

Hart- en vaatziekten: het kloppende hart van het onderzoek

Valérie Kokoszka



In 2016 viert pharma.be, de Algemene Vereniging van de Geneesmiddelenindustrie, haar 50ste verjaardag. Naar aanleiding van deze heuglijke gebeurtenis blikt ze in een reeks artikels terug naar de grote vooruitgang die de afgelopen 50 jaar geboekt werd in de behandeling van een aantal pathologieën, mede dankzij het doorgedreven onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen. Telkens opnieuw komt de uitzonderlijke rol naar voor die ons land gespeeld heeft als voortrekker in farmaceutisch onderzoek. Maar we blikken ook vooruit, naar de toekomstige behandelingen, geneesmiddelen en vaccins die vandaag in België worden ontwikkeld en getest, dankzij de unieke samenwerking tussen de innovatieve bedrijven en talrijke wetenschappelijke centra in ons land.

Hart- en vaatziekten zijn de belangrijkste doodsoorzaak in België (45%) en de rest van de wereld: meer dan een vierde van alle overlijdens zijn te wijten aan deze aandoeningen. Volgens een enquête van de Belgische Cardiologische Liga denkt 43% van de Belgen dat ze ooit een hartziekte zullen krijgen (1). Cardiovasculaire aandoeningen, zoals een beroerte (cerebrovasculair accident of CVA), een hartinfarct (myocardinfarct) of hartfalen zijn enkele van de meest gevreesde ziekten.

De wereldwijde dreiging voor de volksgezondheid over de hele wereld is een krachtige motivatie voor onderzoekers om de oorzaken te achterhalen en ze te bestrijden met innoverende, ingenieuze of revolutionaire behandelingen. In enkele decennia tijd zijn de therapeutische mogelijkheden in de cardiologie aanzienlijk uitgebreid met geneesmiddelen en technieken die levensreddend kunnen zijn.

Het cardiovasculaire stelsel is een gesloten circulatiesysteem dat verschillende organen in het lichaam via het bloed van zuurstof en voedingsstoffen voorziet. Het hart is een spier van ongeveer 300 gram, met de grootte van een vuist, dat functioneert als een krachtige aan- en afvoerpomp. Het pompt het zuurstofrijke bloed van de longen naar de aorta en vervolgens via de slagaders tot elk orgaan, waar tal van haarvaatjes het bloed verder verspreiden. Vervolgens keert het bloed, nu geladen met koolstofdioxide, terug naar het hart via een gesloten adernetwerk.

De belangrijke functie en de omvang van het cardiovasculaire stelsel zorgen ervoor dat het op veel verschillende manieren kan worden aangetast, waardoor verschillende lichaamsdelen minder kunnen gaan functioneren. Een voorbeeld zijn de coronaire ziekten of aandoeningen van de bloedvaten die het hart voeden. In toenemende mate van ernst kunnen ze hartkramp, infarct en hartfalen veroorzaken. Cerebrovasculaire ziekten, zoals CVA, zijn dan weer aantastingen van de bloedvaten die de hersenen irrigeren. De hersenen hebben permanent zuurstof nodig, anders dreigen ze te verstikken. Veneuze tromboses ten slotte (de vorming van bloedklonters) kunnen ontstaan in de onderste ledematen en van daaruit het hart en daarna de longen bereiken, van waaruit ze de aders zullen verstoppen. In dat geval spreken we van longembolie.

Hart- en vaatziekten zijn meestal het gevolg van een slagaderobstructie. De obstructie doet zich voor wanneer vet zich opstapelt in de bloedvatwanden (atheroomplaques), waardoor ze dichtslibben, of wanneer bij een bloeding het bloed een

klonter vormt die de bloedsomloop vertraagt of blokkeert. Als cellen geen zuurstof krijgen, omdat de bloedsomloop onderbroken of vertraagd is, zullen ze afsterven en de organen zullen inkrimpen. In die gevallen moet er dringend worden ingegrepen. In andere gevallen zullen de door atherosclerose aangetaste bloedvaten scheuren vanwege een te hoge bloeddruk, waardoor gevaarlijke bloedingen kunnen ontstaan, zoals hersenbloedingen.

