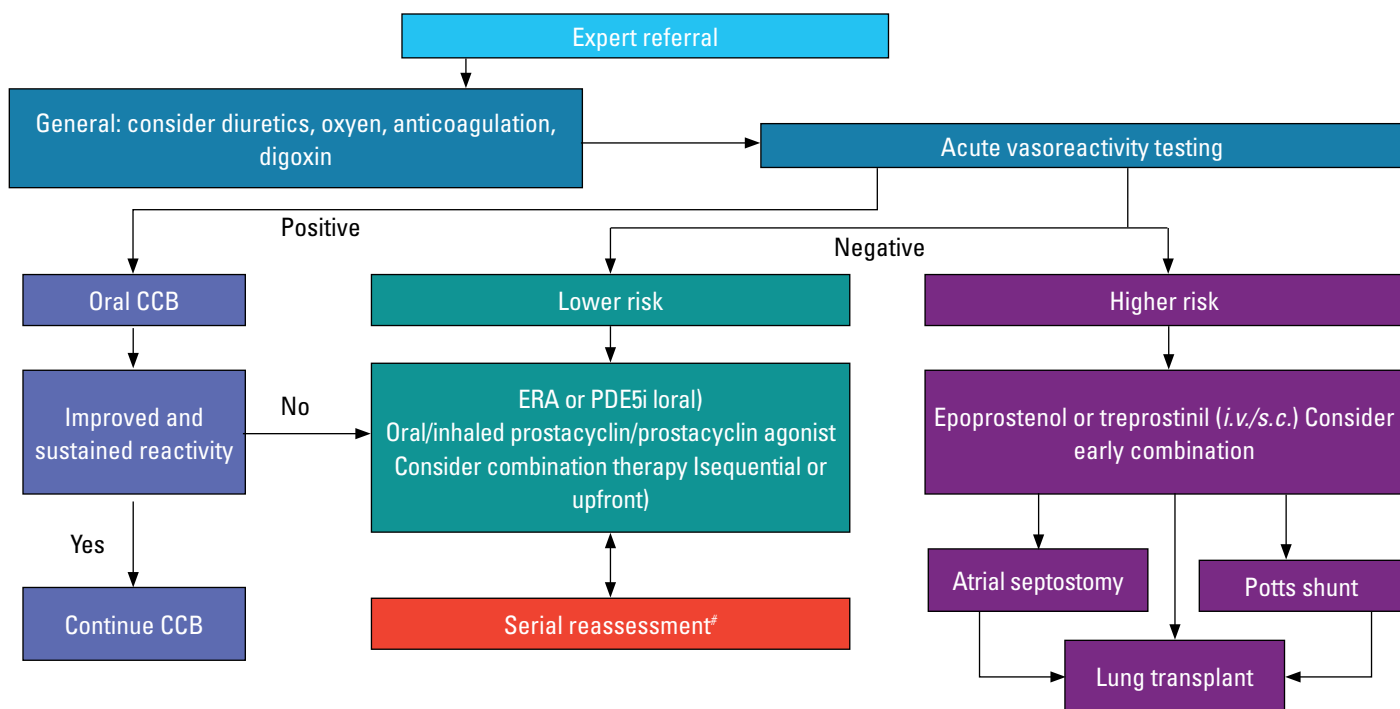


Afbeelding 1. Ziektespecifieke pathways PH

Casus - diagnostisch traject

In het expertisecentrum wordt de diagnostiek van de 13-jarige patiënt gecompleet en ter bevestiging van de diagnose wordt een hartkatheterisatie verricht. Echografisch: gedilateerde RA en RV met compressie van LA en LV. Matige systolische RV-functie, matige TI met minstens systeemdruk rechts. Gedilateerde arteria pulmonalis. Geen mitralisklepinsufficiëntie/-stenose, geen VSD aantoonbaar. Goede systolische LV-functie, fraaie linker aortaboog. Spoor pericardvocht. Laboratoriumonderzoek: NT Pro-BNP 1796 ng/l, Urinezuur 0.49 mmol/l, bloedbeeld, nier- en leverfunctie normaal. Hartkatheterisatie: verhoogde systeemveneuze drukken (mean 13-14 mmHg), wedge mean 13mmHg. Druk RV 72 (eind-diast 17) bij LV 69 (eind-diast 10) mmHg. Druk RPA 70/43 (mean 53) bij Ao desc 71/33 mmHg (tijdens narcose). Geïndexeerde pulmonale vaatweerstand (PVRI) 27 Woods units bij cardiac index van 1,5 L/min/m². Geen reactie bij vasodilatatie met stikstofmonoxide (NO) en zuurstof. Angiografie, injectie RV: Slechte contractiliteit van fors hypertrofische en gedilateerde RV. Cardiale MRI: beeld van PH met aanwijzingen voor eindstadium rechterventrikelfalen (RV ejectiefractie 5,3%), lage slagvolumina (17,4 ml). Pericardvocht rondom het hart 7 mm. Geen ernstig kleplijden.

