

HARTFALEN BIJ KINDEREN

Benedicte Eyskens

Kindercardiologie, UZ Leuven, KUL

KEYWORDS:

HEART FAILURE –
PEDIATRIC ACUTE
MYOCARDITIS –
TACHYCARDIOMYOPATHY

Hartfalen is een klinisch beeld dat optreedt wanneer het hart niet meer in staat is voldoende hartdebiet te genereren om tegemoet te komen aan de metabole en zuurstofbehoeften van de weefsels. Belangrijk voor de kinderarts is om het klinisch beeld te herkennen. Bij verworven hartfalen bij een kind zonder cardiale voorgeschiedenis, dient men vooral te denken aan een acute myocarditis, een tachyarritmie, een gedilateerde cardiomyopathie of een hypertensieve cardiomyopathie. De behandeling van hartfalen bij kinderen heeft de laatste jaren veel vooruitgang geboekt dankzij nieuwe inzichten in de complexe pathogenese, de rol van immunologische en neurohumorale factoren alsook van bepaalde voorbeschikkende genetische factoren. Nieuwe behandelingsmogelijkheden situeren zich niet alleen in het medicamenteuze domein, maar ook in het interventionele domein, bv. door het gebruik van mechanische circulatoire ondersteuning, elektrische resynchronisatie door aangepaste *pacing* en harttransplantatie. Dergelijke procedures zijn nu ook mogelijk bij kinderen en worden alsmaar veiliger en meer effectief.

PATHOFYSIOLOGIE

Hartfalen ontstaat door een stoornis in 1 van de determinanten die het hartdebiet bepalen:

- de *preload* (voorbelasting) of vulling van het hart:
 - volume-overbelasting door grote intracardiale of extracardiale *shunts* of klepinsufficiënties;
 - volume-onderbelasting door belangrijke AV klepvernauwing of een instroomprobleem (falende Fontan-circulatie, obstructie pulmonaal-veneuze retour zoals **obstructieve totale abnormale pulmonaal-veneuze uitmonding** TAPVU) of een **pericardtampnade**;
- de *afterload* (nabelasting of weerstand waartegen het hart moet pompen): drukoverbelasting door ernstige uitstroombaanobstructie (aortaklepstenose, pulmonaalklepstenose) of belangrijke pulmonale of arteriële hypertensie;
- het hartritme:
 - tachyarritmieën, supraventriculair of – zelden – ventriculair;
 - zeldzaam bradyarritmieën;
- de intrinsieke contractiliteit: gedilateerde cardiomyopathie, acute virale myocarditis.

Het hartdebiet kan ook relatief ontoereikend zijn door een verhoogde metabole nood, zoals bij sepsis, anemie, hyperthyroïdie.



OORZAKEN

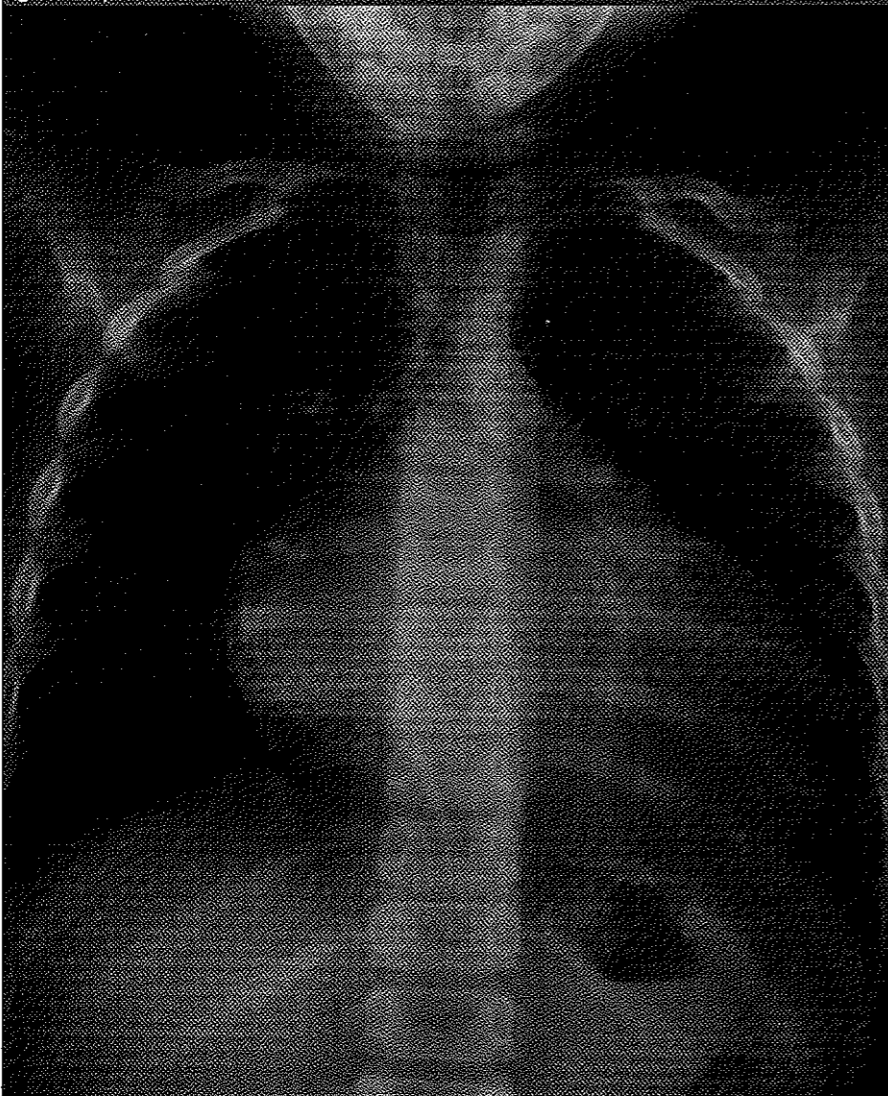
Bij **volwassenen** wordt hartfalen meestal veroorzaakt door linkerventrikeldisfunctie. Meestal gaat het om ischemisch hartlijden of kleplijden. Bij kinderen en adolescenten houdt klinisch hartfalen meestal verband met een aangeboren structurele hartafwijking, waarbij zowel linker- maar ook rechterventrikeldisfunctie kan optreden (1).

