

VU Research Portal

Tailored Cardiac Resynchronization Therapy

Zweerink, A.

2020

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Zweerink, A. (2020). *Tailored Cardiac Resynchronization Therapy: Cardiac imaging before implant and device optimization afterwards.*

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Appendix I

Nederlandse Samenvatting

Hartfalen is een klinisch syndroom dat gekenmerkt wordt door een afwijking van de cardiale structuur of functie die leidt tot het falen van het hart om de benodigde zuurstof te leveren aan de weefsels en organen. In praktijk zal dit zich uiten door snelle vermoeidheid en kortademigheid bij geringe inspanning. Hartfalen komt frequent voor in de westerse landen en zal in de loop der jaren steeds vaker voorkomen door de toenemende vergrijzing. De overlevingskans na de diagnose bedraagt ongeveer 50% na vijf jaar en 10% na tien jaar. Een kwart van de patiënten die zich presenteren met hartfalen heeft een geleidingsstoornis in het hart met een verlengde QRS-duur op het electrocardiogram (ECG). In de meerderheid van de gevallen betreft het een linkerbundeltakblok (LBTB). Deze geleidingsvertraging heeft ten gevolge dat verschillende delen van het hart zich op verschillende tijdstippen samentrekken. Deze ongecoördineerde en ondoeltreffende werking van het hart zorgt voor verdere daling van de linkerventrikel pompfunctie en een toename van het hartfalen.

Cardiale Resynchronisatietherapie (CRT), een pacemakertherapie waarbij men beoogt door middel van biventriculaire hartspier-stimulatie de linkerventrikel weer synchroon te laten contracteren, heeft een bewezen gunstig effect op de kwaliteit van leven en overleving van patiënten met hartfalen en een LBTB. Bij CRT worden drie draden geïmplanteerd: één in het rechteratrium, één in de rechterventrikel en één draad op de laterale wand van de linkerventrikel. Met deze drie draden kan de ventriculaire op de atriale activatie worden afgestemd maar ook de binnen de linkerventrikel activatie van het septum en de laterale wand. De belangrijkste criteria om in aanmerking te komen voor CRT zijn: linkerventrikeldysfunctie met een ejectiefractie $\leq 35\%$, een verlengde QRS-duur op het ECG $\geq 130\text{ms}$ en aanhoudende hartfalen klachten ondanks maximale medicamenteuze therapie. Er is echter gebleken dat de CRT-behandeling niet altijd het gewenste effect sorteert. Bij een-derde van de patiënten treedt geen verbetering op van de klachten of in inspanningstolerantie, de zogenaamde “non-responders”. Onderzoek binnen CRT richt zich met name op twee pijlers

om de effectiviteit van deze therapie te vergroten: (i) het vooraf selecteren van potentiële “responders” door middel van beeldvormende technieken en (ii) het optimaliseren van de CRT instellingen na implantatie om een zo groot mogelijke toename in pompfunctieverbetering te bewerkstelligen.

Deel IA Normaliseren van QRS-duur ten opzichte van linkerventrikel grootte

Bij CRT wordt een elektrische ziekte (LBTB) behandeld door middel van een elektrische therapie (hartspier-stimulatie). Het is dan ook voor de hand liggend dat de patiënten-selectie voor CRT is gebaseerd op een elektrische maat, namelijk QRS-duur. Hoewel een toename in QRS-duur het gevolg kan zijn van trage cel-tot-cel geleiding (het ware LBTB), kan deze ook het gevolg zijn van een toename in geleidingsafstand door dilatatie van het falende hart. Het eerste deel van dit proefschrift introduceert een nieuw concept waarbij structurele eigenschappen van het hart worden meegewogen in de bepaling van de elektrische geleidingvertraging, namelijk door QRS-duur te corrigeren voor de grootte van het hart. De hypothese is dat deze gecombineerde maat sterker voorspellend is voor de effecten van CRT dan QRS-duur alleen. In **hoofdstuk 2** wordt dit concept getest in een groep van tweeëndertig patiënten die voorafgaand aan CRT implantatie een MRI onderzoek ondergingen. Na implantatie werd het acute effect van CRT op de linkerventrikel pompfunctie gemeten door invasieve druk-volume lussen. Het normaliseren van de QRS-duur voor de hartgrootte (op MRI gemeten) verbeterde de relatie met acute pompfunctie veranderingen tijdens CRT. Tevens werd aangetoond dat vrouwen beter reageren op CRT dan mannen. Dit verschil is mogelijk toe te schrijven aan het verschil in hartgrootte tussen beide seksen. Aangezien het vrouwenhart kleiner is dan dat van de man zal de QRS-duur hierdoor korter zijn. Om de vereiste QRS-duur te bereiken voor CRT (de richtlijnen zijn gelijk voor mannen en vrouwen), heeft het vrouwenhart relatief meer geleidingsvertraging en zal daardoor potentieel beter reageren op CRT.

