



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## **Aortic valve disease: multimodality imaging for risk stratification and evaluation of therapy**

Vollema, E.M.

### **Citation**

Vollema, E. M. (2022, September 6). *Aortic valve disease: multimodality imaging for risk stratification and evaluation of therapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3455179>

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/1887/3455179>

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

# 11

## **SAMENVATTING, CONCLUSIES EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN**

## SAMENVATTING

DE algemene introductie van dit proefschrift (Hoofdstuk 1) geeft een overzicht van de epidemiologie van aortaklepaandoeningen in de ontwikkelde landen en beschrijft de pathofysiologische verschillen tussen aortaklepstenose (AS) en aortaklepinsufficiëntie (AI). In beide hartklepaandoeningen is een interventie aan de aortaklep geïndiceerd als patiënten symptomatisch zijn of als er aanwijzingen zijn voor linkerventrikel (LV)-disfunctie (gedefinieerd als een linkerventrikejectiefractie [LVEF] <50%). Conventionele tweedimensionale en transthoracale Doppler-echocardiografie is de eerste keus beeldvormingsmodaliteit voor de correcte beoordeling van de ernst van AS of AI, LV-functie en voor preprocedurele risicostratificatie en is ook de voornaamste beeldvormingstechniek voor de evaluatie van de resultaten van behandeling. De toegevoegde waarde van multidetector computertomografie (MDCT) voor de evaluatie van de ernst van AS en de aanwezigheid van subklinische klepbladtrombose na transkatheter-aortaklepimplantatie (TAVI) wordt geïntroduceerd. De rol van speckle-tracking-echocardiografie voor de beoordeling van LV-globale longitudinale strain (LV GLS), vooral bij patiënten met aortaklepziekte met behouden ejectiefractie, wordt benoemd. Het huidige proefschrift is gericht op de evaluatie van de rol van multimodale beeldvorming, met name tweedimensionale (speckle-tracking) echocardiografie en MDCT, in de risicostratificatie en evaluatie van therapie bij patiënten met aortaklepaandoeningen.

### DEEL 1: RISICOSTRATIFICATIE EN TIMING VAN INTERVENTIE

In het eerste deel van dit proefschrift wordt de rol van conventionele en speckle-tracking echocardiografie in de risicostratificatie en timing van aortaklepinterventie bij patiënten met ernstige AS onderzocht. Ook wordt de rol van MDCT voor de beoordeling van calcificaties van de aortaklep geïntroduceerd.

Bij patiënten met ernstige AS worden vaak aanwijzingen gezien voor cardiale schade buiten de aortaklep, dit kan worden geclassificeerd met behulp van een recent voorgesteld stadiëringssysteem. Hoofdstuk 2 evalueert de prevalentie van cardiale schade buiten de aortaklep, onderzocht door middel van echocardiografie, en de impact hiervan op prognose in een groot cohort van symptomatische patiënten met ernstige AS uit meerdere centra. Patiënten werden geclassificeerd als Stadium 0 (geen cardiale schade), Stadium 1 (LV-schade), Stadium 2 (mitraalklep- of linkeratriumschade), Stadium 3 (tricuspidaalklepschade of schade aan het arterieel pulmonaal vaatbed) of Stadium 4 (rechtventrikel [RV]-schade). Conform de voorgestelde classificatie werden 8% van de patiënten geclassificeerd als Stadium 0, 24% als Stadium 1, 49% als Stadium 2, 7% als Stadium 3 en 12% als Stadium 4. Na correctie voor klinisch relevante variabelen (zoals aortaklepvervangings) bleek cardiale schade onafhankelijk geassocieerd te zijn met mortaliteit en de gecombineerde uitkomstmaat (namelijk mortaliteit, herseninfarct en cardiaal-gerelateerde hospitalisatie). Dit bleek echter voornamelijk gedreven te worden door tricuspidaalklepschade of schade aan het arterieel pulmonaal vaatbed (Stadium 3) en RV-schade (Stadium 4).

