



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Characterization of tricuspid regurgitation and its prognostic implications

Dietz, M.F.

Citation

Dietz, M. F. (2022, June 28). *Characterization of tricuspid regurgitation and its prognostic implications*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3420606>

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/1887/3420606>

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

SAMENVATTING

De introductie van dit proefschrift (**hoofdstuk 1**) geeft een kort overzicht van de huidige kennis over tricuspidalisklepinsufficiëntie met betrekking tot de epidemiologie, mechanismes van de ziekte, klinische presentatie, evaluatie, prognose en behandeling. Toenemende onderzoeken naar de klinische relevantie van tricuspidalisklepinsufficiëntie in de afgelopen jaren heeft het besef onder klinici en onderzoekers versterkt dat de tricuspidalisklep niet moet worden onderschat. Echter, door een combinatie van langdurige desinteresse en het complexe, heterogene karakter van de ziekte is nog veel over tricuspidalisklepinsufficiëntie onbekend. Het begrijpen van tricuspidalisklepinsufficiëntie begint bij kennis van de anatomie van de tricuspidalisklep en de mechanismes achter tricuspidalisklepinsufficiëntie. Verschillen tussen deze mechanismes en karakteristieken tussen verschillende types tricuspidalisklepinsufficiëntie worden beschreven. Daarnaast wordt de rol van echocardiografie in de beoordeling van de ernst van tricuspidalisklepinsufficiëntie geïntroduceerd. Ook wordt gepresenteerd wat momenteel bekend is over de ongunstige prognose en de behandelingsopties. Het doel van dit proefschrift was om het begrip van de ziekte te vergroten door tricuspidalisklepinsufficiëntie te karakteriseren in relatie tot de rechter ventrikel en de klinische context, en door de daarbij geassocieerde prognose te evalueren.

Deel I: de rechter ventrikel in tricuspidalisklepinsufficiëntie

Het eerste deel van dit proefschrift focust op de verhouding tussen secundaire tricuspidalisklepinsufficiëntie en de rechter ventrikel. Het is bekend dat de rechter ventrikel een belangrijke rol speelt in de vicieuze cirkel die tricuspidalisklepinsufficiëntie veroorzaakt, onderhoudt en verergert. Daarbij wordt gesuggereerd dat rechter ventrikeldilatatie en -disfunctie de prognose van patiënten met tricuspidalisklepinsufficiëntie beïnvloeden.

Het doel van het in **hoofdstuk 2** beschreven onderzoek was het karakteriseren van rechter ventrikel remodellering en het analyseren van de prognostische impact van rechter ventrikeldilatatie en -disfunctie op lange termijn overleving in een groot cohort van patiënten met significante (matige of ernstige) tricuspidalisklepinsufficiëntie. Patiënten werden verdeeld in vier groepen met verschillende patronen van rechter ventriculaire remodellering corresponderend met de aan- of afwezigheid van rechter ventrikeldilatatie (gedefinieerd als tricuspidalisklep annulus diameter ≥ 40 mm) en disfunctie (gedefinieerd als tricuspid annular plane systolic excursion < 17 mm) op het moment van diagnose van tricuspidalisklepinsufficiëntie door middel van transthoracale echocardiografie. Een combinatie van rechter ventrikeldilatatie en -disfunctie was aanwezig in 43% van de patiënten. Bij lange termijn follow-up was rechter ventrikeldisfunctie onafhankelijk

geassocieerd met slechtere overleving, ongeacht de aanwezigheid van rechter ventrikeldilatatie.

Het onderzoek dat in **hoofdstuk 3** wordt gepresenteerd, bouwt voort op de kennis welke is opgedaan bij de vorige studie. De prognostische impact van rechter ventrikeldisfunctie werd aangetoond, maar de toegevoegde waarde van symptomen van rechtszijdig hartfalen bij het analyseren van prognose van patiënten met significante secundaire tricuspidalisklepinsufficiëntie is niet eerder onderzocht. In deze studie werden 4 stadia van rechtszijdig hartfalen gedefinieerd in een populatie van patiënten met significante secundaire tricuspidalisklepinsufficiëntie. Patiënten in stadium 1 hadden een behouden rechter ventrikelfunctie en geen tekenen van rechtszijdig hartfalen. In stadium 2 hadden patiënten rechter ventrikeldisfunctie zonder symptomen passend bij rechtszijdig hartfalen. Stadium 3 includeerde patiënten met zowel rechter ventrikeldisfunctie als tekenen van rechtszijdig hartfalen, en patiënten in stadium 4 hadden rechter ventrikeldisfunctie en refractaire symptomen van rechtszijdig hartfalen. Hogere stadia van rechtszijdig hartfalen waren onafhankelijk geassocieerd met hogere sterfte tijdens lange termijn follow-up. De introductie van dit systeem van stadiering in de klinische praktijk is daardoor van potentiële waarde voor de risicostratificatie van patiënten met significante secundaire tricuspidalisklepinsufficiëntie.

