

University of Groningen

## New insights into the surgical treatment of mitral regurgitation

Bouma, Wobbe

**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:*

2016

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

*Citation for published version (APA):*

Bouma, W. (2016). *New insights into the surgical treatment of mitral regurgitation*. [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.

# Samenvatting

In 1513 werden de eerste tekeningen en beschrijvingen van de mitralisklep gemaakt door Leonardo daVinci en in 1543 ontving de mitralisklep zijn huidige naam van Andreas Vesalius. Pas na de introductie van de hartlongmachine in de jaren '50 kwam de mitralisklepchirurgie (in het geopende hart) echt tot ontwikkeling. De historie van de mitralisklepchirurgie is relatief kort, maar dit interessante chirurgische aandachtsgebied ontwikkelt zich snel.

Er is de afgelopen decennia veel onderzoek gedaan naar de mitralisklep en naar technieken om de mitralisklep te kunnen repareren. Deze reparatietechnieken hebben een enorme ontwikkeling doorgemaakt en zijn de gouden standaard geworden voor de chirurgische behandeling van veelvoorkomende aandoening als degeneratieve mitralisklepinsufficiëntie (lekkage) (MR). Voor minder vaak voorkomende aandoeningen, zoals ischemische mitralisklepinsufficiëntie (IMR) (chronisch en acuut), MR veroorzaakt door (speciale vormen van) endocarditis of MR bij harttransplantatie patiënten, is het veel minder duidelijk of reparatie wel een verstandige keuze is. Alhoewel uit verschillende studies naar voren is gekomen dat mitralisklepreparatie over het algemeen beter is dan mitralisklepvervangende voor wat betreft het behoud van linkerventrikel (LV) functie, overleving, het risico op reoperatie, het risico op endocarditis, thrombo-embolische complicaties, de noodzaak tot het levenslange gebruik van anticoagulantia, en kosten, is het nog steeds niet duidelijk of mitralisklepreparatie ook daadwerkelijk mogelijk of beter is voor minder vaak voorkomende vormen van MR. Dit proefschrift biedt nieuwe inzichten in de chirurgische behandeling van deze specifieke en vaak complexe vormen van MR.

*Deel 1* van dit proefschrift gaat over chronische ischemische mitralisklepinsufficiëntie (CIMR). IMR (lekkage van de mitralisklep als gevolg van verminderde of onderbroken bloedtoevoer naar het hartspierweefsel) komt vaak voor na een acuut myocardinfarct (MI) (hartinfarct). Bij veel patiënten met acute IMR (optredend direct na het infarct) is sprake van een milde vorm van MR die ook weer volledig kan verdwijnen. Bij andere patiënten blijft IMR bestaan of ontstaat IMR na een bepaalde periode (1-6 weken) en dan is sprake van CIMR.

*Hoofdstuk 1* geeft een gedetailleerd overzicht van de huidige kennis omtrent CIMR; één van de meest complexe en onopgeloste aspecten bij de behandeling van ischemische hartziekten. CIMR komt bij ongeveer 20-25% van de patiënten voor na een MI en bij

ongeveer 50% van de patiënten met congestief hartfalen (CHF) na een MI. CIMR kan worden gedefinieerd als MR die optreedt als gevolg van een myocardinfarct of chronische myocardiopathie zonder dat er structurele afwijkingen bestaan van de klepbladen, de chordae of de papillairespieren. De aanwezigheid van CIMR beïnvloedt de prognose in negatieve zin; naarmate de ernst van CIMR toeneemt stijgt de mortaliteit en het risico op CHF. Het primaire pathofysiologische mechanisme van CIMR is ischemie-geïnduceerde LV remodeling met verplaatsing van de papillairespieren en apicale tethering van de mitralisklepbladen. De huidige reparatietechnieken voor CIMR (vooral de restrictieve mitralisklepannuloplastiek gecombineerd met coronaire bypass chirurgie (CABG) zijn niet gericht op deze pathofysiologische mechanismen; ze bieden slechts een annulaire oplossing voor een subvalvulair probleem. Het percentage rest-MR en recidief-MR (tenminste graad 3+ MR) na CIMR reparatie met een restrictieve annuloplastiek blijft hoog (tot 30% 6 maanden na de operatie) en na een follow-up van 10 jaren blijkt er geen overlevingsvoordeel te zijn voor een gecombineerde procedure vergeleken met uitsluitend CABG (de 10-jaars overleving voor beiden bedraagt ongeveer 50%). Patiënten die op basis van preoperatieve echoparameters een hoog risico op falen van de annuloplastiek hebben (zoals een tenting oppervlak  $\geq 2.5$  cm<sup>2</sup>, een tenting hoogte  $\geq 10$  mm, een posterior tethering hoek  $\geq 45^\circ$ , een anterior tethering hoek  $\geq 39.5^\circ$ , een interpapillairespieraafstand  $> 20$  mm, een LV eind-systolisch volume  $\geq 145$  ml, een systolische sphericiteitsindex  $> 0.7$ ) zouden kunnen profiteren van een mitralisklepvervanging met behoud van het subvalvulaire apparaat of van een annuloplastiek in combinatie met nieuwe reparatietechnieken gericht op het subvalvulaire apparaat inclusief de LV. Enkele van deze nieuwe reparatietechnieken zijn: het doornemen van secundaire chordae, het op diverse manieren repositioneren van de papillairespieren en ventriculaire benaderingen met het Coapsys apparaat of met externe apparaten die de LV bedwingen. Alhoewel deze nieuwe procedures veelbelovend zijn, zijn er op dit moment nog geen lange termijn resultaten van grote patiëntencohorten bekend. De nieuwe procedures zullen uiteraard onderwerp blijven van langverwacht lopend en toekomstig onderzoek waar met veel belangstelling op wordt gewacht.

