

University of Groningen

Alcohol septal ablation

Liebregts, Max

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Liebregts, M. (2018). *Alcohol septal ablation: Improving the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

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.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

APPENDIX

Nederlandse Samenvatting

Alcohol septum ablatie (ASA) voor de behandeling van obstructieve hypertrofische cardiomyopathie (HCM) werd in 1995 geïntroduceerd als een percutaan alternatief voor chirurgische myectomie (1). Omdat er door de intracoronaire injectie van alcohol een potentieel aritmogeen ablatie-litteken ontstaat, waren er veel zorgen over de veiligheid van ASA. In het polariserende debat over de rol van ASA dat volgde zijn de meeste argumenten gebaseerd op kortlopende follow-up studies. Het doel van deze thesis is om met behulp van lange-termijn resultaten 1) te kunnen beslissen over de rol van ASA binnen de behandeling van obstructieve HCM, ten opzichte van myectomie; 2) manieren te vinden om de uitkomst van ASA te verbeteren; 3) te onderzoeken welke patiënten baat kunnen hebben bij ASA, buiten de huidige 'expert opinion' richtlijnen om; 4) ASA-patiënten te betrekken bij de huidige risicostratificatie-modellen voor de voorspelling van plotse hartdood.

Naald vs mes

Alcohol septum ablatie en chirurgische myectomie zijn, buiten dat ze hetzelfde doel hebben, twee totaal verschillende procedures, wat vergelijkingen moeilijk maakt. Idealiter zou er een prospectieve gerandomiseerde studie opgezet moeten worden om een einde te maken aan de discussie over welke procedure "het beste" is. Hiervoor zijn 1.200 patiënten nodig die bereid zijn om willekeurig naar ASA of chirurgie gerandomiseerd te worden. Gezien de prevalentie van HCM 1 op de 500 mensen is en slechts <10% van deze patiënten septum reductie therapie nodig heeft, is zo'n onderzoek praktisch onmogelijk, zoals Olivotto et al. duidelijk aangetoonden (2). Vandaar dat de enige manier om de twee procedures te vergelijken momenteel middels retrospectieve analyses is.

We begonnen met het vergelijken van de twee procedures in een single-center studie met de nadruk op periprocedurele complicaties en effectiviteit van de procedures (3). Hierin werden 161 patiënten na ASA en 102 patiënten na myectomie vergeleken gedurende een maximale follow-up periode van 11 jaar. Het optreden van periprocedurele ernstige complicaties (overlijden, CVA en ventriculair aritmieën) na ASA en myectomie was niet significant verschillend. Tamponade en spoed (re-)thoracotomie kwamen vaker voor na een myectomie, doch alle rethoracotomieën werden succesvol uitgevoerd en waren niet geassocieerd met een slechtere uitkomst op lange-termijn. Andere periprocedurele complicaties, waaronder permanente pacemaker implantatie, waren vergelijkbaar tussen ASA en myectomie patiënten. De mediane lengte van ziekenhuisopname na myectomie was 9 dagen, vergeleken met 5 dagen na ASA. Bij de

laatste klinische controle was de gradiënt over de linkerventrikel uitstroombaan iets hoger na ASA, en kwam reïnterventie na ASA vaker voor in vergelijking met myectomie. Er werden vragenlijsten gestuurd naar alle patiënten aan het einde van de follow-up, welke geen verschillen toonde in symptomatische status na ASA en myectomie.

In **HOOFDSTUK 3** hebben we gegevens van meerdere ziekenhuizen gecombineerd en ons op de lange-termijn resultaten gefocust. Met 1.047 HCM-patiënten van het St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, Erasmus MC Rotterdam en Universitair Ziekenhuis Leuven, is het de tot op heden grootste vergelijkende studie. Van de 690 (66%) patiënten met een gradiënt over de linkerventrikel uitstroombaan van >30 mmHg werden er 124 (12%) medicamenteus behandeld, ondergingen er 316 (30%) ASA en 250 (24%) myectomie. Lange-termijn uitkomsten werden vergeleken met 349 (34%) niet-obstructieve HCM-patiënten gedurende een gemiddelde follow-up van 7,6 jaar. Na ASA en myectomie waren zowel het sterftcijfer als het risico op plotse hartdood laag en vergelijkbaar met patiënten met niet-obstructieve HCM.

