

ONDERZOEK GEFINANCIERD
DOOR HET FONDS

ECMO, hoe de stolling blokkeren zonder bloedingsrisico?

| door Dr. Jean-Marie SEGERS, medisch journalist

Mechanische ondersteuning en oxygenatie van de bloedcirculatie gaan gepaard met een verhoogd risico op bloeding en trombose.

Om een efficiëntere en veiligere anticoagulatie tot stand te brengen bij patiënten op ECMO, zonder het bloedingsrisico te verhogen, onderzoekt Dr. Christophe Vandembrielle (KULeuven) de specifieke bijdrage van factor XI en XII in ECMO-circuits. Zijn onderzoek wordt financieel gesteund door het Fonds voor Hartchirurgie.

Extracorporele membraan oxygenatie (ECMO) deed voor het eerst begin jaren 70 van vorige eeuw haar intrede in de behandeling van zware long- en hartdecompensatie. Sindsdien is de techniek van mechanische ondersteuning sterk geëvolueerd en wordt ze ook steeds vaker toegepast, mede door de betere technieken en langere overleving van patiënten met een acute cardiale aandoening. Met ECMO wordt getracht het orgaanfalen tijdelijk te overbruggen, hetzij naar functioneel herstel, hetzij naar orgaantransplantatie of LVAD (Left Ventricle Assist Device).

ONS HART Dr. Vandembrielle, welke zijn momenteel de belangrijkste indicaties voor ECMO?

→ Dr. Christophe Vandembrielle. Deze techniek wordt zowel gebruikt voor ernstige long- als hartdecompensatie. In het eerste geval is de indicatie een ernstige ademhalingsinsufficiëntie, onvoldoende behandelbaar met mechanische ventilatie. De oxygenatie wordt dan verzekerd door een veno-veneuze (VV) configuratie. Voor cardiale of cardiopulmonale ondersteuning gebeurt dat

veno-arterieel (VA). De belangrijkste indicaties voor VA-ECMO zijn postoperatieve complicaties na cardiochirurgie en ernstige hartdecompensatie ten gevolge van myocarditis, acuut coronair syndroom met cardiogene shock, gedecompenseerde cardiomyopathie of cardiale depressie als gevolg van ernstige sepsis.

ECMO is uiteraard een tijdelijke oplossing, maar kan weken tot uitzonderlijk zelfs maandenlang worden toegepast. Gemiddeld blijven die patiënten toch eerder een aantal weken op de cardiale eenheid van intensive care.

O.H. Welke zijn de belangrijkste ontwikkelingen van die techniek?

→ Dr. Vandembrielle. Naast infecties blijven de bloedstollingsstoornissen het grootste probleem van ECMO. En dan gaat het vooral over vaak levensbedreigende bloedingen en/of trombose. Contact van het bloed met niet-biologische, artificiële oppervlakken, zoals plastic en glas, dewelke sterk negatief geladen zijn, veroorzaakt immers een activatie van het intrinsieke stollingssysteem en bloedplaatjes en brengt de coagulatie

op gang. De bloedstolling is hoe dan ook een vrij complex fenomeen, waarbij heel wat factoren in opeenvolgende reacties betrokken zijn.

.....

« Verschenen in de kliniek in de jaren '80, wordt extra-corporele zuurstofvoorziening meer en meer gebruikt om tijdelijk orgaanfalen op te vangen. »

.....

Controle van de bloedstolling vergt dan ook een zeer regelmatige monitoring en eventuele bijsturing van coagulatieparameters en bloedplaatjes. Het komt er op aan een evenwicht te zoeken tussen bloedings- en stollingsrisico en dat is vaak dansen op een slappe koord! Een heuse uitdaging voor de behandelende arts.

O.H. Hoe kan die bloedstolling worden vermeden?

