



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## Diagnostic tools in the follow-up and monitoring of congenital heart disease and pulmonary hypertension

Meijer, F.M.M.

### Citation

Meijer, F. M. M. (2023, May 17). *Diagnostic tools in the follow-up and monitoring of congenital heart disease and pulmonary hypertension*.

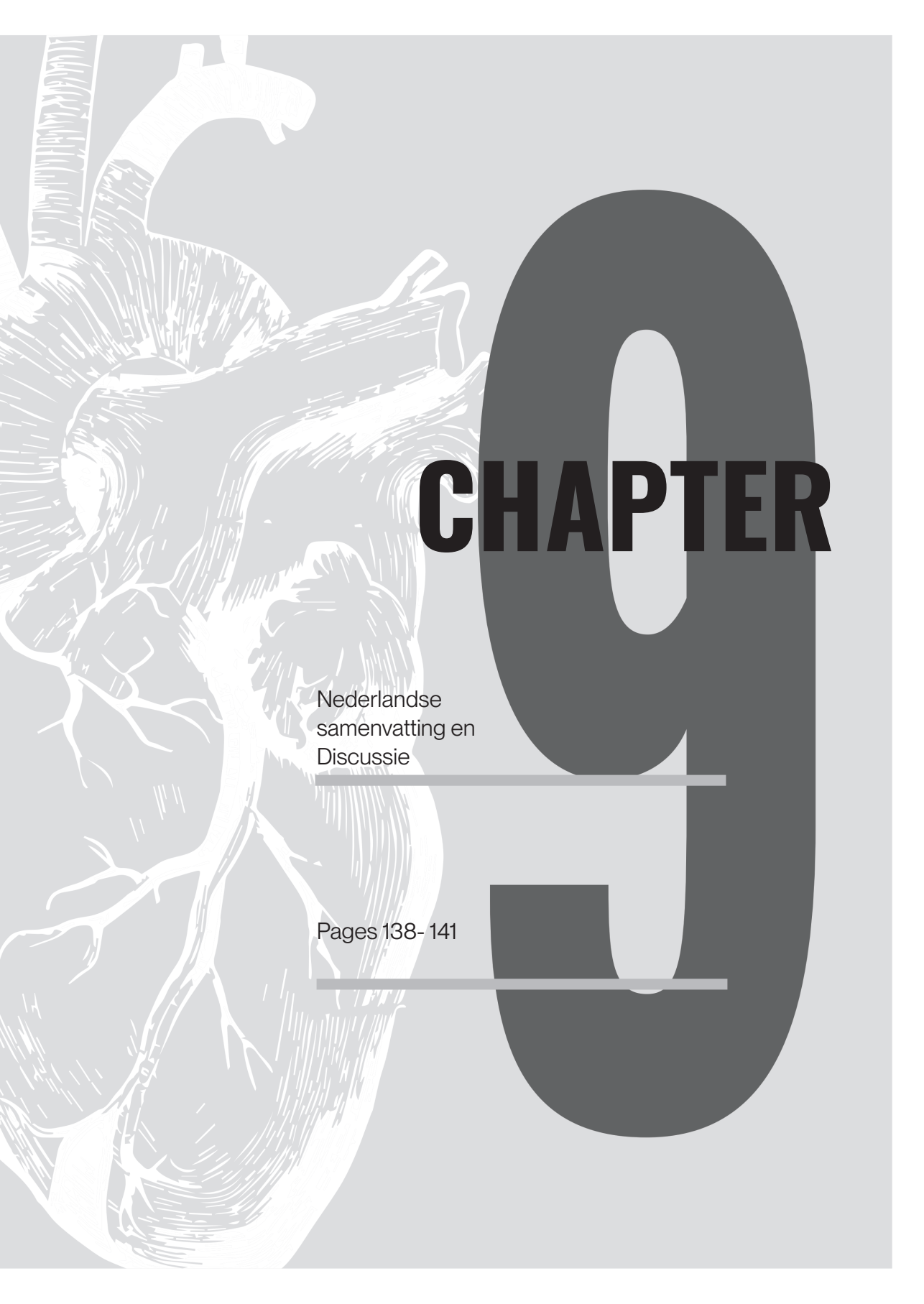
Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3618360>

