



Samenvatting en Conclusie

Hart- en vaatziekten, een verzamelnaam voor aandoeningen die het hart en bloedsomloop aangaan, vormen een groeiend medisch probleem en zijn momenteel doodsoorzaak nummer één in onze westerse samenleving. De tijdige opsporing van hart- en vaatziekten is cruciaal voor een succesvolle behandeling. Het aantonen van coronairlijden (een vernauwing van de kransslagaderen waardoor zuurstoftekort in de hartspier optreedt waardoor pijn op de borst of een hartinfarct kan plaatsvinden) vormt hiervan een essentieel onderdeel.

Er bestaan verschillende methoden om coronairlijden op te sporen. Een van de relatief nieuwe beeldvormingstechnieken, *multidetector computed tomography* (CT), heeft zich de afgelopen tien jaar ontwikkeld tot een succesvolle methode om snel en niet-invasief coronairlijden aan te tonen. Bij coronair angiografie met CT (CTA) wordt gebruik gemaakt van röntgenstraling en contrastmiddel om het hart en kransslagaderen in beeld te brengen waardoor nauwkeurige beoordeling van coronairlijden mogelijk is. Met de technische vooruitgang op CTA gebied is de beeldkwaliteit de afgelopen jaren sterk verbeterd, voornamelijk door een toename van het aantal detectoren (*rows*) en hogere spatiale en temporele resoluties. Dit heeft geresulteerd in een zeer goede beeldkwaliteit en diagnostische accuraatheid bij het opsporen van coronairlijden. De eerder ontwikkelde 4-, 16- en 64-row CT scanners brachten het hart in beeld door te scannen gedurende meerdere hartslagen met over het algemeen goede beeldkwaliteit maar echter wel een relatief hoge stralingsdosis (*helical* scantechniek met retrospectieve ECG *gating*). Recente ontwikkelingen hebben de blootstelling aan schadelijke straling beduidend verlaagd (door de scantechnieken *dose modulation* en *prospective ECG triggering* als ook het scannen in één enkele hartslag). De recent geïntroduceerde 320-row CTA scanner

heeft een scanvlak van 16 cm waardoor, voor het eerst sinds de introductie van CTA, beeldvorming van het hart in één enkele hartslag mogelijk is geworden. Hierdoor zijn de schadelijke stralings- en contrastdoses aanzienlijk verlaagd. Derhalve is de 320-row CTA een belangrijke stap voorwaarts in de CT technologie.

De algemene inleiding bij dit proefschrift, zie **Hoofdstuk 1**, geeft een overzicht van enige veel voorkomende cardiale toepassingen van CTA, die in de huidige literatuur beschreven zijn. De meest recente technische ontwikkelingen, beeldvorming van de kransslagaderen, de diagnostische accuraatheid voor de detectie van coronairlijden, niet-coronaire toepassingen en consequenties voor klinisch handelen worden in dit hoofdstuk behandeld. Hierna wordt een indeling van het proefschrift gegeven.

DEEL I

Het eerste deel van dit proefschrift is gericht op de diagnostische accuraatheid van 320-row CTA voor het aantonen van kransslagadervernauwingen en de beoordeling van linkerventrikelfunctie. In **Hoofdstuk 2** wordt de diagnostische accuraatheid van 320-row CTA geëvalueerd bij patiënten met bekend of verdenking op coronairlijden. De accuraatheid van een onderzoek wordt beoordeeld door middel van het bepalen van de sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waardes. Voor het aantonen van significante vernauwing (gedefinieerd als $\geq 50\%$ vernauwing van het vat) op patiëntniveau waren de sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarden respectievelijk 100%, 88%, 92% en 100%. De sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarden voor het aantonen van $\geq 70\%$ vernauwing op patiëntniveau waren respectievelijk 94%, 95%, 88% en 98%. Deze resultaten laten zien dat een nauwkeurige, niet-invasieve beoordeling van significant coronairlijden door middel van 320-row CTA mogelijk is. In **Hoofdstuk 3** wordt de diagnostische accuraatheid van CTA beoordeeld voor zowel de opsporing van iedere graad van vernauwing (zowel significante en niet significante vernauwingen) als significante vernauwing van de kransslagaderen, waarbij hartkatheterisatie met intravasculaire echo als referentiestandaard diende. De sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarden voor het opsporen van significante vernauwingen waren respectievelijk 100%, 85%, 81%, en 100%. Deze waren allen 100% voor het detecteren van iedere vorm van slagaderverkalking. Concluderend kan gesteld worden dat CTA nauwkeuriger is voor het detecteren van de aanwezigheid iedere graad van slagaderverkalking dan slechts voor het aantonen van significante vernauwing van de kransslagaderen.

