

Summary and Conclusions

Samenvatting en Conclusies

Discussion and Future Perspectives

SUMMARY AND CONCLUSIONS

In this thesis the contemporary role of echocardiography in mitral regurgitation (MR) was investigated, in particular identification of the MR mechanism, quantification of MR and evaluation of MR outcome.

Identification of MR mechanism

The general introduction (**Chapter 1**) of this thesis gives a short summary of the etiology and pathophysiology of MR and the diagnostic tools and possible therapies. The anatomy of the mitral valve (MV) is described with causes of MR, as well as echocardiographic criteria for quantification of MR severity and invasive therapies such as MV surgery and percutaneous MV repair.

An overview of a new, updated echocardiographic classification of MR mechanisms is given in **Chapter 2** in order to provide a more comprehensive and detailed assessment of MV disorders which may be relevant to modern MV repair techniques. Special attention was made to the added value of three-dimensional (3D) echocardiography in each type of MV pathology.

Mitral annulus (MA) dilatation is an important cause of MR. In **Chapter 3**, we sought to assess in which transthoracic two-dimensional (2D) echocardiographic view and specific time point in the cardiac cycle the MA diameter should be best measured. Two-dimensional MA measurements were validated against 3D transoesophageal echocardiography (TOE) MV areas. It was concluded that MA measurements may be best done in the end-systolic parasternal long-axis view. The upper limit of the normal MA annulus in this view was 35 mm.

For accurate acquisition and interpretation of the 2D images of MV prolapse a high level of expertise is required. In **Chapter 4** we sought to assess the relative values of transthoracic 2D, 2D xPlane and 3D echocardiography for the definition of the site and extent of MV prolapse in patients who underwent MV surgery. Two-dimensional xPlane imaging proved to be an accurate imaging modality to correctly diagnose the site and extent of the MV prolapse. Three-dimensional echocardiography should be the more intuitive technique, in particular for non-experts.

In **Chapter 5** the value of standard 2D transthoracic echocardiography (TTE), 2D-TOE and 3D-TOE for the identification of posterior MV prolapse was assessed in three groups of readers with different echocardiographic experience. Differences between readers in determining the precise localization and extent of MV prolapse existed in particular in the 2D-TTE analysis with increased diagnostic accuracy from novice to trainees to cardiologists. Three-dimensional TOE showed the best diagnostic accuracy with identification of P1 and P3 prolapse with the same improvement between the readers. This analysis was also faster compared to the 2D analysis methods.

Quantification of MR severity

In **Chapter 6** the circular geometric assumption of the MA and left ventricular (LV) out-flow tract (LVOT) was analyzed and the error made by the 2D-TTE pulsed-wave Doppler flow method in calculating MR volume was estimated. We compared this method with cross-sectional areas of the MA and LVOT measured directly in the “en face” views of 3D-TOE. The oval shaped MA and LVOT areas had significantly different major and minor axis diameters. In addition, it was shown that the MA cross-sectional area is overestimated by the 2D method in about 13% and the LVOT cross-sectional area is underestimated in about 23%. The error in calculating the MR volumes is even more significant because the errors are in different directions with an overestimate of about 54% by the 2D method.

In **Chapter 7** the information to the surgeon on MR, tricuspid annulus size and tricuspid regurgitation in patients referred for MV surgery was investigated in detail. Comparing these data with the guidelines showed an important gap between the guidelines and real-world practice. The severity of MR was often not based on vena contracta and the proximal isovelocity surface area (PISA) measurements, with questionable technical quality of these parameters. Data on tricuspid annulus size, in most patients essential to define the need for additional tricuspid valvuloplasty (TVP), were virtually absent.

Evaluation of MR outcome

In **Chapter 8** the results of optimization of medical therapy in patients with therapy resistant symptomatic chronic HF and significant MR referred to our tertiary heart failure (HF) outpatient clinic were described, in particular on MR severity, LV volumes, LV ejection fraction (LV-EF) and clinical outcome. Angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin receptor blockers and beta-blockers could be introduced or up-titrated in most patients. As a result significant improvements in MR severity, LV-EF, LV volumes and New York Heart Association (NYHA) class were seen. NYHA class improvement was best correlated to MR reduction.

