



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **New developments in ablation of ventricular arrhythmias**

Huls van Taxis, C.F.B. van

### **Citation**

Huls van Taxis, C. F. B. van. (2019, February 14). *New developments in ablation of ventricular arrhythmias*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/68644>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/68644>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/68644> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Huls van Taxis, C.F.B. van

**Title:** New developments in ablation of ventricular arrhythmias

**Issue Date:** 2019-02-14

# Chapter 10

Nederlandse Samenvatting



## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Ablatie van ventriculaire ritmestoornissen is een belangrijke therapeutische optie geworden voor patiënten met- en zonder structurele hartziekten. Het doel van dit proefschrift was om nieuwe behandel strategieën en ablatie technieken ter verbetering van procedurele- en lange termijn ablatie uitkomsten te bestuderen. **Hoofdstuk 1** beschrijft de historische ontwikkelingen van katheter ablatie- en chirurgische strategieën bij patiënten met ventriculaire ritmestoornissen.

**Deel 1** van het proefschrift betreft de behandeling van radiofrequente katheter ablatie van premature ventriculaire contracties (PVCs). **Hoofdstuk 2** beschrijft de resultaten van een prospectieve multicenter studie waarbij 80 patiënten werden geïncludeerd met frequente PVCs en een verminderde linker ventrikel (LV) functie. Al deze patiënten waren verwezen voor katheter ablatie. Zevenentwintig patiënten (34%) waren gediagnostiseerd met een structurele hartziekten (waarvan 17 met ischemische cardiomyopathie). Twaalf maanden na de behandeling was de LV ejectiefraction hersteld van 34% naar 46%, het brain natriuretisch peptide (BNP) verlaagd van 140pg/mL naar 40pg/mL en New York Heart Association functionele klasse verbeterd van 2 naar 1 na succesvolle ablatie, onafhankelijk van een mogelijke PVC-geïnduceerde of PVC-verslechterde cardiomyopathie. Twintig patiënten hadden voorafgaand aan de ablatie een indicatie voor een interne cardioverter defibrillator (ICD). Zes maanden na de ablatie was de LV functie dermate hersteld dat de indicatie kwam te vervallen. Verbetering in LV ejectiefraction was gerelateerd aan de PVC burden en het aanhoudende ablatie succes van de frequente PVC. Onafhankelijk van de aanwezigheid van structurele hartziekten zorgde succesvolle katheter ablatie van frequente PVCs in patiënten met een verminderde LV functie voor een klinische en functionele verbetering. De verbetering van hartfalen parameters was gerelateerd aan baseline PVC burden en het blijvende ablatie succes.

In **Hoofdstuk 3** werden 83 patiënten met frequente idiopathische PVCs en een behouden LV functie, die een PVC ablatie ondergingen, geanalyseerd. Patiënten kunnen symptomatisch zijn voordat LV dysfunctie optreedt ten gevolge van de frequente PVCs. N-terminal proBNP (NT-proBNP) en circumferentiële eind-systolische wandspanning (cESS) op echocardiografie, die beide markers zijn voor verhoogde ventriculaire wandspanning, werden getest in relatie tot de PVC burden en de verschillende symptomen (hartkloppingen, vermoeidheid, duizelingen/flauwvallen). Baseline NT-proBNP was verhoogd in 41% van de patiënten. Alleen vermoeidheid was geassocieerd met een hogere uitgangswaarde van NT-proBNP en cESS. Bij blijvend succes van de katheter ablatie daalde het NT-proBNP en cESS significant. Verder was vermoeidheid onafhankelijk geassocieerd met significant grotere reductie in NT-proBNP vergeleken met andere symptomen. In patiënten bij wie de ablatie faalde bleven NT-proBNP en cESS onveranderd. Deze bevindingen zijn een aanwijzing dat vermoeidheid mogelijk veroorzaakt kan worden door verhoogde ventriculaire wandspanning welke door frequente PVCs wordt veroorzaakt, zelfs in

patiënten met een normale LV functie. Patiënten met vermoeidheid en/of verhoogd NT-proBNP zouden daarom kunnen profiteren van een katheter ablatie procedure, zelfs in de afwezigheid van typische PVC-gerelateerde symptomen of een verminderde LV functie.

