

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/61173> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Höke U.

Title: Pacing in heart failure: focus on risk stratification and patient selection for cardiac resynchronization therapy

Issue Date: 2018-04-10

Chapter 13

Samenvatting, Conclusies en
Toekomstperspectief

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Het doel van dit proefschrift was het evalueren van de associatie tussen hartfalen en pacing, waarbij, in de eerste plaats, nadruk werd gelegd op het effect van cardiale resynchronisatie therapie (CRT) in specifieke subgroepen die ondervertegenwoordigd zijn in gerandomiseerde klinische trials en op de tweede plaats evalueren of de selectie en risico-stratificatie van CRT kandidaten met behulp van nieuwe (imaging) modaliteiten verbeterd kunnen worden.

In de **inleiding (hoofdstuk 1)** werd de potentiële rol van pacing als een oorzaak, maar vooral ook als therapeutische optie bij patiënten met hartfalen beschreven. De behoefte aan studies in subpopulaties die ondervertegenwoordigd zijn in gerandomiseerde klinische trials werd onderstreept samen met de behoefte aan optimalisatie van selectie van CRT-kandidaten en risico-stratificatie middels nieuwe benaderingen.

DEEL I: PACEMAKER THERAPIE EN ONTWIKKELING VAN HARTFALEN

Hoofdstuk 2 evalueerde de relatie tussen het ontstaan van hartfalen en tricuspidalisklep regurgitatie (TR) na pacemaker of implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) implantatie. Er werden 239 patiënten zonder significante TR voorafgaand aan ICD of pacemaker implantatie na 1-1.5 jaar opnieuw geëvalueerd waarbij in ongeveer 2/5 van de patiënten, klinisch significante TR werd geobserveerd na implantatie van rechterventrikel (RV) lead. Patiënten met significante lead-geïnduceerde TR hadden een slechtere prognose in termen van algehele overleving ($p = 0.038$) en/of gecombineerd eindpunt met mortaliteit en hartfalen eindpunten ($p = 0.017$). Bij multivariate analyse bleek significante lead-geïnduceerde TR onafhankelijk geassocieerd te zijn met overleving (hazard ratio (HR) 1.75, $p=0.04$), samen met leeftijd, linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) en RV-pacing percentage. Deze bevindingen suggereren dat patiënten met RV-lead plaatsing een hoger risico hebben op het ontwikkelen van hartfalen en daarmee een slechte langetermijnprognose hebben. Routine echocardiografische follow-up zou bij deze patiënten de detectie van deze complicatie mogelijk maken en daarmee de behandeling kunnen optimaliseren.

DEEL II: CARDIALE RESYNCHRONISATIE THERAPIE IN SUBPOPULATIES DIE ONDERVERTEGENWOORDIGD ZIJN IN GERANDOMISEERDE KLINISCHE TRIALS

CRT is een effectieve behandeling voor hartfalenpatiënten, die voldoet aan bepaalde criteria die opgenomen zijn in de huidige richtlijnen, die met name afkomstig zijn van de inclusiecriteria van de belangrijkste gerandomiseerde gecontroleerde trials. Volgens de laatste schattingen zullen ongeveer 400 patiënten op de miljoen inwoners per jaar CRT kandidaat zijn. Het aantal in 2011 geïmplanteerde CRT-apparaten was echter 140 per miljoen inwoners (gegevens uit 16 Europese landen). Dit betekent dat er een aanzienlijke marge van patiënten bestaat die bij optimale toepassing van de huidige richtlijnen een behandeling met CRT zouden kunnen krijgen waarmee behandeling van hartfalenpatiënten verbeterd kan worden. In **hoofdstuk 3** werd de literatuur met data over CRT effectiviteit in subpopulaties die ondervertegenwoordigd zijn in klinische studies beoordeeld. Of de aanwezigheid van oudere leeftijd, niet-linker bundeltakblok (niet-LBTB) QRS morfologie, de aanwezigheid van co-morbiditeiten zoals nierziekten of diabetes bijdraagt aan het lagere toepassing van CRT therapie ondanks aanbeveling door richtlijnen, blijft onduidelijk. Hoewel specifieke gerandomiseerde gecontroleerde trials in deze subpopulaties nodig zijn om te bepalen welke patiënten kunnen profiteren van CRT, zouden de huidige beschikbare gegevens uit registers gebruikt kunnen worden in de klinische praktijk. Grote cardiologische beroepsverenigingen adviseren namelijk een zorgvuldige evaluatie van de co-morbiditeiten en daarmee levensverwachting alvorens CRT implantatie plaatsvindt.