Hoofdstuk 3 vertaalt de rol van QRS-duur normalisatie naar het voorspellen van klinische eindpunten in een grote populatie van tweehonderdvijftig patiënten die in aanmerking kwamen voor CRT. Het normaliseren van QRS-duur voor de hartgrootte verbeterde de voorspellende waarde voor de overlevingsduur na CRT implantatie. Daarnaast had de genormaliseerde QRS-duur toegevoegde waarde in een predictiemodel samen met leeftijd, atriumfibrilleren, nierfunctie

en hartfalen etiologie. Deze bevindingen wijzen erop dat een multimodaliteit benadering met zowel elektrische, structurele alsook klinische parameters de patiënten-selectie voor CRT zou kunnen verbeteren.

Deel IB Beeldvorming van de ongecoördineerde contractie van het hart

De verbetering in linkerventrikel pompfunctie tijdens CRT is niet gebaseerd op de elektrische resynchronisatie zelf, maar komt voort uit het re-coördineren van de mechanische contractie tussen verschillende delen van het hart, met name tussen het septum en de laterale wand. Vanuit deze gedachte lijkt het zinvol om vooraf te kijken of het substraat van ongecoördineerde contractie aanwezig is, om zo de gunstige effecten van CRT op de linkerventrikel functie te voorspellen. Deel twee van het proefschrift onderzoekt de potentiële rol van beeldvormende technieken die de myocardiale contractie visualiseren en kwantificeren om zodoende de patiënten-selectie voor CRT te verbeteren. In **hoofdstuk vier** worden regionale contractie waarden gecombineerd met linkerventrikel druk curves om de myocardiale arbeidsverdeling te berekenen. Allereerst werd gezien dat de bijdrage van het septum aan de totale arbeidsproductie sterk varieert tussen hartfalen patiënten met een LBTB. Ten tweede bleek dat een lage arbeidsbijdrage (hoge arbeidsverspilling) van het septum gerelateerd was aan een grotere pompfunctieverbetering tijdens CRT. Beeldvormende technieken die de ongecoördineerde contractie van het hart kwantificeren kunnen zodoende een indruk geven van de negatieve effecten van het LBTB op de mechanische efficiëntie van het hart, en daarmee iets zeggen over de potentiële ruimte voor verbetering tijdens CRT. In deze kleinschalige studie ondergingen de proefpersonen cardiale MRI met aanvullende 'tagging' opnames (CMR-TAG) om hoge kwaliteitsmetingen van regionale contracties te verkrijgen. In de klinische praktijk is deze gespecialiseerde techniek echter zeer beperkt beschikbaar. Derhalve is het nuttig om ook de rol van alternatieve beeldvormende technieken zoals MRI feature tracking (CMR-FT) en speckle tracking echocardiografie (STE) te onderzoeken. In **hoofdstuk vijf** worden regionale contractiewaarden gemeten met CMR-FT en STE en vergeleken met CMR-TAG (gouden standaard). Zevenentwintig patiënten die een CRT apparaat kregen in het kader van de Markers And Response to CRT (MARC) studie, ondergingen vooraf MRI beeldvorming alsook een echocardiografisch onderzoek. Zowel CMR-FT als STE bleken geschikte alternatieven voor CMR-TAG, met name in het kwantificeren

