



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Computed tomography coronary angiography : from quantification of coronary atherosclerosis to risk stratification of patients

Graaf, M.A. de

Citation

Graaf, M. A. de. (2016, November 8). *Computed tomography coronary angiography : from quantification of coronary atherosclerosis to risk stratification of patients*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/43967>

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/1887/43967>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/43967> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Graaf, Michiel A. de

Title: Computed tomography coronary angiography : from quantification of coronary atherosclerosis to risk stratification of patients

Issue Date: 2016-11-08

Chapter 13

Samenvatting en conclusies

Het doel van dit proefschrift was het bestuderen van de rol van computer tomografie (CT) coronairangiografie in de klinische praktijk. Het onderzoek van de thesis richt zich met name op de toepasbaarheid van een kwantitatieve analyse van coronairatherosclerose op CT coronairangiografie. Daarnaast wordt in dit proefschrift de klinische waarde van CT coronairangiografie in hoog-risico diabetes patiënten zonder angina pectoris klachten onderzocht.

De algemene introductie in **Hoofdstuk 2** bespreekt de rol van cardiale CT in de diagnostiek van patiënten met verdenking op coronairlijden. Er wordt een overzicht geschetst van de waarde van cardiale CT en de coronair calcium score, in zowel patiënten met stabiele pijn op de borst, als patiënten met acute cardiale klachten die zich presenteren op de spoedeisende hulp. Daarnaast wordt ingegaan op nieuwe toepassingen van CT zoals myocardperfusie CT en 'fractional flow reserve' bepalingen op CT.

Deel 1

Deel 1 van dit proefschrift legt zich toe op de klinische toepasbaarheid van kwantitatieve analyse van atherosclerose op CT coronairangiografie.

In **hoofdstuk 3** wordt een overzicht geschetst van de verschillende beeldvormingstechnieken voor kwantificatie van coronairatherosclerose. Daarnaast wordt besproken hoe progressie van ziekte bepaald kan worden en wat de relatie is met medicamenteuze therapie.

De waarde van QCT voor het bepalen van plaquecompositie werd bestudeerd in **Hoofdstuk 4-6**. Hiervoor werden de QCT datasets geregistreerd met de IVUS VH datasets op basis van anatomische herkenningspunten.

In **Hoofdstuk 4** wordt gekeken naar de mogelijkheid om middels QCT de compositie van coronairatherosclerose op CT te bepalen. Hiervoor werden 57 patiënten geïncludeerd die zowel CT coronairangiografie als IVUS VH hadden ondergaan.

In alle patiënten werd QCT verricht. Plaquevolume werd gedifferentieerd in 4 verschillende plaquetypes: necrotische plaque, 'dense calcium', fibreuze plaque en fibreus-vet weefsel. Dezelfde parameters werden bepaald in IVUS VH en vergeleken. Er werden twee verschillende algoritmes voor plaquedifferentiatie gebruikt. De eerste methode gebruikt vaste ('fixed') HU afkapwaardes. De tweede methode gebruikt een dynamisch algoritme, waarbij de HU afkapwaardes worden aangepast aan de intens-

iteit van het lumen. De differentiatie tussen de verschillende plaquetypes middels QCT toonde een goede correlatie met IVUSVH. Het dynamische algoritme presteerde beter, zoals bleek uit smallere Bland-Altman 'limits of agreement'. Op basis van deze resultaten werd geconcludeerd dat middels QCT, automatische kwantificatie van verschillende plaquetypes mogelijk is.

De relatie tussen coronairatherosclerose op QCT en op IVUS VH wordt verder onderzocht in **Hoofdstuk 5**. Een belangrijke beperking van IVUS VH is het feit dat het echosignaal niet doordringt door coronair calcium. Hierdoor ontstaat een akoestische schaduw, waarbinnen plaquekarakterisatie moeilijk is. Middels een nieuw algoritme werd deze akoestische schaduw gedetecteerd en gekwantificeerd. Deze gekwantificeerde volumina werden meegenomen met de totale hoeveelheid calcium. Hiermee werd getracht te compenseren voor de verwachte onderschatting van coronair calcium op IVUS VH. Het bleek dat het toepassen van dit akoestische schaduwalgoritme de overeenkomst tussen IVUS VH en QCT voor het bepalen van coronair calcium verbeterde.

In **Hoofdstuk 6** wordt de mogelijkheid om met QCT de Agatston coronair calcium (CAC) score te bepalen in contrast-CT datasets onderzocht. Hiervoor werden 100 patiënten random geselecteerd uit verschillende CAC score categorieën (0, 1–99, 100–399, 400–999, $\geq 1,000$). Een nieuw algoritme werd gebruikt om automatisch de CAC score te detecteren en kwantificeren in contrast-CT datasets. Deze CAC score werd gevalideerd met de Agatston CAC-score bepaald uit non-contrast CT datasets, zoals nu klinisch gebruikt wordt. De automatisch bepaalde CAC score uit contrast CT had een hoge correlatie en intra-class correlatie met de CAC score uit non-contrast CT. Daarnaast was er een goede overeenstemming binnen de verschillende CAC categorieën. Op basis hiervan werd geconcludeerd dat automatische detectie van de CAC score op contrast CT mogelijk is en een goede correlatie heeft met de non-contrast CAC score. Mogelijk leidt het klinisch toepassen van dit algoritme tot een reductie van de stralingbelasting voor de patiënt en tijdswinst omdat het verrichten van een non-contrast scan niet langer nodig is.

