

PROTOCOL 'Cardiale zorg voor Duchenne spierdystrofie'

Inleiding

Duchenne spierdystrofie (DMD) is een progressieve spierziekten die wordt veroorzaakt door een out-of-frame mutatie in het dystrofine gen. Dystrofine deficiëntie manifesteert zich behalve in skeletspieren ook in het hart en leidt daar tot ECG afwijkingen en cardiomyopathie. Met verbeterde zorg, het gebruik van corticosteroïden en ademhalingsondersteuning is deze cardiomyopathie momenteel een van de belangrijkste doodsoorzaken bij DMD.

Het identificeren van symptomen behorende bij hartfalen is bij patiënten met DMD vanwege de ziekte specifieke beperkingen erg lastig. Aangezien veranderingen zoals fibrose optreden voordat functionele veranderingen zoals cardiale ejectiefractie (EF) vermindering zichtbaar zijn, is het belangrijk om myocardiale veranderingen vroegtijdig op te sporen en te behandelen. Hiermee willen we ventriculaire remodeling beïnvloeden en de cardiale uitkomsten en kwaliteit van leven verbeteren.

Doelgroep

Het protocol Cardiale zorg voor Duchenne spierdystrofie is een initiatief van het Duchenne Centrum Nederland (DCN) en is geschreven als aanvulling op de landelijke medisch-specialistische richtlijn Duchenne spierdystrofie, te vinden in de richtlijnen database van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten. Dit protocol is met name geschreven voor de (kinder)cardiologen in Nederland die betrokken zijn bij de zorg voor DMD patiënten. Aangezien zorg voor Duchenne een multidisciplinaire benadering vereist, kan deze richtlijn ook voor andere (para)medici en huisartsen van waarde zijn.

Doel

Algemeen doel van deze richtlijn is uniforme en optimale zorg voor patiënten met DMD in Nederland. Cardiale zorg is gericht op vroege diagnose en behandeling van cardiale problematiek bij patiënten met Duchenne spierdystrofie om de duur en de kwaliteit van het leven te maximaliseren.

Aanbevelingen

Nodig in het zorgteam

- Een (kinder)cardioloog die deel uitmaakt van het multidisciplinair behandelteam in het UMC.
- De (kinder)cardioloog heeft expertise in het diagnosticeren en het behandelen van hartfalen en cardiomyopathie geassocieerd met spierziekten.
- De (kinder)cardioloog heeft expertise en toegang tot state-of-the-art niet-invasieve imaging technologie.

Ambulant en vroege non-ambulante fase

Monitoring van het hart

Verricht vanaf diagnose bij voorkeur jaarlijks tot 10 jaar, vanaf 10 jaar jaarlijks:*

- Anamnese en lichamelijk onderzoek
- Bloeddruk
- ECG

- Echocardiogram
- Overweeg serum (NT-pro)-BNP jaarlijks en in elk geval bij tekenen van hartfalen

* Verhoog frequentie bij symptomen van hartfalen op aanbeveling van de cardioloog

Verricht cardiale MRI

- Bij de leeftijd van 8-9 jaar; in ieder geval voor start preventieve ACEi
- Voor een scoliose correctie
- Hierna in ieder geval nog 1 maal in de periode tot 18 jaar, op indicatie bij slecht akoestisch window bij echocardiografie vaker.

Verricht 24-uurs bloeddruk

- Bij (verdenking) hypertensie op basis van reguliere bloeddrukmetingen bij jaarlijkse controle

Verricht Holter onderzoek

- Op indicatie

Cardiale medicatie

Start ACE remmers

- Vanaf 10 jaar
- < 10 jaar bij:
 - o Kamerdilatatie en/of ventrikel dysfunctie
 - o Fibrose vorming
 - o Hypertensie (laagdrempelig)

In de literatuur is er geen eenduidigheid welke ACE-remmer de voorkeur heeft. Een aantal belangrijke studies bij Duchenne patiënten zijn verricht met perindopril. Anderzijds is er met enalapril voor de behandeling van kinderen met hartfalen veel ervaring.

Daarom wordt de keus welke ACE-remmer wordt gestart, overgelaten aan de voorkeur en ervaring van de voorschrijvend kindercardioloog.

