

RISULTATI A MEDIO-LUNGO TERMINE DEGLI INTERVENTI VALVOLARI PERCUTANEI

C. Godino, A.G. Pavon*, A. Colombo^{o+}*

**Unità di Cardiologia*

^oUnità di Emodinamica, Ospedale San Raffaele di Milano.

⁺EMO GVM Centro Cuore Columbus di Milano.

Il progresso scientifico e tecnologico nel campo medico ha reso oggi possibile il trattamento di alcune patologie valvolari anche nei pazienti molto anziani ed in quelli ad elevato rischio perioperatorio, per i quali, fino a pochi anni fa, la terapia farmacologica costituiva l'unica cura. Attualmente, è possibile trattare mediante interventi di sostituzione valvolare percutanea pazienti affetti da severa stenosi aortica ed insufficienza mitralica. Tuttavia, così come tutte le nuove procedure interventistiche, anche queste presentano limiti di indicazione dovuti, in parte, alle complicanze peri-procedurali, ed in parte alla mancanza di dati sulla loro efficacia clinica a lungo termine. In questo excursus presenteremo quelli che sono i risultati, a medio e lungo termine, delle procedure di impianto percutaneo di valvola aortica (TAVI), e di riparazione della insufficienza mitralica mediante Mitraclip ed altri sistemi percutanei.

L'impianto valvolare aortico transcaterere (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI)

La Stenosi Aortica (SA) è una delle valvulopatie acquisite più comuni dell'età avanzata, con una prevalenza stimata attorno al 4% nei soggetti di età maggiore di 80 anni. Tale percentuale è, senza dubbio, soggetta ad incremento negli anni a venire, in virtù dell'allungamento della vita media della popolazione. Se non trattata, la SA è associata ad un rischio significativamente aumentato di morbilità e mortalità nel lungo periodo. Nei pazienti sintomatici affetti da SA il trattamento di sostituzione chirurgica della valvola (SAVR) è il "gold standard", essendo in grado di migliorare nettamente sia la prognosi a lungo termine che la qualità di vita dei pazienti, con un rischio di mortalità periprocedurale pari al 2.5-4.0 %¹⁻⁵. Diverse casistiche rilevano come, però, il 30-40% circa dei pazienti con SA sintomatici, soprattutto anziani, siano consi-

derati ad alto rischio per SAVR e pertanto non operati^{3,6-8}. Da qualche anno, per questo tipo di pazienti è disponibile un nuovo approccio terapeutico: la sostituzione valvolare aortica transcateretere (TAVI). Il primo di questi interventi è stato eseguito da Cribier nel 2002 e, ad oggi, si contano più di 40.000 valvole impiantate con tecnica percutanea. Attualmente, la TAVI è considerata il trattamento di scelta nei pazienti con SA severa non candidabili a intervento chirurgico sulla base di un'indicazione concordata da parte di un team interdisciplinare (Heart Team) comprendente la figura del cardiologo clinico ed emodinamista, del cardiocirurgo e dell'anestesista⁹⁻¹¹. Nello specifico, durante la TAVI la valvola nativa viene trattata mediante impianto di una protesi valvolare biologica posizionata all'interno della valvola nativa calcifica (fig. 1). La procedura viene eseguita in sala di emodinamica, oppure nelle più moderne sale operatorie ibride, da parte dell'Heart Team⁹. Fino ad oggi solo due dispositivi hanno ricevuto il marchio CE per l'utilizzo clinico in ambito europeo: il CoreValveReValving System (Medtronic, Minneapolis, USA), per via transfemorale o transascellare, e l'Edwards SAPIEN THV (Edwards Lifescience, Irvine, California, USA), per l'approccio femorale o transapicale^{12,13}.

Outcome clinico dopo TAVI

I primi lavori clinici, derivati da registri multicentrici ed esperienze locali, riferivano risultati poco comparabili tra loro poiché diversi erano gli endpoint clinici considerati e le loro definizioni. Nei primi mesi del 2011, il Valve Academic Research Consortium (VARC) ha proposto degli endpoint clinici universali contribuendo in questo modo ad una più appropriata valutazione

