



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Multimodality imaging for myocardial injury in acute myocardial infarction and the assessment of valvular heart disease

Podlesnikar, T.

Citation

Podlesnikar, T. (2022, June 28). *Multimodality imaging for myocardial injury in acute myocardial infarction and the assessment of valvular heart disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3420621>

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/1887/3420621>

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

SAMENVATTING

SAMENVATTING Deel I: De rol van magnetische resonantie imaging voor het bepalen van de linkerventrikel strain functie na een acuut myocardinfarct

In **Deel I** is onderzocht op wat voor manier het met magnetische resonantie imaging (MRI) analyseren van de linkerventrikel (LV) strain functie nieuwe inzichten kan geven in patiënten met een recent myocardinfarct. Met strain imaging wordt de mate en snelheid van het cyclisch (gedurende systole en diastole) deformeren van het myocardweefsel onderzocht en hierdoor weergeeft LV strain beter de intrinsieke cardiale functie dan bijvoorbeeld het bepalen van de ejectiefractie waarbij enkel wordt gekeken naar de ratio tussen het eind-diastolische en eind-systolische LV volume. Het met MRI beoordelen van de LV strain werd toegepast in de studie patiënten van de "Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC)" studie. Er werd onderzocht of het intraveneus (IV) toedienen van metoprolol een cardioprotectief effect oplevert. **Hoofdstuk 2** toonde een verbetering van zowel de globale als de circumferentiële myocardiële contractiliteit tussen de eerste week, en 6 maanden na het gedotterde acute ST-elevatie infarct: de globaal longitudinale (GLS) en circumferentiële (GCS) strain verbeterde met 3.2%, $P < 0.001$. MRI toonde ook een verbetering van LV functie aan als deze werd beoordeeld o.b.v. de ejectiefractie; hiernaast was er afname in de grootte van het litteken, gemeten o.b.v. de grootte van late gadolinium enhancement (LGE). Huidige verbetering van LV strain 6 maanden post-infarct, hier met MRI gemeten, komt overeen met eerdere echocardiografische studies waarin LV strain werd bepaald o.b.v. speckle-tracking echocardiografie.¹ Het IV toedienen van metoprolol resulteerde in een betere globale longitudinale en in een circumferentiële LV strain 1 week na het infarct t.o.v. de patiënten die geen IV metoprolol kregen (GCS: $-13.9 \pm 3.8\%$ vs. $12.6 \pm 3.9\%$; $P = 0.013$; GLS: $-11.9 \pm 2.8\%$ vs. $-10.9 \pm 3.2\%$, $P = 0.032$). Na 6 maanden was er echter geen verschil in myocardiële functie tussen de 2 groepen. Bij het o.b.v. GCS en GLS in kwartielen categoriseren van de patiënten bleek wel dat er in de groep patiënten met de laagste contractiliteit ook het minst aantal patiënten was wat met IV metoprolol was behandeld. Deze resultaten onderbouwen de ratio voor het toedienen van IV metoprolol als cardioprotectieve maatregel in ST-elevatie infarct patiënten die een acute dotterbehandeling ondergaan (indien niet gecontra-indiceerd).

In **Hoofdstuk 3** werd specifiek gekeken naar de verschillen in circumferentiële LV strain tussen geinfarceerd weefsel vs. "remote" weefsel. Aangezien in de METOCARD-CNIC trial enkel patiënten met een acuut ST-elevatie infarct van de voorwand o.b.v. een culprit in de linker anteri-

