



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Clinical aspects and pathophysiological mechanisms of (systemic) right ventricular failure

Zandstra, T.E.

Citation

Zandstra, T. E. (2023, June 29). *Clinical aspects and pathophysiological mechanisms of (systemic) right ventricular failure*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3628226>

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/1887/3628226>

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

Samenvatting, conclusies, en toekomstperspectieven

De doelstellingen van dit proefschrift waren om de fysiologie en pathofysiologie van de systemische rechterventrikel te verduidelijken, met een specifieke focus op anatomische functie (deel I: fysiologie en mechanismen) in relatie met klinische uitkomsten, en om diagnostische modaliteiten en behandelopties te verkennen (deel II: klinische toepassingen). Hieronder zullen de hoofdstukken worden samengevat en in de context van de huidige literatuur worden geplaatst. Toekomstperspectieven zullen per onderwerp worden vermeld.

Deel I: (patho)fysiology en mechanismen

In de eerste drie hoofdstukken werden meerdere mechanismen onderliggend aan (systemische) rechterventrikelfysiologie en -ziekte verkend. In **hoofdstuk 1** werd de huidige kennis met betrekking tot asymmetrie en heterogeniteit gereviewd. Kennis van het cardiale autonome zenuwstelsel is noodzakelijk om hartziekten te begrijpen en te behandelen. Het hart is een asymmetrisch orgaan, en ook cardiale autonome innervatie heeft links-rechtsverschillen en regionale verschillen in anatomie en functie. Dit kan relevante klinische gevolgen hebben. Bijvoorbeeld, het linker en rechter ganglion stellatum en de linker en rechter nervus vagus innerveren verschillende delen van het hart of hebben verschillende effecten op hetzelfde gebied (1, 2). Specifiek lijkt het linker ganglion stellatum een belangrijke rol te spelen in ventriculaire aritmieën en het is een belangrijk target voor behandeling. Dit is niet het geval bij het rechter ganglion stellatum (3, 4).

In **hoofdstuk 2 en 3** werden drie categorieën van Holter-afgeleide maten van cardiale autonome functie onderzocht in patiënten met een systemische rechterventrikel: *hartslagvariabiliteit*, *QT-intervalvariabiliteit*, en *hartslagturbulentie*. In **hoofdstuk 2** concluderen we dat in patiënten met een systemische rechterventrikel, de hartslagvariabiliteitscomponent SDANN (*standard deviation of the average normal-to-normal intervals calculated over 5-minute intervals*) onafhankelijk geassocieerd was met het vóórkomen van supraventriculaire tachycardieën. Dit is klinisch relevant aangezien eerdere studies aantonen dat supraventriculaire tachycardieën onafhankelijk geassocieerd zijn met plotse hartdood en mortaliteit in patiënten met een systemische rechterventrikel (5-7). Meerdere componenten van hartslagvariabiliteit waren ook gecorreleerd met systemische rechterventrikelfunctie, terwijl in het gehele cohort de systemische rechterventrikelfunctie relatief behouden was. Dit zou op het nut van hartslagvariabiliteit kunnen wijzen om klinisch aanwezig systemisch rechterventrikelfalen te voorspellen. In **hoofdstuk 3** concluderen we dat componenten van zowel QT-intervalvariabiliteit als hartslagturbulentie ook geassocieerd waren met supraventriculaire tachycardieën. Medicatiegebruik, inclusief flecainide, diuretica, en ACE-remmers/ARB's, was ook geassocieerd met componenten van QT-

intervalvariabiliteit en hartslagturbulentie, wat erop kan wijzen dat een slechtere klinische status van deze patiënten teruggezien kan worden in hun autonome functie. Interessant genoeg was de hartslagturbulentie slechter in patiënten die recente thoraxchirurgie hadden ondergaan maar niet in patiënten die langer geleden één of meerdere thoraxchirurgische ingrepen hadden ondergaan, wat wijst op het vermogen van cardiale innervatie om te herstellen na chirurgisch trauma. Toekomstige studies zouden de effecten van autonome modulatie, bijvoorbeeld vagusstimulatie, kunnen onderzoeken in patiënten met een systemische rechterventrikel. Op dit moment zijn van dergelijke interventies voorzichtig optimistische resultaten beschikbaar voor patiënten met linkerventrikelaandoeningen (8). Hartslagvariabiliteit, QT-intervalvariabiliteit, en hartslagturbulentie zouden verder onderzocht kunnen worden met betrekking tot het potentieel om klinische achteruitgang te onderzoeken, en de respons van deze maten op autonome modulatietherapie.

