

Nederlandse samenvatting

Ablatie door middel van cryoballoon therapie heeft zich in het afgelopen decennia ontwikkeld tot een gevestigde en aanbevolen methode voor het uitvoeren van pulmonaal venen isolatie (PVI) in het kader van de behandeling van atriumfibrilleren (AF)¹. In dit proefschrift wordt de zoektocht naar een balans tussen veiligheid en effectiviteit van cryoballoon PVI beschreven en wordt primair gefocust op de mogelijke verbeteringen van het veiligheidsaspect.

In eerste instantie zijn ontwikkelingen en studies met betrekking tot cryoballoon PVI voornamelijk gericht geweest op de effectiviteit. Er werd in eerste instantie veel aandacht gericht op het behalen van resultaten die vergelijkbaar waren met de klassieke “gouden standaard” radiofrequente (RF) ablatie. Toentertijd was het veiligheidsaspect een niet vaak genoemd onderwerp in wereldwijd onderzoek. De afgelopen jaren is de focus verlegd. Na de introductie van de tweede generatie cryoballoon en nadat de non-inferioriteit ten opzicht van RF ablatie bewezen werd kwam het veiligheidsaspect meer voor het voetlicht. Gedurende de jaren waarin het onderzoek uit dit proefschrift uitgevoerd is, was er een flinke stijging waar te nemen in het aantal studies dat het veiligheidsaspect behandelde.

In zowel RF als cryoballoon PVI zijn er verscheidene veiligheidsaspecten om rekening mee te houden. De belangrijkste complicaties van beide methoden waren historisch gezien pulmonaal venen (PV) stenosis, thrombusvorming en (stille) cerebrovasculaire accidenten, tamponade en schade aan omliggende weefsels. Om schade aan omliggende weefsels te voorkomen is er een verscheidenheid aan veiligheidsmaatregelen beschikbaar. Het veiligheidsprofiel van de procedure kan verbeterd worden door belangrijke structuren te monitoren, bijvoorbeeld door het meten van compound motor actie potentialen en oesophagus temperatuur. Het feit dat deze voorzorgsmaatregelen beschikbaar zijn betekent echter niet dat ze alom gebruikt worden. Er is behoefte aan conclusieve studies om deze extra voorzorgsmaatregelen als standaard te integreren in reguliere ablatie procedures. Het beperken van de toegediende RF of cryo energie met behoud van de effectiviteit is een focus van momenteel lopend onderzoek². (**Hoofdstuk 2**)

Dosering

Het doseren van cryo energie is een belangrijk focus geworden in pogingen om extra-cardiale schade te verminderen zonder de effectiviteit van de behandeling te beïnvloeden. Historisch gezien zijn meerdere applicaties van 4 minuten, inclusief bonus applicatie na isolatie, de standaarddosering geweest voor cryoballoon PVI

met de eerste generatie cryoballon³. Het gebruik van een enkele alsook kortere applicaties is onderzocht, net als het afzien van bonus applicaties na succesvolle isolatie⁴⁻⁸. Protocollen waarin kortere applicatietijden gebruikt worden hebben veelbelovende resultaten laten zien^{4,5,9}. Dit waren echter voornamelijk retrospectieve studies en zodoende zijn de optimale cryoballon applicatietijd en dosering strategie nog steeds onderwerp van discussie.

De 123-studie was de eerste gerandomiseerde studie waarin een vergelijking tussen standaard en nieuwe dosering strategieën gemaakt werd. Deze studie liet zien dat er geen (acuut) verschil was wanneer de applicatieduur verkort werd ten opzichte van de historische standaarden, tot applicatie tijden van gemiddelde duur. Kortere applicatietijden hadden een significant negatief effect op het acute succes van de linker maar niet van de rechter PVs. Bovendien resulteerde de verkorting van de applicatieduur tot korter dan twee minuten in een vermindering van nervus phrenicus letsel. **(Hoofdstuk 3)**

Hoewel er een licht negatief effect op het lange termijn succes waar te nemen was, was er geen bewijs voor inferioriteit voor deze kortere applicatieduur. Voor de rechter bovenste PV geldt dat kortere cryoballon applicaties (<2 minuten) geen effect hadden op de reductie terwijl er minder nervus phrenicus letsel optrad. **(Hoofdstuk 3 en 4)**

Monitoring

Om de operateur te alarmeren bij dreigende extra-cardiale schade kan er gebruik gemaakt worden van monitoring van kwetsbare weefsels. Op deze manier wordt de operateur in staat gesteld om tijdig de applicatie te onderbreken en op die manier complicaties te voorkomen. Het monitoren van de oesophagus temperatuur kan bijvoorbeeld gebruikt worden om schade aan de oesophagus en de nervus vagus te voorkomen.