In *Hoofdstuk 2* wordt dieper ingegaan op CIMR reparatie door augmentatie van het posterieure klepblad (met runderpericard) in combinatie met een remodelerende annuloplastiek. Alhoewel het om een veelbelovende, reproduceerbare techniek gaat met goede middellange termijn resultaten, blijft het een annulaire/valvulaire oplossing voor een subvalvulair probleem, waardoor het gevoelig is voor recidief CIMR. Het zou een waardevollere techniek kunnen zijn als het gecombineerd wordt met subvalvulaire technieken. Helaas zijn er geen lange termijn resultaten.

*Hoofdstuk 3* richt zich op mechanismen van CIMR. Specifiek richt dit hoofdstuk zich op de invloed van met cardiale magnetic resonance imaging (MRI) gedetecteerde papillairspierinfarctering (PMI) op CIMR en het richt zich op onafhankelijke voorspellers van PMI en CIMR. Infarctgrootte, het inferior infarct en de circumflex als infarct-gerelateerde kransslagader zijn onafhankelijke voorspellers voor PMI. Vier maanden na primaire percutane coronaire interventie (PCI) in verband met een ST-elevatie myocardinfarct (STEMI) zijn CIMR percentages bij patiënten met PMI hoger, maar PMI is niet een onafhankelijke voorspeller voor CIMR. Leeftijd, infarctgrootte, tethering hoogte, en afstand tussen beide papillairspieren zijn wel onafhankelijke voorspellers voor CIMR.

In verband met het hoge percentage recidief CIMR na ring annuloplastieken is een individuele benadering gebaseerd op driedimensionale (3D) beeldvorming noodzakelijk om de resultaten van de chirurgische behandeling van CIMR te optimaliseren. In *Hoofdstuk 4* worden geavanceerde real-time 3D echocardiografische modellen gebruikt om te analyseren of de preoperative geometrie van de mitralisklep annulus en regionale klepblad tethering recidief CIMR 6 maanden na ring annuloplastiek kunnen voorspellen. Preoperatieve regionale tethering van segment P3 is een sterke onafhankelijke voorspeller van recidief CIMR na ring annuloplastiek. Bij patiënten met een preoperatieve P3 tethering hoek  $\geq 29.9^\circ$  moet een chorda-sparende mitralisklepverving of een annuloplastiek in combinatie met klepblad of subvalvulaire reparatietechnieken worden overwogen. Deze bevindingen spelen een belangrijke rol bij de ontwikkeling van een patiënt-specifieke benadering ter optimalisatie van de chirurgische behandeling van CIMR.

In *Hoofdstuk 5* worden een CIMR diermodel en geavanceerde real-time 3D echocardiografische modellen gebruikt om aan te tonen dat het gebruik van een zadelvormige annuloplastiekring tot een betere klepbladcoaptatie leidt in vergelijking met het gebruik van een platte annuloplastiekring. Met een ondermaatse (platte) annuloplastiekring kan annulusdilatatie worden behandeld, maar het verbetert niet de zadelvorm van de annulus en het richt zich niet op het belangrijkste pathofysiologische mechanisme van CIMR, namelijk ischemie-geïnduceerde LV remodeling met verplaatsing van de papillairspieren en apicale tethering van de mitralisklepbladen. Het gebruik van een ondermaatse (platte) annuloplastiekring kan zelfs leiden tot toename van tethering, verminderde coaptatie en toename van klepblad en chorda strain. Strain is de belangrijkste oorzaak van een verminderde duurzaamheid van reparatie en recidief CIMR. Het gebruik van een zadelvormige annuloplastiekring leidt tot herstel of behoud van een meer fysiologische annulus en klepblad geometrie en functie, hetgeen klepblad strain en tethering vermindert en klepbladcoaptatie verbetert. Volgens Carpentier is het creëren van een groot

coaptatieoppervlak essentieel voor een duurzame reparatie. De resultaten lijken overtuigend, maar lange termijn resultaten ontbreken en we moeten niet vergeten dat een zadelvormige annuloplastiekring nog steeds een annulaire oplossing voor een subvalvulair probleem is, waardoor het gevoelig is voor recidief CIMR. Het ultieme doel is maatwerk door op basis van preoperatieve klinische en echocardiografische gronden de ideale combinatie van reparatietechnieken op annulus-, klepblad-, chorda-, papillairspier- en ventrikel-niveau te gebruiken voor het beste resultaat in iedere individuele patiënt met CIMR. In combinatie met de vooruitgang in real-time 3D echocardiografie zou dit moeten leiden tot een continuüm van chirurgische technieken voor CIMR met maatwerk voor iedere individuele patiënt.

*Deel 2* van dit proefschrift gaat over acute ischemische mitralisklepinsufficiëntie als gevolg van een papillairspierruptuur (PMR). Na een MI ruptureert de posteromediane papillairspier 3-12 keer vaker dan de anterolaterale papillairspier. In het huidige tijdperk van snelle reperfusie met een primaire PCI bij een STEMI is de incidentie van post-MI PMR gedaald van 1-5% in de jaren tachtig en begin jaren negentig naar <0.5% in de afgelopen jaren. Alhoewel PMR zeldzaam is, blijft het een zeer ernstige complicatie, die tot snelle klinische verslechtering en de dood kan leiden. Ongeveer 80% van alle rupturen treedt binnen 7 dagen na het MI op, maar een late ruptuur enkele weken of maanden na het MI is ook mogelijk.

Het natuurlijke beloop van post-MI PMR is extreem ongunstig en met alleen medicamenteuze behandeling kan de mortaliteit oplopen tot 50% binnen de eerste 24 uren (vooral als er sprake is van een complete PMR) en tot 80% binnen de eerste week. Onmiddellijke chirurgische behandeling wordt beschouwd als de optimale en meest rationele behandeling voor een acute PMR. Bij deze instabiele, hoog-risico patiënten wordt over het algemeen de voorkeur gegeven aan een mitralisklepvervanging, maar een mitralisklepreparatie lijkt mogelijk in bepaalde gevallen en zou kunnen leiden tot een betere chirurgische uitkomst. In *Hoofdstuk 6* wordt de uitkomst van onze ervaring met mitralisklepreparaties voor post-MI PMR geanalyseerd en daarnaast wordt een systematische review van de literatuur over dit onderwerp gegeven. Mitralisklepreparaties voor partiële of incomplete post-MI PMR zijn betrouwbaar en kennen goede korte en lange termijn resultaten (afwezigheid van graad 3+ of 4+ MR en afwezigheid van reoperatie 87.5±11.7% na 1, 5 en 10 jaren; en een 1-, 5- en 10-jaars overleving van 100%, 83.3±15.2% en 66.7±19.2%, respectievelijk). Gebruikelijke reparatietechnieken, zoals een quadrangulaire of triangulaire resectie van een prolaberend segment van een klepblad in combinatie met een

annuloplastiek, zijn efficiënt. Indien de mitralisklepprolaps een segment omvat dat te groot is voor resectie, dan kan reïmplantatie van het restant papillairspier een nuttige techniek zijn. Het geruptureerde restant papillairspier moet niet in de directe nabijheid van de ruptuur of in de LV wand worden gereïmplanteerd vanwege de hoge kans op recidief. Uiteindelijk bepalen het type PMR en de aangrenzende weefselkwaliteit de haalbaarheid en duurzaamheid van de reparatie.

Vanwege het hoge risico zouden sommige chirurgen terughoudend kunnen zijn bij het opereren van bepaalde patiënten met post-MI PMR, terwijl anderen wel bereid zijn om het hoge risico te accepteren. Het is op dit moment niet volledig duidelijk welke patiënten het hoogste risico hebben. Daarom wordt in *Hoofdstuk 7* ingegaan op de korte termijn resultaten van mitralisklepchirurgie (klepvervangende en reparatie) in verband met post-MI PMR en op voorspellers van ziekenhuismortaliteit. De intraoperatieve mortaliteit bedraagt 4.2% en de ziekenhuismortaliteit bedraagt 25.0% voor patiënten die een mitralisklepoperatie ondergaan in verband met post-MI PMR. De logistische EuroSCORE (optimale afkapwaarde  $\geq 40\%$ ), EuroSCORE II (optimale afkapwaarde  $\geq 25\%$ ), complete PMR en de intraoperatieve noodzaak tot het gebruik van een intra-aortale ballonpomp zijn sterke onafhankelijke voorspellers van ziekenhuismortaliteit voor patiënten die mitralisklepchirurgie ondergaan in verband met post-MI PMR. Deze voorspellers kunnen helpen bij de chirurgische besluitvorming en ze kunnen helpen bij het verbeteren van informed consent.

In *Hoofdstuk 8* worden voorspellers van lange termijn overleving na mitralisklepchirurgie in verband met post-MI PMR geanalyseerd. De overall lange termijn overleving bedraagt  $49.5 \pm 7.6\%$  na 10 jaren en op basis van de resultaten uit ons cohort is er geen verschil in overall lange termijn overleving tussen klepreparatie en klepvervangende. Een logistische EuroSCORE  $\geq 40\%$ , EuroSCORE II  $\geq 25\%$ , het preoperatief gebruikt van inotropica en mitralisklepvervangende zonder behoud van het subvalvulaire apparaat zijn sterke onafhankelijke voorspellers voor een lagere overall lange termijn overleving voor patiënten die mitralisklepchirurgie ondergaan in verband met post-MI PMR. Indien mogelijk, dient het subvalvulaire apparaat te worden behouden om de lange termijn overleving voor deze patiënten te verbeteren.

In *Deel 3* en *Hoofdstuk 9* wordt de uitkomst van mitralisklepchirurgie voor mitralisklepinsufficiëntie op basis van Libman-Sacks (LS) endocarditis besproken. LS endocarditis is een niet-bacteriële (steriele) verruceuze vegetatieve endocarditis en het is een cardiale manifestatie van systemische lupus erythematosus (SLE) en het antifosfolipiden syndroom (APS). LS endocarditis is over het algemeen typisch mild en asymptomatisch,

maar het kan tot serieuze complicaties leiden, zoals gesuperponeerde bacteriële endocarditis, thrombo-embolische events en klepinsufficiëntie of -stenose waarvoor chirurgische behandeling nodig is. Er moet sterk aan LS endocarditis worden gedacht als significante klepdysfunctie, zoals MR, ontstaat in het beloop van SLE en/of APS. Differentiatie van infectieuze endocarditis en intracardiale tumoren kan moeilijk zijn, maar is belangrijk en heeft verschillende therapeutische implicaties. Nadat de diagnose is gesteld, wordt periodieke echocardiografische follow-up aanbevolen om verslechtering van de klepfunctie te kunnen detecteren. Als chirurgie nodig is voor symptomatische MR, dan moet mitralisklepreparatie altijd worden overwogen. *Hoofdstuk 7* toont dat mitralisklepreparatie mogelijk en effectief is bij jonge patiënten met relatief stabiele SLE en/of APS en uitsluitend gelokaliseerde mitralisklepafwijkingen als gevolg van de LS endocarditis. Als er sprake is van gelokaliseerde mitralisklepafwijkingen, dan kan gebruik worden gemaakt van gebruikelijke reparatietechnieken, zoals een quadrangulaire resectie en een annuloplastiekring. Zowel klinische als echocardiografische follow-up laten goede middellange en lange termijn resultaten zien.

In *Deel 4* en *Hoofdstuk 10* worden enkele oorzaken van MR in het getransplanteerde hart besproken, zoals oedeem en slechte lymfedrainage (vroeg na transplantatie), atrioventriculaire "mismatch" of "malalignment" door de biatriale techniek, progressie van natuurlijke ziekte in het donorhart en versnelde graft atherosclerose leidend tot ischemische mitraliskleppathologie. *Hoofdstuk 9* laat zien dat klepreparatie en re-reparatie mogelijk zijn in een harttransplantatie patiënt. Het verleggen van grenzen van conventionele chirurgische procedures in marginale donorharten kan niet alleen leiden tot het verbeteren van de functionele status van de patiënt en een vermindering van de noodzaak tot retransplantatie, maar het zou uiteindelijk ook kunnen leiden tot een vermindering van het chronische tekort aan donorharten.

Onze kennis over de mitralisklep, over mitraliskleppathologie en over mitralisklepchirurgie heeft de afgelopen decennia een fenomenale ontwikkeling doorgemaakt en daarom is het uitermate boeiend om te zien wat de volgende eeuw mitralisklepchirurgie ons zal brengen.