

IL TRATTAMENTO PERCUTANEO DELL'INSUFFICIENZA MITRALICA: I RISULTATI PROMETTENTI DELLO STUDIO EVEREST

C. Tamburino, M. Barbanti, G. P. Ussia

**Divisione Clinicizzata di Cardiologia, Ospedale Ferrarotto,
Università degli Studi di Catania.**

A causa della maggiore aspettativa di vita, l'insufficienza mitralica (IM) è attualmente il vizio valvolare più frequente dopo la stenosi aortica in Europa¹. L'età spesso avanzata dei pazienti affetti da valvulopatia e lo sviluppo di tecniche interventistiche percutanee e di approcci chirurgici più conservativi rendono complesso l'iter decisionale, sia per quanto concerne il giusto timing per l'intervento, sia per quanto riguarda la scelta della strategia terapeutica più idonea. Va inoltre considerato che ad oggi non esistono studi clinici randomizzati condotti su una popolazione così complessa e che tengano conto delle recenti possibilità terapeutiche. Pertanto, la decisione di intervenire in un paziente affetto da valvulopatia si basa sull'analisi del rapporto rischio-beneficio individuale, in considerazione del fatto che il miglioramento della prognosi paragonato alla storia naturale della patologia superi il rischio di intervento e le possibili complicanze tardive ad esso legate.

Gli elementi che devono essere considerati nell'analisi rischio-beneficio sono molteplici e riconducibili alle:

- caratteristiche fisiopatologiche e prognostiche della specifica valvulopatia;
- caratteristiche cliniche del paziente, concernenti soprattutto le comorbidità.

L'uso di un approccio "evidence-based" per il trattamento delle cardiopatie valvolari è stato ostacolato dalla mancanza di dati rigorosi sui predittori dell'"outcome" clinico. Individuare il corretto timing di intervento chirurgico nei pazienti con insufficienza mitralica è controverso per due ragioni: le diverse cause di disfunzione della valvola e la mancanza di una precisa stima della severità della malattia. Il trattamento dell'IM severa è raccomandato, secondo le attuali linee guida europee, nei pazienti sintomatici anche in assenza di segni di disfunzione del ventricolo sinistro e nei pazienti asintomatici con disfunzione ventricolare sinistra, fibrillazione atriale o ipertensione polmonare². Allo stato attuale, il trattamento "gold-standard" è rappresentato dalla riparazione o dalla sostituzione chirurgica².

Sulla base dei risultati raccolti dall'Euro Heart Survey³, per far fronte al sempre più rappresentato gruppo di pazienti che vengono rifiutati dalla cardiocirurgia a causa dell'elevato rischio operatorio, negli ultimi anni la ricerca si è spostata verso lo sviluppo di tecniche percutanee per il trattamento dell'IM, permettendo di ottenere un ripristino della funzione valvolare in modo minimamente invasivo, senza la necessità di incisione chirurgica e senza l'utilizzo di circolazione extracorporea, a torace chiuso e a cuore battente⁴⁻⁸. I concetti di anuloplastica o riparazione dei lembi valvolari, fino a poco tempo addietro di stretta pertinenza chirurgica, sono stati adattati per lo sviluppo di approcci percutanei. Questi si pongono l'obiettivo di imitare le procedure chirurgiche, pur riducendo al minimo la loro invasività (sternotomia, circolazione extracorporea)⁶⁻⁸.

Gli approcci transcateretere per la riparazione della valvola mitralica sono diversi. Tuttavia, ad oggi soltanto il sistema MitraClip (Abbott) che riproduce la tecnica edge-to-edge, ideata nei primi anni '90 da Alfieri, trova un'applicazione clinica e gode del marchio CE. Questa tecnica consiste nel suturare una porzione del lembo anteriore mitralico con la corrispondente porzione del lembo posteriore, creando un punto di coaptazione persistente dei due lembi e producendo un'apertura a doppio orifizio⁶⁻⁸.