→ **Dr. Vandenbriele.** Momenteel is toediening van niet-gefractioneerde heparine (UFH) de standaardbehandeling. Voordelen zijn de korte halfwaardetijd van het product (een 2-tal uren) en het feit dat de meeste centra daar de langste ervaring mee hebben. UFH is echter weinig specifiek en legt het volledige stollingsmechanisme plat, met de welgekende bloedingsrisico's als gevolg.

Er zijn echter nog geen prospectief gerandomiseerde studies die UFH hebben vergeleken met andere anticoagulantia of bloedplaatjesaggregatiemmers. De cruciale vraag blijft welk stollingsmechanisme door ECMO vooral wordt geactiveerd. Gaat het vooral over intrinsieke contactactivatie dan wel over extrinsieke, weefselgebonden factoren, of dragen beide systemen evenveel bij? En dat wordt nu juist het voorwerp van onze studie.

O.C. Wat houdt deze studie dan precies in?

→ **Dr. Vandenbriele.** De eerste en belangrijkste vraag is te weten welke precies de rol is van de factoren XI en XII in de pathogenese van trombose bij patiënten

met VV of VA-ECMO. Voor de eerste maal willen we de rol van zowel het intrinsieke als extrinsieke coagulatieproces bij patiënten onder VA-ECMO ontrafelen. Dat moet ons toelaten om beide factoren later als doelwit te nemen voor nieuwe behandelingsmogelijkheden dewelke momenteel volop in ontwikkeling zijn.

O.H. Kan u de werking van beide factoren wat nader toelichten?

→ **Dr. Vandenbriele.** De factoren XI en XII zijn betrokken bij de intrinsieke contactgeactiveerde coagulatie. Patiënten met een congenitale factor XI en XII-deficiëntie vertonen een lager risico op veneuze trombo-embolie en infarct, zonder dat zij een belangrijk bloedingsfenotype vertonen.

.....

« Bloedingen en bloedstolling behoren tot de belangrijkste problemen bij ECMO. »

.....

Een recente studie, waarop we in ons labo hebben meegewerkt, heeft aangetoond dat inhibitie van Factor XI bij patiënten die een electieve knieervanging ondergaan, veilig is en minder risico geeft op perioperatieve diepe veneuze trombose ten opzichte van behandeling met heparine met laag moleculair gewicht.

Wanneer factor XII in contact komt met negatief geladen oppervlakten, komt het intrinsieke coagulatieproces op gang. Dat proces wordt contactactivatie genoemd. Die activatie gebeurt echter ook na contact met niet-fysiologisch materiaal, zoals glas en verschillende soorten plastic, zoals we ook de aPTT meten in het labo. Hetzelfde zien we echter ook bij ECMO-circuits.

O.H. Hoe zal u voor deze studie tewerkgaan?

→ **Dr. Vandenbriele.** De studie gebeurt bij patiënten in het Royal Brompton Hospital in Londen (Imperial College), waar ik vanaf augustus 2017 gedurende een jaar op de cardiac intensive care

zal werken, en in het Leuvense Gasthuisbergziekenhuis.

Voor deze studie zullen gedurende één jaar bloedstalen worden onderzocht, zowel voor als tijdens de ECMO-behandeling. Naast routine-analysen over bloedstollingsfactoren die in de labs van beide ziekenhuizen gebeuren, zullen de meer gespecialiseerde testen betreffende de activatie van factoren XI en XII worden uitgevoerd in het Centrum voor Moleculaire en Vasculaire Biologie van de KU Leuven, in nauwe samenwerking met het Centre for Haematology van het Imperial College in Londen. Momenteel worden de labotesten voor de factoren XI en XII, waarvoor de reagentia vrij duur zijn, nog verder oppunt gesteld. De studie start in september en zal een jaar in beslag nemen. Nadien volgen dan nog de nodige evaluatie en interpretatie van de resultaten.

O.H. Welke resultaten verwacht u?

