

aXess: een unieke zichzelf herstellende prothese als toegangsweg voor hemodialyse

dr. Jan De Letter, dr. Eva-Line Decoster en dr. Gilles Uijterhaegen

dienst Algemene, kinder- en vaatheekunde, campus Sint-Jan

dr. An De Vriese // dienst Nefrologie en infectieziekten, campus Sint-Jan

Campus Sint-Jan is een belangrijk studiecentrum in een 'first-in-human implant'-studie van een prothese die als vaattoegangsweg voor hemodialyse gebruikt wordt. Het prothesemateriaal heeft als uniek kenmerk dat het lichaam dit omzet in eigen weefsel, wat diverse voordelen oplevert. De eerste resultaten van de nieuwe prothese met Endogenous Tissue Restoration (ETR)-eigenschappen zijn zeer hoopgevend.

HUDIGDE PRAKTIJK

De gouden standaard voor een vaataccess is een connectie tussen een slagader en een oppervlakkige ader van de patiënt: een Arterio-Veneuze fistel (AV fistel). Dit maakt de oppervlakkige ader breder en steviger, waardoor het mogelijk is deze regelmatig aan te prikken en waardoor het bloeddebiet voldoende hoog is om een efficiënte dialyse toe te laten. Een dergelijke fistel aanleggen, moet tijdig gebeuren omdat het wel even duurt vooraleer de ader breder en steviger wordt: de fistel moet 'rijpen'. Dit rijpproces vraagt gemakkelijk 8 weken.

De patiënt moet uiteraard een goede arterie en een goede oppervlakkige vene hebben om het aanleggen van een dergelijke AV fistel technisch mogelijk te maken. Na het succesvol aanleggen van de verbinding tussen de arterie en de vene is het niet vanzelfsprekend dat de ader goed ontwikkelt.

De dialysepopulatie wordt ouder, waardoor de oppervlakkige venen vaak van matige kwaliteit of zelfs niet meer bruikbaar zijn. Een AV fistel is dan niet mogelijk, waardoor vaak gegrepen wordt naar een getunnelde dialysekatheter als toegangsweg. Het nadeel van langdurig gebruik van een katheter als vaataccess is het risico op infecties en de ontwikkeling van belangrijke vernauwingen in de centrale aders.

Een derde mogelijkheid als vaataccess is de verbinding tussen een ader en een slagader maken met behulp van een prothese. Deze prothese bestaat uit een buisje van ongeveer 6 mm diameter, gemaakt uit kunststof materiaal (veelal PTFE). Dit buisje wordt oppervlakkig, juist onder de huid, getunneld. Omdat dit veelal in een U-vorm wordt aangelegd, kreeg het de benaming Arterio-Veneuze loop (AV loop). Deze prothese is uitwendig voelbaar en kan aangeprikt

worden doorheen de huid. Het nadeel van een AV loop is het potentiële infectiegevaar van het prothesemateriaal door de multipale puncties. Daarnaast veroorzaken de multipale puncties vaak een defect in het prothesemateriaal zodat de prothese op termijn vervanging vergt. Een derde probleem is de neiging tot klontvorming (trombose) in de kunststof prothesen.

HET NIEUWE PROTHESEMATERIAAL

Het innovatieve bedrijf Xeltis ontwikkelde een nieuw prothesemateriaal met Endogenous Tissue Restoration (ETR)-eigenschappen. Het bestaat uit een resorbeerbaar polymeer dat op een unieke manier wordt verwerkt tot prothese. Een polymeeroplossing wordt door een elektrisch veld in zeer fijne draden getrokken (electrospinning). Van deze draden wordt dan een zeer fijnmazige prothese gesponnen. Het polymeer zelf wordt door het lichaam afgebroken, maar dit neemt enige tijd in beslag. Ondertussen



▲ Fig. 2. Overzicht van prothesematerialen met ETR-eigenschap.

| Studies voor aortakleppen | | | |
|-----------------------------------|---|------------------------------------|---|
| Toepassing | Ontwikkeling | Tijdlijn | Resultaten |
| Hart-longkanaal en patch | Proof of concept 10 pediatrie patiënten | 5-jarig opvolgingstraject voltooid | Eerste klinische demonstratie van de sterke veiligheid en haalbaarheid van ETR. |
| Pulmonaalklep | 18 pediatrie patiënten | Meer dan 60 patiënten / jaar | Veelbelovende eerste klinische resultaten waarbij 94 % van de patiënten na 1 jaar vrij bleef van heringreep. |
| Aortaklep | Preklinische studies voltooid | Haalbaarheidsfase voltooid | Preklinische studies toonden het potentieel aan van ETR-technologie voor toepassing op aortaklep. |
| Kransslagader-overbrugging (CABG) | Preklinische studies voltooid | In klinische fase | Ongeëvenaarde preklinische resultaten voor doorgankelijkheid van een synthetische greffe en potentiële endothelialisatie in het midden van de prothese. |
| Hemodialyse | Preklinische studies voltooid | In klinische fase | Preklinische langetermijnresultaten tonen endothelialisatie in het midden van de prothese en superieure doorgankelijkheid versus de commercieel beschikbare oplossing uit de controlegroep. |