In **Chapter 9** valvular and clinical outcomes were studied in asymptomatic (NYHA class I and in sinus rhythm) patients with severe MR and normal LV-EF who underwent MV repair. MV repair in these patients is safe and has satisfactory long-term survival (93% at 12 years, comparable with the general age-matched Dutch population). There was a low recurrence rate of significant MR, good LV functioning and, excellent quality of life assessed with a SF-36 questionnaire, comparable with the general Dutch population.

In **Chapter 10** we evaluated the clinical and echocardiographic outcome in symptomatic MR patients after minimally access MV surgery (MAMVS) versus conventional surgery. The overall successful MV repair rate was >90%. Echocardiography at 6 months follow-up showed that MR severity was significantly reduced, with no difference between conventional surgery and MAMVS. However, left atrium remodeling was greater in the MAMVS group. No significant differences between conventional surgery and MAMVS were seen in

in-hospital complications, NYHA class and quality of life assessment before and 6 months after surgery. Tricuspid regurgitation decreased after concomitant TVP, whereas in patients with no TVP no significant changes occurred.

Despite these surgical treatment options, a significant part of the patients with severe MR are not referred for surgery because of their advanced age or the presence of comorbidities. Therefore, the morphology of the MV complex is described in **Chapter 11** with the developing catheter-based techniques for MV repair in mind.

In **Chapter 12** patients with HF symptoms and at least moderate MR who underwent MitraClip® implantation were studied. To assess a potential learning curve, echocardiographic and clinical responses were analyzed for three subgroups classified by treatment period. Mean device implantation time decreased significantly in time and the percentage of echocardiographic responders after 3-6 months increased from 18% to 69%. Despite an increase in echocardiographic responders after MitraClip® implantation in time the number of clinical responders did, in particular in patients with functional MR, not increase.

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

In dit proefschrift wordt de hedendaagse rol onderzocht van echocardiografie bij mitralisklepinsufficiëntie in het bijzonder in relatie tot de identificatie van het mechanisme, kwantificatie van de ernst van mitralisklepinsufficiëntie en de evaluatie van behandeling van mitralisklepinsufficiëntie.

Identificatie van het mechanisme van mitralisklepinsufficiëntie

De algemene introductie (**Hoofdstuk 1**) van dit proefschrift geeft een korte samenvatting van de aetiologie, pathofysiologie, diagnostische mogelijkheden en therapieën van mitralisklepinsufficiëntie. De anatomie van de mitralisklep wordt beschreven met de oorzaken van mitralisklepinsufficiëntie, evenals de echocardiografische criteria om de ernst van de mitralisklepinsufficiëntie te kwantificeren en de invasieve therapieën zoals mitralisklepchirurgie en percutane mitralisklepreparatie worden beschreven.

Een overzicht van een nieuwe, bijgewerkte echocardiografische classificatie van mechanismen van mitralisklepinsufficiëntie wordt gegeven in **Hoofdstuk 2** om een uitgebreidere en gedetailleerdere beoordeling te geven van mitralisklepaandoeningen die relevant zijn voor moderne mitralisklep reparatietechnieken. We hebben speciale aandacht besteed aan de toegevoegde waarde van driedimensionale (3D) echocardiografie in elk type mitralisklepathologie.

Mitralisklepannulus dilatatie is een belangrijke oorzaak van mitralisklepinsufficiëntie. In **Hoofdstuk 3** bestudeerden we deze om te beoordelen in welk transthoracaal tweedimensionaal (2D) echocardiografisch beeld en op welk specifiek tijdstip in de hartcyclus de mitralisklepannulus het best moet worden gemeten. Tweedimensionale metingen van de mitralisklepannulus werden gevalideerd tegen 3D mitraliskleppoppervlak in transoesofageale echocardiografie (TEE). Geconcludeerd werd dat mitralisklepannulus metingen het beste kunnen worden gedaan eindsystolisch in het parasternale lange-as beeld. De bovengrens van de normale mitralisklepannulus in dit beeld was 35 mm.

Voor het nauwkeurig verkrijgen en interpreteren van de 2D-beelden van een mitralisklep prolaps is een hoog niveau van expertise vereist. In **Hoofdstuk 4** hebben we getracht de relatieve waarde van transthoracale 2D, 2D xPlane en 3D echocardiografie te bepalen voor de definitie van de lokalisatie en de omvang van de mitralisklepprolaps bij patiënten die een mitralisklepprocedure hebben ondergaan. Tweedimensionale xPlane-beeldvorming bleek een nauwkeurige beeldvormingsmodaliteit te zijn om de lokalisatie en de uitgebreidheid van de mitralisklepprolaps correct te diagnosticeren. Driedimensionale echocardiografie zou de meer intuïtieve techniek moeten zijn, in het bijzonder voor niet-deskundigen.

