



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Improving risk stratification after acute myocardial infarction : focus on emerging applications of echocardiography**

Antoni, M.L.

### **Citation**

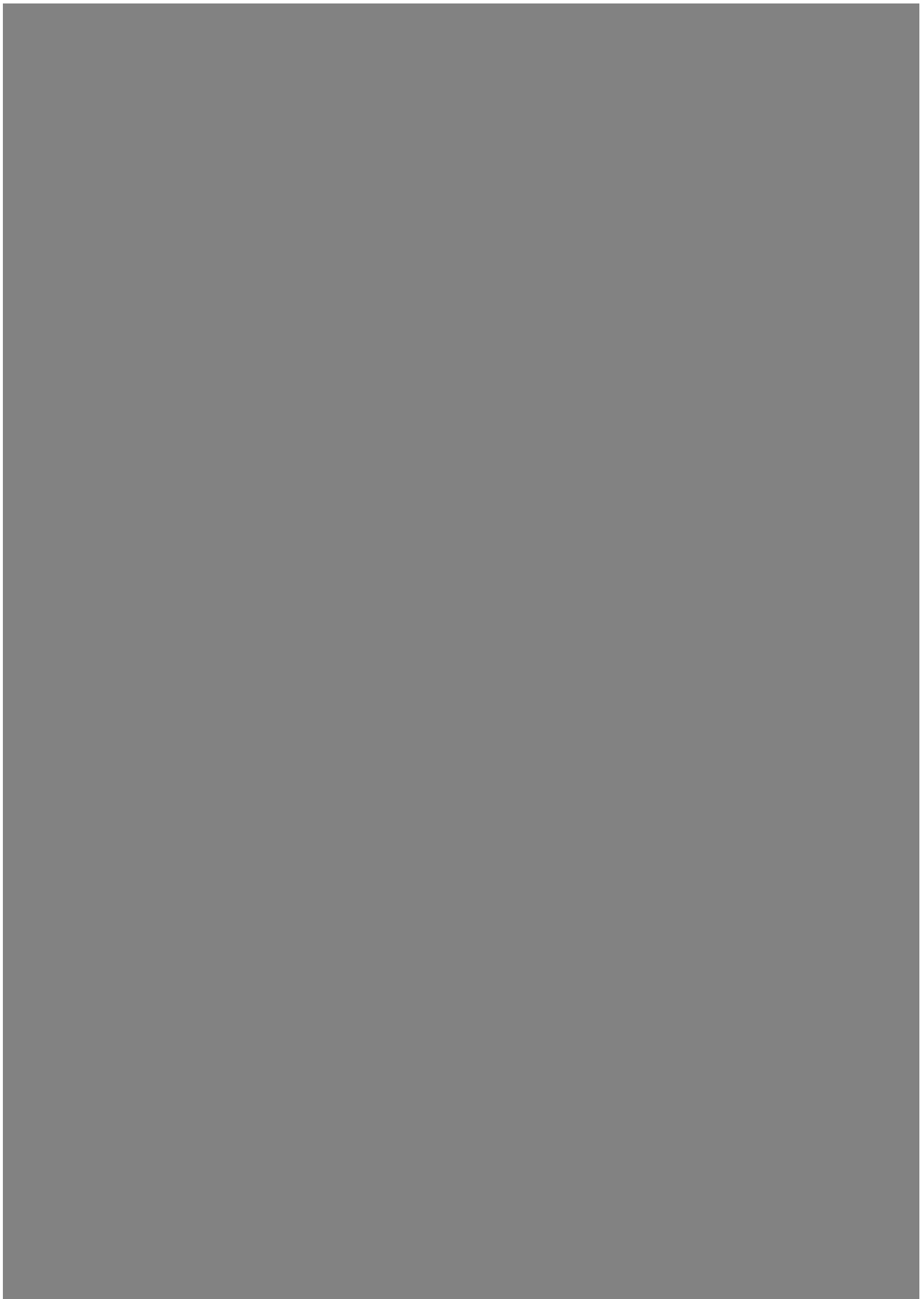
Antoni, M. L. (2012, January 19). *Improving risk stratification after acute myocardial infarction : focus on emerging applications of echocardiography*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18376>

