
NEDERLANDSE SAMENVATTING

Hoofdstuk I vormt de introductie tot het proefschrift. Het beschrijft de bekendste hartklepprotheses welke beschikbaar zijn voor vervanging van de aortaklep. Dit proefschrift richt zich met name op aortaklepverving en aortawortelvervanging met allografts en autografts. De allograft wordt ook wel de menselijke donorklep of homograft genoemd. De autograft is de pulmonaalklep van de patiënt zelf, welke wordt getransplanteerd naar de aortakleppositie ter vervanging van de zieke aortaklep of aortawortel. Omdat de pulmonaalklep van de patiënt zelf wordt gebruikt, is het ook nodig deze te vervangen. Dit geschiedt voornamelijk met een allograft.

Het doel van dit proefschrift wordt gedefinieerd als ‘het ontwikkelen van een objectieve en valide methode om de aortaklepkeuze te ondersteunen in de individuele patiënt, met nadruk op allografts en autografts’. Een 8-tal onderzoeksvragen worden geformuleerd om te komen tot dit doel.

Een groot aantal onderling samenhangende factoren speelt een rol bij het tot stand komen van de aortaklepkeuze. Deze worden beschreven. Het wordt duidelijk gemaakt dat er geen strikte criteria zijn voor het kiezen van een aortaklepprothese in de individuele patiënt, slechts algemene aanbevelingen. Daarnaast speelt bij de allografts en autografts het feit dat de ervaring met deze kleptypen gelimiteerd is, zowel wat betreft aantallen patiënten als duur van de ervaring. Dit is een extra complicerende factor voor het maken van voorspellingen betreffende lange termijn prognose.

Tot slot worden de internationale richtlijnen voor het rapporteren van morbiditeit en mortaliteit na hartklepoperaties beschreven. Deze richtlijnen worden uitgebreid toegepast in dit proefschrift.

Hoofdstuk II legt uit hoe de microsimulatie-methode werkt. Het aortaklepverving microsimulatiemodel is een computerprogramma dat de levensloop van individuele patiënten na aortaklepverving simuleert. Het is vergelijkbaar met de vluchtsimulator in de luchtvaart. Een vluchtsimulator bootst vluchten na van een bepaald type vliegtuig op een bepaalde route, met in acht name van bepaalde condities tijdens de vlucht, zoals bijvoorbeeld het weertype en mogelijke defecten aan de apparatuur van het vliegtuig. Het aortaklepverving microsimulatiemodel bootst de levens van een bepaalde patiënt na na implantatie van een bepaalde klep, met in acht name van een bepaalde resterende levensduur en de verschillende klepgerelateerde complicaties die op kunnen treden tijdens dat leven. Als de microsimulatie van die bepaalde patiënt vele malen wordt herhaald, dan wordt een ‘virtuele’ (denkbeeldige) patiëntenpopulatie gecreëerd. Deze denkbeeldige populatie bestaat

uit patiënten met dezelfde eigenschappen (bijvoorbeeld een 40-jarige man) maar met alle mogelijke uitkomsten na aortaklepvervangings die denkbaar zijn. Met behulp van de uitkomsten van deze patiëntenpopulatie kan een gemiddelde prognose berekend worden van de individuele patiënt met deze eigenschappen.

Om voorspellingen te kunnen maken met het microsimulatiemodel, is het nodig om gegevens van levensechte groepen patiënten te verzamelen over het vóórkomen van klepgerelateerde complicaties na aortaklepvervangings met verschillende aortaklepprothesen en het effect dat zij hebben op de ziekte en sterfte van deze patiënten. In andere woorden, er wordt gebruik gemaakt van de beperkte klinische gegevens die momenteel beschikbaar zijn om het model te voeden met informatie over uitkomsten na aortaklepvervangings. Het microsimulatiemodel gebruikt deze beperkte middellange termijninformatie betreffende groepen van patiënten om lange termijn voorspellingen te doen over prognose van de individuele patiënt. Het microsimulatiemodel houdt rekening met de belangrijkste factoren die een rol spelen bij het tot stand komen van de keuze voor een aortaklepprothese, en extrapoleert de beperkte klinische ervaring uit de praktijk om lange termijn uitspraken te doen over prognose na aortaklepvervangings. Daar staat tegenover dat verschillende aannames en simplificaties noodzakelijk zijn, en deze vormen de belangrijkste potentiële nadelen van het gebruik van microsimulatie.

