



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Left ventricular reconstruction in ischemic cardiomyopathy

Klein, P.

Citation

Klein, P. (2022, December 15). *Left ventricular reconstruction in ischemic cardiomyopathy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3497684>

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/1887/3497684>

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

NEDERLANDSE SAMENVATTING (SUMMARY IN DUTCH)

Hoofdstuk 1 is een algemene introductie over het onderwerp van dit proefschrift. De ziekte ischemische cardiomyopathie, de relatie met hartfalen als klinisch syndroom en de oorzaak - obstructief coronairlijden - worden uitgelegd. Vervolgens wordt de pathofysiologie van het myocardinfarct en negatieve cardiale remodelering beschreven, gevolgd door de klinische kenmerken en de implicaties. Hierna wordt de rationale voor chirurgische ventriculaire reconstructie en de geschiedenis hiervan beschreven, gevolgd door een uitleg van de STICH-trial, het eerste gerandomiseerde onderzoek dat opgezet was of de hedendaagse coronaire bypass operatie (CABG) superieur is aan de hedendaags medicamenteuze / secundaire preventie therapie om de overleving van patiënten met hartfalen te verlengen en of het toevoegen van chirurgische ventriculaire reconstructie (SVR) aan een CABG de overleving zonder heropnames in het ziekenhuis verbeterd bij patiënten met significante linker ventrikel voorwand dysfunctie. Tenslotte wordt de positie en uitkomsten van SVR in de periode na de STICH-trial beschreven, gevolgd door een gedetailleerde beschrijving van de doelen en overzicht van dit proefschrift.

Hoofdstuk 2 spitst zich toe op de vroege en late uitkomsten van de linker ventrikel (LV) reconstructie chirurgie bij ischemische hartziekten. Een systematische review van de literatuur werd uitgevoerd om de vroege en late sterfte geassocieerd met de LV reconstructie chirurgie in kaart te brengen en de invloed van verschillende chirurgische technieken, aanvullende cardiale ingrepen, klinisch en hemodynamische parameters op de sterfte vast te stellen. De MEDLINE database (januari 1980 - januari 2005) werd doorzocht en vanuit de gepoolde data werden de ziekenhuissterfte en overleving berekend. Samenvattende schattingen van het relatieve risico (RR) werden berekend voor de gebruikte technieken en voor de aanvullende CABG en mitralisklepchirurgie. De risico-gecorrigeerde relaties tussen sterfte en klinische en hemodynamische parameters werden onderzocht door middel van meta-regressie analyse. In totaal werden er 62 studies (12,331 patiënten) geïdentificeerd. De gemiddelde vroege sterfte was 6.9%. Cumulatieve 1-jaars, 5-jaars and 10-jaars overleving was respectievelijk 88.5%, 71.5% en 53.9%. De EndoVentriculaire Reconstructie techniek (EVR) liet een lager risico zien voor zowel vroege (RR = 0.79, $p < 0.005$) als late (RR = 0.67, $p < 0.001$) sterfte vergeleken met de lineaire reconstructie (vroege sterfte: RR = 1.38, $p < 0.001$; late sterfte: RR = 1.83, $p < 0.001$). Vroege en late sterfte waren met name cardiaal van origine, met als belangrijkste oorzaak hartfalen in respectievelijk 49.7% en 4.5% van de gevallen. Ventriculaire ritmestoornissen waren de oorzaak bij 16.6% van de vroeg overledenen en bij 17.2% van de late doden. Aanvullende CABG verlaagde significant het risico op late sterfte (RR = 0.28, $p <$

0.001) zonder dat het risico op vroege sterfte hierdoor verhoogd werd ($RR = 1.018$, $p = 0.858$). Aanvullende mitralisklepchirurgie liet zowel een verhoogd risico op vroege ($RR = 1.57$, $p = 0.001$) en late sterfte zien ($RR = 4.28$, $p < 0.001$). Er werden geen klinische of hemodynamische parameters geïdentificeerd die van invloed waren op de sterfte. Vermeldenswaardig is dat slechts een derde deel van de patiënten in de huidige analyse geopereerd werden in verband met hartfalen (14 studies, 4135 patiënten). In deze groep noteerden we een vroege sterfte van 11.0% met een late sterfte (na 3-jaar) van 15.2%. Deze analyse van gepoolde data uit de literatuur laat zien dat LV reconstructie chirurgie wordt uitgevoerd met een acceptabele sterfte en dat EVR de techniek van voorkeur is met een verminderd risico op vroege en late sterfte. Aanvullende CABG verbeterd de uitkomst, terwijl de noodzaak voor bijkomende mitralisklepchirurgie een uiting van ernst van de ziekte lijkt te zijn. Geen klinische of hemodynamische parameters werden geïdentificeerd die van invloed waren op sterfte, in het bijzonder waren noch LV ejectiefractie noch LV volumina voorspellers de uitkomst na LV reconstructieve chirurgie.