Bij patiënten met ernstige AS is aangetoond dat cardiale schade zoals geclassificeerd volgens een recent voorgesteld stadiëringssysteem sterk geassocieerd is met prognose. Van LV GLS is ook aangetoond dat het onafhankelijk geassocieerd is met uitkomst bij patiënten met ernstige AS met zowel behouden als verminderde LVEF. In Hoofdstuk 3 wor-

den de prognostische implicaties van de incorporatie van LV GLS in dit stadiëringssysteem geëvalueerd en wordt de toegevoegde prognostische waarde van LV GLS boven het algoritme van de stadiëringclassificatie bestudeerd bij een grote populatie van symptomatische patiënten met ernstige AS. Patiënten werden geclassificeerd in vijf onafhankelijke stadia van cardiale schade. Linkerventrikel GLS werd verdeeld in kwintielen en toegekend aan deze verschillende stadia van cardiale schade. Volgens het originele stadiëringssysteem toonde 9% van de patiënten geen tekenen van cardiale schade (Stadium 0), 27% toonde LV-schade (Stadium 1), 45% toonde linkeratrium- of mitraaalklepschade (Stadium 2), 6% toonde schade aan de pulmonale vasculatuur of tricuspidaalklep (Stadium 3) en 13% toonde RV-schade (Stadium 4). Patiënten werden gereclassificeerd na incorporatie van LV GLS: 4% van de patiënten werd gecategoriseerd als Stadium 0, 15% als Stadium 1, 37% als Stadium 2, 19% als Stadium 3 en 25% als Stadium 4. LV GLS was geassocieerd met mortaliteit, onafhankelijk van het stadium van cardiale schade. Na incorporatie van LV GLS in kwintielen in het stadiëringssysteem waren Stadia 2 tot 4 onafhankelijk geassocieerd met uitkomst. Linkerventrikel GLS toonde toegevoegde prognostische waarde boven klinische karakteristieken en het originele voorgestelde stadiëringssysteem. Incorporatie van LV GLS in het originele stadiëringssysteem resulteerde in verfijning van risicostratificatie door de identificatie van patiënten met meer vergevoerde cardiale schade.

Bij asymptomatische patiënten met ernstige AS is een interventie aan de aortaklep geïndiceerd wanneer er sprake is van LV-disfunctie (LVEF <50%). Echter, bij asymptomatische AS-patiënten met behouden LVEF is er tot op heden controverse over de optimale timing voor operatie. LV GLS is voorgesteld als een marker voor subklinische myocardiale disfunctie en zou behulpzaam kunnen zijn bij het identificeren van patiënten die mogelijk voordeel zouden kunnen hebben bij eerdere aortaklepverving. In Hoofdstuk 4 wordt de prevalentie van verminderde LV GLS (gedefinieerd als LV GLS >-18.2% gebaseerd op de mediane waarde van de populatie), het natuurlijke beloop van LV GLS en de associatie van verminderde LV GLS met het ontwikkelen van symptomen en noodzaak tot aortaklepinventie beschreven in een cohort van asymptomatische patiënten met ernstige AS met behouden LVEF afkomstig uit meerdere centra. Ondanks vergelijkbare LVEF was LV GLS op significante wijze verminderd bij patiënten met asymptomatische ernstige AS ten opzichte van controles zonder AS gematcht voor leeftijd en geslacht. Gedurende follow-up trad er significante verslechtering van LV GLS op terwijl LVEF onveranderd bleef. Patiënten met verminderde LV GLS bij baseline (>-18.2%) toonden een hoger risico op het ontwikkelen van symptomen en noodzaak tot het ondergaan van een aortaklepinventie bij follow-up vergeleken met patiënten met meer behouden LV GLS ( $\leq$ -18.2%).

Renale disfunctie is een veelvoorkomende co-morbiditeit bij patiënten met ernstige AS en heeft een negatieve invloed op de prognose. Over de invloed van renale disfunctie op de prognose van patiënten met verschillende gradaties van AS is echter weinig beschreven. In Hoofdstuk 5 is een grote populatie van patiënten met aortaklepscrose en milde tot ernstige AS verdeeld volgens nierfunctie (door middel van geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR]) en werd de prognostische impact van renale disfunctie (gedefinieerd als eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) geëvalueerd. In totaal had 28% van de patiënten aortaklepscrose, 7% had milde AS, 24% had matige AS en 41% had ern-

stige AS. Renale disfunctie was aanwezig in 37% van de patiënten en matig tot ernstige AS werd vaker geobserveerd in deze patiënten, vergeleken met patiënten zonder renale disfunctie (70% vs. 62%, respectievelijk). Ernstig verminderde nierfunctie (eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) en aortaklepvervanging (AVR) waren onafhankelijk geassocieerd met mortaliteit na correctie voor de ernst van AS. AVR was geassocieerd met betere overleving onafhankelijk van nierfunctie.

