



Hartfalen anders behandelen?

ONDERZOEK DOOR HET FONDS GESUBSIDIEERD

| dr. Hade Scheyving, medisch journaliste

Hartfalen is een veel voorkomende en invaliderende aandoening. Wanneer de pompfunctie van het hart faalt en onvoldoende zuurstofrijk bloed de weefsels en spieren bereikt, treden symptomen als vermoeidheid, hartkloppingen en kortademigheid op. Voor patiënten bij wie de huidige behandelingen tekortschieten, onderzoekt men vandaag een alternatieve therapie: ‘Cardiac Contractility Modulation’ (CCM). »

Illustratie: *Vulkaan in de Auvergne* (uittreksel), George Sand (1874).

De frequentste oorzaken van hartfalen zijn een hartinfarct, waarbij een deel van de hartspier permanent beschadigd raakt, een langdurig te hoge bloeddruk, hartkleplijden, ritmestoornissen en hartspierziekten (cardiomyopathieën). Een zwakkere samentrekking van de hartspier of een verminderd pompvermogen doen de ejectiefractie afnemen – dat is het percentage bloed dat per hartslag wordt weggepompt uit de belangrijkste hartkamer. Als die hartkamer niet efficiënt geleegd wordt, zorgt dat niet alleen voor een slechte doorbloeding van het lichaam, maar kan het ook leiden tot een bloedopstapeling in de longen (congestie) en vochtophoping in de buikholte (ascites), benen en enkels (oedeem). We spreken in dit geval over **hartfalen met een verminderde ejectiefractie** (HFrEF).

Devices

Dr. Faro Verelst doet onderzoek naar een nieuwe behandeling voor deze vorm van hartfalen, meer specifiek voor de

patiëntengroep bij wie de prognose en levenskwaliteit vandaag slecht blijft. Ze is cardioloog in opleiding en startte onlangs een doctoraatstraject aan het UZA. “Er zijn heel veel verschillende geneesmiddelen en therapieën op de markt voor hartfalen”, begint dr. Verelst.

“Sinds begin de jaren ‘oo kunnen we ook beroep doen op een aantal devices, een soort van pacemakers die de pompkracht van het hart verbeteren – dat heet **cardiale resynchronisatietherapie** (CRT). Het probleem is dat niet alle hartfalenpatiënten goed reageren op medicatie, en dat niet iedereen in aanmerking komt voor CRT, omdat er bepaalde klinische criteria gelden.”

Ook bij wie in aanmerking komt, biedt CRT niet altijd soelaas. Voor sommige patiënten met ernstig hartfalen kan een harttransplantatie aangewezen zijn, maar ook lang niet voor iedereen. Er blijft dus een populatie over die veel klachten ervaart, die lijdt onder een hoge

.....
“Er blijft een populatie over die veel klachten van hartfalen ervaart, die lijdt onder een hoge ziektelast, voor wie weinig of geen behandelingsopties overblijven.”

ziektelast, maar voor wie weinig of geen behandelingsopties overblijven. Voor deze mensen kan cardiale contractiliteitsmodulatie (CCM) nu mogelijk een nieuwe piste bieden.

“CCM is een nieuwe vorm van device-therapie. De implantatie van het toestelletje gebeurt op dezelfde manier als voor een klassieke pacemaker: onderhuids, onder het sleutelbeen. Vanuit het apparaat lopen twee elektroden naar het hart, die gefixeerd worden ter hoogte van het septum, het tussenschot dat de hartkamers van elkaar scheidt”, legt dr. Verelst uit. “Een pacemaker geeft kleine elektrische signalen om het hartritme op gang te houden. Ook een defibrillator gaat het hartritme shocken om gevaarlijke ritmestoornissen tegen te gaan. CCM werkt net iets anders; het geeft elektrische impulsen ná de cardiale contractie. Het veroorzaakt dus geen hartslag, maar het zou de hartspier wel prikkelen, versterken. Het exacte werkingsmechanisme is eigenlijk nog niet opgehelderd.”

Breder inzetten

Wat vandaag al geweten is a.d.h.v. eerdere studies, is dat CCM ervoor zorgt dat er meer calcium wordt vrijgegeven in het hart, waardoor de hartspier efficiënter kan samentrekken. CCM-therapie heeft zo een positief effect op de inspanningscapaciteit van de hartfalenpatiënt, op zijn of haar levenskwaliteit en op de hartfunctie zelf. Onderzoek op diersmodellen toonde aan dat CCM een verschuiving triggert in de energie-uitwisseling van de hartspiercellen, en in de expressie van bepaalde genen die dat metabolisme aansturen. “Het hoofddoel van ons onderzoek is om meer inzicht te krijgen in hoe de therapie werkt op moleculair niveau, en om op basis daarvan te kunnen bepalen welke patiënten het meest gebaat zijn bij de behandeling”, aldus de specialiste.