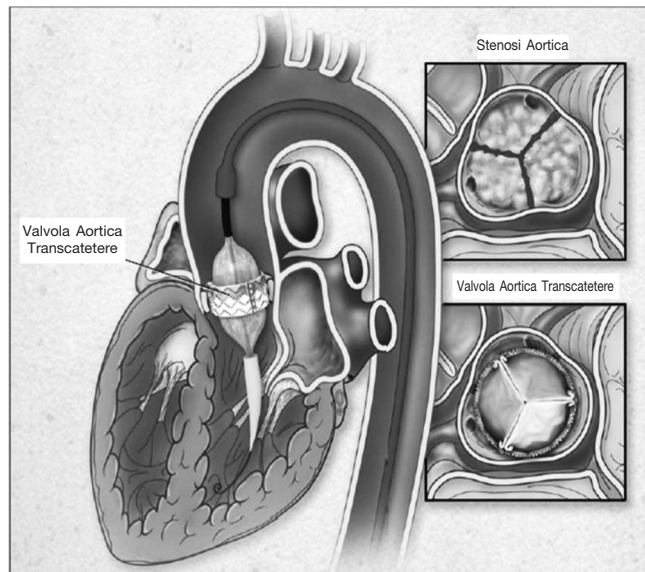


Fig. 1. Rappresentazione schematica di un impianto di valvola aortica per via percutanea.

della procedura TAVI nelle diverse esperienze internazionali¹⁴. A seguire presenteremo quelli che sono i risultati più importanti derivanti da studi internazionali randomizzati o da registri multicentrici, che sono riassunti nella tabella I. In particolare, verranno presentati i dati riguardanti il successo procedurale (fig. 2), la mortalità e quelli riguardanti i principali predittori clinici (pre e post-procedurali) che influiscono significativamente sulla sopravvivenza di questi pazienti.

Tabella I

Registro	Tipo di valvola	Successo procedurale	Mortalità 30 gg.	Ictus 1 anno	PM permanente	Sopravv. ad 1 anno	Sopravv. > 1 anno
Canadese ²¹ n=339	Edwards	93.3%	10.4%	2.3%	4.9%	76.0%	N/A
SOURCE ⁴⁹ n=1.038	Edwards	93.8%	8.5%	2.5%	7.0%	76.1%	N/A
PARTNER Inoperabili ¹⁵ n =179	Edwards	98.8%	5.0%	6.7%	3.4%	69.3%	N/A
PARTNER Alto rischio chirurgico ²⁰ n=348	Edwards	98.8%	3.4%	4.6%	3.8%	75.8%	66.1%
Belga ⁵⁰ n=328	Edwards n=187	97.0%	12.0%	N/A	5%	82%	N/A
	CoreValve n=141	98.0%	11.0%	N/A	22%	78%	N/A
UK ²⁵ n=870	Edwards n=410	98.1%	8.5%	N/A	7.4%	79.4%	71.7%
	CoreValve n=459	98.2%	5.8%	N/A	24.4%	78.3%	76.1%
Italiano ^{18,51} n=663	CoreValve	98.0%	12.7%	3.6%	16.6%	85%	87.9%

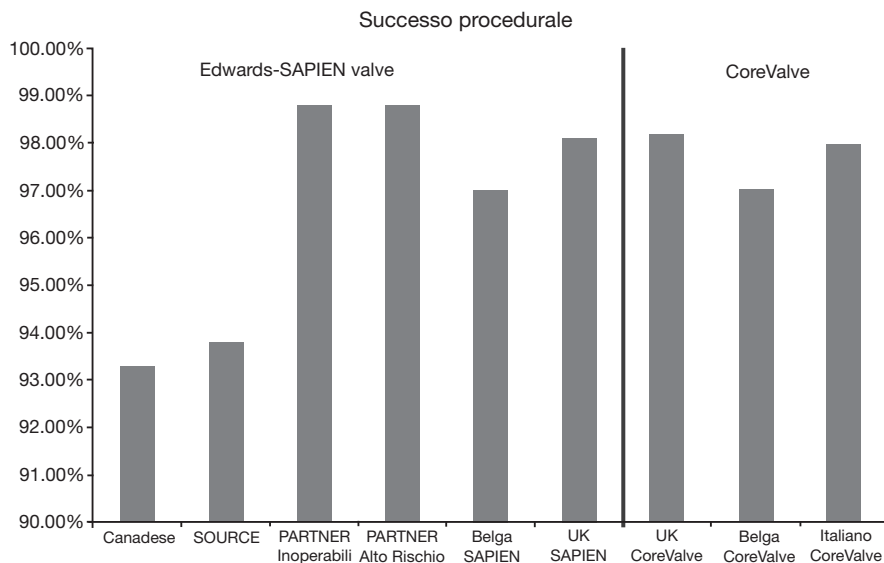


Fig. 2. Percentuale di successo procedurale riportata nei principali studi sulla TAVI con impianto di valvola Edwards-SAPIEN oppure CoreValve.