→ **Dr. Vandenbriele.** De analyse van de verschillende factoren die een rol spelen bij het coagulatieproces moet ons toelaten een antwoord te geven over de rol van de factoren XI en XII bij de contactgebonden trombose die we bij patiënten onder ECMO observeren. Daaruit hopen we ook te concluderen dat enkel inhibitie van de intrinsieke stolling voldoende kan zijn om ECMO-geralateerde trombose te voorkomen. Deze selectieve inactivering zou wellicht veiliger zijn dan het gebruik van heparine ter preventie van stolling in de leidingen van extracorporele membraan oxygenatie.

O.H. En waarover gaat het tweede luik van uw studie?

→ **Dr. Vandenbriele.** Patiënten met cardiogene shock of na cardiopulmonaire reanimatie ondergaan vaak een coronaire angiografie en zo nodig een percutane coronaire interventie. Bij deze patiënten is duale anti-plaatjes behandeling (DAPT) meestal aangewezen. Deze behandeling associeert laag gedoseerde aspirine met een P2Y₁₂-inhibitor.



→ Uitgevoerd in samenwerking met het Royal Brompton Hospital te Londen, zou onze studie moeten bijdragen tot een betere kennis van de coagulatiefactoren in het bloed van patiënten onder ECMO

Data van patiënten zonder ECMO wijzen op een verhoogde kans op bloedingen indien ze DAPT krijgen in combinatie met orale anticoagulantia, ten opzichte van patiënten die slechts één van beide behandelingen krijgen.

We willen nu nagaan of DAPT bij patiënten op ECMO veilig kan worden toegediend of tevens een belangrijke prijs van bloedingen betaald wordt. Het gaat hier om een retrograde prospectieve analyse aan de hand van data van de Brompton hospitalen. In beide groepen worden de klinisch significante bloedingen en transfusies van rode bloedcellen, plaatjes en/of plasma geëvalueerd.

O.H Heeft uw studie nog andere implicaties?

→ **Dr. Vandenbriële.** Een betere kennis van de verschillende coagulatieprocessen in extracorporele circulatie is niet alleen nuttig voor patiënten onder ECMO, maar kan ook implicaties hebben voor andere technieken zoals nierdialyse, ondersteuningsprocedures voor linker hartfalen (LVAD) en diepe veneuze katheters. Indien we doelgerichte medicatie kunnen ontwikkelen, die specifiek een of meer

factoren van de coagulatiecascade treft, met een maximaal anti-trombotisch effect en minimaal bloedingsrisico, zou dit voor de behandeling van deze kritisch zieke patiëntengroep een hele stap voorwaarts zijn.

O.H Hebt u voor dit onderzoek de nodige financiële steun gekregen?

→ **Dr. Vandenbriële.** Volgens onze raming bedraagt de kostprijs van deze studie tussen de 30 en 40.000 €. Ik ben het Fonds voor Hartchirurgie bijzonder dankbaar voor de steun, waarmee de studie gedeeltelijk zal worden gefinancierd en hoop dat de resultaten de behandeling van ECMO-patiënten en de kennis van coagulopathie in mechanische ondersteuningscircuits zullen ten goede komen. ■



Geneeskunde en fysica, een vruchtbaar huwelijk

© Kevin Fairgnaert

| door Dr. Jean-Marie SEGERS, medisch journalist

*
Geboren en getogen in de stad van Felix Timmermans en Louis Zimmer, deed de thans 32-jarige Christophe Vandenbriele zijn middelbare studies (Latijn-Wiskunde) in het Mechelse St. Romboutscollege.

Familiaal was hij helemaal niet voorbeschikt om arts te worden en zelf aarzelde hij wel een poos tussen fysica en geneeskunde.

Een schets van het parcours van deze jonge vorsers van de KUL waarvan het onderzoek momenteel gefinancierd wordt door ons Fonds.

“Ik was sterk geïnteresseerd in exacte wetenschappen en in natuurkunde in het bijzonder, vandaar wellicht mijn latere keuze voor cardiologie, waar heel wat fysische parameters worden gehanteerd”, verklaart Dr. Vandenbriele.

Het werd dus geneeskunde, en na 7 vlotte studie jaren, behaalde Christophe in 2009 zijn artsdiploma aan de KU Leuven, magna cum laude.