Deel II: klinische toepassingen

In **hoofdstuk 5** concluderen we dat, ondanks dat het echocardiografisch beoordelen van de systemische rechterventrikelfunctie uitdagend is, meerdere echocardiografische variabelen goed haalbaar zijn en goed overeen komen met cardiale magnetische resonantie, wat wordt gezien als de gouden standaard. Deze variabelen zijn *visual estimation of global function*, *fractional area change*, en met name *global longitudinal strain*. Conceptueel goede variabelen zoals de *myocardial performance index* kunnen goed werken in patiënten met linkerventrikelaandoeningen (9) of geselecteerde, minder complexe groepen van patiënten met een systemische rechterventrikel (10). Echter, de populatie die wij beschrijven, reflecteert de heterogene en complexe populatie die in de dagelijkse praktijk wordt gezien. Het meten van fractional area change, global longitudinal strain, en het verrichten van de visual estimation of global function zou geïmplementeerd kunnen worden in routinematige echocardiografische protocollen voor de follow-up van patiënten met een systemische rechterventrikel.

In **hoofdstuk 6** werd het klinische beloop gekarakteriseerd van patiënten lange tijd na chirurgische correctie van transpositie van de grote vaten volgens Mustard of Senning, en werd een risicoscore om major clinical events te voorspellen uit de data gedestilleerd. De score vereist meestal direct beschikbare informatie met betrekking tot huidige leeftijd, leeftijd ten tijde van de atriale switchoperatie, eerdere ventriculaire aritmie, matige of ernstige rechterventrikeldysfunctie, ernstige tricuspidalisklepregurgitatie, en ten minste milde subpulmonale linkerventrikeldysfunctie. Deze risicoscore kan gebruikt worden bij het counsellen van poliklinische patiënten of bij het beslissen van de frequentie en intensiteit van de follow-up. Eerdere studies over risicostratificatie betroffen met name de groep van

volwassenen met aangeboren hartziekten in zijn geheel, bijvoorbeeld voor *implantable cardioverter-defibrillator*-therapie (11), of hartfalen (12). Echter, aangezien de groep volwassenen met aangeboren hartziekten erg heterogeen is, kan de risicoscore beschreven in hoofdstuk 6 bruikbaar zijn in de groep van patiënten met een systemische rechterventrikel na correctie volgens Mustard of Senning.

Hoofdstuk 7 beschrijft de eerste resultaten van de behandeling van systemisch rechterventrikelfalen met sacubitril/valsartan. Na zes maanden follow-up was het NT-pro-BNP significant afgenomen, toonde echocardiografische systemische rechterventrikelfunctie een kleine maar significante verbetering, en toonden de *6-minute walking distance* en sommige aspecten van kwaliteit van leven ook verbetering. Aangezien de huidige ESC-richtlijnen nog geen specifieke medicamenteuze therapie aanraden voor systemisch rechterventrikelfalen (13), zijn deze resultaten een belangrijke stap naar het uitbreiden en standaardiseren van de behandeling van systemisch rechterventrikelfalen. Er zijn nog meer data nodig om deze preliminaire bevindingen te vertalen naar de standaard klinische praktijk. Hopelijk zullen in de toekomst de opties voor de medicamenteuze behandeling van systemisch rechterventrikelfalen worden uitgebreid met andere middelen, bijvoorbeeld SGLT2-remmers (14).

Hoofdstuk 8 beschrijft de ervaring van het toepassen van *eHealth smart technology* in het titreren van sacubitril/valsartan in het cohort van **hoofdstuk 7** bestaande uit patiënten met systemisch rechterventrikelfalen. De therapietrouw was hoog: 83,3 van de patiënten stuurden tweemaal per week metingen in tijdens het titratieproces. De tevredenheid met de implementatie van de technologie van 95,5%. Voor de 24 geïnccludeerde patiënten werden 68 bezoeken aan het ziekenhuis voorkomen vergeleken met het conventionele titratieproces. In één patiënt (4,2%) kon een hartfalengerelateerde ziekenhuisopname niet worden voorkomen ondanks het insturen van metingen en daaropvolgende contactmomenten volgens protocol. De mogelijkheden van *eHealth* zijn niet beperkt tot het meten van bloeddruk, gewicht, dagelijkse stappen, en het detecteren van aritmieën, zoals hier beschreven, maar de meting van zuurstofsaturatie en zelfs lichamelijke activiteitsinterventies worden onderzocht in patiënten met aangeboren hartziekten (15, 16).