In **Hoofdstuk 5** werd de waarde van standaard 2D transthoracale echocardiografie (TTE), 2D-TEE en 3D-TEE voor de identificatie van prolaps van het achterste mitralisklepblad beoordeeld door drie groepen beoordeelaars met verschillende echocardiografische ervaring.

Verschillen tussen beoordeelaars in het bepalen van de precieze lokalisatie en omvang van het prolaberende deel van het mitralisklepblad bestonden met name in de 2D-TTE analyse met een verhoogde diagnostische nauwkeurigheid van student tot cardioloog in opleiding tot cardioloog. Driedimensionale TEE toonde de beste diagnostische nauwkeurigheid met identificatie van P1 en P3 prolaps met dezelfde verbetering tussen de beoordeelaars. Deze analyse was ook sneller in vergelijking met de 2D analysemethoden.

Kwantificatie van de ernst van mitralisklepinsufficiëntie

In **Hoofdstuk 6** werd de cirkelvormige geometrische aanname van de mitralisannulus en het linker ventriculaire uitstroomkanaal (LVOT) geanalyseerd en werd de fout, gemaakt bij de traditionele 2D-TTE pulsed wave Doppler flow methode voor het berekenen van het insufficiëntievolume, ingeschat. We hebben deze methode vergeleken met dwarsdoorsneden van de mitralisannulus en LVOT die rechtstreeks in de “en face” views van 3D-TEE beelden zijn gemeten. De ovale mitralisannulus en LVOT gebieden hadden significant verschillende grote en kleine as diameters. Bovendien werd aangetoond dat het mitralisannulusoppervlak door de 2D-methode met ongeveer 13% wordt overschat en het LVOT oppervlak wordt onderschat met ongeveer 23%. De fout bij het berekenen van de insufficiëntievolumes is zelfs nog groter omdat de gemaakte fouten in verschillende richtingen zijn met een overschatting van ongeveer 54% volgens de 2D-methode.

In **Hoofdstuk 7** is de informatie aan de chirurg over mitralisklepinsufficiëntie, tricuspidalisannulus en tricuspidalisklepinsufficiëntie van patiënten doorverwezen voor een mitralisklepoperatie, gedetailleerd onderzocht. Het vergelijken van deze gegevens met de richtlijnen toont een belangrijke kloof tussen de richtlijnen en de praktijk. De ernst van de mitralisklepinsufficiëntie is vaak niet gebaseerd op vena contracta en de proximale isovelocity surface area (PISA) metingen, met twijfelachtige technische kwaliteit van deze parameters. Gegevens over de grootte van de tricuspidalisannulus, die bij de meeste patiënten essentieel zijn om de noodzaak voor bijkomende tricuspidaliskleplastiek te bepalen, waren vrijwel afwezig.

Evaluatie van behandeling van mitralisklepinsufficiëntie

In **Hoofdstuk 8** worden de resultaten beschreven van de optimalisatie van de medicamenteuze therapie bij patiënten met therapieresistente symptomatisch chronisch hartfalen en belangrijke mitralisklepinsufficiëntie die verwezen werden naar onze polikliniek voor tertiair hartfalen, in het bijzonder voor de ernst van mitralisklepinsufficiëntie, het volume van de linker ventrikel, de linker ventrikel ejectiefractie en de klinische uitkomst. Bij de meeste patiënten konden angiotensine-converterende enzymremmers / angiotensinereceptorblokkers en bètablokkers worden geïntroduceerd of geüpitrteerd. Als gevolg hiervan werden aanzienlijke verbeteringen in de ernst van de mitralisklepinsufficiëntie, de linker ventrikel ejectiefractie, linker ventrikel volumes en New York Heart Association (NYHA)

klasse gezien. De verbetering van de NYHA klasse was het best gecorreleerd met reductie van de ernst van de mitralisklepinsufficiëntie.

In **Hoofdstuk 9** werden de valvulaire en klinische resultaten bestudeerd bij asymptomatische patiënten (NYHA klasse I en in sinusritme) met ernstige mitralisklepinsufficiëntie en een normale linker ventrikel ejectiefractie die een mitralisklep reparatie hebben ondergaan. Mitralisklep reparatie bij deze patiënten is veilig en heeft een bevredigende overleving op lange termijn (93,3% na 12 jaar, vergelijkbaar met de algemene leeftijd van de Nederlandse bevolking). Er was sprake van een lage herhalingsfrequentie van belangrijke mitralisklepinsufficiëntie, een goede linker ventrikel functie en een uitstekende kwaliteit van leven beoordeeld met een SF-36-vragenlijst, vergelijkbaar met de algemene Nederlandse bevolking.