Nieuwe moleculen voor de preventieve en curatieve geneeskunde

Met uitzondering van de aangeboren hartafwijkingen, ligt de oorzaak van cardiovasculaire aandoeningen voornamelijk in roken, een te rijke voeding, te weinig lichaamsbeweging en alle gevolgen die daaraan verbonden zijn: hoge bloeddruk, te hoge cholesterol, diabetes en obesitas. Het zijn deze risicofactoren die de specialisten willen controleren om acute aandoeningen te voorkomen. Deze hebben vaak schadelijke gevolgen, zoals een myocardinfarct of een hersentrombose. *“Een beter inzicht in de mechanismen heeft een enorme ommekeer teweeggebracht in de preventieve geneeskunde. Er worden voortdurend nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld die nog doeltreffender zijn en nog beter worden verdragen”,* zegt prof. Philippe van de Borne (directeur van de dienst cardiologie, Erasmusziekenhuis). *“Bijvoorbeeld voor de controle van arteriële hypertensie.”*

Arteriële hypertensie: de bloeddruk verlagen

Arteriële hypertensie (AHT) is een frequente aandoening die vaak onder de radar blijft. Ze vertaalt

Hart- en vaatziekten

zijn de belangrijkste doodsoorzaak in België (45%) en in de rest van de wereld (31%).

Jaarlijks **overlijden**

31.000 Belgen aan een cardiovasculaire aandoening tegen 37.591 in 1998 (-20%).

- **17.000 vrouwen**
- **14.000 mannen**

CVA

jaarlijks **18.000 nieuwe gevallen** in België

Infarct:

jaarlijks **15.000 gevallen** in België

(Bron: <https://liguecardioliga.be>)

zich in een abnormaal hoge druk van het bloed op de slagaderwanden, waardoor die kwetsbaar worden en de kans op slagadervernauwing als gevolg van atherosclerose aanzienlijk toeneemt. Bovendien laat een hoge bloeddruk het hart in 'overdrive' gaan. Als we dan niet ingrijpen, zal het hart uiteindelijk uitgeput geraken en is hartfalen erg nabij.

De patiënt moet in dit geval uiteraard zijn levensstijl veranderen, maar *"daarnaast worden er tal van geneesmiddelen ontwikkeld om hypertensie te bestrijden. Die geneesmiddelen werken volgens verschillende mechanismen in op de bloeddruk: ze verminderen de weerstand van de slagaders, verlagen het bloedvolume of verminderen de samentrekbaarheid van het hart. Na de centraal werkende antihypertensiva en de directe vaatverwijders werden diuretica ontwikkeld die de urineafscheiding van water en zout verhogen en het bloedvolume verlagen; daarna bètablokkers die de hartslag verlagen en de contractiekracht van het hart verminderen, waardoor het bloeddebiet daalt; vervolgens conversie-enzymremmers die de productie van angiotensine II blokkeren. Angiotensine II brengt een stijging van het bloedvolume met zich mee en een stijging van de weerstand tegen de bloedsomloop. Daarna worden calciumantagonisten ontwikkeld, die de perifere aders openmaken en ten slotte de 'sartanen' die de werking van de angiotensine II blokkeren.*

Dankzij deze verschillende moleculen is het nu mogelijk om hypertensie te controleren, maar ook om hartfalen aan te pakken. In dat opzicht hebben we een veel beter inzicht in de mechanismen die ervoor zorgen dat deze ziekte, die van nature ongunstig evolueert, steeds erger wordt",

benadrukt prof. van de Borne. We hebben ontdekt dat de geneesmiddelen die zorgen voor een blokkade of de angiotensine II tegengaan, efficiënt zijn bij het doorbreken van deze vicieuze cirkel. *Waar men in de jaren 1980 bètablokkers nog afraadde, weten we nu dat ze in een eerste fase en in lage dosissen wél erg heilzaam kunnen zijn bij deze aandoening. Deze verschillende behandelingen hebben letterlijk voor een revolutie gezorgd wat betreft de prognose van patiënten met hartfalen.*