In de meerderheid van patiënten met ernstige AS wordt een combinatie van hoge transvalvulaire gradiënten en een vernauwde aortaklepopening gezien. Bij 30% van de patiënten met ernstige AS wordt echter een vernauwde aortaklepopening gemeten in de aanwezigheid van lage transvalvulaire gradiënten. Bij deze AS-patiënten met lage gradiënten kan het moeilijk zijn ware ernstige AS (veroorzaakt door degeneratieve calcificatie van de aortaklep) te onderscheiden van pseudo-ernstige AS (veroorzaakt door een disfunctionele LV die onvoldoende slagvolume genereert). Evaluatie van de morfologie en gradatie van de calcificatie van de aortaklep kan behulpzaam zijn bij het identificeren van patiënten met ware ernstig AS die voordeel kunnen hebben van interventie. In Hoofdstuk 6 wordt de rol van computertomografie voor de beoordeling van de calciumscore van de aortaklep zoals geëvalueerd door een recente studie besproken en beschouwd.

## DEEL 2: EVALUATIE VAN THERAPIE

Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op de rol van conventionele en geavanceerde echocardiografie en MDCT voor de evaluatie van therapie bij aortaklepaandoeningen, specifiek de follow-up na chirurgische aortaklepvervanging of TAVI.

Echocardiografie speelt een cruciale rol bij alle stappen van de TAVI-procedure: de juiste selectie van zowel patiënt als prothese, procedurele begeleiding en follow-up van het functioneren van de prothese. Hoofdstuk 7 geeft een overzicht van de klinische applicaties en huidige rol van echocardiografische technieken bij patiëntselectie, selectie van de juiste grootte van de prothese, periprocedurele begeleiding en postprocedurele follow-up bij TAVI.

De aanwezigheid van hypo-geattenueerde klepbladverdikking (HALT) en/of verminderde klepbladmobiliteit op MDCT is voorgesteld als een mogelijke marker van vroege transkatheter aortakleptrombose. Echter, de associatie hiervan met abnormale hemodynamiek van de aortaklep op echocardiografie (een andere potentiële marker voor trombose) en klinische uitkomstmaten (namelijk herseninfarct of "transient ischemic attack" [TIA]) is tot op heden onduidelijk. In Hoofdstuk 8 wordt de aanwezigheid van HALT en/of verminderde klepbladmobiliteit bekeken door middel van MDCT en wordt transkatheterklephemodynamiek geëvalueerd door middel van echocardiografie bij patiënten met ernstige AS die TAVI ondergaan. Middels MDCT werd bij 12.5% van de patiënten de aanwezigheid van HALT en/of verminderde klepbladmobiliteit vastgesteld, terwijl slechts één van deze patiënten ook abnormale klepgradiënten bij echocardiografie vertoonde. Noch HALT, noch een toegenomen transvalvulaire gradiënt waren geassocieerd met herseninfarct of TIA.

Drukoverbelasting bij AS en zowel druk- als volumeoverbelasting bij AI induceren concentrische- en eccentrische-LV-hypertrofie, respectievelijk. Deze structurele veranderingen beïnvloeden de mechanica van de LV, maar er is slechts weinig bekend over

het tijdsbeloop van hoe de LV remodelleert en hoe de LV-mechanica verandert na aortaklepoperatie en hoe dit verschilt tussen AS en AI. In Hoofdstuk 9 wordt het tijdsbeloop van LV-massaregressie en veranderingen in LV-mechanica (door middel van LV GLS) bij patiënten met ernstige AS (63%) of ernstige AI (37%) die een aortaklepinterventie ondergaan gekarakteriseerd en vergeleken. LV-massaregressie en veranderingen in LV GLS bleken gelijk, ondanks verschillen in LV-remodelling voorafgaand aan de aortaklepinterventie. Bij AI leidde het opheffen van de druk- en volumeoverbelasting tot een reductie van LV-massa en een initiële vermindering van LV GLS. In tegenstelling tot bij AI werd het opheffen van drukoverbelasting bij AS gekarakteriseerd door een stabiele LV GLS en meer constante LV-massaregressie.