Version: Corrected Publisher's Version

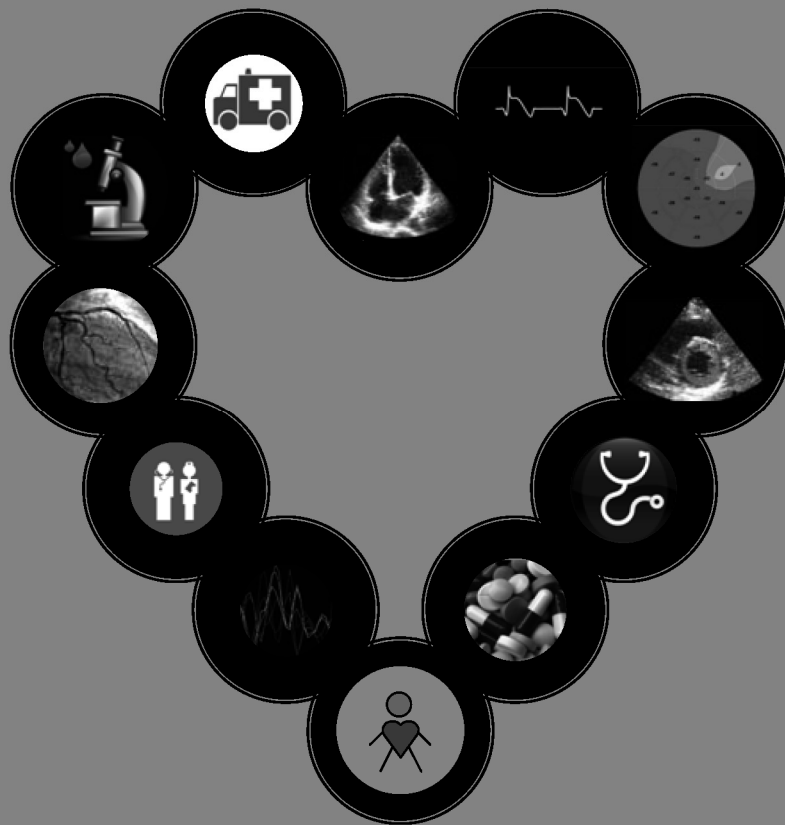
License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/18376>

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



*Samenvatting,  
Conclusies en  
Toekomstperspectief*



## **Samenvatting**

De introductie (**Hoofdstuk 1**) van dit proefschrift geeft een overzicht van de epidemiologie van het ST-segment elevatie myocardinfarct (STEMI) en de huidige focus van de richtlijnen betreffende de behandeling van deze patiënten. In de afgelopen decennia hebben veranderingen in de behandeling en de prognose van STEMI patiënten invloed gehad op de risicostratificatie van deze patiëntengroep en is de focus verschoven naar de evaluatie van de grootte van het infarct. De rol van echocardiografie in de risicostratificatie na STEMI wordt beschreven, waarbij de nadruk ligt op de nieuwe echocardiografische technieken. Het doel van het huidige proefschrift is het evalueren van de klinische kenmerken van deze hedendaagse populatie van STEMI patiënten en het beoordelen van de waarde van echocardiografie voor de verbetering van de risicostratificatie van deze patiënten. Om te beginnen wordt de huidige populatie van STEMI patiënten, die wordt behandeld met primaire percutane coronaire interventie (PCI), beschreven in **Deel I**. Klinische parameters worden onderzocht in relatie tot korte en lange termijn uitkomsten. In **Deel II** wordt de rol van conventionele en nieuwe echocardiografische technieken beschreven en vergeleken met betrekking tot het evalueren van de systolische functie van de linkerventrikel (LV). Het belang van de diastolische functie wordt beschreven in **Deel III**. Tot slot wordt de rol van echocardiografie in patiënten met een chronische ischaemische cardiomyopathie geëvalueerd in **Deel IV**.