Na revascularisatie (zoals dotterprocedure of coronaire bypass operatie) bestaat er een kleine maar toch belangrijke kans op restenose van het vat. Zo kan bij patiënten die in het verleden een dotterprocedure met stentimplantatie hebben ondergaan opnieuw een vernauwing in de stent ontstaan (de zogenaamde in-stent restenose) door vroeg optredende trombose of later optredende atherosclerose. Bij patiënten die in het verleden coronaire bypass operatie (ook wel overbruggings- of omleidingsoperatie) hebben ondergaan kan slagaderverkalking van het coronaire bypass vat ontstaan. Een tijdige opsporing en behandeling van in-stent restenose of coronaire bypass falen is van groot belang. In **Hoofdstuk 4** worden verscheidene beschikbare anatomische en functionele beeldvormingstechnieken besproken die kunnen worden ingezet bij de evaluatie van patiënten die een revascularisatie hebben ondergaan. In **Hoofdstuk 5** wordt de diagnostische accuraatheid beschreven van 320-row CTA voor het opsporen van significante in-stent restenose waarbij invasieve hartkatheterisatie als referentiestandaard diende. De sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarden waren respectievelijk 92%, 91%, 65% en 98% op stentniveau. Echter, stents met een grote diameter en kleine strutdikte waren beter te beoordelen dan stents met een grote diameter of grote strutdikte. De resultaten van dit onderzoek wijzen uit dat niet-invasieve beoordeling van in-stent restenose bij geselecteerde patiënten zeer goed mogelijk is met 320-row CTA. In **Hoofdstuk 6** wordt de diagnostische accuraatheid van 320-row CTA geëvalueerd voor het opsporen van vernauwing van coronaire bypass vaten bij patiënten die in het verleden coronaire bypass operatie hebben ondergaan. De sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarden op bypassniveau waren respectievelijk 96%, 92%, 83% en 98%. De diagnostische accuraatheid voor het opsporen van vernauwingen in kransslagaders met en zonder bypass waren respectievelijk 89% en 80%. Echter, de beoordeling van kleine zijtakjes en ernstig verkalkte vaten blijft nog een uitdaging. In **Hoofdstuk 7** wordt de diagnostische accuraatheid van 320-row CTA onderzocht voor het opsporen van significante vernauwingen bij patiënten met acute pijn op de borst. Van deze patiënten werd 15% na CT onderzoek onmiddellijk ontslagen zonder afwijkingen en werd 85% verwezen voor invasieve hartkatheterisatie in verband met op CTA geconstateerde afwijkingen. De sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarden voor het aantonen van significante vernauwing waren respectievelijk 100%, 87%, 93%, en 100%. Het onderzoek toont tevens aan dat een niet-afwijkende scan of slechts niet-significante vernauwing op CTA werd geassocieerd met een zeer lage kans op cardiale gebeurtenissen.

Bij patiënten met een hoge hartfrequentie kan met behulp van 320-row CTA nog steeds beeldvorming plaatsvinden, echter gedurende meerdere hartslagen. Hierdoor is de gemiddelde stralingsdosis hoger dan wanneer beeldvorming plaatsvindt gedurende een enkele hartslag, zoals wordt nagestreefd bij patiënten met een lage hartfrequentie.

