

ONDERZOEK
DOOR HET FONDS
GESUBSIDIEERD

Arterioveneuze fistels en hartfalen

| Dokter Jean-Marie SEGERS, medisch journalist

Een chirurgisch aangelegde arterioveneuze fistel (AVF) is de gouden standaard voor vasculaire toegang bij hemodialyse. Primair falen van de AVF blijft echter een groot probleem waardoor een belangrijk aantal van de fistels uiteindelijk niet kan gebruikt worden. Anderzijds kan het verhoogde bloeddebiet bij een goed werkende AVF tot hartfalen leiden.

Met zijn onderzoek op raten wil Jef Van den Eynde (KULeuven) een beter inzicht krijgen in de pathofysiologie van beide verwickelingen en meteen ook de eerste stappen zetten naar een behandeling.

Hartfalen is een complex klinisch syndroom dat zowel structurele als functionele oorzaken kan hebben. Wereldwijd zouden 26 miljoen patiënten er door getroffen zijn. In Europa bedraagt de prevalentie van deze aandoening ongeveer 1 à 2%. Deze stijgt evenwel met de leeftijd, van minder dan 1% onder de 40 jaar tot meer dan 10% bij tachtigers.

Vaak gaat hartfalen gepaard met andere aandoeningen. Zo blijkt, volgens een studie bij meer dan 100.000 personen, dat ongeveer 60% van de patiënten met hartfalen ook aan een matige tot ernstige chronische nierziekte lijdt. Hart en nieren zijn immers nauw met elkaar betrokken en delen gemeenschappelijke

pathofysiologische processen. Men spreekt dan ook van een ‘*cardiorenaal syndroom*’, waarvan de behandeling niet eenvoudig is, onder meer omdat de huidige geneesmiddelen voor hartfalen schadelijk kunnen zijn voor de nierfunctie.

Wisselwerking

Op dat vlak vormt de therapeutische aanpak van hartfalen bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie, die met hemodialyse worden behandeld, een bijzondere uitdaging. AVF's worden meestal aangelegd tussen de vena cephalica en de arteria radialis, of tussen de vena basilica en de arteria brachialis, aan de niet-dominante arm. Met de fistel wordt de vene aan een vrij hoge druk blootgesteld, met een verbreding van de diameter en een reeks morfologische wijzigingen als gevolg.

“De AVF gaat gepaard met twee belangrijke complicaties: AVF falen en hartfalen”, zegt Jef Van den Eynde.

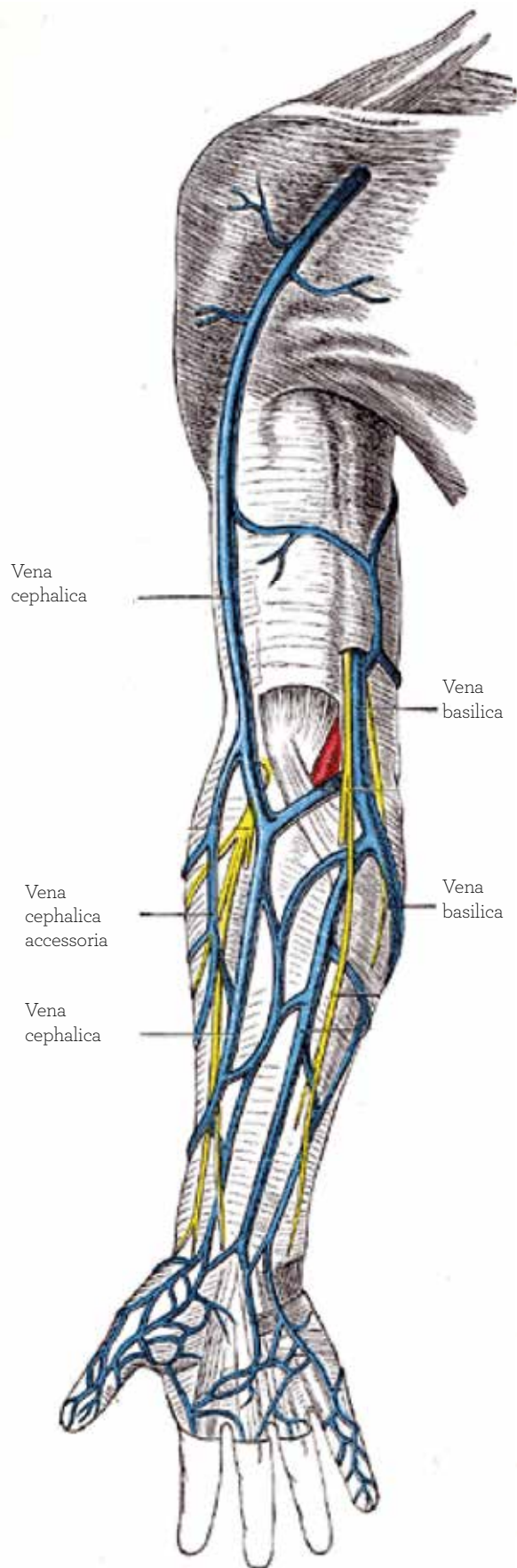
ONDERARMADERS

“Bij zo’n 27% van de patiënten kan de AVF uiteindelijk niet worden gebruikt ten gevolge van neointimale hyperplasie, waarbij de AVF ‘dichtslibt’. Anderzijds kan de volumeoverbelasting van het hart tot hartfalen leiden.