De meest voorkomende structurele hartafwijkingen die aanleiding geven tot hartfalen, komen reeds op neonatale of **zuigelingenleeftijd** aan het licht. Ernstige cardiogene collaps tijdens de twee eerste levensweken houdt vaak verband met sluiting van de *ductus arteriosus* en is meestal toe te schrijven aan ernstige obstructieve afwijkingen thv het linkerhart (*coarctatio aortae*, kritische aortaklepstenose, onderbroken aortaboog of hypoplastisch linkerhart-syndroom). Bij hartfalen dat optreedt tussen de leeftijd van 2 en 8 weken, gaat men vnl. denken aan *shunt*-lesies, waarbij - door daling van de longvasculaire weerstand - de longcirculatie overmatig zal toenemen (ventrikelseptumdefect, open *ductus arteriosus*, atrioventriculair septumdefect, *truncus arteriosus*, totale abnormale pulmonaal-veneuze uitmonding).

Hartfalen bij **oudere kinderen (> 1 jaar)** is zelden het gevolg van een aangeboren structurele hartafwijking die tot dan toe niet herkend was. In deze leeftijds-categorie dient men vnl. te denken aan volgende mogelijke oorzaken (2):

- hartfalen als eerste teken van een verworven of tot dan toe subklinische aandoening:
 - de 'gedilateerde cardiomyopathie' is een verzamelnaam voor een heterogene groep aandoeningen gekenmerkt door een belangrijke gedilateerde en slecht contraherende linker- (of zelden rechter-) ventrikel. Oorzaken zijn

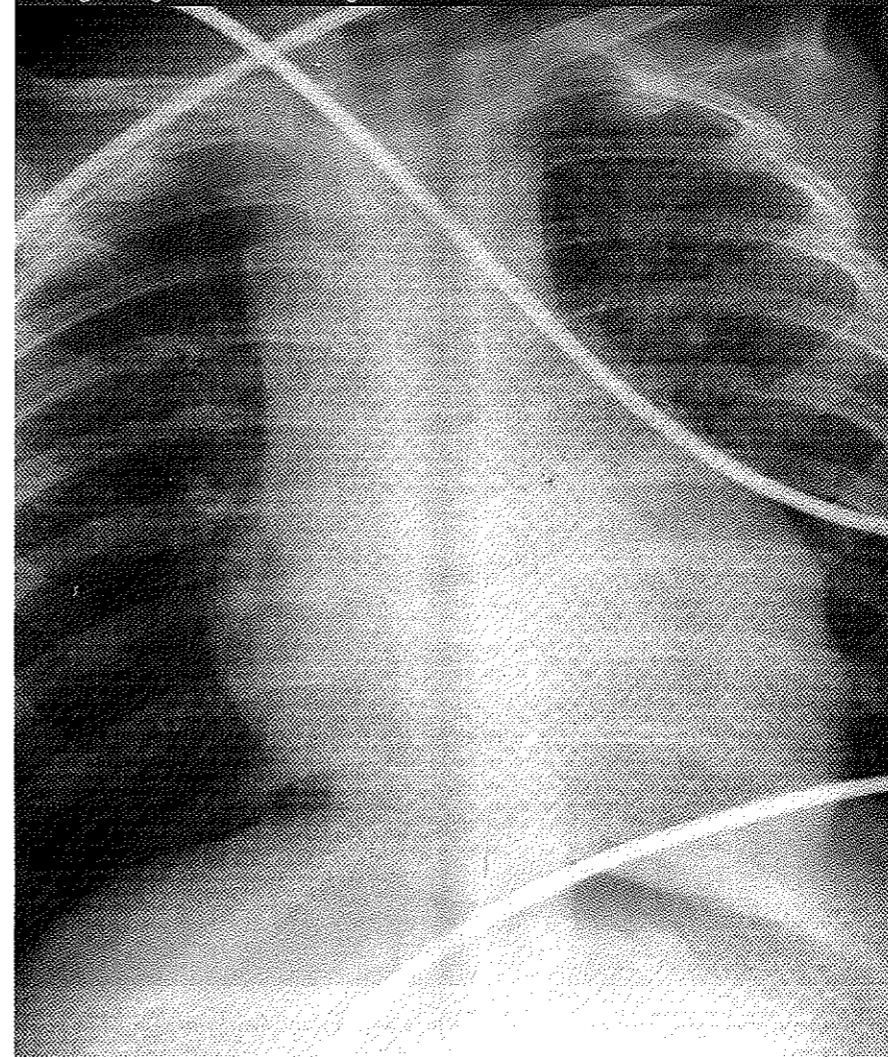
Figuur 1: RX thorax van een 7-jarig kind met chronisch hartfalen op basis van een gedilateerde cardiomyopathie. Onder medicamenteuze behandeling is het kind gerecompenseerd.



- een acute myocarditis (viraal, systeemziekten, ziekte van Kawasaki), een genetisch verworven primaire cardiomyopathie, een metabole aandoening, een meer uitgebreide myopathie, cardiotoxiciteit na chemotherapie;
- een tachycardiomyopathie wordt veroorzaakt door een langdurige (dagen of weken), meestal supraventriculaire tachycardie, zelden ventrikeltachycardie;
- ernstige arteriële hypertensie kan zich ook presenteren met een hypertensieve cardiomyopathie;
- rechterhartfalen kan het eerste teken zijn van primaire pulmonale hypertensie;

- ten slotte kan een acute pericarditis aanleiding geven tot pericardtamponade en klinisch hartfalen;
- hartfalen na vroegere interventie (herstel of palliatie) voor een structurele aangeboren hartafwijking: bij deze patiënten is de *follow-up* naderhand zo goed dat *klinisch hartfalen* ten gevolge van restletsels zeldzaam is. Wel kunnen deze leiden tot subklinische ventrikeldisfunctie, wat dan meestal een indicatie is voor reïnterventie. Typische voorbeelden hiervan zijn RV-disfunctie ten gevolge van een belangrijke pulmonaalklepinsufficiëntie na hersteloperatie voor tetralogie van Fallot,

Figuur 2: RX thorax van een 3-jarig kind in cardiogene shock door acute myocarditis. Er is geen significante cardiomegalie.



belangrijke aortaklepinsufficiëntie na ballondilatatie van de aortaklep, belangrijke mitralisklepinsufficiëntie na hersteloperatie van een atrioventriculair septumdefect, falende Fontan-circulatie door obstructie in het circuit;

- hartfalen door complicatie van een bekende aangeboren hartafwijking: typisch voorbeeld is een ruptuur van de sinus van Valsalva bij een ventrikelseptumdefect met prolaps van de aortaklep. De plotse grote links/rechts *shunt* zal aanleiding geven tot congestief hartfalen. Een ander voorbeeld is endocarditis met plotse structurele verandering zoals een belangrijke klepinsufficiëntie of ruptuur van een aneurysmatisch afgekapseld ventrikelseptumdefect.