Hypercholesterolemie: de slagaders soepel houden

Een andere risicofactor voor cerebrovasculair accident en vooral myocardinfarct is hypercholesterolemie. Een hoge cholesterol wordt namelijk geassocieerd met de vorming van atheroomplaques. Die hebben een schadelijk effect op de slagaders: ze vernauwen en worden kwetsbaar.

“Lange tijd beschikten we in de geneeskunde niet over middelen die toelieten om efficiënt en zonder bijwerkingen de cholesterol in het bloed te verlagen. Maar de ontdekking van de statines op het einde van de jaren tachtig, lieten toe om steeds efficiënter de cholesterol synthese af te remmen. Dat heeft het natuurlijke verloop van de atherosclerotische pathologie ingrijpend gewijzigd. Het risico op recidief van een hartevent over een periode van vijf jaar wordt momenteel gedeeld door vijf! In de strijd tegen hypercholesterolemie werden we ook aanzienlijk geholpen door gezamenlijke doorbraken in het wetenschappelijke onderzoek en in de immuuntherapie. In ons therapeutische aanbod beschikken we sinds kort namelijk over een nieuwe familie van hypolipemiërende middelen, met name

de monoklonale antilichamen die toelaten de bloedlipiden te doen afnemen. Er zijn momenteel klinische studies aan de gang, waarvan de resultaten bekend zullen zijn vanaf 2017. Deze innovaties hebben de preventie en de behandeling van hart-en vaatziekten compleet aangepast.”

Trombose: bloedklontervorming voorkomen

Naast bloeddrukcontrole en het behoud van de soepelheid van de slagaders is er nog een derde preventiemogelijkheid: het vermijden van de vorming van bloedklonters (als preventie in de eerste lijn of om terugval te voorkomen). *“Een slagader*

Als we alle bloedvaten die zuurstof, voedingsstoffen en afvalstoffen vervoeren achter elkaar zouden leggen, zouden we een lengte bereiken van 100.000 kilometer.



die is aangetast door een cholesterolplaque zal kort gezegd, een tromboseverschijnsel opwekken, waardoor de patiënt een infarct krijgt. Om trombusvorming af te remmen, beschikken de specialisten lange tijd alleen over aspirine. Naast

Onze hersenen hebben meer dan welk ander orgaan ook bloed nodig. De miljarden zenuwcellen van onze hersenen verbruiken op zich al een kwart van het bloedvolume dat ernaartoe wordt gestuurd door het hart.



haar welbekende ontstekingsremmende eigenschappen is aspirine ook een remmer van bloedplaatjesaggregatie. Op dezelfde wijze zijn vitamine K-antagonisten gedurende erg lange tijd de enige anticoagulerende geneesmiddelen geweest waarover we beschikten. Dankzij onderzoek weten we ook beter welke mechanismen de trombose reguleren en werden er tal van geneesmiddelen ontwikkeld die inwerken op verschillende aspecten van de bloedstolling, waaronder de bloedplaatjes. Daarnaast werden de factoren van coagulatie op punt gesteld. Tromboses in de hartslagaders en in die van de hersenen werden behandeld met trombolyten, er werden meerdere plaatjesremmers uitgevonden die de tromboses doen afnemen zonder de bloedingen te doen toenemen. Er zijn eveneens nieuwe inhibitoren van coagulatiefactoren verschenen die onderhuids en oraal worden toegediend.

