

Samenvatting

Cardiovasculaire magnetic resonance imaging en computed tomography in patiënten met een verdenking op kransslagaderlijden

De diagnostische evaluatie van patiënten met pijn op de borst klachten en een verdenking op kransslagaderlijden vormt een groot deel van de dagelijkse cardiologische praktijk. Conventionele diagnostische modaliteiten om dit niet-invasief te evalueren, zoals het inspannings ECG en nucleaire scantechnieken, hebben echter belangrijke beperkingen. Cardiac computed tomography (CT) en cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) zijn twee nieuwe cardiale beeldvormings technieken. CT is de eerste en enige techniek waarmee de anatomie en de atherosclerose van de kransslagaders heel betrouwbaar niet-invasief in beeld gebracht kunnen worden. Met CMR kan men accuraat ventrikel volumina en functie quantificeren, en ischemie en regionale fibrose detecteren zonder het gebruik van schadelijke röntgen straling. In dit proefschrift wordt het gecombineerd gebruik van CT en CMR onderzocht in patiënten met een laag tot intermediaire verdenking op kransslagaderlijden. Het gecombineerd gebruik van deze nieuwe technieken is mogelijk een strategie waarmee in de klinische praktijk de morfologie en functie van kransslagaders niet-invasief geëvalueerd kan worden.

Hoofdstuk 1 is een introductie tot de non-invasieve evaluatie van patiënten met een verdenking op kransslagader lijden. Hierin worden de meest gebruikte niet-invasieve diagnostische technieken en hun plaats binnen de ischemische cascade beschreven. Tevens worden standaard scan protocollen en recente resultaten van diagnostische en prognostische studies van CT en CMR beschreven. In **hoofdstuk 2** worden de resultaten van inspannings electrocardiografie (X-ECG) vergeleken met resultaten van CT kalkscore (CCS), CT coronair angiografie (CTCA) en CMR myocardiale perfusie beeldvorming (MRMPI) in patiënten met pijn op de borst. Er bleek een slechte correlatie te zijn tussen enerzijds X-ECG en anderzijds CCS, CTCA en MRMPI. Vooral de sensitiviteit van X-ECG voor detectie van anatomisch en hemodynamisch belangrijk kransslagaderlijden was laag. Meer dan 50% van de patiënten met een normaal X-ECG had kransslagaderlijden op CTCA en 17% had zelfs myocardiale ischemie bij MRMPI. Verder werd in meer dan 20% van de patiënten met een niet-conclusief X-ECG, obstructief kransslagaderlijden en ischemie gedetecteerd. In tegenstelling tot X-ECG, bestond er wel een significante relatie tussen CCS, CTCA en MRMPI.

De diagnostische waarde van CTCA voor detectie van kransslagaderlijden werd reeds in meerdere studies onderzocht. Deze studies werden echter verricht in patiënten die reeds waren verwezen voor een invasieve coronair angiografie (hartcatherisatie, ICA) en de prevalentie van significant kransslagaderlijden in deze groep was hoog. Hoewel de negatief voorspellende waarde van CTCA in deze studies altijd hoog was, werd een grote spreiding in de resultaten voor de positief voorspellende waarde gevonden. De positief voorspellende waarde in patiënten die CTCA ondergaan als onderdeel van hun klinische diagnostische evaluatie was dus nog onbekend. In **hoofdstuk 3** werd de positief voorspellende waarde van CTCA onderzocht in symptomatische patiënten, met een laag tot intermediaire vooraf

kans op significant kransslagaderlijden. Deze patiënten werden op klinische gronden verwezen voor niet-invasieve evaluatie van pijn op de borst klachten, en waren dus nog niet verwezen voor ICA. In 65 van 181 (35.9%) patiënten werd obstructief kransslagaderlijden gedetecteerd door CTCA. De positief voorspellende waarde van CTCA voor detectie van significant kransslagaderlijden op ICA was 40.0% (95% CI: 30.6-50.2%) per patient, en 31.3% (95% CI: 24.7-38.8%) per kransslagader. Verder bleek dat de positief voorspellende waarde van segmenten met niet-gecalcificeerde atherosclerotische plaque significant hoger was dan van segmenten met gecalcificeerde plaque, (50% versus 17%; $p=0.019$). We concludeerden dat de positief voorspellende waarde van CTCA in deze groep van patiënten, met een laag tot intermediaire vooraf kans op significant kransslagaderlijden en die klinisch zijn verwezen voor niet-invasieve evaluatie, lager is dan de eerder gepubliceerde waarden van CTCA. Indien er afwijkingen worden gevonden bij CTCA, dienen patiënten derhalve eerst verwezen te worden voor aanvullende niet-invasieve functionele testen in plaats van direct een ICA te ondergaan.