Voor dosering adviezen t.a.v. ACE-remmers zie kinderformularium en [Farmacotherapeutisch](#)

Kompas:

Voor gebruik perindopril bij kinderen is het advies:

- o Begin 1 dd 2mg per os.
- o Eventueel na minimaal 2 weken ophogen naar 1 dd 4 mg per os.
- o Monitor hierbij de nierfunctie met serum creatinine of cystatine-C

Start β -Blokker

- Bij symptomatisch hartfalen.
- Overweeg B blokkade bij (progressie) ventrikel dysfunctie (Ejectie fractie < -2 Z-score) en/of LV dilatatie > +2 Z-score als het lastig is vast te stellen of er sprake is van symptomatisch hartfalen. Hierbij is zowel de trend in LV functie verandering als de absolute waarde van LV functie belangrijk.

Bij de behandeling van hartfalen heeft carvedilol de voorkeur. Echter hiervan kan worden afgeweken indien vanwege ritmestoornissen een B-blokker met meer anti-aritmisch effect gewenst is.

Doseringsadvies bij kinderen conform het [Kinderformularium](#). Start in lage dosering en ophogen op geleide van kliniek en laboratorium bevindingen en bouw af als de dosering niet verdragen wordt.

Carvedilol:

- Begin met 0,1 mg/kg/dag in 2 doses per os.
- Onderhoudsdosering: Per 2 weken ophogen met 0,1 mg/kg/dag tot 0,2 - 0,8 mg/kg/dag in 2 doses tenzij er klinische bijwerkingen (stuwingsverschijnselen, duizeligheid, symptomatische hypotensie, bradycardie) of verslechtering optreden.
- Maximale dosering is 0,8mg/kg/dag, maar niet hoger dan 50mg/dag.

Late non-ambulante fase

Goede samenwerking met het multidisciplinaire team, specifiek voor optimale zorg met betrekking tot longen en hart is vereist.

Monitoring van het hart

In deze fase dient de hartfunctie extra goed gevolgd te worden. Het is namelijk lastig om symptomatisch hartfalen te diagnosticeren. De klinische manifestaties van hartfalen, zoals vermoeidheid, gewichtsverlies, braken, buikpijn, slaapstoornissen, en onvermogen om dagelijkse activiteiten te tolereren worden vaak niet herkend tot laat in de ziekte vanwege musculoskeletale beperkingen.

Verricht jaarlijks *:

- Anamnese en lichamelijk onderzoek
- ECG
- Echocardiogram
- Overweeg serum (NT-pro)-BNP jaarlijks en bij tekenen van hartfalen

* Verhoog frequentie bij symptomen van hartfalen op aanbeveling van de cardioloog

Verricht cardiale MRI

Overweeg het verrichten van een MRI als er bij herhaling door een slecht akoestisch window bij echocardiografie de cardiale dimensies en functie niet goed kunnen worden beoordeeld.

Verricht Holter

- Op indicatie
- Bij episodische, non-sustained ritme veranderingen moet een Holter monitoring worden verricht. De optimale frequentie wordt door de cardioloog bepaald.

Cardiale medicatie

Bij de behandeling van hartfalen heeft qua B blokker carvedilol de voorkeur. Echter hiervan kan worden afgeweken indien vanwege ritmestoornissen een B-blokker met meer anti-aritmisch effect gewenst is, zoals bisoprolol **Doseringsadvies bij volwassenen** conform het [Farmacotherapeutisch Kompas](#)

Start in lage dosering en ophogen op geleide van kliniek en laboratorium bevindingen en bouw af als de dosering niet verdragen wordt. Voor **Carvedilol**:

- Begin met 2 dd 3,125 mg gedurende tenminste 2 weken
- Verhogen naar 2 dd 6,25 mg
- Hierna dosisverdubbeling indien nodig en verdragen tot max 25 mg 2 dd, met intervallen van tenminste 2 weken

Bij klachten van lage bloeddruk kan een andere B-blokker in retard vorm worden overwogen.