Hoofdstuk III beschrijft de ervaring met allografts voor de vervangings van de aortaklep of aortawortel in het Erasmus MC in Rotterdam. Over een periode van 13 jaar vonden 275 allograft aortaklep- of aortawortel-vervangings plaats in 267 patiënten. Alle patiënten werden prospectief gevolgd over tijd. De belangrijkste bevindingen van deze studie zijn de relatie tussen structurele degeneratie van de allograft en patiëntenleeftijd (hoe jonger de patiënt hoe sneller de degeneratie van de klep), en dat chirurgische techniek geen invloed heeft op degeneratie van de klep. De follow-up duur van deze studie is beperkt, en op basis van deze gegevens kunnen helaas geen conclusies getrokken worden met betrekking tot lange termijn prognose.

Hoofdstuk IV betreft een retrospectieve multicenter studie over de Nederlandse ervaring met de autograft procedure in 343 patiënten tussen 1988 en 2000. Het bevestigt dat na de autograft procedure niet een maar twee kleppen vatbaar zijn voor degeneratie. Ten eerste kan de autograft dilateren (verwijden), waardoor regurgitatie (lekkage) van de klep kan ontstaan en eventueel reoperatie nodig is. Daarnaast is de allograft welke gebruikt is voor de vervangings

van de getransplanteerde pulmonaalklep onderhevig aan degeneratie, hetgeen meestal leidt tot stenose (vernauwing) van de allograft in pulmonaalkleppositie. Ondanks het feit dat informatie betreffende een aanzienlijk aantal patiënten is verzameld, is de duur van de follow-up gelimiteerd waardoor geen duidelijk inzicht verkregen kan worden van lange termijn implicaties voor de patiënt van het degenereren van de twee klepsubstituten.

Hoofdstuk V behandelt enkele chirurgische behandelingsmogelijkheden van aortaklepziekte bij kinderen. Het beschrijft valvotomie (het chirurgisch vergroten van de vernauwde aortaklep), de autograft procedure, en ballondilatatie (de cardiologische interventie waarbij via een katheter in de lies een ballon gebruikt kan worden om de vernauwing van de aortaklep te verwijderen). De studie toont dat zowel valvotomie als ballondilatatie succesvol kunnen zijn, maar dat vaak op een later tijdstip hernieuwd ingrijpen en eventuele vervanging van de klep noodzakelijk is in verband met een rest-vernauwing van de aortaklep. Daarentegen wordt met de autograft procedure de aortaklepziekte effectief bestreden, maar met het risico dat de autograft kan dilateren en de allograft in pulmonaalkleppositie kan vernauwen. Dit is een extra groot probleem bij kinderen in vergelijking met volwassenen, aangezien zij nog groeien en de allograft in pulmonaalkleppositie niet meegroeit. Door kinderen aanvankelijk met valvotomie of ballondilatatie te behandelen kan de autograft procedure uitgesteld worden, en zo kunnen de potentiële problemen die gerelateerd zijn aan het ontgroeien van de allograft in pulmonaalkleppositie vermeden worden. Dit hoofdstuk toont dat kinderen met aortaklepziekten een speciale groep patiënten vormen, welke moeilijk in een model te vangen zijn.

