



Nieuwe modellen om de pathogenese van endocarditis te ontrafelen

| Dr. Jean-Marie SEGERS, medisch journalist

Ondanks intensieve behandeling blijft endocarditis een gevreesde aandoening met hoge mortaliteit.

Hoe en waarom bacteriën zich op hartkleppen vasthechten blijft nog grotendeels onduidelijk.

Aan de KU Leuven wordt hierover met nieuwe diermodellen diepgaand wetenschappelijk onderzoek verricht. We spraken hierover met internist-infectioloog in opleiding en doctorandus Laurens Liesenborghs.

Infectieuze endocarditis treft jaarlijks ongeveer 10 personen per 100.000 mensen. Men schat het aantal dodelijke slachtoffers wereldwijd op 48.000, met de bacterie *Staphylococcus aureus* als meest frequente en meest gevreesde oorzaak. Ook andere bacteriën, zoals streptokokken, kunnen endocarditis veroorzaken, maar stafylokokken zijn verantwoordelijk voor de hoogste mortaliteit, die ondanks optimale intensieve behandeling en antibiotherapie de jongste decennia niet veranderd is, en ongeveer 30% bedraagt.

Meestal gaat het om een linkszijdige endocarditis, met aantasting van aorta- en/of mitralisklep. Rechtszijdige vormen komen vooral voor na intraveneus druggebruik.

ONS HART Dr. Liesenborghs, hoe komt het dat infectieuze endocarditis nog steeds met zo'n hoge mortaliteit gepaard gaat?

→ Dr. L. Liesenborghs. Dat ligt vooral

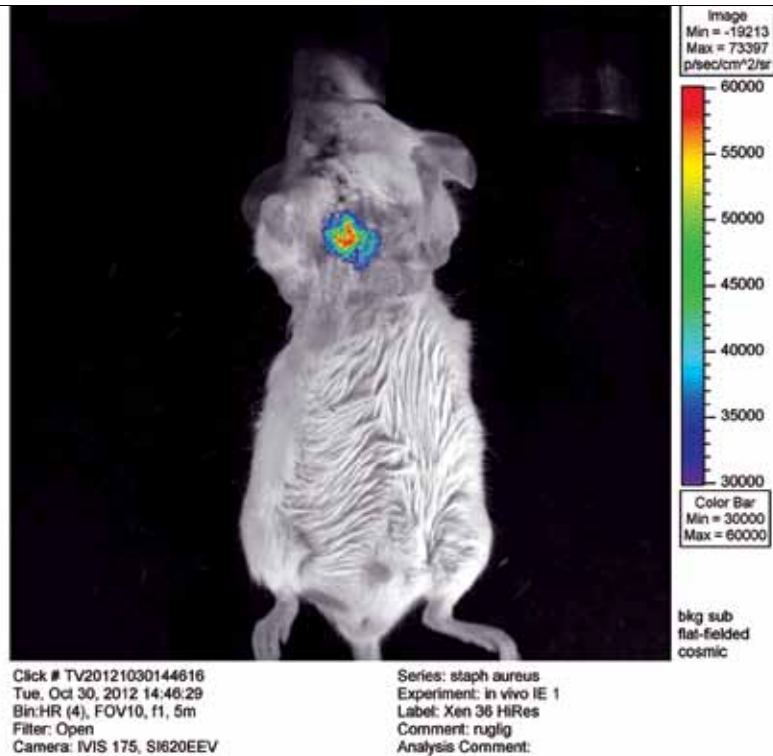
aan het feit dat de pathogenese van deze aandoening nog onvoldoende gekend is.

Waarom tasten bacteriën preferentieel de hartkleppen aan, en dit ondanks de snelle bloedstroom op dat niveau? Vermoedelijk spelen de bloedplaatjes een belangrijke rol. Zij zijn immers in staat om zich op bloedvatdefecten vast te hechten en kunnen wellicht als drager van bacteriën fungeren.

We mogen ook niet vergeten dat stafylokokken als oorzaak van allerlei infecties wereldwijd nog steeds de grootste 'killers' zijn. Die bacteriën beschikken over verschillende mechanismen die onze immuniteit aantasten en ook verantwoordelijk zijn voor een niet onbelangrijke resistentie tegen antibiotica.

Onze studie is erop gericht om het ontstaansmechanisme van endocarditis te ontrafelen, met als doelstelling beter in te werken op factoren die in de pathogenese een doorslaggevende rol spelen.

→ Experimental endocarditis with a light-emitting *Staphylococcus aureus* strain, detected by a light sensitive bioluminescence scanner



→ *Staphylococcus aureus* is de meest letale kiem bij endocarditis.