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/1887/3618360>

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



# CHAPTER 9

Nederlandse  
samenvatting en  
Discussie

---

Pages 138- 141

---

## **Samenvatting, conclusies en toekomstperspectieven**

Het doel van dit proefschrift is een beter begrip te krijgen van de diagnose en follow-up van patiënten met systemische sclerose (SSc), longembolieën (PE), Tetralogie van Fallot (TOF) en aberrante coronairen, met als doel ziekteprogressie en complicaties te voorkomen en zo de prognose te verbeteren. **Hoofdstuk 1** geeft achtergrondinformatie over de pathofysiologie van pulmonale hypertensie (PH) en belicht het onderscheid tussen PH en pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Een grote verscheidenheid aan aandoeningen kan PH veroorzaken. Op basis van hun pathogene, pathofysiologische en therapeutische kenmerken worden vijf groepen gedefinieerd. PAH (groep 1) is een bekende complicatie van onder meer congenitale hartziekten (CHD) en SSc. Ook patiënten met longembolieën krijgen PH (groep 4). Bij deze patiënten past de rechterventrikel (RV) zich aan deze verhoogde pulmonale druk aan, wat uiteindelijk kan leiden tot RV-falen. Helaas blijft PH, ondanks de ontwikkeling van behandelingsmethoden, een progressieve ziekte met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Daarom zijn screening en follow-up bij patiënten met PH van cruciaal belang. Vroegtijdige opsporing leidt tot vroegtijdige behandeling en een vertraging van de ziekteprogressie. De van het ECG afgeleide ventriculaire gradiënt (VG), indien geprojecteerd in de optimale richting voor de detectie van RV-drukoverbelasting (VG-RVPO), heeft nieuwe mogelijkheden geïntroduceerd voor de evaluatie van PH.

De noodzaak van follow-up bij congenitale hartziekten, aberrante coronairen en patiënten met Tetralogie van Fallot kan niet genoeg worden benadrukt. Coronaire anomalieën zijn ongewoon en de presentatie van de patiënten loopt sterk uiteen. De behandeling hangt onder meer af van de klinische presentatie en de anatomie. Voor patiënten met AAOCA (anomalous aortic origin of a coronary artery from the opposite sinus) zijn beperkte follow-upgegevens beschikbaar en er zijn nog talrijke leemten in de kennis over de evaluatie en behandeling van deze patiënten. Bij patiënten met Tetralogie van Fallot kan verslechtering van de pulmonale klep optreden als gevolg van eerdere operaties. Bij deze patiënten moeten tijdens hun leven een of meerdere malen de pulmonaal klep vervangen worden. Onderzoek naar de duurzaamheid van deze kleppen blijft een onderwerp van interesse.

*Deel 1* van dit proefschrift onderzoekt het gebruik van de VG-RVPO bij patiënten met (vermoedelijke) PAH. Het doel van het in **hoofdstuk 2** gepresenteerde onderzoek was het evalueren van de VG-RVPO als screenings- en controle-instrument voor vroege PAH bij SSc-patiënten. Omdat het LUMC een gespecialiseerd zorgpad gebruikt om patiënten met SSc te evalueren, waren seriële electrocardiogrammen (ECG's) en transthoracale echocardiogrammen (TTE's) van deze patiënten beschikbaar. TTE wordt ook gebruikt om de pulmonaal drukken te vervolgen, echter is dit een tijdrovend en relatief duur