Op dat moment waren er slechts 3 andere studies uitgevoerd waarin de lange-termijn resultaten na ASA en myectomie met elkaar werden vergeleken (4-6). Vanwege een aantal tegenstrijdige bevindingen tussen deze en onze studies hebben we vervolgens in **HOOFDSTUK 4** een systematische review en meta-analyse over de lange-termijn resultaten na ASA en myectomie uitgevoerd. Hierin werden 24 studies geïncludeerd met daarin 16 myectomie cohorten (n = 2.791, gemiddelde follow-up 7,4 jaar) en 11 ASA-cohorten (n = 2.013, gemiddelde follow-up 6,2 jaar). De periprocedurele mortaliteit was 1,3% na ASA en 2,5% na myectomie; permanente pacemaker implantatie was frequenter na ASA vergeleken met myectomie (10,0% versus 4,4%, P <0,001); het optreden van periprocedurele ventriculaire aritmie was vergelijkbaar na ASA en myectomie; en de incidentie van tamponade en beroerte was ook vergelijkbaar en <1% na beide procedures. Wanneer studies van voor het jaar 2000 werden geëxcludeerd, omwille van de potentieel minder ontwikkelde periprocedurele zorg in de 20e eeuw, benaderde het periprocedurele sterftcijfer van myectomie dat van ASA (1,1% versus 1,3%, respectievelijk). De pooled all-cause mortaliteit na myectomie en ASA was vergelijkbaar (1,4% per jaar versus 1,5% per jaar, respectievelijk). Het optreden van plotse hartdood tijdens follow-up was 0,4% per jaar na ASA en 0,5% per jaar na myectomie. Verbetering van de functionele status en reductie van de gradiënt over de linkerventrikel uitstroombaan na lange-termijn follow-up waren vergelijkbaar na beide procedures. Echter, het aantal reïnterventies (ASA of myectomie) was significant hoger na ASA (7,7%) vergeleken met myectomie (1,6%, P = 0,001).

Alcohol en zijn effecten

In het begin werden bij ASA relatief hoge dosissen alcohol gebruikt. De eerste 3 patiënten beschreven door Sigwart werden bijvoorbeeld behandeld met een gemiddelde van 4,5 mL (1). Na verloop van tijd heeft klinische ervaring in combinatie met betere strategieën voor het identificeren van de juiste septale takken (bijvoorbeeld door middel van myocardiale contrast-echocardiografie [MCE]) geleid tot het gebruik van lagere doseringen alcohol. Het effect van de hoeveelheid alcohol op de reductie van de gradiënt over de linkerventrikel uitstroombaan en het optreden van complicaties is echter nog steeds niet goed begrepen. De hoeveelheid gebruikte alcohol bij ASA is gerelateerd aan de infarct grootte (7-9), en een van de grootste zorgen van ASA is de mogelijke arrhythmogeniciteit van het ablatie litteken.

In **HOOFDSTUK 5** hebben we getracht uit te zoeken of er een relatie bestaat tussen de hoeveelheid alcohol gebruikt voor ASA en het optreden van complicaties tijdens langdurige follow-up. Gedurende 6,3 jaar bleek de overleving en het optreden van aritmische complicaties vergelijkbaar in 124 patiënten behandeld met >2 mL alcohol en 143 patiënten behandeld met ≤2 mL. Een groter infarct (maximum creatininekinase [CK]-MB >240 IE/L) was wel een onafhankelijke voorspeller voor aritmische complicaties tijdens langdurige follow-up (Hazard Ratio [HR] 3,3). Hoewel er geen direct effect van de alcohol dosering op het optreden van aritmische complicaties werd gevonden, was een hogere hoeveelheid alcohol wel geassocieerd met hogere CK-MB spiegels. Bovendien vertoonden het kaliber van de gebruikte septum tak(ken) en de wanddikte van de linker ventrikel ook een positieve correlatie met CK-MB spiegels. De infarct grootte en het gerelateerde risico op aritmische complicaties zou daarom het gevolg kunnen zijn van een combinatie van deze factoren. In **HOOFDSTUK 9** bleek een maximum CK-MB niveau >240 IE/L periprocedurele (<30 dagen) aritmische complicaties te voorspellen in een cohort van 844 ASA-patiënten (HR 7,5). Na censurering van deze patiënten bleken grotere infarcten niet voorspellend te zijn voor het lange-termijn risico op aritmische complicaties.

In **HOOFDSTUK 6** rapporteerde we over het grootste multi-nationale ASA-register (Euro-ASA registry), met als doel om de voorspellers van lange-termijn uitkomsten van ASA te bepalen. In totaal werden 1.275 patiënten geïncludeerd die ASA ondergingen in een van 10 Europese tertiaire centra tussen 1996 en 2015. De 30-dagen mortaliteit was 1%, vergelijkbaar met de periprocedurele sterftcijfers na ASA en myectomie uit onze meta-analyse. Overleving na 1, 5 en 10 jaar was respectievelijk 98%, 89% en 77%. Opmerkelijk is dat de 10-jaars overleving van de grootste ASA cohort en de grootste myectomie cohort daarmee identiek zijn (Schaff et al. [10] rapporteerden een 10-jaars overleving van 77% bij 749 patiënten die in de Mayo Clinic werden geopereerd). Baseline-

voorspellers van mortaliteit waren hogere leeftijd, New York Heart Association (NYHA) klasse en septumdikte. Het voor ASA gebruikte volume alcohol bleek een voorspeller voor de reductie van de gradiënt over de linkerventrikel uitstroombaan en was geassocieerd met een hogere incidentie van totaal hartblok. Reductie van de gradiënt bleek van bijzonder belang, omdat het een onafhankelijke voorspeller was van overleving en symptoomvermindering op lange termijn. Aan de andere kant resulteerde een (tijdelijk) periprocedureel totaal hartblok in een permanente pacemaker implantatie bij een derde van de patiënten (12% van alle patiënten). Op basis van deze bevindingen werden ASA-alcoholvolumes tussen 1,5 en 2,5 mL als goed uitgebalanceerd beschouwd in termen van werkzaamheid en veiligheid voor de meeste patiënten.