Mortalità totale e morte cardiovascolare dopo TAVI

Il PARTNER trial è oggi il principale studio randomizzato sulla TAVI. In questo studio, condotto tra il 2007 ed il 2009, è stata impiegata la valvola Edwards SAPIEN di prima generazione. Il PARTNER trial ha visto la randomizzazione di 2 coorti di pazienti: a) PARTNER coorte A, che ha confrontato, in pazienti ad alto rischio, il trattamento con TAVI versus l'intervento cardiocirurgico tradizionale; b) PARTNER coorte B, che ha confrontato, in pazienti non operabili, il trattamento con TAVI versus terapia medica ottimale. Questo studio ha dimostrato la superiorità della TAVI in termini di mortalità ad un anno nei pazienti che non potevano essere sottoposti alla chirurgia (PARTNER coorte B, pazienti non operabili), e la non inferiorità rispetto all'intervento chirurgico tradizionale (PARTNER coorte A, pazienti ad alto rischio chirurgico). Infatti, la mortalità ad un anno è risultata del 30.7% nei pazienti TAVI rispetto al 50.7% dei pazienti non operabili ($p < 0.0001$), e del 24.2% nel gruppo sottoposto a TAVI comparata con il 26.8% nel gruppo sottoposto a SAVR ($p = 0.44$) nella coorte ad alto rischio chirurgico (fig. 3)^{15,16}. Inoltre, bisogna considerare che in questa iniziale casistica di pazienti l'utilizzo di valvole e sistemi di rilascio di prima generazione e la curva di apprendimento degli operatori, hanno probabilmente contribuito a non ottenere risultati ancora superiori. Infatti, negli ultimi anni, i tassi di sopravvivenza ad 1 anno di alcuni registri sono stati segnalati essere superiori (intorno all'80%), e pertanto attendiamo di vedere dei miglioramenti anche nella sopravvivenza a lungo termine¹⁷⁻¹⁹. I dati sul follow-up a 2 anni, recentemente pubblicati dallo studio PARTNER (coorte alto rischio), mostrano, tra i pazienti TAVI e quelli sottoposti a chirurgia, un'uguaglianza sia in termini di mortalità totale (33.9% vs. 35%, rispetti-

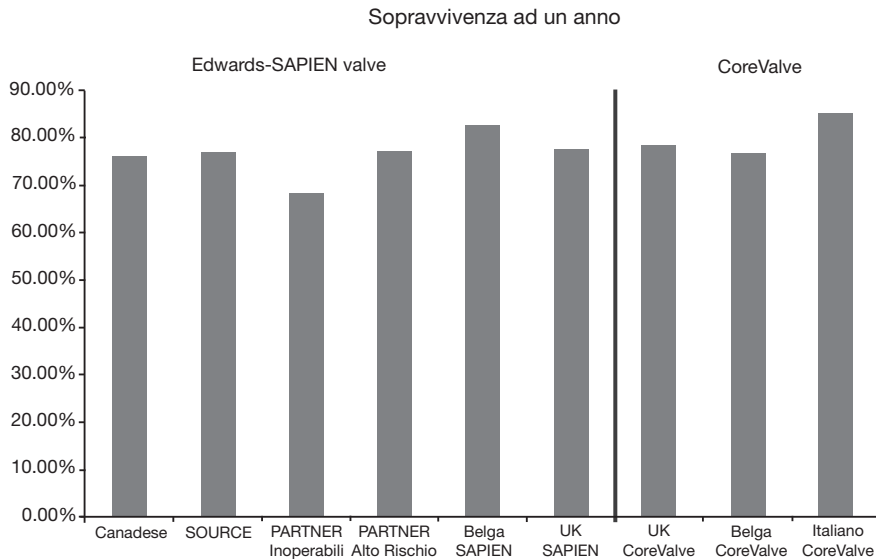


Fig. 3. Percentuale di sopravvivenza ad 1 anno riportata nei principali studi sulla TAVI con impianto di valvola Edwards-SAPIEN oppure CoreValve.

