



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Cardiac resynchronization therapy : determinants of patient outcome and emerging indications

Bommel, R.J. van

Citation

Bommel, R. J. van. (2012, May 31). *Cardiac resynchronization therapy : determinants of patient outcome and emerging indications*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/19036>

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/1887/19036>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/19036> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Bommel, Rutger Jan van

Title: Cardiac resynchronization therapy : determinants of patient outcome and emerging indications

Issue Date: 2012-05-31

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

De algemene introductie van dit proefschrift (**Hoofdstuk 1**) beschrijft de epidemiologie en impact van hartfalen in de westerse wereld. De frequent geobserveerde geleidingsstoornissen (meestal geleidingsstoornissen in de linker ventrikel [LV]) in deze patiënten, en de consequenties voor de behandeling met cardiale resynchronisatie therapie (CRT) worden kort besproken. Er wordt een uitgebreid overzicht van alle landmark trials in CRT gegeven, inclusief de gebruikte selectie criteria, de eindpunten en belangrijkste bevindingen. Vervolgens worden optimalisatie van patiënt selectie en de uitkomsten binnen de huidige selectie criteria besproken. Tenslotte wordt een kort overzicht gegeven van de toekomstperspectieven in de behandeling met CRT.

Deel I

Het eerste deel van het proefschrift evalueerde verschillende determinanten van mid-term respons en long-term respons na CRT. **Deel IA** focuste op de respons op CRT na 6 maanden follow-up.

In **Hoofdstuk 2** werd de voorspellende waarde van de eerder voorgestelde 65 ms cut-off voor LV dissynchronie met behulp van tissue Doppler imaging (TDI) geëvalueerd in 361 patiënten met hartfalen welke CRT ondergingen. Klinische respons werd gedefinieerd als een verbetering van ≥ 1 New York Heart Association (NYHA) klasse en echocardiografische respons als een reductie in LV eind-systolisch volume (LVESV) $\geq 15\%$. Na 6 maanden follow-up lieten 259 patiënten (72%) een klinische respons zien en 187 patiënten (52%) echocardiografische respons. Responders hadden meer LV dissynchronie dan non-responders (91 ± 49 ms vs. 50 ± 44 ms voor klinische respons en 101 ± 46 ms vs. 55 ± 45 ms voor echocardiografische respons). In multivariaat analyse bleef LV dissynchronie voorspellend voor respons, onafhankelijk van andere parameters. Daarom werd in deze validatie studie geconcludeerd dat LV dissynchronie ≥ 65 ms een onafhankelijke voorspeller is van zowel klinische als echocardiografische respons in patiënten met hartfalen die CRT ondergaan.

In **Hoofdstuk 3** werd de toepasbaarheid van meer geavanceerde bepalingen van LV dissynchronie (2-dimensionale [2D] strain) en de voorspellende waarde ervan voor een positieve respons na CRT bekeken in 161 patiënten. De omvang van radiale strain (RS), circumferentiale strain (CS), en longitudinale strain (LS) werd berekend in elke patiënt. Respons op CRT werd gedefinieerd als een afname in LVESV $\geq 15\%$ na 6 maanden follow-up. In totaal werden 88 patiënten (55%) geclassificeerd als responders. Verschillen in baseline LV dissynchronie tussen responders en non-responders werden enkel gezien voor RS (251 ± 138 ms vs. 94 ± 65 ms, $p < 0.001$), terwijl er geen verschillen werden geobserveerd voor CS en LS. Een cut-off waarde voor radiale dissynchronie ≥ 130 ms bleek respons op CRT te voorspellen met een sensitiviteit van 83% en een specificiteit van 80%.

In **Hoofdstuk 4** werd verondersteld dat een gunstige afname in LV volume voorspeld zou kunnen worden door linker bundeltak blok (LBBB) ventriculaire activatie, de biventriculair gepacede activatie, en interacties tussen deze 2. Twaalf afleidingen ECGs tijdens LBBB en CRT werden geanalyseerd in 202 patiënten voor voorspellers van gunstige afname van LV volume na 6 maanden follow-up. Langere baseline LV activatie tijd voorspelde een hogere kans op afname van LV volume (odds ratio [betrouwbaarheidsinterval] 1.30 [1.11-1.52] per 10-ms toename), terwijl hogere QRS scores voor LV litteken weefsel een lagere kans op afname van LV volume voorspelde (odds ratio [betrouwbaarheidsinterval] 0.49 [0.27-0.88] voor elke 1 punt toename van 0 tot 4; 0.92 [0.83-1.01] voor elke 1 punt toename >4). Na CRT waren toenemende R amplitudes in afleidingen V1 tot V2 (odds ratio [betrouwbaarheidsinterval] 2.76 [1.01-7.51] voor elke 1x toename boven [baseline Rx4.5]) en linker naar rechter frontale as draai (odds ratio [betrouwbaarheidsinterval] 2.00 [0.99-4.02]), beide indicatoren van ventriculaire activatie golf front fusie, positieve voorspellers van afname van LV volume. Voorspelde waarschijnlijkheid op afname van LV volume liep van <20% voor patiënten met ongunstige voorspellers tot 99% voor patiënten met gunstige voorspellers. Derhalve werd geconcludeerd dat analyse van ventriculaire activatie met behulp van het 12-afleidingen ECG zeer nauwkeurig afname van LV volume na CRT voorspelde.