DIAGNOSE VAN ACUUT OF CHRONISCH HARTFALEN

Anamnese

Bij chronisch hartfalen zal het kind een verminderde **inspanningstolerantie** hebben ivm leeftijdsgenoten. Het kind zal hierover niet klagen maar spontaan pauzes inlassen en eerder kiezen voor rustige activiteiten. Bij kinderen met een structurele hartafwijking is het belangrijk om veranderingen in het inspanningsvermogen te evalueren over de tijd.

Bij **acuut** hartfalen zal het kind zich vaak presenteren met buikpijn en anorexie, soms braken, door leverstuwings- of oedeem van de darmwand. Andere tekens zijn: vermoeidheid, apathie, respiratoire klachten zoals dyspneu en orthopneu, overmatig zweten, en soms oedemen periorbitaal of thv de extremiteiten.

Soms kan een intercurrente infectie bij patiënten met chronisch hartfalen, die goed gerecompenseerd zijn met medicatie, opnieuw een episode van klinisch hartfalen uitlokken. Bij een acute myocarditis heeft het kind vaak tekens van een virale infectie (rhinitis, faryngitis). Vraag steeds naar het familiaal voorkomen van eventuele cardiomyopathieën, consanguiniteit, arteriële hypertensie.

Klinische bevindingen

Hartfalen is nog steeds een **klinische diagnose** en daarom is het zeer belangrijk om de klinische tekens te herkennen. Deze kunnen soms subtiel zijn in het beginstadium.

- Algemeen: bleek, stil, oncomfortabel.
- Verhoogde ademhalingsinspanning: tachypneu, neusvleugelen, retracties, dyspneu, soms *wheezing*.
- Hepatomegalie, verhoogde CVD, oedemen (periorbitaal, pretibiaal, enkels), ascites, pleuraal vocht.
- Verminderde weefselperfusie: zwakke perifere pulsaties, koude klamme extremiteiten, vertraagde capillaire *refill*, *pulsus paradoxus* bij pericardtamponade (verdwijnen van de perifere pols bij inspiratie), arteriële hypotensie (of hypertensie bij hypertensieve cardiomyopathie).
- Tachycardie (soms ontelbaar bij een tachyarritmie).
- Precordium: palpatie: lateraalwaarts verplaatste linkerictus bij cardiomegalie, *trill* (= geruis > 4/6) bv. bij een grote *shunt* (ruptuur sinus van Valsalva).
- Auscultatie: galopritme door de aanwezigheid van een derde en vierde toon, hartgeruisen bij onderliggende structurele afwijkingen of secundaire mitralisklepinsufficiëntie door ernstige LV-dilatatie.

Aanvullende onderzoeken

De diagnose van hartfalen is klinisch. Het achterhalen van de etiologie vergt

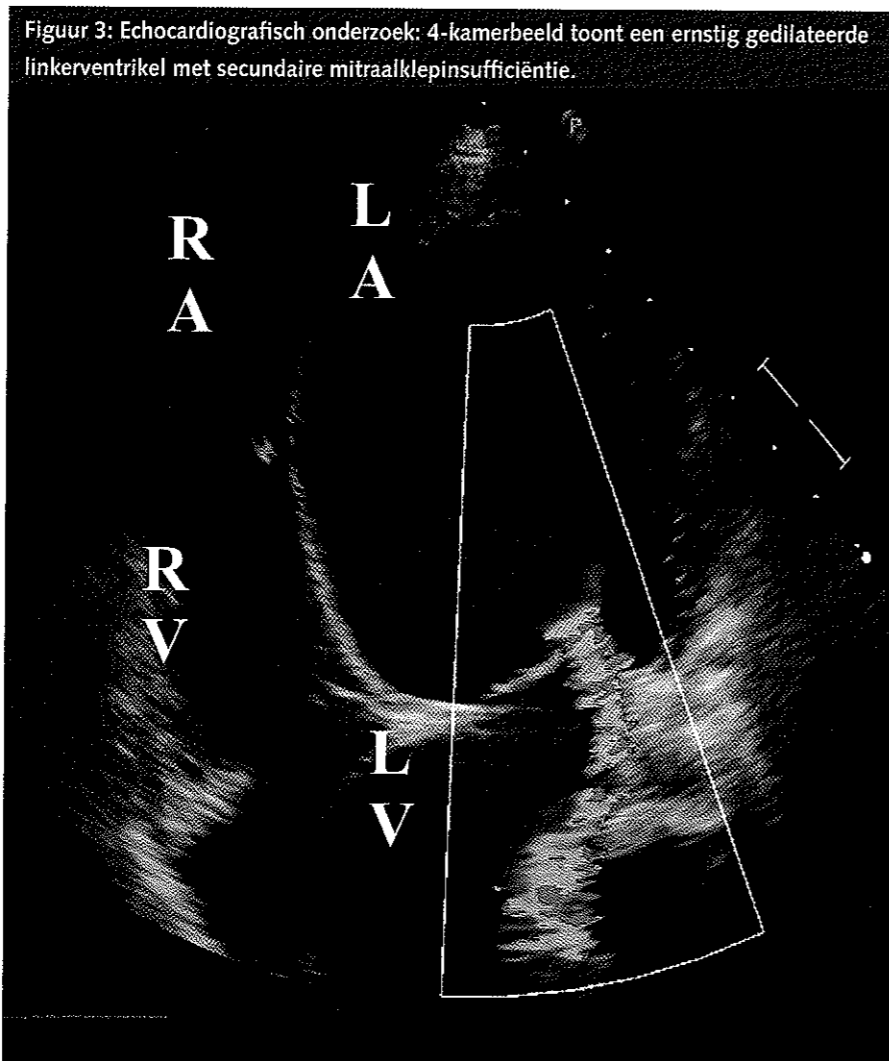
aanvullende onderzoeken (3). Vaak is er echter al een duidelijke hint op basis van de voorgeschiedenis van het kind, de anamnese en het klinisch onderzoek. Bij een kind met blanco voorgeschiedenis en acuut of subacuut hartfalen, is de voorkeursdiagnose een virale myocarditis, een tachyarritmie of cardiomyopathie. Wanneer het hartritme quasi ontelbaar is, chaotisch of onregelmatig is, is een ritmestoornis zeer waarschijnlijk.