eure descenderende coronair (LAD) geïnccludeerd werden, werd het stroomgebied van de LAD gedefinieerd als infarctgebied, en de overige LV wanden als “remote”.²⁻⁴ In de gehele populatie verbeterde de circumferentiële strain in de infarct zone significant tussen 1 week en 6 maanden post infarct (van -8.6% tot -14.5%; $P < 0.001$), terwijl in de remote zone de strain al direct 1 week na het infarct weer hersteld was (-19.5% tot -19.2%; $P = 0.466$). Eenzelfde verbetering in circumferentiële strain van het infarct gebied werden gevonden in verschillende subgroepen: in de patiënten met of zonder IV metoprolol, in de patiënten met en zonder microvasculaire obstructies, intramyocardiale bloeding en in de patiënten wiens myocard negatieve remodeling toonde 6 maanden na het infarct ($\geq 20\%$ stijging van het LV eind-diastolische volume). De verbetering in circumferentiële strain van het infarct gebied toont de genezende capaciteit van het myocard aan, zelfs als er al aanwijzingen zijn voor vergevorderde schade zoals microvasculaire obstructies of bloedingen. In de patiënten met negatieve remodeling was te zien dat juist de circumferentiële strain van het “remote” myocard na 6 maanden was verslechterd t.o.v. week 1 post-infarct ($P = 0.036$). Dit zou kunnen duiden op mogelijke excessieve inflammatie / fibrose van het “remote” myocard.⁵ Het met circumferentiële strain analyseren van de contractiliteit van het geïnfarceerde myocard toonde een betere contractiliteit aan, zowel 1 week, als 6 maanden post-infarct in de patiënten die IV metoprolol hadden gekregen. ($P = 0.038$ en $P = 0.033$). Dit verschil in circumferentiële strain in het infarct gebied is een belangrijke bevinding omdat als de hartfunctie o.b.v. de globale strain wordt beoordeeld er tussen beide groepen geen verschil te zien was na 6 maanden.⁶ Op de circumferentiële strain van “remote” myocard had het toedienen van IV metoprolol geen significant effect.

In **Hoofdstuk 4** worden de 5-jaars data van de METOCARD-CNIC studie beschreven. In tegenstelling tot eerdere studies,⁷ was er een significante vermindering in het aantal majeure negatieve events in de patiënten die IV metoprolol na hun infarct hadden gekregen. De gebruikte uitkomstmaat omvatte het aantal doden, de rehospitalisaties voor hartfalen, re-infarcten en maligne hartritmestoornissen: (IV metoprolol vs. geen IV metoprolol = HR: 0.500, 95% CI: 0.277-0.903; $P = 0.022$). Zowel een verminderde circumferentiële strain als globaal longitudinale strain waren geassocieerd met het ontstaan van majeure negatieve events. (GCS: HR:1.208, 95% CI:1.076-1.356, $P = 0.001$; GLS: HR:1.362, 95% CI:1.180-1.573, $P < 0.001$). In de multivariate analyse bleek GLS van additief prognostische waarde t.o.v. LGE en de LV ejectiefractie voor het ontstaan van majeure negatieve events. (LGE+LVEF chi-square=12.865, LGE+LVEF+GLS chi-square=18.459; $P = 0.012$). In de patiënten met een verminderde GLS (o.b.v. de mediane waarde van -11.5%) resulteerde het toedienen van IV metoprolol in een 64% lagere kans op

majeure negatieve events. Deze resultaten tonen dat het toedienen van IV metoprolol na een recent hartinfarct gunstige effecten kan hebben op de lange termijn, met name in de patiënten met het hoogste risico vanwege ernstige LV dysfunctie.

SAMENVATTING Deel 2: Multimodality imaging voor kleplijden

Het met meerdere imaging modaliteiten onderzoeken van patiënten met kleplijden kan helpen in het bepalen van de juiste behandeling voor deze patiënten. In **Hoofdstuk 5** werd onderzocht hoe imaging kan helpen in patiënten met én kleplijden én hartfalen. Het hoofdstuk richtte zich op patiënten met secundaire mitralisklep insufficiëntie waarbij de insufficiënte mitralisklep het gevolg is van een gedilateerde of dysfunctionerende LV en naar patiënten met een verminderde LV ejectiefractie en ernstige low-flow-low-gradiënt aortaklepstenose. Het met standaard echocardiografie accuraat beoordelen van de ernst van de mitralisklep insufficiëntie wordt bemoeilijkt doordat de ernst van de lekkage voor een groot deel bepaald wordt doordat volumestatus en bloeddruk weer de vorm en grootte van het sluitingsdefect beïnvloeden. Met 2-dimensionale (2D) echocardiografie wordt het sluitingsdefect van de mitralisklep als circulair beschouwd, terwijl dit in de praktijk juist een door de hartcyclus heen wisselende, elliptische configuratie heeft. Door gebruik te maken van 3D echocardiografie kan de vorm en grootte van het sluitingsdefect direct worden beoordeeld in en-face views waardoor er geen geometrische assumpties nodig zijn. Hiernaast kan ook MRI data gebruikt worden voor de kwantificatie van de ernst van de mitralisklep insufficiëntie. Voor patiënten met een aortaklepstenose en verminderde LV ejectiefractie is het de vraag of de aortaklep niet goed opent vanwege een te laag slagvolume of dat de aortaklep daadwerkelijk ernstig aangetast is en daardoor niet goed opent. Ter differentiatie hiervoor is dobutamine stress echocardiografie de eerste aangewezen stap. Bij een intrinsieke aortaklepziekte zal met dobutamine de gradiënt hierover toenemen, terwijl de gradiënt niet veel toeneemt in het geval de aortaklep ook beter gaat openen door een door de dobutamine gestimuleerde hogere LV flow. Voor patiënten wiens voorwaarts LV volume niet veel door dobutamine kan verbeteren (klein slagvolume, of onvoldoende contractiele reserve) kan ook computer tomografie (CT) gebruikt worden voor het kwantificeren van de ernst van de aortaklepstenose door de hoeveelheid calcium te meten. Hiernaast werd in dit hoofdstuk nog de rol van multimodality imaging besproken om de optimale manier van interventie te bepalen: voor de mitralisklep een chirurgische reparatie of vervanging of een transcatheter edge-to-edge reparatie, en voor de aortaklep een chirurgische vs. transcatheter vervanging.