O.H. Als oorzaak van endocarditis wordt een voorafgaande beschadiging van de hartkleppen vernoemd. Is dat altijd het geval?

→ Dr. Laurens Liesenborghs. In meer dan de helft van de gevallen is dat ook zo. Volgens de klassieke hypothese is een disruptie van het endotheel op een beschadigde hartklep met vorming van fibrinehaarden de oorzaak van de bacteriële besmetting. De infectie beschadigt de klep en er ontstaan bloemkoolvormige vegetaties die niet alleen de klepfunctie in het gedrang brengen, maar op hun beurt gaan emboliseren en andere organen aantasten. Overlijden van de patiënt is zowel het gevolg van algemene sepsis, acuut hartfalen als embolisatie in vitale organen.

Maar in 40% van de gevallen ontstaat endocarditis op anatomisch normale hartkleppen. Daar zou een onderliggende ontsteking als trigger fungeren, zoals o.a. het geval is bij patiënten op intensive care of bij atherosclerose. Dat

verklaart ook waarom we nu ook vaker endocarditisgevallen zien op oudere leeftijd, terwijl de ziekte vroeger vooral eerder op jongere leeftijd optrad. Er zijn dus twee verschillende risicofactoren: beschadiging van de hartkleppen en ontsteking.

O.H. Hoe kan de pathofysiologie van endocarditis beter worden ontrafeld?

→ Dr. L. Liesenborghs. Gezien de biologische complexiteit van het proces zijn we nog steeds aangewezen op dierproeven, met name op genetisch gemanipuleerde muizen. In vroegere modellen werd de hartklep via een katheter beschadigd, waarna bacteriën in de bloedbaan werden ingespoten. Die micro-organismen hechtten zich echter preferentieel op de katheter, en veel minder op het endocard.

De conclusies waren dus niet relevant. Daarbij komt dat hiermee alleen beschadigde hartkleppen werden onderzocht, en niet de inflammatoire oorzaak van endocarditis.

→ Nieuwe uitdagingen treden op naarmate ons onderzoek vordert.



Vervanging van een aortaklep door een prothese.

Daarom hebben wij in ons labo een nieuw dierenmodel ontwikkeld. We injecteren eerst fluorescent-gemarkeerde bacteriën, waarna we de hartklep gedurende enkele minuten met een katheter beschadigen. Via deze katheter kunnen ook ontstekingsbevorderende producten worden ingespoten, zoals histamine. Nadien worden de kleppen microscopisch onderzocht. Zo kunnen we de vroegtijdige hechting van bacteriën aan het endocard door middel van driedimensionale reconstructie in beeld brengen. Met deze nieuwe methode kunnen we de invloed van verschillende zowel gast- als bacteriegebonden factoren onderzoeken, en uiteindelijk ook diverse behandelingen uittesten.

O.H. Over welke behandelingen gaat het dan?

→ Dr. L. Liesenborghs. Merkwaardig is wel dat de mortaliteit van infectieuze endocarditis ondanks intensieve therapie nog steeds even hoog blijft. In onze studie gaat het niet over antibiotica, die hoe dan ook een belangrijke plaats innemen in de behandeling, maar over de rol van bloedplaatjes en antistollingsfactoren. Blijkbaar spelen die een cruciale rol in de hechting van bacteriën en in de vorming van vegetaties op de hartkleppen.

O.H. Welke is hun interactie met de bacteriën?

De virulentiefactoren van stafylokokken moeten ook nog verder worden onderzocht. Met ons dierenmodel kunnen we ook zowel beschadigde als ontstoken hartkleppen afzonderlijk onderzoeken. Daarenboven bestuderen we niet alleen de beginfase, maar eveneens de progressie van de aandoening.

O.H. Hoe komen de vegetaties tot stand?

Die letsels worden met de jongste beeldvormingstechnieken onderzocht, zoals bioluminescentie en echocardiografie. Embolen komen ook tot uiting via fundoscopie van het netvlies. Zo trachten we aan te tonen welke factoren determinerend zijn voor de progressie van

endocarditis en welke behandelingen die evolutie en verwikkelingen kunnen tegenhouden.

O.H. Is er al enige link tussen het labo-onderzoek en de kliniek?

→ Dr. L. Liesenborghs. Als artsen willen we onze bevindingen in het labo uiteraard aftoetsen op de klinische praktijk. Hiervoor verzamelen we geïnfecteerde hartkleppen van patiënten met stafylokokkenendocarditis. Patiënten die de infectie hebben overwonnen ondergaan immers in 30 à 40% van de gevallen een vervanging van hun aangetaste klep door een kunstklep. Grondige histologie en PCR onderzoek (Polymerase Chain Reaction) van de kleppen leveren ons heel wat nuttige informatie, die onze bevindingen op diermodellen best aanvullen. Ook hier maken we een onderscheid tussen vooraf beschadigde kleppen en die welke na ontsteking zijn aangetast.

