

Nationale Hartfaledag, 28 september 2018, Hotel Theater Figi, Zeist

Hartfaledenzorg 2018 – van begin tot eind

Op vrijdag 28 september vond de Nationale Hartfaledag plaats, met dit jaar als thema 'Hartfaledenzorg 2018 – van begin tot eind'. Tijdens deze dag stonden hemodynamische veranderingen bij hartfalen (HF) en de behandeling daarvan op de agenda. Daarnaast werden erfelijke vormen van HF en de genetische diagnostiek besproken. Tot slot was een sessie gewijd aan de nieuwe richtlijn voor palliatieve zorg en de implicaties bij HF, belicht vanuit verschillende perspectieven.

De Nationale Hartfaledag is een initiatief van de werkgroep HF met als doel de zorg rondom de HF patiënt in Nederland te optimaliseren. Dit landelijke symposium is een belangrijk middel om deze doelstelling in de praktijk te realiseren.

ONDERWERPEN

Hemodynamiek bij HF

Dr. Louis Handoko – cardioloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam

Diureticagebruik bij HF

Dr. Kevin Damman – cardioloog, UMCG, Groningen

Vasoactieve medicatie en mechanische ondersteuning bij acuut HF

Dr. Corstiaan den Uil – cardioloog-intensivist, Erasmus MC, Rotterdam

Erfelijke cardiomyopathieën

Prof. dr. Maarten van den Berg – cardioloog, UMCG, Groningen

Cardiogenetica en implicaties voor de dagelijkse praktijk

Dr. Peter van Tintelen – klinisch geneticus, UMCU, Utrecht

Wat is palliatieve zorg; inschatten levensverwachting

Lia Middeldjans – klinisch geriatr, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem

Advance care planning

Dr. Yvonne Engels – wetenschappelijk hoofddocent, Radboudumc, Nijmegen

De waarde van inzet palliatief team en adviezen bij hartfalen

Christa Takens – klinisch geriatr i.o./klinisch farmacoloog i.o., Rijnstate, Arnhem

Concrete adviezen tav medicatie

Louise Bellersen – cardioloog, Radboudumc, Nijmegen



Hemodynamiek bij HF

Dr. Louis Handoko – *cardioloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam*

Dr. Louis Handoko besprak in het eerste deel van zijn presentatie hoe hemodynamisch denken kan helpen bij de diagnostiek van diastolisch HF (HFpEF). Hij liet een druk-volume curve zien waarin de contractiliteit (systole) en de relaxatie (diastole) van het hart werden weergegeven [1]. Voor de contractie van het hart bouwt de druk op, terwijl het volume niet verandert (isovolumetrische contractie), waarna de aortaklep opent, het bloed wordt uitgerperst (ejectie), de druk zakt (isovolumetrische relaxatie), de aortaklep sluit, het hart relaxeert en weer opnieuw wordt gevuld met bloed. In de grafiek was het stroke volume af te lezen, dat berekend wordt door het slagvolume te delen door het eind-diastolisch volume, evenals de afterload, die aangeeft hoe krachtig het hart tegen de druk in moet pompen.

Nationale Hartfaledag, 28 september 2018, Hotel Theater Figi, Zeist

Daarna beschouwde Handoko de definitie van HF in de context van hemodynamiek. Hartfalen is gedefinieerd als: 'Een klinisch syndroom als gevolg van het hart dat niet in staat is om voldoende bloed rond te pompen om te voldoen aan de metabole behoefte van het lichaam, of waarbij dit alleen lukt ten koste van verhoogde vullingsdrukken in het hart' [2]. Een verhoogde vullingsdruk is een teken van HFpEF, waarmee HFrfEF wordt uitgesloten. Andere tekenen van HFpEF kunnen zijn: benauwdheid, vocht vasthouden, behouden ejectiefractie van $\geq 50\%$, en geen andere verklaringen voor de klachten (bijvoorbeeld significant kleplijden, ernstig COPD etc.) [3]. Bij verdenking op HFpEF dient een echo als surrogaatmaat, waarbij de vullingsdruk wordt gemeten aan de hand van een algoritme. LV diastolische dysfunctie wordt vastgesteld als mitralis in-flow (E/A) ≥ 2 is, of E/A tussen 0.8 en 2.0 met twee van de drie criteria voor verlaagde geschatte LV vullingsdruk (E/e' > 14 , LAVi > 34 ml/m² en peak TRV > 2.8 m/s) [4,5]. In theorie zijn de sensitiviteit en specificiteit van deze methode erg hoog (respectievelijk 87% en 88%), maar in de praktijk blijkt dat veel patiënten met diagnose gemist worden [6,7]. Dus wat moeten we dan doen bij een vermoeden op HFpEF?

Een pulmonale wiggedruk in rust van ≥ 15 mmHg of van ≥ 25 mmHg tijdens inspanning wijst op HFpEF.

Handoko legde uit dat we kunnen teruggrijpen op de hemodynamica. In een druk-volume curve kunnen we zien dat bij HFpEF de druk sterk toeneemt bij een kleine toename in volume, waarbij 15 mmHg de afkapwaarde is voor een verstoorde vullingsdruk (early HFpEF) [8-10]. Is er een verdenking op HFpEF, maar wordt in rust een normale vullingsdruk gemeten, dan kan als vervolgstap de vullingsdruk worden gemeten bij inspanning, met een afkapwaarde van 25 mmHg. Bij deze grens kan longoedeem optreden, wat de gaswisseling in gevaar kan brengen en ook wel als 'advanced HFpEF' wordt gezien. De vullingsdruk kan gemeten worden met hartkatheterisatie, waarbij een hartkatheter in de longarterie wordt ingebracht [11,12]. Hierna verricht de patiënt inspanning en schat de katheter de druk in het linker atrium door de pulmonale wiggedruk te meten. Dit geeft informatie over de vullingsdruk van de linkerkant van het hart, zonder aan deze kant een ingreep te verrichten. Patiënten met HFpEF laten significant hogere pulmonale wiggedruk zien in vergelijking met controles [8,9]. Een pulmonale wiggedruk in rust van ≥ 15 mmHg of van ≥ 25 mmHg tijdens inspanning wijst op HFpEF [8,10]. Voor de diagnostiek van HFpEF wordt een inspanningsecho of hartkatheterisatie aangeraden, waarbij de voorkeur uitgaat naar hartkatheterisatie vanwege de lage sensitiviteit van de inspanningsecho. Wanneer deze techniek niet beschikbaar is in een ziekenhuis, dan wordt doorverwijzing aanbevolen.

