



"Bio"-kleppen voor jonge patiënten

ONDERZOEK DOOR HET FONDS GESUBSIDIEERD

| Jean-Paul VANKEERBERGHEN, wetenschappelijk journalist

Bij het vervangen van een hartklep is de grote uitdaging, vooral bij kinderen, om een zo duurzaam en minst belastend mogelijke oplossing te bieden voor het latere leven van deze jonge patiënten.

Bijna 1% van de baby's wordt geboren met een aangeboren hartafwijking. Het is de meest voorkomende vorm van aangeboren afwijking, en aangeboren hartafwijkingen zijn de belangrijkste oorzaak van kindersterfte onder de aangeboren afwijkingen.

Deze aangeboren hartafwijkingen betreffen voornamelijk de hartwand, de hartkleppen of de aders en slagaders die met het hart zijn verbonden. De meeste van deze afwijkingen zijn niet ernstig en worden vaak pas ruime tijd na de geboorte, tijdens de adolescentie of bij volwassenen ontdekt. Sommige afwijkingen manifesteren zich echter al vanaf de geboorte. Ze vereisen dan medische interventie, meer of minder dringend, afhankelijk van het geval.

Aan de oorsprong van deze misvormingen liggen omgevings- of genetische factoren.

Aan de milieukant zijn dit vooral ziekten

waar de moeder vóór de conceptie aan leed of die ze tijdens de zwangerschap opliep. Bijvoorbeeld diabetes of rubella. Bepaalde medicijnen die tijdens de zwangerschap worden ingenomen, kunnen ook het risico verhogen.

Genetische factoren die bijdragen tot aangeboren hartaandoeningen zijn bepaalde genetische ziekten of chromosomale afwijkingen. De risico's nemen ook toe met de leeftijd van de moeder. Een bejaarde vader kan ook de oorzaak zijn van misvormingen.

Therapeutische procedures variëren van het toedienen van medicatie (vooral om een ernstigere procedure uit te stellen) tot het inbrengen van een katheter (een zeer dunne sonde) in een ader in de lies om een apparaat naar de binnenkant van het hart te brengen om een opening in een septum te sluiten of te verwijderen, met een ballon, klep of bloedvat.

In de meest ernstige gevallen is een open hartoperatie vereist.

Illustratie : *Mother's Kiss* (fragment)
Mary Cassatt (1844-1926).

.....
 « De uitdaging is om jonge hart-
 patiënten, waaronder kinderen,
 een zo duurzaam mogelijke
 oplossing te kunnen bieden.»

Obstructies als gevolg van vernauwing (stenose) behoren tot de meest voorkomende aangeboren hartafwijkingen. Aortastenose is goed voor 3 tot 6% en pulmonale stenose voor 8 tot 12%.

Aortastenose is een vernauwing van de opening waardoor de linkerventrikel, wanneer deze samentrekt, bloed naar de aorta stuwt. De meest voorkomende oorzaak is de aortaklep, die wordt geopend wanneer bloed wordt uitgestoten en vervolgens sluit om te voorkomen dat het bloed terugstroomt naar de ventrikel. Als de stenose ernstig is, moet het hart veel harder werken om dezelfde hoeveelheid bloed naar de aorta te sturen. De verhoogde bloeddruk in de ventrikel belast uiteindelijk het hart en veroorzaakt ventriculaire hypertrofie en hartfalen.

Pulmonale stenose betreft de longslagader, die bloed van de rechterventrikel naar de longen transporteert.

Het klassieke symptoom van deze vernauwingen is het hartgeruis, als gevolg van de turbulentie van de bloedstroom wanneer deze door de vernauwing gaat.

Welk ventiel moet ik vervangen?

Indien mogelijk zullen artsen bij voorkeur de kathetertechniek gebruiken, om de klep te verwijderen met behulp van een ballon (ballonvalvuloplastiek). Deze techniek kan ook een tijdelijke ingreep mogelijk maken, om te wachten tot het kind ouder is om het te opereren. Het is ook mogelijk om de kathetertechniek te gebruiken om de klep te herstellen of te vervangen. In de afgelopen jaren heeft de geneeskunde op dit gebied veel vooruitgang geboekt. Het gebruik van deze minder invasieve procedures is echter niet altijd mogelijk, vooral als de pathologie zeer snel na de geboorte een operatie vereist. De aortaklep moet dan worden vervangen door een open operatie, een veel riskantere ingreep, omdat de borstkas ter hoogte van het borstbeen moet worden geopend om het hart te bereiken.