Tricuspidalisklep annuloplastiek tijdens linkszijdige klepchirurgie is aangetoond effectief in het voorkomen van de ontwikkeling van significante tricuspidalisklepinsufficiëntie en rechter ventrikeldilatatie direct na operatie. Het doel van de studie welke wordt gepresenteerd in **hoofdstuk 4** was om deze kennis uit te breiden door de lange termijn impact te onderzoeken van preventieve tricuspidalisklep annuloplastiek tijdens mitralisklepchirurgie bij patiënten met primaire mitralisklepinsufficiëntie, een gedilateerde tricuspidalisklep annulus en geen tot milde tricuspidalisklepinsufficiëntie. De resultaten tonen dat patiënten die een tricuspidalisklep annuloplastiek kregen, minder rechter ventrikeldilatatie en minder ernstige tricuspidalisklepinsufficiëntie bleken te ontwikkelen bij lange termijn follow-up. Geen significante verschillen in klinische uitkomstvariabelen werden gedemonstreerd tussen patiënten met en zonder tricuspidalisklep annuloplastiek. Omdat de steekproefomvang relatief klein was, zijn gerandomiseerde onderzoeken nodig om de klinische relevantie van preventieve tricuspidalisklep annuloplastiek tijdens mitralisklepchirurgie bij patiënten met primaire mitralisklepinsufficiëntie aan te tonen.

Deel II: tricuspidalisklepinsufficiëntie in specifieke patiëntenpopulaties

In het tweede deel van dit proefschrift worden verschillende types tricuspidalisklepinsufficiëntie gekarakteriseerd in specifieke patiëntenpopulaties. Tricuspidalisklepinsufficiëntie is

een heterogene ziekte en de prognose hangt sterk af van de etiologie en klinische context. Daarom is het belangrijk om de klinische en echocardiografische karakteristieken en prognostische implicaties van tricuspidalisklepinsufficiëntie in subgroepen te onderzoeken.

In **hoofdstuk 5** worden verschillen tussen mannen en vrouwen in karakteristieken en prognose voor alle bekende types tricuspidalisklepinsufficiëntie vergeleken. De verschillende etiologieën werden gedefinieerd als primair, gerelateerd aan linkszijdige klepziektes, gerelateerd aan linker ventrikeldisfunctie, gerelateerd aan pulmonale hypertensie of geïsoleerd. Bij vrouwen was de etiologie van tricuspidalisklepinsufficiëntie vaker gerelateerd aan linkszijdige klepziektes of geïsoleerd, terwijl mannen vaker linker ventrikeldisfunctie gerelateerde tricuspidalisklepinsufficiëntie hadden. In de totale populatie hadden vrouwen betere 10-jaarsoverleving dan mannen. Na propensity score matching werd de invloed van geslacht op overleving geneutraliseerd, maar bleven de etiologieën van tricuspidalisklepinsufficiëntie geassocieerd met sterfte door alle oorzaken. Zowel mannen als vrouwen met significante tricuspidalisklepinsufficiëntie gerelateerd aan linkszijdige klepziektes of linker ventrikeldisfunctie hadden een slechtere overleving dan patiënten met primaire tricuspidalisklepinsufficiëntie. Etiologie-specifieke benaderingen voor detectie en behandeling van significante tricuspidalisklepinsufficiëntie zou de prognose van zowel mannen als vrouwen kunnen verbeteren.

In **hoofdstuk 6** focust het onderzoek op geïsoleerde tricuspidalisklepinsufficiëntie bij patiënten met atriumfibrilleren. Per definitie hebben deze patiënten geen linkszijdige hartziekten of pulmonale hypertensie. Bij op leeftijd en geslacht gemaakte patiënten met en zonder significante tricuspidalisklepinsufficiëntie werden zowel klinische en echocardiografische karakteristieken als lange termijn prognose vergeleken. Atriumfibrillatie patiënten met matige of ernstige tricuspidalisklepinsufficiëntie hadden meer rechter atriumdilatie en rechter ventriculaire conische remodelering dan atriumfibrillatie patiënten zonder significante tricuspidalisklepinsufficiëntie. Daarnaast bleek significante geïsoleerde tricuspidalisklepinsufficiëntie onafhankelijk geassocieerd met slechtere lange termijn prognose aangaande sterfte door alle oorzaken, hartfalen hospitalisaties en beroertes. Deze resultaten benadrukken het belang van prospectieve studies die het effect van vroege interventie bij patiënten met atriumfibrilleren en significante geïsoleerde tricuspidalisklepinsufficiëntie onderzoeken.