In **hoofdstuk 9** beschrijven we de eerste twee gevallen van implantatie van een *ventricular assist device* in een falende systemische rechterventrikel. Ten tijde van het schrijven, ging het met beide patiënten goed en hadden ze niet méér complicaties ondervonden dan te verwachten is in de gebruikelijke patiëntencategorie van linkerventrikelfalen (twee vroege re-operaties, één ischemisch cerebrovasculair event

met milde cognitieve gevolgen, en een hemodynamisch goed verdragen ventriculaire tachycardie, voor beide patiënten gezamenlijk). De implantatie van een *ventricular assist device* kan een aantrekkelijke optie zijn voor patiënten met eindstadium systemisch rechterventrikelfalen. Wegens factoren zoals een complexe anatomie of de aanwezigheid van pulmonale hypertensie worden deze patiënten waarschijnlijk afgewezen voor harttransplantatie, en de functie van de subpulmonale linkerventrikel is vaak behouden. In de toekomst zal het aantal patiënten met een systemische rechterventrikel die baat kunnen hebben bij de implantatie van een *ventricular assist device* (als overbrugging naar transplantatie of als *destination therapy*) waarschijnlijk toenemen gezien de toenemende leeftijd van deze populatie en aangezien het tekort aan donororganen waarschijnlijk zal persisteren. Voor patiënten die tevens subpulmonale linkerventrikeldysfunctie hebben, zou een *total artificial heart* een haalbare behandelmodaliteit kunnen worden (17).

In conclusie, volwassen patiënten met een aangeboren hartziekte met een systemische rechterventrikel zijn een complexe patiëntengroep waarin een veelheid aan langetermijncomplicaties wordt gezien. De studies in dit proefschrift vormen een basis voor toekomstige studies gericht op het verbeteren van klinische uitkomsten en kwaliteit van leven in deze kwetsbare groep.

Referenties

1. Yanowitz F, Preston JB, Abildskov JA. Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles. Production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral alteration of sympathetic tone. *Circulation research*. 1966;18(4):416-28.
2. Yokota S, Taneyama C, Goto H. Different Effects of Right and Left Stellate Ganglion Block on Systolic Blood Pressure and Heart Rate. *Open Journal of Anesthesiology*. 2013;03(03):143-7.
3. Egawa H, Okuda Y, Kitajima T, Minami J. Assessment of QT interval and QT dispersion following stellate ganglion block using computerized measurements. *Reg Anesth Pain Med*. 2001;26(6):539-44.
4. Meng L, Tseng CH, Shivkumar K, Ajijola O. Efficacy of Stellate Ganglion Blockade in Managing Electrical Storm: A Systematic Review. *JACC Clinical electrophysiology*. 2017;3(9):942-9.
5. Connelly MS, Liu PP, Williams WG, Webb GD, Robertson P, McLaughlin PR. Congenitally corrected transposition of the great arteries in the adult: Functional status and complications. 1996;27(5):1238-43.
6. Mongeon FP, Connolly HM, Dearani JA, Li Z, Warnes CA. Congenitally corrected transposition of the great arteries ventricular function at the time of systemic atrioventricular valve replacement predicts long-term ventricular function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(20):2008-17.
7. Venkatesh P, Evans AT, Maw AM, Pashun RA, Patel A, Kim L, et al. Predictors of Late Mortality in D-Transposition of the Great Arteries After Atrial Switch Repair: Systematic Review and Meta-Analysis. 2019;8(21):e012932.
8. Hadaya J, Ardell JL. Autonomic Modulation for Cardiovascular Disease. *Frontiers in physiology*. 2020;11:617459.
9. Abuomara HZA, Hassan OM, Rashid T, Baraka M. Myocardial performance index as an echocardiographic predictor of early in-hospital heart failure during first acute anterior ST-elevation myocardial infarction. *The Egyptian Heart Journal*. 2018;70(2):71-5.
10. Salehian O, Schwerzmann M, Merchant N, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Assessment of systemic right ventricular function in patients with transposition of the great arteries using the myocardial performance index: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2004;110(20):3229-33.
11. Köbe J, Willy K, Eckardt L, Baumgartner H, Wasmer K. Narrative review of: risk stratification and implantable cardioverter-defibrillator therapy in adults with congenital heart disease. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2021;11(2):538-49.
12. Leczycki P, Banach M, Maciejewski M, Bielecka-Dabrowa A. Heart Failure Risk Predictions and Prognostic Factors in Adults With Congenital Heart Diseases. 2022;9.
13. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *European heart journal*. 2021;42(6):563-645.
14. Egorova AD, Nederend M, Tops LF, Vliegen HW, Jongbloed MRM, Kiès P. The first experience with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of systemic right ventricular failure. *ESC Heart Fail*. 2022 Jun; 9(3)
15. Pätz C, Michaelis A, Markel F, Löffelbein F, Dähnert I, Gebauer RA, Paech C. Accuracy of the Apple Watch Oxygen Saturation Measurement in Adults and Children with Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. 2022 Aug 22.
16. Lin PJ, Fanjiang YY, Wang JK, Lu CW, Lin KC, Cheong IM, Pan KY, Chen CW. Long-term effectiveness of an mHealth-tailored physical activity intervention in youth with congenital heart disease: A randomized controlled trial. *J Adv Nurs*. 2021 Aug;77(8):3494-3506. doi: 10.1111/jan.14924.
17. Villa CR, Morales DLS. The Total Artificial Heart in End-Stage Congenital Heart Disease. *Front Physiol*. 2017 May;9:131