Het gebruik van oesophagus temperatuur monitoring tijdens cryoballon PVI zorgt voor een significante vermindering in temperatuur gerelateerde oesophagus laesies. Om oesophagus letsel te voorkomen wordt aangeraden om applicaties te onderbreken bij een temperatuur van 15°C¹⁰. In **Hoofdstuk 5** laten we zien dat lage oesophagus temperaturen zeer regelmatig voorkomen in de reguliere klinische praktijk. In een kwart van de patiënten werden oesophagus temperaturen onder de 20°C gemeten, in de helft daarvan daalde de temperatuur zelfs tot onder de 16°C. Zonder oesophagus temperatuur monitoring zouden deze lage temperaturen onopgemerkt zijn gebleven. Oesophagus schade en schade aan de nervus vagus

zorgen voor symptomen die door patiënten niet altijd aan cardiale procedures gerelateerd worden. Zodoende is het zeer wel mogelijk dat deze schade onder gerapporteerd blijft.

Als surrogaat voor het meten van de oesophagus temperatuur wordt er vaak gebruik gemaakt van de ballon temperatuur. De resultaten in **Hoofdstuk 5** laten echter zien dat er geen klinisch significante correlatie te vinden is tussen de minimale ballon temperatuur en de laagst gemeten oesophagus temperatuur. Dit is conform eerdere studies naar dit onderwerp^{10,11}.

Voorspellers

Naast doseren en monitoren is beeldvorming ook een belangrijk instrument om PVI procedures te ondersteunen. Beeldvorming kan gebruikt worden voor het aanmerken van patiënten die tot een risicogroep behoren. Door dit voorafgaand aan de procedure te doen kunnen er in deze groep extra voorzorgsmaatregelen getroffen worden. De afstand van oesophagus tot PV op computed tomography (CT) beelden is een dergelijke voorspeller van verhoogd risico. Een afkapwaarde van 19mm kan gebruikt worden om lage oesophagus temperaturen te voorspellen met een sensitiviteit van 96.2% en een specificiteit van 37.8%. In elke patiënt was er minimaal 1 PV met een oesophagus tot PV afstand van <19mm. Daarom wordt aangeraden om, om oesophagus gerelateerde complicaties te voorkomen, monitoring van oesophagus temperatuur reguliere klinische praktijk te maken. **(Hoofdstuk 5)**

In het kader van ondersteuning van PVI procedures middels beeldvormende technieken heeft 3D CT een aantal voordelen ten opzichte van directe röntgen doorlichting. Doordat de 3D CT een 3D beeld voor navigatie creëert, wordt het manoeuvreren en plaatsen van de cryoballoon een stuk gemakkelijker. **(Hoofdstuk 6)** Ondanks de kleine populatie toonde onze studie aan dat er potentieel minder stralingsdosis en blootstelling aan contrastvloeistof gedurende de cryoballoon PVI procedure is wanneer er gebruik wordt gemaakt van 3D CT. Verdere winst op het gebied van stralingsdosis is te verwachten wanneer in plaats van 3D CT gebruik gemaakt zou worden van 3D magnetic resonance imaging (MRI).

Pre-procedurele CT scans geven gedetailleerde anatomische informatie welke gebruikt kan worden zowel voorafgaand aan als tijdens de procedure. Deze pre-procedurele CT scans kunnen echter ook “bijvangst” met zicht meebrengen in de vorm van toevallsbevindingen van potentiële pathologieën. In zowel de PVI als de percutane aortaklepverving populatie komen deze toevallsbevindingen