Hoofdstuk 5 evalueerde de mate van overeenstemming tussen klinische en echocardiografische respons op CRT in 440 patiënten met hartfalen, welke behandeld werden met CRT en identificeerde kenmerken van patiënten met klinische, maar zonder echocardiografische respons. Na 6 maanden follow-up werd klinische respons (≥ 1 point verbetering in NYHA klasse of $\geq 15\%$ toename in de 6-minuten loop test) geobserveerd in 84% van de patiënten. Significante afname ($\geq 15\%$) in LVESV werd gezien in 63%. De meerderheid van de patiënten (72%) die klinisch verbeterden hadden ook echocardiografische respons. De patiënten met klinische respons, maar zonder echocardiografische respons hadden vaker ischemisch hartfalen dan patiënten met zowel klinische als echocardiografische respons (69.6% vs. 57.5%, $p = 0.021$). Bovendien hadden patiënten met zo'n discordante respons en smaller QRS complex (148 ± 31 ms vs. 159 ± 31 ms, $p = 0.004$) en minder LV dissynchronie dan patiënten met een concordante respons, $p = 0.001$.

In **Hoofdstuk 6** werd een uitgebreide subanalyse uitgevoerd van de Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy (PROSPECT) trial, om de relatie te onderzoeken tussen baseline kenmerken en respons op CRT. In totaal werden 286 patiënten gegroepeerd naar relatieve reductie in LVESV na 6 maanden CRT: super-responders (reductie in LVESV $\geq 30\%$), responders (reductie in LVESV 15% tot 29%), non-responders (reductie in LVESV 0% tot 14%) en negative-responders (toename in LVESV). Tevens werden 3 subgroepen geformeerd naar klinische en/of echocardiografische respons: ++ responders (klinische verbetering en een reductie in LVESV $\geq 15\%$), +/- responders (klinische verbetering of een reductie in LVESV $\geq 15\%$) en -/- responders (geen klinische verbetering en geen reductie in LVESV $\geq 15\%$). Verschillen in klinische en echocardiografische baseline kenmerken tussen deze subgroepen werden

geanalyseerd. Super-responders waren vaker vrouw, hadden niet-ischemisch hartfalen, een breder QRS complex en meer LV dissynchronie. Negative-responders daarentegen hadden vaker NYHA klasse IV hartfalen en hadden vaker een voorgeschiedenis van ventriculaire tachycardie (VT). Gecombineerde positieve responders na CRT (+/+ responders) hadden vaker niet-ischemisch hartfalen, meer LV dissynchronie en geen voorgeschiedenis van VT. Deze subanalyse van data van PROSPECT toonde aan dat geslacht, etiologie van hartfalen, QRS duur, ernst van hartfalen, een voorgeschiedenis van VT en de aanwezigheid van LV dissynchronie invloed hadden op klinische verbetering en/of echocardiografische respons na CRT.

In deel **IB** werden determinanten van long-term uitkomst (prognose) na CRT onderzocht.

Hoofdstuk 7 bestudeerde de voorspellende waarde van systolische dissynchronie bepaald met tissue Doppler snelheden vs. tissue Doppler strain op long-term uitkomst na CRT in 239 patiënten. Baseline echocardiografie met TDI werd verricht en de tijd tot piek systolische snelheid gedurende ejectie fase (T_e) en de tijd tussen piek systolische strain (T_s) werden bepaald als mate voor dissynchronie (het maximale verschil in T_s en het maximale verschil in T_e tussen de 4 LV basale segmenten). Patiënten met een maximale $T_s \geq 65$ ms hadden een lagere cardiovasculaire mortaliteit (19% vs. 38%, $p = 0.005$). Een maximale vertraging in T_s (hazard ratio [HR] 0.463, $p = 0.005$) en ischemische etiologie (HR 2.716, $p = 0.001$) waren onafhankelijke voorspelers van cardiovasculaire mortaliteit. Een maximale vertraging in $T_e \geq 80$ ms kon daarentegen geen enkele cardiovasculaire gebeurtenis voorspellen.

In **Hoofdstuk 8** werd de mate van gunstige afname in LV volume en klinische/echocardiografische verbetering na 6 maanden CRT vergeleken met long-term uitkomsten in 302 CRT patiënten. Gebaseerd op verschillende maten van gunstige afname in LV volume werd 22% van de patiënten geclassificeerd als super-responders (afname in LVESV $\geq 30\%$), 35% als responders (afname in LVESV 15% tot 29%), 21% als non-responders (afname in LVESV 0% tot 14%), en 22% negative responders (toename in LVESV). Grotere afname in LV volume resulteerde in meer klinische verbetering met tevens een grotere verbetering in LV functie en meer afname in mitralis insufficiëntie (MR). Verder resulteerde grotere afname in LV volume in minder ziekenhuisopnames voor hartfalen en lagere mortaliteit gedurende long-term follow-up. De 1- en 2-jaar hospitalisatievrije overleving bedroegen 90% en 70% respectievelijk in de negative responder groep, vergeleken met 98% en 96% in de super-responder groep ($p < 0.001$).

In **Hoofdstuk 9** werd het effect van nierfunctie op gunstige afname in LV volume en long-term uitkomst na CRT bestudeerd, alsmede de relatie tussen gunstige afname in LV volume en verandering in nierfunctie na 6 maanden follow-up.

Van de 490 patiënten met een baseline gemiddelde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van 70 ± 28 ml/min/1.73m² toonden 263 patiënten (54%) respons op CRT na 6 maanden follow-up. Responders hadden een eGFR van 74 ± 26 ml/min/1.73m² vs. 64 ± 28 ml/

min/1.73m² in non-responders ($p < 0.001$). Gedurende long-term follow-up hadden patiënten met een eGFR < 60 ml/min/1.73m² een hogere mortaliteit dan patiënten met een eGFR of 60-90 ml/min/1.73m² of een eGFR > 90 ml/min/1.73m² ($p < 0.001$). Tenslotte toonden responders op CRT behoud van nierfunctie (Δ eGFR -0.6), terwijl non-responders een kleine afname in nierfunctie hadden (Δ eGFR -4.7), $p < 0.05$.

In **Hoofdstuk 10** werd de relatie onderzocht tussen verschillende baseline kenmerken en long-term prognose in 716 patiënten met hartfalen, welke behandeld werden met CRT. Alle beschikbare klinische en echocardiografische data werden geanalyseerd in relatie tot 2 eindpunten: mortaliteit en een gecombineerd eindpunt van mortaliteit en een grote cardiovasculaire complicatie. Tijdens een follow-up van 25 ± 19 maanden stierven 141 patiënten (20%). Het grootste deel van deze patiënten (61%) stierf als gevolg van verslechterend hartfalen. In totaal bereikten 214 patiënten (30%) het 2e eindpunt. Groter LVESV, minder afstand afgelegd in de 6 minuten looptest, slechte nierfunctie, ernstiger hartfalen, mannelijk geslacht, boezemfibrilleren, geen posterolaterale LV pacemakerdraad en geen significante LV dissynchronie waren geassocieerd met een slechte prognose na CRT.

Part II

Het tweede deel van het proefschrift beschrijft in detail kwesties gerelateerd aan de LV pacemakerdraad bij CRT.