van een ongecoördineerde contractie van het hart. **Hoofdstuk zes** voorziet in de echocardiografische vervolgegevens van deze patiënten na 1 jaar, om zodoende de voorspellende waarde van verschillende parameters gemeten met verschillende technieken te vergelijken. We vonden dat de eind-systolische septum lengteverandering (ESS_{sep}) het sterkst gerelateerd was aan echocardiografische verbetering in pompfunctie na CRT, onafhankelijk van de beeldvormende techniek die werd gebruikt. Het detecteren van een ongecoördineerde septumbeweging met veel systolische rek (hoge ESS_{sep}) tijdens LBTB was geassocieerd met een grote verbetering in pompfunctie na 1 jaar. Het meten van ESS_{sep} door welke beschikbare techniek dan ook had bewezen toegevoegde waarde in het voorspellen van de effecten van CRT bovenop de criteria in de huidige richtlijnen (QRS-duur en morfologie). Hoewel deze beeldvormende technieken nog niet dagelijks worden gebruikt in het selecteren van patiënten voor CRT, zou dit in de toekomst mogelijk een toegevoegde waarde kunnen hebben. Dit onderzoek zou met name nuttig bijdragend zijn in patiënten waarbij getwijfeld wordt aan het nut van CRT (ischemische hartziekten, niet-typisch LBTB, korte QRS-duur). In het daaropvolgende deel van het proefschrift wordt een nieuwe techniek geïntroduceerd: de segment lengte in cine (SLICE) analyse. Het doel van SLICE is om de arts een simpele meettechniek te bieden om het effect van CRT te voorspellen op basis van standaard MRI beelden, gebaseerd op eerdere bevindingen. SLICE bestaat uit een serie handmatige metingen van een bepaalde segment lengte (septum of laterale wand) tussen vaste anatomische herkenningspunten op standaard MRI korte-as cine beelden. De lengteverandering van het segment door de cardiale cyclus heen kan worden omgezet in een contractiecurve. Als eerste stap werd SLICE gevalideerd tegen 'gouden standaard' CMR-TAG. Contractiewaarden verkregen met SLICE hadden een goede overeenkomst met CMR-TAG en bleken reproduceerbaar bij herhaalde metingen. Een voordeel van de SLICE techniek is het ontbreken van de noodzaak tot aanvullende CMR scan-sequenties (zoals bij CMR-TAG) of gespecialiseerde nabewerkingssoftware (zoals bij CMR-FT). Het meten van een parameter die de volledige SLICE contractiecurve omvat bleek echter tijdrovend (tot 60 minuten). Bij de vervolgstudie werd SLICE analyse verricht bij zeventien patiënten die een standaard MRI onderzoek ondergingen alvorens CRT implantatie zoals beschreven in **hoofdstuk acht**. De voorspellende waarde van

verschillende SLICE contractie parameters werd onderling vergeleken waarbij ESS_{sep} de sterkste relatie liet zien met pompfunctieverbetering na CRT. Deze resultaten komen overeen met de voorgaande bevindingen middels CMR-TAG, CMR-FT en STE, daarmee lijkt ESS_{sep} een robuuste voorspeller voor CRT response te zijn. Het voordeel van de ESS_{sep} parameter is dat deze slechts twee (eind-diastolische en eind-systolische) segment lengte metingen vereist en binnen 10 minuten kan worden verricht, resulterend in een snelle en eenvoudige meettechniek. Ten slotte werd de rol van de veelbelovende SLICE- ESS_{sep} meting uitgebreid naar het voorspellen van klinische eindpunten in een grote populatie van CRT patiënten. **Hoofdstuk negen** presenteert een studie met tweehonderdachtien patiënten die een MRI onderzoek inclusief late-contrast-aankleuring (LGE) ondergingen alvorens CRT implantatie. De belangrijkste bevindingen van deze studie waren dat een positieve ESS_{sep} waarde in de uitgangssituatie gerelateerd was aan een twee-tot-drie maal lager optreden van overlijden en hartfalen opnames na CRT implantatie. De voorspellende waarde van ESS_{sep} werd verminderd bij aanwezigheid van littekenweefsel in het septum, hetgeen erop wijst dat aanvullende LGE opnames nodig zijn om verlittekening als oorzaak van septale oprekking uit te sluiten. In de klinische praktijk wordt MRI beeldvorming in toenemende mate gebruikt om patiënten te screenen voor CRT door het meten van de linkerventrikel ejectiefractie gecombineerd met LGE beeldvorming om de linkerventrikel-draad buiten een gebied met littekenweefsel te plaatsen. Aanvullende SLICE analyse van het septum zou de diagnostische opbrengst van het MRI onderzoek verder kunnen vergroten en de patiënten-selectie voor CRT kunnen verbeteren.

