

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/38522> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Ewe, See Hooi

**Title:** Aortic valve disease : novel imaging insights from diagnosis to therapy

**Issue Date:** 2016-03-10

## Samenvatting en conclusies



## SAMENVATTING EN CONCLUSIES

De algemene inleiding tot dit proefschrift (**Hoofdstuk 1**) beschrijft de epidemiologie en impact van aortaklep lijden in de Westerse wereld. Verder in deze thesis geven we de actuele en toekomstige rol van geavanceerde cardiale beeldvorming weer, waaronder de rol van 3D-echocardiografie en speckle tracking strain beeldvorming bij de diagnose en het management van patiënten met aortaklep lekkage. Bovendien worden klinische toepassingen van multimodaliteit beeldvorming bij transcatheter aortaklep implantatie (TAVI) ter behandeling van ernstige aortaklep stenose toegelicht: van pre-procedurele patiënt evaluatie tot het begrijpen van complicaties na TAVI zoals para-valvulaire lekkage, alsook de evaluatie en monitoring van patiënten na TAVI interventie.

### DEEL I: NIEUWE BEELDFORMINGSTECHNIKEN BIJ BEPALING VAN AORTAKLEP LEKKAGE – INCREMENTELE ROL BIJ DIAGNOSE

Het eerste deel van dit proefschrift evalueert de rol van 3D-echocardiografie versus conventionele 2D-echocardiografische technieken ter kwantificatie van aortaklep lekkage, gebruik makend van 3D *3-directional velocity encoded* magnetische resonantie imaging (MRI) als referentie methode. Deze techniek werd voorgesteld als een accurate methode om transvalvulaire flow te bepalen, na correctie van beweging doorheen het scanvlak. Excellente overeenkomst tussen het regurgiterend volume bekomen op basis van 3D-echocardiografie en MRI werd aangetoond, beter dan 2D-echocardiografie versus MRI. Wanneer deze twee echocardiografische modaliteiten worden toegepast bij de evaluatie van excentrisch verlopende jets, werd een significant betere correlatie tussen 3D-echocardiografie en MRI aangetoond ( $r=0.95$ ), terwijl de correlatie tussen 2D-echocardiografie en MRI zwak bleek ( $r=0.66$ ). Daarom besloten we dat kwantificatie van aortaklep lekkage op basis van 3D-echocardiografie superieur

is versus 2D-echocardiografie, meer bijzonder bij patiënten met excentrische jets (**Hoofdstuk 2**). Deze observaties zijn gerelateerd aan het feit dat 3D-echocardiografie het voordeel biedt van een ongelimiteerde vlak oriëntatie, wat toelaat om planimetrie te doen van de exacte vorm en grootte van het ware cross-sectionele vlak van de lekkage oppervlakte, zonder geometrische of flow gebaseerde assumpties, noch multi-pele berekeningsstappen.

**Hoofdstuk 3** beschrijft het nut van myocardiale strain beeldvorming op basis van 2D speckle tracking echocardiografie bij patiënten met chronische aortaklep lekkage en initieel bewaarde kamerfunctie. Bovendien werd de predictieve waarde van myocardiale strain voor toekomstige noodzaak aan aortaklep heelkunde geëvalueerd. In deze studie werd de waarde van globale longitudinale strain (GLS), circumferentiële strain en radiale strain berekend bij elke patiënt. Ondanks bewaarde linker kamer ejectie fractie (LVEF), bleek multi-directionele strain gedaald in patiënten met chronische aortaklep lekkage. De linker kamer past zich vroeg in het ziekteverloop aan door normalisatie van de wand stress en het toelaten van normale vullingsdrukken ondanks een substantiële toename in linker kamer volume overbelasting. Daarom is de LVEF normaal behouden tijdens de gecompenseerde fase en blijven vele patiënten asymptomatisch gedurende multi-pele jaren. Na verloop van tijd zullen de progressieve linker kamer dilatatie en de verhoging van de linker kamer drukken uitmonden in een toename van de wand stress, wat het keerpunt vormt in het ontstaan van linker kamer performantie. Nieuwe parameters zoals myocardiale strain zijn veel gevoeliger dan LVEF om subtiele wijzigingen in linker kamer performantie te detecteren. In hetzelfde hoofdstuk, bij asymptomatische patiënten die conservatief werden opgevolgd, bood GLS een significante meerwaarde bovenop klinische en gevestigde echocardiografische predictoren van slechte uitkomst (waaronder linker kamer volume en parameters omtrent ernst van de aortaklep lekkage) om te voorspellen wie een risico heeft tot nood aan aortaklep heelkunde. Daarom zou GLS kunnen fungeren als een potentieel screening middel bij klinische risico stratificatie

van asymptomatische patiënten met chronische aortaklep lekkage en bewaarde linker kamer functie. In geval van meer gedaalde GLS, zou een meer agressieve opvolging en vroegtijdige interventie kunnen worden overwogen.