- 12 afleidingen **elektrocardiogram**: evaluatie van het hartritme, tekens van hypertrofie, geleidingsstoornissen, repolarisatiestoornissen.
- **Bloedonderzoek** moet vnl. gericht zijn op het opsporen van infectieuze tekens (hemogram, CRP, sedimentatie, virusserologie), cardiale enzymen (CK, CKMB, troponine I, TA, LDH), en nierfunctie, lactaat. Sommige centra bepalen B-type natriuretisch peptide of N-terminal pro-B-type natriuretisch peptide als parameter van hartfalen en ventrikeldisfunctie.
- **RX thorax** laat toe om cardiomegalie in het licht te stellen, longoedeem en/of pleuraal vocht (**Figuur 1**). Heel belangrijk om weten is dat er bij een hyperacute myocarditis in het beginstadium geen cardiomegalie aanwezig is (**Figuur 2**).
- **Echocardiografie**: evaluatie van ventrikelfunctie, dilatatie, hypertrofie, structurele afwijking, trombi, pulmonale hypertensie (**Figuur 3**).

ACUTE MYOCARDITIS

Oorzaken en pathogenese

Myocarditis wordt gekenmerkt door inflammatie van het myocard met myocellulaire necrose (1, 4). Acute myocarditis wordt meestal veroorzaakt door virussen, waaronder enterovirus, meer bepaald coxsackievirus B, adenovirus, parvovirus B19, Epstein-Barr-virus en cytomegalovirus. De pathogenese is complex. In een eerste fase is er een



Figuur 3: Echocardiografisch onderzoek: 4-kamerbeeld toont een ernstig gedilateerde linkerventrikel met secundaire mitraalklepinsufficiëntie.

direct cytotoxisch effect door het virus (bv. disruptie van het dystrofine, een essentiële component van het cardiale cytoskelet, door coxsackievirusprotease). De tweede immunologische fase wordt gekenmerkt door activatie van T-lymfocyten en cytokines en leidt tot verdere beschadiging en verlies van myocyten en op langere termijn soms evolutie naar interstitiële fibrose.

Klinisch beeld

Het is echter zeer belangrijk om bij elk kind met een viraal/infectieus beeld en algemeen onwelzijn bedacht te zijn op de mogelijkheid van een acute myocarditis. De klinische tekens van hartfalen moeten worden geëvalueerd en herkend. Een acute myocarditis is een **medische urgentie** waarbij het kind steeds met hoogdringendheid dient te worden verwezen naar een gespecialiseerd centrum.

Het klinisch spectrum is breed, gaande van minimale symptomen (subklinische) tot snel progressieve cardiogene shock, volledige genezing of evolutie naar een chronisch gedilateerde cardiomyopathie.

Bij een fulminante myocarditis dient de patiënt met hoogdringendheid te worden verwezen naar een intensieve therapie-eenheid voor cardiovasculaire ondersteuning met inotropica, en eventueel mechanische ondersteuning van de circulatie. Een fulminante myocarditis kan de oorzaak zijn van plotse dood bij jongeren (5% in autopsieserie).

Meest frequent is de acute myocarditis. Hier ontwikkelt het kind meer geleidelijk progressieve symptomen van hartfalen in enkele dagen. Het kind kan zich ook presenteren met thoracale pijn of ventriculaire aritmieën.

Het **ECG** toont sinustachycardie, lage voltages en vlakke of geïnverteerde T-golven. Soms zijn er ventriculaire aritmieën, soms atrioventriculaire of intra-ventriculaire geleidingsstoornissen. Runs van ventrikeltachycardie zijn levensbedreigend met risico van plotse dood.

Op **RX thorax** is er vaak cardiomegalie met gestuwde longhili, longoedeem en soms pleuraal vocht te zien. Bij fulminante myocarditis is er in de beginfase geen cardiomegalie (**Figuur 2**)!

Het **echocardiografisch onderzoek** toont een belangrijke globale linkerventrikeldisfunctie en meestal dilatatie (tenzij bij fulminante myocarditis) en vaak ook verdikking van het myocard door oedeem. Soms, wordt de belangrijke ventrikeldisfunctie verward door murale trombi, soms is er pericardvocht door geassocieerde pericarditis.

Bloedonderzoek: het hemogram, de sedimentatie en het ionogram zijn meestal niet erg nuttig voor diagnose. Een verhoogd creatinine, een verlaagd bicarbonaat en een verhoogd lactaat wijzen op dreigende cardiovasculaire collaps. Cardiale enzymen, creatinekinase (CK), CK MB (CK afkomstig van het myocard), troponine I en C reactive protein (CRP), kunnen gebruikt worden om blijvende inflammatie na te kijken.

Hartcatheterisatie en **RV-endomyocardbiopsie** met histologische classificatie volgens DALLAS-criteria (evaluatie van lymfocytair infiltraat en beschadigde en necrotische myocyten), blijven de gouden standaard voor diagnose. Biopsie is vooral nuttig in de differentiële diagnose tussen gedilateerde cardiomyopathie en acute myocarditis. Dit is prognostisch belangrijk, aangezien een acute myocarditis toch een behoorlijke kans geeft op herstel zodat kan worden afgewacht met harttransplantatie. In de praktijk wordt echter vaak afgezien van myocardbiopsie in de acute fase omwille van het risico van perforatie. Anderzijds

is de gevoeligheid van een biopsie niet 100%, omdat de letsels focaal kunnen zijn. Een alternatief is PCR (polymerase chain reactie) voor op endotracheaal aspiraat.