vamente, $p=0.78$) che per cause cardiovascolari (21.4% vs. 20.5%)²⁰. Nella figura 4 sono raffigurati i risultati disponibili sulla mortalità a 2 anni di alcuni dei registri internazionali più rappresentativi. Dai dati derivanti dal registro multicentrico Canadese è emerso come circa la metà dei pazienti sottoposti a TAVI (con valvola Edwards) è deceduta ad un follow-up di 3.5 anni. Tuttavia, in più di metà dei pazienti, la mortalità è stata condizionata dalle numerose comorbidità associate al paziente. La presenza di BPCO (HR 2.18), di fibrillazione atriale cronica (HR 1.44), di insufficienza renale cronica (HR 1.08) e condizioni scadenti preprocedurali (la cosiddetta “frailty”, HR 1.52) sono tra i principali fattori clinici che correlano con un outcome sfavorevole. In questa serie di pazienti, tuttavia, non è stato osservato alcun deterioramento meccanico a carico della valvola durante il periodo di follow-up²¹.

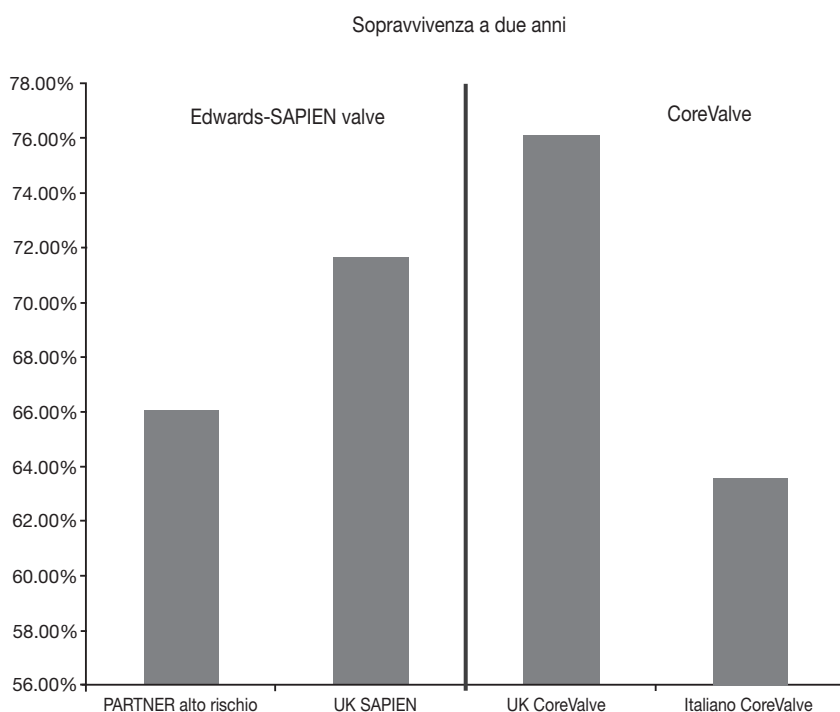


Fig. 4. Percentuale di sopravvivenza a 2 anni riportata nei principali studi sulla TAVI con impianto di valvola Edwards-SAPIEN oppure CoreValve.

Miglioramento della qualità di vita dopo TAVI

Diversi studi osservazionali hanno riportato un significativo miglioramento nella classe NYHA dopo la procedura TAVI. La maggior parte dei pazienti ha visto un netto miglioramento della classe funzionale, con passaggio dalla classe NYHA III o IV a quella I o II nella maggior parte di questi⁹. Inoltre, anche il grado di tolleranza allo sforzo, misurato con il test del cammino dei sei minuti (6MWT), è risultato essere migliorato nella maggior parte dei casi²². La qualità

di vita dei pazienti è stata ulteriormente valutata attraverso diversi questionari clinici, quali il Short Form 36 (SF-36), Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), EuroQuol-5D (EQ-5D) e il Duke Activity Status Index.

Il registro PARTNER-EU ha riportato come circa l'82% dei pazienti sottoposti a TAVI ha verificato un netto miglioramento della classe NYHA, con circa un 87% dei pazienti in classe I o II dopo la procedura. In aggiunta, in questo registro un miglioramento significativo nella qualità della vita (valutato attraverso il questionario KCCQ) è stato ottenuto nel 73% dei pazienti²³. Ad oggi, dunque, sono pochi gli studi che mettono in luce una scarsa remissione della sintomatologia in pazienti sottoposti a TAVI. Questi, per lo più, sono dati derivanti da popolazioni di pazienti affette da severe comorbidità, quali insufficienza mitralica oppure insufficienza renale cronica di grado severo. Pertanto, allo stato attuale, è necessario un ulteriore sforzo per selezionare ancora meglio quei pazienti per i quali questa terapia sarebbe comunque inutile anche in un'ottica di un miglior rapporto costo-beneficio per una tecnologia così innovativa.

