



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Cardiovascular computed tomography for diagnosis and risk stratification of coronary artery disease

Werkhoven, J.M. van

Citation

Werkhoven, J. M. van. (2011, June 23). *Cardiovascular computed tomography for diagnosis and risk stratification of coronary artery disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17733>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17733>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvattingen en Conclusies

Samenvattingen en Conclusies

De algemene inleiding van het proefschrift (Hoofdstuk 1) beschrijft de epidemiologie van CAD wereldwijd, en specifiek in Nederland. De onderliggend principes van atherosclerose vorming en progressie worden kort besproken, gevolgd door een overzicht van de verschillende invasieve en niet-invasieve beeldvormingstechnieken die beschikbaar zijn om CAD te identificeren, inclusief de anatomische beeldvorming met behulp van CTA. Dit overzicht van de verschillende beeldvormende technieken wordt gevolgd door de doelstelling en de opzet van het proefschrift.

Deel 1

In Deel 1 van het proefschrift wordt de waarde van CTA voor diagnose van CAD, en de relatie tot bestaande diagnostische beeldvormende technieken beschreven. Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de ontwikkelingen op het gebied van CTA techniek en beschrijft de potentiële klinische waarde van CTA ten opzicht van bestaande niet-invasieve functionele beeldvormende technieken. Op basis van deze review, werd geconcludeerd dat de combinatie van deze technieken de beoordeling van de aanwezigheid en de omvang van coronaire hartziekten vergroten. De diagnostische waarde van CTA voor de beoordeling van significant coronairlijden op invasieve coronair angiografie, bij patiënten met een intermediaire “pre-test likelihood” wordt geëvalueerd in Hoofdstuk 3. Op een segmentaal niveau, waren sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde respectievelijk 79%, 98%, 61% en 99%. Op patiënt niveau, waren de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende respectievelijk 100%, 89%, 76% en 100%. CTA heeft dus een uitstekende diagnostische nauwkeurigheid in de doelgroep van patiënten met een intermediaire “pre-test likelihood”. CTA kon de aanwezigheid van significant coronairlijden nauwkeurig uitsluiten in 66% van de onderzoekspopulatie. In de Hoofdstukken 4-7, wordt de anatomische informatie verkregen met CTA vergeleken met functionele beeldvormingstechnieken (SPECT, FFR, en MRI). In Hoofdstuk 4 wordt de diagnostische informatie verkregen uit CTA vergeleken met SPECT. Deze bevindingen zijn verder gerelateerd aan invasieve coronair angiografie en IVUS. Van 26 patiënten met een abnormaal MPI onderzoek, hadden 23 (88%) een aanzienlijke vernauwing op CTA. Bij de vergelijking met invasieve coronair angiografie had CTA een sensitiviteit van 96% en een specificiteit van 67% voor de beoordeling van significant stenosen ($\geq 50\%$ vernauwing van het lumen). In 27 (84%) van 44 patiënten met een normale MPI werd atherosclerose op de CTA gevonden (stenose $\geq 50\%$: $n = 15$, stenose $< 50\%$: $n = 12$, met een sensitiviteit van 100% en specificiteit van 83% ten opzichte van QCA). Met behulp van IVUS, werd een aanzienlijke “plaque burden” gevonden (gemiddeld $58,9 \pm 18,1\%$ van het dwarsdoorsnede oppervlakte).