**Hoofdstuk 4** evalueerde de waarde van 'reversed polarity' (tegenovergestelde polariteit van lokale elektrogrammen) om een succesvolle ablatie locatie te identificeren in idiopathische rechter kamer uitstroombaan aritmieën. Vijfentwintig patiënten die een katheter ablatie procedure ondergingen werden bestudeerd. Elektrogrammen van alle ablatie locaties en geregistreerde locaties binnen een straal van 15mm van de succesvolle ablatie locatie werden geëvalueerd. Er werd gekeken naar (1) lokale activatie tijd, (2) unipolaire QS-configuratie en (3) de aanwezigheid van 'reversed polarity'. De elektrogram karakteristieken van succesvolle ablatie locaties werden vergeleken met niet-succesvolle ablatie locaties. Verder werd de spatiale distributie van iedere electrogram bestudeerd. Succesvolle ablatie locaties toonden significant vaker reversed polarity en hadden een vroegere lokale activatie tijd vergeleken met niet-succesvolle ablatie locaties. Een brede spatiale distributie werd geobserveerd voor een unipolair QS-morfologie rondom de succesvolle ablatie punten. De nieuwe mapping strategie waarbij lokale activatie tijd en reversed polarity wordt gebruikt hadden een hogere voorspellende waarden voor succesvolle ablatie punten dan een mapping strategie met lokale activatie tijd en een unipolair QS-patroon. Deze nieuwe strategie kan er voor zorgen dat er minder ablatie applicaties nodig zijn om de ritmestoornis uit de rechter ventrikel uitstroombaan te termineren

In **Deel II** van dit proefschrift werd 'real-time image integratie' tijdens katheter ablatie procedures van ventriculaire aritmieën beoordeeld. Epicardiale substraat determinatie en katheter ablatie van ventriculaire aritmieën wordt bemoeilijkt door de aanwezigheid van kransslagvaten en epicardiaal vet. **Hoofdstuk 5** evalueert het gebruik van 'real time image integratie' en 'reversed registratie' van CT scans met elektro-anatomische mapping gegevens van epicardiale ablatie procedures. Achtentwintig patiënten die gecombineerde endocardiale-epicardiale mapping procedure hadden ondergaan werden geïncludeerd. De CT scan was voorafgaand aan de mapping procedure vervaardigd om de coronair anatomie en epicardiale vet distributie in kaart te brengen. Pre-procedureel werd de CT data in het 3D-mapping systeem geladen. Ablatie werd niet verricht wanneer de oorsprong van de ritmestoornis <5mm van een kransslagvat gelegen was. Dit werd bevestigd middels coronair angiografie. Alle mapping data werden vervolgens post-procedureel op de CT scan geprojecteerd. In alle patiënten was de real time image integratie succesvol en accuraat verricht. Zesenzeventig ritmestoornissen werden geanalyseerd waarvan er 25 (54%) succesvol middels katheter ablatie waren getermineerd. Eenentwintig ritmestoornissen werden niet succesvol geëbleerd; in 8 kon de oorsprong van de ritmestoornispunt niet worden geïdentificeerd; in 9 ritmestoornissen werd geen ablatie verricht omdat het te dicht op een kransslagvat lag of in de buurt van de His-bundel. Bij 4 ritmestoornissen was de ablatie niet effectief. Op deze plekken was de gemiddelde epicardiale vetlaag 16.9mm (range 7-22mm). Opvallend was dat de gemiddelde epicardiale vet dikte bij succesvolle ablatie punten 1.5mm was (range 0-6mm). Concluderend bleek dat 'real time image integratie' van

CT scans realiseerbaar en accuraat is. Epicardiale vet dikte van  $>7\text{mm}$  en de aanwezigheid van kransslagvaten waren de belangrijkste reden voor het niet slagen van ablatie procedures.