In **hoofdstuk 7** wordt de impact van body mass index op rechter ventriculaire remodelering en prognose bij tricuspidalisklepinsufficiëntie onderzocht. Een groot cohort patiënten met matige en ernstige tricuspidalisklepinsufficiëntie werd verdeeld in 3 groepen op basis van body mass index: normaal gewicht (body mass index 18.5-24.9

kg/m²), overgewicht (body mass index 25-29.9 kg/m²) en obesitas (body mass index ≥ 30 kg/m²). Patiënten met ondergewicht en met actieve endocarditis op het moment van diagnose van tricuspidalisklepinsufficiëntie werden geëxcludeerd. Overgewicht en obesitas waren geassocieerd met meer uitgesproken rechter ventrikeldilatatie vergeleken met patiënten met een normaal gewicht. Deze rechter ventriculaire remodelering lijkt adaptief te zijn, gezien er geen significante verschillen tussen body mass index groepen werden geobserveerd in rechter ventrikelfunctie. Daarnaast was een hogere body mass index onafhankelijk geassocieerd met betere overleving op lange termijn, wat ook wel de 'obesitas paradox' wordt genoemd.

CONCLUSIES EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

De impact van tricuspidalisklepinsufficiëntie voor de samenleving moet niet worden onderschat. Tricuspidalisklepinsufficiëntie is typisch een ouderdomsziekte, waardoor de prevalentie de komende jaren verder zal toenemen. Bovendien demonstreren de resultaten in het huidige proefschrift de ongunstige prognostische impact van matige en ernstige tricuspidalisklepinsufficiëntie in verschillende contexten.

Tweedimensionale echocardiografie is tot op heden de beeldvormingsmethode van voorkeur om tricuspidalisklepinsufficiëntie te diagnosticeren en geassocieerde rechter ventriculaire remodelering te evalueren, omdat het ruim beschikbaar, non-invasief en niet duur is. Echter, geavanceerde beeldvormingstechnieken zoals driedimensionale echocardiografie zijn in opkomst en kunnen de standaard procedure worden om accuraat de ernst van de tricuspidalisklepinsufficiëntie en de interactie met de rechter ventrikel te meten. Het evalueren van deze interactie is van groot belang door de essentiële rol die de rechter ventrikel speelt in de pathofysiologie en prognose van tricuspidalisklepinsufficiëntie. De ontwikkeling van rechter ventrikeldilatatie en derhalve significante tricuspidalisklepinsufficiëntie kan bij patiënten met tricuspidalisklep annulusdilatatie worden voorkomen door het uitvoeren van een tricuspidalisklep annuloplastiek ten tijde van een linkszijdige klepoperatie. Helaas is de timing van interventie bij patiënten die geen linkszijdige klepoperatie nodig hebben moeilijker, en de hoge sterftcijfers na tricuspidalisklep interventies in de huidige klinische praktijk tonen dat we vaak te laat zijn. De vraag blijft echter: wat is dan wel het juiste moment voor een interventie?

Bij patiënten met significante tricuspidalisklepinsufficiëntie zijn rechter ventrikeldilatatie en -disfunctie veelvoorkomend, maar alleen rechter ventrikeldisfunctie is geassocieerd met een slechtere prognose. De aanwezigheid van symptomen van rechtszijdig hartfalen kunnen het risico op mortaliteit verder indiceren. Incorporatie van stadia van rechtszijdig

hartfalen in toekomstige risicostratificatie van patiënten met significante secundaire tricuspidalisklepinsufficiëntie zou kunnen helpen om patiënten te identificeren die baat hebben bij vroegere chirurgie of nieuwe percutane behandelingen. Maar omdat de prognose van significante tricuspidalisklepinsufficiëntie sterk afhankelijk is van de etiologie en de patiënt, is het nodig om dit systeem van stadiëring te valideren in een breder perspectief. Selectie van geschikte patiënten is de sleutel tot succesvolle behandeling, zowel bij chirurgie als bij percutane interventies.

Verscheidene percutane tricuspidalisklep reparatie apparaten worden momenteel onderzocht. De eerste resultaten van deze studies zijn veelbelovend. Meer lange termijnuitkomsten zijn nodig, maar percutane behandelingen zijn mogelijk een oplossing voor hoog risico patiënten met tricuspidalisklepinsufficiëntie in de nabije toekomst.

Concluderend is de behandeling van patiënten met tricuspidalisklepinsufficiëntie een uitdaging, maar met huidige en toekomstige onderzoeken naar etiologie-specifieke evaluatie, geavanceerde beeldvormingstechnieken, selectie van geschikte patiënten voor interventie, en nieuwe therapeutische mogelijkheden, kan de prognose van patiënten met significante tricuspidalisklepinsufficiëntie sterk worden verbeterd. De tricuspidalisklep is niet langer de vergeten klep.