Deel II Optimaliseren van CRT instellingen

In deel twee van het proefschrift worden verschillende strategieën beschreven om CRT instellingen te individualiseren en zodoende de gegeven therapie te optimaliseren. De eerste twee hoofdstukken zijn onderdeel van de OPTICARE-QLV (optimalisatie van CRT met een quadripolaire linkerventrikel draad) studie. Het hoofddoel van de OPTICARE-QLV studie was om elektrische parameters (Q op het ECG tot linkerventrikel sensing interval, QLV) te relateren aan acute hemodynamische response tijdens CRT met een quadripolaire linkerventrikel draad zoals beschreven in **hoofdstuk tien**. Achtenveertig patiënten met hartfalen en een LBTB werden prospectief geïncludeerd en ondergingen zowel

elektrische als invasieve druk-volume lus metingen direct na CRT implantatie. Alhoewel er een grote variatie was in acute hemodynamische CRT response tussen verschillende elektroden van de quadripolaire linkerventrikel draad, bleken elektrische parameters (QLV; QLV/QRS-duur) niet in staat de beste stimulatie elektrode te identificeren. Derhalve zal optimalisatie van de stimulatie configuratie moeten plaatsvinden op basis van andere parameters. Het effect van CRT kan bijvoorbeeld gemeten worden door middel van invasieve hemodynamische metingen. Van oudsher wordt de maximale snelheid van linkerventrikel druktoename (dP/dt_{max}) gebruikt als surrogaat voor linkerventrikelfunctie. Als alternatief kan de slagarbeid (SW) bepaald worden op basis van druk-volume lussen. **Hoofdstuk elf** onderzoekt de acute effecten van dP/dt_{max} versus SW optimalisatie, en relateert directe hemodynamische veranderingen aan lange termijn respons. Hierbij werd aangetoond dat hemodynamische optimalisatie resulteert in een-derde additionele verbetering in de parameter gebruikt voor optimalisatie (zowel dP/dt_{max} alsook SW). Een verbetering in de ene parameter ging echter niet gepaard met een verbetering in de andere hetgeen wijst op verschillende onderliggende mechanismen. Waar dP/dt_{max} optimalisatie resulteerde in de grootste toename in linkerventrikel contractiliteit, leidde SW optimalisatie tot een betere ventriculo-arteriële koppeling met een hoger slagvolume. In tegenstelling tot acute veranderingen in SW die duidelijk gerelateerd waren aan CRT response op lange termijn, bleken acute veranderingen in dP/dt_{max} geen voorspellende waarde te hebben. Zodoende vormt hemodynamische optimalisatie middels druk-volume lussen een potentiële strategie om een maximale toename in pumpfunctieverbetering te behalen in CRT patiënten met een quadripolaire linkerventrikel draad. Ten slotte geeft **hoofdstuk twaalf** een literatuuroverzicht aangaande de rol van cardiale geïmplanteerde elektronische apparaten (ICD; CRT) voor de behandeling van chronotrope incompetentie (CI) in hartfalen. Een aanzienlijk deel van de hartfalen patiënten is tegenwoordig geïmplantéerd met een elektronisch device dat ons in staat stelt om de hartfrequentie te bestuderen en zo nodig ondersteunende pacemaker therapie te bieden. Frequentie-adaptieve pacemakertherapie lijkt gunstige effecten te sorteren op de inspanningstolerantie en overleving van patiënten met manifeste CI. Ontwikkelingen in de device technologie waarbij fysiologische sensoren worden

gebruikt om fysieke inspanning te detecteren zullen mogelijk de toekomstige behandeling van CI in hartfalen patiënten verbeteren.