Behandeling

De eerstelijnsbehandeling is **voornamelijk symptomatisch en gericht op de ondersteuning van het hartfalen**.

Bij patiënten met mild tot matig hartfalen start men diuretica en *Angiotensine Converting Enzyme* (ACE)-inhibitie. Hierbij gebruikt men bij voorkeur captopril, omdat dit vrije O₂-radicalen capteert en de myocardbeschadiging vermindert. Digoxine wordt toegediend, maar in lage dosis zonder oplaaddosis want digoxine verhoogt de verhoogde expressie van inflammatoire cytokines. Anticoagulantia met acetylsalicylzuur of coumarines ter preventie van trombusvorming in een sterk gedilateerde en hypocontractiele linkerventrikel, wordt eveneens aangeraden.

Na stabilisatie en verdwijnen van de klinische tekens van hartfalen, start men zeer traag en geleidelijk betablokkade onder de vorm van carvedilol. Naast het gunstige effect op de ventrikelfunctie, vermindert carvedilol de myocardbe-

schadiging bij myocarditis door verhoogde productie van interleukine 12 en interferon en suppressie van het immuunsysteem.

Wanneer ventriculaire aritmieën aanwezig zijn, wordt lidocaïne of amiodarone toegediend, maar dit kan arteriële hypotensie teweegbrengen. Bij hooggradig atrioventriculair blok is *pacing* noodzakelijk.

Bij cardiogene *shock* dient men, naast de klassieke extracardiale ondersteuning (sedatie, intubatie en ventilatie, vochtbeleid) snel intraveneus inotropica te geven (catecholaminergica zoals dopamine, dobutamine). Hoge dosissen dienen vermeden te worden omwille van het proarrhythmogeen effect bij beschadigd, geïnflammeerd en ziek myocard. Fosfodiesterase-inhibitoren (milrinone) hebben een positief inotropisch en lusitropisch effect (verbetert de distolische eigenschappen), verlagen de linkerventrikel-*afterload* door vasodilatatie en hebben geen chronotropisch effect. Fosfodiesterase-inhibitoren werken door een verhoging van het intracellulaire cyclische AMP en het intracellulaire calcium. Een bijkomend gunstig effect bij myocarditis is inhibitie van pro-inflammatoire cytokines.

oscilloccinum®

6 doses

BOIRON

Wanneer intraveneuze inotropica onvoldoende zijn om een adequate cardiale *output* te verzekeren, is mechanische circulatoire ondersteuning noodzakelijk door extracorporele membraanoxygenatie (ECMO) of *ventricular assist device* (VAD). Dit kan levensreddend zijn voor patiënten met fulminante myocarditis.

Antivirale middelen zijn niet nuttig omdat de meeste patiënten zich presenteren na de virale replicatiefase.

Immuunsuppressie voor de behandeling van acute myocarditis blijft controversieel. Er zijn verschillende kleine, niet-gerandomiseerde studies over immuunsuppressie bij myocarditis (cortisone, cyclofosfamide, azatioprine, cyclosporine, immunoglobulines [IVG]). De resultaten zijn tegenstrijdig of negatief. Een retrospectieve studie bij kinderen vergelijkt het effect van steroïden al dan niet in associatie met IVG met enkel conventionele ondersteuning. Beide groepen toonden geen verschil noch in herstel van linkerventrikelfunctie noch in overleving (5). Steroïden lijken wel nuttig in een subgroep kinderen met ventriculaire aritmieën. Ondanks een gebrek aan harde data gebruiken de meeste centra (92% survey Noord USA 2000) toch immuunmodulerende therapie bij kinderen met acute myocarditis: 43% IVG, 13% steroïden en 44% steroïden + IVG.

Outcome: de juiste *outcome* is moeilijk te bepalen omdat sommige subklinische vormen nooit gediagnosticeerd worden en sommige fulminante vormen een autoptische bevinding zijn. Recente data tonen 79% overleving of vrij van harttransplantatie na 2 jaar (6). Opvallend is dat bij patiënten met fulminante myocarditis de kansen op herstel zelfs groter zijn. Wanneer het kind het acute insult overleeft, is er 80% kans op volledig herstel.

Prognostisch slecht is reuscelmyocarditis (70% mortaliteit of HTX na 1j) en neonatale myocarditis.

TACHYCARDIOMYOPATHIE

Ritmestoornissen kunnen aanleiding geven tot ventrikeldisfunctie (7). Meest frequent gaat het om supraventriculaire tachycardieën, meer zeldzaam om ventriculaire (tachycardiomyopathie). Chronische tachycardie kan leiden tot myocardischemie, omdat de diastole verkort en zodoende de coronaire perfusie in het gedrang komt. Wanneer hartfalen optreedt is afhankelijk van de hartfrequentie van de tachycardie, onderliggend structureel hartlijden, de leeftijd van de patiënt en de duur van de tachycardie. Het hartfalen kan zo ernstig zijn dat de patiënt soms verkeerdelijk gediagnosticeerd wordt met gedilateerde cardiomyopathie en zelfs gelist wordt voor harttransplantatie. **Het is dus zeer belangrijk om bij een patiënt met 'verworven' hartfalen steeds te denken aan een tachyarritmie.** Persistierende supraventriculaire tachycardieën bij kinderen zijn meestal atriaal ectopische tachycardie (**Figuur 4**) (abnormale focus in het atrium die sneller dan sinusknop gaat depolariseren, gekenmerkt door een abnormale P-morfologie op het electrocardiogram) of een paroxysmale junctionele *reciprocating* tachycardie (PJRT) (cirkeltachycardie gelokaliseerd bij de AV knop en gekenmerkt door een negatieve P-top in II, III en aVF op het electrocardiogram). Herstel van de LV-functie na reconversie kan weken of soms maanden duren.

Patiënten met structurele hartafwijkingen zijn *at risk* voor aritmieën, die soms een ernstige hemodynamische deterioratie kunnen geven. Dit is bekend bij patiënten met een Fontan-circulatie, bij wie best zo snel mogelijk een elektrische reconversie wordt uitgevoerd om de tachycardie te onderbreken.