In dit domein zijn zeer belangrijke innovaties ontwikkeld die ook tot aanzienlijke doorbraken in de farmacologie hebben geleid. Denk maar aan de bloedplaatjesremmers van de laatste generatie en nieuwe orale stollingsremmers.

Met deze laatste worden vooral tromboseverschijnselen behandeld die het gevolg zijn van een zeer frequente vorm van aritmie, namelijk voorkamerfibrillatie. Bij deze aandoening verloopt de contractie van de hartboezems niet zoals het hoort, met als gevolg dat het bloed stagneert en er zich een natuurlijk tromboseverschijnsel ontwikkelt. Om dat te bestrijden, gebruiken de specialisten stollingsremmers die het bloed verdunnen. De oudste zijn de vitamine K-antagonisten. Vitamine K speelt

een rol bij de productie van de eiwitten die ervoor zorgen dat het bloed stolt. De nieuwe stollingsremmers daarentegen werken rechtstreeks in op de stollingsfactoren. Bovendien hebben ze een bredere therapeutische marge, waardoor ze tegelijk duidelijk veiliger en doeltreffender zijn.”

Coronaire dilatatie: alliantie tussen medisch hulpmiddel en geneesmiddel

De vindingrijkheid van de onderzoekers in de cardiologie heeft niet alleen tot nieuwe behandelingen geleid, maar ook tot nieuwe technieken. Coronaire dilatatie is een van de meest spectaculaire voorbeelden van medische inventiviteit en volharding. Cardiologen kunnen tegenwoordig overgaan tot deze nieuwe techniek, ook wel 'angioplastiek' genoemd, om te voorkomen dat een kransslagadervernaauwing ontaardt in een infarct, of om een acuut infarct te behandelen.

“Aanvankelijk verwijdde men aan de hand van deze techniek een slagader met een gelokaliseerde vernauwing met behulp van een ballonkatheter. Verwijding was destijds een onmiddellijke oplossing voor het probleem, maar ze hield niet altijd stand. Bij één op de vier patiënten vernauwde de slagader later opnieuw. Om hieraan te verhelpen, kwamen de wetenschappers op het idee om in de vernauwde slagader een tutor (stent) te plaatsen die een nieuwe obstructie moest verhinderen. Maar ook na deze tweede, doorslaggevende stap ontwikkelden sommige patiënten nog nieuwe letsels. In een derde fase ten slotte werd aan de stent

een antiproliferatief geneesmiddel toegevoegd. Dankzij deze combinatie van een stent en een geneesmiddel daalde het recidiefpercentage van 25 naar 3%. Een revolutie in de cardiologie! En die omwenteling gaat nog steeds verder: de recentste innovatie in dit domein is dat de stent wordt vervaardigd uit een biologisch afbreekbaar materiaal dat, zodra zijn taak volbracht is, geresorbeerd wordt. Ook het antiproliferatieve geneesmiddel dat de stent omhult, wordt nog voortdurend verfijnd en dus doeltreffender gemaakt.”

Het gaat hier slechts over enkele voorbeelden. Andere belangrijke domeinen verdienen eveneens om gedetailleerd besproken te worden, zoals longhypertensie, hartstimulatie (pace maker), het plaatsen van nieuwe kleppen in de aders, nieuwe pompen die het falende hart helpen werken.

Heel wat van deze domeinen in het innovatieonderzoek, van immuuntherapie tot celtherapie, richten zich op de ontwikkeling van nieuwe behandelingen die steunen op de recentste wetenschappelijke ontdekkingen. De cardiologie luidt echter ook een andere toekomst in, een tijd waarin geneesmiddelen en medische hulpmiddelen samen tal van nieuwe mogelijkheden zullen creëren. Steeds in het voordeel van de patiënten.

* Dank aan prof. Philippe van de Borne, directeur van de dienst cardiologie belast met het onderwijs en het onderzoek aan het universitair Erasmusziekenhuis en lid van de board van de Belgian Society of Cardiology (BSC).