Eerdere studies hebben laten zien dat er een beperkte overeenkomst is tussen de aanwezigheid van een obstructieve stenose op CT en de aanwezigheid van myocardische ischemie op 'single-photon emission CT' SPECT. Mogelijkerwijs kan QCT deze correlatie verbeteren.

In **hoofdstuk 7** wordt daarom de relatie onderzocht tussen QCT parameters van coronairatherosclerose en de aanwezigheid van myocardische ischemie op SPECT. Veertig patiënten werden geïncludeerd die zowel CT coronairangiografie als SPECT hadden

ondergaan, binnen een tijdsinterval van 6 maanden. De CT coronairangiografie datasets werden eerst visueel geanalyseerd, per vat en per laesie. Vervolgens werd QCT verricht van elke laesie in de coronairvaatboom, om plaque lengte, 'plaqueburden', percentage stenosegraad en 'remodellingindex' te bepalen. Daarnaast werd de aanwezigheid van myocardischemie bepaald aan de hand van de 'summed difference score'. In totaal presenteerde 25 (62.5%) patiënten zich met myocardischemie in 37 stroomgebieden. Zowel stenosegraad als plaque-lengte was onafhankelijk gecorreleerd aan de aanwezigheid van myocardischemie. Beide kwantitatieve parameters hadden toegevoegde waarde bovenop baseline patiëntkarakteristieken en visueel bepaalde stenosegraad. Geconcludeerd werd dat QCT mogelijk een verbeterde bepaling van atherosclerose op CT mogelijk maakt en dus mogelijk geschikt kan zijn voor het beter identificeren van patiënten met myocardischemie.

In **hoofdstuk 8** wordt gekeken naar de prognostische waarde van een CTA-risicoscore die de ernst, locatie en compositie van coronairlijden op CTA combineert in één getal. De hypothese was dat een dergelijke score die meerdere kwantitatieve atherosclerose parameters samenvoegt in een getal, gebruikt kan worden voor risicostratificatie van patiënten. Het doel van deze studie was om te bepalen of een CTA risico score op basis van automatische kwantitatieve analyse van coronairlijden met QCT, risicostratificatie van patiënten mogelijk maakt. In 300 patiënten werd QCT verricht voor het automatisch detecteren en kwantificeren van alle coronarstenosen in de coronairvaatboom. Een nieuwe CTA-risicoscore werd gecreëerd die een weergave geeft van de totale atherosclerose belasting van een patiënt. Deze score is de optelsom van de locatie, ernst en compositie van atherosclerose per coronairsegment. Gedurende follow-up werden de volgende eindpunten geregistreerd: sterfte, myocardinfarct en late-revascularisatie (>90 dagen). In de 27 patiënten met obstructief coronairlijden ($\geq 50\%$ stenose) vonden 27 events plaats, allen in patiënten met een hoge CTA risico score. Deze studie liet zien dat een volledig automatische analyse van coronairlijden op CT coronair angiografie middels QCT mogelijk is en gebruikt kan worden voor risicostratificatie van patiënten. Daarnaast toonde deze studie aan dat een nieuwe CTA-risicoscore die verschillende parameters van atherosclerose in één getal samenvat, nauwkeurige risicostratificatie van patiënten mogelijk maakt. De exacte klinische waarde van deze score moet echter nog worden bevestigd in grotere studies.

In de studie beschreven in **Hoofdstuk 9**, wordt gekeken naar de mogelijkheid om middels QCT veranderingen in coronairatherosclerose op seriële CT coronair angiografie te meten. Hiervoor werden 53 patiënten met stabiele angina geïncludeerd. Deze patiënten waren verwezen voor klinische evaluatie van pijn op de borst middels CT in het Rijnlandziekenhuis. Na minimaal 2 jaar werd de CT coronair angiografie

herhaald, om de verandering in coronairatherosclerose in de tijd te bepalen. Om de veranderingen zo accuraat mogelijk te bepalen werd alle CT data geanalyseerd met QCT. Parameters van dimensie en compositie van atherosclerose werden vergeleken om te bepalen of er progressie of regressie van atherosclerose was. In 32 patiënten (60%) was er regressie van het totale atheromavolume, terwijl 21 patiënten (40%) progressie van atheroma hadden. Patiënten met progressie hadden progressie van alle vier verschillende plaque componenten. Patiënten met regressie van ziekten hadden regressie van alle plaquecomponenten, behalve calcium. Middels deze studie werd aangetoond dat het bepalen van progressie van atherosclerose mogelijk is met QCT. Mogelijk kan QCT in de toekomst worden gebruikt voor het bepalen van de effectiviteit van anti-atherosclerose therapie.

Deel 2

Deel 2 van deze thesis bespreekt de waarde van CT coronair angiografie in hoog-risico diabetespatiënten zonder angina pectoris klachten.

