



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Diagnosis and management of left valvular heart disease with advanced echocardiography and cardiac computed tomography

Kamperidis, V.

Citation

Kamperidis, V. (2020, September 3). *Diagnosis and management of left valvular heart disease with advanced echocardiography and cardiac computed tomography*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/136089>

Version: 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/1887/136089>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/136089> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Kamperidis, V.

Title: Diagnosis and management of left valvular heart disease with advanced echocardiography and cardiac computed tomography

Issue date: 2020-09-03

In de introductie van dit proefschrift, **Hoofdstuk 1**, wordt de prevalentie beschreven van de twee meest voorkomende hartklep ziekten, namelijk aortaklep stenose en mitralisklep insufficiëntie. Beide klepvitia zijn verder in groepen onder te verdelen. Zo kan voor aortaklepstenose o.b.v. de flow en de druk gradiënt door (en over) de aortaklep en o.b.v. de ejectiefractie van de linker ventrikel (LV) een patiënt verder worden gekarakteriseerd. Mitralisklep insufficiëntie wordt verder gecategoriseerd als primair indien de klepinsufficiëntie door een intrinsieke beschadiging van de klep zelf komt, en als secundair indien de klep niet goed sluit als gevolg van een gedilateerde of disfunctionerende LV. Door specifiekere onderscheid te maken in de verschillende categorieën van deze twee hartklepziekten kan beter worden bepaald welke behandeling het meest geschikt voor de patiënt is.

Voor het verkrijgen van een nauwkeuriger inzicht in het specifieke type van klepdysfunctie speelt beeldvorming met o.a. echocardiografie en computed tomografie (CT) een belangrijke rol. Niet alleen visualisatie van de hartklep, maar juist ook van de extra-valvulaire structuren zoals de hartkamers en grote vaten, kan veel pathofysiologisch inzicht geven. Met de beeldvorming van hartkleppen en kamers kan een indruk worden gekregen van wat nu juist de oorzaak danwel gevolg is. Zo wordt bij een aortaklepstenose en bij mitralisklep insufficiëntie het functioneren van de LV sterk beïnvloed door de ernst van het klepprobleem maar wordt daarentegen de hemodynamiek van het klepprobleem dan weer door de functie en het volume van de LV functie bepaald.

Voor een, van het klepprobleem, onafhankelijker bepaling van de intrinsieke LV functie kan het meten van de contractiele verkorting van het myocard in longitudinale richting door het meten van de globale longitudinale strain een rol spelen. De globale longitudinale myocardiële verkorting (global longitudinal strain [GLS]) kan als maat voor LV functie aanvullende inzichten geven. De klinische toegevoegde waarde van het op deze manier meten van de LV functie, met ook tevens het bepalen van het antegrade slagvolume (in tegenstelling tot de LV ejectiefractie) wordt ook beschreven in de introductie.

DEEL 1 – AORTAKLEP STENOSE : DIAGNOSE EN BEHANDELING

In deel 1 van het proefschrift is er onderzoek gedaan naar gecalcificeerde aortaklep stenose. In Westerse landen is dit de meest voorkomende hartklep afwijking en de incidentie hiervan stijgt in parallel met het verouderen van de populatie. In hoofdstuk 2 tot 5 is onderzocht hoe, en welke, beeldvormingstechnieken gebruikt kunnen worden voor het vast stellen van de diagnose en op wat voor manier beeldvorming de (keuze voor) behandeling verder kan ondersteunen.

In **Hoofdstuk 2** wordt ingegaan op het accuraat vast stellen van de daadwerkelijke ernst van de aortaklep stenose in patiënten bij wie verschillende echografische parameters die de ernst beschrijven discordant met elkaar zijn. Dit hoofdstuk gaat specifiek over patiënten bij wie er een lage gradiënt over de aortaklep wordt gemeten ondanks dat het berekende aortaklep oppervlakte kleiner is dan $<0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$ maar de LV ejectiefractie wel $\geq 50\%$ is. Deze patiënten hebben een zo geheten paradoxale low-gradiënt aortaklep stenose. Tot dusver was er in deze patiëntengroep geen goede standaard om onderscheid te maken tussen een matige of een daadwerkelijk ernstige graad van aortaklep stenose. In dit hoofdstuk wordt onderzocht of het met

CT planimetrisch meten van de oppervlakte van de LV uitflow verwerkt kan worden in de (met name in de echocardiografie gebruikte) continuïteitsformule van Bernoulli. Op deze manier kan de nauwkeurig te meten anatomie van CT worden gefuseerd met de echografische schattingen van drukken en snelheden. In dit hoofdstuk bleek met door het gebruik van deze CT-echo fusie parameter 52% van de patiënten met een low gradiënt ernstige aortaklep stenose, een echografisch aortaklep oppervlakte van $<0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$ bij een toch behouden LV ejectiefractie te kunnen worden geclassificeerd tot een matige aortaklep stenose bij een normale flow. Bij een lage flow werd 12% van deze patiënten geclassificeerd.