## CONCLUSIES EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

**M**ET de stijgende globale belasting voor de gezondheidszorg door aortaklepaandoeningen, het groeiende bewustzijn van de gevolgen van ernstige AS (voornamelijk aan het LV-myocard en op uitkomsten) en de noodzaak tot interventie in een vroeger stadium van de ziekte met de huidige beschikbare interventies (chirurgische of transkatheter-aortaklepiplantatie), is de verwachting dat het aantal patiënten dat zal worden verwezen voor aortaklepvervanging zal toenemen. Het bewijs voor de werkzaamheid van TAVI bij laag-risico- en potentieel zelfs asymptomatische patiënten wordt op dit moment geëvalueerd en multimodaliteitbeeldvorming blijft van essentieel belang voor de correcte selectie van patiënten voor interventie, het bepalen van optimale timing voor interventie en voor de evaluatie van therapieresultaten.

Voor risicostratificatie en het bepalen van de optimale timing voor interventie zijn conventionele en geavanceerde echocardiografie en computertomografie cruciaal. Conventionele echocardiografie kan worden gebruikt om cardiale schade buiten de aortaklep te bekijken bij patiënten met ernstige AS. Vooral de aanwezigheid van tricuspidaal-klepinsufficiëntie of pulmonale hypertensie en RV-disfunctie toonden een significant effect op prognose. Deze componenten van vergevorderde cardiale schade zijn over het algemeen niet geïncorporeerd in de huidige risicomodellen en daarom zijn prospectieve studies nodig om te evalueren of de incorporatie van deze aspecten in toekomstige risicomodellen kan resulteren in de verbetering van risicostratificatie. Aanvullend aan conventionele echocardiografie kan geavanceerde echocardiografie additionele inzichten verschaffen. Linkerventrikel GLS gemeten door middel van speckle-tracking-echocardiografie is voorgesteld als een sensitievere marker voor LV-systolische disfunctie. Tevens was verminderde LV GLS geassocieerd met de ontwikkeling van symptomen en noodzaak tot interventie. Daarom zou LV GLS behulpzaam kunnen zijn voor het definiëren van optimalere timing voor interventie bij asymptomatische patiënten met ernstige AS voordat irreversibele myocardiale schade optreedt. Er zijn echter prospectieve studies nodig om de exacte rol van LV GLS in de timing voor interventie te onderzoeken en om potentiële afkapwaarden te bepalen. In symptomatische patiënten met ernstige AS bleek LV GLS van toegevoegde waarde te zijn aanvullend aan conventionele echocardiografische parameters voor de evaluatie van cardiale schade. Incorporatie van LV GLS in een recent voorgestelde stadiëringsclassificatie voor cardiale schade resulteerde in de identificatie van patiënten met meer vergevorderde cardiale schade in vergelijking tot de originele classificatie. Om deze reden zou implementatie van LV GLS in huidige

risicovoorspellingsalgoritmes kunnen leiden tot betere inschatting van preprocedurele risico's, al zal dit moeten worden bevestigd in toekomstige studies. Computertomografie kan worden gebruikt voor de kwantificatie van aortaklepcalcificatie (CT-AVC) in AS-patiënten met lage gradiënten, om zo patiënten te identificeren met ware ernstige AS die mogelijk profijt kunnen hebben van aortaklepinterventie. Huidige en toekomstige gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken zullen uitwijzen of CT-AVC kan helpen in de besluitvorming bij deze patiëntengroep.

Echocardiografie is de voornaamste beeldvormingsmodaliteit voor de evaluatie van de functie en durabiliteit van de prothese na aortaklepimplantatie en voor de detectie van mogelijke (late) complicaties. Verder kan zowel conventionele als geavanceerde echocardiografie additionele informatie verschaffen over de effecten van therapie op LV-functie en remodelling. Door zijn hoge spatiële resolutie is computertomografie een waardevolle modaliteit gebleken voor de detectie van subklinische kleptrombose na TAVI. HALT en/of verminderde klepbladmobiliteit na TAVI werd gezien in 12.5% van de patiënten. Deze patiënten toonden iets hogere echocardiografische transvalvulaire gradiënten vergeleken met patiënten zonder HALT, maar dit was niet geassocieerd met een beroerte of TIA. Het is echter aangetoond dat het gebruik van antistolling weer tot herstel van het normale klepbladaspect en -mobiliteit kan leiden bij patiënten met HALT en het kan worden overwogen om computertomografie te verrichten bij deze patiënten voor vroegtijdige detectie van deze structurele veranderingen. Daarom zijn toekomstige studies nodig om specifieke aanbevelingen voor het gebruik van computertomografie bij de follow-up na TAVI te definiëren en om het optimale antistollingsbeleid te bepalen bij patiënten behandeld met TAVI.