Met dezelfde techniek van 'real time image integratie' werden mapping data naast CT scans, ook op MRI scans geprojecteerd. Hierdoor kon vet en litteken informatie gecombineerd worden met de mapping data en geëvalueerd worden hoe dit de unipolaire en bipolaire voltages beïnvloedden. In **Hoofdstuk 6** wordt deze image integratie techniek beschreven in 10 patiënten met een non-ischemische cardiomyopathie. Deze patiënten ondergingen een gecombineerde endocardiale-epicardiale ablatie procedure in verband met ventriculaire ritmestoornissen. Epicardiale voltage mapping wordt gehinderd door vetweefsel, welke bipolaire electrogram amplitudes beïnvloeden, met als resultaat dat het soms moeilijk was om te differentiëren tussen litteken en gezond myocard. Verder kon worden aangetoond dat bipolaire voltages  $\leq 1.8\text{mV}$  en unipolaire voltages van  $\leq 7.95\text{mV}$  de optimale afkapwaarden zijn om litteken te onderscheiden van gezond myocard in epicardiale regio's zonder vet. Echter, bipolaire en unipolaire voltages waren beide verlaagd in regio's waar epicardiaal vet aanwezig was. Specifieke electrogram morfologiën werden niet beïnvloed door de aanwezigheid van vet, maar waren enkel aanwezig in 25% van alle litteken regio's. Een algoritme werd geconstrueerd om te differentiëren tussen littekenweefsel, gezond myocard en vet. Deze bevindingen geven belangrijke inzichten in epicardiale substraat mapping bij patiënten met een non-ischemische cardiomyopathie, wat essentieel is voor een succesvolle ablatie.

**Deel III** richt zich op chirurgische omcirkelende cryoablatie van ventriculaire tachycardiëen (VTs) in patiënten die een chirurgische linker kamer reconstructie ondergaan. Zo'n reconstructie is een effectieve behandeling om de linker kamer functie in patiënten met ischemische hartziekten en een apicaal aneurysma te verbeteren. Eerder werd omcirkelende cryoablatie beschreven als therapie voor VTs in patiënten met frequente recidiverende episodes. Echter, tot nu toe was het onduidelijk of endocardiale omcirkelende cryoablatie ook VTs kan voorkomen in patiënten die een chirurgische linker kamer reconstructie ondergaan. Ventriculaire tachycardiëen zijn een belangrijke oorzaak voor toegenomen morbiditeit en mortaliteit in deze patiënten groep. Additionele anti-aritmische chirurgie waarbij het substraat van de aritmie wordt behandeld zou daarom van toevoegende waarde kunnen zijn. **Hoofdstuk 7** evalueert op gestructureerde wijze in 38 patiënten de incidentie, type en timing van VTs nadat er naast de chirurgische linker kamer reconstructie, ook omcirkelende cryoablatie werd verricht. Deze additionele cryoablatie werd alleen toegepast wanneer er tijdens een pre-operatief elektrofysiologisch onderzoek VTs opwekbaar waren. Een historische cohort van 39 patiënten zonder spontane VTs en/of pre-operatief elektrofysiologisch onderzoek werden gebruikt als controle groep. In 27 (71%) van de 38 patiënten waren VTs opwekbaar die hun oorsprong in het aneurysma gebied hadden. Deze 27 patiënten kregen allen additionele omcirkelende cryoablatie. Zesennegentig procent van de patiënten hadden bij ontslag een ICD. 5-jaar VT-vrije overleving was laag in beide groepen; 61% in de onderzoeksgroep en 65% in de controle groep (hazard ratio 1.67,  $p=0.290$ ). In totaal ontwikkelde 28 patiënten (36%)  $\geq 1$  VTs tijdens follow-up. Er waren geen verschillen meetbaar

in het aantal en type ICD therapieën tussen de 2 groepen. Kaplan-Meier analyse liet een 5-jaars overall overleving van 78% zien. Er waren tevens geen verschillen in overall overleving tussen beide groepen (onderzoeksgroep 79% versus controle groep 78%). Er waren geen patiënten overleden ten gevolge van VTs. De nieuwe voorgestelde strategie van pre-operatief elektrofysiologisch onderzoek en additionele omcirkelende cryoablatie was derhalve niet toereikend in het voorkomen van VTs in deze patiënten populatie.