Doseringsadvies bij volwassenen conform het [Farmacotherapeutisch Kompas](#)

Overige behandelingen

- Ernstige ventriculaire dysfunctie:
 - Consultatie gespecialiseerd hartfalenteam.
- Ritmestoornis:
 - Behandel met standaard anti aritmie medicatie, of
 - Indien er reeds Carvedilol gestart is: Overweeg B-blokker met meer anti-aritmisch effect, of
 - Gebruik Implanteerbare Cardioverter Defibrillator (ICD) op indicatie

Invasieve behandeling aritmie en hartfalen

Als het maximale medische behandelplan niet werkt, wordt in de internationale richtlijn van 2018 onderstaande behandelingen genoemd ter overweging:

- ICD, eventueel gecombineerd met resynchronisatie therapie
- Invasieve LV falen therapie-LVAD-ECMO
- Hart transplantatie

Met name ten aanzien van invasieve hartfalen therapie en harttransplantatie geldt bij patiënten met Duchenne - gezien de bijkomende problemen - dat hiervoor in principe een contra-indicatie is. Uiteraard dient hierbij zeer zorgvuldige besluitvorming plaats te vinden met patiënt, naasten en behandelteam inclusief transplantatieteam over de haalbaarheid en wenselijkheid van dergelijke invasieve therapie. Zie hiervoor ook de Overwegingen hieronder.

Metingen voorafgaand aan een grote operatie

Informeer de anesthesist over specifieke risico's i.v.m. DMD en/of hart klachten. Een consult (kinder)cardioloog wordt aanbevolen

Verricht eenmalig

- Lichamelijk onderzoek
- Laboratorium onderzoek
- ECG
- Echocardiogram of cardiale MRI