Klinische implicaties

Patiënten met hartfalen, een verminderde ejectiefractie en een breed QRS complex op het ECG hebben een indicatie voor CRT volgens de huidige richtlijnen. Elektrische resynchronisatie resulteert in versmalling van het QRS complex en leidt tot linkerventrikel pompfunctie verbetering door mechanische re-coördinatie van de linkerventrikel contractie. Voorgaande studies hebben laten zien dat CRT kandidaten met een smal QRS complex geen voordeel ontleen aan CRT. Anderzijds heeft niet iedere patiënt met een breed QRS complex baat van de therapie. Derhalve zijn additionele selectiecriteria nodig om het aantal non-responders te reduceren. De huidige richtlijnen voor CRT rechtvaardigen het gebruik van cardiale beeldvorming enkel om de linkerventrikel ejectie fractie te meten. Informatie over de hartgrootte kan echter de voorspellende waarde van QRS-duur vergroten zoals aangetoond in het eerste deel van het proefschrift (QRS-duur normalisatie). Daarnaast kan het inzichtelijk maken van myocardiale contractie patronen de patiënten-selectie voor CRT potentieel verbeteren. Het constateren van een ongecoördineerde beweging (oprekken) van het septum had toegevoegde waarde in het voorspellen van pompfunctieverbetering na CRT bovenop de huidige richtlijnen, ongeacht de beeldvormende techniek die werd gebruikt. Wanneer verschillende technieken vergeleken worden heeft cardiale MRI unieke voordelen ten opzichte van echocardiografie in het nauwkeurig meten van hartgrootte en functie en het detecteren van littekenweefsel. Aanvullende SLICE analyse van het septum vergroot de diagnostische opbrengst van het MRI onderzoek dat daardoor als eerste-keuze techniek geldt voor CRT kandidaten. Het verrichten van MRI onderzoek is met name interessant in patiënten bij wie een gunstig effect van CRT onzeker is (hoge leeftijd, eerder hartinfarct, niet-typisch LBTB op het ECG). Wanneer er bij de MRI sprake is van ernstige dilatatie van de linkerventrikel (laag genormaliseerd QRSD), gebrek aan ongecoördineerde beweging van het septum (negatieve SLICE-ESS_{sep}), en uitgebreid littekenvorming (met name van het septum), kan CRT mogelijk achterwege worden gelaten. Aangezien verschillende typen parameters toegevoegde waarde lieten zien in predictiemodellen valt een multimodaliteit selectie met klinische, elektrische (ECG) en mechanische (MRI)

parameters te overwegen alvorens over te gaan tot CRT implantatie. Na het besluit tot CRT implantatie kan optimalisatie van de instellingen overwogen worden om het volledige rendement uit de quadripolaire linkerventrikel draad te behalen. Elektrische en echocardiografische parameters worden hiervoor het meest gebruikt hoewel hier geen overtuigend wetenschappelijk bewijs voor bestaat. Hemodynamische optimalisatie middels druk-volume lussen resulteerde in een-derde additionele pompfunctie verbetering bovenop de standaard therapie. Deze invasieve optimalisatie techniek is misschien niet geschikt voor de klinische praktijk, maar het concept van volume (in plaats van druk) geleide optimalisatie vormt de basis voor niet-invasieve surrogaten zoals intra-cardiale impedantie tussen draden, of CRT stimulatie in de MRI. Ten slotte kan behandeling van CI middels frequentie modulerende algoritmes de klinische opbrengt van CRT vergroten.