Gevorderd ischemisch hartfalen kan worden behandeld middels SVR. Hoewel er vele risico factoren voor sterfte en recidief hartfalen zijn geïdentificeerd, is er tot op heden geen eenduidige voorspeller beschikbaar om SVR patiënten met schade aan de linker ventrikel die niet meer hersteld kan worden te identificeren. In **Hoofdstuk 3** werd echocardiografische wall motion score index (WMSI) getest als een voorspeller voor sterfte of slecht functioneel resultaat na SVR. Honderd en een patiënten die elective geopereerd zijn tussen april 2002 en april 2007 werden geïncludeerd voor analyse. Alle patiënten had gevorderd ischemisch hartfalen (NYHA-klasse $\geq$ III en LVEF $\leq$ 35%). De gemiddelde logistische EuroSCORE was 10 ± 8 . Alle patiënten werden geëvalueerd na 1-jaar follow-up. Risico-factoren voor slechte uitkomst, gedefinieerd als overlijden of slecht functioneel resultaat (NYHA class $\geq$ III) na 1-jaar follow-up werden geïdentificeerd door middel van unitaristen logistische regressie analyse. Preoperatief werd er een 16-segmenten WMSI berekend en ROC-analyse werd gebruikt om afkapwaardes voor de WMSI om slechte uitkomst te voorspellen te identificeren. Vroege sterfte was 9.9%, late sterfte was 6.6%. De NYHA klasse verbeterde van 3.2 ± 0.4 tot 1.5 ± 0.7 . Na 1-jaar follow-up waren 10 patiënten (12%) in NYHA klasse III en de overige patiënten waren in NYHA klasse I or II (75 patiënten, 88%). WMSI bleek de enige statistisch significante voorspeller voor een slechte uitkomst (odds ratio 139, 95% confidentie interval (CI) 17 - 1116, $p < 0.0001$). De optimale afkap-waarde van de WMSI om sterfte of slechte functionele uitkomst te voorspellen was 2.19 met een sensitiviteit en specificiteit van 82% (95% CI 81.5 - 82.5% en 81.4 - 82.6%). De oppervlakte onder de curve was 0.94 (95% CI 0.90 - 0.99). Positieve en negatieve voorspellende waarden waren 67% en 92% respectievelijk (95% CI 66.4 - 67.6%

en 91.4 - 92.6%). Onze conclusie was dat voldoende residueel “remote myocardium” (myocardweefsel op afstand / niet betrokken bij het infarct) noodzakelijk is om te herstellen van een SVR procedure en om de chirurgisch gecreëerde morfologische veranderingen tot een functionele verbetering te kunnen laten leiden. Preoperatieve WMSI is een surrogaat maat voor residueel remote myocardiale functie en is een veelbelovende instrument voor een betere patiënt selectie om daarmee de resultaten na SVR procedure voor gevorderd ischemisch hartfalen te verbeteren.