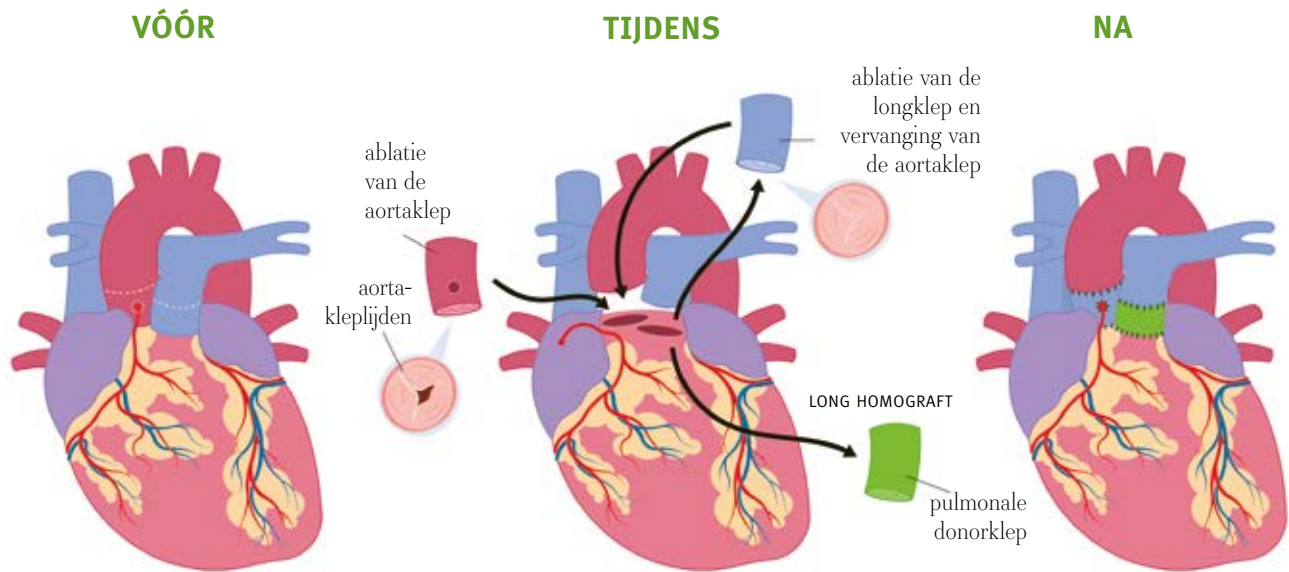
De vervangende klep kan een mechanische prothese zijn, vroeger gemaakt van metaal, nu samengesteld uit koolstofplaten. Dit materiaal is zeer goed bestand tegen slijtage en een prothese van dit type vereist zelden een heroperatie, althans niet bij volwassen patiënten. Inderdaad, de vaste diameter vereist opnieuw gebruik wanneer dit type klep in een kind is geplaatst. Door toedoen van omstandigheden wordt het te klein, en daardoor stenoserend. Een nadeel van een mechanische prothese voor alle patiënten is dat ze hun hele leven een antistollingsmiddel moeten slikken. Deze behandeling is beperkend, vooral voor kinderen en jonge volwassenen. Bovendien verbiedt het bepaalde beroepen of sporten die als gevolg van schokken ernstige inwendige of uitwendige bloedingen kunnen veroorzaken. En het is niet compatibel met zwangerschap. Ten slotte is het algemene risico op ernstige spontane bloedingen altijd aanwezig.

Biologische prothesen, gemaakt van weefsels van dierlijke oorsprong (xenotransplantaten), kunnen ook worden gebruikt, waarvoor geen anticoagulantia nodig zijn. Maar ze zijn kwetsbaarder en kunnen na verloop van tijd verslechteren. Er is ook een risico op infectie.

