

Nederlandse Samenvatting en Toekomstperspectieven

Mischa T. Rijnerse

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het doel van dit proefschrift was het evalueren en vergelijken van de rol van cardiale MRI (CMR) en positron emissie tomografie (PET) in het voorspellen van de vatbaarheid voor ventriculaire ritmestoornissen bij patiënten met een cardiomyopathie die verwezen zijn voor implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) implantatie voor de primaire preventie van plotse hartdood.

Hoofdstuk 1 beschrijft de introductie en opzet van dit proefschrift. Plotse hartdood als gevolg van levensbedreigende ventriculaire hartritmestoornissen is een gevreesde complicatie bij patiënten met een cardiomyopathie en verminderde linker ventrikel functie. In deze patiëntengroep hebben ICD's geleid tot een vermindering van de sterfte door deze ventriculaire ritmestoornissen te detecteren en vervolgens te behandelen door bijvoorbeeld een schok te geven. De ICD implantatie behoort dan ook tot de standaard behandeling voor de primaire preventie van plotse hartdood bij patiënten met hartfalen en een linker ventrikel ejectie fractie (LVEF) van minder dan 35%. Er zitten echter een aantal nadelen aan de huidige selectie van patiënten voor deze invasieve therapie met de LVEF als voornaamste selectie criterium. Ten eerste kan de LVEF worden berekend met diverse beeldvormende technieken zoals echocardiografie en cardiale MRI (CMR) welke vaak niet met elkaar overeenkomen. De keuze van de beeldvormende techniek om de LVEF te meten kan daardoor aanzienlijke invloed hebben op de patiëntselectie voor ICD implantatie. Ten tweede ervaart de meerderheid van de patiënten met een ICD nooit ventriculaire ritmestoornissen terwijl deze patiënten wel blootstaan aan potentieel ernstige complicaties zoals infecties, draad dysfunctie of onterechte ICD schokken. Het wordt steeds meer duidelijk dat de globale LVEF verslechtering slechts een indirecte en specifieke risicofactor is voor ventriculaire ritmestoornissen, welke in feite het resultaat is van onderliggende structurele hartafwijkingen die het substraat vormen voor de elektrische instabiliteit. Het is dan ook belangrijk om het substraat van hartritmestoornissen meer gedetailleerd in kaart te brengen.

Geavanceerde non-invasieve beeldvormende technieken zoals cardiale PET en CMR zijn zeer geschikt voor de beoordeling van het onderliggend substraat en kunnen op deze manier mogelijk de risicostratificatie voor ventriculaire ritmestoornissen verbeteren. Zo kan met contrast-CMR worden gekeken naar weefseleigenschappen van litteken of fibrose, terwijl [¹⁵O]H₂O PET heel geschikt is voor het kwantificeren van de myocardiale perfusie en [¹¹C]hydroxyephedrine (HED) PET voor het beoordelen van de sympathische innervatie van het hart. **Hoofdstuk 2** beschrijft een overzicht van de principes van geavanceerde beeldvormende technieken zoals single photon emissie computed tomografie (SPECT), PET, CMR en computed tomografie (CT) in het evalueren van het onderliggend substraat van ventriculaire ritmestoornissen. In dit hoofdstuk komen veelvoorkomende substraten aan bod die kunnen worden beoordeeld door deze technieken waaronder afwijkingen in de myocardiale perfusie, littekenvorming (na het infarct) met

de randzone hiervan en sympathische denervatie. Recente studies laten veel veelbelovende resultaten zien van deze technieken voor de risicostratificatie van ventriculaire ritmestoornissen en voor het begeleiden van elektrofysiologische ablatie therapieën.

De huidige richtlijnen voor ICD implantatie zijn gebaseerd op grote studies die voornamelijk 2D-echocardiografische LVEF metingen hebben gebruikt voor patiënt selectie. Echter, in veel centra is inmiddels CMR de eerste keus techniek voor de LVEF meting wegens de hoge reproduceerbaarheid en nauwkeurigheid. Studies die beide technieken hebben vergeleken bij patiënten met een verminderde linker ventrikelfunctie tonen aan dat CMR resulteert in een lagere LVEF in vergelijking met 2D-echocardiografie. Als gevolg daarvan zal de patiënt selectie op basis van een met CMR gemeten LVEF resulteren in meer ICD implantaties wanneer een universele LVEF afkapwaarde van 35% wordt gebruikt voor iedere beeldvormende techniek. **Hoofdstuk 3** was erop gericht om de klinische consequenties te onderzoeken van het gebruik van een CMR gemeten LVEF versus een 2D-echocardiografische LVEF meting voor de indicatiestelling voor ICD implantatie ter primaire preventie van plotse hartdood. Het hoofdstuk beschrijft een retrospectieve studie in een groep van 149 patiënten die zowel 2D-echocardiografie als CMR hebben ondergaan voor een LVEF bepaling voorafgaand aan hun ICD implantatie. We hebben aangetoond dat patiënten die aanvullend in aanmerking komen voor ICD implantatie als gevolg van CMR met een LVEF-afkapwaarde van 35% weinig voordeel hebben van de ICD aangezien de incidentie van ventriculaire ritmestoornissen in de follow-up laag is in deze groep. Ook hebben we gezien dat de incidenties van ventriculaire ritmestoornissen en mortaliteit bij patiënten met een CMR gemeten LVEF onder de 30% vergelijkbaar waren met patiënten met een 2D-echocardiografisch gemeten LVEF onder de 35%. Deze studie suggereert dat de er behoefte is aan CMR specifieke LVEF afkapwaarden voor de selectie van patiënten voor ICD implantatie.