Recent onderzoek wees aan dat zo’n 43% van de patiënten na aanleg van een AVF, op termijn hartfalen ontwikkelt.” Alhoewel dit voor dialysepatiënten de meest performante manier is om een vlotte bloeddorstroming te bekomen, kunnen brede AVF’s leiden tot verlaagde vasculaire weerstand, verhoogde veneuze retour en cardiale output, met hartfalen tot gevolg.

Aangezien nierpatiënten vaak met cardiovasculaire ziekten kampen, kan de cardiale belasting door AVF nog verder toenemen. Tot op heden bestaat de behandeling van de meeste vormen van hartfalen o.a. uit betablokkers en inhibitie van het renine-angiotensine-aldosterone systeem door middel van ACE-inhibitoren of angiotensine receptor blokkers. Die geneesmiddelen zijn echter bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie niet echt aangewezen en kunnen zelfs een negatief effect hebben.

Andere producten, zoals trimetazidine, dichlooracetaat en metformine, hebben een gunstig effect op het hartmetabolisme, eerder dan op de hemodynamiek en de neurohumorale stimulatie van de hartfunctie. Hoewel deze laatste nog niet routinematig in de kliniek worden gebruikt, lijken zij vanuit pathofysiologisch standpunt zeer beloftevol voor patiënten die hemodialyse ontvangen met AVF’s.

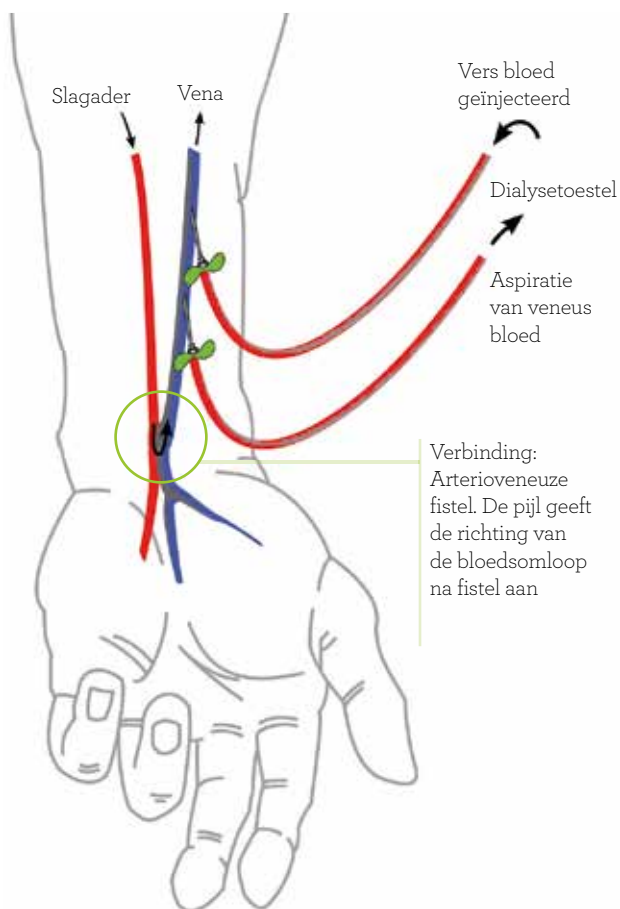


¹ Hypertrofische lidtekenvorming in de intima van de vaatwand

Het hart en de nieren zijn nauw verwante organen. Bijna 60% van de patiënten met hartfalen lijdt aan nierfalen; 43% van de patiënten die dialyse ondergaan met arterioveneuze fistel ontwikkelen uiteindelijk hartfalen.



BEHANDELING VAN NIERFALEN: DIALYSE MET ARTERIOVENEUZE FISTEL



De belangrijkste rol van de nier is het handhaven van een evenwicht van elektrolyten (natrium, kalium, calcium) en water in het lichaam, evenals het elimineren van bloedafvalproducten (ureum, urinezuur).

Dialyse is bedoeld als aanvulling op falende nierfunctie. Om de incidentele installatie van extracorporele circulatiecircuits mogelijk te maken tijdens de behandeling met hemodialyse (armdialyse), gebruikt de chirurg arterioveneuze fistels om een ader van de arm met een slagader te verbinden. Deze verbinding verhoogt de bloeddorstrooming op dit niveau, resulteert in een significante veneuze verwijding en een toename van de weerstand van de aderwand (die hierdoor begint te gelijken op een slagader).

Hoewel de katheter op een grote "centrale" ader moet worden geplaatst - femoraal of halsslagader - dat wil zeggen dicht bij het hart, en waarin de bloeddruk voldoende is om de zuigkracht van de pomp te weerstaan, heeft de fistel het voordeel dat ze genezing tussen de sessies mogelijk maakt en daarom het risico op het binnendringen van infectieuze ziektekiemen vermindert.