In **hoofdstuk 4** evalueerden we de relatie tussen diabetes en CRT uitkomsten. Verbeteringen op klinische, echocardiografische en overlevingseindpunten werden vergeleken tussen CRT patiënten met en zonder diabetes. Op 6 maanden follow-up werd significante LV reverse remodeling waargenomen bij zowel patiënten met als zonder diabetes. CRT response werd vaker bij patiënten zonder diabetes geobserveerd (57% vs.45%, $p < 0.05$). Ondanks minder uitgesproken magnitude van LV reverse remodeling en verbeteringen in LV diastolische functie bij patiënten met diabetes, hebben patiënten met diabetes aanzienlijk veel voordeel bij CRT in termen van functionele parameters, LV systolische en diastolische functie. Hiermee werd onderstreept dat terughoudendheid met starten CRT behandeling op basis van de aanwezigheid van diabetes niet correct is. Determinanten van CRT respons bij patiënten met diabetes waren LV dyssynchronie, ischemische cardiomyopathie en insuline gebruik. Tijdens langdurige follow-up (mediaan 38 maanden) werd een superieure overleving waargenomen in patiënten zonder diabetes. Zowel primaire (algehele overleving) en secundaire (cardiale mortaliteit of hartfalen hospitalisatie)

eindpunten waren significant vaker voorgevallen bij patiënten met diabetes ($p < 0.001$). In het bijzonder was diabetes onafhankelijk geassocieerd met algehele mortaliteit samen met ischemische cardiomyopathie, nierfunctie, LV end-systolisch volume (LVESV), LV dyssynchronie en LV diastolische disfunctie.

Chronische nierziekte (CKD) is een veel voorkomende co-morbiditeit bij patiënten met hartfalen en is gerelateerd aan slechtere prognose.

Hoofdstuk 5 evalueerde de impact van CRT implantatie bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (CKD stadium IV). CRT-implantatie bij patiënten in CKD stadium IV was geassocieerd met verbeteringen in symptomen, LV systolische functie en nierfunctie in vergelijking met patiënten die alleen behandeld werden met ICD. Vergeleken met ICD patiënten werd op 6 maanden follow-up een significante reductie in LVESV waargenomen onder de CRT patiënten (van 159 ± 78 ml tot 145 ± 78 ml bij CRT patiënten, van 126 ± 54 ml tot 119 ± 49 ml bij ICD patiënten $p = 0.048$) waarbij CRT-respons optrad bij 22 patiënten (30%). Vergeleken met ICD patiënten verbeterde de nierfunctie bij CRT patiënten (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) nam toe van 25 ± 4 tot 30 ± 9 ml/min/1,73 m², $p = 0.04$) en was meer uitgesproken bij CRT responders (25 ± 3 - 34 ± 9 ml/min/1,73 m² $p < 0.001$). **Hoofdstuk 5** toonde dat ondanks de relatief lagere CRT response in deze categorie met zeer zieke patiënten aan dat wanneer er CRT respons optrad, er een associatie bestond met betere langtermijn uitkomsten (overleving, hartfalen hospitalisatie en ICD-therapie) wanneer er werd vergeleken met patiënten met CRT non -respons of ICD. Het gecombineerde eindpunt werd waargenomen bij 17 ICD en 62 CRT patiënten. CRT patiënten vertoonden superieure overleving ten opzichte van ICD patiënten ($p = 0.03$). Belangrijker nog, CRT-respons was onafhankelijk geassocieerd met superieure overleving vrij van het gecombineerde eindpunt ($p = 0.04$) na correctie voor klinische en echocardiografische parameters.

De incidentie en de prevalentie van hartfalen stijgt aanzienlijk met de vergrijzing. De oudere patiënten presenteren zich vaker met vergevorderde hartfalen dan jonge patiënten. Het blijft echter onduidelijk wat de impact van leeftijd is op de prognose van CRT-kandidaten.