Hoofdstuk VI beschrijft de toepassing van meta-analyse en microsimulatie om prognose van volwassen patiënten na autograft aortawortelvervanging te schatten. Autograft aortawortelvervanging is een algemeen aanvaarde therapeutische optie voor jong-volwassen patiënten met aortaklep- of aortawortelaandoeningen, met uitstekende middellange termijnresultaten. Helaas zijn de meeste gerapporteerde ervaringen klein van omvang en hebben een beperkte follow-upduur. Daardoor is beperkte informatie beschikbaar betreffende de duurzaamheid van de autograft in aortakleppositie en de allograft in pulmonaalkleppositie. Met behulp van meta-analyse en microsimulatie werden in deze studie, gebaseerd op huidige middellange termijn gegevens, de lange termijn resultaten voorspeld voor patiënten van verschillende leeftijden. De gepubliceerde resultaten met de autograft procedure in volwassenen van 4 centra werden gecombineerd met de ervaring met deze procedure binnen

ons eigen instituut in een meta-analyse. De schattingen van het vóórkomen van klepgerelateerde complicaties na de autograft procedure uit de meta-analyse werden ingevoerd in het microsimulatiemodel. Vervolgens berekende het microsimulatiemodel totale levensverwachting, complicatie-vrije levensverwachting, reoperatie-vrije levensverwachting, en de kans op het optreden van klepgerelateerde complicaties gedurende de rest van het leven voor mannelijke patiënten met verschillende leeftijden (variërend van 25 tot 65 jaar ten tijde van de operatie). De belangrijkste bevindingen van deze studie waren dat alhoewel klepgerelateerde complicaties slechts een geringe invloed hebben op overleving van de patiënt, ze daarentegen een belangrijk effect hebben op reoperatie-vrije en complicatie-vrije overleving. Bijvoorbeeld, de berekende kans op minimaal één reoperatie of een klepgerelateerde complicatie gedurende de rest van het leven van een 37-jarige patiënt was 46% en 52% respectievelijk. Daarnaast viel op dat de levensverwachting van patiënten na de autograft procedure opvallend korter is in vergelijking met leeftijdsgenoten in de algemene bevolking.

Hoofdstuk VII is een studie waarin de prognose na allograft aortawortelvervangning wordt geschat met behulp van meta-analyse en microsimulatie. Dit project werd uitgevoerd in samenwerking met de afdeling Thorax- en Cardiovasculaire Chirurgie van de University of Oklahoma Health Sciences Center, in Oklahoma City, in de Verenigde Staten. Allografts, ook wel bekend als homografts of donorkleppen, zijn kleppen verkregen van andere mensen. Allografts worden sinds de jaren '60 gebruikt voor de vervanging van de aortaklep of aortawortel. Aortawortelvervangning met gecryopreserveerde allografts is een algemeen aanvaarde therapeutische optie voor patiënten met aortaklep- of aortawortel-aandoeningen. Allografts hebben uitstekende bloedstroomeigenschappen, slechts een klein risico op endocarditis (infectie van de binnenbekleding van het hart), en een lage frequentie van trombo-embolische complicaties (stolsel op de klep dat losraakt in de bloedstroom en zich in een bloedvat vastzet waardoor de weefsels die door dit bloedvat verzorgd worden kunnen afsterven). Ook is het niet nodig patiënten met een allograft antistollingsmedicatie te geven. Naast deze voordelen, heeft de allograft ook nadelen. Er bestaat met name bezorgdheid over de duurzaamheid van de allograft, in het bijzonder bij jongere patiënten. Aangezien de meeste gepubliceerde ervaringen met allograft aortawortelvervangning kleine aantallen patiënten en een gelimiteerde follow-up duur betreffen, werden meta-analyse en microsimulatie toegepast om leeftijdsspecifieke prognose na gecryopreserveerde allograft aortawortelvervangning te berekenen, gebaseerd op de beperkte huidige middellange termijn ervaringen. De

