

ORIGINAL ARTICLE



Multiparametric Strategy to Predict Early Disease Decompensation in Asymptomatic Severe Aortic Regurgitation

Radka Kočková^{id}, MD, PhD; Hana Línková, MD; Zuzana Hlubocká^{id}, MD, PhD; Karel Mědílek, MD; Martin Tuna^{id}, MD, PhD; Jan Vojáček, MD, PhD; Ivo Skalský, MD, PhD; Štěpán Černý MD, PhD; Jiří Malý, MD, PhD; Jaroslav Hlubocký, MD, PhD; Takuya Mizukami^{id}, MD, PhD; Cristina De Colle, MD; Martin Pěnička, MD, PhD

Radka Kočková

ORIGINAL ARTICLE

Multiparametric Strategy to Predict Early Disease Decompensation in Asymptomatic Severe Aortic Regurgitation

Radka Kočková^{ID}, MD, PhD; Hana Línková, MD; Zuzana Hlubocká^{ID}, MD, PhD; Karel Mědílek, MD; Martin Tuna^{ID}, MD, PhD; Jan Vojáček, MD, PhD; Ivo Skalský, MD, PhD; Štěpán Černý MD, PhD; Jiří Malý, MD, PhD; Jaroslav Hlubocký, MD, PhD; Takuya Mizukami^{ID}, MD, PhD; Cristina De Colle, MD; Martin Pěnička, MD, PhD

Myšlenka:

Optimální čas KCH pro významnou AR je nejasný

Kombinace: symptomy

ECHO kvantifikace AR

ECHO diametry LK a EF

**NEJSOU dostatečně senzitivní pro včasný záchyt
nevratných změn myokardu LK!!!**

ORIGINAL ARTICLE

Multiparametric Strategy to Predict Early Disease Decompensation in Asymptomatic Severe Aortic Regurgitation

Radka Kočková^{ID}, MD, PhD; Hana Línková, MD; Zuzana Hlubocká^{ID}, MD, PhD; Karel Mědílek, MD; Martin Tuna^{ID}, MD, PhD; Jan Vojáček, MD, PhD; Ivo Skalský, MD, PhD; Štěpán Černý MD, PhD; Jiří Malý, MD, PhD; Jaroslav Hlubocký, MD, PhD; Takuya Mizukami^{ID}, MD, PhD; Cristina De Colle, MD; Martin Pěnička, MD, PhD

Cíl:

Detekce neinvazivních biomarkerů časné klinické progrese u pacientů s chronickou významnou a asymptomatickou aortální regurgitací

ORIGINAL ARTICLE

Multiparametric Strategy to Predict Early Disease Decompensation in Asymptomatic Severe Aortic Regurgitation

Radka Kočková^{ID}, MD, PhD; Hana Línková, MD; Zuzana Hlubocká^{ID}, MD, PhD; Karel Mědílek, MD; Martin Tuna^{ID}, MD, PhD; Jan Vojáček, MD, PhD; Ivo Skalský, MD, PhD; Štěpán Černý MD, PhD; Jiří Malý, MD, PhD; Jaroslav Hlubocký, MD, PhD; Takuya Mizukami^{ID}, MD, PhD; Cristina De Colle, MD; Martin Pěnička, MD, PhD

**Charakter studie: prospektivní
observační
multicentrická**

Derivační kohorta & Validací kohorta

ORIGINAL ARTICLE

Multiparametric Strategy to Predict Early Disease Decompensation in Asymptomatic Severe Aortic Regurgitation

Radka Kočková^{ID}, MD, PhD; Hana Línková, MD; Zuzana Hlubocká^{ID}, MD, PhD; Karel Mědílek, MD; Martin Tuna^{ID}, MD, PhD; Jan Vojáček, MD, PhD; Ivo Skalský, MD, PhD; Štěpán Černý MD, PhD; Jiří Malý, MD, PhD; Jaroslav Hlubocký, MD, PhD; Takuya Mizukami^{ID}, MD, PhD; Cristina De Colle, MD; Martin Pěnička, MD, PhD