## **Deel I            Klinische Risicofactoren**

**Hoofdstuk 2** beschrijft de frequentie en de verdeling van de culprit laesies (infarct veroorzakende atherosclerotische plaques) in de coronairen bij 1533 patiënten in relatie tot de grootte van het infarct. De meerderheid van de laesies bevonden zich in de linker kransslagader (LAD, 45%), gevolgd door de rechter kransslagader (RCA, 38%) en linker circumflexarterie (LCX, 14%). De LAD en LCX laesies resulteerden in hogere piek cardiale enzymen in vergelijking met de RCA laesies. Daarnaast resulteerden proximale LAD en LCX laesies in een significant slechtere LV functie in vergelijking met mid of distaal gelokaliseerde laesies.

Deze studie geeft aan dat plaquescheuren vaker in de proximale LAD en RCA voorkomen en de locatie van de laesies gerelateerd was aan de grootte van het infarct.

Het doel van **Hoofdstuk 3** is om het slagingspercentage van de dotterprocedure en de klinische uitkomst bij patiënten  $\geq 75$  jaar te onderzoeken. In totaal werden 1002 opeenvolgende patiënten onderzocht, waarvan 161 patiënten (16%) 75 jaar of ouder waren. Patiënten in de leeftijdsgroep  $\geq 75$  jaar waren vaker mannen en hadden een lagere prevalentie van risicofactoren voor coronairlijden. Opvallend was dat er aanvankelijk een vergelijkbaar slagingspercentage van de procedures werd waargenomen tussen de jongere en oudere patiënten, hoewel patiënten die  $\geq 75$  jaar waren significant meer tijdsvertragingen opliepen in vergelijking met patiënten  $< 75$  jaar). Uit de resultaten bleek dat in het ziekenhuis de mortaliteit significant hoger was bij oudere patiënten en alleen leeftijd een significante onafhankelijke voorspeller was van de mortaliteit na 90 dagen. Een lage ejectiefractie en diabetes mellitus waren na drie maanden belangrijke voorspellers. Deze studie toont aan dat ondanks de hogere mortaliteit na 90 dagen bij oudere patiënten, overlevende patiënten de mogelijkheid hebben om te profiteren van de behandeling middels agressieve reperfusie, optimale medicatie en regelmatige follow-up.

In **Hoofdstuk 4** wordt de rol van de hartfrequentie bij opname geëvalueerd in de hedendaagse STEMI patiënten. Hartfrequentie staat bekend als een belangrijke voorspeller voor een slechte prognose bij patiënten met coronairlijden. In totaal werden 1492 patiënten geëvalueerd, waarbij de mediane hartfrequentie bij opname 72/min was. Na correctie voor bekende risicofactoren was een hartfrequentie bij opname van  $\geq 72$ /min geassocieerd met een groter infarct, dat geobjectiveerd werd door middel van zowel de piek cardiale enzymen als de linker ventrikel ejectiefractie. Het aantal patiënten dat het gecombineerde eindpunt bereikte (cardiovasculaire mortaliteit, re-infarct en hospitalisatie voor hartfalen) was daarnaast na 30 dagen significant hoger bij patiënten met een hartfrequentie van  $\geq 72$ /min in vergelijking met patiënten met een hartfrequentie  $< 72$ /min. Een hogere hartfrequentie bij opname was bovendien een onafhankelijke voorspeller van een ongunstige uitkomst na 30 dagen. Deze studie toont de prognostische waarde aan van een eenvoudige parameter bij STEMI patiënten die werden behandeld met primaire PCI.

**Hoofdstuk 5** beschrijft de rol van de hartfrequentie bij ontslag uit het ziekenhuis in relatie tot de mortaliteit op de lange termijn. De populatie bestond uit 1453 STEMI patiënten die werden behandeld met een primaire PCI. De hartfrequentie werd gemeten vóór het ontslag uit het ziekenhuis en alle patiënten werden prospectief gevolgd, waarbij de algehele mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit werden geregistreerd. Tijdens de mediane follow-up duur van 40 maanden overleden 83 (6%) patiënten, van wie 52 (4%) overleden aan een cardiovasculaire oorzaak. Na correctie voor parameters die een groter infarct en de aanwezigheid van hartfalen reflecteren, bleef de hartfrequentie bij het ontslag nog steeds een sterke voorspeller van de mortaliteit op de lange termijn. Patiënten met een hartfrequentie van  $\geq 70$ /min hadden een twee maal groter risico op cardiovasculaire mortaliteit na 1 en 4 jaar follow-up in vergelijking met patiënten met een hartfrequentie  $< 70$ /min. Elke toename van de hartfrequentie met 5 slagen bij ontslag bleek daarnaast gerelateerd aan een 29% en 24% verhoogd risico van cardiovasculaire mortaliteit bij 1 en 4 jaar follow-up.

