



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Carotid imaging in cardiovascular risk assessment

Ray, A.

Citation

Ray, A. (2018, May 15). *Carotid imaging in cardiovascular risk assessment*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/62030>

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/1887/62030>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:
<http://hdl.handle.net/1887/62030>

Author: Ray, A.

Title: Carotid imaging in cardiovascular risk assessment

Issue Date: 2018-05-15

CHAPTER

Nederlandse samenvatting

10

Beeldvormend onderzoek van de arteria carotis heeft in de afgelopen decades een cruciale en blijvende rol gespeeld in klinisch cardiovasculair wetenschappelijk onderzoek. Echografische parameters zijn een valide intermediair eindpunt gebleken voor cardiovasculaire gebeurtenissen. Hierdoor is het mogelijk geworden om klinische studies te verrichten in kleinere patiëntenpopulaties en met kortere vervolgtijden. Hierdoor is het mogelijk geweest om meer efficiënt farmacotherapeutische interventies te evalueren en ontwikkelen. In dit proefschrift heeft de nadruk gelegen op twee alternatieve manieren om beeldvormende technieken van de arteria carotis in te zetten, namelijk: 1) voor het bepalen van het cardiovasculaire risicoprofiel van individuele patiënten en 2) voor het faciliteren van pathofysiologische studies naar het atherosclerotische proces in vivo. Hierbij is gebruik gemaakt van twee verschillende beeldvormende modaliteiten: hoog-resolutie echografie voor plaque-detectie en kwantificering van de intima-media dikte alsmede MRI bepalingen van vaatwanddikte en het totale vaatwandoppervlak. Met name de echografische methodiek verkeert momenteel in een fase van ontwikkeling waarbij het denkbaar wordt om deze toe te passen in de klinisch praktijk. In dit proefschrift worden kritieke aspecten geadresseerd die voor een dergelijke transitie van onderzoek naar kliniek van belang zijn. MRI technieken om de arteria carotis te karakteriseren zijn relatief nieuw. De potentiële toegevoegde waarde hiervan voor pathofysiologische studies is nog niet geheel opgehelderd. Dit proefschrift bevat enkele initiële aanbevelingen over het gebruik van carotis-MRI in de kliniek. Tot slot wordt in dit proefschrift een voorstel gedaan om de combinatie van echografie en MRI in te zetten om een in vivo indruk te krijgen over de dikte van de lamina adventitia van de arteria carotis. Deze nieuwe parameter zou verder onderzoek naar de rol van deze vaatstructuur in het atherosclerotische proces kunnen faciliteren.

Hoofdstuk een bevat een algemene introductie van de twee beeldvormende technieken. Een aantal belangrijke epidemiologische en technische aspecten is hierin uiteen gezet.

Hoofdstuk twee beschrijft de resultaten van een studie naar de praktische toepasbaarheid van de echografische techniek door klinici in de spreekkamer. In de studie zijn 112 patiënten van de vasculaire polikliniek geïncludeerd. Twee internisten hebben na een beknopte training de echografie uitgevoerd tijdens reguliere poliklinische consulten. De resultaten zijn vergeleken met bevindingen van een ervaren vasculair echografist in een gespecialiseerd vaatlaboratorium.

De laatstgenoemde meting is gebruikt als goudstandaard. Uit de studie kwam allereerst naar voren dat het praktisch gezien mogelijk is om de echografie te incorporeren in de poliklinische routine. Gemiddeld kostte het de internisten 7.3 minuten om de volledige scan uit te voeren. Met deze meting waren de internisten goed in staat om vast te stellen of er een atherosclerotische plaque aanwezig was. Het accuraat schatten van de dikte van de intima-media echter bleek niet mogelijk. Op basis van deze bevindingen kan worden voorgesteld dat internisten bij geselecteerde patiënten met behulp van echografie in de spreekkamer plaque detectie kunnen uitvoeren. Het kwantificeren van de intima-media dikte zou moeten plaatsvinden in een gespecialiseerd vaatlaboratorium met behulp van specifieke apparatuur. In de huidige richtlijnen voor cardiovasculair risico reductie wordt geadviseerd om een inventarisatie te doen van subklinische atherosclerose. Hiervoor worden parameters als enkel-arm index, coronair calcificatie score met behulp van computer tomografie, pulse wave analyse met tonometrie of carotis-echografie aanbevolen. De afgelopen jaren maken klinici in toenemende mate gebruik van (hand-held) echografie voor andere indicaties. Deze ontwikkeling kan het navolgen van deze richtlijnen vergemakkelijken. De resultaten beschreven in hoofdstuk twee suggereren namelijk dat internisten in staat zijn zelf te screenen voor aanwezigheid van atherosclerotische plaques in de arteria carotis. Als bij individuele patiënten atherosclerotische veranderingen zichtbaar zijn kan worden overwogen de risico verlagende strategie te intensiveren. Hierbij moet de kanttekening worden gemaakt dat er geen goede gegevens zijn die bewijzen dat het incorporeren van beeldvorming in de klinische inventarisatie leidt tot minder cardiovasculaire ziekte op de lange termijn. Het is van belang om dit duidelijk met patiënten te bespreken zodat er een weloverwogen gedeelde beslissing kan worden genomen over het verdere preventieve beleid.