Multicentrická studie

IKEM

**Všeobecná fakultní nemocnice Praha
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
Fakultní nemocnice Hradec Králové**

Derivační kohorta 127 pts

Cardiovascular Center Aalst, Belgie

Validační kohorta 100 pts

Multiparametric Strategy to Predict Early Disease Decompensation in Asymptomatic Severe Aortic Regurgitation

Radka Kočková^{ID}, MD, PhD; Hana Línková, MD; Zuzana Hlubocká^{ID}, MD, PhD; Karel Mědílek, MD; Martin Tuna^{ID}, MD, PhD; Jan Vojáček, MD, PhD; Ivo Skalský, MD, PhD; Štěpán Černý MD, PhD; Jiří Malý, MD, PhD; Jaroslav Hlubocký, MD, PhD; Takuya Mizukami^{ID}, MD, PhD; Cristina De Colle, MD; Martin Pěnička, MD, PhD

Vstupní vyšetření:

klinické vyšetření

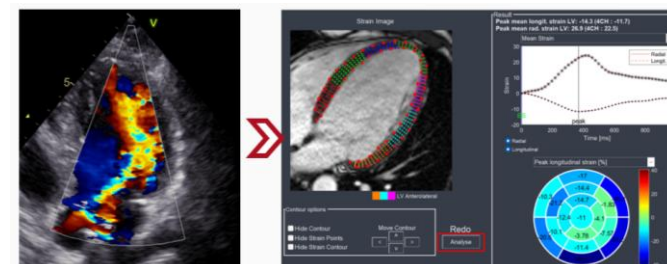
2D a 3D TTE (CoreLab)

ergometrické zátěžové TTE

MRI srdce (CoreLab)

EKG

NTproBNP a BNP



ORIGINAL ARTICLE

Multiparametric Strategy to Predict Early Disease Decompensation in Asymptomatic Severe Aortic Regurgitation

Radka Kočková^{ID}, MD, PhD; Hana Línková, MD; Zuzana Hlubocká^{ID}, MD, PhD; Karel Mědílek, MD; Martin Tuna^{ID}, MD, PhD; Jan Vojáček, MD, PhD; Ivo Skalský, MD, PhD; Štěpán Černý MD, PhD; Jiří Malý, MD, PhD; Jaroslav Hlubocký, MD, PhD; Takuya Mizukami^{ID}, MD, PhD; Cristina De Colle, MD; Martin Pěnička, MD, PhD

Study endpoints:

**indikace k zákroku na aortální chlopni
podle platných Guidelines**

Baseline clinical characteristics

Table 1. Baseline Clinical Characteristics

	Total (n=127)	– End point (n=86)	+ End point (n=41)	P value
Age, y	45±14	44±14	49±14	0.10
Male sex, N (%)	107 (84)	73 (85)	34 (83)	0.78
Hypertension, N (%)	60 (47)	38 (45)	22 (54)	0.42
Diabetes, N (%)	6 (5)	5 (6)	1 (2)	0.78
Hyperlipidemia, N (%)	34 (27)	23 (27)	11 (26)	1.00
Smoker, N (%)	20 (16)	16 (19)	4 (10)	0.20
Coronary artery disease, N (%)	4 (3)	3 (3)	1 (2)	1.00
Previous cardiac surgery, N (%)	4 (3)	4 (5)	0 (0)	0.30
Stroke, N (%)	2 (2)	1 (1)	1 (2)	1.00
Aspirin, N (%)	13 (10)	9 (11)	4 (10)	1.00
Oral anticoagulants, N (%)	7 (6)	4 (5)	3 (7)	0.69
ACE inhibitors/ARBs, N (%)	63 (50)	41 (48)	22 (54)	0.59
Beta-blockers, N (%)	31 (24)	21 (24)	10 (24)	1.00
Calcium channel blockers, N (%)	23 (18)	12 (14)	11 (26)	0.14
Thiazide diuretics, N (%)	17 (13)	7 (8)	10 (23)	0.0264
Statins, N (%)	25 (19)	15 (17)	10 (23)	0.48
Height, cm	180±9	180±8	179±9	0.44
Weight, kg	85±14	84±14	85±13	0.58
Systolic blood pressure, mm Hg	135±17	134±16	138±17	0.14
Diastolic blood pressure, mm Hg	71±12	72±11	68±13	0.09
Heart rate, bpm	66±14	65±15	63±11	0.34
Sinus rhythm, N (%)	127 (100)	86 (100)	41 (100)	1.00
Serum creatinine, μmol/L	86±17	86±16	87±18	0.85
Aortic valve morphology				
Trileaflet, N (%)	21 (17)	13 (15)	8 (20)	0.15
Bicuspid, N (%)	90 (71)	65 (76)	25 (61)	
Unicuspid/quadricuspid, N (%)	5 (4)	4 (5)	1 (2)	
Unknown, N (%)	11 (9)	4 (5)	7 (16)	