Handoko is ervan overtuigd dat hemodynamica de basis vormt voor nieuwe behandelingen in HFpEF. Een stijf HFrfEF hart reageert anders op medicatie zoals ACE-remmers en bètablokkers dan een slecht knijpend HFpEF hart. Dit verschil kan verklaard worden aan de hand van hemodynamica. In HFrfEF is de druk-volume curve meer naar rechts verplaatst door verminderde knijpkracht en een lagere ejectiefractie [1,13]. Bij HFpEF is de relaxatie minder, maar de knijpkracht behouden en de ejectiefractie normaal.

Een nieuwe behandeling voor HFpEF die aangrijpt op hemodynamische processen omvat een stent in het inter-atriale septum, waarbij de druk van de linkerkamer deels naar de rechterkamer wordt geleid [14]. Patiënten gaan met deze stent een klasse HF vooruit, voelen zich beter en alhoewel de looptest niet verbetert, houden de patiënten het lopen wel langer vol. Handoko concludeerde dat hemodynamische principes inzicht kunnen geven in diagnostische en therapeutische dilemma's van patiënten met (diastolisch) HF en bijdragen aan ontwikkeling van nieuwe behandelstrategieën, die hard nodig zijn voor HFpEF.

Diureticagebruik bij HF

Dr. Kevin Damman – *cardioloog, UMCG, Groningen*

Dr. Kevin Damman vroeg om te beginnen aan het publiek: "Waar denkt u aan bij het woord diuretica?" Al snel verschenen woorden als 'ontwateren', 'plassen' en 'furosemide' op het scherm, maar ook 'onmisbaar' kwam naar voren. Damman vertelde dat diuretica in vrijwel alle grote HFrfEF studies als achtergrondtherapie werden gebruikt; in de CONSENSUS, RALES, COPERNICUS en PARADIGM studies, met lisdiuretica als meest ingezette therapie [15]. De ESC HF richtlijn beveelt lisdiuretica aan om symptomen en inspanningstolerantie te verbeteren in patiënten met tekenen en/of symptomen van congestie. Ook moet deze therapie overwogen worden om het risico op HF opnames te verminderen in deze patiëntenpopulatie [3]. Er is echter maar weinig wetenschappelijk bewijs voor het klinische voordeel van lisdiuretica en het wordt dan ook aanbevolen om per individu te bekijken of de therapie werkt [3].

Hoe ernstiger de nierdysfunctie, hoe slechter diuretica werken.

Voordat lisdiuretica werken, bindt het diureticum aan het eiwit albumine. Dit complex wordt via de circulatie naar de nieren getransporteerd. In de glomeruli van de nier wordt het bloed gefiltreerd en komt het diureticum via anion-transporters in het lumen van proximale tubuli terecht. In de lis van Henle gaan lisdiuretica terugresorptie van water tegen, waardoor het volume van urine toe neemt en

Nationale Hartfaledag, 28 september 2018, Hotel Theater Figi, Zeist

de bloeddruk daalt [16]. In patiënten met HF is de perfusie van de nier echter verminderd, waardoor er minder bloed per tijdseenheid gefiltreerd wordt in de glomeruli [17]. Het gevolg hiervan is dat er minder diuretica aankomen op de plaats waar zij hun kunnen werk doen. Hoe ernstiger de nierdysfunctie, hoe slechter diuretica werken.

Door verminderde urineflow in HF vindt bovendien meer reabsorptie van zout in de proximale tubuli plaats, waardoor de lymfeflow toeneemt door osmotische krachten en de overvulling nog groter wordt in deze patiënten. Een oplossing voor de reabsorptie van zout is toediening van antidiuretische hormonen, thiazides en spironolacton. Dit levert een nieuw probleem op, omdat de nieren dit zoutverlies voelen, terwijl ze het circulerend volume constant proberen te houden. Het gevolg is dat er minder zout wordt uitgescheiden en de overvulling steeds groter en groter wordt [16].

Damman stelde dan ook de vraag of het gebruik van diuretica het risico op overlijden in patiënten met HF verhoogt. Het publiek was verdeeld, bleek uit de 50-50 uitslag.

Soms is diuretica voorschrijven onvermijdelijk. Dan is het goed te beseffen dat studies naar de prognose van HF patiënten vaak confounders hebben, zoals overvulling, latere ziektestadia en gebruik van diuretica, waardoor de prognose sowieso al slechter is in deze patiënten, dan in de patiënten in de kliniek. De CORONA studie liet zien dat spironolacton geen effect heeft op incidentie voor CV sterfte of ziekenhuisopname voor HF, na correctie voor ziekte-ernst [17]. Verschillende soorten diuretica hebben een verschillende werking en het is dan ook duidelijk dat niet elk individu met HF dezelfde soort diuretica moet krijgen en dat het belangrijk is om te scoren hoe ziek iemand is. Patiënten met ernstig HF hebben hogere doseringen nodig en thiazides kunnen zelfs worden toegevoegd. Hoge doseringen lisdiuretica geven echter bijwerkingen, zoals ototoxiciteit, hypotensie, hypokaliëmie, jicht-achtige verschijnselen en verslechterde nierfunctie. En ook thiazides kunnen bijwerkingen geven, zoals hyponatriëmie en hypokaliëmie.