## DEEL II: ROL VAN MULTI-MODALITEIT BEELDVORMING IN TRANSCATHETER AORTAKLEP IMPLANTATIE – VAN SCREENING TOT UITKOMST

Bij het tweede deel van dit proefschrift ligt de focus op klinische toepassingen van multimodaliteit beeldvorming bij TAVI bij behandeling van ernstige aortaklep stenose. Ten eerste en meest belangrijk, is directe visualisatie tijdens de TAVI interventie onmogelijk in tegenstelling tot conventionele heelkundige aortaklep vervanging. Hierdoor wordt beeldvorming voor een procedure dwingend, om adequate maatkeuze van de aortaklep prothese te faciliteren. Bovendien moet de best mogelijke route om de klep te bereiken zorgvuldig worden in kaart gebracht; trans-femoraal, trans-apicaal, trans-aortisch of via de arteria subclavia. Multi-detector computerized tomografie (MDCT) biedt superieure spatiale resolutie en de mogelijkheid tot 3D datasets en laat ongelimiteerde vlak reconstructies toe. Daarom is deze modaliteit uiterst geschikt bij de pre-procedurele uitwerking van patiënten die overwogen worden voor een TAVI ingreep.

**Hoofdstuk 4** vat de evoluerende rol samen van MDCT voor patiënten selectie en strategie planning bij transcatheter klep interventie. Hoewel transcatheter technologie en diens delivery en klep systemen verbeterd zij over de jaren en recente gerandomiseerde studies bemoedigende resultaten voorgelegd hebben bij TAVI, blijft er nog steeds een hoog vroegtijdig risico op overlijden en complicaties zoals beroerte, geleidingsblok, coronaire beschadiging en para-valvulaire lekkage na interventie. Sommige van deze aandachtsgebieden kunnen geminimaliseerd worden door zorgvuldige patiënten selectie, klepmaat keuze en planning van de interventie. Daarom wordt de klinische toepas-

sing van multimodaliteit beeldvorming naar voor geschoven in het pre-TAVI evaluatie algoritme (in **Hoofdstuk 5**), waarbij de belangrijkste factoren die dienen te worden overwogen voor een interventie worden aangestipt.

Ondanks de gecombineerde inspanning van leercurve, evoluties in device technologie en beter begrip van aortawortel anatomie, blijft aortaklep regurgitatie na TAVI een frequent probleem. Accurate bepaling van aortaklep lekkage na TAVI is klinisch uiterst relevant aangezien matige tot ernstige aortaklep lekkage geassocieerd is aan een slechte klinische uitkomst. In deze optiek zijn supra-aortische angiografie en slokdarm echocardiografie (voornamelijk 3D-echocardiografie) de technieken die preferentieel aangewend worden bij het vaststellen en de evaluatie van het mechanisme van aortaklep lekkage, onmiddellijk na de ontplooiing van de aortaklep prothese bij TAVI (**Hoofdstuk 6**). Deze bepaling is cruciaal om te beslissen of additionele manoeuvres zoals re-ballooning of klep-in-klep nodig zijn om de graad van aortaklep lekkage te reduceren.

Ernstige aortaklep calcificatie is geassocieerd aan para-valvulaire aortaklep lekkage na TAVI omdat omvangrijke calcificaties complete annulaire sealing door de ontplooiende prothese kunnen tegenwerken, waarbij openingen ontstaan die aanleiding kunnen geven tot lekkage jets. **Hoofdstuk 7** onderstreepte dat zowel de hoeveelheid als de locatie van aortaklep calcificaties (die kunnen in het licht worden gesteld door pre-procedurele MDCT) belangrijke determinanten zijn van para-valvulaire lekkage na TAVI. Meer in het bijzonder konden de hoeveelheid calcium ter hoogte van de klep commissuren alsook de aortawand het ontstaan van para-valvulaire klep lekkage voorspellen, terwijl de calcium hoeveelheid ter hoogte van het klepblad lichaam of tip niet voorspellend bleek. De meest plausibele verklaring voor dit fenomeen is dat wanneer er een significante hoeveelheid calcium aanwezig is ter hoogte van de omtrek van de natieve klep, dit een barrière kan vormen om perfecte appositie tussen de nieuwe klep prothese en de aortawand te verzekeren, uitmondend in para-valvulaire lekkage op deze locaties.

Hoewel vele studies slechte klinische uitkomst gedocumenteerd hebben in geval van significante aortaklep lekkage onmiddellijk na TAVI, zijn data omtrent de evolutie van aortaklep lekkage na TAVI schaars. In **Hoofdstuk 8** documenteerden we dat significante aortaklep lekkage ( $\geq$  graad 2) bleek te verbeteren over verloop van tijd, voornamelijk gedurende de eerste 6 maanden. Een interessante bevinding was dat significante para-valvulaire lekkage ( $\geq$  graad 2) eenzelfde verloop kende met verbetering over tijd, terwijl intra-valvulaire lekkage (aortaklep lekkage binnenin de klepprothese) onveranderd bleef. Belangrijk is dat patiënten dewelke een significante aortaklep lekkage ( $\geq$  graad 2) behielden na 6 maanden, een minder gunstige overleving kenden in vergelijking met lekkage  $<$  graad 2.