Baseline imaging characteristics - LV

Table 2. Baseline Imaging Characteristics

	Total (n=127)	– End point (n=86)	+ End point (n=41)	P value
LV assessment				
B-natriuretic peptide, ng/L	67 (119)	43 (65)	117 (42)	<0.001
2D ECHO end-diastolic diameter, mm	58±6	57±6	60±6	0.0418
2D ECHO end-systolic diameter, mm	37±5	36±5	38±6	0.16
2D ECHO end-systolic diameter index, mm/m ²	18±3	18±3	18±3	0.29
3D ECHO end-diastolic volume, mL	174±50	168±40	179±54	0.08
3D ECHO end-diastolic volume index, mL/m ²	83±25	81±23	86±23	0.18
3D ECHO end-systolic volume, mL	67±24	65±20	65±28	0.10
3D ECHO end-systolic volume index, mL/m ²	32±11	31±10	31±12	0.32
3D ECHO ejection fraction, %	62±5	62±6	62±6	0.81
2D ECHO global longitudinal strain, %	19±3	19±2	18±2	0.07
Transmitral E wave velocity, cm/s	66±17	68±17	60±14	0.0263
Transmitral E/A wave ratio	1.2±0.5	1.2±0.7	1.1±0.4	0.0289
Septal annular e', cm/s	9±3	9±3	9±3	0.65
Lateral annular e', cm/s	12±4	12±4	11±4	0.30
E/e' ratio	9±3	7±3	8±3	0.67
MRI end-diastolic volume, mL	237±64	217±70	268±71	<0.001
MRI end-diastolic volume index, mL/m ²	116±29	108±24	130±31	<0.001
MRI end-systolic volume, mL	93±33	85±38	107±40	0.0078
MRI end-systolic volume index, mL/m ²	45±15	40±16	52±19	0.0104
MRI ejection fraction, %	61±6	61±7	61±6	0.82
MRI LV mass, g	182±48	172±43	205±50	<0.001
MRI LV mass index, g/m ²	85±24	82±23	99±20	<0.001
MRI native T1 relaxation time, ms	1020±30	1017±31	1025±29	0.12
MRI extracellular volume fraction, %	24±3	24±4	24±2	0.95
Presence of myocardial scar, N (%)	26 (20)	17 (21)	9 (22)	0.92