Deze studie toont aan dat bij STEMI patiënten die werden behandeld met primaire PCI en optimale medische behandeling de hartfrequentie bij ontslag een belangrijke voorspeller was van de mortaliteit op de lange termijn, zelfs na correctie voor parameters die een groter infarct en de aanwezigheid van hartfalen reflecteren.

**Hoofdstuk 6** evalueert klinische, angiografische en echocardiografische parameters met als doel een klinisch toepasbare risicoscore te maken voor het voorspellen van cardiovasculaire mortaliteit en hartfalen gedurende de follow-up. Multivariate regressie analyse identificeerde leeftijd  $\geq 70$  jaar, Killip klasse  $\geq 2$ , diabetes mellitus, LAD als culprit vat, drievatslijden, piek troponine T gehalte  $\geq 3.5\mu\text{g/L}$ , LV ejectiefractie  $\leq 40\%$  en een hartfrequentie bij ontslag  $\geq 70$ /min als relevante factoren voor een risicoscore. Het discriminerend vermogen van het model gemeten met de area under the receiver operating characteristic (ROC) curves was goed en de patiënten konden worden verdeeld in categorieën met een laag (1%), gemiddeld (6%) of hoog (24%) risico.

Deze studie toont aan dat acht gemakkelijk te verkrijgen parameters bij opname van STEMI patiënten, behandeld met primaire PCI, nauwkeurig patiënten kunnen stratificeren in categorieën van een laag, middelhoog en hoog risico.

## Deel II                    Systolische Functie na een Acut Myocardiinfarct

In **Hoofdstuk 7** wordt de rol van globale longitudinale peak systolische strain als surrogaat marker voor LV ejectiefractie en wall motion score index onderzocht voor de evaluatie van de LV systolische functie. Een totaal van 659 patiënten werd geëvalueerd en op baseline werd een echocardiogram vervaardigd om de LV functie te kwantificeren met traditionele parameters tegenover strain en strain rate. Tijdens follow-up bereikten 51 patiënten (8%) het primaire eindpunt (mortaliteit) en 142 patiënten (22%) het secundaire eindpunt (een gecombineerd eindpunt van revascularisatie, re-infarct en opname in verband met hartfalen). Strain en strain rate waren beiden significant gerelateerd aan alle eindpunten. Na correctie voor klinische en echocardiografische parameters was strain onafhankelijk gerelateerd aan alle eindpunten en bleek superieur te zijn ten opzichte van LV ejectiefractie en wall motion score index. Patiënten met een globale strain en strain rate hoger dan -15.1% en -1.06/s, hadden een hazard ratio van 4.5 (95% CI 2.1-9.7) en 4.4 (95% CI 2.0-9.5) voor mortaliteit.

Deze studie toont aan dat strain en strain rate superieur waren aan LV ejectiefractie en wall motion score index in de risicostratificatie voor de prognose op de lange termijn bij patiënten na een acuut myocardiinfarct.

**Hoofdstuk 8** onderzocht de veranderingen in de LV functie na STEMI met behulp van globale longitudinale piek systolische strain gedurende 1 jaar follow-up. In totaal werden 341 patiënten met een echocardiogram op baseline, 3, 6 en 12 maanden onderzocht. Verbetering van de LV functie op basis van strain werd waargenomen bij 72% van de patiënten. Verschillen tussen patiënten met vroege en late verbetering van de LV functie werden niet gezien. Onafhankelijke voorspellers van het herstel van LV functie waren de LAD als culprit vat, het piek troponine T gehalte, de diastolische functie en de baseline strain.

Deze studie toont de potentiële waarde van strain voor het voorspellen van herstel van de LV functie in STEMI patiënten.