Le indicazioni al trattamento e la scelta del trattamento più idoneo, tra la chirurgia riparativa, sostitutiva o la possibilità di approccio percutaneo con MitraClip, dipendono da un'attenta valutazione del paziente e dalla stratificazione del rischio legato a ciascun tipo di intervento.

In tal senso, la creazione di un'équipe multidisciplinare composta da cardiologo, cardiocirurgo ed anestesista che collaborino tra loro, risulta fondamentale nella corretta selezione dei pazienti candidati all'approccio percutaneo.

Questa viene realizzata attraverso quattro step:

- conferma della severità del rigurgito mitralico;
- valutazione della sintomatologia;
- analisi del rischio chirurgico, dell'aspettativa di vita e della qualità di vita;
- valutazione della fattibilità della procedura e di eventuali controindicazioni al trattamento percutaneo.

Il sistema MitraClip® (figura 1) consiste in un dispositivo disegnato per realizzare una tecnica edge-to-edge a cuore battente su una valvola mitrale insufficiente. Il sistema Mitra-Clip utilizza un catetere di rilascio ad orientamento triassiale ed una clip impiantabile.

Il catetere di rilascio (figura 2) è formato da una parte prossimale di 24-French e distale di 22-French e la clip è agganciata alla sua estremità distale. Il sistema utilizza due rotelle che permettono il suo orientamento medio-laterale e antero-posteriore. La clip (figura 3), composta di una lega di cromo/cobalto, è formata da due braccia coperte con un rivestimento in poliestere, ed è preassemblata alla punta del catetere di rilascio. Nella parte interna ci sono due "grippers" adiacenti a ciascun braccio che hanno il compito di intrappolare i lembi mitralici durante l'impianto. La clip ha un meccanismo di bloccaggio per mantenere la chiusura. L'apertura, la chiusura, il bloccaggio ed il rilascio della clip sono tutti controllati da diverse leve poste sulla porzione distale del catetere di rilascio che è posizionato su un supporto esterno di metallo sterilizzato posto su un piccolo tavolino che si trova sopra la gamba del paziente.

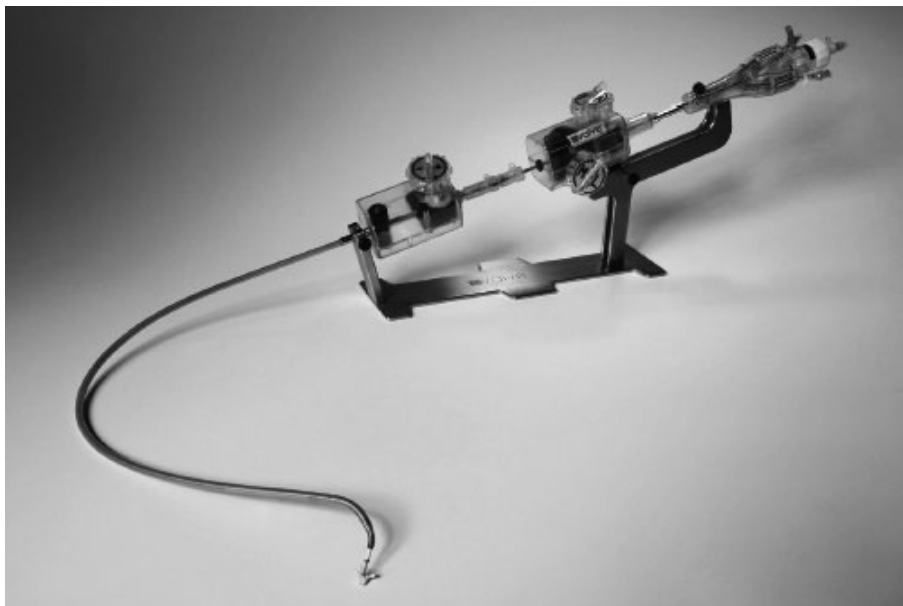


Fig. 1. Sistema MitraClip.



Fig. 2. Porzione distale e prossimale del sistema di rilascio MitraClip.

La procedura viene eseguita in sala di emodinamica in anestesia totale e sotto guida ecocardiografica transesofagea e fluoroscopica.