Hoofdstuk 6 onderzocht de relatie tussen oudere patiënt (> 75 jaar) en niet-oudere patiënte in termen van CRT effectiviteit en veiligheid. Vergelijkbare percentages van directe (binnen 24 uur, $p = 0.552$), vroege (binnen 30 dagen, $p = 0.984$) en langdurige implantatie gerelateerde adverse events (volledige follow-up HR 0.90, $p = 0.620$) werden waargenomen bij de oudere en niet-oudere patiënten. Daarnaast werden vergelijkbare klinische verbeteringen in symptomen en LV-functie waargenomen tussen de twee groepen op 6 maanden follow-up. Tijdens langdurige follow-up (mediaan 38.6 maanden) was de algehele mortaliteit aanzienlijk hoger bij oudere patiënten. De verschillen in cumulatieve incidentiepercentages werden pas na 4 jaar

follow-up ($p = 0.013$) significant en de doodsoorzaak was voornamelijk niet-cardiaal (29% bij ouderen versus 19% bij niet-ouderen, $p < 0.001$). Diabetes (HR 2.322, $p = 0.019$), verminderde nierfunctie (HR 0.975, $p = 0.006$) en verminderde 6-minuten loopafstand (HR 0.996, $p < 0.019$) waren onafhankelijk geassocieerd met algehele mortaliteit bij de oudere patiënten. Dit hoofdstuk laat ons zien hoe belangrijk het is om de chronologie van de biologie te onderscheiden: de levensverwachting wordt bepaald door de tijd die komen gaat (heden tot overlijden) en niet door de gepasseerde tijd (van geboorte tot heden). Deze observaties onderstrepen het belang van gelijke kansen voor oudere patiënten en dat leeftijd niet als een bindende factor voor CRT selectie dient gebruikt te worden.

RV functie is een onafhankelijke voorspeller van de prognose bij patiënten met hartfalen en zijn belang werd in respons op medische therapie bij patiënten met hartfalen eerder aangetoond. Zoals beschreven in **hoofdstuk 7** is RV functie verbetering na CRT een onafhankelijke voorspeller van LV systolische functie verbetering en is geassocieerd met verbetering in diastolische functie. Significante baseline RV dysfunctie werd waargenomen in 286 (34%) patiënten. Tijdens lange termijn follow-up (mediaan 44 jaar) overleden 288 patiënten. RV dysfunctie was geassocieerd met een grotere incidentie van algehele mortaliteit ($p < 0.001$). Onafhankelijke voorspellers van algehele mortaliteit sterfte waren functionele klasse, ischemische etiologie, diabetes, atriale fibrillatie, nierfunctiestoornissen, LVESV, LV dyssynchronie en verminderde tricuspidale ring systolische excursie (TAPSE). Belangrijk om te noemen is dat TAPSE van prognostische toegevoegde waarde was bovenop de bekende prognostische parameters ($p < 0.001$). Na CRT geobserveerde RV functie verbetering was onafhankelijk van de verbetering in LV systolische functie maar wel geassocieerd met LV diastolische functie. Verder bleek verbeterde RV functie geassocieerd te zijn met superieure overleving. Meerderheid van de patiënten in gerandomiseerde klinische trials hadden een linker bundeltakblok (LBTB). Patiënten met een rechter bundeltakblok (RBTB) of niet-specifieke intraventriculaire geleidingsvertraging (IVCD) waren ondervertegenwoordigd in klinische trials. **Hoofdstuk 8** onderzocht het verband tussen CRT en RBTB. Patiënten met RBTB hadden minder interventriculaire en LV dyssynchronie dan patiënten met LBTB. Verder liet dit hoofdstuk zien dat bij aanwezigheid van pre-implantatie LV dyssynchronie in patiënten met RBTB een belangrijke voorspeller te zijn van de mortaliteit of hartfalen hospitalisatie na CRT.

DEEL III: OPTIMALISATIE VAN SELECTIE EN RISICO STRATIFICATIE BIJ CARDIALE RESYNCHRONISATIE THERAPIE VOOR PATIËNT MANAGEMENT.