De vuistregel voor dosering van diuretica in chronisch HF is dat de laagste dosering lisdiuretica wordt gegeven als een patiënt euvolemisch is en hogere doseringen bij slechtere nierfunctie. Bij rechtszijdig HF wordt er bumetanide/torseamide gegeven en wordt diuretica intraveneus (IV) in plaats van oraal gegeven. In principe mogen diuretica tweemaal daags voorgeschreven worden en bij aanpassingen in dosering is het belangrijk dat nierfunctie en elektrolyten geëvalueerd worden bij veranderingen in vochtinname. Lisdiuretica en thiazides mogen alleen gecombineerd worden als de dosering van lisdiuretica verlaagd wordt voor optitratie van RAAS-remmers. De hemodynamiek moet geoptimaliseerd worden en congestie verminderd. Voor chronisch HF is echter nog minder bewijs voor gebruik van lisdiuretica.

Aangezien congestie de belangrijkste reden voor ziekenhuisopname is in acuut HF, zijn diuretica de hoeksteen van de behandeling van acuut HF. IV lisdiuretica worden aanbevolen voor alle patiënten met acuut HF die zijn opgenomen met signalen van overvulling, om symptomen te verminderen. Het advies is om regelmatig symptomen, urine output, nierfunctie en elektrolyten te meten gedurende het gebruik van IV diuretica. In patiënten met beginnend acuut HF of diegenen met chronisch, gede-compenseerd HF zonder orale diuretica, moet de initiële dosis bestaan uit 20-40 mg IV furosemide. Voor diegenen die al chronische diureticatherapie krijgen, moet de initiële IV dosis minstens gelijk zijn aan de orale dosis. Het wordt aanbevolen om diuretica als periodieke bolus of als continu infuus te geven, met aanpassing van dosis en tijdsduur op geleide van de symptomen van de patiënt en klinische status. De combinatie van lisdiuretica met thiazide-achtige diuretica of spironolacton kan overwogen worden in patiënten met resistent oedeem of onvoldoende symptomatische respons.

Het blijft lastig om het behandelingseffect van diuretica te beoordelen. Elk diureticum grijpt namelijk aan op een ander deel van de nier. Lisdiuretica blokkeren bijvoorbeeld natrium-kalium-chloride cotransporters in de lis van Henle en thiazides natriumchloride-transporters in de verzamelbuis (=sequentiele nefron blokkade). Damman presenteerde nieuwe studies die hebben aangetoond dat het mogelijk is om met een druppeltje urine te berekenen hoeveel zout en vocht de patiënt is kwijtgeraakt na zes uur en op basis van deze metingen wordt er sinds 2017 volgens een nieuw protocol voor acuut HF gewerkt in het UMCG [18]. Met dit protocol wordt de diuretische respons gemeten door: IV continue toediening van 2.5-15 mg bumetanide per 24 uur (na bolus), gevolgd door stimulatie van vasodilatatie in iedere patiënt met een systolische bloeddruk van >110 mmHg. Gedurende zes uur wordt urine verzameld en de natrium/creatinine verhouding in urine wordt bepaald. Deze bepaling wordt herhaald na 18 uur urineverzameling en daarna voor drie dagen na 24 uur urineverzameling. Het wordt aanbevolen om de hemodynamiek te optimaliseren door diuretica hoog genoeg te doseren en snel te starten met de behandeling na presentatie van klinische symptomen. Bij onvoldoende effect kan worden overgegaan op een ander soort diureticum of kan een diureticum toegevoegd worden, met thiazides als eerstvolgende diureticum bovenop lisdiuretica. In de toekomst kan wellicht bijvoorbeeld nog een SGLT2-remmer worden toegevoegd, hetgeen momenteel wordt onderzocht in de EMAP-RESPONSE-AHF studie.

Damman concludeerde dat de meest voorgeschreven therapie het minste wetenschappelijk bewijs heeft, maar dat er in de kliniek per individu naar effect en bijwerkingen moet worden gekeken.

Nationale Hartfalendag, 28 september 2018, Hotel Theater Figi, Zeist

Vasoactieve medicatie en mechanische ondersteuning bij acuut HF

Dr. Corstiaan den Uil – *cardioloog-intensivist, Erasmus MC, Rotterdam*

Dr. Corstiaan den Uil presenteerde vier klassen van HF, gebaseerd op weefselperfusie en pulmonale capillaire wiggedruk, die richting geven aan behandeling. Een ernstige vorm van HF is cardiogene shock, gekenmerkt door lage weefselperfusie en hoge pulmonale capillaire wiggedruk. Voor de behandeling van deze patiënten wordt onderscheid gemaakt tussen congestie en/of voldoende perifere perfusie [3]. In de ESC richtlijn wordt echter geen rekening gehouden met de microcirculatie. Den Uil legde uit wat er gebeurt bij cardiogene shock: er treedt hypoperfusie op in weefsels en organen, de bloeddruk daalt, het lichaam voelt koud aan, de persoon wordt suf door verminderde bloedtoevoer naar de hersenen, lactaatwaarden zijn verhoogd tot 2.5-10 mmol/L, de veneuze saturatie daalt tot 35-40% en er treedt acute nierziekte (urineproductie <35ml/uur) en ischemische hepatitis (stijging in serum transaminases) op. In deze situatie wordt aangeraden om vasoactieve medicatie en diuretica toe te dienen om de systolische bloeddruk >90 mmHg te houden.

Patiënten zijn vaak al een paar dagen in shock, voordat ze op de HF polikliniek binnenkomen.