gepubliceerde ervaringen van 3 centra met gecryopreserveerde allograft aortawortelvervangings in 349 volwassen patiënten werden gecombineerd in een meta-analyse met de ervaring uit ons eigen centrum (165 patiënten) en de ervaring uit Oklahoma City (115 patiënten). De schattingen van het vóórkomen van klepgerelateerde complicaties na aortawortelvervangings met gecryopreserveerde allografts uit de meta-analyse werden ingevoerd in het microsimulatiemodel. Vervolgens berekende het microsimulatiemodel totale levensverwachting, complicatie-vrije levensverwachting, reoperatie-vrije levensverwachting, en de kans op het optreden van klepgerelateerde complicaties en reoperaties gedurende de rest van het leven voor mannelijke patiënten met verschillende leeftijden (variërend van 25 tot 65 jaar ten tijde van de operatie). Met gebruik van de individuele gegevens uit Rotterdam en Oklahoma betreffende de relatie tussen patiëntenleeftijd en structurele degeneratie van de allograft, was het mogelijk om deze relatie te beschrijven met een Weibull model, hetgeen vervolgens werd geïmplementeerd in het microsimulatiemodel. De belangrijkste bevindingen van deze studie zijn als volgt. Structurele degeneratie van allografts vormt de meest belangrijke oorzaak van reoperatie. Bijvoorbeeld, een 25-jarige patiënt heeft 84% kans om gedurende de rest van zijn leven gereopereerd te worden voor structurele degeneratie van de allograft. Dit risico is veel lager voor een 65-jarige patiënt, namelijk 12%. Dit komt enerzijds door de kortere levensduur van de oudere patiënt en anderzijds door de versnelde degeneratie van de allograft in de jongere patiënt. De relatie tussen leeftijd en structurele degeneratie van de allograft is vergelijkbaar met die van een gestente bioprothese, en suggereert dat er een gemeenschappelijk onderliggend mechanisme is van degeneratie. Net als bij patiënten na autograft procedure, werd gevonden dat de levensverwachting van patiënten na aortawortelvervangings met gecryopreserveerde allografts duidelijk gereduceerd is ten opzichte van de levensverwachting van leeftijdsgenoten in de algemene bevolking van deze studie was het feit dat de schattingen van het vóórkomen van klepgerelateerde complicaties, en met name structurele degeneratie, gebaseerd zijn op beperkte klinische waarnemingen, waardoor een grote mate van onzekerheid bestaat rondom de schattingen van prognose.

Hoofdstuk VIII vergelijkt resultaten na autograft versus gecryopreserveerde allograft aortawortelvervangings. Ook deze studie werd in samenwerking met het centrum in Oklahoma uitgevoerd. Aangezien slechts beperkte informatie beschikbaar is met betrekking tot resultaten van deze twee procedures, kan het voor de clinicus moeilijk zijn een objectieve keuze te maken voor en met patiënten die aortaklepvervangings behoeven en voor beide kleptypen in aanmerking komen. Dit hoofdstuk beschrijft de toepassing van een op klinische ervaringen

gebaseerd microsimulatiemodel om prognose na implantatie van deze twee kleptypen te berekenen en onderling te vergelijken. De meta-analyse uit de twee voorgaande hoofdstukken werd toegepast, en zo mogelijk aangevuld met nieuwe klinische informatie. Daarnaast werd met behulp van aanvullende informatie uit de gegevens van de Rotterdamse en Oklahoma ervaring een Weibull functie gegenereerd om structurele degeneratie van de allograft in pulmonaalkleppositie na autograft procedure te beschrijven. Dit maakte het mogelijk om de structurele degeneratie van zowel de allograft in pulmonaalkleppositie als de autograft in aortakleppositie in acht te nemen en te vergelijken met structurele degeneratie van de gecryopreserveerde allograft na allograft aortawortelvervang. Het microsimulatiemodel berekende totale levensverwachting, complicatie-vrije levensverwachting, reoperatie-vrije levensverwachting, en de kans op het optreden van klepgerelateerde complicaties en reoperaties gedurende de rest van het leven voor mannelijke patiënten met verschillende leeftijden (variërend van 25 tot 65 jaar ten tijde van de operatie) na autograft versus allograft aortawortelvervang. De invloed van klep-gerelateerde complicaties op prognose werd berekend, en de relatieve levensverwachting ten opzichte van gezonde leeftijdsgenoten werd geschat. Belangrijkste bevindingen van deze studie waren als volgt. Jong-volwassen patiënten hebben gemiddeld genomen een betere prognose met een autograft in vergelijking met met een gecryopreserveerde allograft, zelfs wanneer de gevolgen van degeneratie van de allograft in pulmonaalkleppositie in acht worden genomen. Echter, deze berekeningen zijn gebaseerd op sterk gelimiteerde klinische ervaring en derhalve aan grote onzekerheid onderhevig.