Remodelering van de LV bij ischemische cardiomyopathie leidt frequent to functionele mitralisklepinsufficiëntie (FMI). De indicatie voor het corrigeren van FMI bij patiënten die een LV reconstructie (LVR) ondergaan is onduidelijk. De studie in **Hoofdstuk 4** was opgezet om onze strategie te evalueren om FMI $\geq$ graad 2+ te corrigeren door middel van een restrictieve mitralisklepannuloplastiek (RMA) gelijktijdig met de LVR. We onderzochten 92 opeenvolgende patiënten (76 mannen, gemiddelde leeftijd 61 ± 10 jaar) die een LVR in verband met ischemisch hartfalen (IHF) ondergingen. Er werd een RMA uitgevoerd bij alle patiënten met FMI $\geq$ graad 2+ bij preoperatieve echocardiografie en bij patiënten die een peroperatief een toename van de FMI naar $\geq$ graad 2+ lieten zien direct na de LVR. De patiënten werden toegeschreven aan een RMA en een geen-RMA groep, afhankelijk of er wel of geen bijkomende RMA bij hen was uitgevoerd. De gemiddelde klinische en gestructureerde echocardiografische follow-up na 47 ± 20 maanden en was 100% compleet. Bij 38 van de 40 patiënten (95%) met een preoperatieve FMI $\geq$ graad 2+ was er een bijkomende RMA gepland en uitgevoerd. Bij 17 van de 52 patiënten (33%) met FMI < grade 2+ preoperatief, nam de FMI na de LVR toe tot $\geq$ graad 2+, wat er toe leidde dat er een additionele RMA werd verricht tijdens een 2e klemtijd. De vroege sterfte in de RMA groep (n = 55) was 12.7% en de overleving na 36 maanden was $78.2 \pm 11.2\%$. De vroege sterfte in de geen-RMA groep (n = 37) was 5.4% en de overleving na 36 months $81.1 \pm 12.8\%$. Patiënten in de RMA groep hadden een significant meer gereduceerde LV functie met grotere LV dimensies en volumina preoperatief. Echocardiografie liet in beide patiënten groepen een stabiele verbetering in LVEF zien met een reductie in LV volumina. Recief FMI bij late follow-up werd gezien bij 2 patiënten (1 patient per groep). Onze conclusies waren dat bij patiënten met IHF die geschikt waren voor een LV reconstructie, in 44% van de gevallen sprake was een FMI $\geq$ graad 2+. Bij eenderde van de IHF-patiënten met preoperatief FMI < graad 2, neem de FMI na de LVR toe tot $\geq$ graad 2+. Bijkomende mitralisklepchirurgie in verband met FMI $\geq$ graad 2+ danwel bij preoperatieve echocardiografie of direct na LVR, resulteert in een gunstige late klinische en echocardiografische uitkomst, die gelijk blijkt te zijn aan die van patiënten zonder bijkomende mitralisklepchirurgie, ondanks het

feit dat er bij de eerstgenoemde groep sprake was verdergevoerde stadium van de ziekte.

Hoofdstuk 5 beschrijft de studie om de uitkomsten te evalueren van een geïntegreerde benadering van linker ventrikel reconstructie met bijkomende procedures (mitralis-/tricuspidalisklep reparatie, coronaire revascularisatie) en om risicofactoren voor gebeurtenis-vrije overleving vast te stellen gefocussed op linker ventrikel geometrie/functie en de aanwezigheid van functionele mitralisklepinsufficiëntie (FMI). In totaal 159 opeenvolgende patiënten met hartfalen die een linker ventrikel reconstructie tussen 2002 en 2011 onderging werden geïnccludeerd in de studie. De middenlange termijns echocardiografische en lange termijn klinische uitkomsten werden geëvalueerd. Preoperatieve risicofactoren werden gecorreleerd aan overleving-zonder negatieve gebeurtenissen (geen sterfte, geen linker ventrikel assist device en harttransplantatie). Middenlangetermijns echocardiografie liet een afname van geïndexeerde linker ventriculaire eind-systolische volumina (89 ± 42 mL/m² preoperatief; 51 ± 18 bij middellange termijn, $p < 0.001$), en afwezigheid van FMI $\geq$ graad 2. Gebeurtenis-vrije overleving was $83\% \pm 3\%$ na 1-jaar, $68\% \pm 4\%$ na 5-jaar, and $46\% \pm 4\%$ na 10-jaar opvolging. Preoperatieve wall motion score index (WMSI; hazard ratio [HR] 3.1, 95% confidentie interval [CI] 1.7–5.8, $p < 0.001$) en aanwezigheid van FMI $\geq$ graad 2 (HR 1.9, 95% CI 1.1–3.1, $p = 0.014$) waren onafhankelijk geassocieerd met gebeurtenis-vrije overleving. We concludeerden dat gebeurtenis-vrije overleving gunstig is in patiënten met WMSI < 2.5 en significant slechter wanneer WMSI ≥ 2.5 . In beide groepen beïnvloedde de preoperatieve aanwezigheid van FMI $\geq$ graad 2 de gebeurtenis-vrije overleving negatief, ondanks succesvolle correctie van de FMI. Risico stratificatie op basis van preoperatieve WMSI en ernst van FMI ondersteunt het hartteam om de optimale chirurgische strategie te bepalen voor patiënten met hardnekkig hartfalen.