Vrouwelijke draagsters

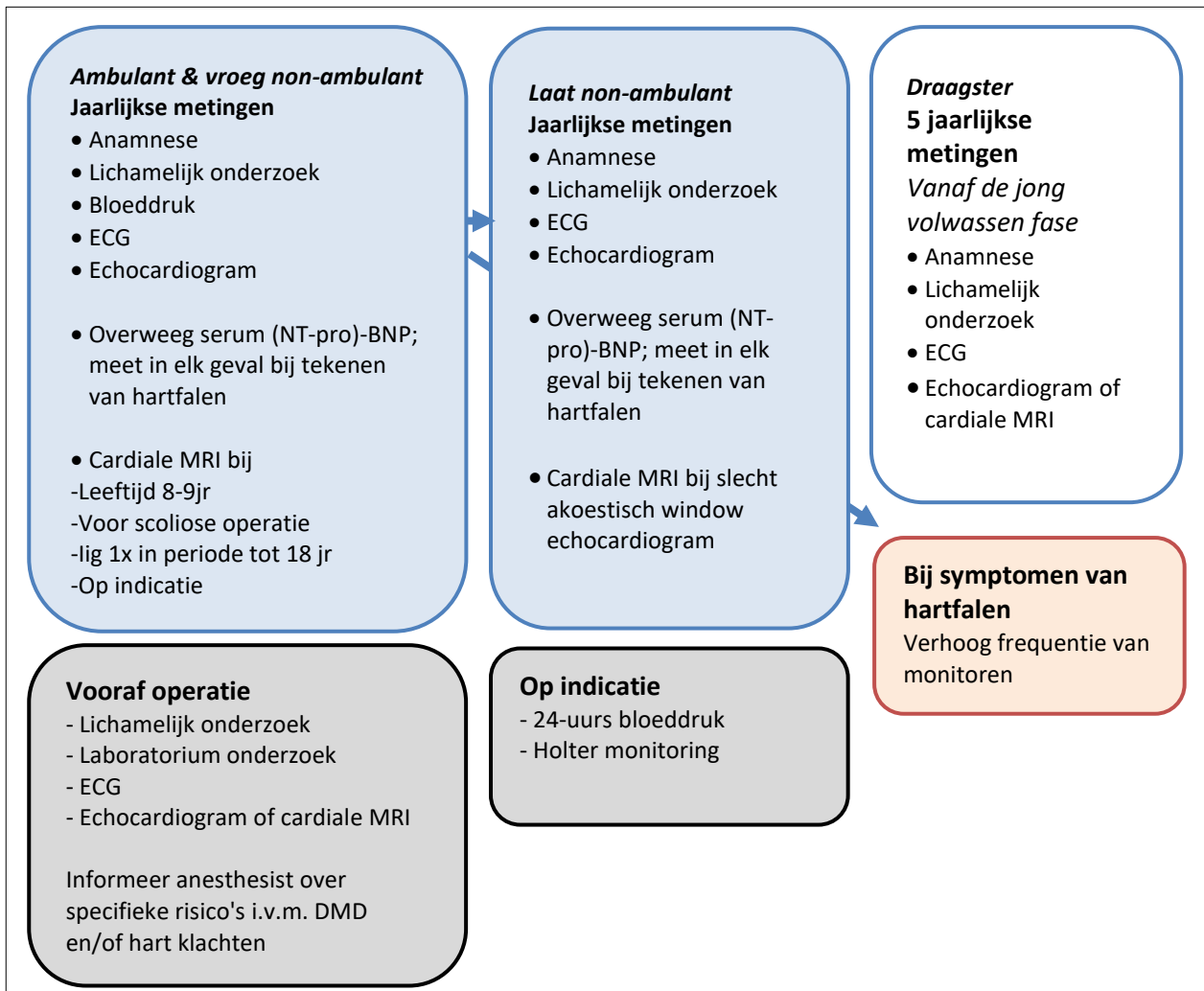
Monitoring van het hart

Vanwege klachten passend bij verminderde hartfunctie

Verricht elke 5 jaar vanaf de jong volwassen fase:

- Anamnese en lichamelijk onderzoek
- ECG
- Echocardiogram of cardiale MRI

Figuur 1. Monitoring van het hart bij patiënten met Duchenne spierdystrofie en vrouwelijke draagsters. Voor meer detaillering, lees de aanbevelingen in dit document door.



Figuur 2. Cardiale medicatie en behandelingen bij patiënten met Duchenne spierdystrofie. Voor meer detaillering, lees de aanbevelingen in dit document door.

| Medicatie | |
|--------------------------------|--|
| ACE remmers | |
| Medicatie: | Perindopril of Enalapril |
| Dosis: | Zie kinderformularium en Farmacotherapeutisch Kompas |
| Dosis Perindopril: | 2mg po 1x dd. Eventueel na min 2 weken ophogen naar 4 mg 1 dd. |
| Start: | Vanaf 10 jaar Jonger dan 10 jaar bij kamerdilatie, ventrikel dysfunctie, fibrosevorming of hypertensie |
| Monitoring: | De nierfunctie (serum creatinine of cystatine-C) |
| B-blokker | |
| Medicatie: | Carvedilol |
| | <i>Bij klachten lage bloeddruk, overweeg een ander B-blokker in retard vorm. Indien gewenst, bij ritmestoornissen, gebruik een B-blokker met meer anti-aritmisch effect.</i> |
| Dosis kind: | 0,1 mg/kg/dag in 2 doses, per 2 weken ophogen met 0,1 mg/kg/dag tot 0,2 - 0,8 mg/kg/dag in 2 doses, max dosis is 0,8mg/kg/dag- niet hoger dan 50mg/dag. |
| Dosis volw: | 3,125 mg 2 dd tenminste 2 weken, verhogen via 6,25 mg 2 dd, dosisverdubbeling indien nodig en verdragen tot max 25 mg 2 dd, met intervallen van tenminste 2 weken |
| Start | Bij symptomatisch hartfalen en/of ventrikel dysfunctie |
| Behandeling | |
| Ernstige ventrikel dysfunctie: | Consultatie gespecialiseerd hartfalenteam |
| Ritmestoornis: | Standaard anti aritmie medicatie, of Gebruik device management op indicatie Neem Duchenne risico profiel in ogenschouw |

Overwegingen

Frequentie van cardiale monitoring

Vanwege de groeiende erkenning dat nadelige myocardiale veranderingen optreden vóór merkbare cardiale dysfunctie en ook al op jongere leeftijd dan eerder gedacht, wordt nu aanbevolen om jaarlijkse

een cardiale screening uit te voeren, beginnend bij de diagnose. Bij vastgestelde hart afwijkingen, kan een hogere frequentie nodig zijn.

Naar de optimale frequentie van non-invasieve cardiale beeldvorming is geen onderzoek gedaan. We volgen in deze richtlijn het advies om dit in ieder geval jaarlijks te doen en bij klachten van hartfalen of bij progressieve achteruitgang van de cardiale functie dit vaker te doen.