Hoofdstuk 3 is een review over de diagnose en behandeling van patiënten met hartfalen en een discordante aortaklep stenose. Dit zijn de patiënten met een klassieke lage flow, lage gradiënt, ernstige aortaklepstenose. Hartfalen is aanwezig in tot ruim 25% van de patiënten met een ernstige aortaklep stenose en dit bemoeilijkt de diagnose en ook het besluit voor de optimale behandeling. Deze patiënten hebben een lage gradiënt over de aortaklep, het berekende aortaklep oppervlakte is klein, $<0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$, en de LV ejectiefractie is $<50\%$ en dit laatste differentieert deze patiënten van de eerder genoemde patiënten met een paradoxaal lage gradiënt aortaklepstenose. Naast het beschrijven van de prevalentie van hartfalen in patiënten met een ernstige aortaklep stenose beschrijft dit artikel de specifieke diagnostische moeilijkheden in deze groep en wordt er een algoritme voorgesteld voor het bepalen van de ernst van de ziekte en het met beeldvorming bepalen welke patiënten het meest baat zouden hebben bij een chirurgische danwel transcatheter aortaklepverving. **Hoofdstuk 4** bespreekt specifiek de behandeling van deze groep patiënten. Een ernstige aortaklep stenose waarin er een lage gradiënt is, karakteriseert deze patiënten als een groep waarin het chirurgisch risico hoog is. Omdat het risico van langdurende, open hart chirurgie in deze patiënten verhoogd is, worden ze eerder voor minimaal invasievere transcatheter verving/implantatie van de aortaklep (TAVI) worden verwezen. In hoofdstuk 4 blijkt dat er herstel/verbetering is van de LV functie in patiënten met een lage flow, lage gradiënt ernstige aortaklep stenose die met TAVI worden behandeld. Dit ongeacht de LV ejectiefractie van de patiënten. Deze verbetering vindt plaats in de eerste 6 maanden na TAVI en bleek de hierop volgende 6 maanden stabiel te zijn. Deze verbetering van LV functie was slechts detecteerbaar met het bepalen van de intrinsieke longitudinale verkortingsfunctie van de LV d.m.v. GLS, en was niet detecteerbaar indien er alleen naar de LV ejectiefractie werd gekeken. Verbeteringen in de longitudinale LV contractiele functie gebeurden onafhankelijk van verschillende baseline karakteristieken, waaronder de LV ejectiefractie, LV massa, en de manier waarop de TAVI verricht was (transfemoraal of transapicaal). Verder bleken ook de absolute en relatieve wanddikten van de patiënten na TAVI te verminderen, maar was er alleen een verkleining van de LV volumina in de patiënten wiens ejectiefractie ook verlaagd was. Al met al bleek het behandelen van patiënten met een lage gradiënt, lage flow ernstige aortaklep stenose een positieve invloed te hebben op het functioneel herstel van de LV functie.

Naast de TAVI zijn er ook andere, minimaal invasievere thorax chirurgische methoden voor het vervangen van de aortaklep ontwikkeld, waaronder de chirurgische "hechtingloze" aortaklep prothese. In **Hoofdstuk 5** werden

deze twee manieren van behandeling, TAVI vs. de chirurgisch “hechtingloze” aortaklep prothese met elkaar vergeleken in een cohort waarin de patiënten van beide behandelingen d.m.v. propensity score aan elkaar werden gematched. Er werd zowel gekeken naar de hemodynamische als klinische uitkomsten van beide behandelingen. In chirurgisch hoog risico patiënten met een ernstige aortaklep stenose bleken de TAVI prothesen qua hemodynamiek op een aantal parameters bij het ontslag gunstigere waarden op te leveren dan de “hechtingloze” chirurgische kleppen. Bij de TAVI prothesen was het geïndexeerde, effectieve openings oppervlakte van de klep groter, was er een lager percentage patient-prothese mismatch en bleek de transvalvulaire drukgradient over de prothese lager te zijn. De incidentie van kunstklep lekkage was echter wel groter in de patiënten die een TAVI hadden gekregen vs. de patiënten die met een “hechtingloze” kunstklep waren behandeld. Op de middellange overleving was er echter geen verschil tussen beide typen van behandeling.