In hoofdstuk drie wordt de vraag over het incorporeren van echografisch onderzoek in de klinische besluitvorming verder geëxploreerd. De meettechniek is momenteel in Nederland niet breed beschikbaar voor eerstelijns zorgverleners. In het Nederlandse zorgsysteem is veel van de preventieve cardiovasculaire zorg ondergebracht in de eerste lijn. Als patiënten worden verwezen naar de tweede of derde lijn voor cardiovasculaire ziekte-preventie kan worden aangenomen dat er een additioneel probleem speelt waardoor het risico a priori verhoogd is. De toegevoegde waarde van carotis-echografie bij patiënten met een hoog

risico op andere gronden is discutabel omdat deze reeds een indicatie hebben voor een intensief beleid omtrent risico-reductie. Het al dan niet vaststellen van subklinische atherosclerose heeft derhalve minder gevolgen voor de uiteindelijke behandeling. De in hoofdstuk 3 beschreven studie is gericht geweest op het inventariseren van de aanwezigheid van atherosclerotische veranderingen in de arteria carotis in specifiek deze verwezen patiëntenpopulatie. Intima-media dikte en de aanwezigheid van atherosclerotische plaque is in 112 patiënten bepaald en vervolgens gerelateerd aan traditionele cardiovasculaire risicofactoren en berekende risico-scores. Zoals verwacht waren de afwijkende bevindingen bij echografie geassocieerd met risicoscores. Echter de prevalentie van subklinische atherosclerose in de arteria carotis was ook opvallend hoog in de subpopulatie met een lage berekende risicoscore. Het toevoegen van de aanwezigheid van plaque in de carotiden in de klinische besluitvorming zou hebben geleid tot reclassificering van 22% van de patiënten in een hogere risico-categorie. Dit percentage zou oplopen naar 36% als ook een verdikte intima-media werd meegewogen. Deze resultaten suggereren dat carotis echografie wellicht helpt in het identificeren van patiënten die atherosclerose ontwikkelen ondanks een gunstig traditioneel risico-profiel. In combinatie met de in hoofdstuk twee beschreven resultaten is het derhalve denkbaar dat met name plaque detectie potentieel geschikt is om te implementeren in de routine klinische praktijk van een vasculaire polikliniek, alwaar de techniek veelal relatief makkelijk voor handen is. De studie toont aan dat hierdoor patiënten zullen worden geïdentificeerd met een lage berekende risicoscore en desondanks subklinische atherosclerose. Voor deze patiënten zal het een gedeelde beslissing worden met hun zorgverlener of dit zou moeten leiden meer onderzoek naar minder traditionele risicofactoren en/of meer intensieve preventieve maatregelen.

De bovengenoemde overwegingen zijn gebaseerd op vele jaren intensief en grootschalig onderzoek naar de potentiële voorspellende waarde van echografie voor cardiovasculaire ziekte. De rol van andere beeldvormende modaliteiten zoals carotis-MRI in klinische besluitvorming is minder uitvoerig onderzocht. De techniek levert een circumferentieel beeld op van de arteria carotis en is derhalve mogelijk meer geschikt voor het kwantificeren van een asymmetrisch proces als atherosclerose dan echografie. Door middel van digitale reconstructie is het tevens mogelijk om niet alleen de dikte maar ook het totale volume van de vaatwand te kwantificeren. Tot slot is een hoge reproduceerbaarheid van de

techniek aangetoond. Echter een belangrijke kanttekening voor de interpretatie van de uitkomsten is dat MRI niet dezelfde vaatstructuren meet als echografie. De wanddikte die gevonden wordt met MRI scans bevat niet alleen het intima-media complex maar waarschijnlijk ook de lamina adventitia. Het is derhalve niet mogelijk om de epidemiologische data van echografische studies direct te extrapoleren naar deze MRI parameters. Dit wordt geïllustreerd in hoofdstuk vier. Hier wordt een studie beschreven waarbij echografische bevindingen zijn vergeleken met MRI parameters in eenzelfde segment van de arteria carotis. Hoewel een goede correlatie wordt gezien tussen de twee verschillende modaliteiten wordt aangetoond dat de vaatwanddikte met MRI systematisch hoger is dan met echografie. Dit verschil kan worden verklaard door inclusie van de lamina adventitia met MRI scans naast de intima-media dikte waartoe echografie zich beperkt. Het is nog niet geheel opgehelderd wat de rol van deze buitenste vaatstructuur, waarin de vasa vasorum zich bevinden, is in de pathofysiologie van atherosclerose. De dichtheid van de vasa vasorum neemt toe met progressieve atherosclerose. Ook in de studie beschreven in hoofdstuk vier viel op dat het verschil tussen de MRI meting en de echografische meting meer uitgesproken was in de verdikte slagaders. Er wordt momenteel veel onderzoek gedaan naar de vraag of verbreding van de lamina adventitia deel is van het pathologische proces of een compensatoire fysiologische reactie.