In **Hoofdstuk 6** werden de voor- en nadelen besproken van de verschillende imaging technieken voor het bepalen van de juiste patiënt selectie criteria, de manier van preprocedurele planning en voor de follow-up van patiënten die een transcatheter aortaklep implantatie (TAVI) ondergaan. Vergeleken met 2D beeldvormingstechnieken is het bewezen dat 3D technieken zoals 3D slokdarmechocardiografie, CT en MRI accurater metingen van de aorta annulus geven, en de gemeten dimensies bepaalt de grootte van de te implanteren prothese. Het gebruik van 3D technieken vertaalde zich in een lagere incidentie van paravalvulaire lekkage na TAVI. Hiernaast weergeeft CT de gehele aorta en wordt een goed beeld verkregen van de vasculaire anatomie: grootte, tortuositeit, mate van calcificatie waardoor bepaald kan worden of een transfemorale toegang mogelijk is, of dat er toch voor een transapicale benadering gekozen dient te worden. Hoewel veel centra TAVI tegenwoordig verrichten met behulp van enkel fluoroscopie, kan echocardiografie (slokdarm en transthoracaal) van toegevoegde waarde zijn voor het vroegtijdig diagnosticeren van complicaties zoals paravalvulaire lekkage, het ruptureren van de annulus, malappositie en coronaire occlusie. Hiernaast daalt de blootstelling aan ioniserende straling en aan nefrotoxisch contrast. Na TAVI is transthoracale echocardiografie de eerste modaliteit voor het bepalen van de hemodynamische resultaten, de durabiliteit van de prothese en de mate van LV remodeling. Nieuwere studies toonden dat juist CT gebruikt kan worden voor het vroegtijdig opsporen van “hypo-attenuated leaflet thickening” (HALT), een fenomeen waarbij de klepbladen van de prothese in beweging belemmerd worden door vroege kleptrombose. Dit resulteerde in de vraag of CT niet als standaard imaging techniek gebruikt dient te worden in de post-procedurele evaluatie van TAVI patiënten.⁸⁻¹⁰

In **Hoofdstuk 7** werd aangetoond dat post-processing software voor 3D echocardiografie beelden gebruikt kan worden voor het automatisch meten van de annulus dimensies. Vergeleken met CT waren de 3D echo metingen licht onderschat, en dit is vergelijkbaar met eerdere studies.¹¹⁻¹³ De correlatie tussen 3D echo en CT voor het meten van de aorta annulus dimensies was beter in de patiënten met een lagere mate van aortaklepcalcificatie. Vanuit een klinisch oogpunt is het van belang dat in 88% van de patiënten de prothese maat hetzelfde zou zijn o.b.v. de 3D echo en o.b.v. de CT metingen. In de patiënten met een lage calcificatie burden was dit zelfs 95%, vs. in 81% van de patiënten met een hoge calcificatie burden. In de gevallen waarin 3D echo en CT verschilden, gaf 3D echo vaak een kleinere prothese maat aan. Het meten van de annulus dimensies voor het sizen van de prothese middels 3D TEE kan dus een goed alternatief zijn voor CT in patiënten met een (relatieve) contra-indicatie voor CT, met name in patiënten met een minder gecalcificeerde aortaklep.