**Hoofdstuk 9** richt zich op het belang van de rechter ventrikel (RV) functie. De RV functie werd gekwantificeerd met RV fractional area change (RVFAC), tricuspid annular plane



systolic excursion (TAPSE) en RV strain. Deze waren alle univariate voorspellers van een slechtere prognose. Na een multivariate analyse voorspelden alleen RVFAC (HR 0.96, 95% CI 0.92 - 0,99) en RV strain (HR 1.08, 95% CI 1.03-1.13) onafhankelijk het gecombineerde eindpunt (mortaliteit, re-infarct en opname in verband met hartfalen). RV strain gaf daarnaast additionele waarde bovenop klinische informatie, infarct karakteristieken, LV functie en RVFAC.

Deze studie wijst erop dat de RV functie een sterke prognostische parameter is bij STEMI patiënten die werden behandeld met een primaire PCI.

**Hoofdstuk 10** evalueert de waarde van calibrated integrated backscatter imaging voor de karakterisering van LV fibrose. De pathofysiologische processen die ten grondslag liggen aan LV remodeling zijn complex en nog niet volledig opgehelderd. Veranderingen in de extracellulaire matrix met afzetting van collageen kunnen de ultrasone eigenschappen van het myocard beïnvloeden. Over het algemeen was de reflectie van het myocard hoger bij de infarct zone ten opzichte van de remote zone. Interessant is dat, in vergelijking met patiënten zonder LV remodeling, patiënten met LV remodeling een toegenomen myocard reflectie toonden in de infarct zone en remote zone na 3 maanden follow-up. Daarnaast werden er geen veranderingen waargenomen tijdens de follow-up in de reflectie van het myocard bij patiënten zonder LV remodeling, terwijl patiënten met LV remodeling een verdere stijging van de reflectiviteit toonden bij de infarct zone en remote zone.

Deze studie toont aan dat post-infarct LV remodeling geassocieerd is met een toename van de reflectiviteit in het geïnfarceerde en niet-geïnfarceerde myocard gemeten met calibrated integrated backscatter imaging.

### **Deel III** **Diastolische Functie na een Acut Myocardinfarct**

In **Hoofdstuk 11** worden verschillende aspecten van veranderingen in linkeratrium functie van baseline tot 12 maanden follow-up beoordeeld. Het linkeratrium volume nam toe van  $25 \pm 8$  tot  $28 \pm 8$  ml/m<sup>2</sup> van baseline tot een jaar. Na één jaar follow-up toonden 81 patiënten (22%) linkeratrium remodeling (gedefinieerd als een toename van  $\geq 9$  ml/m<sup>2</sup> in het linkeratrium volume). Bij multivariate analyse waren linkeratrium volume en linkeratrium strain onafhankelijke voorspellers van remodeling van het linkeratrium.

Interessant is dat bij patiënten zonder linkeratrium remodeling, geen veranderingen werden waargenomen in linkeratrium functie tijdens de follow-up. Bij patiënten met linkeratrium remodeling verslechterde de linkeratrium functie echter aanzienlijk tijdens de follow-up. Linkeratrium strain en strain rate waren dan ook significant lager na 12 maanden follow-up in vergelijking met baseline.

Deze studie toont aan dat linkeratrium remodeling bij 22% van de patiënten voorkomt en gepaard gaat met verslechtering van de linkeratrium functie.

In **Hoofdstuk 12** wordt een nieuwe techniek voor non-invasieve beoordeling van de totale atriale geleidingstijd (PA-TDI duur) in relatie tot de ontwikkeling van atriumfibrilleren geëvalueerd. Opeenvolgende patiënten ondergingen echocardiografie binnen 48 uur na opname en werden gevolgd op de polikliniek. Tijdens de follow-up werden 12-afleidingen ECG's en Holter registraties regelmatig uitgevoerd en het ontstaan van atriumfibrilleren werd gedocumenteerd. Linkeratrium volume, linkeratrium ejectiefractie en PA-TDI duur waren univariate voorspellers van atriumfibrilleren de novo. Na multivariate analyse waren linkeratrium volume en PA-TDI duur onafhankelijke voorspellers van atriumfibrilleren de novo. Bovendien gaf PA-TDI duur additionele voorspellende waarde bovenop de traditionele klinische en echocardiografische parameters voor het voorspellen van atriumfibrilleren de novo.

Deze studie toont aan dat de PA-TDI duur een eenvoudige meting is die patiënten kan identificeren met een verhoogd risico op het ontwikkelen van atriumfibrilleren de novo.