Naast implantatie van een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD), is een deel van de patiënten met LV dysfunctie als gevolg van ischemische cardiomyopathie potentiële kandidaten voor chirurgische LV reconstructie (Dor-procedure), wat de LV erectie fractie aanzienlijk verandert. Het gebruik van LVEF als selectie-criterium voor ICD-implantatie bij deze patiënt kan moeilijk zijn. De studie in **Hoofdstuk 6** beoogde de waarde van LVEF als criterium voor ICD-implantatie bij hartfalen patiënten die een chirurgische LV reconstructie ondergingen vast te stellen. Opeenvolgende patiënten met eind-stadium hartfalen die een ICD-implantatie en LV reconstructie ondergingen werden geëvalueerd. Tijdens opname werd er preoperatief een 2-dimensionaal echocardiogram verricht (LV volumina en LVEF) en dit werd 3 maanden postoperatief herhaald. Na een mediane opvolging van 18

maanden werd de incidentie van de ICD-therapie geëvalueerd. De studie bevatte 37 patiënten (59 ± 11 years). Op het beginpunt van de studie was de gemiddelde LVEF $23 \pm 5\%$. De gemiddelde linker ventrikel eind-systolische volume (LVESV) en linker ventrikel eind-diastolische volume (LVEDV) waren respectievelijk 175 ± 73 mL en 225 ± 88 mL. Na 3 maanden opvolging was de gemiddelde LVEF $41 \pm 9\%$ ($P < 0.0001$ vs. beginpunt), en de gemiddelde LVESV en LVEDV respectievelijk 108 ± 65 mL en 176 ± 73 mL ($P < 0.0001$ vs. beginpunt). Tijdens 18-maanden opvolging hadden 12 (32%) patiënten ventriculaire ritmestoornissen die resulteerden in passende ICD-therapie. Er waren geen significante relaties tussen beginpunt LVEF ($P = 0.77$), LVEF na 3 maanden opvolging ($P = 0.34$), verandering in LVEF van beginpunt tot 3-maanden opvolging ($P = 0.28$), en het optreden van ICD-therapie tijdens de 18 maanden opvolging. We concludeerden dat LVEF vóór en na chirurgische LV reconstructie van beperkt nut is als criterium voor ICD-implantatie bij patiënten met eind-stadium hartfalen.

Hoofdstuk 7 tot Hoofdstuk 10 beschrijven de hybride linker ventrikel reconstructie. In **Hoofdstuk 7** wordt een nieuw uitgevonden hybride transcatheter techniek beschreven om de geremodelleerde LV te reconstrueren door plicatie van het antero-septale LV littekenweefsel om het vergrote LV volume te reduceren, de wandspanning te verminderen en de LVEF vergroten. Deze procedure, genaamd less invasive ventricular enhancement (LIVE) heeft al doel om de LV te reconstrueren door plicatie van het vezelige litteken en is gebaseerd op micro-anker technologie. Dit systeem bestaat uit een aantal gekoppelde ankers, die verbonden worden via een poly-ether-ether-ketone (PEEK) ketting of band, die - wanneer goed gepositioneerd - onder gecontroleerde kracht gemeten via een speciale krachtmeter samengetrokken worden. Zowel een sternotomie als hartlongmachine worden hierbij vermeden. Patiënten die in aanmerking komen voor deze procedure hebben symptomatisch hartfalen (NYHA klasse $\geq$ II) en ischemische cardiomyopathie (EF $<40\%$) na een antero-septaal MI, wat geresulteerd heeft in een gedilateerde LV met een akinetisch/dyskinetisch litteken in de antero-septale wand en apex. Preoperatieve planning vereist gadolinium-versterkte magnetic resonance imaging (MRI) (of als alternatief computed tomography [CT] met contrast) om de morfologie van het litteken duidelijk vast te stellen. De gebieden met een litteken moeten tenminste 50% van de wanddikte omvatten om veilig anker implantatie mogelijk te maken. De LIVE procedure is een hybride transcatheter procedure die in samenwerking uitgevoerd wordt door een interventie-cardioloog (IC) en een cardiothoracaal chirurg (CT). Aanvullende ondersteuning wordt geleverd door de aanwezigheid van een cardioloog die bekwaam is in drie-dimensionale transoesofageale echocardiografie (3D-TEE). Deze minimaal-invasieve en 'off-pump' techniek belooft een effectieve LV recon-