veelvuldig voor¹²⁻²³. De resultaten in **Hoofdstuk 7** onderschrijven deze eerdere observaties. Verder draagt hoofdstuk 7 bij aan de huidige discussie omtrent de voordelige en nadelige effecten van het doen van toevalsbevindingen. Een vroege opsporing van extracardiale afwijkingen kan potentieel een snelle en vroege behandeling mogelijk maken. Tegelijkertijd resulteren toevalsbevindingen in extra zorgkosten en daarnaast voor de patiënt ook in hogere stralingsbelasting en mogelijk in angst. Op basis van de resultaten van hoofdstuk 7 kan er bij de voorlichting van patiënten vermeld worden dat, ondanks dat de kans op een toevalsbevinding aanwezig is, er slechts een klein percentage is waarbij ook daadwerkelijk een behandeling noodzakelijk is. Hiermee kan mogelijk de angst bij patiënten verminderd worden.

Conclusie en toekomstperspectieven

Zowel effectiviteit, bepaald door elektrische isolatie, als veiligheid, bepaald door energie dispersie, zijn een resultante van verscheidene factoren. Met behulp van dosering en monitoring strategieën wordt er gepoogd deze factoren onder controle te krijgen. De factoren die hierin met elkaar interacteren zijn echter zo talrijk dat er niet één unieke set van waarden gebruikt kan worden als leidraad voor cryoballoon PVI in het algemeen.

Alle dosering en monitoring parameters die op dit moment beschikbaar zijn, zijn helaas nog steeds surrogaat parameters voor het bepalen van de effectiviteit en veiligheid van de procedure. De transmuraliteit van de ablatie energie en het creëren van duurzame (permanente) laesies zijn hierin namelijk de belangrijkste factoren. Om isolatie te bereiken moet de ablatie energie door de atriumwand heen de buitenwand van het atrium (epicard) bereiken en om complicaties te voorkomen moet voorkomen worden dat de energie zich verder verspreidt tot buiten het hart. Daarom zou de grootste focus momenteel moeten liggen op het overstappen van surrogaat parameters naar directe en real-time registratie van laesie vorming. Door middel van directe en real-time metingen zou de operateur directe feedback kunnen krijgen over (cryo) laesie vorming en het optreden van eventuele schade aan omliggende weefsels. Real-time registratie van deze cruciale parameter zou niet alleen een PV of een patiënt specifieke aanpak maar zelfs een applicatie specifieke aanpak mogelijk maken. Met betrekking tot dosering is een eerste veelbelovende stap in de richting van relatief directe registratie gezet door het aanpassen van de applicatietijd aan de tijd tot isolatie (TTI) van de PV. Met behulp van TTI kan patiënt- en PV-specifiek geregistreerd worden. Het brengt echter nog steeds de transmuraliteit zelf niet in beeld en het geeft geen informatie over de omliggende weefsels.

De ontwikkeling van de derde en vierde generatie cryoballoonen was voornamelijk op directe registratie van PV potentialen en TTI gericht. Helaas kan de TTI nog steeds niet in elke PV gemeten worden. De voornaamste reden hiervoor is dat de Achieve katheter niet alleen gebruikt wordt voor mapping maar ook als voerdraad om de ballon in de gewenste positie te stabiliseren. Onderdeel hiervan is dat de Achieve katheter opgevoerd wordt in de PV waardoor de PV potentialen niet meer te registreren zijn. Het design van de Achieve katheter zou aangepast kunnen worden om dit probleem op te lossen. Door de introductie van een voerdraad die zich onafhankelijk van de elektrodes kan bewegen kunnen PV potentialen proximaal gemeten worden terwijl de voerdraad distaal voor stabilisatie zorgt (Figuur 1).

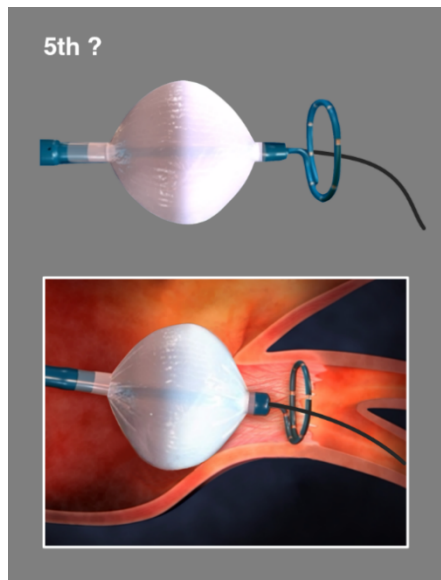


Figure 1 Mogelijk design van de volgende generatie cryoballoon. Door de introductie van een voerdraad (zwart in dit figuur) die zich onafhankelijk van de elektrodes kan bewegen kunnen PV potentialen proximaal gemeten worden terwijl de voerdraad distaal voor stabilisatie zorgt (onderste vak). (Figuur op basis van door Medtronic Inc. verstrekte figuren)