.....

« Onze studie onderzoekt de rol van bloedplaatjes en coagulatiefactoren bij infectieuze endocarditis. »

.....

O.H. Wanneer verwacht u resultaten van het onderzoek?

→ Dr. L. Liesenborghs. Het project werd al enkele jaren geleden opgestart door Prof. Thomas Vanassche. Ikzelf ben al bijna vier jaar als doctorandus bij de studie betrokken. In een eerste tijd werd het nieuwe diermodel oppunt gesteld. Daar komt al heel wat bio-engineering bij kijken en het is dan ook alleen in teamverband haalbaar.

Met mijn promotor Prof. Peter Verhamme hopen we binnenkort tot een aantal conclusies te komen, maar het wetenschappelijk onderzoek is nooit volledig afgewerkt en er komen altijd nieuwe uitdagingen uit de bus. Daarom zijn we bijzonder verheugd met de ruggesteun van het Fonds voor Hartchirurgie. Gezien de ernst van infectieuze endocarditis is deze steun zeker verantwoord. ■



In de ban van bacteriën en virussen

| Dr. Jean-Marie SEGERS, medisch journalist

Foto: the endocarditis team: Laurens Liesenborghs, Severien Meyers, Marleen Lox en Katrien Cludts.

L aurens Liesenborghs beëindigt momenteel zijn doctoraatsjaren, die hij besteedde aan wetenschappelijk onderzoek rond endocarditis.

De 31-jarige arts is geboren in Aarschot, waar hij zijn middelbare studies afrondde aan het Sint Jozefcollege. Hij koos meteen voor geneeskunde en voor de KU Leuven, waar hij in 2011 summa cum laude het artsendiploma wegkaapte.

Zijn keuze voor inwendige ziekten lag voor de hand. «Ik was vooral geboeid door het diagnostisch proces, meer dan door de technische vaardigheden van 'snijdende' vakken. Vandaar mijn keuze voor inwendige ziekten». De eerste twee jaren werkte hij als assistent in het Leuvense Gasthuisberg- en in het Antwerpse Stuivenbergziekenhuis.

Zijn klinische opleiding werd dan onderbroken door een vier jaar durend doctoraat over de pathogenese en evolutie van infectieuze endocarditis. Het onderzoek

gebeurde in de afdeling Cardiovasculaire Wetenschappen van de KU Leuven, met Prof. Peter Verhamme als promotor.

«Die doctoraatsjaren zijn voor mij bijzonder verrijkend geweest. Je leert er creatief denken en er komen heel wat verschillende disciplines bij kijken, zoals statistiek, genetica en biologische manipulatie van laboratoriumdieren. Hoe je wetenschappelijke publicaties moet neerpennen en presentaties maken is ook bijzonder leerrijk», aldus Laurens Liesenborghs.

Passie voor infectiologie

Na zijn doctoraat resten hem nog twee jaar opleiding als internist, die hij vooral aan infectieziekten wil wijden. «Infectiologie is weliswaar geen officieel erkende subspecialiteit van interne geneeskunde, maar is een vak dat mij bijzonder boeit. De pathologie is zeer uiteenlopend. Het gaat veel verder dan de studie van bacteriën, virussen en schimmels, en ook verder dan de infectieziekten zelf. Er zijn heel wat socio-economische en zelfs politieke

aspecten aan verbonden. Denk maar aan de wereldwijde aids-epidemie, de ebolacrisis in Afrika, de heropflakking van polio in Syrië en Afghanistan, of de preventieve maatregelen rond een griepandemie. Ook vaccinaties behoren tot het vakgebied. Na mijn erkenning wil ik ook nog wat ervaring opdoen in het buitenland en een stuk van de wereld verkennen. Een bijkomende opleiding in tropische ziekten zal dan zeker welkom zijn en staat dan ook nog op mijn programma. Hoe dan ook zou ik een combinatie van zorgverlening en wetenschappelijk onderzoek erg tof vinden, maar dat is wellicht slechts mogelijk in een universitair midden. Maar nu moet ik eerst mijn opleiding afwerken, en dan zien we wel welke mogelijkheden zich aanbieden», concludeert de infectioloog in spe.

Mede door de stijgende antibioticaresistentie zijn infectieziekten nog de wereld niet uit. De toekomst van infectiologen is verzekerd... ■