DEEL II – MITRALIS KLEP LEKKAGE – DIAGNOSE EN BEHANDELING

Het tweede deel van het proefschrift bestaat uit 2 hoofdstukken die zich richten op mitralisklep insufficiëntie, de tweede meest voorkomende hartklep ziekte. Er wordt specifiek gekeken naar de rol die de longitudinale contractiele LV functie speelt bij de diagnose en behandeling van patiënten met een mitralisklep insufficiëntie. In tegenstelling tot primaire klepschade, wordt bij secundaire mitralisklep insufficiëntie de lekkage met name veroorzaakt door dysfunctie en remodeling van de LV.

In de huidige besluitvorming in deze patiënten speelt de ejectiefraction van de LV een grote rol in zowel de diagnostiek als behandeling. Echter, met de LV ejectiefraction wordt niet de intrinsieke contractiele functie van het myocard bestudeerd, en dit gebeurt wel met bepalen van de eerder genoemde GLS. In **Hoofdstuk 6** wordt aangetoond dat in patiënten met een non-ischemische, gedilateerde cardiomyopathie en een ernstige mitralisklep insufficiëntie, de GLS verminderd is t.o.v. patiënten met een vergelijkbare ejectiefraction maar zonder ernstige mitralisklep insufficiëntie. Verder was ook omgekeerd de aanwezigheid van een ernstige mitralisklep insufficiëntie onafhankelijk geassocieerd met een verminderde GLS. Speckle tracking van de LV voor het bepalen van de GLS blijkt dus een sensitievere maat voor het detecteren van een verminderde LV performance dan de LV ejectiefraction. In **Hoofdstuk 7** werd de chirurgische en transcatheter behandeling van een ernstige secundaire mitralisklep insufficiëntie in patiënten met een non-ischemische gedilateerde cardiomyopathie bestudeerd. Na een middellange follow-up bleek een succesvolle correctie van de chronische, ernstige secundaire mitralisklep insufficiëntie een deel de LV dysfunctie en geometrische remodeling te kunnen herstellen. Het antegrade LV slagvolume werd groter en de eind-diastolische en eind-systolische LV volumina verminderden. De mitralisklep correctie resulteerde niet in een verbetering van de LV ejectie of van de LV GLS.

Het type van interventie, de transcatheter MitraClip of volledige chirurgie had geen invloed op de veranderingen in antegraad LV slagvolume of de mate van LV reverse remodeling.

In deel III lag de focus op de prognose van patiënten met een aortaklep stenose en mitralisklep insufficiëntie en dit werd nader onderzocht als aparte ziekten en gecombineerd.

In **Hoofdstuk 8** zijn patiënten met verkalking van zowel de aorta- als de mitralisklep onderzocht. Er werd specifiek gekeken naar de prognostische waarde van het met CT detecteren van calcium op beide kleppen in patiënten die gescand zijn met de verdenking op coronairlijden. Calcificatie van beide kleppen bleek geassocieerd te zijn met een toenemende leeftijd en ook met de calciumscore van de coronairen. In patiënten met valvulair calcium ontstond er vaker een cardiaal event dan patiënten die dit niet hadden; verder bleek ook dat hoe hoger het valvulair calcium volume was, hoe meer cardiale events er optraden. In deze patiënten met de verdenking op coronair lijden, was het calcium volume van de aorta- en mitralisklep onafhankelijk geassocieerd met een hogere, algehele mortaliteit en met het optreden van cardiovasculaire events. Hieruit blijkt dat het valvulaire calcium volume een additieve indicator is voor toekomstige cardiale events.

In **Hoofdstuk 9** werd onderzocht wat de prognose is van patiënten met een ernstige aortaklepstenose en een discordant lage gradiënt bij een behouden LV ejectiefractie die behandeld werden met een chirurgische of transcatheter vervanging van de aortaklep. In deze groep van patiënten hadden de patiënten met een normale flow of een behouden GLS van $\leq -15\%$ een betere overleving na aortaklepvervanging in vergelijking met de patiënten met een low flow of GLS $> -15\%$. De groep van patiënten met een lage flow en (slag volume index $< 35 \text{ ml/m}^2$) en tevens een matige LV functie (GLS $> -15\%$) had de slechtste prognose t.o.v. de andere groepen. Het toevoegen van de voorwaartse flow en van de GLS aan een klinisch model met atriumfibrilleren en chronisch nierfalen bleek van toegevoegde waarde voor de risico stratificatie van patiënten met een lage gradiënt, ernstige aortaklepstenose en behouden LV ejectiefractie die een aortaklep vervanging ondergaan.