Complicanze ed effetti avversi dopo TAVI: quale impatto sull'outcome clinico?

Eventi neurologici peri-procedurali e durante il follow-up

Gli eventi cerebrovascolari sono tra le complicanze più temibili che possono subentrare durante le procedure TAVI. La causa principale è attribuibile ad un fenomeno atero-embolico dovuto in prevalenza al passaggio della valvola attraverso l'arco aortico. Il registro FRANCE-2 ha riferito che le incidenze di ictus maggiore e minore a un anno di follow-up sono state del 2.3% e 1.8% rispettivamente¹⁷. Allo stesso modo, il registro Italiano sulla CoreValve ha riportato un'incidenza di ictus del 2.6% e 3.9% a 1 e 3 anni, rispettivamente^{18,19}. Tuttavia, il PARTNER trial coorte non operabile, riporta una maggiore incidenza di eventi cerebrovascolari, pari al 5% ad un mese e del 7.6% ad un anno¹⁵. Ci sono diverse possibili spiegazioni per risultati così discrepanti tra questi studi. Infatti, la maggiore incidenza di ictus riportata nel PARTNER trial potrebbe trovare giustificazione in parte nella maggiore pre-esistenza di malattia cerebrovascolare dei pazienti del PARTNER (quasi il 30%) e, in secondo luogo, nella minore esperienza degli operatori in concomitanza dell'utilizzo di un valvola di prima generazione. Infine, un attento esame neurologico prima e dopo la procedura, avvenuto nello studio PARTNER, ma non nei vari registri, potrebbe aver portato ad una sovrastima anche di quegli eventi neurologici di minor impatto clinico. Studi di RM hanno dimostrato difetti di perfusione cerebrale, verosimilmente secondari a microembolizzazioni, in circa il 70-80% dei pazienti sottoposti a TAVI²⁴. Sebbene la maggioranza di questi pazienti siano asintomatici dal punto di vista neurologico, questo dato evidenzia la necessità di una valutazione sistematica della funzione neurologica e delle capacità cognitive del paziente. Inoltre, i dati del PARTNER coorte alto rischio, mostrano che, sebbene nei primi 30 giorni i pazienti TAVI abbiano un'incidenza di eventi cardiovascolari doppia rispetto ai pazienti chirurgici (4.6% vs. 2.4%, $p=0.12$), questo dato tende all'equivalenza a 2 anni di follow-up clinico (7.7% vs. 4.9%, rispettivamente, $p=0.52$)²⁰. Un altro dato da tenere

presente è che almeno il 50% degli ictus si sono verificati dopo il termine della procedura e almeno 1/3 di questi si sono verificati dopo 30 giorni; inoltre, il 50% degli eventi neurologici tardivi erano emorragici. Questi dati dimostrano che altri fattori, quali possibili episodi di fibrillazione atriale, possono essere la causa; inoltre, mettono in discussione la possibilità che la terapia anti-coagulante o la doppia terapia antiaggregante possano essere protettivi.

Insufficienza aortica post-procedurale

Un dato recentemente riportato riguarda l'osservazione clinica di un outcome sfavorevole nei pazienti con residua insufficienza aortica (IAO) paravalvolare. È ben noto che l'incidenza dei leaks paravalvolari nel caso di intervento percutaneo sia maggiore rispetto alla chirurgia. Questo dato è principalmente legato sia ad una difficoltà maggiore nel valutare, rispetto alla chirurgia tradizionale, le reali dimensioni dell'annulus, sia alla presenza di severe calcificazioni, che determinano spesso un'incompleta aderenza della protesi sulla valvola nativa. Nei pazienti con stenosi aortica, il ventricolo è ipertrofico e fibrotico e pertanto presenta una scarsa compliance volumetrica (disfunzione diastolica per eccellenza). Questi pazienti, pertanto, tollerano poco volumi di rigurgito aortico residuo e questa potrebbe essere una spiegazione fisiopatologica plausibile per giustificare un outcome clinico sfavorevole. L'incidenza di IAO moderata o grave a 30 giorni dopo TAVI è stata stimata essere tra il 10-20%¹⁷⁻¹⁹. Diversi lavori hanno trovato una diretta correlazione tra la presenza di IAO (almeno di grado moderato) ed un aumentato rischio di mortalità^{17,20,23,25}. Data la difficoltà nella valutazione della IAO residua, recentemente il gruppo di Sinning et al.²⁶ ha proposto di applicare un indice di IAO, calcolato come il rapporto tra la differenza del gradiente tra la pressione sanguigna diastolica (DBP) e la pressione telediastolica in ventricolo sinistro (LVEDP) sulla pressione sistolica (SBP), $[(DBP - LVEDP)/SBP] \times 100$. In questo lavoro, i pazienti con indice di IAO <25 hanno avuto un significativo aumento della mortalità ad un anno rispetto ai pazienti con indice superiore al cut-off. Per questo motivo, una corretta stima dell'insufficienza aortica durante la procedura TAVI (mediante valutazione eco-TEE e/o indici specifici) dovrebbe essere eseguita nel corso della procedura, in modo da correggere contestualmente tale risultato mediante post-dilatazione della valvola.