Voorts wordt de beeldkwaliteit meer nadelig beïnvloed naarmate de hartfrequentie hoger is. Dientengevolge worden hartfrequentie verlagende medicijnen, zoals bètablokkerende middelen, routinematig toegediend voorafgaande aan een dergelijk onderzoek. **Hoofdstuk 8a** vormt een inleiding tot Hoofdstuk 8, waarin het belang van hartfrequentie verlaging, voorafgaande aan CTA, wordt toegelicht, met als doel om de beeldkwaliteit te verbeteren en schadelijke stralingsbelasting te verminderen. Helaas heeft een aanzienlijk deel van de patiënten contra-indicaties voor bètablokkerende medicijnen. Doel van **Hoofdstuk 8** is om de toepasbaarheid, contra-indicaties en de effectiviteit van bètablokkerende medicijnen voorafgaande aan CTA in kaart te brengen. Bij een vergelijking met patiënten die optimaal behandeld werden met bètablokkerende medicijnen hadden patiënten die geen of suboptimale bètablokkerende middelen gebruiken, vanwege contra-indicaties voor deze middelen, significant minder vaak een onderzoek met een goede beeldkwaliteit (40% vs. 74%, $p < 0.001$) en significant vaker een onderzoek met een slechte beeldkwaliteit (20% vs. 6%, $p < 0.001$). Deze bevindingen wijzen er op dat bij patiënten met een contra-indicatie voor bètablokkade alternatieve methoden wenselijk zijn om de hartslag te verlagen. Dit neemt niet weg dat, zoals gezegd, ook patiënten met verhoogde of onregelmatige hartfrequentie gescand kunnen worden, door het scannen gedurende meerdere hartslagen waardoor de temporele resolutie en scankwaliteit worden verbeterd (door het vervaardigen van zogenaamde *multi-segment reconstructions*). In **Hoofdstuk 9** wordt de waarde van de twee variabelen 'bewegingsratio' en 'verplaatsing' besproken om de invloed van de beweging van de kransslagaderen op *multi-segment reconstructions* te evalueren. Echter, het scannen van patiënten met een hoge hartfrequentie, waarbij de gemiddelde stralingsdosis beduidend hoger ligt, moet goed worden overwogen. Bij voorkeur dient te worden gestreefd naar het scannen bij een lage hartfrequentie gedurende een enkele hartslag. In **Hoofdstuk 10** wordt de diagnostische accuraatheid van 320-row CTA onderzocht voor het meten van de linkerventrikelfunctie, met 2-dimensionele echocardiografie als de referentiestandaard. Bij een groep patiënten die klinisch werden verwezen voor CTA werd een zeer goede correlatie tussen CTA en 2-dimensionele echocardiografie geconstateerd bij het meten van de linker ventrikel ejection fraction. Dit onderzoek bevestigt dat 320-row CTA een nauwkeurige techniek is om linkerventrikelfunctie te meten.

DEEL II

In het tweede deel van dit proefschrift worden de voorspellende waarde van CTA en de rol van deze techniek bij de klinische beleidsbepaling voor patiënten met bekend of een verdenking op coronairlijden onderzocht. Allereerst wordt CTA als potentiële poortwachter voor hartkatheterisatie geëvalueerd. Momenteel is een hartkatheterisatie

de referentiestandaard bij het beoordelen van slagaderverkalking van de kransslagaderen. Echter, door het invasieve karakter van deze techniek bestaat er een risico op complicaties. Om deze reden is een niet-invasieve techniek, om vernauwing van de kransslagaderen uit te sluiten, wenselijk. Voornamelijk bij patiënten met een laag tot gemiddeld risicoprofiel kan CTA bij een aanzienlijk deel van de patiënten onnodig invasief onderzoek voorkomen. Bovendien kan CTA in selecte gevallen waardevol zijn bij het beoordelen van stents en coronaire bypass vaten. In **Hoofdstuk 11** wordt de potentiële functie van CTA besproken als poortwachter voor hartkatheterisatie. In **Hoofdstuk 12** wordt onderzocht welk deel van de patiënten die CTA hebben ondergaan wordt verwezen voor hartkatheterisatie, dotterprocedure of coronaire bypass operatie. In een longitudinaal onderzoek waarin patiënten tot één jaar na CTA gevolgd werden, bleek dat in de groep patiënten met significante vernauwing op CTA een beduidend hoger percentage een revascularisatie had ondergaan dan in de groep patiënten zonder significante vernauwing op CTA. Dit onderzoek laat zien dat CTA een overtuigende en onafhankelijke voorspeller voor hartkatheterisatie en revascularisatie vormt. Hierdoor kan CTA mogelijk als poortwachter fungeren voordat verwijzing voor invasieve hartkatheterisatie plaatsvindt, waardoor het mogelijk wordt om patiënten te selecteren bij wie revascularisatie waarschijnlijk is.