In **hoofdstuk 4** wordt de relatie tussen twee verschillende potentiële substraten van ventriculaire ritmestoornissen onderzocht: (1) de mismatch tussen perfusie en sympathische innervatie, gemeten met respectievelijk [¹⁵O]H₂O- en [¹¹C]HED-PET en (2) de grootte van de randzone van het infarct gebied, gemeten met contrast-CMR. We hebben aangetoond dat de grootte van de mismatch tussen perfusie en innervatie gerelateerd was aan de grootte van de randzone van het infarct. Deze resultaten suggereren dat beide parameters een soortgelijke pathofysiologische oorsprong hebben. Gebieden van beperkte ischemie in de randzone van het infarct kunnen resulteren in sympathische denervatie in vitaal myocard doordat sympathische zenuwuiteinden vatbaarder zijn voor ischemie dan cardiomyocyten.

In **hoofdstuk 5** worden de resultaten beschreven van een pilotstudie die erop gericht was de relatie te onderzoeken tussen een verminderde hyperemische perfusie en de induceerbaarheid van ventriculaire ritmestoornissen bij patiënten met ischemische cardiomyopathie. Alle patiënten ondergingen [¹⁵O]H₂O PET tijdens rust en adenosine

geïnduceerde hyperemie, een contrast-CMR, en vervolgens een elektrofysiologisch onderzoek om de induceerbaarheid van ventriculaire ritmestoornissen te testen. We hebben aangetoond dat een verminderde hyperemische perfusie in het globale myocard was gerelateerd aan de induceerbaarheid van ventriculaire ritmestoornissen. Dit gold ook voor de perfusie van zowel het niet-geïnfarceerde als het geïnfarceerde myocard. In vergelijking hiermee leek de infarctgrootte zelf van minder belang in deze relatie. Dit suggereert dat resterende perfusiestoornissen is gerelateerd aan elektrische instabiliteit en dat kwantitatieve perfusie PET mogelijk kan bijdragen aan de risicostratificatie voor ventriculaire hartritmestoornissen.

Hoofdstuk 6 is bedoeld om de onderlinge relaties tussen sympathische innervatie, myocardiale perfusie en contractiele functie in het niet-geïnfarceerde myocard te onderzoeken bij patiënten met een ischemische en gedilateerde cardiomyopathie. We hebben aangetoond dat een verminderde hyperemische perfusie, grotere volumina, en verminderde wand-verdikking van de linker ventrikel onafhankelijk geassocieerd zijn met een verminderde sympathische zenuwfunctie in het niet-geïnfarceerde myocard. Deze resultaten suggereren dat, naast markers voor linker ventrikel remodelling, microvasculaire dysfunctie gerelateerd is aan de functie van sympathische zenuwuiteinden bij patiënten met ischemische en gedilateerde cardiomyopathie. Hoewel sympathische zenuwen kunnen worden beschadigd door subtiele perfusie afwijkingen als gevolg van microvasculaire dysfunctie, hebben we geen oorzaak-gevolg relatie aangetoond. De primaire oorzaak van deze relatie is dan ook nog onduidelijk.

In **hoofdstuk 7** wordt de voorspellende waarde van myocardiale perfusie afwijkingen, sympathische innervatieschade, innervatie-perfusie mismatch en infarct grootte vergeleken voor de induceerbaarheid van ventriculaire hartritmestoornissen in 52 patiënten met ischemische cardiomyopathie. Er werd aangetoond dat patiënten met induceerbare ventriculaire ritmestoornissen tijdens een elektrofysiologisch onderzoek gekenmerkt zijn door een lagere globale hyperemische perfusie en grotere gebieden van sympathische innervatieschade. Daarnaast liet deze groep een trend zien naar een groter infarct in vergelijking met patiënten zonder induceerbare ventriculaire ritmestoornissen. Er was echter geen verschil te zien in LVEF en grootte van innervatie-perfusie mismatch tussen beide groepen. In een multivariaat analyse werd aangetoond dat van alle onderzochte risicomarkers, hyperemische perfusie de enige onafhankelijke voorspeller was voor induceerbare ventriculaire ritmestoornissen. Bovendien heeft het combineren van meerdere onderzochte risicofactoren geen meerwaarde boven het meten van alleen hyperemische perfusie in dit onderzoek.

