



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Multimodality imaging in the characterization and risk-stratification of cardiac disease and CRT recipients

Bijl, P. van der

Citation

Bijl, P. van der. (2020, September 3). *Multimodality imaging in the characterization and risk-stratification of cardiac disease and CRT recipients*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/136092>

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/1887/136092>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/136092> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Bijl, P. van der

Title: Multimodality imaging in the characterization and risk-stratification of cardiac disease and CRT recipients

Issue date: 2020-09-03

SAMENVATTING, CONCLUSIES EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

SAMENVATTING DEEL I: DE ROL VAN ECHOCARDIOGRAFIE IN HET VOORSPELLEN VAN DE UITKOMSTEN NA CRT IMPLANTATIE

Cardiale resynchronisatietherapie (CRT) is een bekende behandeling voor patiënten met hartfalen die symptomatisch blijven ondanks optimale medicamenteuze therapie (New York Heart Association functionele klasse II-III en ambulante klasse IV) met een breed QRS-complex (≥ 130 ms) en een verminderde linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) van $\leq 35\%$. De voordelen van CRT kunnen echter verschillen afhankelijk van de duur en morfologie van het QRS-complex.

In **hoofdstuk 2** wordt het effect van baseline QRS-duur en QRS-morfologie op LV *reverse remodeling* en verbetering van LVEF na CRT onderzocht. Patiënten met een baseline QRS van ≥ 150 ms vertoonden meer LV *reverse remodeling* (gemiddelde vermindering van het LV eind-systolisch volume (LVESV) van 34.3 ml vs. 14.8 ml; $P < 0.001$) en een grotere LVEF verbetering (gemiddelde toename 6.8% vs. 5.2%; $P < 0.001$), vergeleken met diegenen met een QRS duur van < 150 ms. Evenzo vertoonden ontvangers van CRT, met bij baseline een aanwezig linkerbundeltakblok (LBBB), meer LV *reverse remodeling* ($P < 0.001$) en meer LVEF verbetering ($P < 0.001$) dan patiënten met een niet-LBBB QRS-morfologie. LBBB QRS-morfologie en toenemende QRS-duur leidde tot meer LV *reverse remodeling* en verbetering van LV systolische functie dan niet-LBBB morfologie en een lagere QRS-duur, hetgeen de huidige richtlijnen voor CRT-plaatsing ondersteunt.

In **hoofdstuk 3** worden verschillende definities voor CRT-respons in kaart gebracht. Een LV volumetrische respons op CRT wordt conventioneel gedefinieerd als een $\geq 15\%$ vermindering in LVESV 6 maanden na CRT. Een verbeterde globale longitudinale *strain* (GLS) op *speckle tracking* echocardiografie, kan ook worden waargenomen met CRT. Een CRT volumetrische respons en een verbetering in LV GLS wordt niet altijd bij dezelfde patiënt gezien. Het prognostisch impact van: i) een verbetering van GLS óf een verlaging van LVESV, óf ii) een verbetering van GLS en een verlaging van LVESV werd onderzocht. CRT-patiënten met een verbetering in LV GLS en een verlaging van LVESV, hadden een lagere algemene sterftkans in vergelijking met diegenen met: i) een verbetering in LV GLS óf een verlaging van LVESV, maar niet beiden, en ii) geen verbetering in LV GLS én geen vermindering van LVESV ($P < 0.001$). Voorgenoemde weerspiegelt het feit dat deze twee parameters (LV GLS en LVESV) verschillende mechanismen vertegenwoordigen. Dit ondersteunt het eventuele gebruik van LV GLS als een waardevolle parameter bij het definiëren van CRT-respons – naast de meer algemeen gebruikte definitie, die is gebaseerd op een verlaging van het LVESV.

Hoofdstuk 4 beschrijft de rol van LV *mechanical dispersion* (LVMD) in de lange termijn uitkomsten van CRT-patiënten. LVMD is een nieuwe echocardiografische parameter die de mechanische heterogeniteit van de LV kwantificeert en wordt gedefinieerd als de standaardafwijking van de tijd vanaf het begin van het QRS-complex op het getriggerde ECG tot de piek longitudinale myocardiële *strain* (gemeten met *speckle tracking* echocardiografie) in

een 17-segmentmodel van de LV. LVMD wordt geassocieerd met ventriculaire aritmieën bij verschillende hartaandoeningen. Risicofratificatie van patiënten na CRT-implantatie blijft een klinische uitdaging. Wij berekenden daarom LVMD na implantatie van CRT in een cohort van patiënten met hartfalen. Ze werden verdeeld in groepen volgens de LVMD mediaan 6 maanden na de CRT-implantatie. Diegenen met een lagere LVMD (≤ 84 ms) hadden minder ventriculaire aritmieën en een lagere algemene sterftekans dan die met LVMD > 84 ms. Een hogere LVMD had een onafhankelijk voorspellende waarde voor sterfterisico (*hazard ratio* (HR) 1.002; betrouwbaarheidsinterval (*confidence interval* (CI)) 1.000-1.005; $P=0.037$) en voor ventriculaire aritmieën (HR 1.003; CI 1.000-1.005; $P=0.026$).