L'esecuzione dell'ecocardiografia transesofagea (ETE) durante la procedura permette di guidare l'operatore, ottenere informazioni sulle caratteristiche morfo-funzionali della valvola mitrale, valutare l'entità del rigurgito e la funzione bi-ventricolare oltre che valutare il risultato immediato ed escludere le eventuali complicanze. Durante la procedura vengono utilizzate prevalentemente 4 proiezioni, per l'appunto definite "proiezioni chiave":



Fig. 3. Clip.

- proiezione media esofagea ($\sim 0-90^\circ$) per lo studio del setto interatriale (SIA) e quindi per seguire i cateteri durante il “trans-settale” e i movimenti in AS.
- Proiezione intercommissurale “2 camere” ($\sim 60^\circ$) in cui si visualizzano la commissura antero-laterale e postero-mediale e parte degli scallop della valvola mitrale (P3-A2-P1). Tale proiezione permette l’orientamento del sistema in senso medio-laterale (ML) (figura 4a).
- Proiezione media esofagea asse lungo ($\sim 120-150^\circ$), definita anche proiezione per il tratto di efflusso ventricolare sinistro (LVOT). In questa proiezione si visualizzano gli scallop P2-A2 oltre che il bulbo aortico e parte dell’aorta ascendente. Serve quindi per l’orientamento del sistema in senso antero-posteriore (AP) (figura 4b).
- Proiezione transgastrica asse corto ($\sim 0-30^\circ$): permette di visualizzare la VM in asse corto. Questa proiezione è fondamentale per l’orientamento della clip perpendicolare alla linea di coaptazione (figura 4c).

La procedura può essere pertanto schematizzata in 5 steps fondamentali:

1. esecuzione del trans-settale,
2. orientamento assiale del sistema,
3. grasping (afferrare) dei lembi,
4. valutazione del grasping,
5. rilascio della clip.

Procedura d’impianto MitraClip

1° Step: Esecuzione del trans-settale. L’esecuzione della puntura trans-settale risulta per questa procedura un momento fondamentale, il sito di puntura è “preciso”, non può essere affidato alla sola guida fluoroscopica e/o alla sensazione tattile, come per esempio nella valvuloplastica percutanea mitralica. È richiesta una puntura del setto in posizione posteriore e superiore a circa 4 cm al di sopra del piano anulare mitralico (figura 5, step 1). Tale distanza risulta inoltre fondamentale nelle malattie degenerative dove il lembo è prolassante.

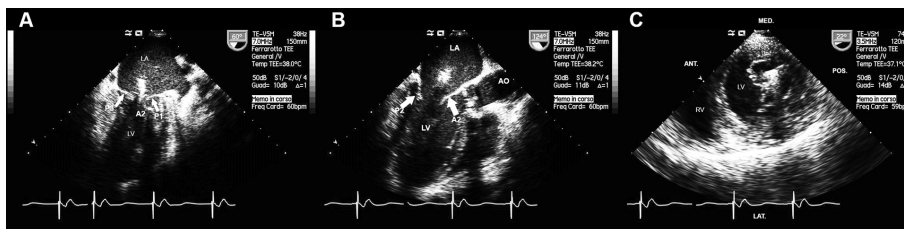


Fig. 4. Proiezioni ecocardiografiche transesofagee utilizzate durante la procedura di impianto MitraClip.