In **Hoofdstuk 10** evalueerden we de klinische en echocardiografische resultaten bij patiënten met een symptomatische mitralisklepinsufficiëntie na minimaal invasieve mitralisklepchirurgie (MIMKC) versus conventionele mitralisklep chirurgie. Bij >90 % van de patiënten was de mitralisklep succesvol gerepareerd. Echocardiografie met een follow-up van 6 maanden toonde aan dat de ernst van de mitralisklepinsufficiëntie significant verminderd was, zonder verschil tussen conventionele chirurgie en MIMKC. De linker atrium remodelering was echter groter in de MIMKC groep. Er werden geen significante verschillen waargenomen tussen conventionele chirurgie in vergelijking met MIMKC voor complicaties in het ziekenhuis, de NYHA-klasse en de beoordeling van de levenskwaliteit voor en 6 maanden na de operatie. De tricuspidalisklepinsufficiëntie nam af na gelijktijdige tricuspidalisklepplastiek, terwijl er bij patiënten zonder tricuspidalisklepplastiek geen significante veranderingen optraden.

Ondanks deze chirurgische behandelingsmogelijkheden wordt een significant deel van de patiënten met ernstige mitralisklepinsufficiëntie niet doorverwezen voor een operatie vanwege hun hoge leeftijd of de aanwezigheid van comorbiditeiten. Daarom wordt de morfologie van het mitralisklepcomplex beschreven in **Hoofdstuk 11** met het oog op de ontwikkeling van kathetergebaseerde technieken voor het herstel van de klep.

In **Hoofdstuk 12** zijn patiënten met symptomen van hartfalen en tenminste matige mitralisklepinsufficiëntie die een MitraClip® implantatie hebben ondergaan, onderzocht. Om een mogelijke leercurve te beoordelen, werden de echocardiografische respons en de klinische respons geanalyseerd voor drie subgroepen, ingedeeld naar behandelperiode. De gemiddelde tijd voor bediening van het apparaat nam significant af in periode 1 tot 3 en het percentage echocardiografische respondenten na 3 tot 6 maanden steeg van 18% tot 69%. Ondanks een toename van het aantal patiënten met echocardiografische verbeteringen na een MitraClip® implantatie na verloop van tijd, nam het aantal patiënten met een klinische verbetering niet toe, met name niet bij patiënten met een functionele mitralisklepinsufficiëntie.

GENERAL DISCUSSION AND FUTURE PERSPECTIVES

Identification of MR mechanism

The number of patients with significant MV disease will increase due to the aging population and the lack of effective preventive strategies for degenerative valve disease, the most common etiology for MR^{1,2}. In the industrialized world, MV prolapse as leading cause of MR is also the most frequent reason for MV surgery¹. The site and extent of MV prolapse is essential in defining the suitability for MV repair. For accurate acquisition and interpretation of the 2D images of the prolapse a high level of expertise is required. In this thesis the added value of 2D xPlane imaging and 3D echocardiography as a more comprehensible technique, also for non-experts is shown. Considering the aging population, frequently with comorbidities, determination of MR mechanism becomes even more important and therefore we recommend the use of the updated MR mechanism classification as described in this thesis. Since 3D echocardiographic images are still not frequently recorded in patients referred to the heart team in which the intervention indication and method is discussed awareness of the newer echocardiographic modalities has to grow.

Quantification of MR severity

The guidelines for heart valve disease clearly state that an interventional class I indication only exists when MR is severe^{3,4}. Quantification of MR severity should be performed in an integrative way, including qualitative, semi-quantitative and quantitative parameters. This requires an integration of Doppler blood flow data with morphological information, as well as careful cross-checking on the validity of such data against the consequences on left atrial dimension, LV dimension and function and systolic pulmonary artery pressure. Quantitative parameters such as the vena contracta and the PISA are recommended⁵. However, in this thesis it is shown that in patients referred for MV surgery in the real-world the severity of MR is often not based on these recommended criteria. This may well be because faith in these parameters is low because of the difficulties in recording and inherent limitations in PISA acquisition and analysis such as dynamic PISA and non-hemi-spherical aspect in functional MR. Also, the original validation of the PISA method may be questionable since the used gold pulsed-wave Doppler standard has serious limitations as was shown in these thesis.