Bij kinderen vormen deze prothesen extra problemen: ze kunnen zeer snel verslechteren en passen zich niet aan de groei van het kind of de adolescent aan. "Voor jonge patiënten, waaronder kinderen, is het een uitdaging om hen de meest duurzame oplossing te kunnen bieden, met de beste weerstand tegen infecties en zonder de noodzaak om een bloedverdünnend medicijn te nemen", legt Dr. Geoffroy de Beco uit, adjunct-hoofd van de kliniek op de afdeling Cardiovasculaire en Thoracale Chirurgie van de Universitaire Ziekenhuizen Saint-Luc (UCL) in Brussel.

Zijn onderzoek daar richtte zich op het vervangen van de klep tussen het hart en de slagaders die naar de longen leiden,

ROSS-PROCEDURE



de longklep. Dit speelt een strategische rol bij nieuwe operatietechnieken voor hartkleppen. Het is niet alleen mogelijk om de pulmonaalklep zelf te vervangen wanneer deze defect is, maar deze klep wordt ook gebruikt bij de behandeling van aortastenose.

De procedure van Ross

Eind 1967, enkele maanden voor het uitvoeren van de eerste harttransplantatie in Groot-Brittannië, ontwikkelde de Britse chirurg van Zuid-Afrikaanse afkomst Donald Ross een nieuwe procedure voor het vervangen van de aortaklep op basis van een autologe longtransplantatie: de aortaklep wordt vervangen door de longklep die van de patiënt zelf wordt genomen. Een homotransplantaat (een klep van menselijke oorsprong) wordt vervolgens uitgevoerd om de longklep te vervangen.

Deze procedure wordt beschouwd als een van de beste chirurgische opties voor aortaklepverving bij kinderen en staat bekend als de "Ross-procedure". De voordelen zijn dat er na de ingreep geen anticoagulantia nodig zijn,

dat het risico op degradatie van de nieuwe klep laag is en dat deze klep de potentie heeft om mee te groeien met de klep van het kind.

Longhomotransplantaat is afkomstig van donorlongkleppen: ofwel is de klep verwijderd van een overleden orgaandonorpatiënt, ofwel is de klep verwijderd uit het hart van een harttransplantatiepatiënt. Deze kleppen zijn over het algemeen goed bestand tegen de tijd omdat de druk die erop wordt uitgeoefend minder belangrijk is dan die op de aortakleppen.

De Ross-procedure verspreidde zich echter niet snel omdat het een zware en complexe procedure is, die een hoger chirurgisch risico met zich meebrengt (vooral bij zeer jonge kinderen) en die veel leren van de chirurg vereist. De operatie is lang (er zijn twee kleppen bij betrokken in plaats van één), wordt uitgevoerd met een open hart, met extracorporele circulatie en tijdelijke stilstand van het hart. Extracorporele circulatie leidt de bloedstroom in het hart en de longen om naar een machine

die de functies van arteriële pomp en oxygenatie van veneus bloed vervult. In de afgelopen tien jaar is de Ross-procedure gebruikelijker geworden naarmate meer hartchirurgen de nodige vaardigheden hebben verworven.

Structuren ontdaan van hun oorspronkelijke cellen

"Longhomotransplantaat wordt momenteel beschouwd als de beste oplossing voor deze indicatie, maar het probleem is de beperkte beschikbaarheid ervan, vooral voor jonge kinderen en in noodsituaties", merkt Dokter de Beco op. "Cryopreservatietechnieken, door weefsels af te koelen tot zeer lage temperaturen, maken het mogelijk om in goede bewaaromstandigheden een voorraad homotransplantaten op te bouwen. Na transplantatie kan een immunoreactie echter leiden tot een snelle afbraak van de prothese, vooral bij jonge patiënten. Om de meeste immunogene cellen uit de klepmatrix te verwijderen (tot 98%), wordt een decellularisatieproces gebruikt dat alleen de structuur van het implantaat behoudt en de weg vrijmaakt voor herbevolking met autologe cellen,

« Dit onderzoek naar de implantatie van gedecellulariseerde kleppen wordt mede gefinancierd door het Fonds voor Hartchirurgie. Het wordt zowel op de sites van de KU Leuven als van de UCL uitgevoerd en brengt een breed scala aan vaardigheden samen.»