Non-invasieve imaging- Echocardiogram vs cardiale MRI

Cardiale MRI is de non-invasieve beeldvorming van keus en volgens de Internationale Richtlijn 2018 moet er jaarlijks non-invasieve beeldvorming plaatsvinden vanaf 6-7 jaar met MRI. Voordeel van MRI boven echocardiografie is de detectie van fibrose met delayed enhancement MRI en de betere beoordeling van linkerkamer dimensies en functie. Het is echter logistiek ook een grotere belasting, enerzijds voor jonge kinderen om stil te liggen en anderzijds voor rolstoel gebonden kinderen om op de MRI-onderzoek bank te komen. Daarom is er in deze richtlijn voor gekozen om echocardiografie als jaarlijkse non-invasieve beeldvormende techniek te adviseren, alleen op bepaalde specifiek omschreven momenten aangevuld met cardiale MRI

Jaarlijks 24-uurs holter monitoring

Hoewel er op het rust ECG evidente afwijkingen te zien zijn bij de meeste patiënten, zoals een q in de links precordiale afwijkingen en een tachycardie, is er op dit moment geen indicatie voor jaarlijkse Holter-monitoring. Alleen op basis van anamnese van bijvoorbeeld flauwvallen en ritmestoornissen op het ECG zal er een Holter monitoring plaatsvinden. Er is echter geen literatuur over de zin van Holter monitoring bij kinderen op jonge leeftijd. Te overwegen valt om in onderzoeksverband de opbrengst van jaarlijkse Holter monitoring te evalueren.

Medicatie

Belangrijkste verandering in de Internationale Richtlijn 2018 ten aanzien van de start van ACE-remmers is het advies om dit electief te starten op de leeftijd van 10 jaar. Dit is nu een algemeen geaccepteerd beleid waarbij er weinig bijwerking worden gerapporteerd van ACE-remmers op deze leeftijd. We volgen in deze richtlijn dit advies, naast het al bestaande advies om met ACE-remmers te starten als er bij cardiale beeldvorming afwijkingen gezien worden.

Er zijn verschillen in welk type ACE-remmers worden gebruikt in Nederland. Gezien het feit dat de meeste onderzoeken met perindopril zijn gedaan, dit een 1-malige dagelijkse dosering is en we de zorg daar waar mogelijk willen uniformeren, is Perindopril een goede keuze. In hartfalen bij kinderen is met enalapril veel ervaring, dus dat is een goed alternatief voor kinderen. Belangrijkste is een medicament te gebruiken waarmee behandelaars veel ervaring hebben. Bij bovenstaande moet aanvullend aangetekend worden dat een recent Cochrane review aangeeft dat de kracht van het beschikbare bewijs laag is, gezien meerdere methodologische aanmerkingen op de gepubliceerde studies.

Invasieve behandelingen

Er is weinig bekend over het voordeel van het implanteren van een interne defibrillator ten opzichte van het risico in verband met Duchenne gerelateerde symptomen zoals borstwandafwijkingen, ademhalingsproblemen, contracturen en sedatierisico. Een ICD kan in selecte gevallen geïndiceerd zijn indien de patiënt voldoende kwaliteit van leven ervaart en het behandelteam van oordeel is dat er afgezien van de ritmestoornissen nog een acceptabele prognose bestaat. In de praktijk betreft het vaak secundaire preventie. De implantatieprocedure vindt plaats onder lokale anesthesie en is minder invasief dan de linker ventrikel ondersteunende therapie. Er moeten evenwel goede afspraken worden gemaakt wanneer de ICD therapie weer uitgezet wordt.

Gezien de progressieve spierzwakte, ademhalingsproblemen en infectiegevoeligheid, zijn behandelingen voor gevorderd hartfalen zoals ECMO, LVAD therapie, en harttransplantatie in principe gecontra-indiceerd bij patiënten met DMD.

Samenvatting literatuur

Internationale Richtlijn 2018

David J Birnkrant, Katharine Bushby, Carla M Bann et al., Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurologie, January 2018.*

Sujatha Buddha, Linda Cripe, Joshua Friedland-Little et al., Cardiac Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics October 2018.*

Review

John P Bourke, Teofila Bueser and Rosaline Quinlivan. Interventions for Preventing and Treating Cardiac Complications in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy and X-linked Dilated Cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev, 2018 Oct 16.*