In **Hoofdstuk 11** werd een uitgebreide analyse verricht van LV dissynchronie en de plek van laatste mechanische activatie door middel van 2D speckle-tracking in 248 patiënten met ischemisch en niet ischemisch hartfalen welke CRT ondergingen. Patiënten werden onderverdeeld in 5 QRS configuratie subgroepen: smal QRS, LBBB, rechter bundeltak blok (RBBB), intraventriculaire geleidingstoornis (IVCD) en rechter ventrikel (RV)-pacing. Met speckle-tracking radial strain analyse werden de segmenten met de minste en de meeste mechanische activatie vertraging geïdentificeerd en LV dissynchronie werd berekend als het tijdsverschil tussen deze twee. Gemiddelde LV dissynchronie in alle patiënten was 186 ± 122 ms. Plek van laatste mechanische activatie bevond zich voornamelijk in de laterale (27%), posterioere (26%) en inferieure (20%) segmenten. De omvang van LV dissynchronie was vergelijkbaar tussen de QRS configuratie subgroepen. Een ongelijke verdeling van LV segmenten met de meeste mechanische vertraging werd geobserveerd in de LBBB en RV-pacing subgroepen ($p < 0.001$ voor beide), terwijl in de smal QRS, RBBB en IVCD subgroepen een meer heterogene verdeling werd gezien. Er werden geen verschillen in distributie patroon of totale omvang van LV dissynchronie geobserveerd tussen patiënten met ischemisch en niet ischemisch hartfalen. Daarom werd geconcludeerd dat de laterale, posterioere en inferieure segmenten samen 73% van de totale laatste mechanisch geactiveerde segmenten vormen in patiënten met hartfalen die CRT ondergaan en dat LV dissynchronie in alle QRS configuraties kan worden geobserveerd. De plek van laatste mechanische activatie kan zich echter buiten het laterale of posterioere segment bevinden, wat echocardiografische analyse van LV dis-

synchronie en de plek van laatste mechanische activatie een waardevolle techniek maakt om uitkomsten in CRT patiënten te verbeteren.

In **Hoofdstuk 12** werd de plek van laatste mechanische activatie bepaald met speckle-tracking radial strain analyse en gerelateerd aan de LV pacemakerdraad positie in 244 CRT patiënten. Significante afname in LV volume (reductie in LVESV van 189 ± 83 ml tot 134 ± 71 ml, $p < 0.001$) werd gezien in de groep patiënten met een concordante LV pacemakerdraad positie ($n = 153, 63\%$), terwijl patiënten met een discordante pacemakerdraad positie geen afname in LV volume lieten zien. Verder werden minder cardiovasculaire gebeurtenissen (mortaliteit en hartfalen) gerapporteerd in patiënten met een concordante LV pacemakerdraad gedurende long-term follow-up (32 ± 16 maanden). Een concordante LV pacemakerdraad bleek een onafhankelijke voorspeller voor hospitalisatievrije overleving na CRT (HR 0.22, $p = 0.004$).

Hoofdstuk 13 analyseerde de waarde van LV dissynchronie, LV pacemakerdraad positie en littekenweefsel in het hart om long-term uitkomst na CRT te voorspellen. In 397 patiënten met ischemisch hartfalen werd 2D speckle-tracking verricht, met uitgebreide beoordeling van LV radial dissynchronie, determinatie van het segment met de laatste mechanische activatie en detectie van littekenweefsel in het segment waar de LV pacemakerdraad was geplaatst. Segmenten met $< 16.5\%$ radial strain in het gebied waar de LV pacemakerdraad was geplaatst werden geacht uitgebreid littekenweefsel te hebben. In 271 patiënten (68%) was de LV pacemakerdraad geplaatst bij het segment met de laatste mechanische activatie (concordante LV pacemakerdraad positie) en de gemiddelde waarde van piek radial strain van dat segment was $18.9 \pm 12.6\%$. Meer LV radial dissynchronie was een onafhankelijke voorspeller van betere overleving (HR 0.995, $p = 0.001$), daar waar een discordante LV pacemakerdraad positie (HR 2.086, $p = 0.001$) en uitgebreid littekenweefsel van het segment waar de LV pacemakerdraad geplaatst was (HR 2.913, $p < 0.001$) onafhankelijke voorspellers waren van slechtere overleving. Toevoeging van deze 3 parameters resulteerde in een toegenomen voorspellende waarde voor uitkomst na CRT boven al bekende klinische parameters.

In **Hoofdstuk 14** werd de relatie tussen het segment met de laatste mechanische activatie, vastgesteld met gated myocardial perfusion SPECT (GMPS), LV pacemakerdraad positie en response op CRT geëvalueerd in 90 patiënten met hartfalen. In 52 patiënten (58%) was de LV pacemakerdraad geplaatst bij het segment met de laatste mechanische activatie (concordant), en in 38 patiënten (42%) was de LV pacemakerdraad geplaatst buiten het segment met de laatste mechanische activatie (discordant). CRT respons (reductie in LVESV $\geq 15\%$ na 6 maanden follow-up) werd vaker geobserveerd in patiënten met een concordante LV pacemakerdraad positie dan in patiënten met een discordante LV pacemakerdraad positie (79% vs. 26%, $p < 0.01$). Patiënten met een concordante LV pacemakerdraad positie hadden een significante verbetering in LV ejectie fractie (LVEF), LVESV en LV eind-diastolisch volume (LVEDV) ($p < 0.05$ voor alle), daar waar patiënten met een discordante LV pacemakerdraad positie geen verbetering hadden in deze parameters.

