

The snowball effect in aortic valve disease

Citation for published version (APA):

Peeters, F. E. C. M. (2019). *The snowball effect in aortic valve disease: gaining insight in imaging, circulating and tissue biomarkers towards a halt in disease progression*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20190418fp>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20190418fp](https://doi.org/10.26481/dis.20190418fp)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Aortic valve stenosis (AS) is a complex disease, mostly seen in patients >65 years of age. In patients with a congenital valvular malformation, the bicuspid aortic valve, AS is commonly seen at younger ages though. Once present, progression of hemodynamic severity is common but variable and medical therapies halting or reducing the progressive course of the disease are lacking. Therefore, physicians monitor progression of the disease by repeated echocardiographic examinations, and upon progression to severe (symptomatic) AS, patients are referred for valve replacement. Improvement of our understanding of the underlying mechanisms and pathways influencing AS and its progression is of uttermost importance to develop multi-biomarker strategies for monitoring and prediction and to discover targets amenable to medical therapy. My thesis presents several aspects in the translational field to gain insight into AS.

Firstly, I focus on current knowledge of pathways involved in AS and provide a rationale for the involvement of matrix Gla protein (MGP), an anti-calcification protein, in the pathophysiology through interaction with BMP-2 and hydroxyapatite crystals (*Chapter 2*). In the following chapters, we provide a step forward in the understanding of MGP involvement in AS. Herein, we show that the inactive (uncarboxylated) form of MGP (a vitamin K dependent protein, thus dependent on the presence of vitamin K for full bioactivity) is present in valve tissue of patients with AS in regions surrounding macrocalcification. Moreover, histological evidence that uncarboxylated MGP is present in areas without macrocalcification is provided, suggesting its involvement in the starting process of microcalcification (*Chapter 6*). Additionally, as a counter-mechanism, I showed that inhibition of vitamin K action through treatment with vitamin K antagonists (VKA) is associated with calcification in *Chapter 3*. In *Chapter 4*, I present the first pilot study on vitamin K1 supplementation, showing decreased inactive MGP (and increasing active MGP), and subsequent successful decrease in progression of the calcium score in patients with AS. The last step in MGP understanding is presented in *Chapter 5*, which outlines the trial design of our trial supplementing vitamin K2 in patients with bicuspid AS. This study aims to provide additional information by integrating an advanced technique, ^{18}F -sodium fluoride positron emission tomography, to show early effects of treatment with vitamin K2. More extensive studies are needed though to confirm the clinical impact of supplementation of vitamin K and with that, the impact of activated MGP on progression.

Secondly, imaging and circulating biomarkers aid in unraveling pathophysiology of AS and potential sex-related differences. In *Chapter 7*, we demonstrate differences in the dominant features of valvular tissue of males and females, being calcification in males and fibrosis in females. However, calcification activity, represented by ^{18}F -sodium fluoride uptake, showed variable differences between sexes according to measurement methods. Subsequently, in *Chapter 8*, we show a difference in the expression of circulating biomarkers between females and males. Again, fibrosis biomarkers were higher in women, whereas calcification biomarkers showed a higher expression in men. Thereby, these results give direction to sex-related differences in dominant mechanisms in AS and pose the question as to whether we should adapt amenable targets according to sex. Future studies will have to unravel these aspects.

Circulating biomarkers may also aid in the future to discriminate between progressive and stable disease. In *Chapter 9*, I investigated the natural variability of several circulating cardiac biomarkers, NT-proBNP, BNP, troponin-T, troponin-I and ST2, in a group of patients with AS. Although well-powered studies should be performed to confirm the role of single or combinations of these circulating biomarkers in prediction of progressive disease, we provide a basis for interpretation of serial measurements in AS for the first time. Additionally, an integrated multi-biomarker approach including circulating and imaging biomarkers merits further investigation.

In the last part of this thesis, I describe a patient group with bicuspid aortic valves and additional common vascular problem in this group; aortic dilatation and progression. Herein, it was found that clinical and echocardiographic parameters cannot predict progression of aortic dilatation by themselves to tailor follow-up strategies. These findings further support the concept of a multi-biomarker approach with integration of hemodynamic parameters and genetics in BAV patients as well. The road to a tailor-made follow-up is still long.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Aortaklepstenose (AS) is een complex ziektebeeld dat veel voorkomt, met name bij patiënten ouder dan 65 jaar. In patiënten met een aangeboren valvulaire malformatie, de bicuspide aortaklep, wordt aortaklepstenose echter vaak gezien op jongere leeftijden. Als aortaklepstenose eenmaal aanwezig is laat het vaak een progressief beloop zien. Dit beloop is zeer variabel en tot op heden bestaan er geen medicamenteuze therapieën om het ziektebeeld te remmen of te stoppen. Om progressie te monitoren worden in de klinische praktijk op geregelde tijdstippen echocardiografische onderzoeken uitgevoerd. Bij progressie naar een ernstige (symptomatische) aortaklepstenose wordt de patiënt vervolgens doorverwezen voor een (minimaal invasieve) klepvervangingsoperatie. Het is van belang om de kennis omtrent de onderliggende pathofysiologische mechanismen die AS (progressie) bepalen te verbeteren, om zo strategieën met verschillende biomarkers (uit bloedonderzoek) te ontwikkelen voor monitoring en predictie. Bovendien kunnen daarmee nieuwe medicijnen gemaakt worden die op deze markers ingrijpen. Dit proefschrift beschrijft diverse aspecten in het translationele spectrum van onderzoek om inzichten bij aortaklepstenose te verbeteren.