Gezien bovenstaande resultaten werd een single-center gerandomiseerde studie georganiseerd welke het elektrofysiologische effect van endocardiale omcirkelende cryoablatie (ENDO) vergeleek met gecombineerde endocardiale-epicardiale omcirkelende cryoablatie (ENDO-EPI). In **Hoofdstuk 8** worden deze resultaten beschreven. Negentien patiënten bij wie een aneurysma gerelateerde VT opwekbaar was tijdens pre-operatief elektrofysiologisch onderzoek werden geïncludeerd in de studie. Patiënten werden gerandomiseerd in ENDO (n=9) en ENDO-EPI (n=10). Tijdens de operatie werden 3 tijdelijke epicardiale pacemakerdraden ingehecht in het myocard op 3 verschillende plaatsen (rechter kamer, linker kamer, aneurysma) om de geleidings-eigenschappen voor- en na cryoablatie te evalueren. Een significante geleidingsvertraging (>50ms) of bi-directioneel geleidingsblok werd bij niemand bewerkstelligd. Patiënten werden vervolgens met een ICD naar huis ontslagen. Tijdens follow-up hadden 7 van de 16 ontslagen patiënten (44%) spontane VTs welke op de ICD geregistreerd waren. Concluderend leidden ENDO en/of ENDO-EPI omcirkelende cryoablatie niet tot een transmurale laesie waarbij het aneurysma litteken elektrisch wordt afgesloten van het gezonde myocard. Er werd geen voordeel gevonden in de nieuwe ablatie strategie en daarom werd de inclusie van patiënten vervoegd beëindigd.

## CONCLUSIE EN TOEKOMST PERSPECTIEVEN

Ventriculaire aritmieën, met name PVCs, komen vaak voor in hartfalen patiënten met een gedilateerde linker kamer en een verminderde linker kamer functie. We konden aantonen dat in patiënten met frequente monomorfe PVCs, onafhankelijk van de aanwezigheid van structurele hartziekten, een succesvolle katheter ablatie leidt tot significante verbetering van de linker kamer afmetingen, vermindering van het (NT-pro)BNP en verbetering van symptomen. Gezien het voordeel dat patiënten hebben van een succesvolle ablatie, zouden patiënten met een verminderde linker kamer functie geëvalueerd moeten worden voor de aanwezigheid van frequente PVCs. Met name de patiënten die in aanmerking komen voor een ICD voor primaire preventie zouden hierop onderzocht moeten worden aangezien dit de beslissing tot het plaatsen van een ICD zou kunnen beïnvloeden. Tot op de dag van vandaag is het onduidelijk welke patiënten met frequente PVCs een PVC-geïnduceerde cardiomyopathie ontwikkelen. Preventie van zo'n cardiomyopathie is echter wel wenselijk. Een instrument dat patiënten op de juiste manier stratificeert is er nog niet. Wij konden voor het eerst aantonen dat vermoeidheid geas-



socieerd is met verhoogde NT-proBNP waarden en cESS. NT-proBNP en cESS normaliseerde allebei na een succesvolle ablatie. Tevens werden de vermoeidheidsklachten minder. Alhoewel we de causaliteit niet konden aantonen, lijken de resultaten te suggereren dat vermoeidheid geassocieerd is met PVC-geïnduceerde verhoogde ventriculaire wandspanning, die met succes konden worden behandeld met katheter ablatie. In het kader van deze bevindingen zouden klinici katheterablatie moeten overwegen bij patiënten die zich presenteren met vermoeidheid, zelfs wanneer de linker kamer functie goed is en andere typische PVC-gerelateerde symptomen ontbreken (zoals hartkloppingen, duizeligheid) of een bepaalde PVC burden. Of een verhoogde NT-proBNP waarde en vermoeidheid patiënten kan identificeren die een verhoogd risico lopen op een PVC-geïnduceerde cardiomyopathie is nog onduidelijk. Daarvoor zou extra onderzoek nodig zijn.