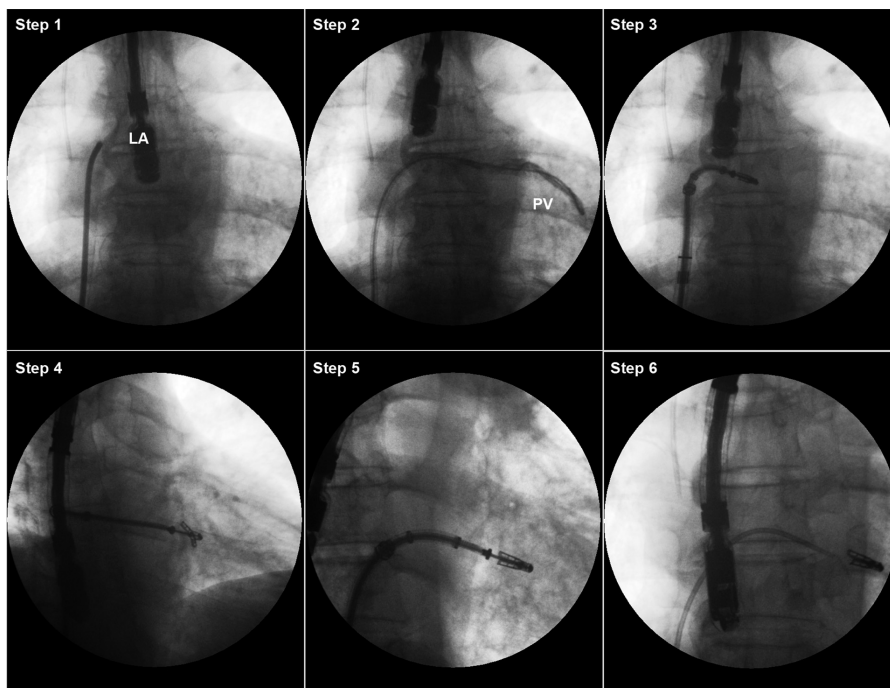


Fig. 5. Fasi della procedura d'impianto MitraClip.

Pertanto si visualizza il catetere in tutte le proiezioni ricercando con particolare attenzione il punto dove il catetere si incunea nel setto noto come “effetto tenda” e seguire quindi l’ago fino a quando non attraversa il setto e viene fatto passare in atrio sinistro (ASn). Per ulteriore conferma può essere iniettata una piccola quantità di soluzione salina: lo scopo è di confermare il posizionamento. Dopo il trans-settale l’ETE guida il passaggio dei cateteri in ASn ed il posizionamento del catetere guida in vena polmonare.

Un anello radiopaco ed eco-brillante identifica la punta del catetere guida. La clip viene quindi fatta avanzare attraverso questo catetere. La punta della clip deve essere ricercata in proiezione asse-corto “alta” per evitare il contatto con le pareti laterale e posteriore dell’ASn.

2° Step: Orientamento assiale del sistema. Una volta eseguito il trans-settale il secondo step prevede l'allineamento assiale della clip in senso ortogonale al piano dell'anulus della valvola mitrale e parallelo alla direzione del flusso anterogrado. È essenziale che la traiettoria del sistema sia attentamente seguita con l'ETE per il corretto passaggio in ventricolo sinistro e quindi per il corretto posizionamento della clip (figura 4). La clip viene orientata con piccoli movimenti. Le due proiezioni utili sono quelle precedentemente descritte:

- proiezione asse lungo LVOT, che permette di orientare la clip in senso antero-posteriore (figura 4a);
- proiezione intercommissurale, che permette di orientare la clip in senso mediale-laterale (figura 4b).

L'ETE permette di seguire minuziosamente la discesa della clip in VSn attraverso la VM. L'allineamento della clip perpendicolare alla linea di coaptazione viene eseguito in proiezione transgastrica asse-corto (figura 4c). Tale proiezione viene anche utilizzata per ulteriori movimenti sia in senso antero-posteriore che latero-mediale.

3° Step: Grasping dei lembi. Dopo che il dispositivo è stato orientato in modo soddisfacente, si esegue l'ancoraggio di entrambi i lembi (figura 5), generalmente in proiezione LVOT asse-lungo (120°), per poter meglio visualizzare i due lembi. Particolare attenzione viene posta all'adeguatezza dell'inserimento dei lembi all'interno della clip, per evitare fenomeni di embolia o distacco del device. Se il grasping è insoddisfacente la clip può venire rilasciata e riposizionata. Il ruolo dell'ETE è non solo guidare l'ancoraggio ma anche controllare il grasping nelle diverse proiezioni (figura 5).