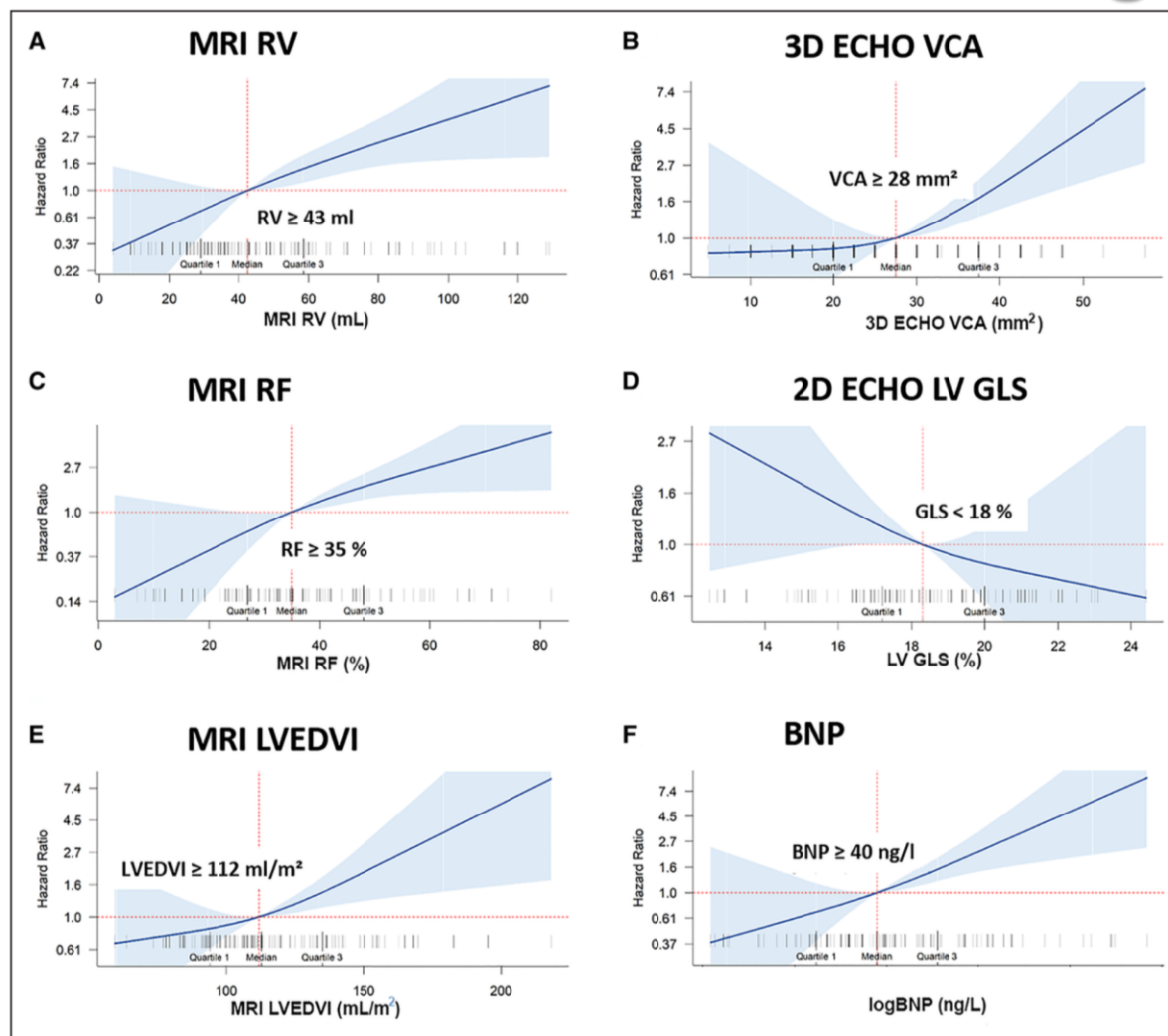
Baseline imaging characteristics AR assessment

AR assessment	Total (n=127)	- End point (n=86)	+ End point (n=41)	P value
Integrative approach				
AR grade IV, N (%)	59 (46)	34 (39)	25 (61)	0.0386
2D ECHO vena contracta width, mm	6.3±1.5	6.1±1.6	6.6±1.5	0.11
Diastolic flow reversal velocity, cm/s	19±4	18±4	21±4	<0.001
2D ECHO regurgitant volume, mL	79±59	73±56	104±64	0.11
2D ECHO regurgitant fraction, %	46±16	45±15	49±16	0.19
3D ECHO vena contracta area, mm ² (92%)	29±12	25±13	34±14	0.0013
MRI regurgitation volume, mL	47±28	36±24	65±31	<0.001
MRI regurgitation fraction, %	37±16	32±14	46±16	<0.001