Hoofdstuk 10 is een evaluatie van veranderingen in myocardischemie op SPECT in 2 jaar tijd, in een cohort diabetes patiënten zonder cardiale klachten of bekend coronairlijden. Daarnaast wordt in dit hoofdstuk gekeken naar de waarde van parameters van atherosclerose op CT om veranderingen in myocardischemie te voorspellen. De patiënten populatie bestond uit 100 hoog risico patiënten zonder cardiale klachten die waren verwezen voor cardiovasculaire risico analyse. Alle patiënten kregen een CAC-score, CT coronairangiografie en SPECT myocardperfusie scintigrafie op baseline. Na 2 jaar werd SPECT myocardperfusie scintigrafie herhaald om eventuele progressie van myocardischemie vast te stellen. Het aantal patiënten met toename van ischemie was zeer beperkt. Slechts weinig patiënten presenteerden zich met nieuwe ischemie, terwijl andere patiënten afname van ischemie lieten zien. Atherosclerose parameters op CT coronairangiografie waren niet gerelateerd aan veranderingen in myocardischemie.

In hoofdstuk 11 wordt de prognostische waarde onderzocht van CT coronair angiografie in een groot cohort diabetes patiënten zonder cardiale klachten. In totaal werden 525 patiënten geïncludeerd, die zowel een CAC score als een CT coronairangiografie ondergingen. Gedurende follow-up werd gekeken naar sterfte, myocardinfarct en late-revascularisatie (>90dagen). Na een mediane follow-up van 5 (IQR 2.7-6.5) jaar, trad een event op in 65(14%) patiënten. CT coronairangiografie toonde een hoge prevalentie van coronairlijden (85%), met name niet obstructief (51%). De

prognose van patiënten met een normale CT was zeer gunstig (incidentie 3%). Er was een toename in incidentie van events met toenemende CAC-score of ernst van coronairstenose. Daarnaast had de aanwezigheid van obstructief of ernstig coronairlijden onafhankelijke voorspellende waarde voor het optreden van events. Op basis hiervan werd geconcludeerd dat CT coronairangiografie voorspellende waarde heeft in diabetes patiënten zonder cardiale klachten. Met name de prognose van patiënten zonder coronairlijden op CT is uitstekend.

Conclusies

Dit proefschrift onderzoekt de waarde van QCT voor het verder verbreden van klinische toepasbaarheid en verhogen van diagnostische waarde van CT coronairangiografie. Automatisch karakterisatie van coronairatherosclerose is mogelijk en toont een goede correlatie met IVUS VH. In de toekomst is meer onderzoek nodig om ook kwantificatie van stents en coronaire bloedstroom mogelijk te maken.

Waarschijnlijk krijgen kwantitatieve parameters van afmetingen en plaque samenstelling in de toekomst meer klinische waarde. CT coronairangiografie faciliteert meer dan alleen analyse van de aanwezigheid van atherosclerose of obstructieve stenose. Daarom werd in dit proefschrift een nieuwe CT risico score ontwikkelend op basis van QCT, welke informatie over de locatie, compositie en ernst van coronairatherosclerose samenvoegt in een score. Deze CTA risico score kan gebruikt worden voor risicostatificatie van patiënten met verdenking op coronairlijden. Verder onderzoek zal worden gedaan om de klinische waarde van deze CT risico score verder te bevestigen in externe patiëntcohorten.

In deze dissertatie is ook gekeken naar de mogelijkheid om met QCT veranderingen in atherosclerose over de tijd te kwantificeren. Dit zou in de toekomst klinisch goed toepasbaar zijn voor het meten van de effectiviteit van antiarteriosclerose therapie. Ook zou deze techniek meer inzicht kunnen verschaffen over het natuurlijk beloop van coronairatherosclerose.

Een nadeel van CT coronairangiografie is het feit dat deze techniek geen inzicht verschaft in thermodynamische consequenties van coronairstenosen. Dit proefschrift laat zien dat QCT een betere correlatie heeft met de aanwezigheid van myocardischemie op SPECT in vergelijking tot reguliere visuele analyse van CT coronairangiografie.

Met betrekking tot de klinische setting van hoog risico diabetes patiënten zonder angina pectoris kunnen op basis van dit proefschrift twee dingen worden geconcludeerd. Ten eerste: indien patiënten met diabetes een accurate farmacologische behandeling krijgen, is het aantal patiënten dat zich presenteert met toename van myocardischemie zeer beperkt. Ten tweede is de prognose van deze patiënten goed.

De lange termijn overleving, laat weinig events zien. Met name diabetes patiënten zonder coronairlijden op CT coronairangiografie hebben een goede prognose. Hoewel dit proefschrift de prognostische waarde van CTA heeft bevestigd, is vooralsnog niet duidelijk of het doen van beeldvorming in deze patiënten groep invloed heeft op overleving en uitkomst. Mogelijk kan CT coronairangiografie of coronair calcium score in de toekomst worden gebruikt voor het individualiseren van medicamenteuze therapie in deze uitdagende patiëntenpopulatie.