Hoofdstuk 8 richt zich op het met MRI onderzoeken van het ontstaan van myocardiale fibrose in patiënten met ernstig kleplijden. Met MRI kan middels LGE focale verlittekening (replacement fibrosis) worden aangetoond en middels de T1 techniek kan de mate van extracellulair volume worden beoordeeld. Een toename van T1 waarden betekent een toegenomen aanwezigheid van extracellulair volume en dit is een marker voor diffuse (i.t.t. focale) fibrose. Zowel de aanwezigheid van LGE als toegenomen T1 waarden zijn geassocieerd met meer symptomen, meer systolische en diastolische LV dysfunctie en verhoogde cardiale enzymen. De aanwezigheid van LGE is geassocieerd met een hogere mortaliteit in patiënten met een significante aortaklepstenose.¹⁴ De mortaliteitscijfers nemen parallel toe aan de mate van fibrosering, met de beste prognose in de patiënten zonder fibrose (normale T1 waarden, geen LGE), een hogere mortaliteit in de patiënten met verhoogde T1 waarden maar zonder LGE, en de hoogste mortaliteit in de patiënten met en verhoogde T1 waarden en de aanwezigheid van LGE. Met MRI kan dus een risico-inschatting worden gemaakt voor patiënten met een significante aortaklepstenose. Hiernaast bleek ook de met MRI bepaalde circumferentiële strain van de LV geassocieerd te zijn met de mortaliteit in patiënten die een chirurgische of transcatheter aortaklepvervanging ondergaan. Voor aorta- en mitralisklep insufficiëntie is de prognostische waarde van het met MRI beoordelen van de mate van myocardiale fibrose minder robuust onderbouwd in studies, al zijn er wel studies die een omgekeerd evenredige relatie laten zien tussen de mate van fibrosering en de systolische en diastolische LV functie, functionele capaciteit en lange-termijn uitkomsten na klepchirurgie.

In **Hoofdstuk 9** werd bediscussieerd wat de rol van myocardiale fibrose is in patiënten met een mitralisklep prolaps. Het ontstaan van focale verlittekening (gedetecteerd met LGE) rondom de papillairspiers van de inferolaterale LV wand is een karakteristieke entiteit van een mitralisklep prolaps wat niet wordt gezien in andere oorzaken van mitralisklep insufficiëntie, en ook niet gerelateerd is aan de ernst. Daarentegen bleek de mate van diffuse fibrose (gedetecteerd met verhoogde T1 waarden) wel geassocieerd te zijn met de ernst van de mitralisklep insufficiëntie (ongeacht het mechanisme). Focale verlittekening is wel in verband gebracht met het ontstaan van ventriculaire ritmestoornissen en is hierdoor vermoedelijk een belangrijke factor in het zogenoemde aritmogene mitralisklep prolaps syndroom waarmee patiënten worden beschreven die een mitralis prolaps hebben en zich presenteren met ventriculaire ritmestoornissen en hiermee een verhoogde kans op plotse hartdood hebben.¹⁵

CONCLUSIES EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Het met MRI beoordelen van de LV strain in patiënten met een acuut hartinfarct geeft vernieuwde inzichten in de mate van schade en de kans op herstel van de hartspier op langere termijn. De GLS gemeten enkele dagen na de dotterbehandeling voor een acuut hartinfarct blijkt de prognose beter te kunnen voorspellen dan LV ejectiefractie of de mate van verlittekening zoals bepaald met LGE. De acute dotterbehandeling en huidige medicamenteuze therapie hebben de prognose voor een acuut ST-elevatie infarct enorm verbeterd. Er is echter wel een discussie gaande of juist het ontstaan van reperfusie schade een deel van de gunstige effecten van een dotterbehandeling weer teniet doet en vanuit dit oogpunt worden er strategieën bedacht om de mate van reperfusie schade te beperken. Het IV toedienen van bètablokkers was de eerste therapie die cardioprotectieve effecten bleek te hebben in een gerandomiseerde studie en heeft een klasse IIa aanbeveling in de Europese richtlijn van het ST-elevatie infarct voor hemodynamisch stabiele patiënten die een acute dotterbehandeling ondergaan.¹⁶ Desondanks zijn resultaten uit grotere observationele studies en registries nodig om deze bevindingen ook in de dagelijkse praktijk bevestigd te zien worden. Dit proefschrift heeft laten zien dat het bepalen van de LV strain met MRI een geschikte imaging modaliteit kan zijn om te beoordelen of nieuwe therapieën cardioprotectieve effecten opleveren.