Clinical outcome

- Délka follow-up 1375 (IQR 1041-1783)
- 41 (32%) pacientů – indikováno ke KCH
 - Symptomy 34 (83%)
 - Dysfunkce LK 7 (17%)
- 34 (83%) pts podstoupilo operaci chlopně
 - 21 (62%) operaci aortální chlopně
 - 13 (38%) operaci aortální chlopně+kořene aorty

Association between the onset of indication for aortic valve surgery

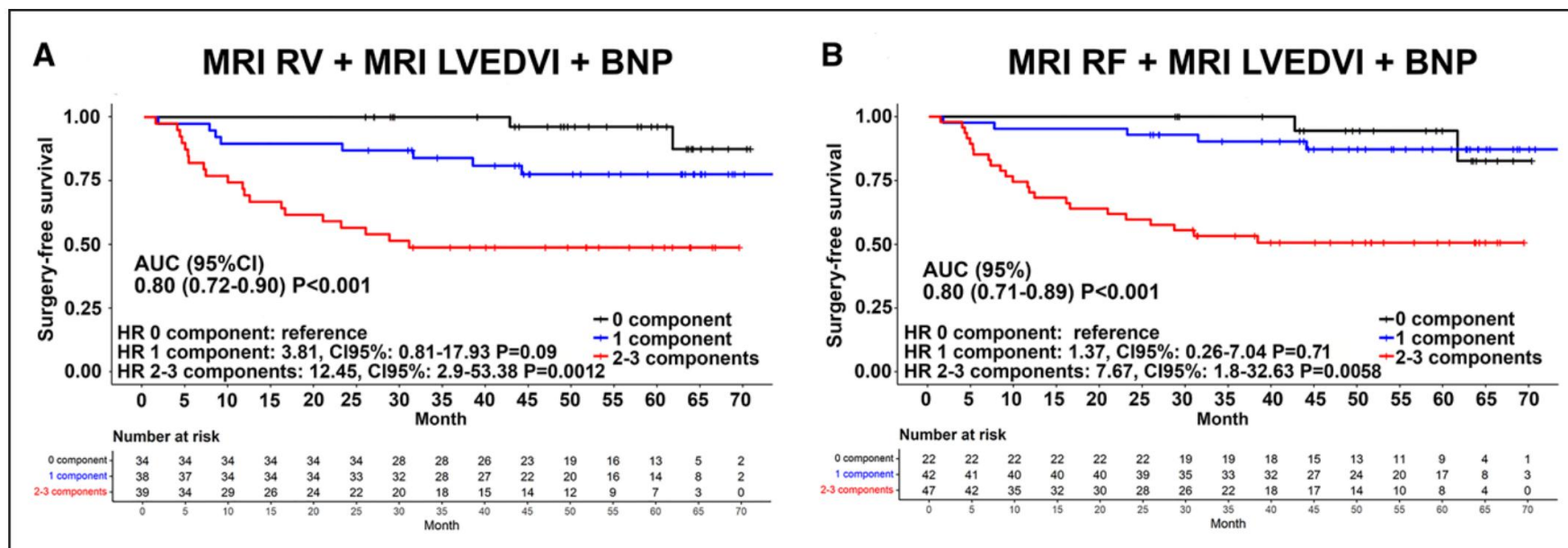


Independent Predictors of Aortic Valve Surgery Indication

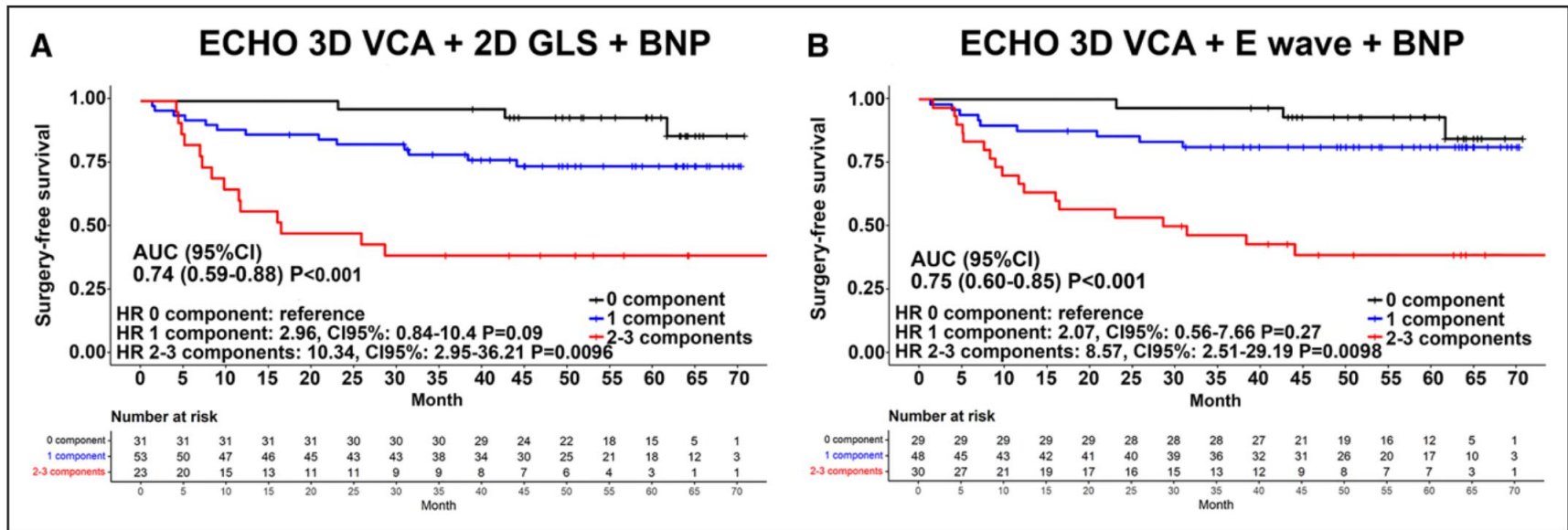
Table 4. Independent Predictors of Aortic Valve Surgery Indication

	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	HR (95% CI)	<i>P</i> value	HR (95% CI)	<i>P</i> value
Age	1.05 (1.00–1.10)	0.0474	1.02 (0.93–1.12)	0.34
Log BNP	4.14 (2.05–8.35)	0.0098	4.67 (1.91–11.31)	<0.001
2D GLS	0.87 (0.75–1.00)	0.05		
Transmitral E wave velocity	0.98 (0.96–1.00)	0.05		
3D VCA	1.05 (1.02–1.09)	<0.001	1.04 (1.01–1.07)	0.0086
MRI LVEDVI	1.02 (1.01–1.03)	0.0043	1.01 (0.99–1.02)	0.55
MRI RV	1.02 (1.01–1.04)	<0.001	1.02 (1.01–1.03)	0.0352
MRI RF	1.04 (1.02–1.06)	<0.001	1.04 (1.01–1.06)	0.0071