Uitbreiding van de indicatie

Een van de redenen waarom de richtlijnen voor de behandeling van HCM niet meer worden gedeeld tussen Amerika en Europa zoals in 2003, is dat het ASA versus myectomie debat voornamelijk een transatlantisch debat is (11). Volgens de richtlijnen van de American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA) uit 2011, is een chirurgische myectomie de gouden standaard voor de behandeling van therapie-resistente obstructieve HCM en moet ASA gereserveerd blijven voor oudere patiënten en patiënten met ernstige co-morbiditeiten, ongeschikt voor een operatie (12). In de European Society of Cardiology (ESC) richtlijnen uit 2014 wordt dit onderscheid niet gemaakt (13).

In **HOOFDSTUKKEN 7 & 8** beschrijven we de uitkomsten van ASA in jongere HCM-patiënten in cohorten van respectievelijk 217 en 1197 patiënten, verdeeld naar leeftijd. Jonge patiënten (≤ 55 en ≤ 50 jaar, respectievelijk) bleken 1) een goede lange-termijn overleving te hebben; 2) net zoveel aritmische complicaties te krijgen als niet-obstructieve (HOOFDSTUK 7), middelbare en oudere HCM-patiënten (HOOFDSTUK 8); 3) uitstekende symptoomverlichting te hebben op korte (HOOFDSTUK 7) en op lange termijn (HOOFDSTUK 8); en 4) een aanzienlijk lager risico op het optreden van atrioventriculaire geleidingsstoornissen te hebben, in vergelijking met oudere patiënten. We stellen daarom voor dat de indicatie voor ASA kan worden uitgebreid naar jongere patiënten, in overeenstemming met Dr. Fifer (Harvard Medical School, Boston, Massachusetts) zijn editorial van HOOFDSTUK 8.

Levensbedreigende aritmieën

Sinds 2011 verschillen de Amerikaanse en Europese HCM-richtlijnen in hun benadering

van risicostratificatie voor plotse hartdood. De 2011 ACCF/AHA-richtlijnen zetten de weg van de 2003 ACC/ESC-richtlijnen voort met het gebruik van 5 conventionele risicofactoren voor plotse hartdood (plotse hartdood bij een eerstegraads familielid, maximale linkerventrikel wanddikte ≥ 30 mm, onverklaarde syncope, non-sustained ventriculaire tachycardie [NSVT] en abnormale bloeddrukrespons tijdens inspanning) (11,12). In 2014 presenteerde de HCM Outcomes-investigators een nieuw risicostratificatie model (HCM Risk-SCD), dat een berekend 5-jarig plotse dood risico berekend met 4 van de conventionele risicofactoren (plotse hartdood bij een eerstegraads familielid, maximale linkerventrikel wanddikte ≥ 30 mm, onverklaarde syncope en NSVT) en 3 aanvullende risicofactoren: leeftijd, linker atrium diameter en gradiënt over de linkerventrikel uitstroombaan (14). Het model werd intern gevalideerd met behulp van bootstrapping en opgenomen in de ESC-richtlijnen van datzelfde jaar (13).

Wij voerden de eerste externe validatie van het HCM Risk-SCD-model uit (15). De studie populatie bestond uit een cohort van 706 HCM-patiënten uit 2 tertiaire centra. Patiënten met een hartstilstand in hun verleden werden geëxcludeerd. De C-statistiek van het HCM Risk-SCD model was 0,69 ($P = 0,008$), die daarmee significant beter presteerde dan de modellen op basis van conventionele risicofactoren in de ACC/ESC-richtlijnen van 2003 (C-statistiek 0,55; $P = 0,3$), en de ACCF/AHA-richtlijnen van 2011 (C-statistiek 0,60; $P = 0,07$).

Het HCM Risk-SCD model is niet gevalideerd voor patiënten met obstructieve HCM die septumreductie-therapie hebben ondergaan, en de toepassing van het model bij deze patiënten is daarom niet aanbevolen (13). **HOOFDSTUK 9** bevat de eerste validatie van het HCM Risk-SCD model voor patiënten die ASA ondergaan. In totaal werden er voor deze studie 844 ASA-patiënten uit 6 Europese tertiaire centra geïnccludeerd. Wederom vonden we dat het HCM Risk-SCD model beter discrimineerde tussen patiënten met een hoog en een laag risico op plotse hartdood, in vergelijking met de modellen voorgesteld door de 2003 ACC/ESC- en 2011 ACCF/AHA-richtlijnen.