NIEUWE INZICHTEN IN HET MECHANISME VAN HARTFALEN

Bij hartfalen ontstaat er een neurohumorale respons met **belangrijke sympathische adrenerge stimulatie** (secretie

van adrenaline en noradrenaline) en **activatie van het renine-angiotensine-aldosterone-systeem** (RAS) (1). Deze respons leidt in de acute fase tot hemodynamische compensatoire aanpassingen om de cardiale *output* en de weefselperfusie te behouden (positieve inotropie, chronotropie en perifere vasoconstrictie). Anderzijds werd duidelijk aangetoond dat chronische sympathische activatie en activatie van het RAS-systeem aanleiding geven tot schadelijke cellulaire en interstitiële gevolgen, die op termijn nadelig zijn voor de myocardfunctie en aan de basis liggen van toenemend hartfalen. De structurele en functionele veranderingen op moleculair en cellulair niveau in het myocard, met als gevolg wijzigingen in massa, vorm en grootte van het ventrikel, noemt men *remodeling*.

Verschillende nadelige effecten werden beschreven: verandering in genexpressie van contractiele eiwitten met als gevolg inadequate hypertrofie, alteraties in de intracellulaire calciumhuishouding die een essentiële rol speelt in de contractie van de myocyt, apoptose of georganiseerde celdood, wijzigingen in de samenstelling van de intercellulaire bindweefselmatrix of van dystrofine-glycoproteïne-complex, een eiwit verantwoordelijk voor het behoud van de structurele integriteit van het myocard, verminderde expressie van betareceptoren. Andere nadelige effecten van catecholamines zijn een verhoogde aritmogenese en vasoconstrictie met verhoogde linkerventrikel-*afterload* en verminderde coronaire perfusie.

Naast de neurohumorale respons is er bij hartfalen, onafhankelijk van de oorzaak, steeds een belangrijke **immunologische component**. Inflammatoire mediators (cytokines zoals interleukines, tumornecrosefactor) worden geproduceerd en gaan de myocardfunctie en *remodeling* beïnvloeden, soms in gunstige zin, soms in ongunstige zin. Deze cytokines kunnen een direct cytotoxisch effect hebben, interfereren met de calciumhomeostasis, een rol spelen in de

reactivatie van foetale genen, aanleiding geven tot apoptose of georganiseerde celdood. Ze spelen niet alleen een rol bij virale myocarditis, maar ook bij gedilateerde cardiomyopathie, acute resectie na harttransplantatie, *cardiopulmonary bypass*. Ook bij sepsis kunnen deze inflammatoire mediators intrinsieke myocarddisfunctie veroorzaken.

AMBULANTE BEHANDELING VAN CHRONISCH HARTFALEN

De farmacologische richtlijnen voor de behandeling van chronisch hartfalen (bij volwassenen) werden opgesteld door de AHA en ACC en worden regelmatig aangepast.

- **Diuretica** blijven het eerstelijnsproduct voor de behandeling van acuut hartfalen met longoedeem en vochtretentie. In de acute fase wordt gestart met een lisdiureticum zoals furosemide (dosis 1-2mg/kg/dag). Voor een chronische onderhoudsbehandeling wordt overgeschakeld op Hydrochlorothiazide, omdat dit minder calciurie veroorzaakt met lager risico van nefrolithiasis. Meestal wordt een K-sparend diureticum geassocieerd, zoals spironolactone. Naast het diuretische en K-sparende effect, heeft spironolactone ook een intrinsiek gunstig effect op de ventrikel-*remodeling* en op de ventrikelfunctie (1). Diuretica worden toegediend zolang het kind klinische tekens van decompensatie, overvulling, of belangrijke ventrikeldilatatie vertoont. Belangrijk is om bedacht te zijn op mogelijke ionenstoornissen, zeker in geval van intercurrente gastroenteritis. In die situatie worden diuretica meestal tijdelijk gestopt.
- **Angiotensine-converting-enzyme (ACE) -inhibitors** of *afterload*-reductie is de standaardbehandeling voor chronisch hartfalen of verminderde

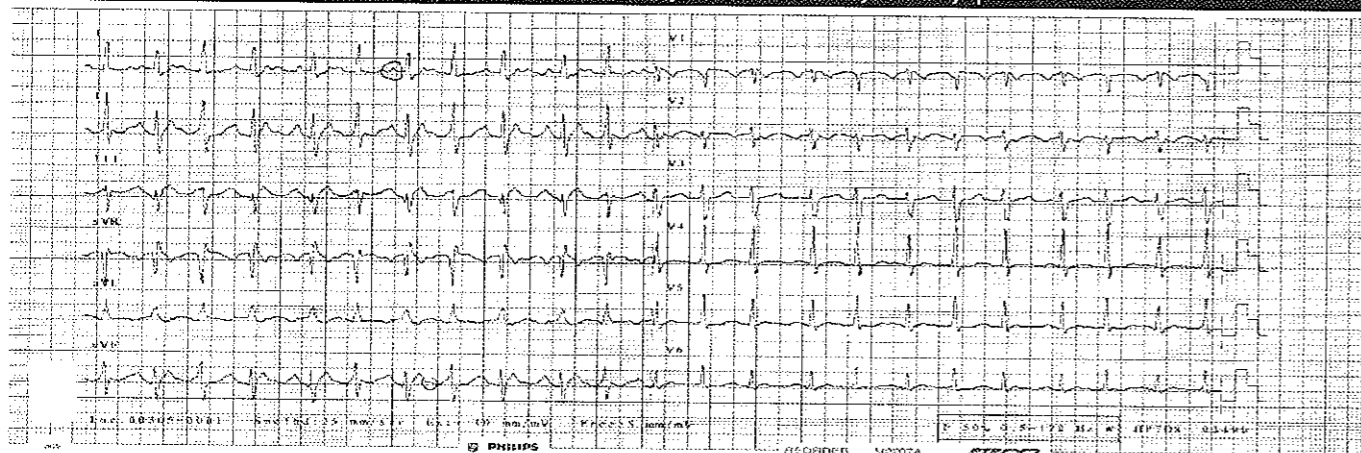
linkerventrikelfunctie. Verschillende studies hebben aangetoond dat ACE-inhibitie leidt tot een verbeterde functionele status en ventrikelfunctie, een lagere mortaliteit. De rationale is dat Angiotensine II kan leiden tot niet-aangepaste hypertrofie, fibrose en apoptose. ACE-inhibitie kan dit proces van negatieve *remodeling* beïnvloeden en zelfs omkeren. Bovendien geven ACE-inhibitoren aanleiding tot perifere vasodilatatie en een verminderde linkerventrikel-*afterload*. Bij voorkeur wordt gebruikgemaakt van lisinopril in een dosis van 0,2mg/kg/d, enalapril (0,5mg/kg/d) of captopril (1mg/kg/d). Nevenwerkingen zijn vooral arteriële hypotensie, ionenstoornissen, prikkelhoest.