Hoofdstuk IX beschrijft de toepassing van microsimulatie om prognose te berekenen na aortaklep- of aortawortelvervang met autografts, allografts, gestente bioprotheses en tweekleppige mechanoprotheses. Het beschrijft het vermogen van microsimulatie om adequaat rekening te houden met meerdere onderling samenhangende factoren die van invloed zijn op uitkomsten na aortaklepvervang. Daarnaast wordt duidelijk dat het microsimulatiemodel gedetailleerd inzicht kan geven in de factoren die prognose bepalen, waardoor verbeterd inzicht verkregen kan worden in de prognose van individuele patiënten na implantatie met verschillende aortaklepsubstituten. Jong-volwassen patiënten hebben een betere levensverwachting met mechanoprotheses, allografts of autografts, in vergelijking met gestente bioprotheses. Echter, met het ouder worden van de patiënt verdwijnt dit verschil. Complicatie-vrije levensverwachting is voor jonge patiënten beter met mechanoprotheses en autografts in vergelijking met allografts en bioprotheses. Autografts hebben een relatief goede duurzaamheid en jonge patiënten met mechanoprotheses hebben een relatief laag risico op het

krijgen van bloedingen gerelateerd aan het gebruik van de bij mechanoprotheses noodzakelijke bloedverdunnende medicatie. Daarom is prognose met deze kleptypen in jongvolwassen patiënten gemiddeld genomen beter dan met allografts en bioprotheses. Echter, patiënten ouder dan 65 jaar ten tijde van de operatie zijn meer gebaat bij weefselkleppen (bioprotheses, allografts en autografts) dan bij mechanoprotheses. Dit heeft enerzijds te maken met het verhoogde risico op het krijgen van een bloeding en de toegenomen sterfte gerelateerd aan een bloeding bij oudere patiënten met een mechanoprothese. Anderzijds hebben patiënten ouder dan 65 jaar een korte levensverwachting en zal hun weefselklep hen waarschijnlijk overleven en geen reoperatie voor structurele degeneratie nodig zijn. Een belangrijk plaatje is Hoofdstuk IX is Figuur 3. Het toont dat levensverwachting na aortaklepvervangings opvallend gereduceerd is in vergelijking met de algemene bevolking, met name in de jongere leeftijdsgroepen. Het laat ook zien dat klepgerelateerde complicaties slechts een bescheiden rol spelen in deze reductie van levensverwachting.

Hoofdstuk X bevat de discussie en conclusies van dit proefschrift, en voorstellen voor toekomstige onderzoeksonderwerpen voortkomend uit dit werk. Het beantwoordt de vraag of patiënt-specifieke aanbevelingen met betrekking tot het meest geschikte aortaklepsubstituut gemaakt kunnen worden voor de individuele patiënt die in aanmerking komt voor aortaklepvervangings, gebaseerd op de methodologie beschreven in dit proefschrift. Dit wordt gedaan door commentaar te geven op de huidige klinische ervaring met autografts en allografts, de methodologische aspecten van meta-analyse en microsimulatie te bediscussiëren, en de uitkomsten van de op klinische ervaring gebaseerde berekeningen van het microsimulatiemodel te evalueren.

Daarnaast worden essentiële vereisten voor algemene aanvaarding van de methodologie door klinici bediscussieerd, met name de noodzaak om het model uit de ‘black box’ te halen, en begrijpelijk te maken voor potentiële gebruikers.

Een aparte sectie van de discussie is in detail gewijd aan de bevinding in dit proefschrift dat levensverwachting van patiënten na aortaklepvervangings opmerkelijk korter is vergeleken met gezonde leeftijdsgenoten in de algemene bevolking, en het feit dat klepgerelateerde complicaties hierin een vrij bescheiden rol spelen.

Tot slot worden nieuwe onderzoeksvragen voortkomend uit dit proefschrift genoemd, en wordt een algemene conclusie geformuleerd.