Toekomstperspectieven

Twintig jaar na de introductie van ASA blijkt er teveel nadruk gelegd te zijn op de aritmogeniteit van het ablatie litteken. In plaats daarvan zou de focus verlegt moeten worden naar hoe we het aantal re-interventies en pacemaker-implantaties na ASA kunnen verminderen, omdat op dit gebied ASA nog altijd ondergeschikt is aan myectomie.

Kim et al. toonden onlangs aan dat 67% van de Amerikaanse ASA-centra <10 procedures hadden uitgevoerd gedurende een 9-jarige studieperiode (16). De eerste stap in het verbeteren van de uitkomsten van ASA is het centraliseren van septumreductie-therapie

naar expertise-centra met een hoog operator-volume, zoals aanbevolen door zowel de ACCF/AHA- als de ESC-richtlijnen (12,13). Nadat een patiënt naar een HCM expertise-centrum wordt verwezen, moet de keuze tussen ASA en myectomie worden besproken in een multidisciplinair heart team, bestaande uit een beeldvormend cardioloog, een interventie cardioloog bekwaam in ASA en een cardiochirurg bekwaam in myectomie. Hier kunnen patiënt-factoren zoals co-morbiditeiten, anatomische kenmerken (septale anatomie, mitralisklepafwijkingen, enz.) en voorkeur van de patiënt tegen elkaar worden afgewogen.

De ASA-procedure moet worden uitgevoerd met gebruik van MCE. Het gebruik van deze techniek is noodzakelijk gebleken doordat het de interventionele strategie in 15-20% van de gevallen veranderd. Dit kan gebeuren door een wijziging van het te gebruiken bloedvat of door het volledig afbreken van de procedure, wanneer er op afstand gelegen delen van het myocard oplichten. Ook heeft het de slagingskans van ASA verbeterd, ondanks een afname in de grootte van de infarcten (17,18). De nieuwste innovatie in ASA is driedimensionale MCE-geleide ASA (19). Met meer nauwkeurigheid en het vermogen om de verwachte omvang van het door de ablatie aangetaste myocard te kwantificeren heeft deze techniek het potentieel om de veiligheid en effectiviteit van ASA verder te verbeteren. Outcome-studies met driedimensionale MCE-geleide ASA moeten echter nog worden uitgevoerd. Ten slotte is het gebruik van de juiste hoeveelheid alcohol voor ASA van belang. Om te beginnen zou het aantal pacemaker implantaties na ASA hiermee verminderend kunnen worden. Tevens zorgt het verminderen van de hoeveelheid alcohol voor kleinere infarcten, waarmee mogelijk het aantal periprocedurele aritmische complicaties verminderd zou kunnen worden. Aangezien de meeste toegewezen ASA-centra in de loop der jaren reeds kleinere hoeveelheden alcohol zijn gaan gebruiken, zullen toekomstige ASA-studies mogelijk betere resultaten laten zien.

We rapporteerde over gunstige resultaten na ASA bij jongere patiënten met obstructieve HCM en stelde voor de ACCF/AHA-indicatie voor ASA uit te breiden naar jongere patiënten. In de toekomst kunnen we overwegen om nog een stap verder te gaan. Omdat de uitkomst van ASA bij mild symptomatische patiënten niet bekend is, bevelen de huidige richtlijnen ASA alleen aan voor ernstig symptomatische (NYHA III/IV) patiënten (12,13). Recente gegevens hebben echter een significante invloed van obstructie op de lange-termijn prognose van patiënten met HCM laten zien, onafhankelijk van de ernst van de symptomen (20). Deze bevinding is belangrijk, vooral gezien de $\leq 1\%$ ASA-gerelateerde mortaliteit gerapporteerd in HOOFDSTUK 4 & 6, met een blijvende afname van de obstructie en bijbehorende symptomen na de procedure. Dit was de basis voor een onderzoek waarin wij vonden dat zorgvuldig geselecteerde, mild symptomatische HCM-

patiënten (NYHA II) met ernstige obstructie die werden behandeld met ASA in gespecialiseerde centra, een goede lange-termijn prognose hadden, vergelijkbaar met de leeftijd en geslacht gematchte algemene populatie (21). Bovendien hadden deze patiënten een minimaal risico op het ontwikkelen van ernstig hartfalen (NYHA III/IV) en bleven de meeste in NYHA klasse I op lange-termijn. Hoewel deze cohort relatief klein was (n = 161), dagen deze resultaten de gevestigde klinische standaard uit om alleen ernstig symptomatische obstructieve HCM-patiënten met ASA te behandelen.