De voornaamste kansen voor directere registratie van transmuraliteit en de mate waarin omliggende weefsels bereikt worden liggen bij real-time beeldvorming. Real-time visualisatie van verandering in weefsel gedurende ablatie middels MRI heeft al veelbelovende resultaten laten zien in studies met honden²⁴. Wanneer weefsel bevriest verliest het zijn MRI signaal. Op deze manier kon de vries zone, wat een directe meting is van effectieve bevroering en ijsformatie in zowel cardiale als niet cardiale structuren, succesvol real-time in beeld gebracht.

De cryoballoon heeft een snelle introductie in de klinische praktijk gekend, voornamelijk vanwege de hoge effectiviteit en de laagdrempeligheid van het uitvoeren van de procedure. Pogingen om de procedure te optimaliseren hebben zich, op de introductie van de nieuwe ballonnen na, voornamelijk gericht op het verkrijgen van empirisch bewijs. Dit is gedaan door het trial-and-error principe toe te passen op arbitrair gekozen doseringen qua applicatie duur. Zodoende zou het interessant zijn om een stap terug te doen naar de basis en meer onderzoek te doen naar de thermodynamische eigenschappen van cryoablatie. Recent is aangetoond dat de effectiviteit van ablatie afhankelijk is van variaties in de onttrokken koude flux²⁵. Ondanks de veelbelovende resultaten van deze studie is het uitdagend gebleken, ook in onze eigen pogingen, om een betrouwbaar model in lab opstelling te creëren (Figuur 2-4). Zelfs wanneer er gebruik wordt gemaakt van een open doos opstelling zijn er nog steeds vele factoren van invloed. Hierdoor is het creëren van een model en het genereren van reproduceerbare resultaten erg uitdagend. Het zou hoogst interessant zijn om een studie uit te voeren naar ijsformatie en koude propagatie waarin technische en klinische experts de handen ineenslaan.

Samenvattend zijn voorspellers waarmee veiligheid vergroot kan worden zijn nog niet zo uitgebreid bestudeerd als voorspellers voor hogere effectiviteit. Bovendien is het veiligheidsaspect voornamelijk in klinische setting bestudeerd. Er is weinig tot niets bekend over het biologische effect van cryo energie terwijl overmatige energieafgifte de cruciale reden is van de voornaamste complicaties van cryoballoon PVI. Beter begrip van thermisch gedrag en biofysische parameters die de ijsformatie beïnvloeden is de sleutel naar verbeteringen in het veiligheidsaspect van cryoballoon PVI. Het zou ons in staat stellen om modellen te creëren waarmee gedifferentieerde protocolanalyses uitgevoerd kunnen worden. Hiermee zou voorspeld kunnen worden hoe we het optimale effect van cryoballoon PVI kunnen bereiken en welke biofysische parameters we gedurende de procedure kunnen gebruiken.