**Hoofdstuk 13** richt zich op de rol van de linkeratriumfunctie, onderzocht met volumes, mechanische functie en strain, in relatie tot de klinische uitkomst van patiënten. In totaal werden 320 patiënten gevolgd gedurende  $27 \pm 14$  maanden. Tijdens de follow-up bereikten 48 patiënten (15%) het gecombineerde eindpunt. Na correctie voor klinische en echocardiografische parameters waren het linkeratrium volume en linkeratrium strain onafhankelijk geassocieerd met een slechte prognose. Daarnaast gaf linkeratrium strain additionele waarde naast het linkeratrium volume voor de voorspelling van slechte prognose.

Deze studie toont aan dat linkeratrium strain extra prognostische waarde biedt naast het linkeratrium volume.

#### **Deel IV** **Chronisch Ischemische Cardiomyopathie**

**Hoofdstuk 14** beschrijft de prognostische waarde van global longitudinale peak systolische strain in combinatie met traditionele echocardiografische parameters in een groot cohort van patiënten met chronisch ischaemische cardiomyopathie. In totaal werden 1060 patiënten gevolgd gedurende een mediane duur van 31 maanden. In vergelijking met overlevenden hadden patiënten die overleden (270 patiënten, 25%) een grotere LV volume, lagere LV ejectiefractie, hogere wall motion score index en verminderde LV strain. Bij multivariate analyse waren leeftijd, diabetes mellitus, hemoglobine, nierfunctie en LV strain onafhankelijk geassocieerd met mortaliteit.

Deze studie toont aan dat de beoordeling van strain in patiënten met chronische ischaemische cardiomyopathie sterk geassocieerd is met mortaliteit op de lange termijn.

**Hoofdstuk 15** evalueert de prevalentie van LV dyssynchronie vroeg na STEMI en de relatie met de prognose op lange termijn, inclusief het optreden van hartfalen. Binnen 48 uur na opname in verband met een infarct was de gemiddelde LV dyssynchronie  $61 \pm 79$  ms en had 14% van de patiënten een tijdsverschil van  $\geq 130$  ms gedefinieerd als significante LV dyssynchronie. Tijdens een gemiddelde follow-up van  $40 \pm 17$  maanden bereikten 82 patiënten (8%) het primaire eindpunt. Daarnaast werden 36 patiënten (4%) opgenomen in het ziekenhuis in verband met klachten van hartfalen. De aanwezigheid van LV dyssynchronie werd geassocieerd met een verhoogd risico op mortaliteit en opname in verband met hartfalen gedurende de follow-up. Bovendien had LV dyssynchronie additionele waarde ten opzichte van bekende klinische en echocardiografische risicofactoren voor het voorspellen van een slechte prognose.

Deze studie toont aan dat LV dyssynchronie een sterke voorspeller is van mortaliteit en opname in verband met hartfalen op de lange termijn in de hedendaagse populatie van STEMI patiënten behandeld met primaire PCI.

**Hoofdstuk 16** onderzoekt het effect van CRT op de diastolische functie gekwantificeerd met myocardvervorming middels strain imaging. In totaal werden 188 patiënten met eindstadium hartfalen, die een CRT implantatie hadden ondergaan, geëvalueerd.

Uitgebreide echocardiografische beoordeling met behulp van speckle-tracking imaging werd uitgevoerd vóór en zes maanden na de implantatie om het effect van de biventriculaire pacing op de LV diastolische functie te evalueren. In het bijzonder werden diastolische strain parameters gemeten tijdens de isovolumetrische relaxatie periode (SRIVR) en de vroege diastole. Na zes maanden follow-up konden 59 patiënten worden geclassificeerd als responders (gedefinieerd als  $\geq 15\%$  afname in LV eindsystolisch volume). Conventionele parameters van de diastolische functie lieten een toename van de deceleratie tijd bij zowel responders als non-responders zien. Opvallend was dat SRIVR alleen verbeterde in de groep responders. Bovendien verbeterde SRIVR alleen in de patiënten met een niet-ischeemische cardiomyopathie en niet in patiënten met een ischaemische cardiomyopathie. Deze studie toont aan dat nieuwe diastolische strain parameters nuttig kunnen zijn voor de evaluatie van veranderingen van zowel de LV vulling als de relaxatie van het myocard na CRT. Daarnaast werd verbetering van de diastolische functie alleen waargenomen in de responders groep en bij patiënten met een niet-ischeemische etiologie van hartfalen. Daarom kan het effect van CRT op de diastolische functie nauw verwant zijn aan de verbetering van de systolische functie en de aanwezigheid van viable myocardweefsel.