screeningsinstrument. De ECG's en TTE's van patiënten met PAH (zoals vastgesteld door rechtshartkatheterisatie) (RHC) werden retrospectief bestudeerd. De veranderingen in pulmonale arteriële druk gemeten met TTE en VG-RVPO in de tijd bij PAH-patiënten versus niet-PAH-patiënten werden onderzocht. De resultaten laten zien dat de VG-RVPO significant hoger was bij PAH-patiënten dan bij niet-PAH-patiënten. Bovendien nam bij patiënten met PH de VG-RVPO in de tijd toe in vergelijking met patiënten zonder PAH. In vergelijking met de TTE was de VG bovendien gevoeliger voor het opsporen van ziekteprogressie in vroegere stadia van de ziekte. Het resultaat van dit onderzoek is dat seriële metingen van de VG-RVPO, die gemakkelijk toepasbaar en goedkoop zijn, kunnen worden gebruikt als follow-up instrument om vroege veranderingen in de rechter ventrikel druk in de tijd te detecteren.

De rol van de VG-RVPO bij het verbeteren van de efficiëntie van het YEARS-algoritme is onderzocht in **hoofdstuk 3**. Het YEARS-algoritme is een gevalideerd instrument voor het uitsluiten van PE bij een groot aantal patiënten, waardoor computertomografie van de longen (CTPA) niet meer nodig is. Maar ondanks dit algoritme wordt nog steeds de helft van de patiënten doorverwezen voor CTPA. Bij patiënten met PE kan PH optreden, wat resulteert in RV-drukoverbelasting. Van de VG-RVPO is reeds aangetoond dat hij PH kan opsporen in verschillende patiëntengroepen. Wij veronderstelden dat VG-RVPO de efficiëntie van het YEARS-algoritme nog zou kunnen verbeteren. Wij hebben hiervoor de VG-RVPO gemeten bij patiënten met verdenking op PE en die werden behandeld volgens het YEARS-algoritme. Hierbij hebben we de diagnostische waarde van VG-RVPO voor PE geëvalueerd, evenals de toegevoegde diagnostische waarde van VG-RVPO aan het YEARS-algoritme. Er werden 479 ECG's onderzocht. De VG-RVPO had echter noch als zelfstandige diagnostische test noch in combinatie met het YEARS-algoritme enige diagnostische waarde voor vermoedelijke acute PE. Dit kan worden verklaard door de gevoeligheid van de VG-RVPO, aangezien niet alle PE's RV-drukoverbelasting veroorzaken.

In **hoofdstuk 4** onderzochten wij de nauwkeurigheid van de VG-RVPO bij het schatten van de aanwezigheid en de ernst van acute rechter ventrikel drukoverbelasting, alsmede de prognostische waarde van een afwijkende VG-RVPO bij PE-patiënten. Dit werd bereikt door CTPA beoordeelde RV/LV ratio's en VG-RVPO te vergelijken met het optreden van vroege ongewenste voorvallen. Bij patiënten met PE veroorzaakt PH overbelasting van de RV, hetgeen resulteert in RV dilatatie. Omdat dit de RV/LV-ratio verandert, kan deze meting worden gebruikt om PE op te sporen en wordt zij momenteel gebruikt voor risicostratificatie. De VG-RVPO is effectief gebleken in een heterogene groep patiënten

met vermoedelijke PH, maar is beperkt in de setting van vermoedelijke acute PE. Er was een verband tussen VG-RVPO en RV-overload zoals gemeten met CTPA, maar dit was niet geassocieerd met slechte uitkomsten bij patiënten met acute PE. Bovendien leverde de VG-RVPO geen extra prognostische waarde op ten opzichte van RV/LV diameter ratio metingen, die ruim beschikbaar zijn en momenteel een van de pijlers zijn van PE risico stratificatie zoals aanbevolen door internationale richtlijnen. VG-RVPO kan waarschijnlijk helpen bij het vinden van mensen met chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH).