Klein volume van de linkerventrikel, mede door septal bowing. CT thorax: bilateraal diffuus verspreide matglas noduli met een tweede patronen centrilobulaire verdeling met hierbij reactief vergrote lymfeklieren in het mediastinum en ook pericardvocht. Aanvullend onderzoek: geen aanwijzingen voor onderliggende ziekte (perfusie/ventilatiescan normaal, echoboventriek geen aanwijzingen voor portale hypertensie, geen stollingsstoornissen, auto-immuunziekten, hypo/hypert-hyroïdie of metabole ziekten). Genetisch onderzoek: BMPR2-genmutatie ('de novo mutatie'). Conclusie: ernstige erfelijke (hereditaire) pulmonale arteriële hypertensie (HPAH), WHO functionele klasse III, hoogrisico-patiënt. Beleid: start triple therapie (bosentan, sildenafil, intraveneuze epoprostenoltherapie via port-a-cath). Ondersteunende therapie in de vorm van antistolling (acenocoumarol). Tevens screening voor longtransplantatie, in principe geaccepteerd voor bilaterale LTX, nog niet op wachtlijst omdat effect medicamenteuze therapie afgewacht zal worden.



Figuur 1. Behandelingsalgoritme voor de behandeling van pediatrische patiënten met idiopatische of familiale pulmonale arteriële hypertensie.⁴

die zijn alleen effectief in zogeheten 'responders' op acute pulmonale vasodilatatie testen. Volgens de 'Sitbon criteria' gedefinieerd als een daling van de mPAP van tenminste 10 mmHg tot een waarde <40 mmHg met behouden of toegenomen cardiac output. 'Responders' verlagen de pulmonale vaatweerstand door middel van vasodilatatie als gevolg van smooth muscle relaxatie. De 'tweede generatie' bestaat uit geneesmiddelen die

ingrijpen op ziektespecifieke pathways (afbeelding 1) die verantwoordelijk zijn voor vasoconstrictie en proliferatieve vaatwandafwijkingen. Onder deze middelen vallen de prostanoiden (prostacycline-analogen: epoprostenol, treprostinil, iloprost, selexipag), endotheline receptor-antagonisten (bosentan, ambrisentan, macitentan), phosphodiesterase-5 inhibitoren (sildenafil, tadalafil) en soluble guanylate cyclase (riociguat).

Casus - behandeling en follow-up

Met upfront triple therapie aanvankelijk verbetering van het inspanningsvermogen, zonder evidente klachten van duizeligheid/pre-syncope, wel dyspnoe d'effort. Echografisch afname rechterventrikeldruk (80 mmHg), lichte verbetering RV-functie. Plaatsing op de LTx-wachlijst (nog) niet geïndiceerd.

In verdere follow-up graduele klinische achteruitgang met verdere afname RV-functie, toename pericardvocht, oploop NT pro-BNP en urinezuur. Bij hartkatheterisatie opnieuw systeemdruk in de longen met fors gestegen weerstand zonder reactie op O₂ en NO. Slechte contractiliteit RV en zeer lage cardiac index. Ophogen dosis epropros-

tenol geeft geen verbetering. Aanleggen van een Potts shunt wordt overwogen, echter contra-indicatie wegens slechte RV-functie. Opnieuw gescreend voor LTX, geaccepteerd en op de wachtlijst Eurotransplant. Na 6 weken actief op de wachtlijst aanbod geschikte donorlongen, waarna een succesvolle bilaterale longtransplantatie plaatsvindt.