Tenslotte wordt in **Hoofdstuk 17** beschreven wat de rol van echocardiografie is bij de evaluatie van het effect van intramyocardiale stamceltherapie. In 50 patiënten werd de diastolische functie geëvalueerd vóór en drie maanden na stamcel injectie met behulp van conventionele echocardiografie en strain analyse. De LV ejectiefractie verbeterde van  $50 \pm 5\%$  tot  $54 \pm 7\%$  in de stamcelgroep, dat een aanzienlijke verbetering was ten opzichte van de placebogroep. De E/E 'ratio verbeterde van  $14 \pm 5$  op baseline tot  $12 \pm 4$  na drie maanden in de stamcelgroep, terwijl er geen verbetering werd waargenomen in de placebogroep. Bovendien vertoonde de E/A-ratio een significante toename in de stamcelgroep in vergelijking met de placebogroep. Dit hield voornamelijk verband met een toename in de vroege (E) peak flow rate in de stamcelgroep.

Deze studie toont aan dat intramyocardiale stamcel injectie geassocieerd wordt met een gunstig effect op de relaxatie van het myocard en de vullingsdrukken bij patiënten met chronische ischaemische cardiomyopathie.

### **Conclusie and toekomstperspectief**

In de afgelopen decennia heeft primaire PCI geleid tot een aanzienlijke verbetering van de prognose van STEMI patiënten. De sterfte na een acuut hartinfarct is echter ondanks agressieve therapie nog steeds hoog. Aan de andere kant heeft de verbeterde overleving geleid tot een groeiend aantal patiënten met een chronische ischaemische cardiomyopathie en daarom speelt de secundaire preventie van cardiovasculaire events waaronder hartfalen, op dit moment een belangrijke rol in de risicostratificatie van deze patiënten.

Het huidige proefschrift heeft traditionele en nieuwe parameters geëvalueerd die nuttig kunnen zijn bij het identificeren van STEMI patiënten die behandeld zijn met primaire PCI en een verhoogd risico op een slechte prognose hebben. Allereerst werden klinische parameters geëvalueerd om meer inzicht te geven in de kenmerken van de hedendaagse groep van STEMI patiënten. Daarnaast werd de waarde van bekende risicofactoren uit het trombolysen tijdperk opnieuw geëvalueerd bij met primaire PCI behandelde patiënten. Vervolgens richt het huidige proefschrift zich op de rol van echocardiografie in de risicostratificatie na een STEMI. De resultaten tonen aan dat echocardiografische evaluatie nuttig is zowel op baseline als tijdens de follow-up. Bovendien lijkt naast de evaluatie van LV systolische functie meer uitgebreide beoordeling van de algehele functie van het myocard (inclusief LV diastolische functie, RV functie en het linkeratrium functie) nuttig te zijn voor de identificatie van patiënten met een verhoogd risico op een slechtere prognose. De onlangs geïntroduceerde nieuwe echocardiografische technieken zijn veelbelovend. Vervorming van het myocard gemeten met speckle-tracking imaging maakt nauwkeurige beoordeling van de functie van het myocard mogelijk en kan een verminderde functie eerder in kaart brengen dan de conventionele echocardiografische metingen. Bovendien biedt de semi-automatische beoordeling van de functie van het myocard de mogelijkheid om de toepassing van de echocardiografie in de klinische praktijk te verbeteren. De subjectieve beoordeling is momenteel de belangrijkste beperking in de echocardiografie. Als de variabiliteit tussen de verschillende waarnemingen kan worden verminderd door geautomatiseerde beoordeling, wordt de techniek ook voor minder ervaren gebruikers toepasbaar en zal het gebruik van de echocardiografie in de dagelijkse praktijk kunnen uitbreiden.