We valideerde het HCM Risk-SCD model voor de voorspelling van plotse hartdood bij patiënten met HCM en patiënten met obstructieve HCM die ASA ondergingen. Het HCM Risk-SCD model is echter verre van perfect. Om de prestaties van het model te verbeteren, is het denkbaar dat in de toekomst nog meer risicofactoren toegevoegd zullen worden. Het gebruik van contrast MRI met late gadolinium enhancement (LGE) voor kwantificering van myocardiale fibrose heeft de laatste jaren veel aandacht gekregen, maar was tot voor kort niet onafhankelijk voorspellend voor plotse hartdood. Rond de tijd dat de ESC-richtlijnen van 2014 werden gepubliceerd, rapporteerde een grote multicenter studie, met 1.293 HCM-patiënten, dat LGE een onafhankelijke voorspeller voor plotse hartdood is, met een continue relatie tussen de mate van LGE en het risico op plotse hartdood (een 40% toename van het risico op plotse hartdood per 10% toename in LGE) (22). Een daaropvolgende meta-analyse die 5 extra studies bevatte, bevestigde een correlatie tussen de aanwezigheid van LGE en het risico op plotse hartdood, maar niet tussen de omvang van LGE en plotse hartdood (23). Hoewel LGE een goed hulpmiddel is voor het detecteren van focale myocardiale fibrose, blijft detectie van diffuse fibrose uitdagend. Dit komt omdat normaal myocard als referentie nodig is. Een veelbelovende nieuwe contrast MRI techniek is T1-mapping, die in tegenstelling tot LGE niet op nulling-technieken berust en identificatie van fibrose zelfs in afwezigheid van gadolinium toediening mogelijk maakt. Verschillende onderzoekers zijn begonnen met het bestuderen van T1-mapping binnen HCM (24,25). Er zijn echter nog geen prognostische onderzoeken met T1-mapping uitgevoerd. Genetica is een ander domein met het potentieel om plotse hartdood risicostratificatie te veranderen. In patiënten met meerdere sarcomere gen-mutaties is een verhoogd risico op progressie naar eindstadium HCM en plotse hartdood aangetoond (26,27). Met next-generation sequencing zal het mogelijk zijn om op grotere aantallen culprit genen te screenen, wat kan leiden tot identificatie van meer patiënten met mutaties, wat dan weer bruikbaar zou kunnen zijn voor risicostratificatie. Tot slot, gezien de incidentie van plotse hartdood laag is bij deze patiënten, zullen multi-center samenwerkingen op grotere schaal nodig zijn om toekomstige risicostratificatie modellen te kunnen verbeteren.

Referenties

1. Sigward U. Non-surgical myocardial reduction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995;346:211-4.
2. Olivotto I, Ommen SR, Maron MS, Cecchi F, Maron BJ. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Will there ever be a randomised trial? *J Am Coll Cardiol* 2007;50:831-4.
3. Steggerda RC, Damman K, Balt JC, **Liebrechts M**, ten Berg JM, van den Berg MP. Periprocedural complications and long-term outcome after alcohol septal ablation versus surgical myectomy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1227-34.
4. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR Jr., et al. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126:2374-80.
5. ten Cate FJ, Soliman OI, Michels M, et al. Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution. *Circ Heart Fail* 2010;3:362-9.
6. Samardhi H, Walters DL, Raffel C, et al. The long-term outcomes of transcatheter ablation of septal hypertrophy compared to surgical myectomy in patients with symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83:270-7.
7. Li ZQ, Cheng TO, Liu L, et al. Experimental study of relationship between intracoronary alcohol injection and the size of the resultant myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2003;91:93-6.
8. van Dockum WG, ten Cate FJ, ten Berg JM, et al. Myocardial infarction after percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: evaluation by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:27-34.
9. Veselka J, Procházková S, Duchonová R, et al. Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: Lower Alcohol Dose Reduces Size of Infarction and Has Comparable Hemodynamic and Clinical Outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:231-5.
10. Schaff H, Dearani J, Ommen S, Sorajja P, Nishimura R. Expanding the indication for septal myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of operation in patients with latent obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:303-9.
11. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of C and Committee for Practice Guidelines. European Society of C. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687-713.
12. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:2761-96.
13. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733-79.
14. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:10-2020.
15. Vriesendorp PA, Schinkel AF, **Liebrechts M**, et al. Validation of the 2014 European Society of Cardiology Guidelines Risk Prediction Model for the Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:829-35.
16. Kim LK, Swaminathan RV, Looser P et al. Hospital volume outcomes after septal myectomy and alcohol septal ablation for treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: US Nationwide Inpatient Database, 2003-2011. *JAMA Cardiol* 2016;1:324-32.
17. Flores-Ramirez R, Lakkis NM, Middleton KJ, Killip D, Spencer WH 3rd, Nagueh SF. Echocardiographic insights into the mechanisms of relief of left ventricular outflow tract obstruction after nonsurgical septal reduction therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:208-14.
18. Faber L, Seggewiss H, Welge D, et al. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive

- cardiomyopathy: 7 years of experience. *Eur J Echocardiography* 2004;5:347-55.
19. Moya Mur JL, Salido Tohoces L, Mestre Barcelo JL, Fernandez Golfín C, Zamorano Gomez JL. Three-dimensional contrast echocardiography-guided alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:226.
 20. Sorajja P, Nishimura RA, Gersh BJ, et al. Outcome of mildly symptomatic or asymptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54:234-241.
 21. Veselka J, Faber L, **Liebrechts M**, et al. Outcome of Alcohol Septal Ablation in Mildly Symptomatic Patients with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Long-Term Follow-Up Study Based on the Euro-ASA Registry. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005735.
 22. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2014;130:484-95.
 23. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M, et al. Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Heart* 2015;101:1406-11.
 24. Lu M, Zhao S, Yin G, et al. T1 mapping for detection of left ventricular myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: a preliminary study. *Eur J Radiol* 2013;82:225-31.
 25. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:475-84.
 26. Girolami F, Ho CY, Semsarian C, et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1444-53.
 27. Wang J, Wang Y, Zou Y, et al. Malignant effects of multiple rare variants in sarcomere genes on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2014;16:950-7.

Contributing authors

R. Adlova, MD

Department of Cardiology
Charles University, University Hospital
Motol Prague, Czech Republic

V.M. Almaas, MD

Department of Cardiology
Oslo University Hospital
Oslo, Norway

J.C. Balt, MD, PhD

Department of Cardiology
St. Antonius Hospital Nieuwegein
Nieuwegein, the Netherlands

H. Bundgaard, MD, PhD

Department of Cardiology
Copenhagen University Hospital,
Rigshospitalet
Copenhagen, Denmark

T. Bartel, MD

Department of Internal medicine III
Medical University Innsbruck
Innsbruck, Austria

M. Dabrowski, MD

Department of Cardiology
Institute of Cardiology
Warsaw, Poland

L. Faber, MD

Department of Cardiology
Ruhr-University Bochum, Heart and
Diabetes Centre NRW
Bad Oyenhausen, Germany

P.R. Hansen, MD, PhD

Department of Cardiology
Copenhagen University Hospital,
Gentofte Hospital
Copenhagen, Denmark

D. Horstkotte, MD

Department of Cardiology
Ruhr-University Bochum, Heart and
Diabetes Centre NRW
Bad Oyenhausen, Germany

J. Januska, MD

Department of Cardiology
Cardiocentre Podlesi
Trinec, Czech Republic

M.K. Jensen, MD, PhD

Department of Cardiology
Copenhagen University Hospital,
Rigshospitalet
Copenhagen, Denmark

J. Krejci, MD, PhD

1st Department of Internal
Medicine/Cardioangiology
St. Anne's University Hospital and
Masaryk University
Brno, Czech Republic

B.K. Mahmoodi, MD, PhD

Department of Cardiology
St. Antonius Hospital Nieuwegein
Nieuwegein, the Netherlands

M. Michels, MD, PhD

Department of Cardiology
Thoraxcenter, Erasmus University
Medical Center
Rotterdam, the Netherlands

A.F.L. Schinkel, MD, PhD

Department of Cardiology
Thoraxcenter, Erasmus University
Medical Center
Rotterdam, the Netherlands

H. Seggewiss, MD

Department of Cardiology
Ruhr-University Bochum, Heart and
Diabetes Centre NRW
Bad Oyenhausen, Germany

R.C. Steggerda, MD, PhD

Department of Cardiology
Martini Hospital
Groningen, the Netherlands

J.M. ten Berg, MD, PhD

Department of Cardiology
St. Antonius Hospital Nieuwegein
Nieuwegein, the Netherlands

F.J. ten Cate, MD, PhD

Department of Cardiology
Thoraxcenter, Erasmus University
Medical Center
Rotterdam, the Netherlands

P. Tomasov, MD

Department of Cardiology
Charles University, University Hospital
Motol
Prague, Czech Republic

J. van Cleemput, MD, PhD

Department of Cardiovascular Diseases
University of Leuven, University Hospital
Leuven
Leuven, Belgium

M.P. van den Berg, MD, PhD

Department of Cardiology and Thorax
Surgery
University of Groningen, University
Medical Center Groningen
Groningen, the Netherlands

J. Veselka, MD, PhD

Department of Cardiology
Charles University, University Hospital
Motol
Prague, Czech Republic

P.A. Vriesendorp, MD, PhD

Department of Cardiology
Thoraxcenter, Erasmus University
Medical Center
Rotterdam, the Netherlands

R. Willems, MD, PhD

Department of Cardiovascular Diseases
University of Leuven, University Hospital
Leuven
Leuven, Belgium

List of publications

Veselka J, Faber L, Jensen MK, Cooper R, Januska J, Krejci J, Bartel T, Dabrowski M, Hansen PR, Almaas VM, Seggewiss H, Horstkotte D, Adlova R, Bundgaard H, ten Berg JM, **Liebrechts M**. Impact of institutional experience on outcomes of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Canadian Journal of Cardiology* 2018;34:16-22.