*Deel 2* van dit proefschrift bespreekt het belang van follow-up en monitoring bij AAOCA- en Tetralogie van Fallot-patiënten. In **hoofdstuk 5** wordt de uitkomst op middellange termijn van AAOCA-patiënten beschreven en gekoppeld aan pre- en postoperatieve symptomen. Er bestaat momenteel geen overeenstemming over de indicaties voor chirurgie versus conservatieve behandeling, met name bij patiënten van middelbare leeftijd en ouder. Klinische en anatomische kenmerken beïnvloeden de beslissing om te opereren. De rol van symptomen is discutabel. Volgens de gegevens presenteren patiënten zich met uiteenlopende symptomen, waarbij slechts 35% typische klachten heeft. In het algemeen vermindert chirurgische correctie van AAOCA de symptomen aanzienlijk. Bovendien lijkt levenslange follow-up na chirurgische correctie gerechtvaardigd, aangezien bij follow-up van volwassen patiënten restenose van de gecorrigeerde anomale slagader aan het licht kan komen. De coronary triangulated orifice area (CTOA) gemeten op computertomografie (CTA) werd geïntroduceerd in **hoofdstuk 6**. CTA wordt voornamelijk gebruikt als diagnostisch instrument, maar er zijn weinig gegevens over de rol ervan tijdens de postoperatieve follow-up. De CTOA op pre- en postoperatieve CTA's van patiënten met AAOCA werd vergeleken en gerelateerd aan anatomie en postoperatief resultaat. Na de operatie nam de mediane CTOA significant toe van 1,6 mm<sup>2</sup> tot 5,5 mm<sup>2</sup>. Bij drie patiënten werd tijdens de follow-up een restenose van de geopereerde kransslagader vermoed. De CTOA vertoonde bij deze patiënten slechts een gemiddelde toename van 1,4 mm<sup>2</sup> postoperatief. Deze resultaten suggereren dat CTA kan worden gebruikt om de anatomie van AAOCA-patiënten voor en na de operatie te bekijken.

In **hoofdstuk 7** worden de middellangetermijnresultaten van AAOCA-patiënten beschreven en gekoppeld aan pre- en postoperatieve symptomen.

Chirurgie bij patiënten met een tetralogie van Fallot leidt vaak tot late pulmonale regurgitatie, en deze patiënten kunnen een pulmonale klepvervanging (PVR) nodig hebben. PVR wordt uitgevoerd met pulmonale homografts en bioprothesen. Aanvankelijk

was er grote bezorgdheid over de duurzaamheid van de pulmonale homograft. Vliegen et al. rapporteerden over 26 patiënten die in 2002 een pulmonale homograft kregen, en in de huidige studie worden de late klinische uitkomst en de hemodynamiek in deze vooraf gedefinieerde patiëntengroep opnieuw geëvalueerd. De bevindingen tonen aan dat er na 17,1 jaar follow-up sprake was van een stabilisatie van de RV-functie en een indrukwekkende duurzaamheid van het homograft, alsmede een hoge event-free overleving (61,5%).

### *Toekomstperspectieven*

Hoewel er grote vooruitgang is geboekt bij de diagnose en behandeling van pulmonale hypertensie, blijft PH een progressieve en dodelijke ziekte met een multifactoriële etiologie. Vroegtijdige identificatie van patiënten met het hoogste risico op het ontwikkelen van PH is van vitaal belang omdat vroegtijdige behandeling de progressie van de ziekte vertraagt en de symptomen en de overleving verbetert. Dit proefschrift beschrijft hoe vectoranalyse van het standaard 12-afleidingen ECG de risicostratificatie kan verbeteren. Het van het ECG afgeleide vectorcardiogram berust, in tegenstelling tot het normale ECG, grotendeels op kwantitatieve metingen in plaats van menselijke beoordeling van het ECG. Toekomstig onderzoek naar seriële vectorcardiogrammetingen als screeningsinstrument bij patiënten die verdacht worden van PH is noodzakelijk om meer inzicht te krijgen in de prognostische relevantie van vroege tekenen van RV-drukoverbelasting. Computerprogramma's voor de interpretatie van electrocardiogrammen worden nu op grote schaal gebruikt. Er zijn echter beperkte gegevens over de prestaties van deze klassieke algoritmen die de computerprogramma's gebruiken, hetgeen hun gebruik als zelfstandig diagnostisch instrument vooralsnog uitsluit. Het zou ook nuttig zijn als standaardapparatuur werd uitgebreid met vectorcardiografische analyse. Dit zou een brug slaan tussen bestaande gegevens en uitgebreid klinisch onderzoek. Het onderzoek in dit proefschrift toont ook aan dat VGRVPO zeer geschikt is voor individuele trendanalyse. Het vector-ECG kan worden geïntegreerd in zorgtrajecten voor patiënten. Omdat bijna elke patiënt al een standaard ECG heeft, kan dit, als de software beschikbaar is, met weinig extra inspanning of kosten worden gedaan. Recente studies hebben het potentieel aangetoond van het gebruik van machinaal leren bij seriële electrocardiografie. Dit opent een reeks perspectieven voor toekomstig onderzoek en klinische toepassing.