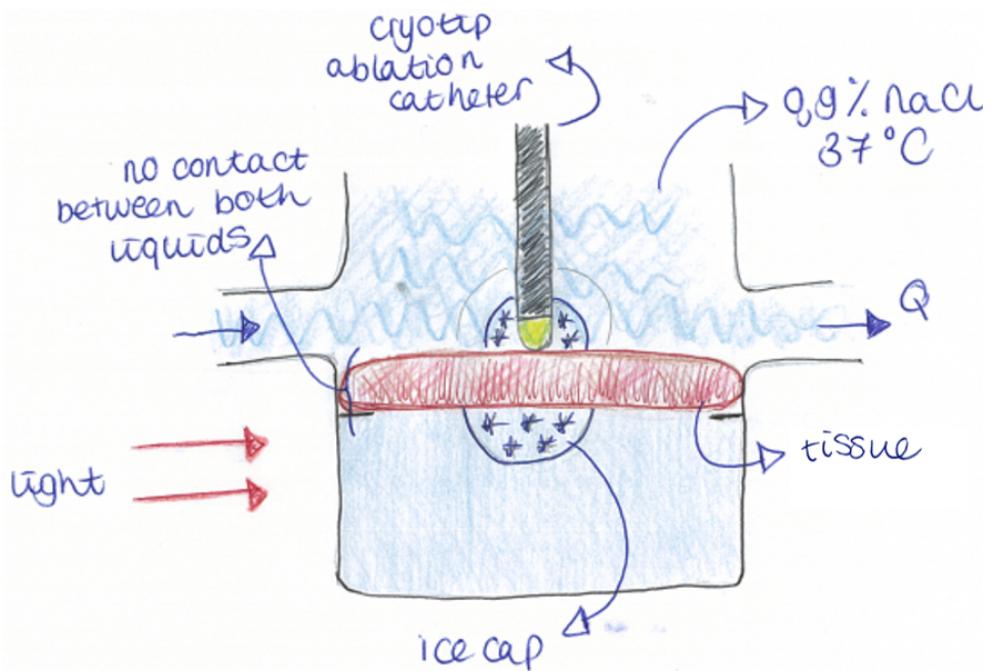


Figure 2 Schematische weergave van het model wat gebruikt is voor de lab opstelling op de Universiteit Twente. Het atrium, de atriumwand en de omliggende weefsels zijn gemodelleerd middels twee 0.9% NaCl oplossingen van 37°C met een plakje weefsel er tussenin. De omgeving van het atrium werd gerepresenteerd door een vloeistof zonder flow, de atriumholte werd gerepresenteerd door dezelfde vloeistof met flow Q . Het weefsel werd tegen de wand van het model geklemd om ervoor te zorgen dat er geen contact was tussen de twee vloeistoffen. Met een cryotip ablatiecatheeter werden er twee cycli van ablatie uitgevoerd. De interne en externe ijskap die door de ablatie ontstonden in het gemodelleerde "atrium" en in de "omgeving" werd visueel gemeten met behulp van een raster (nadat licht intensiteit, echo en temperatuur camera metingen niet geschikt bleken).

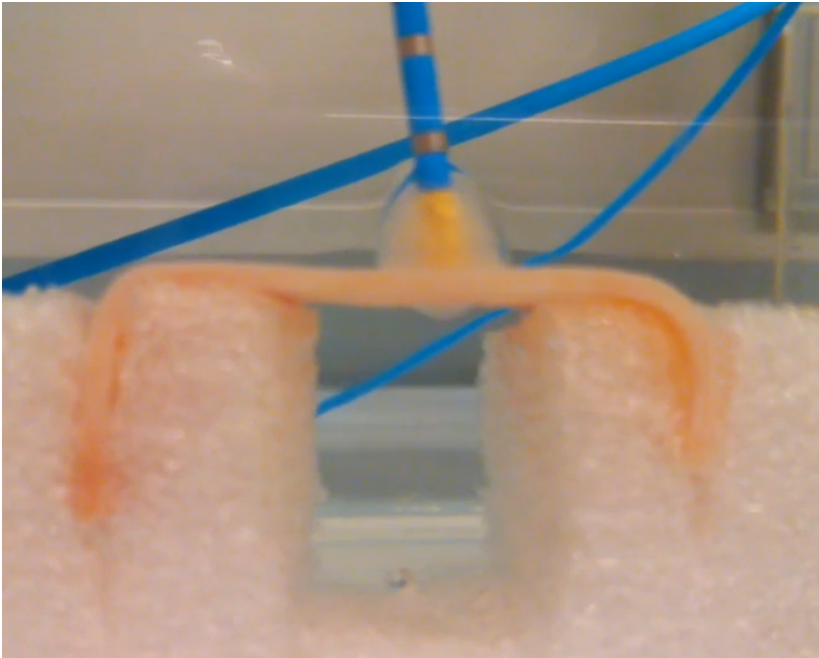


Figure 3 Gedetailleerde weergave van een van de modellen, hierin is het raster nog niet geplaatst. Om de katheter heen is een grote “interne” ijskap te onderscheiden, net als een kleinere “externe” ijskap aan de onderkant van het weefsel.