Aritmie e insorgenza di disturbi di conduzione atrio-ventricolare

Un'altra categoria di complicanze che possono peggiorare l'outcome a lungo termine dei pazienti TAVI riguarda l'insorgenza di aritmie e anomalie di conduzione atrio-ventricolari nel post-impianto. In generale, aritmie ventricolari (TVS, TVNS e FV) e sopraventricolari (FA, TPSV) possono essere osservate anche nel 20-30% dei pazienti dopo SAVR²⁷ ed in questa classe di pazienti, il verificarsi di nuovo blocco di branca sinistra (BBSx) è associato ad un'aumentata mortalità^{28,29}. La comparsa ex-novo di BBSx, è una condizione che si verifica anche dopo la TAVI, e precisamente nel 7-18% dei casi dopo impianto di valvola Edwards e nel 30-83% dopo impianto di CoreValve^{17,27,30,31}. Le cause sono principalmente da attribuire a lesione meccanica diretta della

“branca sinistra” del fascio di His, oppure ad una infiammazione del tessuto di conduzione a causa della procedura. Al momento, non è chiaro quale sia il reale impatto prognostico della comparsa di un BBSx. Un recente studio riporta un maggiore tasso di mortalità durante il follow-up nei pazienti che avevano sviluppato un BBSx dopo TAVI³², mentre un altro lavoro non ha confermato tale correlazione³³. In molti casi, le anomalie di conduzione secondarie al posizionamento della valvola percutanea richiedono l’impianto di un pacemaker permanente. In merito alla valvola Edwards, tutti i registri, ad eccezione di quello tedesco, riportano un tasso di impianto di pacemaker a 30 giorni inferiore al 10%³⁴, mentre in riferimento alla CoreValve, ad eccezione di quello italiano, i vari registri riportano un tasso superiore al 20%^{17,23}. Questo dato a sfavore della CoreValve potrebbe essere dovuto al fatto che la struttura in nitinol di questa valvola, esercitando una forza radiale superiore e persistente a livello del setto interventricolare, induce alterazioni maggiori sul sistema di conduzione atrio-ventricolare. In particolare, l’impianto basso della CoreValve è risultato essere un predittore indipendente di successivo impianto di pacemaker³⁵. Al momento, tuttavia, l’impianto di pacemaker non sembra condizionare l’outcome clinico di questi pazienti³⁶.

Alla luce degli studi più recenti, possiamo concludere che, in pazienti ben selezionati, i risultati della TAVI sono comparabili con quelli della SAVR. I dati dello studio PARTNER mostrano che la TAVI è una valida alternativa per i pazienti con severa SA ad elevato rischio chirurgico: i due trattamenti risultano essere simili in termini di mortalità, riduzione della sintomatologia cardiaca e miglioramento dello stato emodinamico. Al momento, non ci sono evidenze che facciano temere che i buoni risultati iniziali peggiorino nel corso del tempo. Sicuramente, nel prossimo futuro sarà molto importante intervenire con nuove valvole capaci di ridurre i leak para-protetici e questo sta avvenendo mediante l’impiego in via sperimentale di nuove device. In seguito a queste considerazioni, riteniamo che la TAVI debba per il momento essere eseguita solo nei pazienti ad alto rischio chirurgico, poiché per i pazienti a basso rischio chirurgico non è accettabile l’attuale rischio di leak peri-valvolari. Naturalmente saranno necessari, da una parte, follow-up clinici a più lungo termine al fine di valutare la durabilità delle attuali valvole, dall’altra, nuove sperimentazioni con valvole più performanti e capaci di limitare le citate complicanze.

Trattamento percutaneo dell’insufficienza mitralica

L’insufficienza mitralica (IM) è la valvulopatia più comune nella popolazione occidentale, con un’incidenza pari al 7% nei soggetti ≥ 75 anni. L’eziologia è variabile, ma le due forme più frequenti comprendono la IM funzionale e quella degenerativa. Anche se la patofisiologia e i meccanismi di rigurgito nelle due forme sono differenti, nei casi severi, la prognosi è scarsa e si associa ad una elevata incidenza di eventi avversi e ospedalizzazioni ricorrenti. Sicuramente la terapia medica ha un importante effetto nel controllare i sintomi e attenuare le conseguenze di un quadro cronico. Al momento attuale, però, nei pazienti con IM severa, il gold standard è sicuramente l’intervento chirurgico. Tuttavia, un sondaggio della Euro Heart ha messo in luce come circa il 50% dei pazienti sintomatici ospedalizzati con diagnosi di IM non ven-

gano sottoposti ad intervento a causa di elevato rischio operatorio³⁷. Attualmente, l'offerta di nuove tecniche mini-invasive e percutanee di riparazione valvolare è cresciuta in maniera esponenziale, determinando l'inizio di una nuova era nel trattamento delle patologie valvolari.

Negli ultimi anni, è stato introdotto nella pratica clinica il MitraClip (Abbott Vascular, Abbott Park, IL, USA) (fig. 5): un nuovo sistema per la riparazione percutanea dell'insufficienza della valvola mitralica. Il sistema si basa sulla tecnica chirurgica (edge-to-edge) ideata da Alfieri et al.³⁸ e crea una valvola mitralica a doppio orifizio attraverso l'aggancio di una o più clips in titanio ai lembi valvolari³⁹. Lo strumento ha ricevuto il marchio CE nel 2008 e da allora ci sono stati circa 3.000 impianti in tutto il mondo. Il ruolo rivestito dal dispositivo MitraClip rispetto alla chirurgia nel trattamento dei pazienti con insufficienza mitralica è ancora oggetto di approfondimenti. Da un'iniziale esperienza internazionale, l'utilizzo della terapia con MitraClip è complementare alla chirurgia in quei pazienti considerati ad alto rischio, ma con caratteristiche anatomiche ideali per l'impianto del dispositivo. La terapia con MitraClip può essere anche indicata nei pazienti con anatomia sub-ottimale, qualora il rischio chirurgico sia molto elevato. In più, deve essere considerato di prima scelta nei pazienti con insufficienza funzionale refrattaria alla terapia medica e di re-sincronizzazione, particolarmente nei casi in cui siano presenti co-morbilità, quali l'età avanzata, essendo il rischio della chirurgia tradizionale, in questi pazienti, di circa il 5%⁴⁰. L'esperienza clinica con la procedura MitraClip è iniziata nel 2004⁴¹. I primi incoraggianti risultati sono stati riportati da Feldman et al.^{42,43} nel 2005 e nel 2009. Inoltre, il confronto tra il dispositivo di MitraClip e la chirurgia in un trial randomizzato riportato da Feldman et al.³⁹ nel 2011 ha mostrato come il 78% dei pazienti randomizzati ri-

Catheter-Based Mitral valve Repair
MitraClip® System

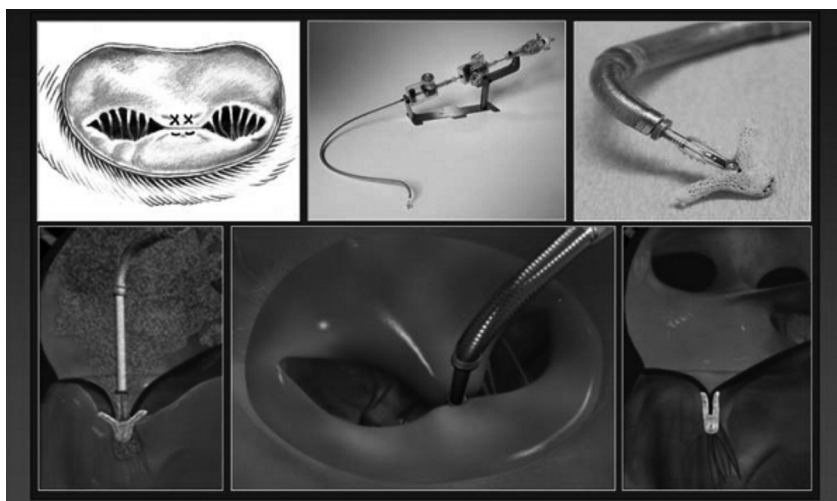


Fig. 5. Il sistema MitraClip, che riproduce per via percutanea l'intervento edge-to-edge eseguito per via chirurgica.