“In de praktijk zien we na een myocardinfarct vaak acuut verminderd slagvolume en cardiale output, hypotensie, minder coronaire perfusie, coronairlijden en ischemie, wat uiteindelijk tot progressieve cardiale dysfunctie leidt. Er treedt een vicieuze cirkel op die vaak eindigt in sterfte”, presenteerde Den Uil [19]. Patiënten zijn vaak al een paar dagen in shock, voordat ze op de HF polikliniek binnenkomen. We meten hoge concentraties van ontstekingsmediatoren en bloedvaten zijn verwijd [22]. In deze situatie zijn alle parameters van de hemodynamiek belangrijk. We moeten bijvoorbeeld lactaatwaarden normaal krijgen en we streven naar saturatie >60%. “Bij ernstig HF moeten we orgaanfalen voorkomen, als brug naar herstel. Tegenwoordig hebben we de mogelijkheid om meteen een steunhart te implanteren.”

Volgens de ESC richtlijn worden bij cardiogene shock eerst inotropica toegediend voor vasodilatatie. Inotropica zijn echter geassocieerd met veel bijwerkingen, mogelijk met sterfte als gevolg. Een alternatief is mechanische ondersteuning van de circulatie, zoals katheter-gebonden technieken, maar ook dit alternatief brengt risico's en complicaties met zich mee.

Voorbeelden van mechanische ondersteuning zijn de ballonpomp die orgaanperfusie en klinische stabiliteit verbetert gedurende minstens 24 uur, waardoor tijd wordt gewonnen voor behandelkeuzes [21], de Impella CP tur-

bopomp die de last van het linker ventrikel verlicht en vergelijkbare overleving geeft [22] en de hartlongmachine voor betere saturatie. De hartlongmachine resulteert echter vaak in een nog lager slagvolume, waardoor een ballon- of turbopomp alsnog overwogen moet worden. Het is erg lastig om effectiviteit van mechanische ondersteuning te testen in patiënten op de intensive care, omdat er vaak al neurologische schade is opgetreden na reanimatie.

Den Uil concludeerde dat cardiogene shock een dodelijke, klinische toestand is met hoge morbiditeit en hoge kosten. Deze patiënten vertonen snelle ontwikkeling van pathologische processen, wat de behandeling lastig maakt. Er is nog veel onderzoek nodig, waarbij multidisciplinaire samenwerking essentieel is.

Erfelijke cardiomyopathieën

Prof. dr. Maarten van den Berg – *cardioloog, UMCG*

Prof. dr. Maarten van den Berg toonde een grafiek die duidelijk een enorme stijging in het aantal gepubliceerde Pubmed-artikelen over cardiomyopathie (CM) en genetica liet zien in de afgelopen vijftig jaar. De definitie van CM luidt: een myocardiale aandoening waarbij het hart structurele en functionele afwijkingen laat zien, bij afwezigheid van coronair vaatlijden, hypertensie, hartklepziekte en aangeboren hartafwijkingen die voldoende zijn om de geobserveerde myocardiale afwijking te veroorzaken. Het kan een onderdeel zijn van een systemische ziekte, syndroom, spierziekte of het is een geïsoleerde hartaandoening [23]. CM wordt op basis van het echografische fenotype geclassificeerd als hypertrofisch (HCM), dilaterend (DCM), aritmogeen, restrictief zonder hypertrofie en overige vormen zoals tachycardie. Van den Berg richtte zich op de eerste twee vormen.

In een op de drie gevallen wordt een idiopathische, familiale DCM gezien waarbij inmiddels >50 genen bekend zijn die een rol kunnen spelen in de ontwikkeling.

HCM wordt gediagnosticeerd aan de hand van autosomaal dominante mutaties in genen die coderen voor sarcome-eiwitten, zoals MYH7 en MYBPC3 [24] en kan tot HFpEF of plotse dood bij jonge sporters leiden. Behandeling bestaat uit chirurgie van een eventuele obstructie, bètablokkers of calciumantagonisten of ICD.

Soms blijkt er iets anders aan de hand te zijn dan HCM. Een voorbeeld is amyloidose waarbij verkeerd gevouwen eiwitten neerslaan als fibrillen in organen en weefsels, zoals het myocard [25]. In dat geval zijn bij een echo goede systolische en diastolische dysfunctie, hypertrofie van het rechterventrikel/kleppen/intra-atriale septa, peri-

Nationale Hartfaledag, 28 september 2018, Hotel Theater Figi, Zeist

cardvocht en sparkling tekenen van amyloïdose zichtbaar en bij een ECG lage voltages en geleidingsstoornissen. Een genetische vorm van amyloïdose is transthyretine-amyloïdose ATTR, waarbij een mutatie is opgetreden in het transporteiwit thyroxine (wildtype en erfelijk). ATTR is mogelijk een oorzaak van onverklaarbare HFpEF. Een obductiestudie uit 2014 [26] heeft aangetoond dat in oudere HFpEF patiënten meer transthyretine neerslaat in het hart, voornamelijk bij mannen. In 2015 liet een klinische studie [27] zien dat een botscan neerslag van transthyretine kan aantonen in HFpEF patiënten. Een hartbotscan wordt dan ook aanbevolen voor de diagnose van CM met transthyretine.

DCM heeft geen specifieke diagnostische kenmerken, zoals ischemische hartziekte en hypertensie [28]. In een op de drie gevallen is sprake van idiopathische, familiale DCM. Inmiddels zijn >50 genen bekend die een rol kunnen spelen in de ontwikkeling van DCM. Dit zijn genen coderend voor eiwitten die betrekking hebben op uiteenlopende functies in een cel, zoals titine (sarcomeer), fosfolamban (calciumhuishouding), desmine (cytoskelet), lamine (kernfunctie) en SCN5 (natriumkanal).