Vier jaar na LTX maakt patiënt, inmiddels jongvolwassen, het uitstekend. Geen rejectie, goede longfunctie, therapietrouw. Ze is actief, werkt, heeft een relatie en actieve kinderwens, waarvoor gezien de BMPR2-genmutatie (autosomaal dominante overerving) counseling door de klinisch geneticus volgt.

Tot op heden is PAH niet te genezen. Het doel van de behandeling is de verbetering van de kwaliteit van leven en de remming van progressie van de ziekte. Wanneer medicamenteuze behandeling faalt, zal het creëren van een atrioseptostomie, Potts shunt (chirurgisch aangelegde verbinding tussen de linker longslagader en aorta descendens) of (hart)longtransplantatie overwogen worden.

Impact van de ziekte

PAH heeft een enorme impact op het leven van kind, ouders en gezin. Er bestaan angst en onzekerheid over het beloop van de ziekte en de toekomst. Ook is er soms onbegrip in de omgeving door onbekendheid met het ziektebeeld. Het kind is beperkt in wat het kan en is snel moe. Bewegen, fietsen, meedoen met gym en sociale activiteiten zijn niet vanzelfsprekend. Er zijn daarvoor aanpassingen nodig op school, bij het ondernemen van activiteiten met leeftijdsgenoten en zaken zoals op vakantie gaan. Kinderen met PH, ouders, leerkrachten en andere hulpverleners kunnen daarom bij problemen een beroep doen op de medewerkers van het multidisciplinair pulmonale hypertensieteam. Dit bestaat, naast kindercardiologen en een verpleegkundig specialist met expertise in PH, uit medisch maatschappelijk werk, een medisch pedagogisch medewerker,

kinderpsycholoog, consultant onderwijssteuning zieke leerlingen, diëtist en fysiotherapeut.

De patiëntenvereniging Stichting Pulmonale Hypertensie en Stichting Hartekind geven voorlichting, bieden lotgenotencontact, zetten zich in voor belangenbehartiging en het werven van fondsen voor wetenschappelijk onderzoek.

Conclusie

Syncope is een ernstig symptoom bij kinderen met PAH en vereist prompte verwijzing naar een expertisecentrum voor PH. Daar wordt door middel van gestandaardiseerde diagnostiek de origine van PH achterhaald, vindt een juiste classificatie van het ziektebeeld plaats en wordt een geschikte therapie geïnitieerd. PAH is een nog niet te genezen ziekte en ondanks de komst van de tweede generatie medicatie is longtransplantatie soms de enige behandeling om te kunnen overleven. Onze missie is het verbeteren van de kwaliteit van leven, remming van progressie van de ziekte, bieden van een optimale begeleiding en een voortdurende bijdrage aan wetenschappelijk onderzoek. Daarmee willen we de oorzaak van PH en nog betere behandelmethoden vinden om zo kinderen met PH alle kansen voor de toekomst te geven.

Het Landelijk Netwerk voor Pulmonale Hypertensie op de Kinderleeftijd is een samenwerkings-verband tussen tien Nederlandse kindercardiologische centra; 9 netwerkcentra en 1 expertisecentrum. Het expertisecentrum fungeert als landelijk expertise- en verwijscentrum voor pulmonale hypertensie op de kinderleeftijd.

Binnen dit netwerk wordt de specifieke diagnostiek, de initiatie van therapie en gestandaardiseerde follow-up gecoördineerd vanuit het landelijk expertisecentrum.

De 'Standaard diagnostiek en behandeling van pulmonale hypertensie bij kinderen', een document waarin internationale consensus samen met de meest recente wetenschappelijke inzichten zijn verwerkt, fungeert hierbij als richtlijn.



9 Netwerkcentra

Amsterdam	AMC, Emma Kinderziekenhuis
Amsterdam	Emma VUmc
Den Haag	Haga, Juliana ziekenhuis
Leiden	LUMC, Willem Alexander Kinderziekenhuis
Maastricht	Maastricht UMC+
Nijmegen	UMC St Radboud, Amalia Kinderziekenhuis
Rotterdam	EMCR, Sophia Kinderziekenhuis
Utrecht	UMCU, Wilhelmina Kinderziekenhuis
Veldhoven	Maxima Medisch Centrum

1 Expertisecentrum

Groningen	UMCG, Beatrix Kinderziekenhuis
-----------	--------------------------------

Literatuur (beide delen)

1. Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1802148. 10.1183/13993003.02148-2018.
2. van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Kapusta L, Strengers JL, Rammeloo L, Clur SA, Mulder BJ, Berger RM. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):1755-64.
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801913.
4. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801916.
5. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, Bonnet D, Schulze-Neick I, Barst RJ. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012 Feb 11;379(9815):537-46.
6. Douwes JM and Berger RMF. Pediatric pulmonary arterial hypertension: on the eve of growing up. *Curr Opin Pulm Med* 2017, 23:398-403.
7. (beide delen) Douwes JM, Zijlstra WMH, Rosenzweig EB, Ploegstra MJ, Haarman HG, Roofthoof MRT, Postmus D, Hillege HL, Ivy DD, Berger RMF. Parental prostanoids in pediatric pulmonary arterial hypertension; start early, dose high, combine. Abstract 14th International Conference Neonatal & Childhood Pulmonary Vascular Disease. UCSF March 3 - 5, 2021.
8. Zijlstra WMH, Douwes JM, Rosenzweig EB, Schokker S, Krishnan U, Roofthoof MTR, Miller-Reed K, Hillege HL, Ivy DD, Berger RMF. Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension: clues to a better understanding of outcome and optimal treatment strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 27;63(20):2159-2169.
9. Haarman MG, Douwes JM, Ploegstra MJ, Roofthoof MTR, Vissia-Kazemier TR, Hillege HL, Berger RMF. The Clinical Value of Proposed Risk Stratification Tools in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Nov 15; 200(10):1312-1315.
10. Haarman MG, Kerstjens-Frederikse WS, Vissia-Kazemier TR, Breeman KTM, Timens W, Vos YJ, Roofthoof MTR, Hillege HL, Berger RMF. The Genetic Epidemiology of Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *J Pediatr* 2020;225:65-73.
11. Standaard diagnostiek en behandeling van pulmonale hypertensie, 2e Editie. 'Netwerk voor Pulmonale Hypertensie op de Kinderleeftijd', Redactie: Dr. J.M. Douwes, Dr. M.T.R. Roofthoof, Prof. Dr. R.M.F. Berger. ISBN 978-90-367-6500-8.
12. Frank B.S, Ivy D.D. Diagnosis, Evaluation and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Children. *Children* 2018, 5, 44.
13. Myunk K. Park, Mehrdad Salamat. PARK'S PEDIATRIC CARDIOLOGY FOR PRACTITIONERS. 7 TH Edition 2021. Elsevier. ISBN 978-0-323-68107-0.

Aan de lezers van Cordiaal



Met deze brief willen we aan jullie feedback vragen over de vormgeving en inhoud van ons aller vakblad Cordiaal. Die is belangrijk om volgend jaar een nog mooier en nog beter op jullie wensen afgestemde Cordiaal te maken. Deze keer geen vragenlijstje invullen of vinkjes zetten bij door ons bedachte stellingen.

Vertel ons gewoon, op jouw eigen manier, wat je vindt van Cordiaal. Waarover wil je meer artikelen zien, welk soort rubrieken lees je graag of juist helemaal niet? Wat mis je, wat vind je saai en wat boeiend? Vind je het formaat en het verdere uiterlijk van de Cordiaal prettig of juist onhandig?

Wees creatief, maak van je hart geen moordkuil en maak ons deelgenoot van je wensen en ideeën. Schrijf het op in een verhaaltje, maak er een 'boodschappenlijstje' van, een

kattebelletje, een versje, een brief, een kladje met bulletpoints of teken het! Iedere vorm is goed.

In de volgende Cordiaal maken we ruimte voor jullie reacties, dus reageer in groten getale!!!

P.S. De redactie heeft ook al een ideetje voor volgend jaar: een per nummer wisselende gastcolumnist. Wie van onze lezers hebben zin om – vooralsnog – eenmalig een column te schrijven van ongeveer 500/600 woorden? Inhoud is vrij, de enige eis is dat het gerelateerd is aan je werk als professional. Onze eindredacteur staat klaar om je te helpen met je column. Dé kans om je – sluimerende – schrijftalent te ontwikkelen.

Je reactie kun je sturen naar: cordiaalredactie@gmail.com
Graag vóór 10 november 2021 o.v.v. 'mijn wensen' en/of 'columnist worden'

Hartelijke groet van de redactie van Cordiaal,
Wim, Sascha, Janine, Sheila, Lianda, Loes, Joy, Maja