Liebrechts M, Faber L, Jensen MK, Vriesendorp PA, Januska J, Krejci J, Hansen PR, Seggewiss H, Horstkotte D, Adlova R, Michels M, Bundgaard H, ten Berg JM, Veselka J. Validation of the HCM Risk-SCD model in patients with hypertrophic cardiomyopathy following alcohol septal ablation. *Europace* 2017. doi:10.1093/europace/eux251 [Epub ahead of print]

Cooper R, Raphael C, **Liebrechts M**, Anavekar NS, Veselka J. New developments in hypertrophic cardiomyopathy. *Canadian Journal of Cardiology* 2017;33:1254-65.

Liebrechts M, Vriesendorp PA, ten Berg JM. Alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of endorsement. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;70:481-8.

Veselka J, Faber L, **Liebrechts M**, Cooper R, Januska J, Krejci J, Bartel T, Dabrowski M, Hansen PR, Almaas VM, Seggewiss H, Horstkotte D, Adlova R, Bundgaard H, ten Berg JM, Stables RH, Jensen MK. Outcome of alcohol septal ablation in mildly symptomatic patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a long-term follow-up study based on the Euro-ASA registry. *Journal of the American Heart Association* 2017;6:e005735.

Liebrechts M, Faber L, Jensen MK, Vriesendorp PA, Januska J, Krejci J, Hansen PR, Seggewiss H, Horstkotte D, Adlova R, Bundgaard H, ten Berg JM, Veselka J. Outcomes of alcohol septal ablation in younger patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovascular Interventions* 2017;10:1134-43.

Veselka J, Jensen MK, **Liebrechts M**, Januska J, Krejci J, Bartel T, Dabrowski M, Hansen PR, Bundgaard H, Steggerda RC, Faber L. Low procedure-related mortality achieved with alcohol septal ablation in European patients. *International Journal of Cardiology* 2016;209:194-5.

Liebrechts M, Bol GM, Groen J, Lieuw-a-Fa M, Heijmen RH, ten Berg JM. FOLFOX chemotherapy as a cause of ventricular septal rupture after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *International Journal of Cardiology* 2016;207:208-10.

Liebrechts M, Steggerda RC, Vriesendorp PA, van Velzen H, Schinkel AFL, Willems R, van Cleemput J, van den Berg MP, Michels M, ten Berg JM. Long-term outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in the young and the elderly.
JACC Cardiovascular Interventions 2016;9:463-9.

Veselka J, Jensen MK, **Liebrechts M**, Januska J, Krejci J, Bartel T, Dabrowski M, Hansen PR, Almaas VM, Seggewiss H, Horstkotte D, Tomasov P, Adlova R, Bundgaard H, Steggerda RC, Faber L. Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry.
European Heart Journal 2016;37:1517-23.

van Dijk VF, **Liebrechts M**, Luermans JGLM, Balt JC. Inappropriate shock due to T wave oversensing by a subcutaneous ICD after alcohol septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy.
Pacing and Clinical Electrophysiology 2016;39:307-9.

Liebrechts M, Vriesendorp PA, Steggerda RC, Schinkel AFL, Balt JC, ten Cate FJ, Michels M, ten Berg JM. Effect of alcohol dosage on long-term outcomes after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic cardiomyopathy.
Catheter Cardiovascular Interventions 2016;88:945-52.

Vriesendorp PA, Schinkel AF, **Liebrechts M**, Theuns DA, van Cleemput J, Ten Cate FJ, Willems R, Michels M. Validation of the 2014 European Society of Cardiology guidelines risk prediction model for the primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy.
Circulation Arrhythmia and Electrophysiology 2015;8:829-35.

Liebrechts M, Vriesendorp PA, Mahmoodi BK, Schinkel AFL, Michels M, ten Berg JM. A systematic review and meta-analysis of long-term outcomes after septal reduction therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy.
JACC Heart Failure 2015;3:896-905.

Vriesendorp PA, **Liebrechts M**, Steggerda RC, Schinkel AF, Willems R, Ten Cate FJ, van Cleemput J, Ten Berg JM, Michels M. Long-term outcomes after medical and invasive treatment in patients with hypertrophic cardiomyopathy.
JACC Heart Failure 2014;2:630-6.

Steggerda RC, Damman K, Balt JC, **Liebrechts M**, ten Berg JM, van den Berg MP. Periprocedural complications and long-term outcome after alcohol septal ablation versus surgical myectomy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a single-center experience.
JACC Cardiovascular Interventions 2014;7:1227-34.

About the author

Max Liebrechts was born on May 20th, 1987 in Leiden, the Netherlands. After graduating at the Rijnlands Lyceum Oegstgeest, he started his medical training at the University of Leuven, Belgium, from which he graduated Cum Laude in 2013. Before starting his cardiology training in Januari 2015 at the St. Antonius Hospital Nieuwegein, the Netherlands, he worked there for one year as a junior doctor. He started his training at the cardiology department of the Gelre Hospital Apeldoorn, followed by his internal medicine residency at the Onze Lieve Vrouwe Gasthuis Amsterdam. He is currently back in Nieuwegein for the 4th year of his training.

During these years, he combined his training in cardiology with a PhD project on alcohol septal ablation for the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy, both under supervision of dr. J.M. ten Berg.