structie tegen een lager risico aan te bieden aan een groep hoog-risico patiënten. De belangrijkste beperking van deze techniek wordt gevormd doordat deze alleen kan worden toegepast bij patienten met een eerder antero-septo-lateraal infarct, terwijl patienten met infarceringen in andere gebieden geen kandidaten voor deze procedure zijn. In **Hoofdstuk 8** beschrijven we de voorlopige multicenter resultaten van de LIVE procedure in Nederland. Tussen oktober 2016 and april 2017, werden er 9 patiënten (8 mannen, 1 vrouw; gemiddelde leeftijd 60 ± 8 jaar) geopereerd in 2 Nederlandse centra. Procedurele succespercentage was 100%. Gemiddeld waren er 2.6 paar ankers nodig om de LV te reconstrueren. Wanneer de echocardiografische data van preoperatief en direct postoperatief worden vergeleken, nam de LV ejectiefractie toe van $28 \pm 8\%$ naar $40 \pm 10\%$ (verandering $+43\%$, $P < 0.001$) en namen de LV volumina: LV eind-systolisch volume index van 53 ± 8 ml/m² naar 30 ± 11 ml/m² (verandering -43% , $P < 0.001$) en LVEDVI van 75 ± 23 ml/m² naar 45 ± 6 ml/m² (verandering -40% , $P = 0.001$). In 1 patiente trad er een RV perforatie op, die een conversie naar volledige sternotomie noodzakelijk maakte. Eén patient onderging een postoperatieve revisie in verband met RV restrictie. Na het verwijderen van 1 paar 'RV-LV' ankers herstelde de patient volledig. De ziekenhuissterfte was 0%. De mediane opnameduur op de intensive care was 2 dagen [interquartile range (IQR) 1–46 dagen], en de mediane duur van de ziekenhuisopname was 9 dagen (IQR 3–57 dagen). Onze conclusies waren dat hybride transcatheter LV reconstructie een veelbelovende nieuwe behandelingsoptie is voor patiënten met symptomatisch hartfalen en ischemische cardiomyopathie na een antero-septaal MI en dat de eerste resultaten laten zien dat de procedure veilig is en leidt tot een significante verbetering in EF en vermindering van LV volumina tijdens de eerste postoperatieve periode. In **Hoofdstuk 9** presenteren we de 12-maanden opvolgingsdata van een internationale (Europese) multicenter studie van de LIVE procedure met het BioVentric Revivent TC systeem. Patiënten kwamen in aanmerking komen voor deze procedure indien zij symptomatisch hartfalen (NYHA klasse $\geq$ II) hadden, linker ventrikel (LV) dilatatie en dysfunctie veroorzaakt door een myocard infarct en een kinetisch en/of dyskinetisch transmuraal myocardiaal litteken gelokaliseerd in de antero-septaal, anterolateral en/of apicale gebieden. In totaal 89 patiënten werden geïncludeerd en 86 patiënten succesvol behandeld (97%). Na 12 maanden werd een significante verbetering in LV ejectiefractie $29 \pm 8\%$ vs. $34 \pm 9\%$, $P < 0.005$) en reductie van LV volumina gezien (LV end-systolisch en eind-diastolisch volume index name beide af: respectievelijk 74 ± 28 mL/m² vs. 54 ± 23 mL/m², $P < 0.001$; en 106 ± 33 mL/m² vs. 80 ± 26 mL/m², $P < 0.0001$). Vier patiënten (4.5%) overleden in het ziekenhuis en de overleving na 12 maanden was 90.6%. Bij de aanvang van de studie was 59% van de hartfalen patiënten in NYHA klasse III, vergeleken met 22% na 12 maanden opvolging. Verbetering in kwaliteit van leven maten (Minnesota Living with Heart Failure

Questionnaire 39 vs. 26 punten , $P < 0.001$) en 6-min. looptest (363 m vs. 416 m, $P = < 0.001$) waren eveneens significant. Onze conclusies waren dat behandeling van patiënten met symptomatische hartfalen met het Revivent TC systeem resulteert in een significante en aanhoudende reductie van de LV volumina en verbetering van de LV functie, symptomen en kwaliteit van leven. Tenslotte worden in **Hoofdstuk 10** de uitdagingen van chirurgische ventriculaire volume reductie en hervorming bij patiënten met ischemisch hartfalen en het concept van een meer geïndividualiseerde or op maat gemaakt benadering van patiënten bediscussieerd.