Er werd geconcludeerd dat een aanzienlijke “plaque burden” kan worden waargenomen met CTA, zelfs bij het ontbreken van perfusie afwijkingen. Deze bevinding weerspiegelt de mogelijkheid van CTA om atherosclerose op te sporen die nog geen beperking oplevert voor de myocard perfusie. In Hoofdstuk 5 wordt de aanwezigheid van atherosclerose op CTA bij patiënten met een normale MPI verder onderzocht. In 97 patiënten met een normale MPI, hadden in totaal 38 patiënten (39%) een normale coronaire anatomie, terwijl niet-significante en significante CAD werd waargenomen bij respectievelijk 37 (38%) en 18 (19%) patiënten. Een belangrijke bevinding was dat slechts 4 (4%) patiënten presenteerden met hoog risico CAD (2 met een hoofdstam stenose en 2 met 3-vats lijden). Deze resultaten suggereren dat een normale MPI is geassocieerd met een breed scala aan anatomische afwijkingen op CTA en daarmee de aanwezigheid van zowel niet-obstructieve als obstructieve CAD niet kan uitsluiten. In Hoofdstuk 6 wordt CTA vergeleken met invasieve functionele beeldvorming met FFR in 36 vaten mannen met bekend coronairlijden. Een abnormale FFR werd waargenomen in slechts 58% van de vaten met $\geq 50\%$ stenose op CTA. Echter, de overeenkomst tussen normale CTA en FFR was uitstekend; FFR was normaal bij alle 11 vaten met een normale CTA. Geconcludeerd werd dat een significante stenose op CTA vaak niet resulteert in een verminderde FFR. Een normale CTA onderzoek kan echter nauwkeurig de aanwezigheid van hemodynamisch significante laesies uitsluiten bij mannen met bekend coronairlijden. In Hoofdstuk 7 werden de anatomische bevindingen waargenomen op CTA vergeleken met MRI perfusie beeldvorming en conventionele coronaire angiografie. In de 38 patiënten zonder significante stenose op de CTA, werd normale perfusie waargenomen in 29 (76%) patiënten. Bij patiënten met een significante stenose op CTA werd ischemie waargenomen in 10 (67%) patiënten. Bij alle patiënten zonder significante stenose op de CTA en normale perfusie op de MRI ($n = 29$), was significante stenose afwezig op conventionele coronair angiografie. Alle patiënten met zowel een abnormale CTA en abnormale MRI ($n = 10$) hadden een significante stenose op conventionele coronaire angiografie. De anatomische en functionele gegevens, verkregen met CTA en MRI geven complementaire informatie bij de beoordeling van CAD. Deze bevindingen ondersteunen sequentiële of gecombineerde beeldvorming strategieën waarbij zowel anatomische als functionele informatie wordt verkregen.

Verschillende onderzoeken hebben atherosclerose gedetecteerd met CTA gecorreleerd aan de aanwezigheid van myocard perfusie defecten op SPECT. In Hoofdstuk 8 werden meerdere CTA variabelen voor atherosclerose vergeleken met SPECT-beeldvorming om verschillende voorspellers van ischemie te bepalen. Op patient niveau bleek uit de multivariate analyse dat de mate van stenose (aanwezigheid van, een $\geq 70\%$ stenose, OR 3.5), de uitgebreidheid en de samenstelling van plaque (mixed plaque, ≥ 3 OR 1,7 en verkalkte plaques, ≥ 3 , OR 2.0) en de locatie (atherosclerose in de hoofdstam en / of proximale ramus descendens anterior, OR 1,6) onafhankelijke voorspellers waren voor ischemie op MPI. Naast de mate

van stenose, zijn de uitgebreidheid en samenstelling van plaque en de locatie belangrijke voorspellers voor de aanwezigheid van ischemie op MPI. In Hoofdstuk 9 wordt het effect van klinische presentatie en “pre-test likelihood” op de relatie tussen CS en CTA beoordeeld, om de rol van CS als poortwachter voor CTA te bepalen. Bij patiënten met CS 0, steeg de prevalentie van significant coronairlijden van 3,9% tot 4,1% en 14,3% in respectievelijk niet-angineuze, atypische en typische pijn op de borst, en van 3,4% tot 3,9% en 27,3% in respectievelijk een lage, middelhoge en hoge “pre-test likelihood”. Bij patiënten met CS 100-400, steeg de prevalentie van significant coronairlijden van 27,4% tot 34,7% en 51,7% in respectievelijk niet-angineuze, atypische en typische pijn op de borst, en van 15,4% tot 35,6% en 50% in respectievelijk lage, middelhoge en een hoge “pre-test likelihood”. Bij patiënten met CS > 400, bleef prevalentie van significant coronairlijden op CTA hoog (> 72%), ongeacht de klinische presentatie en “pre-test likelihood”. Geconcludeerd werd dat de relatie tussen CS en CTA wordt beïnvloed door de klinische presentatie en “pre-test likelihood”. Deze factoren moeten daarom in acht worden genomen bij het gebruik van CS als poortwachter voor CTA.