Hoofdstuk 15 onderzocht of sequentieel biventriculair pacen substantiële verbetering gaf boven conventioneel simultane stimulatie in patiënten met ischemisch vs. niet-ischemisch hartfalen. In 69 patiënten werd het V-V pacing interval geoptimaliseerd door het meten van LV systolische functie en LV dissynchronie bij elk 20 ms interval. Geoptimaliseerd sequentieel pacen resulteerde in een significante verbetering in LV systolische functie in vergelijking met simultaan pacen en dit was tevens geassocieerd met een significante afname in LV dissynchronie (van 33 ± 31 ms tot 19 ± 24 ms, $p < 0.001$). De verbetering in LVEF was groter in patiënten met niet-ischemisch hartfalen in vergelijking met patiënten met ischemisch hartfalen. V-V optimalisatie had echter een grotere verbetering in LV systolische functie in patiënten met ischemisch hartfalen ($p = 0.03$). Tenslotte werd er een significante correlatie gevonden tussen LV littekenweefsel en optimale V-V interval ($r = 0.58$, $p < 0.001$). Groter LV littekenweefsel resulteerde in een hoge mate van LV pre-activatie. Dit reflecteert waarschijnlijk de tragere intra-LV geleiding.

In **Hoofdstuk 16** werd de noodzakelijkheid tot interventie van de LV pacemakerdraad via de sinus coronarius (CS) na CRT, en de effectiviteit van endovasculaire vervanging onderzocht in 577 patiënten. Gedurende een follow-up van 645 dagen had 7% van de patiënten een CS pacemakerdraad interventie nodig. Redenen van deze interventie was een toegenomen drempel ($n = 13$), verlies van pacing ($n = 20$), of nervus phrenicus stimulatie ($n = 6$). Bij 15 patiënten was een CS LV pacemakerdraad interventie noodzakelijk voor de eerste geplande follow-up (2 maanden na implantatie). Bij 13 patiënten was een CS LV pacemakerdraad interventie noodzakelijk >6 maanden na implantatie. De eerste endovasculaire vervanging was succesvol in 86% (32 van 37), daar waar een tweede endovasculaire poging mislukte in 66% (2 van 3). Er werd geconcludeerd dat de noodzaak tot CS LV pacemakerdraad interventie op lange termijn 7% bedraagt, en dat endovasculaire repositie of vervanging succesvol is het merendeel van de gevallen.

Deel III

In het derde deel van het proefschrift worden verschillende speciale overwegingen in de behandeling van patiënten met CRT in detail besproken.

In **Hoofdstuk 17** werd het effect van QRS duur en etiologie van hartfalen op het patroon van LV lange- en korte-as dissynchronie bestudeerd met behulp van TDI en 2D speckle-tracking. In totaal werden 448 patiënten met hartfalen van 2 verschillende centra onderzocht op longitudinale dissynchronie met TDI, en op radiale dissynchronie met 2D speckle-tracking. Tevens werd het segment met de laatste mechanische activatie bepaald. Longitudinale dissynchronie werd gevonden in 263 (59%) patiënten en radiale dissynchronie in 185 (41%). Er waren 125 (28%) patiënten met beide vormen van dissynchronie, 138 (31%) had alleen longitudinale, 60 (13%) had alleen radiale, en 124 (28%) had geen enkele vorm van dissynchronie. TDI toonde dat het meest vertraagde segment het septale, laterale, anterieure, inferieure, anteroseptale en posteriore was in 12%, 27%, 12%, 19%, 7% en 13% van de patiënten, terwijl

multisegmentale vertraging gevonden werd in 10% van de patiënten. Deze getallen waren 10%, 8%, 5%, 10%, 12%, 14% en 41% respectievelijk, met 2D speckle-tracking. Wanneer patiënten met een smal en een verbreed QRS complex met elkaar werden vergeleken werd zowel longitudinale (63% vs. 53%) als radiale (49% vs. 36%) dissynchronie vaker gevonden in de verbreed QRS complex groep (beide $p < 0.05$). Wanneer patiënten met ischemisch hartfalen en niet-ischemisch hartfalen met elkaar werden vergeleken werd longitudinale dissynchronie evenveel geobserveerd (61% vs. 57%, $p = 0.467$), terwijl radiale dissynchronie vaker werd gezien in de niet-ischemische groep (47% vs. 37%, $p = 0.049$). De distributie van het segment met de laatste mechanische activatie was vergelijkbaar tussen de subgroepen wanneer ze werden bepaald met dezelfde methode. In patiënten met hartfalen zijn de patronen van longitudinale en radiale dissynchronie heterogeen, en mechanische dissynchronie komt vaker voor in de verbreed QRS complex groep en de niet-ischemische groep.