Tulp (fragment)
Anselmus Boëtius de Boodt (1596–1610).

die toebehoren aan de patiënt zelf. Dit vermindert immuunreacties en verlaagt de snelheid van afbraak."

Decellularisatieprocessen zijn al ontwikkeld door drie bedrijven, in de Verenigde Staten, Groot-Brittannië en Duitsland. Ze kunnen verse homotransplantaten in drie weken uitvoeren en afleveren, maar tegen hoge kosten, waardoor het aantal patiënten dat er toegang toe heeft, wordt beperkt.

Onlangs hebben drie Europese weefselbanken (Brussel, Treviso en Barcelona) en de Duitse Vereniging voor Weefseltransplantatie een consortium opgericht om hun expertise te bundelen en te werken aan de ontwikkeling van een nieuw decellularisatieproces in drie dagen.

In het kader van dit project werd een preklinische studie opgestart door de KU Leuven, in samenwerking met UCL-onderzoekers, waaronder Geoffroy de Beco.

"Het doel is om het nieuwe longhomotransplantaatproces op schapen te testen", zegt Geoffroy de Beco. Waarom schapen? Omdat ze een hart hebben dat vrij veel lijkt op het menselijk hart, vooral met redelijk vergelijkbare bloeddrukregimes. Omdat ze een open hartoperatie ondergaan voor de implantatie van het homotransplantaat, moeten ze in goede omstandigheden overleven, wat ze beter doen dan varkens. Aan het einde van een follow-up van zes maanden zal het niveau van degradatie van de getransplanteerde klep worden onderzocht en vergeleken met de evolutie van een gecryopreserveerd maar niet gedecellulariseerd homotransplantaat in een controlegroep."

"Vervolgens zullen we deze eerste studie voortzetten met een fundamentele studie, opnieuw bij schapen, om de resultaten te vergelijken van een homotransplantaat van aortakleppen geïmplantéerd als vervanging voor longkleppen, gecryopreserveerd en verdeeld in twee groepen gedecellulariseerde en niet-gedecellulariseerde kleppen. Een derde studie zal bij twee

groepen patiënten de langetermijnresultaten van een gecryopreserveerd longhomotransplantaat vergelijken met een varkensxenotransplantaat."

Dit is een complex onderzoeksproject. Het team analyseert de werking van homotransplantaten, maar ook hun kenmerken.

"We gebruiken dure onderzoeksmethoden", zegt Geoffroy de Beco, "waaronder het gebruik van een uiterst nauwkeurig radiologisch instrument, de micro-CT. Het is een scanner die een beeldresolutie tot op enkele microns mogelijk maakt, wat tien tot honderd keer krachtiger is dan de standaard medische scanner. De verkregen beelden maken het mogelijk om de structuur van het klepskelet te bestuderen met het oog op het verbeteren van de toegepaste behandelingen om ze betrouwbaarder te maken en tegelijkertijd hun levensduur te verlengen. Dit onderzoek wordt uitgevoerd op de websites van zowel de KUL als de UCL-en-Woluwe. Ze brengen een breed scala aan medische en niet-medische vaardigheden samen. Na een periode in chirurgie en een cardiologiecontrole richtten de studies zich met name op anatomische pathologie en microbiologie, maar ook op radiologie en techniek. Het Fonds voor Hartchirurgie helpt mee aan de financiering van het project.

In de klinische praktijk is het ook belangrijk om te weten dat de behandeling van aangeboren hartaandoeningen zelden eenvoudig is. "Vaak worden we geconfronteerd met een malformatiesyndroom. Dat bemoeilijkt de medische beslissing, benadrukt Geoffroy de Beco. Het roept ook ethische vragen op die alleen kunnen worden opgelost door een diepgaand debat, rekening houdend met de bevooroordeelde keuze van de ouders, op basis van goede informatie. Het is belangrijk om te weten dat de genomen beslissing betrekking heeft op de toekomst van het kind, maar ook op die van zijn ouders en broers en zussen." ■

1. transplantatie van een transplantaat van de ene biologische soort na de andere.