Hoofdstuk 8 beschrijft de relatie tussen een parameter voor linker atrium functie, de 'left atrial emptying fraction' (LAEF) en het optreden van terechte ICD therapie voor spontane ventriculaire ritmestoornissen en mortaliteit bij patiënten die een ICD implantatie ondergingen voor primaire preventie. Een verminderde LAEF kan een weerspie-

geling zijn van een verminderde linker ventrikelfunctie met verhoogde wandspanning en daardoor gerelateerd aan een verhoogd risico op ventriculaire ritmestoornissen. In deze retrospectieve studie werd bij 229 patiënten linker atrium volumina, de LAEF, en andere risicofactoren zoals littekengrootte met CMR gemeten en vervolgens gerelateerd aan terechte ICD therapie voor ventriculaire ritmestoornissen en mortaliteit tijdens een mediane follow-up duur van 3.9 jaar. We hebben aangetoond dat een verminderde LAEF en de grootte van littekenvorming beiden onafhankelijke voorspellers zijn van terechte ICD therapie voor ventriculaire ritmestoornissen. Ook werd aangetoond dat door het combineren van LAEF en infarctgrootte gemeten met CMR een onderscheid kan worden gemaakt tussen laag, intermediair, en hoog risico patiënten voor het optreden van ventriculaire ritmestoornissen.

Tot slot beschrijft **hoofdstuk 9** de samenvatting, conclusies en toekomstperspectieven van dit proefschrift.

CONCLUSIES

Verschillende conclusies kunnen worden getrokken uit dit proefschrift. Wanneer de LVEF wordt gemeten met CMR in plaats van 2D-echocardiografie om te kunnen bepalen of patiënten in aanmerking komen voor een ICD implantatie ter primaire preventie van plotse hartdood, zal dit leiden tot een hoger aantal patiënten die hiervoor in aanmerking komen wanneer dezelfde LVEF afkapwaarde wordt gebruikt. Het toegenomen aantal ICD implantaties leek echter niet te resulteren in een duidelijk voordeel voor deze patiëntenpopulatie aangezien de incidentie van ventriculaire ritmestoornissen erg laag bleek in de extra in aanmerking gekomen patiënten. Deze bevindingen suggereren het belang van het gebruik van een specifieke LVEF afkapwaarde voor CMR. Ten tweede hebben we in een prospectief onderzoek laten zien dat een globale verminderde myocadiale perfusie tijdens hyperemie gemeten met PET de enige onafhankelijke voorspeller was voor de induceerbaarheid van ventriculaire ritmestoornissen bij patiënten met een ischemische cardiomyopathie, terwijl de totale sympathische innervatieschade en infarctgrootte dat niet waren. Ook bleek de grootte van de mismatch tussen innervatie en perfusie gemeten met PET gerelateerd te zijn aan de grootte van de randzone van het infarct beoordeeld met contrast CMR, maar beiden voorspelden geen induceerbaarheid van ventriculaire ritmestoornissen. Kwantitatieve PET perfusie metingen kunnen derhalve mogelijk bijdragen aan de risicostratificatie voor ventriculaire ritmestoornissen. Ten derde hebben we gevonden dat een verminderde functie van sympathische innervatie in het niet-geïnfarceerde myocard onafhankelijk geassocieerd was met een lagere hyperemische perfusie en verminderde wandverdikking. Ten slotte werd in een retrospectief onderzoek gezien dat een verminderde functie van het linker

atrium, de LAEF, een onafhankelijke voorspeller was van terechte ICD therapie voor ventriculaire ritmestoornissen in de follow-up. Wanneer de metingen van linker atrium ejectie fractie worden gecombineerd met het meten van littekengrootte middels CMR kan een groep patiënten worden geïdentificeerd met een relatief laag risico op ventriculaire ritmestoornissen die potentieel minder voordeel heeft van een ICD implantatie.