Hoofdstuk 18 evalueerde de diagnostische waarde van verschillende ECG criteria voor het voorspellen van significante RV dilatatie in patiënten met hartfalen die een LBBB hebben op het ECG. Standaard 12-afleidingen ECGs werden gemaakt in 173 patiënten met hartfalen met een bekend LBBB. Van het ECG werden 3 criteria voor RV dilatatie bepaald; aanwezigheid van terminale positiviteit in afleiding aVR (late R golf in afleiding aVR), laag voltage (< 0.6 mV) in alle extremitetafleidingen en een R/S ratio < 1 in afleiding V5. Significante RV dilatatie werd gedefinieerd als een RV basis-tot-apex lengte ≥ 86 mm, of een RV diastolisch oppervlakte ≥ 33 cm². Er waren 86 patiënten (50%) met een late R golf in afleiding aVR, 36 patiënten (21%) hadden laag voltage in de extremitetafleidingen en 67 patiënten (39%) hadden een R/S ratio < 1 in afleiding V5. Een RV basis-tot-apex lengte ≥ 86 mm werd gevonden in 67 patiënten (39%), terwijl 62 patiënten (36%) een RV diastolisch oppervlakte hadden ≥ 33 cm². Elke combinatie van 2-3 positieve criteria voorspelde een RV basis-tot-apex lengte ≥ 86 mm met een positief voorspellende waarde (PPV) van 89% en een negatief voorspellende waarde (NPV) van 88%. Vergelijkbaar werd een RV diastolisch oppervlakte ≥ 33 cm² voorspeld met een PPV van 80% en een NPV van 88%.

In **Hoofdstuk 19** werd het effect van CRT in patiënten met NYHA klasse IV hartfalen onderzocht. Een totaal van 61 patiënten met NYHA klasse IV hartfalen werden geëvalueerd voor CRT implantatie en na 6 maanden follow-up voor klinische veranderingen volgens de Clinical Composite Score (CCS) en veranderingen in LV volumes en functie. Tevens werd overleving gedurende long-term follow-up geëvalueerd. Na 6 maanden follow-up waren 9 (15%) patiënten overleden en waren 2 (3%) patiënten opgenomen voor gedecompenseerd hartfalen. De overige 39 (64%) patiënten verbeterden volgens de CCS. Afname in zowel LVESV (van 167 ± 88 ml tot 147 ± 93 ml, $p = 0.009$) en LVEDV (van 211 ± 100 ml tot 199 ± 113 ml, $p = 0.135$) werd geobserveerd, alsmede een significante toename in LVEF (van $22 \pm 8\%$ tot $28 \pm 9\%$, $p < 0.001$). Gedurende 30 ± 26 maanden overleden 36 (59%) patiënten, waarvan 27 (75%) als gevolg van hartfalen. De 1- en 2-jaars sterfte bedroeg 25% en 38%. Derhalve werd geconcludeerd dat hoewel CRT een reductie geeft in LV volumes en een verbetering

in hartfunctie in patiënten met NYHA klasse IV hartfalen, de mortaliteit hoog blijft in deze groep.

In **Hoofdstuk 20** werd het effect van CRT op cerebrale doorbloeding geëvalueerd. LV systolische functie en cerebrale doorbloeding werden bepaald in 35 patiënten met hartfalen, voor en 6 maanden na CRT. Tevens werden 15 patiënten met hartfalen, die niet in aanmerking kwamen voor CRT toegevoegd als controlegroep. Piek-systolische snelheid (PSV), eind-diastolische snelheid (EDV), gemiddelde snelheid en pulsatiliteit index ($PI = [PSV-EDV] / \text{gemiddelde snelheid}$) werden verkregen met behulp van transcraniële Doppler. Na 6 maanden follow-up was PSV significant gestegen van 83 ± 20 cm/s tot 100 ± 20 cm/s ($p = 0.001$), EDV van 29 ± 7 cm/s tot 37 ± 8 cm/s ($p < 0.001$) en gemiddelde snelheid van 47 ± 10 cm/s tot 58 ± 11 cm/s ($p < 0.001$), alleen in responders op CRT (reductie in LVESV $\geq 15\%$). In non-responders en controlepatiënten werden echter geen verbeteringen geobserveerd. Derhalve resulteert CRT in een toename in cerebrale doorbloeding en dat deze toename gerelateerd is aan een verbetering in LV systolische functie.