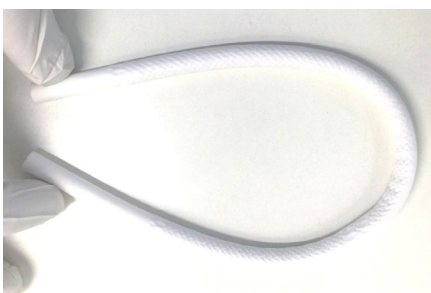
wordt de prothese geïnvadeerd door eigen lichaamcellen en vormt er zich lichaamseigen weefsel. Het lichaam bouwt de prothese met andere woorden op termijn om tot een lichaamseigen bloedvat naarmate weefselcellen de poreuze structuur invaderen en het prothesemateriaal zelf uiteindelijk geresorbeerd wordt. Dit proces noemt men Endogenous Tissue Restoration, ETR.

Als 'clinical-stage medical device company' stuurt Xeltis de verdere ontwikkelingen van klinische toepassingen van dit prothesemateriaal aan. Dit wordt via verschillende wegen gefinancierd. Op dit moment is er nog geen product commercieel te verkrijgen. De firma heeft al ervaring met dit prothesemateriaal in klinische studies met pulmonaalkleppen voor kinderen en ook als prothesemateriaal voor een bypass van de kransslagaders (CABG). Daarnaast zijn er preklinische studies voor aortakleppen.

TOEPASSING ALS VAATTOEGANG VOOR HEMODIALYSE

Dierproeven tonen aan dat een subcutaan getunnelde prothese uiteindelijk door ETR wordt omgevormd met endothelialisatie in het midden van de prothese. Bij multipale puncties blijken de prik-gaten te herstellen doordat het uiteindelijk eigen weefsel is en geen prothese meer. Dit unieke kenmerk heeft verschillende potentiële voordelen als access:

- Na genezing van de tunnel (14 dagen en vermoedelijk zelfs minder) al aanprikbaar.



▲ Fig. 3. aXess graft, loop-versie.

- Minder infectie gezien het prothesemateriaal resorbeert.
- Geen beschadiging door multipale puncties gezien de punctieplaatsen herstellen.
- Minder trombose (klontvorming) wegens de vorming van een eigen endotheellaag.

aXess: KLINISCHE STUDIE

De aXess-studie is een pivotal trial van 20 patiënten met een first-in-human implant van de prothese met ETR-technologie als toegangsweg voor hemodialyse. Ze vergt een nauwgezette opvolging van de patiënten: enerzijds naar veiligheid toe, gezien het om een first-in-human implant gaat, maar ook wat betreft correcte wetenschappelijke onderbouw. Het is dankzij de goede samenwerking tussen de diensten Vaatheelkunde en Nefrologie dat het mogelijk was deze studie op campus Sint-Jan op te starten. Momenteel zijn er wereldwijd veertien patiënten in deze klinische studie geïnccludeerd, waarvan vier implantaties hier werden uitgevoerd. Twee bijkomende kandidaten uit Brugge worden aan de studietoelichting voorgelegd. De eerste resultaten zijn zeer hoopgevend. De prothese groeit goed in en laat zich inderdaad snel en vlot aanprikken. Er zijn geen problemen van infectie of klontvorming. Na volledige afronding van deze eerste studie zal er een bredere klinische studie opgezet worden om de vergelijking te maken met de huidige 'standard of care'.

TOEKOMSTIG POTENTIEEL

De eerste resultaten van de aXess-prothese zijn zonder meer hoopgevend, maar er is nog potentieel voor verbetering. De prothese kan nu niet over het ellebooggewricht getunneld worden, waardoor de toepassing nog zijn

beperkingen kent. Een tweede verbeterpunt is dat de prothese niet op iedere lengte af te knippen is. Er wordt gekeken om deze twee verbeterpunten aan te pakken bij de tweede generatie protheses. Indien deze prothese haar hooggespannen verwachtingen inlost, zal ze de klassieke PTFE loops volledig verdringen. Omdat de access snel bruikbaar is en een veilig profiel heeft met betrekking tot infecties en nood aan herinterventies zal bovendien verbreding van de indicaties mogelijk zijn. Zo zal bij oudere patiënten, voor wie de keuze nu naar een katheter uitgaat, de optie om voor een aXess-graft te kiezen verdedigbaar zijn. Mogelijk evolueert deze zelfs zonder meer tot 'on the shelf'-oplossing, zelfs voor de jongere patiënten, omdat er geen afhankelijkheid meer is van het rijpingsproces van een native AV fistel.

AUTEUR



dr. Jan De Letter
dienst Algemene, kinder- en vaatheelkunde