Gezien de kloof tussen de selectiecriteria van CRT-trials en die in de klinische praktijk, ontwikkelden we een multifactoriële risico stratificatie score die gebruikt kan worden voor klinisch gedeelde besluitvorming (shared decision-making) voor initiëren of managen van CRT patiënten. Zoals in **Hoofdstuk 9** beschreven werd met behulp van de pre-implantatie klinische, elektro- en echocardiografische data, een CRT specifieke risico stratificatie score ontwikkeld die ons in de gelegenheid stelt om de mortaliteit op 1 en 5 jaar na CRT implantatie te voorspellen. De CRT-SCORE was ontworpen om de overleving op basis van het individuele risico te stratificeren en zal hierdoor bij shared decision-making in de klinische praktijk essentieel zijn bij beslissingen zoals initiëren en management van CRT. Het model en de bijbehorende risicoindex voorspelden het risico op 1- en 5-jaars mortaliteit met behulp van pre-implantatie data. De CRT-SCORE is voortgekomen uit een grote cohort van 1053 CRT patiënten (67 jaar oud, 76% mannelijk) en het model werd gekalibreerd na 100-multiple imputatie datasets en uiteindelijk werden gecross-valideerde lineaire prognostische scores berekend. CRT-SCORE werd berekend uit de hartfalen en CRT-specifieke parameters (atrioventriculaire junction-ablatie, leeftijd, geslacht, etiologie, NYHA klasse, diabetes, hemoglobine niveau, nierfunctie, LBTB, QRS duur, atriumfibrillatie, LV systolische en diastolische functie en mitralis regurgitatie) en liet een goede discriminerende competentie zien (AUC 0.773 bij 1 jaar en 0.748 bij 5 jaar). De distributie van CRT-SCORE maakte identificatie van patiënten met lagere en hogere risico profiel mogelijk. Er werd een geschatte gemiddelde overleving van 98% op 1 jaar en 92% bij 5 jaar werd waargenomen bij patiënten in de laagste 5% risicogroep (CRT-SCORE: -4.42 tot -1.60), terwijl patiënten in de hoogste 5% (CRT-SCORE: 1.44 tot 2.89) een slechte overleving hadden: 78% op 1 jaar en 22% op 5 jaar. De CRT-SCORE biedt mogelijkheid tot risicostratificatie die in de klinische praktijk gebruikt kan worden om patiënten en diens familie te adviseren. Uiteraard kan CRT-SCORE shared decision-making ondersteunen. Bovendien door bepaling van de prognose, kan een geoptimaliseerde en per patiënt afgestemde poliklinische controles mogelijk maken.

Imaging modaliteiten gekwantificeerde dyssynchronie parameters zijn uitgebreid onderzocht en de toegevoegde waarde van deze parameters werd in de klinische praktijk als beperkt beschouwd. Echter gezien de mate van de technologische ontwikkelingen en geavanceerdere beeldvormingsmodaliteiten, komt de mogelijkheid in de klinische praktijk om betrouwbaar en gestandaardiseerd de mechanische dyssynchronie te kwantificeren dichterbij. Momenteel is het gebruik van driedimensionale (3D) echocardiografie voor beoordeling van LV-volumes aanbevolen

door richtlijnen. Kwantificatie van LVdyssynchronie middels 3D krijgt steeds meer aandacht door aantal studies die de toegevoegde waarde van 3D gekwantificeerde LV dyssynchronie in identificatie van gunstige CRT uitkomsten aantonen.

In **hoofdstuk 10**, onderzochten we de prognostische waarde van systolische dyssynchrony index (SDI), een 3D-echocardiografie parameter van LV dyssynchronie kwantificatie. SDI werd geëvalueerd als continue waarde, in kwartielen en met de eerder voorgestelde cut-offwaarden (SDI > 6.4% en SDI > 9.8%). Het mediane SDI was 8.0% (IQR 5.6-11.3%). Tijdens de lange-termijn follow-up (mediaan 45 maanden) werd het eindpunt (combinatie van algehele mortaliteit, harttransplantatie en steunhart implantatie) bij 94 (23%) patiënten waargenomen. SDI was onafhankelijk geassocieerd met het eindpunt samen met ischemische etiologie, diabetes en nierfunctie ($p = 0.003$) na correctie voor leeftijd, ischemische etiologie, aanwezigheid van atrium fibrillatie, diabetes, nierfunctie, hemoglobine niveau, New York Heart Association NYHA functionele klasse en postero-laterale LV-lead positie. De optimale SDI cut-off voor de detectie van het primaire eindpunt op de receiver operator characteristic (ROC) curve analyse was SDI > 6.8% (AUC, 0.634, sensitiviteit, 59%, specificiteit, 67%). In **hoofdstuk 10** werd laten zien dat SDI onafhankelijk is geassocieerd met lange-termijn prognose na CRT implantatie en zou belangrijke bijdrage kunnen leveren aan risico-stratificatie en optimalisatie van de selectie en begeleiding bij deze patiënten. Nader onderzoek met klinische trials is vereist met 3D echocardiografische LV dyssynchronie parameters.

De meeste studies die het effect van aanwezigheid van myocardiale littekenweefsel op CRT uitkomsten evalueerden toonden aan dat de hoeveelheid littekenweefsel leidt tot afname van LV reverse remodeling en een determinant is van CRT respons. Global contrast-enhanced myocard T1 mapping is een nieuwe non-invasieve kwantificatie techniek van diffuse interstitiële myocard fibrose. In **hoofdstuk 11**, werd diffuse interstitiële myocard fibrose met behulp van het myocard contrast-versterkte T1 mapping gekwantificeerd en de impact hiervan op LV reverse remodeling na CRT geëvalueerd. Bij 40 patiënten met niet-ischemische cardiomyopathie werd middels myocardiale T1 mapping met inversion-recovery Look-Locker sequentie na gadolinium injectie de T1 time bepaald en gecorrigeerd voor hartfrequentie. De gemiddelde myocard contrast-enhanced T1 time was 351 ± 46 ms. Op 6 maanden follow-up werd LV reverse remodeling beoordeeld en een reductie in LVESV van 156 ± 73 naar 119 ± 70 ml waargenomen.