In **Hoofdstuk 10** werd de prognose bestudeerd van patiënten met systolisch hartfalen o.b.v. een non-ischemische gedilateerde cardiomyopathie en hierbij een ernstige secundaire mitralisklep insufficiëntie die chirurgisch werden behandeld met een restrictieve mitralisklep annuloplastiek. Uit de analyse bleek dat na reparatie van de mitralisklep de pulmonaaldrukken waren verlaagd en dat de eind-diastolische en systolische LV volumina waren verminderd. De LV ejectiefractie bleef onveranderd. Het antegrade LV slagvolume steeg significant bij ontslag en dit was de enige hemodynamische parameter die geassocieerd bleek met de algehele mortaliteit na 3.44 jaar follow-up. Een succesvolle, chirurgische reparatie van de mitralisklep in patiënten met een non-ischemische cardiomyopathie, verminderde LV ejectiefractie en een secundaire mitralisklep insufficiëntie leidt tot een betere LV hemodynamiek door het verbeteren van het antegrade slagvolume en dit beïnvloedt de prognose.

Conclusie en Toekomst Perspectieven

In dit proefschrift werd onderzoek gedaan naar de diagnose, behandeling en prognose van de twee meest voorkomende hartklep ziekten: aortaklep stenose en mitralisklep insufficiëntie. In-gewikkelde situaties waarin deze ziekten kunnen voorkomen werden nader onderzocht: ernstige aortaklepstenose met een discordant lage gradiënt en secundaire mitralisklep insufficiëntie in een non-ischemische cardiomyopathie.

Met het gebruiken van een fusie parameter waarin de anatomische oppervlakte van de aortaklep opening werd gemeten op CT en waarbij deze waarde werd geïncorporeerd in de continuïteitsformule met hemodynamische, echocardiografisch parameters kunnen er nieuwe inzichten worden verkregen in de diagnostiek van een aortaklepstenose met een lage gradiënt. Wat betreft de behandeling van een lage gradiënt aortaklepstenose toonde dit proefschrift dat TAVI voor reverse remodeling en functioneel herstel van de LV kan leiden. In vergelijking met andere, minimaal invasieve chirurgische methoden resulteerde TAVI tot minder patiënt-prosthese mismatch maar blijft paravalvulaire lekkage een punt van aandacht.

Voor secundaire mitralisklep insufficiëntie bleek in patiënten met LV dysfunctie o.b.v. een non-ischemische cardiomyopathie dat GLS een betere detectie maat voor LV dysfunctie was dan de LV ejectiefractie welke geen onderscheid kan maken tussen antegrade en retrograde flow. In deze groep blijkt het chirurgisch repareren van de mitralisklep tot reverse remodeling van de LV te leiden met ook een verbetering van de antegrade flow.

Voor prognose bleek verder uit dit proefschrift dat het met CT bepalen van het valvulair calcium volume en het echografisch meten van de LV GLS en antegrade flow van prognostisch belang kan zijn met een impact op de overleving. Na aanleiding van dit proefschrift kan verder onderzoek worden verricht naar de aortaklepstenose met een lage gradiënt, en naar secundaire mitralisklep insufficiëntie zodat dan de huidige resultaten en voorstellen voor behandelingsalgoritmen kunnen worden gevalideerd. Voor het definiëren van de optimale afkapwaarden voor de CT-echo gefuseerde aortaklep oppervlakte index voor het bepalen of patiënten baat zouden kunnen hebben bij een interventie zijn er prospectieve studies nodig. Ook wat betreft het gebruik van GLS in de besluitvorming voor chirurgie in patiënten met een secundaire mitralisklep insufficiëntie zijn prospectieve studies nodig waarin patiënten worden gerandomiseerd voor chirurgie o.b.v. GLS vs. LV ejectiefractie. Longitudinale uitkomst studies na mitralisklep chirurgie waarin gekeken wordt naar veranderingen in hartfalen-klasse, nierfunctie, hersenfunctie en overleving zijn nodig voor het beter op waarde kunnen schatten van de klinische impact van een toename van antegraad slagvolume post chirurgie.