Rattenmodel

Om de pathofysiologische processen van de hartaandoening bij hemodialysepatiënten met AVF's beter in kaart te brengen en om preventieve en therapeutische denkpistes uit te dokteren, werd in het Labo Experimentele Cardiale Heelkunde (Departement Cardiovasculaire Wetenschappen, KU-Leuven) een diermodel ontwikkeld dat de pathofysiologie nabootst.

Jef Van den Eynde: “De twee voornaamste onderzoeklijnen zijn dezelfde als de twee belangrijkste verwickelingen bij dialysepatiënten. In de eerste lijn bestuderen we waarom de AVF's dichtslibben en hoe we hiervoor medicatie kunnen ontwikkelen, terwijl in de tweede het cardiale fenotype van het diermodel wordt bestudeerd, met uitgebreide karakterisering van morfologie en functie van het hart op MRI en FDG-PET scans, alsook moleculaire analyses met onder andere RNA sequencing. Dit tweede luik wordt door de grant van het Fonds voor Hartchirurgie gefinancierd. Door zowel hart als nieren te

bestuderen leren we meer over de complexe interactie tussen beide. In de kliniek is het immers vaak zo dat medicatie die het ene orgaan positief beïnvloedt, eerder negatief inwerkt op het andere.”

....

Het onderzoek van Jef Van den Eynde wordt gefinancierd door uw Fonds voor een bedrag van 20.000 €

....

Voor het onderzoek werd een nieuw rattenmodel ontwikkeld. Een eerste groep dieren ondergaat een vijf zesde nefrectomie, een gekend model dat gebruikt wordt om chronisch nierlijden te bestuderen. Een tweede groep krijgt bovenop de vijf zesde nefrectomie een end-to-side AVF van vena jugularis naar arteria carotis, hetgeen de situatie van de hemodialysepatiënt vrij goed nabootst. Ten slotte is er een controlegroep die geen van beide ingrepen ondergaat. Na drie weken worden in elke groep bij de helft van de dieren weefselstalen genomen, terwijl de andere helft nog

gedurende tien weken wordt opgevolgd.

Met deze opstelling kunnen zowel de AVF en het hart, evenals de interactie tussen beiden worden bestudeerd. De AVF's worden histologisch onderzocht met speciale aandacht voor neointimale hyperplasie, angiogenese en gladde spiercelproliferatie. Ook het hart wordt histologisch bestudeerd, onder meer op het vlak van coronaropathie en cardiale fibrose, en wordt uitgebreid functioneel gekarakteriseerd.

In een laatste stap worden beloftevolle geneesmiddelen getest, zoals de hogervermelde trimetazidine, dichlooracetaat en metformine, betreffende hun actie op het hartmetabolisme. ■



Een gedreven student-onderzoeker

| Dokter Jean-Marie SEGERS, medisch journalist



Jef Van den Eynde is momenteel in de VS waar hij een jaar besteedt aan zijn onderzoek (BAEF Research Fellow '21 | Helen B. Taussig Heart Center, The Johns Hopkins Hospital and School of Medicine, Baltimore).

"Het onderzoek is gestart midden 2018, met een eerste focus op AVF falen."

"Sinds begin 2019 zijn we dan ook het luik over harfalen beginnen uitbouwen. Eind vorig jaar hebben we de RNA-sequencing uitgevoerd, en die data worden momenteel geanalyseerd. Op basis van deze bevindingen zullen significante pathways verder verkend en gevalideerd worden. Het project loopt door tot midden 2023," aldus Jef Van den Eynde.

Vermeldenswaard is wel dat de onderzoeker die dit project heeft uitgedacht en ontwikkeld een jonge student geneeskunde is.

Al van na zijn eerste bachelor is hij in het onderzoek gestapt. Hij heeft dankbaar gebruik gemaakt van de Leuvense Vereniging voor Student-Onderzoekers (LVSO) die het onderzoek door studenten promoot en ze rechtstreeks in contact brengt met professoren. Na enkele projectjes, is hij in 2018 in het Honoursprogramma van de Faculteit Geneeskunde gestapt.

In het tweede jaar van dat programma heeft hij het diersysteem zelf ontwikkeld, het protocol uitgetekend, microchirurgie aangeleerd, professoren voor het project aangesproken en crowd funding voor de financiering opgezet. Stilaan kreeg het project meer gehoor in het Departement Cardiovasculaire Wetenschappen en kwamen er samenwerkingen met de labo's Pneumologie en Nefrologie.

"Ik hoop het project af te werken en te publiceren wanneer ik mijn opleiding geneeskunde heb afgerond. Hoewel ik een brede interesse blijf hebben in allerlei aspecten van cardiovasculaire geneeskunde, begint er zich ook een specifieke interesse in congenitaal hartlijden af te tekenen. Aangezien gestoorde nierfunctietesten frequent zijn bij personen met een congenitale hartaandoening, vermoed ik dat het huidige project in mijn latere loopbaan wellicht zijn vruchten zal dragen," dixit de student-onderzoeker. ■