In hoofdstuk vijf wordt een voorstel gedaan om de combinatie van carotis MRI en echografie in te zetten om adventitia-dikte te kunnen schatten door de van de totale vaatwanddikte (MRI) de intima-media dikte (echografie) af te trekken. Hoewel deze nieuwe techniek vooralsnog niet gevalideerd is zou het een stap kunnen zijn richting het faciliteren van in vivo studies naar vasa vasorum angiogenese. De afgelopen jaren komen er steeds meer data die suggereren dat het met alleen hoog resolutie echografie ook mogelijk is om de lamina adventitia te visualiseren en betrouwbaar te kwantificeren. Er is echter nog geen consensus over de optimale methodiek om adventitia-metingen te verrichten. De resultaten die in hoofdstuk vijf zijn beschreven suggereren dat de gecombineerde MRI-echografie benadering het verder exploreren waard is.

In hoofdstuk zeven wordt aandacht besteed aan mogelijke verschillen in referentiewaarden voor intima-media dikte in verschillende ethnische groepen. De overgrote meerderheid van de belangrijke populatie-studies is verricht in West-Europa en de Verenigde Staten. Meta-analyse van deze gegevens heeft

aangetoond dat intima-media dikte toeneemt met de leeftijd en door de aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren. De huidige consensus is dat het cardiovasculaire risico van patiënten significant toeneemt als de dikte 0.9mm overschrijdt. In veel richtlijnen wordt aanbevolen om bij deze grenswaarde te overwegen of het preventieve beleid geïntensiveerd zou moeten worden. Het gros van de patiënten in de studies waarop dit gebaseerd is waren van caucasische afkomst. Patiënten van Hindustaans Surinaamse afkomst hebben een predispositie voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten, deels omdat ze op jongere leeftijd het metabole syndroom ontwikkelen. In de studie die in hoofdstuk zeven is beschreven is gekeken naar groep Hindustaans-Surinaamse patiënten met diabetes mellitus en hiermee een verondersteld hoog cardiovasculair risico. Deze groep is vergeleken met caucasische diabetes patiënten met vergelijkbare leeftijd en geslacht. Het risicoprofiel bij de Hindustaanse patiënten bleek inderdaad ongunstig met slechtere glucoseregulatie, langer bestaande diabetes, meer microvasculaire complicaties en ernstigere dyslipidemie. Desondanks werd in de Hindustaanse groep een significant lager waarde van intima-media dikte vastgesteld. Hoewel in deze studie niet is gekeken hoe het ziektebeloop in de verschillende groepen is geweest zou deze opvallende observatie een eerste suggestie kunnen zijn dat de drempelwaarde van intima-media dikte voor verhoogd cardiovasculair risico in deze ethnische groep wellicht lager zou kunnen liggen.

In hoofdstuk acht wordt een samenvatting van de literatuur gepresenteerd met aanbevelingen voor het gebruik van carotis echografie in de klinische praktijk.

Concluderend ondersteunen de data in dit proefschrift het gebruik van atherosclerotische plaque detectie door te laten zien dat klinici deze metingen op een betrouwbare manier zelf kunnen doen in de spreekkamer en dat het mogelijk is dit te incorporeren in een dagelijkse poliklinische routine. Tevens wordt vastgesteld dat er een hoge prevalentie van subklinische atherosclerose van de arteria carotis is bij patiënten van een vasculaire polikliniek, ook in de groep met een lage berekende risico-score. Schattingen van intima-media dikte door klinici in de spreekkamer zijn te onbetrouwbaar, hiervoor wordt verwijzing naar een gespecialiseerd vaatlaboratorium geadviseerd. De uitkomsten van beeldvormende onderzoeken van de arteria carotis dienen voorzichtig en zorgvuldig te worden geïnterpreteerd. Hierbij moeten alle risicofactoren inclusief ethnische afkomst worden meegewogen. De bekende associaties

van echografisch bepaalde intima-media dikte met verhoogd cardiovasculair risico kunnen niet direct worden geëxtrapoleerd naar afwijkende bevindingen bij MRI onderzoek. De twee beeldvormingstechnieken meten verschillende vaatwandstructuren. Van dit verschil kan mogelijk gebruik worden gemaakt door de twee modaliteiten te combineren om een indruk te krijgen van de lamina adventitia. Verdere ontwikkeling en validering van de methodiek beschreven in dit proefschrift zou toekomstige studies naar de rol van vasa vasorum angiogenese in vivo mogelijk kunnen maken.