Het met meerdere imaging modaliteiten beoordelen van patiënten met klepziekten speelt een belangrijke rol in het bepalen van de meest geschikte behandelstrategie (Figuur 1). Transthoracale en slokdarm echocardiografie, CT en MRI kunnen helpen met het bepalen van de oorzaak, mechanismen en ernst van het klepvitium, en met het beoordelen van de anatomie in het kader van eventuele chirurgische of percutane interventie. 3D technieken geven een geïntegreerder beeld van het probleem dan dat er met 2D imaging verkregen kan worden. Hiernaast wordt gekeken naar wat de impact van het klepvitium is op de ventriculaire geometrische remodeling en eventuele dysfunctie. Vooralsnog zijn parameters als LV en rechter ventrikel dimensies en ejectiefractie doorslaggevend voor het bepalen van de indicatie en timing voor interventie.^{17,18} Aanvullende markers zoals het bepalen van de intrinsieke LV functie o.b.v. strain (echocardiografisch of met MRI) of de mate van myocardiale fibrose zoals wordt bepaald met MRI kunnen de besluitvorming voor patiënten met klepziekten verder verfijnen en helpen met het re-definiëren van de optimale behandelstrategie. Er zijn klinische studies gaande waarin voor asymptomatische patiënten met een ernstige aortaklepstenose of structurele mitralisklep insufficiëntie (die volgens huidige richtlijnen geen indicatie voor interven-

tie hebben) wordt bekeken of vroegtijdige interventie beter is dan de standaard therapie als er wel aanwijzingen zijn voor myocardiale fibrosering.^{19,20} Geavanceerde beeldvorming helpt in het identificeren van factoren die geassocieerd zijn met een negatieve uitkomst. Een voorbeeld hiervan is het aantonen van focale verlittekening rondom de papillairspieren in patiënten met een mitralisklep prolaps want dit is geassocieerd met het ontstaan van ventriculaire ritmestoornissen. Toekomstige studies moeten aantonen of het implanteren van een interne defibrillator voor deze patiënten gunstig is voor de prognose. Voor transcatheter vervanging van de aortaklep is duidelijk aangetoond dat implementatie van multimodality imaging leidt tot betere resultaten. Voor transcatheter interventies voor de mitralis- en tricuspidalklep zijn CT en 3D echocardiografie zelfs nog belangrijker omdat de geometrie van de mitralis- en tricuspidalklep nog een stuk complexer is dan van de aortaklep. 3D slokdarmechocardiografie is dé beeldvormingstechniek voor het tijdens de procedure begeleiden van de transcatheter mitralisklep- en tricuspidalklep reparatie. De implementatie van fusion imaging, het simultaan gebruiken van meerdere technieken tijdens de procedure, bijvoorbeeld CT met real-time fluoroscopie en slokdarmechocardiografie zal de effectiviteit van deze procedures verder kunnen verbeteren. Ten slotte is beeldvorming essentieel in het beoordelen van de lange termijn resultaten en voor het diagnosticeren van mogelijke complicaties en op deze manier kunnen de nieuwe technieken ook beter worden vergeleken met de huidige therapie.

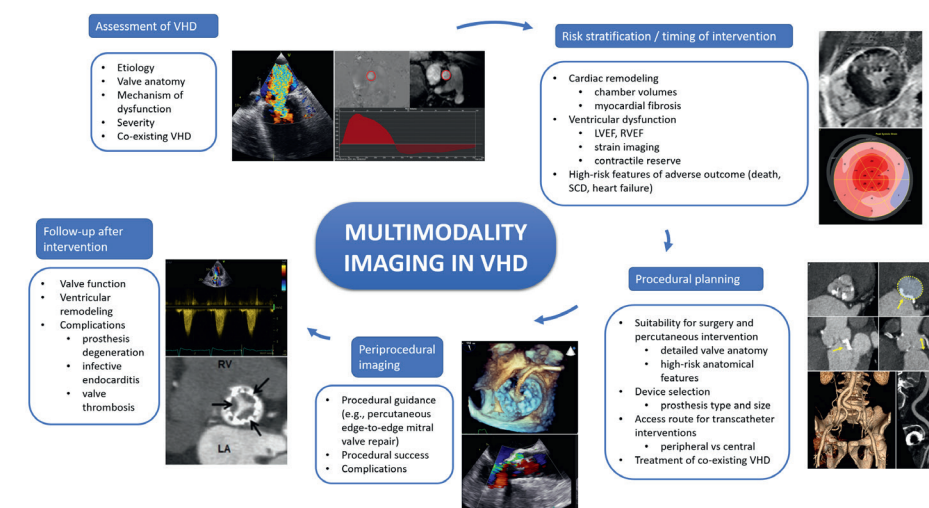


Figure 1: Multimodality cardiac imaging in valvular heart disease. LVEF = left ventricular ejection fraction; RVEF = right ventricular ejection fraction; SCD = sudden cardiac death; VHD = valvular heart disease.