De Europese Vereniging voor Cardiologie (ESC) beschrijft CCM vandaag al als een mogelijke behandeloptie voor patiënten met hartfalen. Het is bewezen dat ze het aantal hospitalisaties terugdringt en de levenskwaliteit verhoogt. En toch wordt

CCM nog niet op brede schaal ingezet. “Veel landen wachten op gericht, meer sluitend onderzoek. De behandeling wordt vooral in Duitsland en in Amerika aangeboden, maar in België wordt CCM nog niet terugbetaald”, zegt Faro Verelst. “Wij hopen alvast dat onze bevindingen straks zullen helpen om de therapie beschikbaar te maken voor Belgische patiënten.”

Analyses

Onder leiding van haar promotors, prof. Emeline van Craenenbroeck en prof. Andreas Gevaert, zette Faro Verelst een multicentrische studie op om de effecten van CCM te onderzoeken. Dat houdt in dat men in drie verschillende centra patiënten zal rekruteren: in het UZ van Antwerpen, in het OLVZ in Aalst, in samenwerking met dr. Ward Heggermont, en in het AZ Sint-Jan in Brugge, in samenwerking met dr. Sander Trenson. “Dat is interessant, want zo vergelijken we verschillende patiëntpopulaties in België. Bij ons in het UZA zijn er bijvoorbeeld een aantal patiënten met een genetische cardiomyopathie”, voegt dr. Verelst toe. Elk ziekenhuis zal vier patiënten includeren. Deze twaalf mensen krijgen een device geïmplant. Daarna worden zij gerandomiseerd⁽¹⁾ voor de behandeling: de ene helft zal gedurende de eerste drie maanden CCM-therapie krijgen, bij de andere helft staat het toestel de eerste drie maanden uit – zij krijgen CCM-therapie gedurende de drie maanden nadien. Na zes maanden wordt het apparaat bij iedereen aangezet.

Bij alle patiënten zullen een aantal analyses uitgevoerd worden. “Enerzijds zullen we hartbiopten afnemen: vóór de implantatie van het toestel en drie maanden nadien. Op die stukjes hartweefsel zullen we het hartmetabolisme onder de loep nemen⁽²⁾. We zullen proteïnebepalingen uitvoeren en eventuele aanpassingen op genetisch niveau bestuderen. De resultaten van die biochemische analyses zullen we vergelijken vóór en na CCM-implantatie, en tussen patiënten bij wie het toestel aan- of uitstond in het eerste kwartaal”, licht de onderzoekster toe.

1. Randomisatie (van het Engelse woord ‘random’ = toeval) is een methode om een willekeurig element in een onderzoek te introduceren. Hier wordt de patiënt die de therapie krijgt willekeurig geselecteerd. Bovendien weet hij niet of hij al dan niet therapie krijgt. Randomisatie waarborgt de wetenschappelijke waarde van het onderzoek.

2. ‘Metabolomics’ is de studie van alle stofwisselingsproducten (metabolieten) in een staal. Het is de systematische studie van de unieke chemische vingerafdruk die wordt achtergelaten door biologische processen tijdens het metabolisme.

.....
**“Wij hopen alvast dat onze bevin-
 dingen straks zullen helpen om
 CCM-therapie beschikbaar te
 maken voor Belgische patiënten.”**

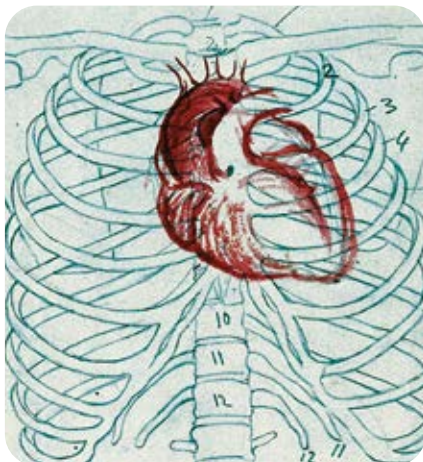


Diagram (uittreksel) met de botten van de menselijke romp, met het hart. Potlood en aquarel van J. C. Whishaw (1852/1854).

Daarnaast zal het onderzoeksteam nagaan of CCM de levenskwaliteit van de patiënten verbetert, op basis van vragenlijsten, en zal de inspanningscapaciteit pre- en post-CCM gemeten worden a.d.h.v. fysieke proeven (wandel- en fiets-testen). “De evaluatie van het therapeutisch effect van CCM zal erg breed gaan”, benadrukt dr. Verelst. “De patiënten zullen op verschillende tijdstippen, gedurende een jaar, van dichtbij opgevolgd worden. De hartfunctie zal via verschillende methoden geëvalueerd worden. We hopen enerzijds te kunnen bevestigen wat vandaag al in de literatuur beschreven is, maar we hopen vooral preciezer te kunnen aantonen op welke manier CCM de pompfunctie verbetert, en voor welke patiëntengroep de therapie het meest aangewezen is.”