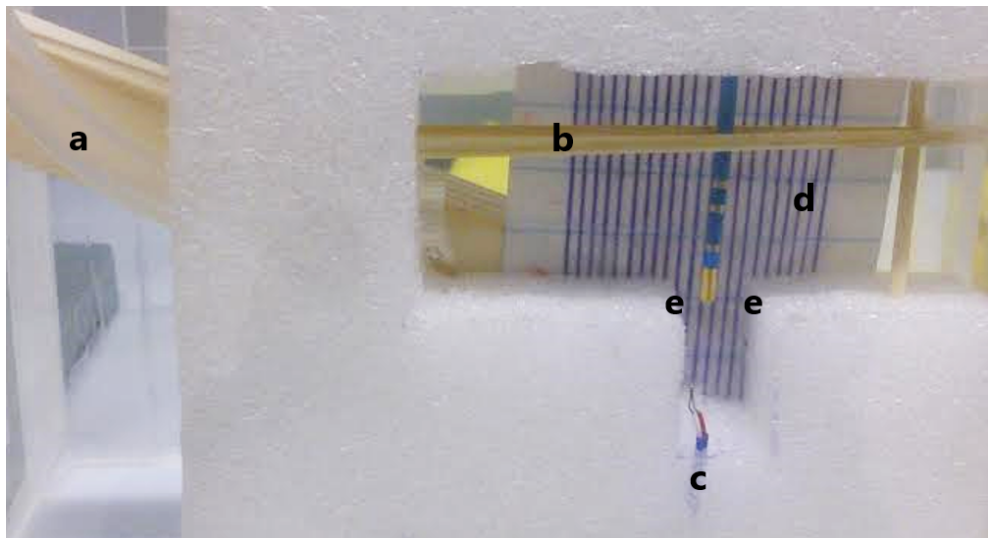


Figure 4 Lab opstelling zoals gebruikt met a. de buis waardoor de pulsatiele flow van 37 °C stroomde, b. een houten frame, om interferentie met geleidingseigenschappen te voorkomen, om de katheter in te fixeren, c. een temperatuur sensor, die zich in de “omgeving” van het hart bevindt, d. het raster waarop de afmeting van de ijskap diameters gemeten werd en e. de wanden waartegen het weefsel werd geklemd (geen weefsel aanwezig in dit figuur).

Referenties

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;50(5):e1-e88. doi:10.1093/eurheartj/ehw313
2. Molenaar MMD, Hesselink T, Stevenhagen YJ, et al. Less than 2 min cryoballoon applications result in comparable acute and 6-months success for the treatment of atrial fibrillation but reduced incidence of phrenic nerve palsy: results of the 123-study. *Eur Heart J*. 2016;37(Abtract supplement):633.
3. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1713-1723. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.064
4. Ciconte G, de Asmundis C, Sieira J, et al. Single 3-minute freeze for second-generation cryoballoon ablation: One-year follow-up after pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2015;12(4):673-680. doi:10.1016/j.hrthm.2014.12.026
5. Miyazaki S, Hachiya H, Nakamura H, et al. Pulmonary vein isolation using a second-generation cryoballoon in patients with paroxysmal atrial fibrillation: One-year outcome using a single big-balloon 3-minute freeze technique. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(12):1375-1380. doi:10.1111/jce.13078
6. Heeger C-H, Wissner E, Wohlmuth P, et al. Bonus-freeze: benefit or risk? Two-year outcome and procedural comparison of a “bonus-freeze” and “no bonus-freeze” protocol using the second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(9):774-782. doi:10.1007/s00392-016-0987-8
7. De Regibus V, Iacopino S, Abugattas JP, et al. Single freeze strategy with the second-generation cryoballoon for atrial fibrillation: a multicenter international retrospective analysis in a large cohort of patients. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;49(2):173-180. doi:10.1007/s10840-017-0254-6
8. Tebbenjohanns J, Höfer C, Bergmann L, et al. Shortening of freezing cycles provides equal outcome to standard ablation procedure using second-generation 28 mm cryoballoon after 15-month follow-up. *Europace*. 2016;18(2):206-210. doi:10.1093/europace/euv189
9. Chun KRJ, Stich M, Fürnkranz A, et al. Individualized cryoballoon energy pulmonary vein isolation guided by real-time pulmonary vein recordings, the randomized ICE-T trial. *Heart Rhythm*. 2017;14(4):495-500. doi:10.1016/j.hrthm.2016.12.014
10. Fürnkranz A, Bordignon S, Böhmig M, et al. Reduced incidence of esophageal lesions by luminal esophageal temperature-guided second-generation cryoballoon ablation. *Heart Rhythm*. 2015;12(2):268-274. doi:10.1016/j.hrthm.2014.10.033
11. Fürnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, et al. Luminal esophageal temperature predicts esophageal lesions after second-generation cryoballoon pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2013;10(6):789-793. doi:10.1016/j.hrthm.2013.02.021
12. Martins RP, Muresan L, Sellal J-M, et al. Incidental extracardiac findings in cardiac computed tomography performed before radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(12):1665-1670. doi:10.1111/j.1540-8159.2011.03194.x
13. Casella M, Perna F, Pontone G, et al. Prevalence and clinical significance of collateral findings detected by chest computed tomography in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *EP Europace*. 2012;14(2):209-216. doi:10.1093/europace/eur300
14. Gufler H, Schulze CG, Wagner S. Incidental findings in computed tomographic angiography for planning percutaneous aortic valve replacement: advanced age, increased cancer prevalence?