Een passie voor anderen

ONS HART Hoe ben je in de geneeskunde en het onderzoek terechtgekomen?

---✚ **Geoffroy De Beco:** Ik ben van kinds af aan ondergedompeld in een medische en vooral paramedische sfeer. Mijn moeder was een uiterst betrokken en toegewijde verpleegster voor haar patiënten. Ze gaf les aan huis en in het bijzonder in de palliatieve zorg, waarvoor ze een van de eerste Belgische platforms oprichtte. De keuze voor medicijnen was voor mij niet echt een keuze, het was een echte passie voor anderen en voor de zorg. Het is niet uit te leggen, ik heb gewoon geluk. De keuze om in een ziekenhuis of op het platteland te oefenen was niet gemakkelijk, maar mijn verlangen naar chirurgie won het uiteindelijk. Ik steek het niet onder stoelen of banken, ik ben in de eerste plaats een clinicus, maar de medische wereld, en in het bijzonder de academische wereld, moedigt ons aan om verder te gaan dan deze klinische status om deze te verdiepen en te laten evolueren door middel van onderzoek.

O.H.: In welke context evolueert het academisch onderzoek in ons land?

---✚ **G. De Beco:** Geconfronteerd met het schrijnende tekort aan verplegend personeel en de huidige budgettaire moeilijkheden, moeten clinicus-onderzoekers die een vaste deeltijdse tijd voor hun onderzoek uittrekken, uitgaan van prioritaire klinische tijd en in sommige gevallen hun onderzoeksactiviteiten naar de achtergrond verbannen.



Dokter Geoffroy De Beco, Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCL

De budgetten die door de verschillende fondsen worden toegekend, zijn essentieel voor de afronding van diepgaand onderzoek. Wat mijn onderzoeksproject betreft, zal het budget dat door het Fonds voor Hartchirurgie wordt toegekend, de uiterst nauwkeurige en innovatieve analyse mogelijk maken van de kleppen van het hart die we gaan bestuderen. Zonder dit zou de impact van onze analyses op toekomstige behandelingen die op deze kleppen zullen worden toegepast, aanzienlijk worden verminderd.

O.H.: Is het belangrijk om wetenschap en onderzoek te populariseren?

---✚ **G. De Beco:** Het grote publiek heeft nu meer dan ooit behoefte aan het begrijpen en integreren van de redenen en de grondgedachte voor onderzoek. De overtuiging moet via de media worden versterkt. Dit kan vervolgens worden uitgebreid tot de beleidslijnen en autoriteiten die verantwoordelijk zijn voor de budgettering.

O.H.: Welke eigenschappen maken een goede onderzoeker?

---✚ **G. De Beco:** Ik ben een die-hard persoon, dingen begrijpen is essentieel

voor mij. Zorgvuldigheid en precisie zijn ongetwijfeld troeven.

O.H.: Hoe combineer je onderzoek en gezinsleven?

---✚ **G. De Beco:** Die verzoening is moeilijk, ik zal het niet voor je verbergen. Vooral omdat mijn klinische activiteit een hectisch ritme van wachtdiensten oplegt, d.w.z. minstens één op de twee. Mijn vrouw, die ook arts is, vervult ook een permanente wachtdienstfunctie. Onder deze omstandigheden is het essentieel om uw onderzoeksactiviteiten te kunnen wijden aan een beschermde tijd, anders zal het gezinsleven een hoge prijs betalen.

O.H.: En als je geen onderzoeker was geweest, wat zou dan je professionele keuze zijn geweest?

---✚ **G. De Beco:** Het ligt voor de hand dat ik zou hebben gekozen voor een sociaal en pediatriesch vakgebied, maar dan wel binnen een wettelijk kader. Ik zou ervoor hebben gekozen om jeugdrechter te worden. Een kind is een geschenk van onschatbare waarde. Voor het kind zorgen, het beschermen, verwennen, laten evolueren en de glimlach teruggeven, is het grootste geschenk dat we onze toekomst kunnen bieden. ■