In **Hoofdstuk 21** werd verondersteld dat de acute respons in baroreflex sensitiviteit (BRS) na CRT een voorspellende waarde heeft voor mid-term respons. Een dag na CRT implantatie in 33 patiënten werd niet-invasieve BRS en hartslag variabiliteit (HRV) gemeten in 2 situaties: CRT aan en CRT uit (aan/uit volgorde gerandomiseerd). CRT responders werden gedefinieerd als patiënten met een afname in LVESV $\geq 15\%$ na 6 maanden follow-up. In responders op CRT nam BRS toe met 30% ($p = 0.03$), in tegenstelling tot de gemiddelde verandering van -2% in non-responders. CRT verbeterde ook HRV met 30% in responders ($p = 0.02$), maar er was geen verschil met de verandering (8%) in non-responders. Receiver-operating characteristic (ROC) curve analyse toonde aan dat het percentage BRS toename een voorspellende waarde had voor respons op CRT (oppervlakte onder de curve 0.69). Deze bevindingen suggereren dat het autonome zenuwstelsel actief betrokken is in cardiale veranderingen na CRT.

Hoofdstuk 22 onderzocht of afname in LV volumes beïnvloed wordt door onderbreking van CRT, en of long-term continue pacing noodzakelijk is in patiënten met een significante afname in LV volumes. Een totaal van 135 CRT patiënten met significante afname van LV volumes werd geselecteerd. Tijdens onderbreking van CRT werd een acute verslechtering van LV functie, MR en LV synchronie gezien in responders. In 100 non-responders (zonder significante afname in LV volumes) werden geen echografische veranderingen waargenomen tijdens onderbreking van CRT. Ondanks significante afname van LV volumes resulteerde onderbreking van CRT in verslechtering van LV functie en LV synchronie en derhalve is long-term continue pacing noodzakelijk om het gunstige effect van CRT te waarborgen.

DEEL IV

In het vierde en laatste deel van het proefschrift worden de mogelijke nieuwe toepassingen en opkomende indicaties voor CRT besproken.

In **Hoofdstuk 23** werd een overzicht gegeven van het gebruik van CRT buiten de huidige richtlijnen en de mogelijke nieuwe toepassingen van CRT. Verder werd een samenvatting gegeven van strategieën om de uitkomsten in de huidige patiëntenpopulatie te optimaliseren met behulp van cardiale imaging.

Hoofdstuk 24 bestudeerde de mogelijk gunstige effecten van CRT in patiënten met een smal QRS complex. Een totaal van 123 patiënten met een smal QRS complex (<120 ms) werden geïncludeerd in 2 centra. Verschillende typen van dissynchronie werden geëvalueerd: LV vullingratio (LVFT/RR), LV pre ejectie tijd (LPEI), interventriculaire mechanische dissynchronie (IVMD), tegenoverliggende wand vertraging (OWD) en anteroseptal posterieure wand vertraging met speckle-tracking (ASPWD). Dissynchronie werd frequent geobserveerd in patiënten met een smal QRS complex. Significante dissynchronie in de vorm van LVFT/RR, LPEI en IVMD was echter $<20\%$. Significante intraventriculaire dissynchronie werd vaker geobserveerd. Met ROC curve analyse bleken zowel OWD als ASPWD waardevol in het voorspellen van respons op CRT in patiënten met een smal QRS, met een cut-off van 75 ms en 107 ms, respectievelijk.

In **Hoofdstuk 25** werden 41 patiënten die waren geïncludeerd in een “smal” QRS substudie van de eerder genoemde PROSPECT trial geanalyseerd. Deze patiënten hadden een QRS complex <130 ms, maar gedocumenteerd bewijs van mechanische dissynchronie volgens 1 van 7 vooraf bepaalde echocardiografische methoden. Na 6 maanden CRT toonden 26 (63.4%) patiënten verbetering volgens de CCS, 4 (9.8%) waren onveranderd en 11 (26.8%) waren verslechterd. De 6-minuten loopafstand nam toe van 334 ± 118 m tot 382 ± 128 m, ($p = 0.003$) en kwaliteit van leven score verbeterde van 44.2 ± 19.7 tot 26.8 ± 20.2 ($p < 0.0001$). Tevens was er een significante afname in LV eind-systolische diameter (van 59 ± 9 mm tot 55 ± 12 mm, $p = 0.002$) en in LV eind-diastolische diameter (van 67 ± 9 mm tot 63 ± 11 mm, $p = 0.007$). Deze resultaten van een zeer grote trial suggereren dat CRT een mogelijk gunstig effect heeft in patiënten met hartfalen en een smal QRS complex, maar met echocardiografisch bewezen dissynchronie.