- Acta radiol. 2014;55(4):420-426. doi:10.1177/0284185113500164
15. Goitein O, Di Segni E, Eshet Y, et al. Non-Valvular Findings before Trans-Catheter Aortic Valve Implantation and their Impact on the Procedure. *Isr Med Assoc J.* 2015;17(12):764-767.
 16. Schietinger BJ, Bozlar U, Hagspiel KD, et al. The prevalence of extracardiac findings by multidetector computed tomography before atrial fibrillation ablation. *Am Heart J.* 2008. doi:10.1016/j.ahj.2007.10.008
 17. Sohns C, Sossalla S, Vollmann D, et al. Extra cardiac findings by 64-multidetector computed tomography in patients with symptomatic atrial fibrillation prior to pulmonary vein isolation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27(1):127-134. doi:10.1007/s10554-010-9653-9
 18. Wissner E, Wellnitz C V., Srivathsan K, et al. Value of multislice computed tomography angiography of the thorax in preparation for catheter ablation for the treatment of atrial fibrillation: The impact of unexpected cardiac and extracardiac findings on patient care. *Eur J Radiol.* 2009;72(2):284-288. doi:10.1016/j.ejrad.2008.07.004
 19. Ben-Dor I, Waksman R, Hanna NN, et al. Utility of Radiologic Review for Noncardiac Findings on Multislice Computed Tomography in Patients With Severe Aortic Stenosis Evaluated for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2010;105(10):1461-1464. doi:10.1016/j.amjcard.2009.12.071
 20. Staab W, Bergau L, Lotz J, et al. Prevalence of noncardiac findings in computed tomography angiography before transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2014;8(3):222-229. doi:10.1016/j.jcct.2014.03.004
 21. Showkathali R, Sen A, Brickham B, et al. "Incidental findings" during TAVI work-up: more than just an inconvenience. *EuroIntervention.* 2015;11(4):465-469. doi:10.4244/EIJY14M06_04
 22. Lindsay AC, Sriharan M, Lazoura O, et al. Clinical and economic consequences of non-cardiac incidental findings detected on cardiovascular computed tomography performed prior to transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31(7):1435-1446. doi:10.1007/s10554-015-0685-z
 23. Hussien AF, Jeudy J, Kligerman SJ, et al. Thoracic Incidental Findings in Preoperative Computed Tomography Evaluation for Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI). *J Thorac Imaging.* 2016;31(3):183-188. doi:10.1097/RTI.0000000000000208
 24. Lichter J, Kholmovski EG, Coulombe N, et al. Real-time magnetic resonance imaging-guided cryoablation of the pulmonary veins with acute freeze-zone and chronic lesion assessment. *EP Europace.* 2019;21(1):154-162. doi:10.1093/europace/euy089
 25. Giarretto V, Ballatore A, Passerone C, et al. Thermodynamic properties of atrial fibrillation cryoablation: a model-based approach to improve knowledge on energy delivery. *J R Soc Interface.* 2019;16(158):20190318. doi:10.1098/rsif.2019.0318