Van den Berg ging dieper in op de eerste twee genen. Het gen voor titine speelt een grote rol in de idiopathische erfelijke vorm van DCM. Titine is het grootste menselijke eiwit en maakt deel uit van de sarcomeer [29]. Het eiwit fungeert als moleculaire veer voor elasticiteit en stabiliteit van de sarcomeer. Een mutatie in het titine-gen kan ook tot HCM leiden en wordt vaak gezien in individuen zonder fenotype van CM.

Fosfolamban remt de calciumpomp SERCA in het endoplasmatisch reticulum van myofibrillen, wat tot een diastolische overload aan calcium in het cytoplasma leidt, met als gevolg fibrose en celdood. Mutaties in het gen voor fosfolamban worden voornamelijk in Noord-Nederland gezien en leiden eerst tot ritmestoornissen en later tot HF. Deze patiënten vertonen lage voltages op een ECG en er is veel inferolaterale fibrose zichtbaar op een MRI-scan, wat geassocieerd is met ritmestoornissen.

Van den Berg sloot zijn presentatie af met een aantal punten die we in gedachten moeten houden bij een patiënt met een CM. CM kent meerdere fenotypen en de meest voorkomende vormen zijn HCM (HFpEF) en DCM (HFpEF). Om andere hartziekten uit te sluiten en richting te geven aan behandeling, moeten onderliggende oorzaken geïdentificeerd worden. Idiopathische CM hebben vaak genetische oorzaken die het best opgespoord kunnen worden in cardiogenetica centra in Nederland.

Cardiogenetica en implicaties voor de dagelijkse praktijk

Dr. Peter van Tintelen – *klinisch geneticus, UMCU, Utrecht*

Bij de cardiogenetica speelt genetische counseling een belangrijke rol, waarbij de kans wordt berekend dat een kind een aandoening krijgt en preventiemaatregelen kunnen worden genomen. Hartziekten zijn vaak geassocieerd met autosomaal dominante mutaties, wat inhoudt dat een kind van iemand met een autosomaal dominante aandoening een kans van 50% heeft om de aanleg voor die aandoening te krijgen. Zowel mannen als vrouwen kunnen de aanleg doorgeven. Leeftijdsafhankelijke penetrantie speelt hierbij een rol, waarmee de kans op ziekteverschijnselen toeneemt bij hogere leeftijd [30]. De expressie van ziektesymptomen is afhankelijk van risicofactoren en verschilt tussen individuen. Het is daarom belangrijk om individuen met een hoog risico onder controle te houden, omdat de kans op ziekteontwikkeling op latere leeftijd altijd blijft.

Tegenwoordig is het mogelijk om het hele genoom te sequencen, waarbij binnen 3-4 maanden >20.000 genen bekeken worden.

HCM is in 60-70% van de gevallen geassocieerd met mutaties. Bij DCM is dit ongeveer een derde en bij aritmogene CM de helft [31]. Een deel van deze mutaties zijn wildtype en sommige ontstaan door exogene factoren. Tegenwoordig is het mogelijk om het hele genoom te sequencen, waarbij binnen 3-4 maanden >20.000 genen bekeken worden. Dr. Van Tintelen zei: "Waar we uiteindelijk naar toe werken is om ook stukjes DNA tussen genen in af te lezen. Deze exosomen kunnen genen aan/uit zetten en wel/niet laten aflezen en spelen hoogstwaarschijnlijk een grote rol in de uiting van ziekteverschijnselen. In de toekomst kan deze informatie ook voor diagnostiek worden benut".

Mutaties geven informatie relevant voor het stellen van een diagnose, prenataal onderzoek, overervingswijze, genotype-fenotype relatie voor behandeling en cascadescreeening. Bij cascadescreening wordt gezocht naar mutaties in eerstegraadsfamilieleden van personen met het betreffende fenotype. Familieleden kunnen er zelf voor kiezen om zich wel of niet te laten onderzoeken. "In de praktijk zien we dat 45% van familieleden van een persoon met CM zich meldt. Dit gaat voornamelijk om mensen van wie familieleden plots zijn overleden aan ritmestoornissen" [32]. Het blijft lastig om vast te stellen of een mutatie de oorzaak is van een fenotype. Daarom zijn mutaties op basis van literatuur ingedeeld in klassen voor pathogeniciteit. In klasse 1-3 is er een kleine kans dat de mutatie tot het fenotype leidt. In klasse 4 is de mutatie waarschijnlijk (90-95%) pathogeen en in klasse 5 is de

Nationale Hartfaledag, 28 september 2018, Hotel Theater Figi, Zeist

mutatie vrijwel zeker pathogeen (>95%). Mutaties in klasse 4 en 5 hebben dan ook de grootste klinische toepasbaarheid. Bij een mutatie in klasse 5 hoeven niet-dragers niet gevolgd te worden. Niet-dragers in klasse 4 worden voor de zekerheid wel gevolgd. Voor mutaties in klasse 1-3 is de waarschijnlijkheid voor een causaal verband te laag en deze individuen worden dan ook niet verder onderzocht.

Onderzoek naar vele genen tegelijk brengt ook nadelen met zich mee. Vaak wordt ook gekeken naar voor de betreffende aandoening irrelevante genen en bovendien kunnen afwijkingen worden gevonden die niet altijd ziekmakend zijn. Daarom wordt aanbevolen om alleen op afwijkingen in genen gerelateerd aan bekende ziekten in de familie te screenen. Als een afwijkend gen gevonden wordt, kan er getest worden op ziekte.