Patiënt-prothese mismatch (PPM) ontstaat wanneer de effectieve klep openingsoppervlakte van een normaal functionerende prothese te klein is in relatie tot de lichaamsoppervlakte van de receptor. Dit fenomeen is zeker niet weinig frequent na chirurgische aortaklep vervanging, voornamelijk bij patiënten met een grote lichaamsbouw en een kleine aorta annulus. In onze TAVI ervaring bedraagt de incidentie van ten minste matige PPM (effectieve aortaklep openingsoppervlakte  $\leq 0.85$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) 18%, en grotere lichaamsbouw is hiertoe een risico factor (**Hoofdstuk 9**). Tevens is, net zoals bij de ervaring na heelkundige aortaklep vervanging, PPM geassocieerd aan minder verbetering van de klinische functionele status en minder linker kamer massa regressie, tezamen met persistente verhoogde vullingsdrukken in de linker kamer (gemeten door seriële echocardiografie), vergeleken met patiënten zonder PPM na TAVI.

Tot slot exploreerden we in **Hoofdstuk 10** of patiënten met een gedaalde versus bewaarde LVEF dezelfde voordelen ondervinden van TAVI interventie. Alhoewel hogere perioperatieve en mid-term mortaliteit geassocieerd is aan patiënten met gedaalde LVEF die chirurgische aortaklep vervanging ondergaan, toonde ons onderzoek aan dat TAVI veilig kon worden uitgevoerd met gelijkaardig procedureel succes bij patiënten met LVEF  $<$  50% versus  $\geq$  50%, zorgvuldige patiënten

selectie en screening in acht nemend. Patiënten met initieel LVEF  $<$  50% toonden zelfs markante linker kamer reverse remodeling en verbetering van LVEF na TAVI.

In het laatste **Hoofdstuk 11** van dit proefschrift, vergeleken we de klinische uitkomst en veranderingen in cardiale performantie op basis van echocardiografische evaluaties bij TAVI patiënten die een trans-femorale dan wel een trans-apicale interventie ondergingen. Niet geheel onverwacht werden meer vasculaire complicaties vastgesteld bij trans-femoraal behandelde patiënten, hoewel de vroegtijdige en mid-term overleving vergelijkbaar bleken. Beide groepen bereikten vergelijkbare verbeteringen van de trans-valvulaire hemodynamica en linker kamer massa regressie. Een interessante vaststelling was dat we bij trans-apicaal behandelde patiënten een significant kortere fluoroscopie tijd noteerden en een lager contrast volume verbruik, in vergelijking met de trans-femoraal behandelde patiëntengroep. Een voor de hand liggende verklaring is dat minder tijd nodig is voor klep implantatie via een trans-apicale route omwille van betere device controle met tevens een kortere afstand tussen de aortaklep en de apicale toegangspots.

## CONCLUSIES

Geavanceerde cardiale beeldvorming modaliteiten spelen een centrale rol bij het diagnostisch proces en het klinische management van patiënten met aortaklep aandoeningen, naast patiënten die een transcatheter aortaklep ingreep ondergaan. In het bijzonder is 3D-echocardiografie een zeer nuttige additionele beeldvormingstechniek dewelke multi-pele voordelen heeft aangetoond ten opzichte van 2D-echocardiografie. Enkele van deze voordelen omvatten meer accurate bepaling van klep lekkage en de mogelijkheid om real-time 3-dimensionele cardiale structuren te visualiseren met ongelimiteerde beeldvorming vlakken, wat cruciaal kan zijn bij begeleiding van transcatheter klep interventies. Daarom zal 3D-echocardiografie deel worden van routine evaluatie bij beoordeling van hartklep

aandoeningen. Myocardiale strain beeldvorming onderging tevens ook ingrijpende ontwikkelingen. Gebruik makend van speckle tracking technologie, is myocardiale strain beeldvorming relatief makkelijk geworden om uit te voeren en meer reproduceerbaar. GLS is thans een gevestigde merker van globale systolische linker kamer functie geworden, dewelke significant gevoeliger en superieur is vergeleken met LVEF en daarenboven duidelijk prognostische waarde heeft in patiënten met kleplijden.

Tot slot biedt geavanceerde multimodaliteit beeldvorming (waaronder een combinatie van echocardiografie, MDCT en MRI) de mogelijk-

heid tot vergaren van superieure anatomische en fysiologische informatie, dewelke een sleutelrol hebben bij de evaluatie van patiënten met ernstige aortaklep stenose die verwezen worden voor een transcatheter klep interventie. Bovendien kunnen post-procedurele resultaten en de impact op klinische uitkomsten eveneens accuraat beoordeeld en gemonitord worden door gebruik te maken van geavanceerde cardiale beeldvorming over verloop van tijd. Hierbij worden inzichten verworven ter begrip van deze relatief nieuwe therapie die als een alternatief kan worden beschouwd voor heelkundige aortaklep vervanging bij hoog risico patiënten.