4° Step: Valutazione dopo il grasping. Dopo il controllo dell'ancoraggio di entrambi i lembi è necessaria (con l'ausilio del color-Doppler) la valutazione dell'IM residua e del gradiente diastolico transmitralico prima di rilasciare definitivamente la clip. Il conseguimento del doppio orifizio viene verificato in entrambe le proiezioni: intercommissurale e asse-corto. Se il risultato non è soddisfacente, i lembi vengono rilasciati e la clip viene riposizionata (figura 6). Un adeguato grasping di entrambi i lembi mitralici non assicura un'accettabile riduzione del grado di IM. Questo può essere dovuto ad un posizionamento subottimale della clip in relazione all'origine del jet, la cattura delle corde o dell'orlo dei lembi da parte dei bracci della clip e necessita il posizionamento di una seconda clip (figura 7). Perciò, un'attenta valutazione dell'IM residua viene effettuata prima del rilascio della clip. Con la clip in loco, il jet di rigurgito può diventare altamente eccentrico.

5° step: Rilascio della clip. Dopo un'adeguata riduzione del grado di rigurgito, la clip viene rilasciata e quindi ritirato il sistema e il catetere guida.

Complicanze

Potenziali complicanze acute di questa procedura sono 9:

- *complicanze del sito di accesso*, prevalentemente legate all'utilizzo di introductorii di grosse dimensioni (24 Fr);
- *complicanze legate alla puntura trans-settale*, (versamento pericardico/tamponamento cardiaco). La puntura deve essere eseguita in regione postero-superiore del setto interatriale, come già descritto precedentemente; pertanto, in quelle situazioni in cui sussiste un'anatomia distorta (atrio destro dilatato,

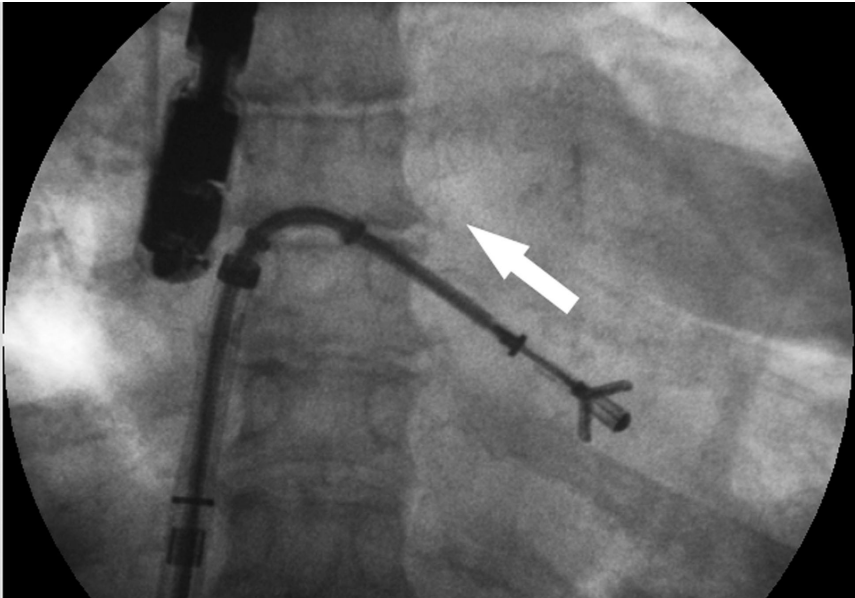


Fig. 6. La clip con le braccia invertite viene ritirata dal ventricolo sinistro in atrio sinistro.