Deel 2

In Deel 2 van het proefschrift wordt de waarde van CTA voor risicostratificatie geëvalueerd; daarnaast wordt de prognostische waarde van CTA vergeleken met de prognostische waarde van andere niet-invasieve beeldvormende technieken. Hoofdstuk 10 geeft een overzicht van de artikelen die zijn gepubliceerd over de prognostische waarde van CTA. Op basis van dit literatuuronderzoek werd geconcludeerd dat de non-invasieve karakterisering van atherosclerose belangrijke prognostische informatie geeft die potentieel gebruikt kan worden om een meer patiëntgerichte aanpak voor ziekte management mogelijk te maken. Hoofdstukken 11-13 beschrijven de incrementele prognostische waarde van CTA bovenop SPECT perfusie beeldvorming, coronaire CS, en CT-afgeleide LV volumina en LV functie bepaling. In Hoofdstuk 11, bleek CTA een onafhankelijke voorspeller van cardiovasculaire eindpunten te zijn met een incrementele prognostische waarde bovenop SPECT. CTA en MPI waren synergetische en het gecombineerde gebruik van de twee resulteerde in een significant betere voorspelling van de prognose (log-rank test p-waarde <0,005). Derhalve werd geconcludeerd dat de gecombineerde anatomische en functionele evaluatie mogelijk de risicostratificatie van mensen verwezen voor niet-invasieve beeldvorming verbeterd. In Hoofdstuk 12, bleken na multivariate correctie voor CS, zowel CTA $\geq 50\%$ stenose, het aantal aangetaste segmenten, het aantal significant aangetaste segmenten, en het aantal segmenten met niet-verkalkte plaques onafhankelijke voorspellers, met een incrementele prognostische waarde bovenop CS. De incrementele prognostische waarde van CTA bovenop LV functie bepalingen van LV volume en LV functie wordt besproken in Hoofdstuk 13. LVEF <49% en

LVESV > 90 ml waren onafhankelijke voorspellers van eindpunten met een incrementele prognostische waarde bovenop klinische risicofactoren en CTA. Deze resultaten suggereren dat LV functie analyse incrementele prognostische informatie bovenop anatomische beoordeling van CAD met behulp van CTA biedt. Hoofdstukken 14-16 bespreken de prognostische waarde van CTA bij patiënten met een intermediaire “pre-test likelihood”, patiënten met diabetes mellitus (DM) en bij rokers. Bij patiënten met een intermediaire “pre-test likelihood” was bedroeg de incidentie van eindpunten 0,8% per jaar bij patiënten met een normale CTA, 2,2% bij patiënten niet-significante CAD en 6,5% bij patiënten met significant coronairlijden (Hoofdstuk 14). Bovendien, CTA bleef een significante voorspeller ($p < 0,05$) na multivariate correctie. Deze resultaten suggereren dat CTA zeer effectief is in de re-stratificatie van patiënten in ofwel een laag danwel een hoog risico. Deze resultaten onderstrepen het nut van niet-invasieve beeldvorming met CTA bij deze patiëntenpopulatie. In Hoofdstuk 15 wordt de prognostische waarde van CTA vergeleken tussen de DM en niet-DM patiënten. Obstructieve CAD was een belangrijke multivariate voorspeller zowel in DM als in niet DM patiënten. Zowel in DM en niet DM patiënten zonder atherosclerose, was de incidentie van eindpunten 0% per jaar. De incidentie 36% in niet-DM patiënten met obstructieve CAD en was het hoogst (47%) in DM patiënten met obstructieve CAD. Dit onderzoek toont aan dat CTA van nut kan zijn bij risicostratificatie zowel in DM als in niet-DM patiënten. De invloed van roken op de prognostische waarde van CTA, werd onderzocht in Hoofdstuk 16. Een significante interactie ($p < 0,05$) voor het voorspellen van het eindpunt werd waargenomen tussen significante CAD en roken. Op jaarbasis bedroeg de incidentie bij rokers met significant CAD 8,78% in vergelijking met 0,99% bij rokers zonder significant CAD ($p < 0,001$). Bij niet-rokers met significant CAD was de incidentie op jaarbasis 2,07% in vergelijking tot 1,01% bij niet-rokers zonder significant CAD ($p = 0,058$). De prognostische waarde van CTA werd significant beïnvloed door rookgedrag. Deze bevindingen suggereren dat stoppen met roken agressief moet worden nagestreefd, met name bij rokers met significant CAD.

Deel 3

In Deel 3 van het proefschrift worden potentiële toekomstige mogelijkheden van CTA beeldvorming besproken. In aanvulling op niet-invasieve coronaire angiografie en LV functie bepaling, heeft CTA ook het potentieel om myocardperfusie te beoordelen. Hoofdstuk 17 beschrijft het beperkt aantal onderzoeken die zijn gepubliceerd over de mogelijkheid van CTA perfusie beeldvorming en bespreekt de potentiële klinische waarde hiervan. De evaluatie van zowel coronair anatomie en myocard perfusie met behulp van één beeldvormende modaliteit heeft het potentieel om nauwkeurig en snel zowel de aanwezigheid van een stenose alsmede het effect van deze stenose op myocard hemodynamiek te bepalen.