In het eerste gedeelte van het proefschrift beschrijf ik de huidige kennis van betrokken mechanismen in aortaklepstenose. Hierbij wordt ook de mogelijke rol van een vitamine K afhankelijk proteïne, matrix gla proteïne (MGP) onderbouwd, dat ingrijpt op de BMP-2 cascade en hydroxyapatite kristallen en zo in zowel de beginnende als gevorderde fase van AS een rol zou kunnen spelen (*Hoofdstuk 2*). MGP komt voor in de inactieve en actieve vorm, en heeft vitamine K nodig om zijn functie uit te voeren. In de daaropvolgende hoofdstukken onderbouw ik de rol van MGP verder, door enerzijds aan te tonen dat er in klepweefsel niet alleen veel inactief MGP aanwezig is in de regio's rondom de verkalking, maar ook in regio's waar nog geen grove verkalking gezien wordt. Daarmee lijkt het een vroege marker van actieve verkalking, ook wel microverkalking genoemd (*Hoofdstuk 6*). Anderzijds laten we zien dat er een contra-mechanisme is; depletie van vitamine K door vitamine K antagonisten, en dus vermindering van de functie van MGP, is geassocieerd met verkalking (*Hoofdstuk 3*). Tenslotte volgen de eerste resultaten van een studie waarbij ik laat zien dat door vitamine K1 de verkalking van de klep in mindere mate verhoogd is ten opzichte van placebo, gemeten als calciumscore op computed tomography (CT). Parallel aan deze studie (beschreven in *Hoofdstuk 4*) loopt momenteel een studie die het effect van vitamine K2 bestudeert bij patiënten met een bicuspide aortaklep met aortaklepstenose door gebruik te maken van een geavanceerde techniek die calciumactiviteit in beeld kan brengen ("18F-natrium fluoride positron emission tomography" [PET]) (*Hoofdstuk 5*). In de toekomst zullen grotere studies moeten uitwijzen of het effect dat we zagen in *Hoofdstuk 4* ook het beoogde klinische effect heeft; namelijk het vertragen van de aortaklepstenose progressie en de daarmee gepaard gaande complicaties.

In het tweede gedeelte van dit proefschrift ga ik een stapje verder en onderzoeken we of er beeldvormende en circulerende biomarkers zijn die ons verder kunnen helpen om mechanismen en mogelijke geslachtsafhankelijke verschillen in aortaklepstenose te begrijpen. In *Hoofdstuk 7* beschrijven we, door opnieuw gebruik te maken van de 18F-natrium fluoride PET en CT scan, dat calciumactiviteit variabel is en bij vrouwen vaker sprake is van fibrose als dominant proces, terwijl verkalking bij mannen het voorop staat. In *Hoofdstuk 8* bevestigen we dit verschil op basis van verschillen die we vinden in expressie van circulerende biomarkers. Deze resultaten wijzen in de richting van geslachtsafhankelijke verschillen in dominante mechanismen, en stellen ons voor de vraag of toekomstige studies andere "geslachtsafhankelijke" targets voor interventies zouden moeten onderzoeken.

Circulerende biomarkers kunnen ook van waarde zijn om progressieve ziekte van stabiele ziekte te onderscheiden. In *Hoofdstuk 9* heb ik de natuurlijke variatie van verschillende biomarkers (NT-proBNP, BNP, troponine T, troponine I en ST2) onderzocht in patiënten met aortaklepstenose.

Deze studie geeft voor het eerst een beeld van deze variatie bij AS dat van belang is voor de interpretatie van seriële metingen. Om de rol van enkele of combinaties van biomarkers te integreren in predictie van ziekte zullen grotere studies moeten komen die specifiek ingericht zijn om deze vraagstelling te beantwoorden.

In het laatste deel van het proefschrift (*Hoofdstuk 10*) wordt aandacht besteed aan patiënten met een bicuspide aortaklep en een ander probleem dat veel voor komt in deze populatie: aortadilatatie. In deze populatie bestudeerden we of we met echocardiografische en klinische parameters de snelheid van dilatatie kunnen voorspellen. Deze parameters lijken op zichzelf onvoldoende om individuele follow-up nauwkeurig te kunnen uitvoeren, maar ondersteunen wel het concept van een strategie met meer biomarkers die onder andere gericht zijn op hemodynamica en genetica.

Concluderend hebben de onderzoeken van dit proefschrift bijgedragen aan een verbetering in onze kennis van aortaklepstenose. De weg naar een geschikte therapie en factoren die het ziektebeloop kunnen voorspellen ligt nu open.