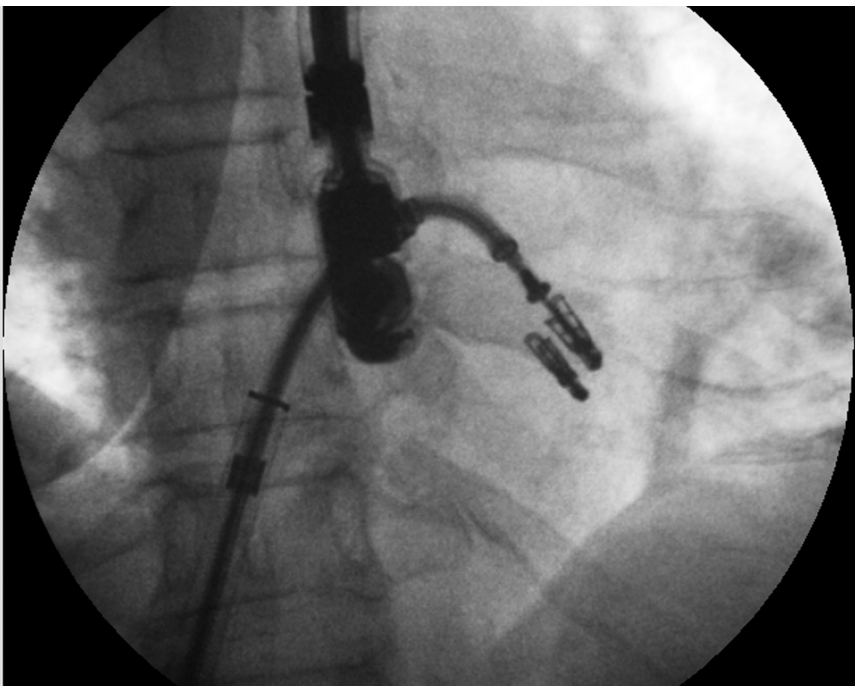


Fig. 7. Impianto di due MitraClip nel medesimo paziente.

- cifoscoliosi, setto interatriale ispessito o aneurismatico) esiste un rischio maggiore legato alla puntura trans-settale;
- *eventi cerebro-vascolari (ictus o TIA)*, in seguito a fenomeni di tromboembolismo o embolia gassosa durante il passaggio dei cateteri in atrio sinistro, dopo la puntura trans-settale;
 - *trauma alla valvola mitralica*, con rischio di danneggiamento dei lembi e delle corde tendinee, durante il passaggio del delivery catheter in ventricolo sinistro e durante le manovre di allineamento e grasping del device;
 - *distacco della clip*, parziale o totale con embolizzazione della stessa;
 - *peggioramento dell'insufficienza mitralica*, a causa del non corretto posizionamento del device o per danneggiamento delle componenti valvolari (lembi/corde tendinee).

II Trial EVEREST

Dati inerenti la sicurezza e la durata dell'impianto di MitraClip sono stati riportati dal trial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-edge Repair Study)⁸. Sono stati trattati un totale di 107 pazienti. In questa coorte, il 62% era più anziano di 65 anni di età, il 62% erano uomini e la frazione di eiezione media era del 60%. L'eziologia funzionale era presente nel 21% dei pazienti. Il successo procedurale acuto è stato ottenuto nel 74% dei soggetti ed il 64% dei pazienti è stato dimesso con una insufficienza mitralica $\leq 1+$. In dieci (9%) hanno sviluppato un evento avverso maggiore, includendo un decesso non procedurale. Le analisi di Kaplan-Meier hanno mostrato una sopravvivenza del 95.9%, 94.0% e 90.1% e una percentuale libera da chirurgia dell'88.5%, 83.2% e 76.3%, a 1, 2 e 3 anni, rispettivamente. L'endpoint composito di efficacia (libertà da insufficienza mitralica $>2+$, libertà da chirurgia cardiaca per disfunzione valvolare e libertà da morte) è stato raggiunto nel 66% ad 1 anno, nel 65% a 2 anni e nel 63% a tre anni. I 23 pazienti con insufficienza mitralica funzionale hanno riportato simili risultati in acuto e durata paragonabile⁶. Non è stato riportato alcun episodio di embolizzazione della clip. Un distacco parziale della clip è stato invece riportato in 10 pazienti (9%). In tre durante la procedura, in uno prima della dimissione ed in cinque nel periodo di tempo tra la dimissione e 30 giorni. Solo in un paziente è stato osservato un distacco parziale della clip dopo i 30 giorni. La stenosi mitralica residua non ha comportato alcuna conseguenza emodinamica⁶. Nel caso di pazienti sottoposti a riparazione chirurgica dopo la riparazione percutanea, la presenza della clip non ha interferito sull'esecuzione dell'intervento¹⁰.