In **hoofdstuk 4** wordt de relatie beschreven tussen bevindingen van CTCA en adenosine stress en rust MRMPI in patiënten met pijn op de borst en een laag tot intermediaire verdenking op kransslagaderlijden. De belangrijkste bevinding was dat maar 42.3% (22/52) van de patiënten met obstructief kransslagaderlijden op CTCA, myocardiale ischemie had op MRMPI. Omgekeerd, de meeste patiënten zonder kransslagaderlijden op CTCA hadden een normale myocardiale perfusie bij MRMPI. CTCA kan dus betrouwbaar kransslagaderlijden uitsluiten, maar de detectie van hemodynamisch belangrijk kransslagaderlijden is beperkt. Echter, normale myocardiale perfusie sluit enig kransslagaderlijden niet uit. CTCA en MRMPI zijn dus complementair aan elkaar bij de evaluatie van patiënten met een verdenking op kransslagaderlijden. Kransslagaderlijden wordt betrouwbaar aangetoond of uitgesloten door CTCA, en met MRMPI kunnen vervolgens de hemodynamische consequenties van dit kransslagaderlijden geëvalueerd worden. Tevens werd in deze studie aangetoond dat het gecombineerd gebruik van CTCA en MRMPI goed uitvoerbaar is: CTCA en MRMPI konden succesvol worden uitgevoerd in 145 van in totaal 154 patiënten (94.2%).

In **hoofdstuk 5** wordt het gecombineerd gebruik van CMR en CT voor de diagnostische evaluatie van patiënten met een verdenking op kransslagaderlijden in de klinische praktijk onderzocht. In totaal 192 patiënten met een laag tot intermediaire verdenking op kransslagaderlijden ondergingen CTCA en CMR. Alle patiënten met obstructief kransslagaderlijden op CTCA en/of myocardiale ischemie op CMR werden verwezen voor ICA met additionele fractionele flow reserve metingen wanneer een intermediaire laesie (30-70%) werd gevonden. De gecombineerde strategie, waarbij in geval van obstructief kransslagaderlijden op CTCA additioneel CMR werd verricht, bleek een significant hogere specificiteit en diagnostische accuraatheid (94% en 91%) te hebben dan CTCA of CMR als enkelvoudige techniek (CTCA 39% en 57%, $p<0.0001$; CMR 82% en 83%, $p=0.016$). Bovendien werd met behulp van het gecombineerd gebruik van CTCA en CMR in 19

patiënten een alternatieve diagnose gevonden als oorzaak voor de klachten. We concludeerden dat het gecombineerd gebruik van CTCA en CMR leidde tot een significant hogere specificiteit en diagnostische accuraatheid voor de detectie van significant kransslagaderlijden. Tevens kunnen hierdoor alternatieve (niet-)cardiale ziekten worden gedetecteerd in patiënten zonder significant kransslagaderlijden.

In **hoofdstuk 6** wordt de klinische uitkomst beschreven van patiënten met een verdenking op kransslagaderlijden in relatie tot bevindingen op CCS, CTCA en CMR als enkelvoudige techniek en als gecombineerde strategie. Patiënten werden gedurende 18 ± 5 maanden vervolgd. Vijfentwintig patiënten kregen een cardiaal event: 23 patiënten ondergingen een revascularisatie, 1 patiënt kreeg een hartinfarct en 1 patiënt overleed. Met behulp van multivariate Cox regressie analyse werd een significante verbetering van voorspellende waarde gevonden van de combinatie van CTCA en CMR in vergelijking met CTCA of CMR als enkelvoudige techniek, (chi-square verandering 17.06, $p < 0.001$ of 8.06, $p = 0.005$). Echter, er werd geen toegevoegde prognostische waarde gevonden van CMR in patiënten zonder obstructief kransslagaderlijden op CTCA.

In **hoofdstuk 7** wordt de diagnostische waarde voor detectie van significant kransslagaderlijden onderzocht van twee verschillende methodes voor het bepalen van absolute (gequantificeerde) myocardiale perfusie met behulp van adenosine stress MRMPI. Met behulp van de nieuwe dual contrast bolus techniek is het mogelijk om te corrigeren voor de saturatie effecten die optreden door de non-lineaire relatie tussen contrast concentratie en signaal intensiteit. Met behulp van deze nieuwe techniek werden lagere perfusie waarden gevonden, die meer in lijn zijn met waarden uit eerder gepubliceerde studies. De nieuwe techniek had echter geen toegevoegde diagnostische waarde voor detectie van significant kransslagaderlijden in vergelijking met de single bolus techniek.

In **hoofdstuk 8** worden algemene beschouwingen en toekomst perspectieven beschreven. Dit wordt verder geïllustreerd door drie casus besprekingen.

In dit proefschrift beschrijven we een nieuwe diagnostische strategie voor patiënten met pijn op de borst en een lage tot intermediaire kans op kransslagaderlijden. Hierbij wordt CTCA gebruikt als eerstelijns techniek waarmee kransslagaderlijden betrouwbaar kan worden uitgesloten. Als er echter obstructief kransslagaderlijden wordt aangetoond door CTCA, ondergaan patiënten CMR om de hemodynamische consequenties van dit kransslagaderlijden te evalueren. Met behulp van deze gecombineerde strategie wordt het aantal patiënten dat myocardiale perfusie beeldvorming ondergaat verlaagd en kunnen ook alternatieve (niet-) cardiale oorzaken van de pijn op de borst klachten worden gevonden, zonder extra schadelijke ioniserende straling. Nieuwe studies zijn echter nodig om te onderzoeken of met deze strategie de risicostratificatie en kosten-effectiviteit ook beter is in vergelijking met conventionele strategieën. Verder zal met de voortgaande ontwikkeling de rol van CT en CMR binnen de diagnostiek en risicostratificatie in de toekomst verder evolueren.