Momenteel zijn er nog hiaten in de kennis over de evaluatie en het beheer van AAOCA. Cardiologen weten vaak niet hoe zij hun patiënten moeten adviseren door een gebrek aan richtlijnen met betrekking tot cardiale beeldvorming, activiteitsbeperking en behandeling bij mensen van alle leeftijden met AAOCA. Omdat het bewijs in de huidige literatuur nogal zwak is, zijn de aanbevelingen en hun variaties breed en staan nog steeds ter discussie.

Indicaties voor chirurgische correctie blijven in sommige gevallen controversieel, en niet-invasieve beeldvormingstechnieken zoals CTA, die in dit proefschrift werden genoemd, kunnen in de toekomst nog belangrijker worden. De nauwkeurige beschrijving van anatomische risicokenmerken en tests voor het opsporen van myocardiale ischemie is van cruciaal belang voor de beoordeling en behandeling van personen met AAOCA. Toekomstig onderzoek moet gericht zijn op het verduidelijken van de pathofysiologische determinanten die elk type coronaire anomalie koppelen aan myocardische ischemie, en op het beoordelen van de werkelijke impact op het risico van levensbedreigende gebeurtenissen. Helaas kunnen de relatieve zeldzaamheid van dergelijke aandoeningen, hun klinische en fenotypische variabiliteit en ethische bezwaren het opzetten van grote prospectieve studies in deze context bemoeilijken. (Inter)nationale samenwerkingsverbanden en multicenter-registers kunnen wellicht helpen om enkele van de huidige onzekerheden te verlichten. Gelukkig is ons centrum onlangs begonnen met een klinisch zorgpad, en wij hopen dat er meer informatie zal worden verzameld voor toekomstig onderzoek.

Aangezien patiënten met ToF ouder worden, kunnen zij in hun leven een of meer PVR's nodig hebben. Om meer informatie te verkrijgen over hemodynamische veranderingen en met betrekking tot het tijdstip van plaatsing van de nieuwe klep, zouden toekomstige onderzoeksprotocollen seriële follow-up metingen bij alle TOF-patiënten moeten blijven doen. Deze seriële metingen zouden het gemakkelijkst te verkrijgen zijn als in alle tertiaire referentiecentra in Nederland gestandaardiseerde protocollen zouden worden toegepast. Alle TOF-patiënten zouden na de geboorte een uitgebreide serie onderzoeken moeten ondergaan met gestandaardiseerde tussenpozen. Dit zou kunnen leiden tot een beter begrip van het ongunstige RV remodeleringsproces, alsmede tot betere voorspellers van vroeg RV falen en betere behandelingsopties. Het resultaat op lange termijn van chirurgische PVR met homografts moet worden bepaald. Bovendien zijn er nu transkatheter kleppen beschikbaar en goedgekeurd voor gebruik in circumferentiële RVOT's. Het is mogelijk en wordt steeds gebruikelijker om deze kleppen te gebruiken voor RVOT's die geen conduit hebben. Dit zou een interessant onderwerp zijn voor toekomstig onderzoek.