De meerderheid van idiopathische ventriculaire ritmestoornissen hebben hun oorsprong in de rechter kamer uitstroombaan. Patiënten die verwezen worden voor ablatie in verband met deze ritmestoornis zijn vaak jong en gezond. De accuraatheid van elektro-anatomische mapping om een succesvolle ablatie locatie in de rechter kamer uitstroombaan te identificeren kan worden verbeterd door 'reversed polariy' te gebruiken. Dit is een beter criterium dan lokale activatie tijd en/of unipolair QS patroon. Wanneer 'reversed polarity' gebruikt wordt, zijn er minder ablatie laesies nodig om de ritmestoornis te beëindigen, en dit is erg belangrijk ik deze patiënten groep.

In alle patiënten die een epicardiale ablatie procedure ondergaan kunnen real-time image integratie met CT en MRI de pre-procedurele planning en substraat identificatie verbeteren, en tevens niet-succesvolle ablatie locaties identificeren nabij coronair arteriën en dik epicardiaal vet. Bovendien kan het de ablatie procedure zelf faciliteren doordat het de kritische isthmus locaties kan aantonen en daardoor ook succesvolle ablatie locaties kan identificeren. Het nieuwe algoritme helpt om epicardiaal littekenweefsel, gezond myocard en epicardiaal vet te stratificeren. Deze bevindingen geven belangrijke inzichten in epicardiaal mapping bij patiënten met een non-ischemische cardiomyopathie welke essentieel zijn om tot een succesvolle ablatie te komen. Echter, door de aanwezigheid van ICDs of pacemakers wordt het vervaardigen van MRIs beperkt, en zelfs als het wel kan, zijn er belangrijke artefacten aanwezig. CT is daarentegen beschikbaar in alle patiënten en is belangrijk voor zowel het aantonen als uitsluiten van epicardiaal vet. De combinatie van CT data, unipolaire voltages en electrogram karakteristieken kunnen tezamen de accuraatheid van epicardiale substraat mapping verbeteren, welke belangrijk is voor om een succesvolle katheter ablatie te kunnen verrichten.

Na chirurgische linker kamer reconstructie blijven patiënten een hoog risico houden op VTs ondanks additionele omcirkelende endocardiale cryoablatie. Dit is een belangrijk gegeven want katheter ablatie is bij deze patiënten meestal niet meer goed mogelijk in verband met de aanwezigheid van een kunststof patch die over het aneurysma litteken is ingehecht. Om dit te voorkomen was epicardiale omcirkelende cryoablatie toegevoegd aan de endocardiale cryoablatie lijn. De gedachte was dat deze extra ablatie een transmurale laesie zou creëren

waarbij het aneurysma litteken elektrisch zou worden afgesloten van het resterende en gezonde myocard. Wij konden deze hypothese niet bevestigen in een gerandomiseerde studie. Bij geen van de patiënten werd een significante geleidingsvertraging bewerkstelligd na cryoablatie. Verder was de incidentie van VT tijdens follow-up hoog. Daarom concluderen wij dat omcirkelende cryoablatie alleen niet voldoende is om VTs te voorkomen in deze patiënten populatie. Andere anti-aritmische chirurgische opties om VTs te voorkomen zijn echter wel wenselijk. Mogelijk zou (non-mapping gestuurde) endocardectomie een uitkomst bieden, waarbij een groot deel van het VT substraat wordt geresecteerd. Een studie welke de VT incidentie evalueert op een gestructureerde manier is tot op heden nog niet uitgevoerd.

### **Conclusie**

De studies die in dit proefschrift beschreven staan evalueren nieuwe ablatie strategieën en technieken voor de behandeling van ventriculaire aritmieën en procedurele- en lange termijn uitkomsten na ablatie. Verder werden er nieuwe ablatie strategie-algoritmes geïntroduceerd. Het gebruik van (NT-pro)BNP en real-time image integratie van CT en MRI hebben toegevoegde waarde in de behandeling van verschillende subgroepen met ventriculaire ritmestoornissen. Ten slotte wijzen deze resultaten erop dat bij patiënten met ischemisch hartfalen die een linker kamer reconstructie ondergaan andere aanvullende behandeling dan omcirkelende cryoablatie dient te worden overwogen aangezien zij een hoog risico hebben op het ontwikkelen van ventriculaire ritmestoornissen.