Hoofdstuk 26 evalueerde CRT als een therapeutische optie in patiënten met hartfalen met functionele MR en een hoog operatierisico, en onderzocht het effect van verbetering in MR na 6 maanden CRT op long-term prognose. Een totaal van 98 patiënten met matig tot ernstige functionele MR en een hoog operatie risico ondergingen CRT volgens de huidige richtlijnen. Dertien (13%) patiënten overleden voor de 6 maanden follow-up. In de overgebleven 85 patiënten werd een significante reductie in MR geobserveerd in alle geëvalueerde parameters. Er waren 42 (49%) patiënten die ≥ 1 graad MR verbeterden en deze werden beschouwd als MR improvers. Overleving was beter in MR improvers vergeleken met MR non-improvers,

log rank $p < 0.001$. Tevens was MR verbetering een onafhankelijke voorspeller voor overleving gedurende long-term follow-up (HR 0.35, $p = 0.043$).

CONCLUSIES

In de laatste 10 jaar is CRT uitgegroeid tot een zeer succesvolle behandeling in geselecteerde patiënten met hartfalen. Bewijs van grote klinische trials hebben onweerlegbaar bewijs geleverd voor het effect van CRT op morbiditeit en mortaliteit naast optimaal medicamenteuze behandeling. Deze effecten zijn onder andere verbetering in LV systolische functie, verbeterde inspanningstolerantie en verbeterde kwaliteit van leven. De uitkomsten van deze trials hebben ervoor gezorgd dat CRT sinds vele jaren een klasse I behandel indicatie is voor patiënten met hartfalen NYHA klasse III-IV, met een LVEF $\leq 35\%$ en een QRS complex duur ≥ 120 ms.

Desalniettemin toont ca. 30% van de patiënten geen klinische verbetering en is het duidelijk geworden dat vele factoren de uitkomst na CRT kunnen beïnvloeden. Verschillende patiëntkarakteristieken hebben een sterke invloed op zowel respons na maanden follow-up als prognose gedurende long-term follow-up. Meest belangrijke hiervan zijn geslacht, boezemfibrilleren, nierfunctie en significante LV dissynchronie. Verder is de positie van de LV pacemakerdraad en de relatie hiervan tot het segment met de laatste mechanische activatie en mogelijk littekenweefsel van invloed, met name in patiënten met ischemische etiologie van hartfalen. Integratie van patiëntkarakteristieken, LV pacemakerdraad met informatie over LV dissynchronie en littekenweefsel kan waardevol zijn in patiëntselectie en uitkomst na CRT.

Naargelang de grote trials verder gingen kwam er meer bewijs voor het mogelijk gunstige effect van CRT in andere patiëntenpopulaties. Als gevolg hiervan is CRT sinds 2010 ook een klasse I indicatie in patiënten met milder hartfalen (NYHA klasse II) met een LVEF $\leq 35\%$ en een QRS complex duur ≥ 150 ms. Het is niet ondenkbaar dat CRT wordt uitgebreid naar andere patiëntengroepen in de komende jaren. Dit zijn bijvoorbeeld asymptomatische patiënten (NYHA klasse I), patiënten met een smal QRS complex (< 120 ms), of patiënten met hartfalen maar een behouden LVEF ($\geq 45\%$). Er worden op dit moment nog vele klinische trials verricht, en de toekomst van CRT kan op dit moment niet voorspeld worden. Behalve de eerder genoemde gunstige effecten lijkt CRT ook andere klinische beelden bij patiënten met systolisch hartfalen te kunnen verbeteren. De door CRT geïnduceerde toegenomen LV systolische functie verbetert cerebrale doorbloeding (welke vaak is verlaagd in patiënten met hartfalen). Naast een verbetering in cerebrale doorbloeding stabiliseert een CRT gerelateerde verbetering in LV systolische functie ook de nierfunctie, welke vaak verminderd is in patiënten met hartfalen. Tenslotte hebben patiënten met ernstige functionele MR en een hoog operatierisico ook profijt van CRT. In deze patiënten zorgt CRT voor een afname van MR, welke weer resulteert in verbeterde prognose. Wellicht zal CRT in de toekomst worden toegepast als een effectieve behandeloptie in deze patiëntengroepen.