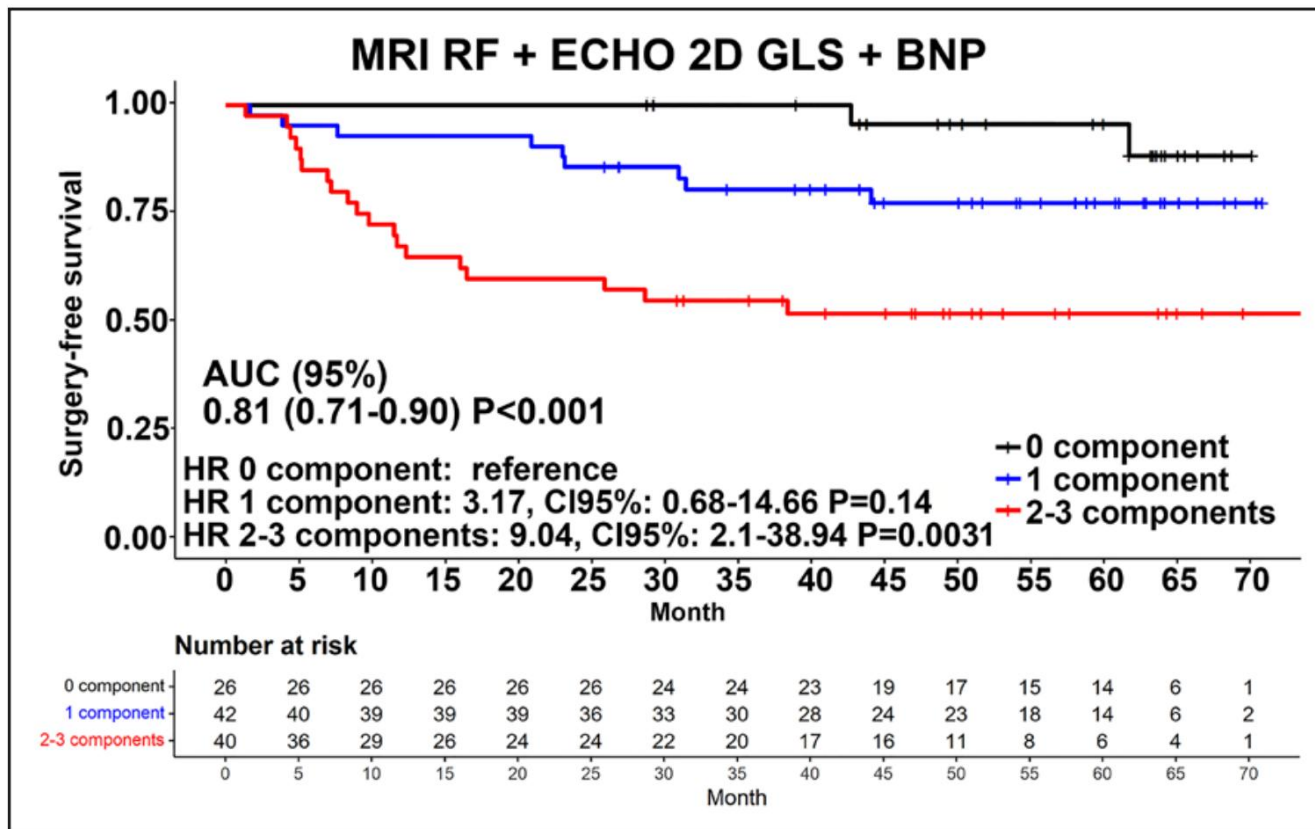
Magnetic resonance model



Echocardiography model



Multimodality model



Validation in the External Test Cohort

- 100 pacientů
- 38 end pointů
- Follow-up medián 1252 (902-1534)
- Baseline clinical and imaging characteristics podobné
- MRI model byl spolehlivější než ECHO model:
AUC 0.85-0.87 versus AUC 0.72-0.75