CRT herstelt de mechanische efficiëntie van een falende LV door resynchronisatie. In **hoofdstuk 5** werd *global LV myocardial work efficiency* gemeten met een recent geïntroduceerde niet-invasieve techniek, waarbij gegevens werden gesynthetiseerd van *speckle tracking strain* echocardiografie en sphygmomanometrische bloeddrukmetingen. Patiënten met klasse I indicaties voor CRT werden gedichotomiseerd volgens de baseline gemiddelde *global LV myocardial work efficiency* (vóór CRT-implantatie). De CRT-ontvangers met een minder efficiënte myocard-energetica bij baseline (*global LV myocardial work efficiency* $< 75\%$) hadden een lagere mortaliteit dan diegenen met efficiëntere linkerventrikels (log-rank test, $P=0.029$). Via multivariabele analyse was *global LV myocardial work efficiency* $< 75\%$ voorspellend voor een verlaagd risico op mortaliteit (HR 0.48; 95% CI 0.25-0.92; $P=0.027$). Baseline *global LV myocardial work efficiency* geeft de mogelijkheid om patiënten met hartfalen vóór CRT-implantatie te risico stratificeren, en kan mogelijk een rol spelen bij het bepalen van fijnere selectiecriteria van diegenen die reeds klasse I-indicaties hebben voor CRT-implantatie.

Functionele mitralisklepinsufficiëntie (*functional mitral regurgitation* (FMR)) is een veel voorkomende complicatie van hartfalen, die de prognose verergert, maar ook te verbeteren valt met CRT. In **hoofdstuk 6** wordt de prognostische impact van de evolutie van FMR bij CRT-patiënten geëvalueerd. Matige of ernstige FMR bij baseline, die 6 maanden na CRT implantatie onveranderd bleef, had een onafhankelijk voorspellende waarde voor mortaliteit (HR 1.77; 95% CI 1.41-2.22; $P<0.001$). De prognostische implicatie van matige of ernstige FMR die niet verbeterde na 6 maanden CRT, was onafhankelijk van de LV volumetrische respons op CRT. Dit geeft aan dat de evolutie van FMR niet alleen een weerspiegeling is van de verandering in LV-volume, maar ook op unieke wijze bijdraagt tot de overleving op langere termijn. **Hoofdstuk 7** richt zich op de invloed van atriumfibrilleren (AF) op de verbetering van FMR na CRT. FMR verbeterde na de implantatie in 45.6% van CRT-patiënten met sinusritme (SR), vergeleken met 30.7% met AF ($P=0.011$). Ondanks een vergelijkbare mate van LV *reverse remodeling* 6 maanden na CRT, hadden patiënten in SR bij baseline kleinere linker atrium volumes (63.0 ± 26.5 ml vs. 103.1 ± 41.0 ml; $P<0.001$) en kleinere mitralisklepanulus diameters (42.3 ± 5.6 mm vs. 46.1 ± 5.8 mm; $P<0.001$) in vergelijking met de patiënten met AF. Dit suggereert dat de aanwezigheid van AF een negatief effect heeft op de linker atrium en mitralisklepanulus *reverse remodeling*, wat weer op hun beurt leidt tot minder FMR-verbetering na CRT.

SAMENVATTING DEEL II: BEELDVORMING IN DE RISICO STRATIFICEREN VAN CARDIALE AANDOENINGEN

Hoofdstuk 8 geeft een kort overzicht van de rol van multimodale beeldvorming in de risicostratificatie van plotselinge hartdood (*sudden cardiac death* (SCD)). Aangezien SCD de oorzaak is van tot wel één vijfde van de sterfgevallen wereldwijd en vaak voorkomt bij personen die niet eerder zijn gediagnosticeerd met een hartaandoening, blijft primaire preventie een uitdaging. De meest effectieve strategie voor primaire en secundaire preventie van SCD is het inbrengen van een implanteerbare *cardioverter defibrillator* (ICD). Momenteel wordt de beslissing om een ICD te implanteren voornamelijk gebaseerd op een LVEF $\leq 35\%$. Het is echter bekend dat deze benadering weinig sensitief en specifiek is. Multimodale beeldvorming levert een toegevoegde waarde aan LVEF om patiënten te identificeren die baat zullen hebben bij een ICD-implantatie. Voorbeelden hiervan zijn: *speckle tracking strain* echocardiografie, aankleuring (*late gadolinium contrast-enhanced* (LGE)) cardiale magnetische resonantie (CMR) *imaging* en nucleaire beeldvorming (bijvoorbeeld ¹²³Jood metaiodobenzylguanidine opname).