Sommige familieleden kiezen ervoor zich niet te laten testen op genetische mutaties. Van Tintelen: "Vaak heeft dit te maken met psychologische gevolgen, zoals angst en een negatief zelfbeeld na het vinden van een genetische afwijking. Toch zien we in analyses dat mensen die zich hebben laten onderzoeken vergelijkbare kwaliteit van leven laten zien in vergelijking met de algemene bevolking. Deze mensen geven aan te weten dat ze behandeld kunnen worden en dat geeft rust. Ook kinderen weten zich goed aan te passen op latere leeftijd" [33]. Een vraag die vaak gesteld wordt, is of het genetisch onderzoek gevolgen heeft voor de levensverzekering of arbeidsongeschiktheidsverzekering. In principe vraagt de verzekeraar niet naar ziekten en/of diagnostiek en hoeft een preventieve behandeling niet gemeld te worden. Alleen bij een levensverzekering boven het normaalgesproken verzekerde bedrag mag de verzekeraar vragen naar ziekten en/of diagnostiek. Uit onderzoek blijkt dat slechts 3% van de gevallen problemen ondervindt met de verzekering.

Van Tintelen concludeerde dat de DNA diagnostiek nog een grijs gebied kent en daarom moeten cardiogenetici en cardiologen nauw samenwerken om de waarschijnlijkheid van de oorzaak van een fenotype vast te stellen. "Vroeger werd een mutatie in een familie al gepubliceerd. Tegenwoordig beschikken we over enorme online databases die mutaties met klinische uiting vertonen. Een goede samenwerking en goede communicatie zijn dus essentieel".

Richtlijn palliatieve zorg

In het middagprogramma stond de richtlijn voor palliatieve zorg centraal, een initiatief van PAZORI (PAlliatieve ZOrg Richtlijnen), waarbij onderwerpen zoals levensverwachting, de organisatie van palliatieve zorg, communicatie door een palliatief team en adviezen ten aanzien van medicatie ter sprake kwamen. Richtlijnen voor palliatieve zorg vindt u op www.pallialine.nl en www.spict.org.uk. Op de tweede website staan ook openingszinnen voor communicatie over palliatieve zorg opgesomd.

Wat is palliatieve zorg; inschatten levensverwachting

Lia Middeljans – *klinisch geriatr, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem*

Lia Middeljans stond stil bij de definitie van de term palliatieve zorg: Zorg die de kwaliteit van leven verbetert van patiënten en hun naasten die te maken hebben met een levensbedreigende aandoening of kwetsbaarheid, door het voorkomen en verlichten van lijden, vroegtijdige signalering en zorgvuldige beoordeling en behandeling van problemen van fysieke, psychische, sociale en spirituele aard. Oftewel: Een patiënt laten leven totdat hij of zij sterft. Maar ook na het overlijden speelt palliatieve zorg nog een rol in de nazorg.

Door acute exacerbaties is het lastig om de levensverwachting van HF patiënten in te schatten. Harde instrumenten om de prognose te voorspellen missen nog. Belangrijke handvatten voor nu zijn een negatief antwoord op de surprise question ("Zou ik verbaasd zijn als deze patiënt binnen 12 maanden komt te overlijden?"), ongeplande ziekenhuisopname, slechte functionele status, afhankelijkheid van anderen, significant gewichtsverlies, aanhoudende klachten of de vraag van de patiënt om te stoppen/minderen met behandeling en eventueel te richten op kwaliteit van leven. Daarbij speelt de leeftijd een grote rol in de prognose. Kwetsbare ouderen met HF laten meer functionele achteruitgang zien in de maand na opname [35]. In 60% van de gevallen vindt heropname plaats [34] en ouderen hebben een slechtere éénjaarsoverleving dan jongeren [34]. De belangrijkste onafhankelijke voorspeller voor prognose tot nog toe is loopsnelheid.

Tijdens de discussieronde benadrukte Middeljans dat cardiologen en geriaters nauw moeten samenwerken voor goede palliatieve zorg en dat artsen in staat moeten zijn om een slecht-nieuwsgesprek te voeren met patiënt en familie. "Door al vroeg te beginnen met een gesprek over de prognose, wint de arts vertrouwen bij de patiënt en zal de patiënt sneller bij de arts aankloppen zodra de gezondheid verslechtert".

Nationale Hartfaledag, 28 september 2018, Hotel Theater Figi, Zeist

Advance care planning

Dr. Yvonne Engels – *wetenschappelijk hoofddocent, Radboudumc, Nijmegen*

Met de surprise questions (“Zou ik verbaasd zijn als deze patiënt binnen 12 maanden komt te overlijden?” en “Zou ik verbaasd zijn als deze patiënt over 12 maanden nog leeft?”) kan bepaald worden of palliatieve zorg gestart moet worden. Deze methode is geschikt, omdat van de eerste vraag een hoge sensitiviteit is aangetoond en van de tweede vraag een hoge specificiteit [36,37]. Maar wat volgens Engels nog belangrijker is dan deze vraagstellingen: “Gebruik triggers die je tegenkomt in de spreekkamer, om te bepalen of er behoefte is aan palliatieve zorg”.

Uiteindelijk is de kwaliteit van leven het belangrijkste.

Artsen worden getraind om te reageren op vragen van een patiënt, maar er is maar weinig blik op de toekomst. De zorgverlener moet het initiatief nemen om over palliatieve zorg te communiceren met zowel de patiënt als de mantelzorger, waarbij informatie wordt gegeven over het ziekteverloop. Het besluitvormingsmodel heeft betrekking op: Wat is er nu belangrijk voor hem of haar? Wat zijn haar of zijn doelen nu? Wat houdt hem of haar nu bezig? Om anticiperende zorg te plannen is het belangrijk om naar individuele levensdoelen en mogelijkheden van palliatieve zorg te kijken en hierbij de draaglast en draagkracht van mantelzorger te betrekken. Denk hierbij aan onderwerpen zoals behandelafspraken, ziekenhuisopname, plaats van zorg en sterven etc. “Uiteindelijk is de kwaliteit van leven het belangrijkste”, voegde Engels hier aan toe.