- **Betablokkers** zijn de laatste jaren de standaardbehandeling en de meest belangrijke bijdrage geworden aan de medische behandeling van hartfalen (9, 10). Initieel stond men hier lange tijd zeer sceptisch tegenover. Het doel is de preventie van de adrenerge gemedieerde intrinsieke myocarddisfunctie en *remodeling* tegen te gaan en zelfs omkeerbaar te maken. Bij voorkeur wordt gebruikgemaakt van carvedilol, een derde generatie alfa- en betablokker met bijkomende gunstige effecten heeft zoals een negatief chronotroop effect, coronaire vasodilatatie en een anti-oxydatief effect. Carvedilol wordt gestart bij een stabiele klinisch gerecompenseerde patiënt die reeds onder standaardtherapie staat met diuretica, ACE-inhibitie en eventueel digoxine. Er wordt gestart met een lage dosis (20% van de *target*-dosis) die om de 1 of 2 weken wordt verhoogd, gedurende 8 weken. Goede monitoring en opletten voor heropflakking van hartfalen, zijn noodzakelijk. Wanneer er belangrijke bradycardie optreedt, wordt de dosis verlaagd. Studies bij kinderen hebben een

duidelijke verbetering van de linkerventrikelfunctie en van de functionele toestand aangetoond bij patiënten met gedilateerde cardiomyopathie en symptomatisch hartfalen.

- **Digoxine** is historisch de eerstelijnsbehandeling voor kinderen met ventrikeldisfunctie en/of hartfalen. Naast een positief inotrope werking, heeft digoxine ook een belangrijk neurohormonaal effect, meer bepaald een vermindering van de adrenerge tonus met een daling van de noradrenaline-, renine- en aldosteronwaarden in het serum. Bovendien vertraagt digoxine de sinusknop en de atrio-ventriculaire geleiding. Digoxine heeft een gunstig effect op de klinische symptomen van hartfalen en op de ventrikelfunctie bij zuigelingen met een ventrikelseptumdefect. Op basis van bevindingen bij volwassenen, met duidelijke verbetering van de symptomatologie en de linkerventrikelfunctie, raadt men ook het gebruik van digoxine aan bij kinderen met een gedilateerde cardiomyopathie. Tegenwoordig raadt men een lagere dosis aan, nl. 3-4 microgram/kg twee maal daags, omdat er geen verschil is in therapeutisch effect met de hogere dosis.
- Angiotensinereceptorblokkers: **sartanen** geven een meer volledige inhibitie van het angiotensine-aldosterone-systeem dan de ACE-inhibitoren. Bovendien veroorzaken deze geen prikkelhoest, wat een bekende nevenwerking is van de ACE-inhibitoren en toe te schrijven is aan effecten op bradykininespiegels. Bij volwassenen hebben verschillende studies een bijkomende gunstige invloed aangetoond op mortaliteit, symptomatologie en linkerventrikelfunctie, wanneer angiotensinereceptorblokkers gebruikt worden in combinatie met de klassieke ACE-inhibitoren. Bij kinderen is de farmacokinetiek nog niet goed bekend.

Figuur 4: ECG toont een atriaal ectopisch tachycardie 140/min bij een kind met tachycardiomyopathie.



NIEUWERE BEHANDELINGEN

Wanneer conventionele medische behandeling onvoldoende is om een adequate systeemcirculatie te onderhouden, kan overgegaan worden tot *mechanische ondersteuning van de circulatie* (1). **Extracorporele membraan-oxygenatie (ECMO)** kan worden toegepast bij zowel respiratoir als circulatoir falen. ECMO kan worden toegepast vanaf de neonatale leeftijd voor een maximale duur van ongeveer 14 dagen. Het **pulsatieve linkerventrikel assist device (VAD)** is dankzij de verbeterde technologie nu ook bruikbaar bij kleinere kinderen vanaf een gewicht van plusminus 10kg en deze techniek kan gedurende enkele weken tot maanden worden toegepast. VAD vereist een goede rechterventrikel functie alsook een goede longfunctie. VAD kan worden gebruikt als overbrugging naar harttransplantatie of tijdelijk om de systeemcirculatie te onderhouden en het linkerventrikel te ontlasten in afwachting van recuperatie bij ernstige myocarditis. Verwikkelingen van deze mechanische assist devices en ECMO zijn: bloeding, trombo-embolische verwikkelingen, infectie, sepsis, secundaire multiorgaan-disfunctie.

Cardiale resynchronisatie is een *pacing*-behandeling die tracht de synchrone contractie tussen de linkerventrikel vrije wand en het interventriculaire septum

te herstellen om zodoende de hemodynamiek en het hartdebiet te verbeteren (1). De rationale ligt in het feit dat patiënten met ernstige ventrikeldisfunctie en hartfalen geleidingsstoornissen ontwikkelen met als gevolg dissynchronie tussen verschillende myocardwanden. Dit leidt tot desorganisatie van de ventriculaire contractie en verminderde systolische ventrikel functie. Voor CRT-*pacing* worden een atriale *pacing*-draad en twee ventriculaire *pacing*-draden geplaatst voor biventriculaire *pacing* met atrioventriculaire synchronie. Bij volwassenen met gedilateerde cardiomyopathieën, werd in verschillende gerandomiseerde studies een duidelijk gunstig effect aangetoond van CRT op de inspanningstolerantie en de ventrikel functie. Voor de pediatrie populatie wordt in enkele kleine studies een gunstig effect gerapporteerd over CRT bij kinderen met aangeboren hartafwijkingen en systeemventrikeldisfunctie.