La fase I del trial non randomizzato EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) è completata ed i risultati del trial pilota EVEREST II (clinicaltrials.gov id NCT00209274) sono stati recentemente riportati¹¹. L'EVEREST II ha arruolato 279 pazienti affetti da insufficienza mitralica $>2+$ sia degenerativa sia funzionale, randomizzandoli a MitraClip (n=184) vs chirurgia convenzionale (n=95) (2:1) (figura 8). Nel gruppo MitraClip il successo procedurale è stato ottenuto in 137 pazienti (74%). Il trattamento percutaneo ha dimostrato di essere superiore in termini di sicurezza (incidenza di eventi avversi maggiori a 30 giorni 9.6% vs 57.0%; pSUP<0.001) e non inferiore in termini di efficacia (successo clinico a 12 mesi 72.4% vs 87.8% pNI=0.0012) (figura 9).

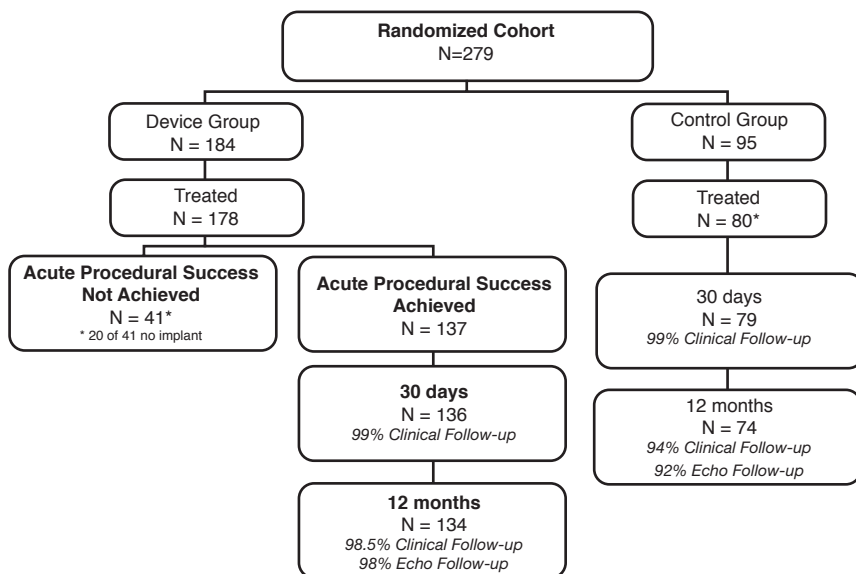


Fig. 8. Flow-chart del trial randomizzato EVEREST II.

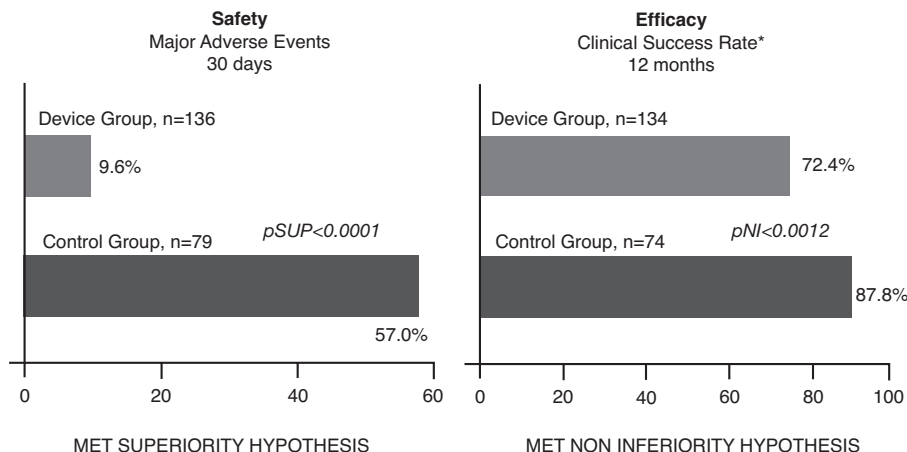


Fig. 9. Risultati dell'EVEREST II: a sinistra incidenza di eventi avversi maggiori a 30 giorni; a destra successo clinico 12 mesi dopo il trattamento percutaneo (barra grigio chiaro) e chirurgico (barra grigio scuro) di riparazione della valvola mitralica.