METHODOLOGISCHE OVERWEGINGEN

Verschillende overwegingen ten aanzien van de methodologie die gebruikt wordt in dit proefschrift moeten worden benoemd. In de meeste hoofdstukken van dit proefschrift worden surrogaat eindpunten gebruikt om te beoordelen of patiënten vatbaar zijn voor plotse hartdood. Zo wordt in **hoofdstuk 4, 6 en 7** de induceerbaarheid van ventriculaire ritmestoornissen tijdens een elektrofysiologisch onderzoek als eindpunt gebruikt. Het is belangrijk om te realiseren dat een geïnduceerde ventriculaire ritmestornis niet hetzelfde is als het optreden van een spontane ventriculaire ritmestornis die tot plotse hartdood leidt. De voorspellende waarde van de induceerbaarheid van ventriculaire ritmestoornissen op plotse hartdood is matig en onder andere afhankelijk van het soort opgewekte ventriculaire ritmestornis (monomorf of polymorf). Met name de negatief voorspellende waarde is aangetoond in eerdere studies. De incidentie van geïnduceerde ventriculaire ritmestoornissen overschat dus de werkelijke incidentie van plotse hartdood. In **hoofdstuk 3 en 8** worden de incidenties van terechte ICD therapie voor ventriculaire ritmestoornissen vergeleken tussen verschillende groepen. Ook deze incidentie is een overschatting van het optreden van plotse hartdood en wordt veroorzaakt door het te snel afgeven van ICD therapie voor ventriculaire ritmestoornissen die spontaan over zouden zijn gegaan. Ten tweede heeft deze overschatting te maken met de technische programmering van de ICD waardoor deze therapie afgeeft bij een hartfrequentie van boven de 180 slagen per minuut terwijl een aantal van deze ritmestoornissen geen hemodynamische instabiliteit hoeven te veroorzaken.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

De bovengenoemde conclusies en methodologische overwegingen geven het belang aan voor het verrichten van verder onderzoek. Uit toekomstig onderzoek zal moeten blijken of de voorspellende waarde van myocardiale perfusie en sympathische inneratie gemeten met PET, en de hoeveelheid fibrose gemeten met CMR op het spontaan optreden van ventriculaire ritmestoornissen overeenkomt met de bevindingen in dit proefschrift. In het onderzoek wat beschreven is in dit proefschrift hebben we gezien

dat een globaal verminderde myocardiale hyperemische perfusie de enige voorspeller was voor de induceerbaarheid van ventriculaire ritmestoornissen. Of deze bevindingen ook gelden voor het optreden van terechte ICD therapie voor spontane ventriculaire ritmestoornissen blijft nog onduidelijk. Daarnaast hebben we laten zien dat een verminderde linker atriumfunctie en de hoeveelheid myocardiale fibrose ook een rol kunnen spelen bij de voorspelling van ventriculaire ritmestoornissen. Deze parameters moeten worden meegenomen in de vergelijkingen in prospectieve follow-up studies. Het is belangrijk om te realiseren dat het niet waarschijnlijk is dat plotse hartdood kan worden voorspeld door één enkele risico factor aangezien de pathofysiologie hiervan zeer complex is. Bij het verrichten van toekomstig onderzoek naar het vergelijken van de voorspellende waarde van veel verschillende parameters zijn een aantal moeilijkheden te verwachten. Ten eerste is de incidentie van terechte ICD therapie voor ventriculaire ritmestoornissen bij patiënten met een ICD tegenwoordig relatief laag. Zo liet de MADIT-II studie die werd gepubliceerd in 2004 zien dat 33% van de patiënten met een ICD ter primaire preventie van plotse hartdood binnen 3 jaar een terechte ICD shock kreeg. Recentere onderzoeken laten echter een lagere incidentie zien van 9-13% in de opvolgende jaren. Als gevolg van de lage incidentie eindpunten zijn grote groepen patiënten nodig in studies om adequate statistische voorspellende analyses te verrichten met meerdere potentiële risico factoren. Ten tweede is het belangrijk te realiseren dat het risico voor ventriculaire ritmestoornissen waarschijnlijk dynamisch is en kan veranderen gedurende de tijd. Mogelijk is het dan ook noodzakelijk om de risico inschatting te herhalen doordat het hart verder remodelleert, hoewel het onduidelijk is hoe vaak deze herhalingen noodzakelijk zijn. Ten derde zijn er ethische dilemma's te verwachten in toekomstige onderzoeken. Wanneer de juiste risico markers worden gevonden waarmee patiënten kunnen worden geselecteerd die weinig baat hebben bij een preventieve ICD implantatie, zal het de volgende stap zijn om in prospectieve studies de laag risico-populatie te randomiseren naar wel of geen ICD implantatie. Dit is een populatie patiënten die volgens de richtlijnen wel in aanmerking komen voor ICD implantatie ter primaire preventie voor plotse hartdood in verband met een verminderde LVEF onder de 35%. Tenslotte, zal het een andere uitdaging worden om patiënten te identificeren die een hoog risico hebben op ventriculaire ritmestoornissen maar een behouden LVEF hebben. In deze groep patiënten komen immers de meeste absolute aantallen van gevallen van plotse hartdood voor.