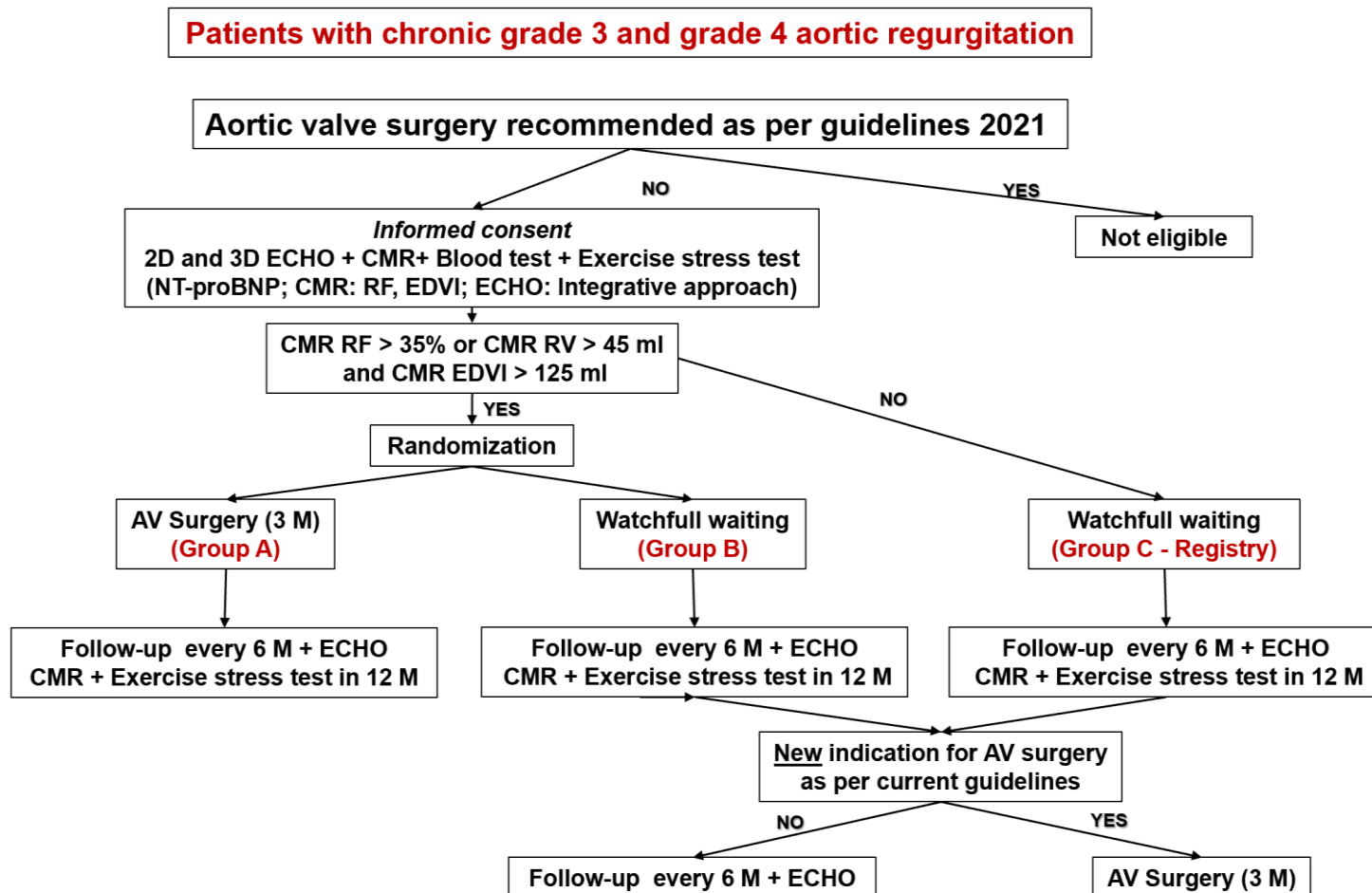
Conclusions

- **Pacienti s asymptomatickou AR bez indikace ke KCH mohou být v riziku časně klinické dekompenzace**
- **Současná guidelines mají nižší senzitivitu detekce pacientů v riziku časně klinické dekompenzace**
- **Multiparametrický model dokáže pacienty v riziku časně dekompenzace určit s vysokou spolehlivostí**
- **Prospektivní studie s využitím multiparametrického modelu jsou zapotřebí**

ELEANOR study

Prospektivní, randomizovaná, multicentrická studie

Nemocnice Na Homolce, Fakultní Nemocnice Hradec Králové, CKTCH Brno, Sv. Anna Brno, Aalst Belgie, Milano, Lugano.....



Děkuji za pozornost

doc. MUDr. Radka Kočková PhD
Centrum pro vrozené vady v dospělosti
Nemocnice Na Homolce
radka.kockova@homolka.cz