REFERENCES

1. Antoni ML, Mollema SA, Atary JZ, Borleffs CJ, Boersma E, van de Veire NR *et al.* Time course of global left ventricular strain after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2010;31(16):2006-13.
2. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(3):233-70.
3. Ortiz-Perez JT, Rodriguez J, Meyers SN, Lee DC, Davidson C, Wu E. Correspondence between the 17-segment model and coronary arterial anatomy using contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1(3):282-93.
4. Cerci RJ, Arbab-Zadeh A, George RT, Miller JM, Vavere AL, Mehra V *et al.* Aligning coronary anatomy and myocardial perfusion territories: an algorithm for the CORE320 multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5(5):587-95.
5. Bulluck H, Rosmini S, Abdel-Gadir A, White SK, Bhuva AN, Treibel TA *et al.* Automated Extracellular Volume Fraction Mapping Provides Insights Into the Pathophysiology of Left Ventricular Remodeling Post-Reperused ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 2016;5(7).
6. Podlesnikar T, Pizarro G, Fernandez-Jimenez R, Montero-Cabezas JM, Sanchez-Gonzalez J, Bucciarelli-Ducci C *et al.* Effect of Early Metoprolol During ST-Segment Elevation Myocardial Infarction on Left Ventricular Strain: Feature-Tracking Cardiovascular Magnetic Resonance Substudy From the METOCARD-CNIC Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12(7 Pt 1):1188-98.
7. Pizarro G, Fernandez-Friera L, Fuster V, Fernandez-Jimenez R, Garcia-Ruiz JM, Garcia-Alvarez A *et al.* Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2014;63(22):2356-62.
8. Leetmaa T, Hansson NC, Leipsic J, Jensen K, Poulsen SH, Andersen HR *et al.* Early aortic transcatheter heart valve thrombosis: diagnostic value of contrast-enhanced multidetector computed tomography. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8(4).
9. Makkar RR, Fontana G, Jilalawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O *et al.* Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med* 2015;373(21):2015-24.
10. Vollema EM, Kong WKF, Katsanos S, Kamperidis V, van Rosendaal PJ, van der Kley F *et al.* Transcatheter aortic valve thrombosis: the relation between hypo-attenuated leaflet thickening, abnormal valve haemodynamics, and stroke. *Eur Heart J* 2017;38(16):1207-17.
11. Ng AC, Delgado V, van der Kley F, Shanks M, van de Veire NR, Bertini M *et al.* Comparison of aortic root dimensions and geometries before and after transcatheter aortic valve implantation by 2- and 3-dimensional transesophageal echocardiography and multislice computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3(1):94-102.
12. Khalique OK, Hamid NB, White JM, Bae DJ, Kodali SK, Nazif TM *et al.* Impact of Methodologic Differences in Three-Dimensional Echocardiographic Measurements of the Aortic Annulus Compared with Computed Tomographic Angiography Before Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30(4):414-21.
13. Vaquerizo B, Spaziano M, Alali J, Mylote D, Theriault-Lauzier P, Alfagih R *et al.* Three-dimensional echocardiography vs. computed tomography for transcatheter aortic valve replacement sizing. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(1):15-23.
14. Musa TA, Treibel TA, Vassiliou VS, Captur G, Singh A, Chin C *et al.* Myocardial Scar and Mortality in Severe Aortic Stenosis: Data from the BSCMR Valve Consortium. *Circulation* 2018.
15. Basso C, Iliceto S, Thiene G, Perazzolo Marra M. Mitral Valve Prolapse, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Death. *Circulation* 2019;140(11):952-64.
16. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39(2):119-77.
17. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38(36):2739-91.
18. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F *et al.* 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;143(5):e72-e227.
19. Bing R, Everett RJ, Tuck C, Semple S, Lewis S, Harkess R *et al.* Rationale and design of the randomized, controlled Early Valve Replacement Guided by Biomarkers of Left Ventricular Decompensation in Asymptomatic Patients with Severe Aortic Stenosis (EVOLVED) trial. *Am Heart J* 2019;212:91-100.
20. Liu B, Edwards NC, Neal DAH, Weston C, Nash G, Nikolaidis N *et al.* A prospective study examining the role of myocardial Fibrosis in outcome following mitral valve repair IN DEgenerative mitral Regurgitation: rationale and design of the mitral FINDER study. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17(1):282.