De rol van cardiale beeldvormingstechnieken in de risicostratificatie van genetische, dilaterende cardiomyopathie (DCM) wordt uitgebreid besproken in **hoofdstuk 9**. Mutatiedragers voor genetische DCM zijn vaak asymptomatisch totdat ze zich presenteren met hartfalen, aritmieën of SCD. Risicostratificatie van dergelijke individuen omvat zowel vroege diagnostiek als de fenotypering van aangetoonde ziekte. Verschillende beeldvormende technieken zijn in staat om vroeg functionele en structurele abnormaliteiten in genetische DCM-mutatiedragers aan te tonen, bijv. *tissue Doppler*, *speckle tracking strain* echocardiografie, *integrated backscatter* echocardiografie, CMR LGE en fosfor-31 magnetische resonantie spectroscopie. Functionele, cellulaire abnormaliteiten kunnen worden onderzocht met nucleaire technieken, bijv. myocard perfusie d.m.v. *single-photon emission computed tomography*. In het geval van aangetoonde hartziekte, hebben echocardiografie en CMR een toegevoegde waarde tot LVEF in het kader van risicostratificatie.

Hoofdstuk 10 beschrijft het gebruik van GLS *speckle tracking* echocardiografie bij de vroege diagnostiek van genetische DCM-patiënten. Drie groepen werden vergeleken met elkaar: i) genotype-positieve, fenotype-positieve (GFPF) patiënten, met een pathogene mutatie en een LVEF $< 55\%$, ii) genotype-positieve, fenotype-negatieve (GPFN) individuen, met een pathogene mutatie en een LVEF $\geq 55\%$, en iii) controles die genotype-negatief, fenotype-negatief (GNFN) waren. Een verlaagde LV GLS onderscheidde GPFN-individuen van normale controles ($P < 0.001$) – in tegenstelling tot LVEF. Een dergelijk vroege diagnose van cardiale betrokkenheid bij genetische DCM-mutatiedragers kan mogelijk resulteren in de tijdige instelling van therapie die de voortgang van de ziekte vertraagt of zelfs voorkomt.

CONCLUSIES EN TOEKOMSPERSPECTIEVEN

Karakterisering en risicostatificatie van CRT-kandidaten blijven klinische uitdagingen. Het verminderen van het aantal *non-responders* op CRT en het optimaliseren van CRT, zijn prioriteiten in de dagelijkse praktijk. Nieuwe cardiale beeldvormingstechnieken zullen naar verwachting een cruciale rol spelen bij zowel het karakteriseren van patiënten met hartfalen bij wie CRT wordt overwogen, alsook bij de risicostatificatie van diegenen die reeds dergelijke behandeling hebben ontvangen. Het doel van het EuroCRT-onderzoek is om de verschillende cardiale beeldvormingsmarkers prospectief te evalueren (inclusief LVMD en *global LV myocardial work efficiency*) met betrekking tot hun prognostische waarde.¹

Het effect van de behandeling van FMR op prognose wordt momenteel onderzocht. De recentelijk gepubliceerde *Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation* (MITRA-FR)² en *Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation* (COAPT)³ trials onderzochten de invloed van percutane mitralisklepreparatie op de uitkomst van patiënten met hartfalen en FMR. In beide onderzoeken waren echter patiënten met én zonder CRT geïnccludeerd. De COAPT-studie liet een lager aantal ziekenhuisopnamen voor hartfalen zien en een lager sterftcijfer in de MitraClip groep (HR 0.53; 95% CI 0.40-0.70; P<0.001), terwijl de MITRA-FR-studie geen afname toonde in het samengestelde, primaire eindpunt van mortaliteit en hospitalisatie voor hartfalen (*odds ratio* 1.16; 95% CI 0.73-1.84; P=0.53). Het is duidelijk dat verder onderzoek nodig is om het prognostisch voordeel van de behandeling van FMR, te helpen verklaren. AF ritmecontrole (vooral d.m.v. katheterablatie) is mogelijk een therapeutisch doelwit voor het verminderen van FMR bij CRT-patiënten die bij baseline al AF hebben.

Hoewel de diagnostische rol van multimodale cardiale beeldvorming goed gedefinieerd is voor genetisch DCM, zal verder onderzoek opheldering moeten leveren over het vermogen ervan om ongunstige lange termijn uitkomsten (bijv. de ontwikkeling van symptomen, vermindering van LVEF, ventriculaire aritmieën en sterfte) bij asymptomatische mutatie dragers te voorspellen. Bovendien moet de specifieke waarde van beeldvorming bij therapie (bijv. *angiotensin converting enzyme* (ACE)-remmers of ICDs, die de progressie van de ziekte in genetische DCM-mutatie dragers vertragen of zelfs voorkomen) nog worden onderzocht. Voor het definiëren van de rol van multimodale cardiale beeldvorming bij zowel de voorspelling van uitkomsten op lange termijn, alsook de begeleiding van therapie, zullen prospectieve studies noodzakelijk zijn. Aangezien langetermijn *follow-up* bij zeldzame cardiomyopathieën in prospectieve, multicentrum studies ongetwijfeld uitdagend zullen zijn, zou het gebruik van beeldvormende-*biomarkers* als therapeutisch doelwit op zichzelf, bijzonder nuttig kunnen zijn.

LITERATUUR

1. Donal E, Delgado V, Magne J et al. Rationale and design of EuroCRT: an international observational study on multi-modality imaging and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1120-7.
2. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379:2297-306.
3. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307-18.