Tijdens de discussie vertelde Engels dat HF patiënten vanaf diagnose vaak nog maar 5-10 jaar te leven hebben en eigenlijk altijd met palliatieve zorg te maken hebben. “Het is niet verstandig om bij diagnose meteen de hele toekomst bloot te leggen. Laat de patiënt de situatie eerst verwerken. Als het goed gaat met de patiënt is het onnodig om een einde-levensgesprek aan te gaan. Daarnaast wordt palliatieve zorg vaak geassocieerd met terminale zorg. Initieer deze term dus niet te vroeg in het ziekteverloop”.

De waarde van inzet palliatief team en adviezen bij hartfalen

Christa Takens – *klinisch geriater i.o./klinisch farmacoloog i.o., Rijnstate, Arnhem*

Christa Takens onderzocht de inzet van een palliatief team en adviezen bij HF. Uit haar onderzoek bleek dat HF patiënten na een consult vaak opnieuw worden opgenomen in

het ziekenhuis. “We zien vaak dat de ernst overschat wordt en patiënten in het ziekenhuis moeten blijven. Maar het is helemaal niet fijn voor een patiënt om de laatste periode van het leven in een ziekenhuis te verblijven”.

Takens presenteerde adviezen rondom palliatieve zorg. Het wordt aangeraden dat de hoofdbehandelaar in een apart familiegesprek over palliatieve zorg communiceert, waarbij aandacht uitgaat naar angst bij de patiënt en familie. Ook moet het palliatieve team op tijd aangevraagd worden waarbij de meerwaarde wordt bepaald door de hoofdbehandelaar. De hoofdbehandelaar moet aan het ICD/pacemaker-beleid denken, dat deactivering van de ICD/pacemaker omvat.

Wat betreft het palliatieve team valt nog winst te behalen in het beter aansluiten bij de individuele patiënt. Ondanks de toenemende behoefte aan protocollen en richtlijnen, bestaat er geen standaard voor palliatieve zorg voor HF patiënten. De problematiek na ontslag wordt bij HF patiënten grotendeels bepaald door co-morbiditeiten. Na het overlijden van de patiënt kunnen steekproefsgewijs nagesprekken met familie en/of patiënt worden overwogen. In de discussieronde werd nog toegevoegd dat het goed is om bekenden te betrekken bij het palliatieve team, zoals de cardioloog of HF verpleegkundige waarmee de patiënt vaak in contact is geweest. Vooral verpleegkundigen kunnen vaak goed luisteren.

Concrete adviezen tav medicatie

Louise Bellersen – *cardioloog, Radboudumc, Nijmegen*

Louise Bellersen benoemde medicamenteuze behandeling bij patiënten met HF NYHA-klasse III en IV. Om symptomen van HFpEF te verlichten worden diuretica/spironolacton en eplerenone aanbevolen en om klachten en overleving te verbeteren worden bètablokkers en ACE-remmers/ARB's aanbevolen. Het ziekteverloop van HF bestaat uit een vicieuze cirkel waarbij ventriculaire dysfunctie tot hormonale activatie en vochtresorptie leidt, dat uiteindelijk de ventriculaire dysfunctie verergert, waardoor overvulling optreedt [38,39]. Medicatie moet dus lang worden toegediend met optitratie van de dosering.

Het is belangrijk om de patiënt zelfregie te geven om angst te verminderen en altijd te overleggen met de HF polikliniek.

Maar is die optitratie nog zinvol in het eindstadium van HF? Zoals Damman al eerder heeft toegelicht leiden diuretica tot verslechtering van de nierfunctie, waardoor overvulling op kan treden en de patiënt nog meer CV risico loopt. In het eindstadium van HF is het belangrijk om samen de keuze te maken om wel of niet door

Nationale Hartfaledag, 28 september 2018, Hotel Theater Figi, Zeist

te gaan met medicatie voor symptoomreductie, waarbij gewicht, bloeddruk, nierfunctie en elektrolyten in de gaten moeten worden gehouden. Eventueel kan morfine oraal worden toegediend als de patiënt nog in staat is om te slikken. De richtlijn beveelt aan om diuretica in lage dosering te continueren, waarbij de dosis aangepast wordt bij over- of ondervulling, bij systolische bloeddruk <90 mmHg of klaring <30 ml/min/m². De combinatie van lisdiuretica en thiazides kan overwogen worden. Het is belangrijk om de patiënt zelf regie te geven, om angst te verminderen en altijd te overleggen met de HF polikliniek. Ook kan een continu infuus overwogen worden. Bij zelfregie moet de patiënt zelf het gewicht in de gaten houden. Bij gewichtstoename ≥3kg binnen twee dagen, toename in oedeem of benauwdheid, verminderde inspanningstolerantie, meer benauwdheid/plassen 's nachts, hartkloppingen of duizeligheid moet de patiënt een extra plastablet innemen en contact opnemen.

In de terminale fase, als het levenseinde duidelijk in zicht is, wordt gestaakt met medicatie, omdat dit de kans op overlijden versnelt en bijvoorbeeld bètablokkers de kans op ritmestoornissen en angina vergroten. Controles zijn in dit stadium niet meer nodig of minimaal en er kan overgestapt worden op morfine en eventueel sedatie. Let erop dat er soms schijnbaar herstel optreedt na staking van medicatietoediening. In sommige gevallen treedt therapieresistentie voor diuretica op. Het is dan belangrijk om te controleren op (nefro)toxische medicatie zoals colchicine en NSAID's. Ook kan hydrochloorthiazide bovenop lisdiuretica of intermitterende/continu IV diuretica overwogen worden.