Totstandkoming Nederlandse Duchenne richtlijn

In januari 2018 zijn internationale richtlijnen voor Duchenne spierdystrofie gepubliceerd in 3 artikelen in de Lancet Neurology. Het Duchenne Centrum Nederland heeft tot doel deze richtlijnen in Nederland te implementeren. Hiervoor twee parallelle procedures opgezet, de eerste betreft een medisch-specialistische richtlijn ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (FMS). Hierin bestond de mogelijkheid 10 modules uit te werken hetgeen een selectie betekende uit de voor Duchenne relevante thema's. Daarom zijn voor de tweede procedure 12 landelijke werkgroepen samengesteld die de overige thema's hebben behandeld in protocollen. De leden bestaan uit professionals van de UMC's, revalidatiecentra en patiëntvertegenwoordigers uit Nederland. Het Duchenne Centrum Nederland werd hierbij gefinancierd door [stichting Spieren voor Spieren](#).

De 10 modules in de FMS richtlijn Duchenne spierdystrofie betreffen (1) Corticosteroiden, (2) Fysieke training, (3) Ademhalingstraining, (4) Kauw- en slikstoornissen, (5) Contractuurbehandeling, (6) Scoliose, (7) Pijn, (8) Maatschappelijke participatie, (9) Sociale zelfredzaamheid en sociale participatie en (10) Randvoorwaarden (organisatie van zorg). [De landelijke medisch-specialistische richtlijn Duchenne spierdystrofie is te vinden op de richtlijnen database van het Kennisinstituut van de FMS.](#)

De 12 werkgroepen behandelden de thema's diagnostiek, transitie, cardiologie, endocrinologie & botten, ademhaling, orthopedie & chirurgie, psychosociale zorg, revalidatie, fysiotherapie, maagdarmsstelsel & voeding, spoedeisende hulp en perioperatieve zorg. Deze werkgroepen hebben tot doel de internationale richtlijn toe te passen in de Nederlandse situatie. De concrete aanbevelingen zijn gebaseerd op een combinatie van de literatuur en expert opinion en worden voorgelegd aan alle betrokken beroepsverenigingen. De werkgroepen bieden de mogelijkheid te kunnen inspelen op nieuwe ontwikkelingen. Het Duchenne Centrum Nederland streeft om eens per 2 jaar de naleving van de zorg richtlijn met de werkgroep te evalueren. Met deze aanpak wordt verwacht om de behandeling

van Duchenne spierdystrofie in Nederland te standaardiseren en gestandaardiseerd te houden naar de laatste inzichten.

Samenstelling werkgroep

De werkgroep cardiologie bestond uit dr. A.A.W Roest, kindercardioloog en voorzitter (LUMC), prof. dr. D.E Atsma, Cardioloog (LUMC), dr. M. Sliker, kindercardioloog (UMCU), dr. F. Udink ten Cate, kindercardioloog (Radboudumc), drs. J. Timmermans, cardioloog (Radboudumc), dr. I.J.M de Groot, revalidatiearts tevens bestuurslid DCN en voorzitter namens de VRA voor de richtlijncommissie (Radboudumc), dr. E.H. Niks, neuroloog-kinderneuroloog, tevens bestuurslid DCN (LUMC), Dr. E. Vroom, directeur patiënten organisatie Duchenne Parent Project (DPP) en dr. Y.D. Meijer-Krom, coördinator van het Duchenne Centrum Nederland die als secretaris fungeerde. Daarnaast heeft prof. dr. R.A. de Boer, cardioloog (UMC Groningen) in pre-finale fase en dr. M van Osch-Gevers (ErasmusMC) in de finale fase input geleverd.

Hierbij zijn dr. D.E Atsma en drs. J. Timmermans vanuit de Nederlandse vereniging van Cardiologie en dr. A.A.W Roest, dr. M. Sliker en dr. F. Udink ten Cate vanuit de Nederlandse vereniging voor Kindergeneeskunde, sectie kindercardiologie gemandateerd voor hun deelname.

Belangenverklaringen

De werkgroep leden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen d.m.v. reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek, en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij de coördinator van het Duchenne Centrum Nederland (info@duchennecentrum.nl).

Inbreng patiënten perspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiënten perspectief door deelname van Elizabeth Vroom, directeur van de patiënten organisatie Duchenne Parent Project (DPP) aan de werkgroep cardiologie. De concept richtlijn is tevens ter commentaar voorgelegd aan Spierziekten Nederland (SN) en de Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF).