

## Chirurgia mitralica per via percutanea. Attualità e prospettive

Paolo Denti, Ottavio Alfieri

Dipartimento Chirurgia Cardiaca - Ospedale San Raffaele - Milano

### Riassunto

I pazienti sintomatici, affetti da IM severa dovrebbero essere sottoposti ad intervento chirurgico correttivo. L'Euro Heart Survey ha evidenziato come il 50% di pazienti non vengano riferiti a chirurgia a causa dell'età o delle co-patologie. Sono stati sviluppati pertanto diversi dispositivi per effettuare una correzione dell'IM in maniera meno invasiva. Nella realtà l'unico strumento percutaneo a nostra disposizione è la MitraClip. Il suo ruolo all'interno dell'armamentario medico è molto promettente sia per i pazienti con IM degenerativa, che funzionale. Uno studio randomizzato ed il registro europeo hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia nei pazienti affetti soprattutto da insufficienza funzionale. I criteri anatomici assicurano risultati riproducibili. Le nuove prospettive riguardano la creazione di un dispositivo di annuloplastica percutanea e la sostituzione. Attualmente la selezione del paziente, effettuata da un "heart team" dedicato, costituisce il momento cruciale dell'iter diagnostico-terapeutico.

### Summary

Symptomatic patients with severe MR should be submitted to surgery. Euro Heart survey showed that up to 50% of symptomatic patients are not referred to surgery due to age and comorbidities. Therefore different types of trans-catheter procedures are becoming available. The MitraClip is yet the only catheter based procedure available in clinical practice at the moment. His role within the medical armamentarium is very promising for patients with degenerative and functional MR. A randomized study and the European registry have demonstrated the safety and efficacy in patients suffering mostly from functional MR. The anatomic criteria ensure reproducible results. The new perspectives relate to the creation of a percutaneous annuloplasty device and replacement. Currently patient selection, carried out by a dedicated "heart team", is the crucial moment of the therapeutic pathway.

**Parole chiave:** Insufficienza mitralica, Plastica mitralica percutanea, MitraClip, Annuloplastica

**Key words:** Mitral regurgitation, Percutaneous mitral repair, MitraClip, Annuloplasty

### Razionale

L'insufficienza mitralica (IM) è la malattia valvolare più diffusa nei paesi occidentali<sup>1-3</sup>. Qualora il vizio mitralico risulti severo, l'aspettativa di vita e la libertà da eventi risultano fortemente compromesse<sup>2,4-6</sup>. I pazienti sintomatici, affetti da IM severa, secondo linee guida, dovrebbero essere sottoposti ad intervento chirurgico correttivo<sup>7,8</sup>. **Il trattamento chirurgico più largamente adottato è la riparazione mitralica;** tale trattamento, evolutosi nel corso degli ultimi 50 anni, ha dimostrato ottimi risultati diminuendo i rischi legati alla sostituzione valvolare. Nella maggior parte dei pazienti la chirurgia può essere adottata con un rischio accettabile. Nell'Euro Heart Survey viene però evidenziato come il 50% di pazienti anziani, sintomatici per IM severa non vengano riferiti a chirurgia a causa del-

l'età o delle co-patologie<sup>1</sup>. Per questo motivo sono stati sviluppati diversi dispositivi (Tab. 1) per effettuare una correzione dell'IM in maniera meno invasiva (percutanea) e ridurre i rischi legati alla chirurgia.

Nella realtà l'unico strumento percutaneo attualmente a nostra disposizione è il dispositivo MitraClip (Abbott Vascular Inc. Menlo Park, CA, USA). Il suo ruolo all'interno dell'armamentario medico per la correzione del vizio mitralico è sicuramente promettente, ma molto dibattuto ed in corso di evoluzione.

La MitraClip è un dispositivo sviluppato da Evalve e acquisito da Abbott Vascular (Fig. 1) che riproduce l'intervento edge-to-edge, introdotto nella pratica clinica da Alfieri<sup>9-13</sup>. **L'intervento chirurgico consiste nella sutura dei lembi a livello del margine libero in corrispondenza dell'origine del rigurgito**

to, sotto visione diretta, in circolazione extracorporea e arresto cardioplegico (Fig. 2). Nel caso del trattamento percutaneo, l'unione del margine libero dei lembi (edge-to-edge) si ottiene applican-

Strumenti Percutanei per plastica mitralica
<b>Annuloplastica diretta</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mitralign</li> <li>- Guidant</li> <li>- Guided delivery systems</li> <li>- ValtechCardio - Cardioband</li> <li>- Millipede</li> </ul>
<b>Dispositivi per il cinching anulare (diminuzione distanza setto laterale)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PS<sub>3</sub> (Ample Medical)</li> <li>- I-Coapsys</li> </ul>
<b>Rimodellamento mediante radiofrequenza</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Q-care (Quantum Cor)</li> <li>- ReCor</li> </ul>
<b>Sinoplastica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monarc (Edwards Lifesciences)</li> <li>- Percutaneous transvenous mitral annuloplasty (PTMA) (Viacor)</li> <li>- Carillon - Cardiac Dimensions</li> <li>- St Jude</li> </ul>
<b>Sostituzione valvolare con protesi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Endovalve-Herrmann prosthesis (accesso mini-toracotomico destro)</li> <li>- CardiaAQ (accesso transettale)</li> <li>- Mitraltech (accesso transettale)</li> <li>- Medtronic (non conosciuto)</li> <li>- Lutter prosthesis (accesso transapicale)</li> </ul>

Tab. 1 - Lista degli strumenti percutanei per il trattamento dell'insufficienza mitralica.

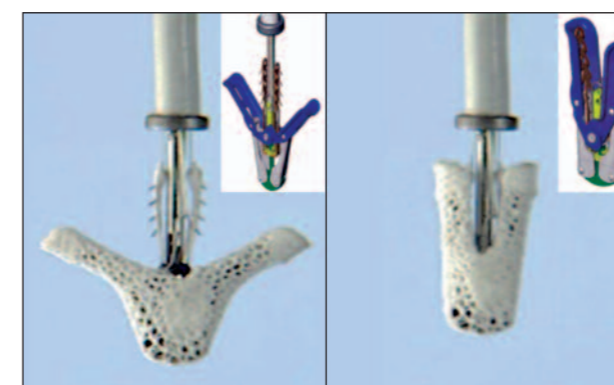


Fig. 1 - Foto della configurazione aperta (sx) e chiusa (dx) della MitraClip.

do una clip sotto guida ecografica, a cuore battente (Fig. 3).

Rispetto all'intervento chirurgico, la procedura MitraClip eseguita per via percutanea offre il van-

taggio di una minore invasività, e soprattutto della guida ecografica: infatti il risultato dell'intervento viene monitorato on-line, e l'impianto viene guidato dalle immagini mentre il cuore batte fisiologica-



Fig. 2 - Sulla sinistra: immagine intraoperatoria di valvola affetta da malattia degenerativa trattata mediante confezionamento di doppio orifizio. Per calcolare l'area valvolare risultante, all'interno di ogni singolo orifizio è stato inserito un misuratore di Hegar. In alto a sinistra è presente uno schema della tecnica "edge to edge" che prevede la sutura e l'approssimazione dei margini liberi di entrambi i lembi mitralici, in corrispondenza dell'origine dell'insufficienza. Solitamente la sutura è posizionata centralmente, dando origine ad una valvola con un doppio orifizio; altre volte la sutura è posizionata in una delle commessure, avendo come risultato una valvola con un orifizio singolo, ma una area inferiore. Sulla destra: risultato ecocardiografico finale (trans-esofageo tridimensionale in tempo reale) di valvola con doppio orifizio.

mente. Nel caso di risultato subottimale, la clip può essere riposizionata oppure affiancata da una addizionale.

La procedura si è dimostrata molto versatile ed efficace in chirurgia. La versatilità è una caratteristica conservata anche nel dispositivo percutaneo. Infatti, l'impianto di MitraClip può essere eseguito sia in caso di IM degenerativa che funzionale.

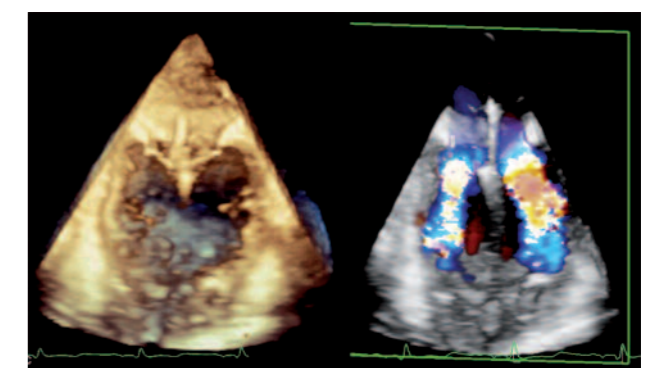


Fig. 3 - Immagine ecocardiografica transesofagea tridimensionale in seguito a successo di impianto MitraClip.

### Attualità

La tecnica percutanea è stata introdotta nel 2003<sup>14</sup>, e ad oggi sono stati eseguiti nel mondo più di 9.000

interventi. La maggioranza degli interventi sono stati eseguiti in Europa. I risultati della terapia con MitraClip sono stati raccolti in numerosi studi e registri. Lo studio EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-edge REpair of mitral regurgitation STudy) include una serie di trial<sup>15-29</sup>, compreso il primo studio randomizzato controllato in cui il trattamento percutaneo è stato confrontato con il trattamento chirurgico in pazienti selezionati (principalmente affetti da IM degenerativa). I pazienti arruolati sono stati selezionati in base a criteri di inclusione ed esclusione (Tab. 2), ma soprattutto i pazienti trattati con MitraClip possedevano peculiari caratteristiche anatomiche evidenziate all'ecocardiografia (Tab. 3). Lo studio ha concluso che a un anno dalla procedura, la chirurgia è superiore al trattamento percutaneo in termini di efficacia (misurata come libertà da ricorrenza di IM e sopravvivenza), mentre il trattamento percutaneo è associato ad un minore numero di trasfusioni<sup>16</sup>. In una analisi post-hoc, la terapia con MitraClip si è dimostrata non inferiore alla chirurgia in termini di efficacia in tre sottogruppi di pazienti: in quelli con età maggiore di 70 anni, nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e nei pazienti con IM funzionale.

Il valore dello studio randomizzato EVEREST è limitato, in quanto ha arruolato solo pazienti opera-

Studio EVEREST: Criteri di inclusione
- Candidato ad intervento di plastica o sostituzione valvolare mitralica
- Insufficienza mitralica cronica di grado medio (3+) o severo (4+) in pazienti sintomatici con frazione d'eiezione sinistra (FE) > 25% o diametro tele-sistolico del ventricolo sinistro (DTS) < 55 mm
- Insufficienza mitralica cronica di grado medio (3+) o severo (4+) in pazienti asintomatici con una delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> <li>• FE superiore a 25%, fino a 60%</li> <li>• DTS compreso tra 40 e 50 mm</li> <li>• Fibrillazione atriale di nuova insorgenza</li> <li>• Iperensione polmonare definita come pressione arteriosa polmonare sistolica superiore a 50 mmHg a riposo o superiore a 60 mmHg dopo sforzo</li> </ul>
Studio EVEREST: Criteri di esclusione
- Infarto miocardico recente
- Pregressa procedura chirurgica od interventistica nei 30 giorni precedenti
- Area valvolare mitralica inferiore a 4 cm <sup>2</sup>
- Insufficienza renale, endocardite, malattia valvolare reumatica
- Pregressa chirurgia mediastinica

Tab. 2 - Criteri di inclusione ed esclusione dello studio EVEREST II.

bili ed affetti principalmente da **IM di tipo degenerativo**. Questa popolazione non corrisponde agli

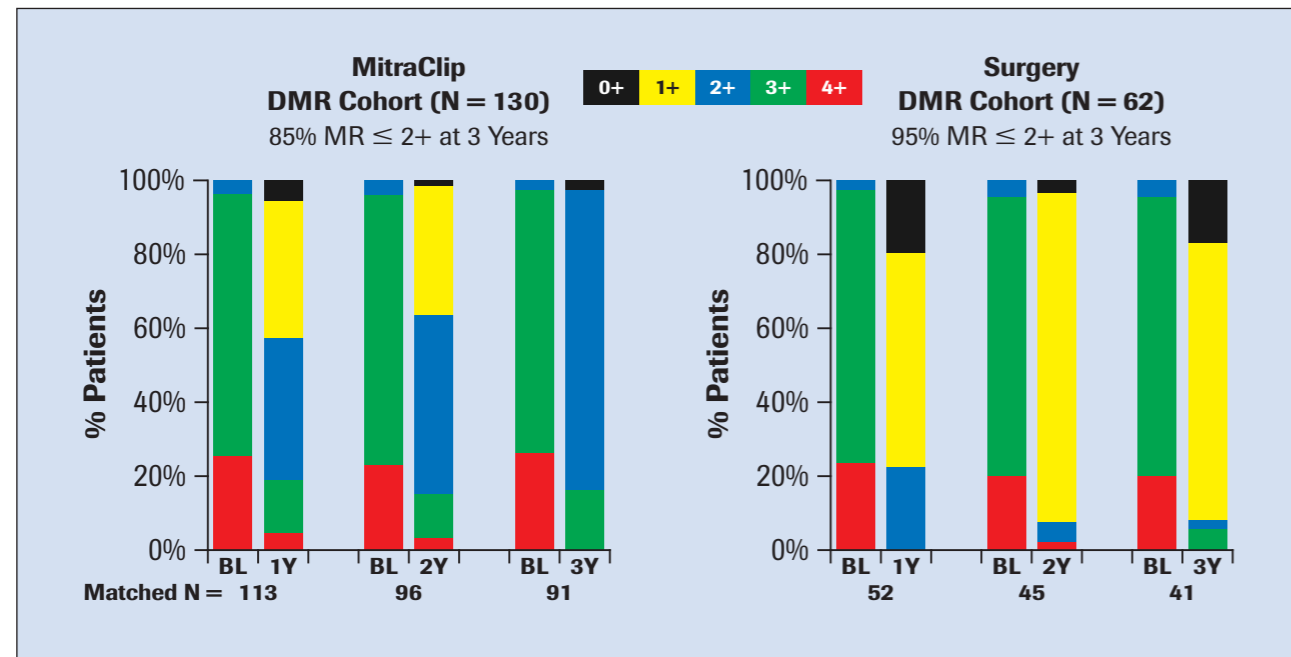


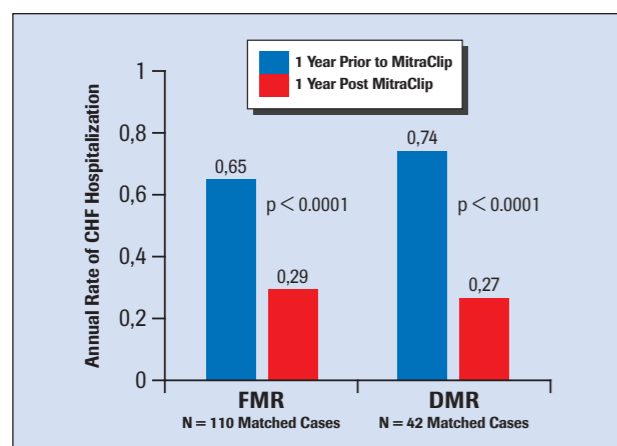
Fig. 4 - Insufficienza mitralica residua a 3 anni in seguito all'impianto di MitraClip od a correzione chirurgica nei pazienti affetti da insufficienza mitralica degenerativa (DMR = Degenerative Mitral Regurgitation). Relazione dei dati dallo studio EVEREST II. Ted Feldman, comunicazione presso il congresso dell'American College of Cardiology 2012.

Criteri anatomici EVEREST	Anatomia favorevole	Anatomia non favorevole
<p>Coaptation length <math>\geq 2</math> mm</p>		
<p>Coaptation depth &lt; 11 mm</p>		
<p>Flail Gap &lt; 10 mm</p>		
<p>Flail width &lt; 15 mm</p>		

Tab. 3 - Tabella illustrativa dei criteri anatomici valvolari di inclusione dello studio EVEREST. Sulla sinistra l'immagine schematica ed il parametro valutato, sulla destra un'immagine ecocardiografica bidimensionale di una valvola con anatomia favorevole ed una, più a destra, non favorevole o infattibile.



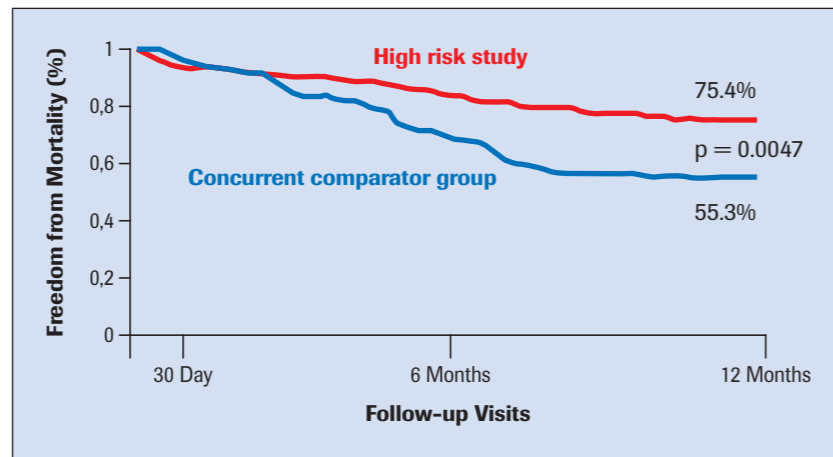
attuali candidati alla terapia percutanea nella pratica clinica, rappresentati sostanzialmente dai pazienti affetti da **IM funzionale**, anziani perlopiù inoperabili o ad elevato rischio chirurgico. Inoltre, lo studio è stato iniziato in fase molto precoce dell'esperienza tecnica percutanea e i risultati sono stati fortemente influenzati dalla curva di apprendimento. Altri i risultati della coorte chirurgica sono stati subottimali, riportando una mortalità vicina al 6%, un valore che molto si discosta dalla mortalità media del 1,2% riportata nel database STS. Pur con i limiti importanti menzionati, lo studio EVEREST rappresenta una importante pietra miliare nel campo del trattamento percutaneo dell'IM. Innanzitutto si tratta del primo studio che ha raccolto dati ed eventi sia del braccio chirurgico che percutaneo mediante un laboratorio centralizzato indipendente. In secondo luogo, sono disponibili i dati dell'impianto di MitraClip a tre anni (Fig. 4). Tali dati dimostrano che il grado di riduzione dell'insufficienza ottenuto ad un anno dalla procedura rimane stabile nel tempo (Feldman, ACC 2012, Chicago comunicazione orale). Si è reso evidente che il fallimento della procedura avviene principalmente nei primi 6 mesi dall'impianto. Dopo questo periodo sono rari i pazienti che



**Fig. 6** - Incidenza di (ri)ospedalizzazioni per scompenso cardiaco nei pazienti affetti sia da insufficienza mitralica degenerativa (DMR), sia funzionale (FMR = Functional Mitral Regurgitation) nell'anno precedente e successivo all'impianto di MitraClip. Relazione dei dati del registro al alto rischio (High surgical risk study (HRR) registry). Whitlow, comunicazione presso il congresso dell'American College of Cardiology 2012.

richiedono revisione chirurgica dopo MitraClip e con un tasso non significativamente diverso da quello ottenuto nella coorte randomizzata a trattamento chirurgico.

Questi dati sono fondamentali in quanto suggeriscono due conclusioni. La prima è che il fallimento del-



**Fig. 5** - Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza nei pazienti trattati con MitraClip rispetto al gruppo di comparazione. **Linea rossa:** pazienti con IM (MR) severa ad alto rischio per chirurgia mitralica, trattati con MitraClip. **Linea blu:** gruppo di comparazione in trattamento medico standard. Illustrazione adattata da Whitlow, et al. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 130-9<sup>29</sup>.

l'intervento percutaneo si verifica nei primi mesi dall'intervento ed è potenzialmente prevenibile con una migliore selezione dei pazienti e una migliore tecnica di impianto. La seconda che nei pazienti in cui si ottiene un buon risultato ad un anno dalla procedura, il beneficio emodinamico appare stabile nel tempo. La durabilità della MitraClip è molto dibattuta in riferimento alla precedente esperienza chirurgica con la tecnica edge-to-edge. Infatti, il mancato utilizzo di un sistema di anuloplastica è stato associato a minore durabilità della riparazione. Pur convinti della potenziale utilità di aggiungere una manovra di rimodellamento anulare all'impianto di MitraClip, i dati dell'EVEREST suggerirebbero che l'assenza di anuloplastica non si accompagna a una ridotta durabilità almeno a medio termine.

Per colmare la lacuna tra le evidenze emerse dallo studio randomizzato e quelle emergenti dalla pratica quotidiana possono essere utili le informazioni preliminari derivate dai registri post-commercializzazione raccolte nel mondo reale.

Il registro "high risk" (HRR) ha arruolato i pazienti che presentavano criteri di esclusione clinica o anatomica per il braccio MitraClip del protocollo randomizzato EVEREST. Il registro HRR ha raccolto dati

sui pazienti trattati con MitraClip e ha comparato gli outcomes con un gruppo di confronto che includeva i pazienti con controindicazioni anatomiche all'impianto. Rispetto al gruppo di controllo, la mortalità a 30 giorni dei pazienti trattati con MitraClip era simile, mentre la sopravvivenza a 1 anno di follow-up era

Baseline Demographics and Co-Morbidities			
Demographics and Co-morbidities	EVEREST II Device Patients N = 178	High Surgical Risk Cohort N = 211	ACCESS EU MitraClip Patients N = 556
Age (mean ± SD), years	67 ± 13	76 ± 10	74 ± 10
Logistic EuroSCORE, (%)			
Mean ± SD	NA	NA	23 ± 18
EuroSCORE ≥ 20%, (%)	NA	NA	45
STS Mortality Risk, (%)			
Mean ± SD	5 ± 4	12 ± 8	NA
STS Mortality Risk ≥ 12%, (%)	6	48	NA
Male Gender, (%)	64	61	64
Coronary Artery Disease, (%)	47	81	63
Previous Cardiovascular Surgery, (%)	23	58	37
Myocardial Infarction, (%)	22	49	32
Cerebro-vascular Disease, (%)	8	21	13
Previous Stroke, (%)	2	14	6
Moderate to Severe Renal Failure, (%)	3	31	42
Atrial Fibrillation, (%)	33	64	68

**Fig. 7** - Caratteristiche demografiche basali e comorbidità dei pazienti arruolati nello studio randomizzato EVEREST II, nel registro ad alto rischio HRR e nel registro europeo ACCESS.

superiore (anche se con una differenza non statisticamente significativa (Fig. 5<sup>29</sup>).

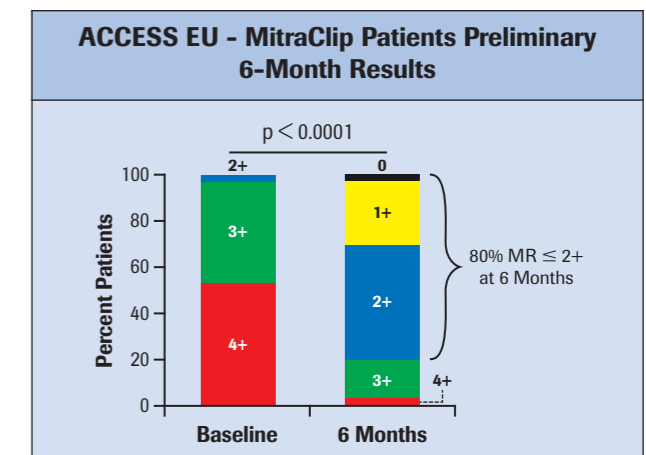
Lo studio HRR è il primo studio che ha dimostrato un beneficio prognostico in pazienti ad alto rischio nel trattamento con MitraClip. Ma soprattutto ha dimostrato un beneficio in termini di risparmio della spesa sanitaria: il gruppo di pazienti trattati con MitraClip ha beneficiato del trattamento con una riduzione delle ospedalizzazioni del 55% rispetto all'anno precedente la procedura, con un beneficio dimostrato sia nel gruppo con IM degenerativa che nel gruppo con IM funzionale (Fig. 6). Sfortunatamente, in questo registro il gruppo di confronto era inadeguato dal momento che più del 50% dei pazienti presentavano problemi di screening. Inoltre, il calcolo del rischio sarebbe stato sovrastimato tramite una assegnazione meno rigorosa ad una classe superiore<sup>30</sup>.

Il registro ACCESS-EU è uno studio post-market prospettico, osservazionale, multicentrico, che ha raccolto dati su 566 pazienti in 14 centri ad alto

volume in Europa. Lo studio ha avuto due fasi: la fase I del registro ha completato l'arruolamento nell'aprile 2011, la fase II è stata iniziata nel settembre 2011 ed è finita nel 2012. La principale differenza fra le due fasi dello studio è che nella fase II i dati ecocardiografici sono stati gestiti da un laboratorio centralizzato, mentre nella fase I gli outcomes erano raccolti dai singoli centri.

Il registro ACCESS fotografa le caratteristiche dei pazienti che attualmente sono sottoposti alla procedura: si tratta di pazienti in prevalenza anziani, con comorbidità, con elevato rischio chirurgico ed in prevalenza affetti da insufficienza mitralica di tipo funzionale (Fig. 7). L'età media dei pazienti trattati è stata di 74 ± 10 anni, con una prevalenza del genere maschile (64%). I pazienti presentavano numerose comorbidità, con un rischio chirurgico elevato (EUROSCORE logistico 23 ± 18%). L'eziologia della IM era funzionale nel 77% dei pazienti, equamente distribuita fra forme idiopatiche e post-ischemiche. La maggioranza dei pazienti era severamente sintomatica (classe NYHA III-IV nell'85% dei

casi). Una frazione di eiezione inferiore al 40% era presente nel 53% dei pazienti. In solo 2 casi su 566 non è stato possibile impiantare una clip, con un tasso di successo procedurale del 99.6%. Nel 60%



**Fig. 8** - Insufficienza mitralica residua nei pazienti trattati con MitraClip arruolati nel registro europeo ACCESS EU. Dati presentati al congresso dell'American College of Cardiology 2012.

dei casi è stata impiantata una singola clip (340 pz), nel 37% due clip (208 pz) e nel 3% (16 pz) tre o 4 clip. La procedura è durata in media  $117 \pm 69$  min. Il tempo di degenza in terapia intensiva è stato in media di  $2.5 \pm 6.5$  giorni per una durata media di ospedalizzazione di  $7.7 \pm 8.2$  gg. La mortalità a 30 gg è stata del 3.4%. Questo tasso di mortalità è notevolmente basso, particolarmente se si considera che la maggioranza dei pazienti era ad alto rischio chirurgico ed affetta da IM secondaria a quadro di scompenso cardiaco cronico. Gli eventi avversi ospedalieri riportati: stroke (4 pz, 0.7%), infarto miocardico acuto (4 pz, 0.7%), insufficienza renale (24 pz, 4.2%), insufficienza respiratoria (4 pz, 0.7%), arresto cardiaco con necessità di rianimazio-

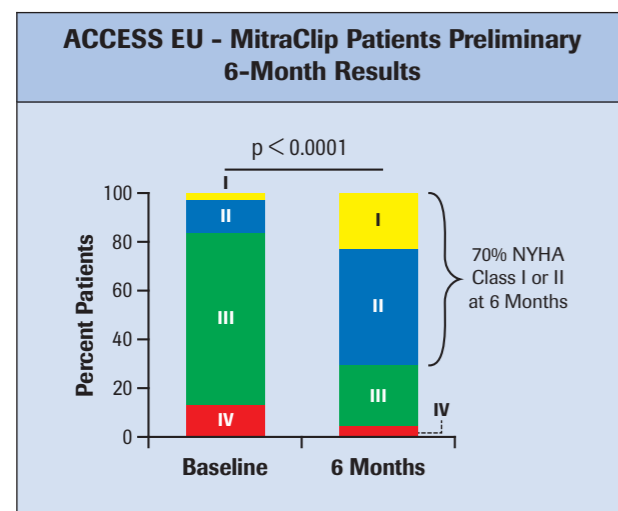


Fig. 9 - Classe funzionale nei pazienti trattati con MitraClip arruolati nel registro europeo ACCESS EU. (Maisano, comunicazione presso il congresso dell'American College of Cardiology 2012).

ne (10 pz, 1.8%), tamponamento cardiaco (6 pz, 1.1%) e sanguinamento (21 pz, 3.7%). L'80% dei pazienti è stato dimesso al domicilio, senza necessità di cure riabilitative o di assistenza domiciliare. Ad 1 anno dalla procedura non si sono verificati casi di embolizzazione della clip, mentre in 27 casi (4.8%) si è registrato un distacco parziale (Single Leaflet Attachment, SLA). In 10 di questi casi, la complicanza è stata risolta con l'impianto di una clip aggiuntiva. In 36 pazienti (6.3%) con IM residua, è stato necessario un intervento chirurgico nei 12 mesi successivi alla procedura, mentre un secondo intervento percutaneo è stato eseguito in 19 pazienti (3.4%).

A 12 mesi della procedura, la sopravvivenza è stata del 82%. Il 79% dei pazienti ha mostrato una IM di grado inferiore o uguale a 2/4+ (Fig. 8). Sebbene questo grado di riduzione sia inferiore a quanto osservato dopo riparazione chirurgica, la persistenza di una IM di grado inferiore o uguale al lieve-moderato può rappresentare un ragionevole obiettivo terapeutico in pazienti ad alto rischio chirurgico. Ovviamente non è una soluzione accettabile per una **popolazione a basso rischio, in cui l'intervento chirurgico rimane la prima scelta.**

In aggiunta alla capacità nel ridurre il rigurgito, il registro ACCESS ha dimostrato una notevole efficacia clinica: ad un anno dalla procedura, il 71% dei pazienti è in classe funzionale (NYHA) I o II (Fig. 9), la maggior parte dei pazienti ha un miglioramento della qualità di vita (riduzione media del Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire di  $-13.5 \pm 20.5$  punti, da 41 a 28) e un incremento della capacità funzionale (aumento medio di 59 120 metri al test del cammino, rispetto alle condizioni basali). In conclusione, il registro ACCESS ha dimostrato che i pazienti attualmente trattati in Europa sono diversi da quelli originariamente arruolati nello studio EVEREST: sono più anziani, con comorbilità e più frequentemente affetti da patologia funzionale. Nonostante il profilo di rischio sia superiore rispetto alla popolazione dello studio EVEREST, la procedura rimane sicura ed efficace, con risultati soddisfacenti a 6 mesi dall'impianto.

La procedura risulta riproducibile in pazienti con criteri anatomici favorevoli in accordo con i criteri ecocardiografici dello studio EVEREST (Tab. 3). Attualmente l'impianto, in assenza di questi criteri, non è associato a risultati ottimali ed è pertanto considerato non appropriato.

Nonostante i risultati attualmente disponibili del registro ACCESS-EU siano limitati ad un anno di follow-up, sappiamo dallo studio EVEREST II che i risultati emodinamici ottenuti a 6 mesi rimangono stabili nel tempo (fino a 3 anni dalla procedura), in quanto la funzione di rischio di insuccesso tende a esaurirsi entro 6 mesi dall'impianto. Certamente i dati di registro sono insufficienti a stabilire in maniera completa il ruolo clinico della procedura. Naturalmente, studi randomizzati in cui la MitraClip verrà comparata alla terapia medica standard hanno iniziato l'arruolamento nel corso del 2013 ed incrementeranno la conoscenza su questa procedura.

#### Selezione dei pazienti per MitraClip

Le recenti linee guida della Associazione Europea di Chirurgia Cardiaca e della Società Europea di Cardiologia considerano la **MitraClip come intervento terapeutico potenziale in pazienti selezionati, ad alto rischio chirurgico o inoperabili, con insufficienza mitralica severa sintomatica**<sup>7</sup>. La classe assegnata a questa indicazione è IIb (evidenza C), in quanto mancano ancora risultati di trial randomizzati adeguati a orientare le scelte terapeutiche nel mondo reale. Qualora fosse comparato con le raccomandazioni chirurgiche per la patologia mitralica degenerativa, il ruolo della MitraClip in questi pazienti sarebbe confinato ai soggetti ad alto rischio chirurgico altrimenti non operabili. Mentre nei casi di insufficienza funzionale, alla MitraClip è stata assegnata la medesima classe di raccomandazione della chirurgia. I dati di registro e di studi osservazionali hanno dimostrato che **l'impianto di MitraClip è efficace nel circa 70-80% dei pazienti sottoposti a terapia con rischi periprocedurali limitati e sicuramente inferiori alla chirurgia in pazienti anziani, con comorbilità o con severa disfunzione ventricolare sinistra.**

Il processo di selezione dei pazienti da trattare con la MitraClip dovrebbe essere affidato a centri esperti con una struttura multidisciplinare integrata (**Heart team**) che includa il cardiologo interventista, il cardiocirurgo, l'ecocardiografista, l'anestesista ed il cardiologo clinico esperto nella terapia dello scompenso. La partecipazione di chirurghi nel processo decisionale è fondamentale per contribuire alla caratterizzazione del rischio individuale e per valutare le strategie terapeutiche alternative, sia nel caso di IM degenerativa che funzionale. I centri impiantatori inoltre devono avere esperienza nel trattamento di pazienti con scompenso cardiaco ed essere collegati a reti di centri scompenso periferici per il monitoraggio della terapia medica ed il follow-up dei pazienti impiantati. L'integrazione e il coordinamento fra ospedale e territorio è fondamentale in particolar modo per il trattamento dei pazienti a più elevato rischio.

Nel **percorso decisionale** si identificano tre momenti successivi di fondamentale importanza: **l'indicazione al trattamento** dell'insufficienza mitralica, la **caratterizzazione del rischio** chirurgico e la **fattibilità della procedura transcateretere**. Tutte queste fasi sono di estrema delicatezza e richiedono esperienza specifica nel settore ed un approccio multidisciplinary

per fornire decisioni libere da bias per poter offrire alternative terapeutiche individualizzate. In particolare, **in pazienti a basso rischio chirurgico, l'intervento chirurgico riparativo è dimostrato essere associato a impatto prognostico favorevole (nella patologia degenerativa) e rimane il trattamento di scelta nella maggioranza dei pazienti.**

Nell'attesa di ulteriori dati che arricchiscano le evidenze, ed in considerazione della attuale limitata esperienza che potrebbe sottostimare gli eventuali aspetti negativi, **la corrente indicazione al trattamento con MitraClip dovrebbe essere riservata ai pazienti affetti da insufficienza mitralica, sintomatici e non responsivi alla sola terapia medica, considerati ad alto rischio chirurgico od inoperabili** da chirurghi esperti in gesti riparativi che operino in istituti con un alto volume di casi di plastica mitralica. Queste indicazioni sono in accordo con quelle recentemente sottolineate dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia<sup>7,31</sup>.

In pazienti selezionati, il trattamento con MitraClip ha dimostrato di apportare un miglioramento della qualità di vita, un certo grado di rimodellamento inverso, un incremento della capacità funzionale ed una riduzione delle ospedalizzazioni. Pertanto il trattamento con MitraClip merita una posizione di rilievo nel settore della terapia non farmacologica dello scompenso cardiaco e della malattia valvolare mitralica.

#### Prospettive

L'ostacolo alla diffusione delle procedure percutanee per la riparazione mitralica è dovuta alla attuale unica presenza del dispositivo MitraClip. Come discusso in precedenza la tecnica di Alfieri ha dimostrato buoni risultati a breve e lungo termine con una emodinamica preservata<sup>13</sup>, costituendo il razionale per lo sviluppo della MitraClip. Dal momento che l'associazione di plastica mitralica ed annuloplastica ha dimostrato risultati di durabilità superiore, la riparazione chirurgica è completata con l'impianto di un anello<sup>32-34</sup>. Infatti, nella nostra esperienza la libertà da reintervento è stata del  $92\% \pm 3.4\%$  nei pazienti che hanno ricevuto un annuloplastica e del  $70\% \pm 15\%$  ( $p = 0.02$ ) nei pazienti che non l'hanno ricevuta<sup>13</sup>. In un sottogruppo di pazienti, in cui l'annuloplastica è stata intenzionalmente omessa



(a causa di una funzione anulare preservata o per l'assenza di dilatazione) i risultati a medio termine sono stati incoraggianti (1 re-intervento su 42 pazienti a 2.9 anni)<sup>10</sup>. Nonostante i pazienti con una funzione anulare preservata siano una minoranza, questo apre la prospettiva per una plastica mitralica percutanea mediante edge-to-edge in assenza di anello.

In particolare, l'assenza di un dispositivo affidabile per l'annuloplastica percutanea rappresenta una ulteriore limitazione alla possibilità di trattare la totalità di pazienti con insufficienza mitralica. La presenza di un anello, oltre a ridurre l'insufficienza mitralica, diminuisce lo stress presente sui leaflet mitralici ed è associata a risultati migliori<sup>10, 32, 33, 35, 36</sup>. Nell'insufficienza mitralica su base funzionale, un anello sottodimensionato ha dimostrato di per sé di ridurre l'insufficienza aumentando la superficie di coaptazione valvolare. In questi pazienti, l'associazione della tecnica edge-to-edge ha dimostrato aumentare l'efficacia nel tempo<sup>37</sup>. Tale concetto è il razionale dell'utilizzo della MitraClip nei pazienti con insufficienza funzionale, nonostante, nella nostra esperienza, il doppio orifizio in assenza di annuloplastica non sia associato a risultati soddisfacenti. Per tutte queste ragioni, lo sviluppo di un sistema di annuloplastica percutaneo aprirebbe la strada al trattamento di tutti i pazienti affetti da IM (da un punto di vista strettamente anatomico). Molti sistemi sono

in corso di valutazione. Esistono strumenti in grado di ridurre la distanza setto laterale dell'anello ("cinching") (Fig. 10). D'altra parte ne esistono altri in grado di ridurre la dimensione dell'anulus posteriore

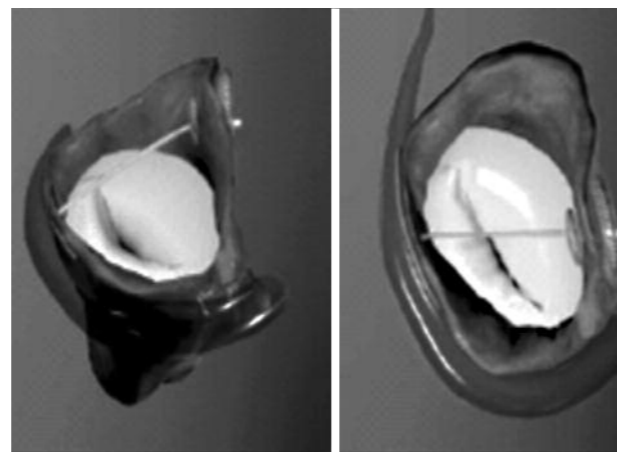


Fig. 10 - Modello di strumento per il "cinching" (Ample PS3<sup>®</sup>) ossia la riduzione della dimensione setto-laterale dell'anello mitralico.

agendo internamente al seno coronarico. Sia gli strumenti di "cinching" che di sinoplastica non hanno dimostrato essere efficaci.

Riguardo agli strumenti di sinoplastica ne esistono tre (Fig. 11): il MONARCH, il Carillon ed il PTMA. I dati pubblicati ad 1 anno sul MONARCH (Ed-



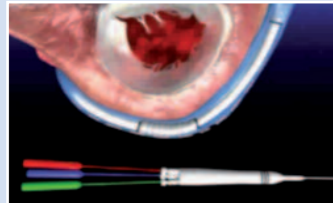
	<b>MONARC</b> (Edwards Lifesciences LLC)	<b>Two-anchor design with chronic reshaping (6 weeks) by a foreshortening bridge</b>	<b>EVOLUTION trial</b>
	<b>CARILLON</b> (Cardiac Dimensions Inc)	<b>Acute reshaping device acting in P2P3, repositionable, retrievable</b>	<b>TITAN trial</b>
	<b>PTMA</b> (Viacor Inc)	<b>Tri-lumen catheter, reshaping, possibility of multiple long term adjustment</b>	<b>PTOLEMY</b>

Fig. 11 - Immagine riassuntiva dei tre dispositivi per sinoplastica presenti sul mercato e relativi trial.

wards Lifesciences, Irvine, California) nell'EVOLUTION Phase I Study (Clinical Evaluation of the Edwards Lifesciences Percutaneous Mitral Annuloplasty System for the treatment of mitral regurgitation using the sinoplasty MONARC System)<sup>38</sup>, sul Carillon Mitral Contour System (Cardiac Dimension Inc., Kirkland, WA, USA) nel TITAN trial (Transcatheter Implantation of Carillon Mitral Annuloplasty Device)<sup>39</sup> e sul PTMA (Viacor, Inc, Wilmington, MA) nel PTOLEMY-2 trial (Percutaneous Transvenous Mitral Annuloplasty)<sup>40</sup> hanno dimostrato un certo grado di diminuzione dell'insufficienza mitralica, ma non significativo, con un rapporto rischio/beneficio subottimale. Infatti, il limite dei sistemi di sinoplastica deriva dal concetto che il seno coronarico è distante dall'annulus mitralico (come sappiamo da studi TC dedicati)<sup>41</sup> e nella maggioranza dei casi, l'arteria circonflessa lo attraversa, spiegando l'elevata incidenza di infarto periprocedurale riscontrata negli studi precedenti. Un ulteriore rischio rimane il decubito dello strumento e la successiva "atrializzazione".

A causa di questi risultati, altri dispositivi sono in via di sviluppo. Sono raggruppati in due famiglie: sistemi di annuloplastica diretta e sistemi di rimodellamento con radiofrequenza/ultrasuoni. I primi tentano di mimare il gesto chirurgico tradizionale, i secondi, attraverso l'erogazione di energia, restringono l'anello mediante la formazione di una lesione. Differenti compagnie lavorano ai sistemi di annuloplastica diretta. Il dispositivo Cardioband (Valtech Cardio Ltd.) (Fig. 12) è il più simile alla procedura chirurgica standard. In seguito ad una puntura tran-settale, una banda protesica in Dacron è ancorata all'anello nativo mediante svariati pig-tail. Al termine è possibile diminuirne la dimensione. Questo strumento è stato già utilizzato in uno studio cli-

nico per via chirurgica trans-atriale dimostrando risultati sovrapponibili agli anelli tradizionali (dati presentati all'EACTS 2012). Attualmente è in corso lo studio per via totalmente percutanea, 6 pazienti sono già stati impiantati (Maisano, comunicazione personale).

Naturalmente, in tutte queste procedure, il rischio di ledere strutture anatomiche importanti, come la coronaria circonflessa, è elevato. Pertanto una accurata guida dell'imaging mediante ecocardiografia transesofagea 3D è obbligatoria.

Una altra arma a disposizione è costituita dalla possibilità di impianto di neo-corde tendinee (Neochord DS1000 System) per via trans-apicale, permettendo di trattare pazienti affetti da IM degenerativa con prolasso multiscalpo.

Infine, per completare l'armamentario terapeutico percutaneo sarà presto possibile la sostituzione valvolare transcateretere, espandendo l'indicazione ai pazienti con malattia reumatica o a quelli con anatomia non idonea a riparazione. Esistono ancora diversi ostacoli allo sviluppo di un dispositivo affidabile. Rispetto alla valvola aortica, l'anatomia della valvola mitrale è più complessa ed è lontano da una geometria cilindrica. La maggiore dimensione dell'anulus mitralico impedisce l'uso di una tecnologia con stent convenzionale. L'ancoraggio della protesi rappresenta una ulteriore sfida, poiché non può essere applicata una eccessiva forza radiale e poiché un vero e proprio annulus non esiste, né è solitamente calcifico, come per la valvola aortica. L'anatomia della valvola mitrale è totalmente asimmetrica, esiste infatti il rischio di interferire con il tratto di efflusso ventricolare. Infine, la presenza di leak perivalvolari, tollerati nella posizione aortica, non saranno accettabili in posizione mitralica, in quanto saranno emodinamicamente significativi e potrebbero causare grave emolisi.

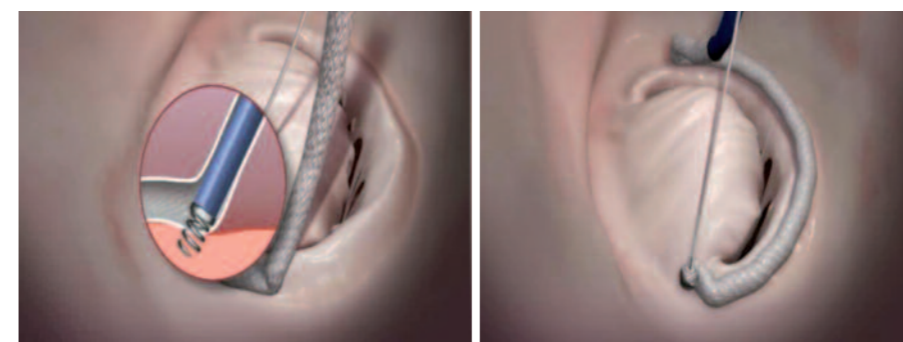


Fig. 12 - A sinistra: posizionamento percutaneo del sistema di annuloplastica Cardioband mediante l'inserimento di pig-tail sotto guida ecografica. A destra: risultato finale. Courtesy of Valtech Cardio Ltd.

Attualmente, un'altra opzione possibile consiste nel posizionamento di una valvola transcateretere in un anello od in una protesi precedentemente impiantati. Pochi casi sono presenti in letteratura. Nel Nostro Istituto, da Gennaio 2010 a Febbraio 2012, 17 pazienti ad alto rischio sono stati sottoposti ad impianto percutaneo di una protesi Edwards

SAPIEN XT (via transvenosa transettale (n = 8), o approccio transapicale (n = 9)) in seguito a fallimento di precedente impianto di anello mitralico protesico<sup>42</sup>. Il tasso di successo procedurale è stato 88% (15/17). Si è registrato un solo caso di conversione a chirurgia. Il grado di insufficienza mitralica è stato ridotto a zero o lieve in tutti i pazienti tranne 2; il gradiente medio finale è stato di  $7 \pm 3$  mmHg. La sopravvivenza a 30 giorni è stata 82% (14/17 pazienti). Al momento dell'ultimo follow-up ( $13 \pm 5$  mesi), il tasso di sopravvivenza è stato del 71% (12/17). Questi risultati preliminari suggeriscono che l'impianto di valvola in un anello protesico è fattibile con un basso rischio procedurale e può fornire un miglioramento clinico ed emodinamico a breve termine in pazienti selezionati ad alto rischio. Nel frattempo, la riparazione percutanea della valvola mitrale si evolverà diventando potenzialmente una vera e propria alternativa alla chirurgia. Per tutte queste ragioni, l'impianto di valvola transcateriale richiederà un tempo maggiore per essere disponibile nel mondo reale e fornire risultati affidabili.

## Conclusioni

Nella realtà l'unico strumento percutaneo attualmente a nostra disposizione è il dispositivo Mitra-

Clip. Il suo ruolo all'interno dell'armamentario medico per la correzione del vizio mitralico è molto promettente sia per i pazienti con IM degenerativa, che funzionale.

Lo studio randomizzato EVEREST II ha dimostrato la sicurezza di tale strumento, i successivi registri (pazienti ad alto rischio HRR, ed europeo ACCESS-EU) hanno dimostrato buoni risultati riguardo l'efficacia nel ridurre la insufficienza mitralica e nel migliorare la qualità di vita nei pazienti a rischio chirurgico elevato, affetti da insufficienza mitralica funzionale. I criteri anatomici (estrpolati dallo studio EVEREST) assicurano risultati riproducibili e soddisfacenti.

L'assenza di un dispositivo affidabile per l'annuloplastica percutanea rappresenta una effettiva limitazione alla possibilità di trattare la totalità di pazienti con insufficienza mitralica.

Inoltre, molti gruppi sono al lavoro per lo sviluppo di sistemi per la sostituzione della valvola mitralica.

Nel frattempo, la via dell'impianto di una valvola in una protesi od un anello precedentemente impiantato costituiscono una alternativa con risultati soddisfacenti.

Attualmente la selezione del paziente, effettuata da un "heart team" dedicato, costituisce il momento cruciale dell'iter diagnostico-terapeutico.

the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e1-148.

## Bibliografia

- Mirabel M, lung 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: 1358-1365.
- Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation* 2005; 111: 295-301.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005-11.
- Ling LH, EnriquezSarano M, Seward JB, et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *New Engl J Med* 1996; 335: 1417-1423.
- Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ 3<sup>rd</sup> et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation* 2002; 106: 1355-61.
- Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001; 103: 1759-64.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of

- Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 674-81.
- Maisano F, Caldarola A, Blasio A, et al. Midterm results of edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2003; 126: 1987-1997.
- Maisano F, Schreuder JJ, Oppizzi M, et al. The double-orifice technique as a standardized approach to treat mitral regurgitation due to severe myxomatous disease: surgical technique. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 201-5.
- Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, et al. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13: 240-5; discussion 245-6.
- Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 674-81.
- Condado JA, Acquatella H, Rodriguez L, et al. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: 2-year follow-up in the first human case. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67: 323-5.

- Argenziano M, Skipper E, Heimansohn D, et al. Surgical revision after percutaneous mitral repair with the MitraClip device. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 72-80; discussion p 80.
- Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011; 364: 1395-406.
- Feldman T, Kar S, Rinaldi M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 686-94.
- Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2134-40.
- George JC, Varghese V, Dargas G, Feldman TE. Percutaneous mitral valve repair: lessons from the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) and beyond. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 825-7.
- Glower D, Ailawadi G, Argenziano M, et al. EVEREST II randomized clinical trial: predictors of mitral valve replacement in de novo surgery or after the MitraClip procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: S60-3.
- Goldberg SL, Feldman T. Percutaneous mitral valve interventions: overview of new approaches. *Curr Cardiol Rep* 2010; 12: 404-12.
- Herrmann HC, Gertz ZM, Silvestry FE, et al. Effects of atrial fibrillation on treatment of mitral regurgitation in the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1312-9.
- Herrmann HC, Kar S, Siegel R, et al. Effect of percutaneous mitral repair with the MitraClip device on mitral valve area and gradient. *EuroIntervention* 2009; 4: 437-42.
- Herrmann HC, Rohatgi S, Wasserman HS, et al. Mitral valve hemodynamic effects of percutaneous edge-to-edge repair with the MitraClip device for mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 821-8.
- Ladich E, Michaels MB, Jones RM, et al. Pathological healing response of explanted MitraClip devices. *Circulation* 2011; 123: 1418-27.
- Mauri L, Garg P, Massaro JM, et al. The EVEREST II Trial: design and rationale for a randomized study of the Evalve mitraclip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation. *Am Heart J* 2010; 160: 23-9.
- Siegel RJ, Biner S, Rafique AM, et al. The acute hemodynamic effects of MitraClip therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1658-65.
- Silvestry FE, Rodriguez LL, Herrmann HC, et al. Echocardiographic guidance and assessment of percutaneous repair for mitral regurgitation with the Evalve MitraClip: lessons learned from EVEREST I. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 1131-40.
- Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 130-9.
- Turi ZG, Rosenbloom M. An option for the high-comorbidity patient with mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 140-2.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 803-69.
- Gillinov AM, Cosgrove DM, Blackstone EH, et al. Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 734-43.
- Ciarka A, Braun J, Delgado V, et al. Predictors of Mitral Regurgitation Recurrence in Patients With Heart Failure Undergoing Mitral Valve Annuloplasty. *Am J Cardiol* 2010; 106: 395-401.
- Bothe W, Kvitting JP, Swanson JC, et al. How do annuloplasty rings affect mitral leaflet dynamic motion? *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38: 340-9.
- Bothe W, Kvitting JPE, Swanson JC, et al. How do annuloplasty rings affect mitral leaflet dynamic motion? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2010; 38: 340-9.
- Timek TA, Nielsen SL, Lai DT, et al. Edge-to-edge mitral valve repair without ring annuloplasty for acute ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2003; 108: 122-127.
- De Bonis M, Lapenna E, La Canna G, et al. Mitral valve repair for functional mitral regurgitation in end-stage dilated cardiomyopathy - Role of the "edge-to-edge" technique. *Circulation* 2005; 112: I402-I408.
- Harnek J, Webb JG, Kuck KH, et al. Transcatheter implantation of the MONARC coronary sinus device for mitral regurgitation: 1-year results from the EVOLUTION phase I study (Clinical Evaluation of the Edwards Lifesciences Percutaneous Mitral Annuloplasty System for the Treatment of Mitral Regurgitation). *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 115-22.
- Siminiak T, Wu JC, Haude M, et al. Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: results of the TITAN Trial. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 931-8.
- Machaalany J, Bilodeau L, Hoffmann R, et al. Treatment of functional mitral valve regurgitation with the permanent percutaneous transvenous mitral annuloplasty system: Results of the multicenter international Percutaneous Transvenous Mitral Annuloplasty System to Reduce Mitral Valve Regurgitation in Patients with Heart Failure trial. *Am Heart J* 2013; 165: 761-9.
- Maselli D, Guarracino F, Chiamomti F, et al. Percutaneous mitral annuloplasty: An anatomic study of human coronary sinus and its relation with mitral valve annulus and coronary arteries. *Circulation* 2006; 114: 377-380.
- Descoutures F, Himbert D, Maisano F, et al. Transcatheter valve-in-ring implantation after failure of surgical mitral repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013.