Drempels

Het gaat om innovatief onderzoek: “We zijn de eersten in België om de therapie te kunnen implementeren. Het ‘cross-over’-design van onze studie stelt ons ook in staat om op een kleine patiëntengroep veel informatie te verwerven”, geeft Faro Verelst mee.

Natuurlijk zijn er ook een aantal drempels. Zowel de implantatie van het device als de afname van de hartbipten zijn invasieve procedures. Dat vergt voldoende overleg met de patiënt. Dr. Verelst: “Het risico op complicaties (zoals een lokale bloeding, infectie, of klaplong) is dan wel laag, toch moet alles op voorhand goed besproken worden. We zien wel dat de mensen openstaan voor de behandeling, dat ze het een kans willen geven. De eerste CCM-implantaties, die hier in het UZA plaatsvonden, zijn overigens goed verlopen, zonder verwikkelingen. Het is nog te vroeg om uitspraken te doen over het effect van de behandeling, maar de patiënten in kwestie stellen het momenteel prima”, weet ze.

Tijdens de hartbipten worden 5mg-bipten afgenomen voor nader onderzoek. “Het gaat om een heel klein stukje hartweefsel, net om de complicatie-rate zo laag te houden. Het kan wel een uitdaging worden om alle analyses op deze stalen uit te voeren, omdat we niet zoveel weefsel hebben om mee te werken”, beseft de onderzoekster.

.....
**Dit onderzoek wordt gezamen-
 lijk gefinancierd door de Belgian
 Heart Foundation van de Belgische
 Vereniging voor Cardiologie en het
 Fonds voor Hartchirurgie.**

Aan de diverse en doorgedreven analyses die zullen volgen om het effect van CCM-therapie te beschrijven, hangt overigens een prijskaartje. De verwerking van de bipten in laboratoria, maar ook de inspanningsproeven en de specialistische technieken die worden ingeschakeld om de hartfunctie te meten, zijn niet goedkoop. “Het is dankzij de financiële steun van het Fonds voor Hartchirurgie dat ons onderzoek zo breed kan kijken. Dankzij die hulp kunnen we zowel de levenskwaliteit van de patiënten beoordelen (voor en na CCM) als de moleculaire verschijnselen bestuderen, en de verschillende hartfunctietesten uitvoeren. Het is ook door dit duwtje in de rug dat we ons onderzoek multicentrisch kunnen opentrekken. De financiering opent heel wat deuren binnen ons onderzoek. Hopelijk zullen de resultaten van de studie ook deuren openen voor onze patiënten”, besluit Faro Verelst. ■

Focus op hartfalen



Patiënten met hartfalen kunnen last krijgen van toenemende kortademigheid, vermoeidheid en hartkloppingen, maar ook van vochtophoping in de longen, buik, benen en enkels. Hartfalen brengt een hoge morbiditeit en mortaliteit met zich mee en kan een grote impact hebben op de levenskwaliteit.

Nadat het type en de oorzaak onderzocht zijn, zijn er verschillende mogelijke stappen in de therapeutische aanpak van hartfalen.

Soms dringt een **behandeling van de onderliggende oorzaak** zich op; denk aan een hartklepoperatie, de behandeling van een ritmestoornis of hartziekte, het plaatsen van een stent in een ernstig vernauwde kransslagader, ...

Medicatie kan klachten van hartfalen verlichten. In het geval van een verminderde pompkracht, kunnen **geneesmiddelen** het hart ondersteunen door hartslag- en/of bloeddrukverlagend te werken, en/of door het lichaam te helpen om vocht af te drijven.

Een **gezonde levensstijl** (niet roken, genoeg bewegen) en bepaalde voedingsadviezen (minder water drinken) kunnen eveneens zinvol zijn.

Wanneer medicijnen niet het gewenste effect bereiken, zijn er nog een aantal opties. Sommige hartfalenpatiënten

komen in aanmerking voor **cardiale resynchronisatietherapie (CRT)**. Daarvoor gebruikt men een implanteerbare device, een variant op een pacemaker, die aan de hand van elektrische impulsen de pompkracht verbetert en ervoor zorgt dat de hartkamers opnieuw gelijktijdig samentrekken. Niet alle patiënten komen in aanmerking voor CRT.