In **Hoofdstuk 13** wordt de voorspellende waarde van het meten van de linkerventrielfunctie door middel van CTA besproken. Het onderzoek laat zien dat de parameters, zoals de linker ventrikel ejection fractie en linker ventrikel eindsystolisch volume, een toenemend en onafhankelijk voorspellende waarde hebben voor het optreden van cardiale gebeurtenissen. Tot slot wordt in **Hoofdstuk 14** onderzocht of de aanwezigheid van het *hypertriglyceridemic waist* fenotype (gedefinieerd als het gezamenlijk voorkomen van een vergrootte buikomtrek en verhoogd plasma triglyceride) een marker is voor het aantonen van slagaderverkalking op CTA in een groep met asymptomatische patiënten met type 2 diabetes mellitus. Dit onderzoek geeft aan dat er sprake is van een significant verhoogd risico op slagaderverkalking bij patiënten met type 2 diabetes mellitus met het *hypertriglyceridemic waist* fenotype, ten opzichte van patiënten met type 2 diabetes mellitus zonder dit fenotype. Daardoor is het *hypertriglyceridemic waist* fenotype potentieel een waardevolle klinische marker ten behoeve van een verbeterde selectie van patiënten met diabetes type 2 die een hoog risico op coronairlijden hebben.

CONCLUSIE

Het primaire doel van dit proefschrift was het bepalen van de diagnostische accuraatheid van 320-row CTA bij toepassing voor verscheidene cardiale doeleinden. In het

bijzonder heeft het onderzoek zich gericht op het aantonen van significante vernauwing van de kransslagaderen bij patiënten met bekend of verdenking op coronairlijden. Verscheidene onderzoeken hebben aangetoond dat 320-row CTA zeer nauwkeurig is voor het aantonen van significante kransslagader vernauwing, zowel bij patiënten zonder bekend coronairlijden als ook bij patiënten met stents of coronaire bypass. Bovenal werd bij alle onderzoeken naar diagnostische accuraatheid van 320-row CTA een hoge negatief voorspellende waarde aangetoond, waardoor deze beeldvormingstechniek bij uitstek geschikt is voor het uitsluiten van slagaderverkalking. Aangezien CTA beeldkwaliteit en de stralingsdosis gerelateerd zijn aan hartfrequentie, worden er routinematig hartfrequentie verlagende medicijnen, zoals bètablokkerende middelen, toegediend voorafgaande aan het onderzoek. Helaas komen contra-indicaties voor deze medicijnen frequent voor, waardoor een alternatieve hartfrequentie verlagende strategie nodig is.

In het tweede deel werd de klinische waarde van CTA voor het bepalen van risicostratificatie en verdere klinische beleidsvorming onderzocht. Allereerst werd CTA als potentiële poortwachter voor hartkatheterisatie onderzocht. In een groep patiënten met pijn op de borst, werd CTA als overtuigende en onafhankelijke voorspeller voor hartkatheterisatie en revascularisatie geïdentificeerd. Thans is CTA in potentie een waardevolle poortwachter voor meer gerichte verwijzing voor invasief onderzoek zoals voor hartkatheterisatie, voornamelijk bij patiënten met een laag tot gemiddeld risicoprofiel voor coronairlijden. Vervolgens is aangetoond dat het meten van de linkerventrikelfunctie met CT een toenemend en onafhankelijk voorspellende waarde heeft in combinatie met CTA. Tot slot werd aangetoond dat de aanwezigheid van het *hypertriglyceridemic waist* fenotype zich vertaalde in een verhoogde kans op slagaderverkalking bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en dat dit fenotype derhalve in potentie een waardevolle klinische marker is ten behoeve van een verbeterde risicostratificatie bij deze patiëntenpopulatie. Ondanks het feit dat CTA een steeds belangrijker rol speelt bij het opsporen van coronairlijden bij patiënten met pijn op de borst, zijn er aanvullende gerandomiseerde onderzoeken nodig om de huidige bevindingen te bevestigen in grote patiëntenpopulaties.