In Hoofdstuk 18 wordt de beoordeling van diastolische functie op CTA vergeleken met 2-dimensionale (2D) echocardiografie met tissue Doppler imaging (TDI). Goede correlaties werden waargenomen tussen CTA en 2D-echocardiografie voor de beoordeling van E ($r = 0,73$, $p < 0,01$), E / A ($r = 0,86$, $p < 0,01$), EA ($r = 0,82$, $p < 0,01$) en de E / EA ($r = 0,88$, $p < 0,01$). Daarom werd geconcludeerd dat het mogelijk is om met CTA de diastolische LV functie te evalueren.

Conclusies

Het doel van dit proefschrift was om de waarde van CTA voor de diagnose en risicostratificatie van CAD te evalueren bij patiënten met verdenking op coronairlijden en met bekend coronairlijden, om de rol van niet-invasieve anatomische beeldvorming te begrijpen in de kliniek. CTA heeft een goede diagnostische waarde voor de detectie van significant coronairlijden op conventionele coronaire angiografie, en een bijzonder hoge negatief voorspellende waarde bij patiënten met een intermediaire “pre-test likelihood” voor CAD, de doelgroep van niet-invasieve beeldvorming. Daardoor kan CTA worden gebruikt als een effectieve poortwachter voor invasieve coronairangiografie.

Om de rol van CTA te bepalen ten opzichte van andere niet-invasieve beeldvormingstechnieken die worden gebruikt als poortwachter voor invasieve coronaire angiografie zijn verschillende vergelijkende onderzoeken uitgevoerd. Deze onderzoeken hebben aangetoond dat CTA in staat is om atherosclerose te detecteren in een vroeg stadium, en onderscheid kan maken tussen atherosclerose en normale coronair anatomie. Normale coronair anatomie is geassocieerd met een normale coronaire bloedstroom op de FFR en met een uitstekende prognose. Bij patiënten met atherosclerose is CTA in staat om de uitgebreidheid, de ernst, de locatie en samenstelling van atherosclerotische laesies te definiëren, ook in een groot deel van de patiënten met een normale perfusie op SPECT of MRI. De gedetailleerde beoordeling van atherosclerose levert belangrijke incrementele prognostische informatie bovenop perfusie beeldvorming, en kan worden gebruikt als handleiding voor farmacologische therapie. Echter, de keuze om patiënten te verwijzen voor een revascularisatieprocedure kan niet alleen worden gemaakt op basis van de anatomische informatie. Hoewel significant CAD op de CTA is geassocieerd met abnormale perfusie, vertonen maar ongeveer de helft van de patiënten met significant coronairlijden een perfusie defect. Functionele beeldvorming blijft dus nodig om te kunnen bepalen welke patiënten zullen profiteren van revascularisatie.

CTA levert aanvullende informatie ten opzichte van bestaande niet-invasieve beeldvormende technieken, en heeft het potentieel om een meer patiëntgerichte ziekte management mogelijk te maken. Wat echter nog moet worden bepaald, is hoe CTA en niet-invasieve

functionele beeldvormingstechnieken moeten worden geïntegreerd in de kliniek. Het concept van de gecombineerde beeldvorming bij alle patiënten die worden verwezen voor niet-invasieve beeldvorming heeft geleid tot de introductie van hybride SPECT / CTA en PET / CTA scanners en tot de verdere ontwikkeling van de perfusie beeldvorming met CTA om anatomische en functionele beeldvorming te verkrijgen uit een enkele procedure. Dubbele testen kunnen echter overbodig zijn in sommige patiënten en kunnen de kosten van diagnostiek onnodig verhogen. Sequentiële beeldvorming benaderingen zijn daarom voorgesteld waarin het besluit tot verwijzing voor verdere diagnostiek, is gebaseerd op de voorgaande onderzoeksresultaten. Prospectieve follow-up onderzoeken zijn nodig om te kijken welk aanpak het beste en meest kosten-effectief is. Dergelijke algoritmen zijn hoogst nodig om de klinische rol van niet-invasieve anatomische beeldvorming beter te definiëren.