Enkel in specifieke gevallen komen patiënten met een zeer slechte hart(pomp)functie in aanmerking voor een **harttransplantatie** met een **donorhart**. In afwachting van die harttransplantatie kan tijdelijk een **kunsthart** of steunhart worden ingebouwd.

Als oplossing voor de patiëntenpopulatie voor wie de huidige behandelingen niet inzetbaar zijn of onvoldoende helpen, hopen onderzoekers nu **cardiale contractiliteitsmodulatie (CCM)** te introduceren als nieuwe, valide behandeling voor hartfalen. D.m.v. elektrische impulsen optimaliseert CCM het hartmetabolisme, wat de pompfunctie ten goede komt. ■

Illustratie : *Paddestoel: vijf vruchtlichamen.* (uittreksel) Aquarel door C. Bucknall, 1894.

De brug naar de kliniek

Dr. Faro Verelst is cardioloog in opleiding en doctoraatstudent aan het Universitair Ziekenhuis van Antwerpen. Ze verdiept zich in nieuwe, alternatieve behandelingsmogelijkheden voor patiënten met hartfalen.



Dat ze arts wilde worden, wist dr. Verelst al lang: “Wetenschap heeft mij van jongs af aan geboeid. Geneeskunde was dan ook de logische keuze, omdat je in de gezondheidszorg ook het facet van het sociale engagement hebt. Het wetenschappelijke combineren met de zorg voor mensen, dat vind ik fantastisch.”

Dr. Faro Verelst is cardioloog in opleiding en doctoraatstudent aan het Universitair Ziekenhuis van Antwerpen. Ze verdiept zich in nieuwe, alternatieve behandelingsmogelijkheden voor patiënten met hartfalen.

Dat ze arts wilde worden, wist dr. Verelst al lang: “Wetenschap heeft mij van jongs af aan geboeid. Geneeskunde was dan ook de logische keuze, omdat je in de gezondheidszorg ook het facet van het sociale engagement hebt. Het wetenschappelijke combineren met de zorg voor mensen, dat vind ik fantastisch.”

De keuze voor cardiologie was iets minder evident. “Ik heb lang getwijfeld over mijn specialisatie. Initieel dacht ik aan endocrinologie, om mensen met hormoonziekten te behandelen en op te volgen. Maar tijdens mijn stages merkte ik dat ik acute

problematiek ook heel interessant vind, én dat ik graag met mijn handen bezig ben. Cardiologie combineert eigenlijk al die zaken. Eris de follow-up van patiënten met chronische hartaandoeningen, maar er zijn ook spoedeisende situaties. Daarnaast zijn er heel wat diagnostische en therapeutische technieken die je als hartspecialist kunt aanwenden. Mijn keuze was gemaakt”, glimlacht dr. Verelst.

Nog even later besliste ze om een doctoraat te starten, meer specifiek in het kader van hartfalen en de behandeling ervan.

Faro Verelst: “Ik heb de afgelopen vier jaar gefocust op de kliniek, op de manier waarop je ziekten en aandoeningen behandelt. De komende vier jaar wil ik mij toeleggen op de fysiopathologie achter de aandoening – in mijn geval: de onderliggende mechanismen van hartfalen. Enerzijds om meer inzicht te krijgen in de huidige behandelingen en hoe die ingrijpen op het ziekteproces, maar ook met de hoop om vanuit de wetenschap innovatieve therapieën te kunnen aanbieden aan onze patiënten.”

Ondanks de vele behandelopties die vandaag voorhanden zijn voor hartfalen, is de

aandoening niet bij alle patiënten goed onder controle. “Er zijn nog altijd mensen met veel klachten, die regelmatig in het ziekenhuis moeten worden opgenomen”, weet de specialiste.

Dr. Verelst is ervan overtuigd dat haar jaren van onderzoek ook haar capaciteiten als arts kunnen versterken. “Het biedt een extra laag bovenop mijn huidige klinische kennis. Zo hoop ik later mijn hartpatiënten nog beter te kunnen helpen.”

Ze koos bewust voor een praktijkgericht doctoraatsproject met voldoende patiëntencontact. “Labowerk zou niets voor mij zijn”, lacht Faro Verelst. “Ik ben graag met mensen bezig, ik vind het leuk om de brug naar de kliniek te kunnen behouden. Ik wilde ook graag een aantal klinische vaardigheden bijleren. Zo leer ik momenteel om CPET-echo's (cardiopulmonary exercise testing) of inspanningsecho's uit te voeren; dat is een nieuwe manier om de functie van de hartspeer te evalueren tijdens een fysieke inspanning. Naast mijn onderzoekswerk blijf ik ook mijn wekelijkse raadplegingen op de afdeling cardiologie verzorgen. Het is een leuke mix”, besluit dr. Verelst. ■