To evaluate practices and show how physicians act in the diagnosis and management in patients with valvular heart disease the European Society of Cardiology has started the Valvular Heart Disease II survey⁶. Practices with the existing guidelines will be compared and changes in practices since the first European survey on valvular heart disease performed in 2001 will be evaluated. In line with this, we plan to initiate a new study in the Rijnmond area to investigate further the gap between real-life practice and guidelines. In this study

cardiologists in different hospitals will evaluate the same patient for MR and differences in acquisition and analysis will be analyzed.

Evaluation of MR outcome

For severe primary MR, surgical MV repair is the guideline-recommended standard treatment in symptomatic patients³. In asymptomatic patients, surgery is indicated when LV dysfunction is present and should be considered if well-defined triggers are present. In this thesis it is shown that endorsement of these recommendations in asymptomatic patients results in a satisfactory long-term survival with a good quality of life and a low recurrence rate of MR. However, for patients with secondary MR and HF with reduced LV-EF surgical repair entails heightened procedural risk⁷ and has been associated with a high MR recurrence rates⁸. Therefore, most patients with HF and secondary MR are nowadays treated conservatively⁹. In this thesis it is shown that this is an acceptable strategy, provided that medical therapy is optimized by heart failure experts, such as Caliskan and co-workers¹⁰.

With the advent of catheter-based techniques, percutaneous treatment of secondary MR with MitraClip® has been studied in two randomized controlled clinical trials. Unfortunately, these trials provide discordant results. The COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip® Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation) trial concluded that transcatheter MV repair resulted in a lower rate of hospitalization for HF, lower mortality and better quality of life and functional capacity during 24 months of follow-up than medical therapy alone. The prespecified goal for freedom from device-related complications was met^{11,12}. In contrast, in the MITRA-FR (Percutaneous Repair with the MitraClip® Device for Severe Functional / Secondary Mitral Regurgitation) trial percutaneous MV repair had no significant impact on mortality or unplanned hospitalization for HF at 1 year^{13,14}. In line with these results we found in this thesis that in patients with functional MR MitraClip® interventions, despite an increase in echocardiographic responders in time, did not result in an improvement in the clinical course. Important differences were seen between the two trials in particular in HF treatment changes during follow-up, LV characteristics and MR severity. In the MITRA-FR trial enrolled patients had MR proportionate to the degree of LV dilatation, in contrast to the COAPT trial in which patients had more MR whereas their LVs were smaller, indicative of disproportionate MR¹⁵. In these latter patients transcatheter MV repair may be more useful. Apart from the future results from the ongoing RESHAPE-HF2 (A Randomized Study of the Mitraclip Device in Heart Failure Patients With Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation) trial¹⁶ a more in depth analysis of our (now much larger) MitraClip® patient cohort is in progress and may contribute to clarify the role of percutaneous MV repair in improving prognosis in HF patients.

REFERENCES

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-43.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
3. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.
4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:252-89.
5. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:611-44.
6. Valvular Heart Disease II (VHDII) Survey (European Society of Cardiology website) 2018. at <https://www.escardio.org/Research/Registries-&-surveys/Observational-research-programme/valvular-heart-disease-ii-vhdii-registry/>
7. Mirabel M, Iung B, Baron G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007;28:1358-65.
8. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2016;374:344-53.
9. Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, et al. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:185-6.
10. de Groot-de Laat LE, Huizer J, Lenzen M, et al. Evolution of mitral regurgitation in patients with heart failure referred to a tertiary heart failure clinic. *ESC Heart Fail* 2019;6:936-43.
11. Mack MJ, Abraham WT, Lindenfeld J, et al. Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip in Patients with Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation: Design and rationale of the COAPT trial. *Am Heart J* 2018;205:1-11.
12. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018.
13. Obadia JF, Armoiry X, Iung B, et al. The MITRA-FR study: design and rationale of a randomised study of percutaneous mitral valve repair compared with optimal medical management alone for severe secondary mitral regurgitation. *EuroIntervention* 2015;10:1354-60.
14. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379:2297-306.
15. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:353-62.
16. A Clinical Evaluation of the Safety and Effectiveness of the MitraClip System in the Treatment of Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation (Reshape-HF2). 2019, at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02444338>.