Harttransplantatie: de laatste jaren zijn er belangrijke ontwikkelingen geweest op het gebied van pediatrie harttransplantaties (11, 12). De vijfjaars-overleving schommelt tussen 75 en 85% en dit is vnl. afhankelijk van het onderliggende hartlijden. De groep met gedilateerde cardiomyopathie doet het beter dan de patiënten met ernstig onderliggend structureel hartlijden. De vijftienjaarsoverleving bedraagt 50 tot 59%. Nieuwe immuunsuppressieschema's,

betere rejectie monitoring en infectiepreventie hebben deze gunstige cijfers mogelijk gemaakt.

De voornaamste doodsoorzaken zijn acute rejectie (30%), infectie (20%), transplantavasculopathie of coronaire atherosclerose van het donorhart (23%), secundaire tumoren (8%). Om de prognose na harttransplantatie te verbeteren in de toekomst, dient de behandeling te worden aangepast. Hierbij moet rekening gehouden worden met het delicate evenwicht tussen enerzijds effectiviteit in preventie van rejectie en transplantavasculopathie en anderzijds preventie van ongewenste neveneffecten zoals maligniteiten en infectie.

BESLUIT

De behandeling van hartfalen bij kinderen heeft de laatste jaren veel vooruitgang geboekt dankzij nieuwe inzichten in de complexe pathogenese, de rol van immunologische en neurohumorale factoren alsook van bepaalde voorbeschikkende genetische factoren. Nieuwe behandelingsmogelijkheden situeren zich niet alleen in het medicamenteuze domein, maar ook in het interventionele domein zoals door het gebruik van mechanische circulatoire ondersteuning, elektrische resynchronisatie door aangepaste *pacing* en harttransplantatie. Dergelijke procedures zijn nu ook mogelijk bij kinderen en

worden als maar veiliger en meer effectief. Verder anticipeert men ook op de ontwikkeling van stamceltherapie, dat in de komende decennia heel waarschijnlijk deel zal uitmaken van de behandeling van hartfalen.

TAKE HOME MESSAGES VOOR DE KINDERARTS

Herken het klinische beeld van hartfalen bij kinderen.
Denk altijd aan acute myocarditis. RX thorax toont geen cardiomegalie in de acute fase.
Meet altijd de bloeddruk ter uitsluiting van een hypertensieve cardiomyopathie.
Controleer de hartfrequentie en denk aan tachycardiomyopathie.
Recent is er meer inzicht in de complexe pathogenese van hartfalen en zijn er meer therapeutische mogelijkheden, zowel medicamenteus als ook interventioneel.

Referenties

1. Chang AC, Towbin JA. Heart failure in children and Young adolescents: from molecular mechanisms to medical and surgical strategies. Saunders Elsevier 2006.
2. Artman M, Parrish MD, Graham TP. Congestive heart failure in childhood and adolescence: recognition and management. Am Heart J 1983;105:471.
3. Kaufman BT, Shaddy RE, Shirali GS, et al. Assessment and management of the failing heart in children. Cardiol Young 2008;18(suppl.3):63-71.
4. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. Circulation 2001;104:1076-82.
5. English RF, Webber SA. Outcomes of pediatric acute myocarditis. J Am Coll Cardiol 2003;41(suppl):491A.
6. Lee KJ, McCrindle BW, Bohn DJ, et al. Clinical outcomes of acute myocarditis in childhood. Heart 1999;82:226-33.
7. Fenelon C, Wijns W, Andries E, et al. Tachycardiomyopathie: mechanisms and clinical implications. Pacing Clin Electrophysiol 1996;19:95-106.
8. Lipschultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. J Clin Oncol 2002;20:4517-22.
9. Beta-blockers for congestive heart failure in children (review). The cochrane collaboration. J Wiley and Sons 2009.
10. Nishiyama M, Park IS, Yoshikawa T. Efficacy and safety of carvedilol for heart failure in children and patients with congenital heart disease. Heart Vessels 2009;24:187-92.
11. Zuppan CW, Wells L, Kerstetter J, et al. Cause of death in pediatric and infant heart transplant recipients: review of a 20-year, single-institution cohort. J Heart Lung Transplant 2009;28:579-84.
12. Dionigi B, Razzouk A, Hasaniya NW. Late outcomes of pediatric heart transplantation are independent of pre-transplant diagnosis and prior cardiac surgical intervention. J Heart Lung Transplant 2008;27:1090-5.

€ 5

OTIPAX

lidocaïnechlorohydraat 1%

Oordruppels, oplossing

een oor zonder pijn!

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: OTIPAX 1% oordruppels, oplossing. – **SAMESTELLING:** De oplossing bevat 1% lidocaïnechlorohydraat of 10,16 g. – **FARMACEUTISCHE VORM:** Oordruppels, oplossing. – **THERAPEUTISCHE INDICATIE:** Adjuvans bij de symptomatische behandeling van pijn bij acute otitis media (zonder perforatie), externe otitis of een trommelvliesontsteking van vinder oorsprong. – **DOSERING EN WIJZE VAN TOEBEDIENING:** Druppel 4 tot 5 keer per dag 4 druppels in de afwendige gehoorgang, terwijl u een lichte druk uitoefent op de zachte deel van de druppelteller en de patient zijn hoofd zijwaarts buigt. *Bij acute otitis media: behandelingsduur tot 10 dagen. Daarna moet de therapie opnieuw worden geëvalueerd.* – **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Trommelvliesperforatie. – **BIJWERKINGEN:** Ooracandoeningen; Zelden: lokale reacties van het allergische type (geek, rood, papulaire huiduitslag); hyperemie van de gehoorgang. – **AFLIVERING:** op medische voorschrift. – **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** BIODIPHARM, Driebomenstraat 16 A – 1120 – BRUSSEL – België. – **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** 1125 T 1 F 1 – **DATUM VAN DE EERSTE VERGUNNING:** 25/07/2003. – **DATUM VAN DE LAATSTE VERGUNNING:** 06/2008.

Op medisch voorschrift