Hij koos meteen voor cardiologie, maar deze opleiding vereist eerst een paar jaar algemeen interne geneeskunde. Dat gebeurde deels in het UZ Gasthuisberg Leuven, deels in het St. Maartenziekenhuis Mechelen. Momenteel voltooit hij in Leuven zijn opleiding tot cardioloog, een titel die sinds juli 2017 op zijn naamkaartje prijkt.

Tijdens zijn academische opleiding besteedde hij een viertal jaar aan een doctoraatsthesis, in het Centrum voor Moleculaire en Vasculaire Biologie. Zijn thesis werd gesteund door het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (FWO)

en handelde over de functie van PEAR1 in bloedplaatjes en endotheliale celbiologie. “PEAR1 of Platelet Endothelial Aggregation Receptor 1 is een in 2005 nieuw ontdekte receptor aan de oppervlakte van plaatjes en endotheelcellen”, verduidelijkt Christophe Vandenbriele.

Maar onze cardioloog is een bezige bij, en dus niet alleen medisch actief. Tot tweemaal toe werd hij aan de KU Leuven voor de biomedische wetenschappen gekozen als vertegenwoordiger van de PhD-studenten in opleiding. Zo werd hij lid van een resem Raden van Bestuur en Verenigingen, zowel aan de Universiteit Leuven als in de schoot van het Universitair Ziekenhuis.

“Die vertegenwoordiging gaat natuurlijk gepaard met veel vergaderingen, zowel overdag als ’s avonds, en vergt uiteraard heel wat voorbereiding. Als men daar zijn stem wil laten horen, moet men ook vooraf de dossiers instuderen, zodat men met voldoende kennis van zaken de belangen van zijn ‘kiezerspreek’ kan laten gelden”, voegt de cardioloog er aan toe.



Bloedplaatjes.

Deze kleine cellen zonder kern circuleren in ons bloed in een concentratie van meerdere honderdduizenden per microliter en spelen een essentiële rol in de bloedstolling (x 20.000).

©Inserm/Breton-Gorius, Janine

Dat Dr. Vandenbriele een sociaal actieve en geëngageerde man is, bewijst zijn jarenlange lidmaatschap en activiteit bij De Scouts en Gidsen van Vlaanderen, waar hij ook een leidende rol vervulde. Zijn doctoraatsthesis leverde hem ook een Prijs van de Vlaamse Gemeenschap op, waarmee hij een vierdaagse mediatraining volgde, onder de leiding van bekende VRT-journalisten, zoals Wim De Vilder en Ivan De Vadder. Mooi meegenomen voor iemand die wellicht nog vaker voor een publiek zal staan.

Maar hoe kijkt onze hartspecialist naar de toekomst?

“Zoals vele andere takken van de geneeskunde is de cardiologie een sterk versnipperde specialiteit geworden. Invasieve en interventionele cardiologie, coronaire pathologie, ritmestoornissen, intensive care, kindercardiologie, hartrevalidatie, echocardiografie, hartfalen, harttransplantatie, enz., al die subspecialiteiten vergen een specifieke kennis en ervaring.

Wat mij betreft, koos ik voor intensive care en stollingsstoornissen, waar zoals eerder vermeld heel wat fysische parameters aan te pas komen, maar een subspecialisatie belet niet dat men

nog een brede kijk behoud over de algemene cardiale pathologie en behandeling.

Wat de nabije toekomst betreft vertrek ik in augustus voor een jaar naar het Royal Brompton Hospital in Londen, waar ik niet alleen mijn opleiding als cardioloog-intensivist zal vervolmaken, maar ook en vooral de nodige data voor mijn onderzoek over de bloedstolling en hemostase bij extracorporele membraan oxygenatie zal verzamelen. Dan kom ik terug naar Leuven om mijn opleiding als intensivist te voleindigen. Verder zien we dan wel wat de toekomst brengt”.

We wensen hem hoe dan ook alle succes toe. ■