Myocardiale contrast-enhanced T1 toonde een significante correlatie tussen LV reverse remodeling ($r = 0.5$, $p = 0.001$) met hemoglobine, nierfunctie, LV dyssynchronie en de aanwezigheid van delayed contrast-enhancement (DCE). Multivariate regressie analyse identificeerde myocardiaal contrast-enhanced T1 time ($\beta -0.160$, $p = 0,022$), LV dyssynchronie ($\beta -0.267$, $p = 0.002$) en nierfunctie ($\beta -0.334$, $p = 0.021$)

als de onafhankelijke parameters van LV reverse remodeling waarmee patiënten selectie verder geoptimaliseerd kan worden.

CONCLUSIES

Ontstaan of progressie van hartfalen door RV-pacing is een bekende complicatie. Dit proefschrift heeft laten zien dat significante lead-geïnduceerde TR door de mechanische aanwezigheid van een RV-lead geassocieerd is met slechtere lange-termijnprognose.

CRT is een van de belangrijkste therapeutische doorbraken in hartfalen van het afgelopen decennium, waarmee de morbiditeit en mortaliteit bij deze patiënten sterk is verlaagd. Gepubliceerde data laat zien dat in 60-70% van de patiënten CRT effectiviteit zien met verbeterde van de LV-functie, inductie van LV reverse remodeling en superieure lange-termijn uitkomsten. De bijkomende kosten en risico's van de behandeling vereisen echter een nauwkeurige selectie van hartfalenpatiënten om de gunstige resultaten te maximaliseren. Met ondersteuning van data uit grote gerandomiseerde trials, wordt CRT bij hartfalenpatiënten die symptomatisch blijven ondanks optimale medische behandeling (NYHA functionele klasse II-IV), een slecht LVEF ($\leq 35\%$) en een breed QRS-complex (≥ 120 ms) hebben, aanbevolen.

De patiënten in de landmark trials weerspiegelen de alledaagse patiënten uit de klinische praktijk niet. De patiënten uit de klinische praktijk zijn vaker ouder en hebben gecombineerde co-morbiditeiten zoals nierfunctiestoornissen, diabetes of atrium fibrilleren. Hierom blijven de huidige aanbevelingen voor CRT in deze subgroepen van patiënten niet geheel duidelijk. Dit proefschrift toont een gunstig, maar beperkt effect van CRT ook bij ouderen, bij patiënten met diabetes en CKD stadium 4 en stelt daarom voor dat deze therapie niet moet worden teruggehouden op basis van bepaalde co-morbiditeiten of alleen op basis van leeftijd. Verder blijkt dat in patiënten met RBTB verwezen voor CRT, aanwezigheid van pre-implantatie LV dyssynchronie een belangrijke determinant van prognose is en gebruikt kan worden bij selectie van patiënten. Daarnaast hebben onze studies aangetoond dat wanneer een gunstige verbetering van de RV functie wordt waargenomen na CRT, patiënten ook een betere prognose hebben.

Om het risico stratificatie te verbeteren in de klinische praktijk, stelt dit proefschrift CRT-SCORE met hartfalen en CRT-specifieke parameters voor, waarmee waardevolle risico-inschatting kan worden gedaan die door artsen gebruikt kan worden bij adviseren van patiënten en hun families en klinische shared decision-making ondersteunen. Bovendien kan het schatten van de prognose een geoptimaliseerd en aangepast ambulante zorg worden verleend.

Tenslotte worden nieuwe benaderingen voor het optimaliseren van patiënten selectie in dit proefschrift gepresenteerd. SDI, een 3D echocardiografie LV dys-synchronie parameter bleek onafhankelijk geassocieerd met langetermijnprognose na CRT. Bovendien werd de associatie tussen aanwezigheid van diffuse myocardiale fibrose geëvalueerd en gekwantificeerd met T1 mapping, een nieuwe CMR techniek, en CRT effectiviteit in termen van LV reverse remodeling aangetoond bij patiënten met niet-ischemische cardiomyopathie.