Il miglioramento IM è stato importante e si è mantenuto ad 1 anno in entrambi i gruppi: il 18% dei pazienti del gruppo device ed il 4% dei pazienti del gruppo controllo presentava un'insufficienza mitralica residua $\geq 3+$ (figura 10).

Anche la classe funzionale NYHA è migliorata ad un anno, con quasi il 98% dei pazienti del gruppo device e l'88% del gruppo controllo in NYHA I/II (figura 11).



Fig. 10. Variazione dell'insufficienza mitralica prima dell'intervento ed a 12 mesi nei due gruppi.

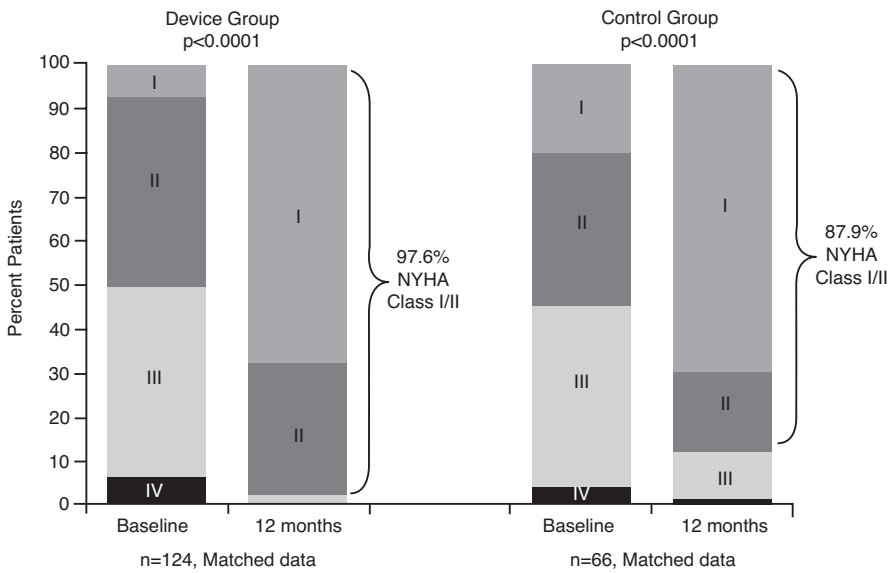


Fig. 11. Variazione della classe funzionale NYHA prima dell'intervento ed a 12 mesi nei due gruppi.

BIBLIOGRAFIA

- 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) *Vahanian A, Baumgartner H, Bax J et al.* Task Force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: the task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:230-268
- 3) *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
- 4) *Hermann HC, Rohatgi S, Wasserman et al.* Mitral valve hemodynamic effects of percutaneous edge-to-edge repair with the MitraClip™ device for mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68:821-828
- 5) *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; 67:323-325
- 6) *Feldman T, Kar S, Rinaldi M et al. for the EVEREST investigators.* 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; 54:686-694
- 7) *Franzen O, Baldus S, Rudolph V, et al.* Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2010, epub ahead of print
- 8) *Tamburino C, Ussia GP, Maisano F et al.* Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting. *Eur Heart J* 2010, epub ahead of print
- 9) *Ussia GP, Barbanti M, Cammalleri V et al.* Percutaneous Heart Valve Therapy – Options, Risks and Benefits. *European Cardiology* 2010; 6:65-74
- 10) *Dang NC, Aboodi MS, Sakaguchi T et al.* Surgical revision after percutaneous mitral valve repair with a clip: initial multicenter experience. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:2338-42
- 11) *Feldman T.* Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study (EVEREST II) Randomized Clinical Trial: Primary Safety and Efficacy Endpoints. Presented at American College of Cardiology Congress, March 14, 2010, Atlanta