Bellersen gaf als tip mee om een echo te maken van de vena cava, waarop snel zichtbaar is of deze al dan niet verwijd is, als maat voor overvulling. Ook kan orthostase gemeten worden. Zelfmanagement na goede instructies, wordt sterk aanbevolen. Spironolacton wordt vaak al gestopt bij kaliumwaarden >5.5 of creatinine >221 μmol/L en klaring van <30 ml/min/1.73m², en dit geldt ook voor hydrochloorthiazide. Criteria voor IV behandeling met diuretica zijn: eindstadium HF, start in het ziekenhuis, ≥2 ziekenhuisopnames in een jaar, therapieresistent voor orale diuretica, goede reactie op IV diuretica, patiënt moet gemotiveerd zijn en er moet voldoende mantelzorg of zelfredzaamheid zijn. Of als er geen herstel of ziekenhuisopname meer is, en het doel palliatieve thuisbehandeling is met mogelijkheid om thuis te overlijden.

Uit literatuuronderzoek blijkt dat er geen enkele vergelijkende studie is die het effect van bètablokkers op de kwaliteit van leven bij patiënten met HF NYHA III-IV in de laatste drie maanden van het leven heeft onderzocht. Aanbevelingen berusten dan ook op ervaringen van experts en werkgroepen. Bètablokkers moeten toegediend worden totdat het niet meer mogelijk is/niet gewenst wordt of als er bijwerkingen optreden. Het effect van de

medicatie moet altijd gecontroleerd worden. De dosering moet gehalveerd worden bij hypotensie <90 mmHg of bradycardie <50 slagen per minuut en extreme vermoeidheid. Bouw de dosering af en stop zo nodig. En overleg altijd met de HF polikliniek. Voor ACE-remmers geldt hetzelfde als voor bètablokkers. Alleen moet de nierfunctie dan goed gecontroleerd worden en moet de dosering gehalveerd worden bij hypotensie/orthostase, 50% stijging in serumcreatinine of een klaring van <30 ml/min/1.73m². De medicatie moet gestopt worden bij een klaring van <20 ml/min/1.73m².

Bellersen concludeerde dat er meestal gecontinueerd kan worden met medicatie in het eindstadium van HF, waarbij de dosering moet worden aangepast aan gewicht, bloeddruk, pols-hartslag, mate van overvulling, mogelijkheid tot inname en nierfunctie. De afweging voor medicatie moet herhaaldelijk gemaakt worden in overleg met de patiënt. Bij een beperkte groep maakt het thuis toedienen van IV diuretica mogelijk om thuis sterven.

Nationale Hartfaledag, 28 september 2018, Hotel Theater Figi, Zeist

Referenties

1. Westerhof *et al.* Snapshots of Hemodynamics 2010
2. Zipes *et al.* Braunwald's Heart Disease 2018
3. Ponikowski *et al.* Eur Heart J 2016;37:2129-2200
4. Nagueh *et al.* J Am Soc Echocardiogr 2016;29:277-314
5. Andersen *et al.* JACC 2017;69:1937-48
6. Handoko *et al.* AHA-abstract 2017
7. Hummel *et al.* Eur J Heart Fail 2017;19:1651-1660
8. Huis in t Veld *et al.* Neth Heart J 2016;24:244-251
9. Borlaug, Circ Heart Fail 2010;3:588-595
10. Obokata *et al.* Eur Heart J 2018;39:2810-2821
11. <https://intensivecarehotline.com/pulmonary-artery-catheters/>
12. http://www.uzleuven.be/sites/default/files/Anesthesiologie/10-10-14%20Deknudt%20-%20De%20Vos_0.pdf
13. Schwartzberg *et al.* J Am Coll Cardiol 2012;59:442-51
14. Hasenfuss *et al.* Lancet 2016;387:1298-304
15. McMurray *et al.* Eur J Heart Fail 2012;13:929-36
16. Verbrugge *et al.* Eur J Heart Fail. 2014;16:133-42
17. Damman *et al.* Eur J Heart Fail 2016;18:328-36
18. Testani *et al.* Circ Heart Fail 2016;9:e002370
19. Reyentovich *et al.* Nat Rev Cardiol 2016;13:481-92
20. Kapur *et al.* Curr Cardio Risk 2016
21. Den Uil. Cardiology 2017;138:1-8
22. Ouweneel *et al.* JACC 2017;69:278-287
23. Elliott *et al.* Eur Heart J 2008;29:144-146
24. Elliott *et al.* Eur Heart J 2014;35:2733-79
25. Rapezzi *et al.* Eur Heart J 2013;34:520-8
26. Mohammed *et al.* JACC 2014;2:113-22
27. Gonzalez-Lopez *et al.* Eur Heart J 2015;36:2585-2594
28. Felker *et al.* New Engl J Med 2000;342:1077-84
29. Herman *et al.* NEJM 2012;366:619-28
30. Christiaans *et al.* Neth H J 2010;18:248-254
31. Elliott *et al.* Eur Heart J 2008;29:270-276
32. Van de Roest *et al.* Am J Med Genet Part A 2009;149A:357-363
33. Ormondroyd *et al.* Eur J Hum Genet 2014;22:88-93
34. Vidán *et al.* Eur J of HF 2016;18:869-875
35. Tanaka *et al.* J Card Fail 2018;S1071-9164:39256-2
36. Downar *et al.* BMC Med. 2017;15:139
37. White *et al.* CMAJ. 2017;189:E484-E493
38. McMurray *et al.* N Eng Med 2010;362:228-38
39. Shotan *et al.* Nephrol Dial Transplant 2005;20 suppl 7:vii24-7



MEDCON
INTERNATIONAL

© 2018 MEDCON International

Deze Meeting Impression is ontwikkeld en uitgegeven door MEDCON International (uitgever) namens CVGK. Het educatieve programma is ontwikkeld onder auspiciën van de Werkgroep Hartfalen. De Nationale Hartfaledag 2018 is georganiseerd door MEDCON International namens CVGK. Meningen in dit verslag komen volledig voor rekening van de sprekers en zijn niet noodzakelijk die van de uitgever.

Voor meer informatie, video's met de sprekers en presentaties, bezoek CVGK.nl