Dankwoord

Tot slot, het belangrijkste hoofdstuk van dit boekje. Het was een bijzonder promotietraject; het begon in Leuven, kreeg vorm in Nieuwegein en eindigt in Groningen. Onderweg heb ik veel nieuwe mensen leren kennen, die me hebben geholpen bij wat jullie net (waarschijnlijk niet) hebben gelezen. Minstens zo belangrijk was de steun van mijn familie en vrienden. Ik wil een aantal mensen in het bijzonder bedanken.

Professor dr. P. van der Harst, promotor. Beste Pim, dank voor je steun en geloof in dit project. Jouw ideeën zijn de inhoud zeker ten goede gekomen.

Dr. J.M. ten Berg, copromotor. Beste Jur, aan jou heb ik een hoop te danken. Je bood me een baan aan toen ik vroeg om een co-schap, gaf me een jaar later een opleidingsplek in Nieuwegein, en maakte van mijn losbandige onderzoek een promotietraject. Je gaf me ruimte voor eigenwijsheid en de mogelijkheid om op belangrijke momenten gas te kunnen geven. Ik bewonder enorm hoe jij een drukke kliniek als het St. Antonius weet te combineren met een indrukwekkend hoge wetenschappelijke output.

Prof. dr. D.E. Atsma, prof. dr. A.C. van Rossum en prof. dr. M.P. van den Berg wil ik bedanken voor het plaatsnemen in de beoordelingscommissie.

Prof. dr. J. van Cleemput, prof. dr. M. Michels, prof. dr. A.F.L. Schinkel en prof. dr. R. Willems. Beste Johan, Michelle, Arend en Rik, dit boekje is voor een belangrijk deel aan jullie te danken. Jullie adviezen vanuit Leuven en Rotterdam hebben er vaak voor gezorgd dat ik verder kon op momenten dat ik vastliep.

Ook in het St. Antonius trof ik het met de mensen om mij heen. Beste Jippe Balt, Hans Kelder, Khan Mahmoodi en Robbert Steggerda, dank jullie voor de onvoorwaardelijke hulp bij een aantal van de projecten!

Dear members of the Euro-ASA registry, thank you very much for a great collaboration. Working together on papers, meeting-up at the ESC, it has brought me great joy. Especially Josef, thank you for bringing the group together. I'm looking forward to our next project!

Mijn paranimfen, Pieter Vriesendorp en Nick Straten. Pieter, zonder jou was dit boekje er wellicht niet geweest. Niet alleen kwam het idee voor onze eerste studie van jou, ook zijn

er weinig daaropvolgende projecten geweest waar je niet aan hebt meegeholpen. Met jou had ik daardoor altijd een goede vriend om mee te sparren. Wat mij betreft gaan we er nog een tijdje mee door! Nick, begonnen als piepjonge buurjongens en later vaak ver uit elkaar gestationeerd, wie had gedacht dat we al die tijd zo hecht zouden blijven. Wat geweldig dat het zo goed gaat met je eerste zaak (Hippie Fish, Boulevard Paulus Loot 3, Zandvoort), op naar een tweede in Amsterdam!

Heeren Idefix: Bram, Gijs, Guus, Huib, Kristof, Pieter, Roeland, Steven, Steven en Wout. Vrienden voor het leven, we zien elkaar helaas niet meer zoveel als in Leuven, maar als we elkaar treffen is het per definitie feest. Ik weet dat de vorige lustrumreis moeilijk te evenaren wordt, maar ik ga er mijn uiterste best voor doen!

Vrienden uit Amsterdam: Birgit, Christopher, Cyr, Diederik, Elvira, Lianne, Remco en leden van het M.O.G. gezelschap. Amsterdam was al een fijne stad om te gaan wonen, maar met jullie in de buurt voelde het ook meteen als thuis!

Collega's uit het St. Antonius, Gelre en OLVG, dank jullie voor de geweldig sfeer op de werkvloer en daarbuiten!

Lieve mam en pap, aan jullie heb ik alles te danken. Dankzij jullie heb ik een fantastische jeugd gehad en jullie staan nog steeds echt altijd voor me klaar. Het zou me niks verbazen als jij de enige bent die dit boekje daadwerkelijk van kaft tot kaft leest pap (en dat zonder medische opleiding!).

Lieve Xanne, zusje en beste vriendin, ik denk dat er weinig broers en zussen zijn die zo hecht zijn als wij en daar ben ik ontzettend gelukkig mee. Vier jaren samenwonen zijn voorbij gevlogen en ik ga je missen als roomie. Gelukkig woon ik straks nog steeds op loopafstand, dus je bent voorlopig nog niet van me af!

Lieve, lieve Nicky, sinds ik jou ken kan mijn leventje echt niet meer stuk. Nooit gedacht dat ik in zo'n korte tijd zoveel van iemand kon gaan houden. Ik ben apetrots met jou als vriendin en kan niet wachten om samen de hele wereld te gaan zien (en dan nog een keer!).