mane libero dalla chirurgia mitralica a 2 anni. Tuttavia, queste coorti erano limitate ai pazienti ritenuti accettabili candidati alla chirurgia con funzione ventricolare sinistra relativamente preservata. La sicurezza e l'efficacia della edge-to-edge percutanea è stata inizialmente analizzata nell'EVEREST I trial⁴² e quindi confrontata con la chirurgia nel trial randomizzato EVEREST II. I risultati dello studio randomizzato EVEREST II hanno dimostrato che in pazienti accuratamente selezionati, il trattamento di MitraClip è superiore in sicurezza, con un margine accettabile di minore efficacia nel ridurre IM rispetto alla chirurgia. In particolare è stata evidenziata una mortalità a 30 giorni, nella procedura percutanea, inferiore a quella prevista per il trattamento chirurgico (7.7% vs 18.2%), con un rate di decessi ad un anno del 24.4%. La procedura di MitraClip ha determinato un miglioramento nella severità della IM con una diminuzione delle dimensioni dell'anulus mitralico sia in pazienti con IM funzionale che IM degenerativa. Il numero dei ricoveri per scompenso cardiaco è stato anche significativamente ridotto rispetto all'anno precedente (36% vs 65%)⁴⁴. Dalla sua introduzione in Europa, gli outcome dei pazienti sono stati raccolti nel registro ACCESS, l'arruolamento è ancora in corso e iniziali report suggeriscono come il rischio di mortalità della procedura rimane attorno al 3% anche in pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra.

Data l'estrema novità della procedura, attualmente l'unico registro pubblicato con un follow-up di 6 mesi è quello tedesco (TRAMI)⁴⁵, dove l'impianto di MitraClip è stato eseguito in 486 pazienti ad elevato rischio chirurgico. La mortalità peri-procedurale è pari al 2.5%, mentre a 3 mesi si è registrato un tasso di decessi pari al 12.5%, con un tasso di re-ospedalizzazione per scompenso cardiovascolare pari al 19%. Il grado di IM è stato significativamente ridotto dopo l'impianto di una o più clip, con miglioramento nella classe funzionale NYHA (93% in classe III al basale e 64% in classe I o II post-procedura). Tuttavia, i risultati emersi rivelano come il grado di IM correggibile percutaneamente sia ancora inferiore rispetto ad un intervento chirurgico¹². Nel Registro TRAMI, l'11% di tutti i pazienti arruolati è stato dimesso con grave (grado III) IM residua. In parte, ciò riflette certamente la curva di apprendimento, in quanto alcuni centri coinvolti hanno una casistica ed expertise ancora molto ridotte.

Un recente lavoro pubblicato dal nostro centro riporta l'outcome clinico di una serie di 52 pazienti trattati con MitraClip, confrontati con 143 pazienti con IM funzionale trattati mediante intervento chirurgico tradizionale a partire dal 2000. Questa casistica ha confermato che i pazienti trattati con MitraClip erano più anziani, con un logistic EuroSCORE elevato e più bassa FE rispetto al gruppo chirurgico. L'IM residua severa al momento della dimissione è stata dello 0% per la chirurgia e del 9.6% per MitraClip, mentre ad un anno la presenza di IM lieve-moderata era pari al 79% per MitraClip e al 94% per la chirurgia. Al follow-up, la sopravvivenza ad 1 anno è stata dell'89% circa per la chirurgia e 87.5% per MitraClip ($p=0.6$). La maggior parte dei sopravvissuti erano in classe NYHA I-II⁴⁶. I dati di un altro registro prospettico italiano, recentemente pubblicati da Scandura et al.⁴⁷, hanno evidenziato, in una casistica di 44 pazienti, che l'impianto di MitraClip portava ad un rimodellamento inverso del ventricolo sinistro (definito come la riduzione del 10% del volume tele-diastolico) in circa il 77% dei casi.

Anuloplastica percutanea mediante rimodellamento del seno coronarico

Altre metodiche percutanee sono state sviluppate in questo ultimo decennio e tra queste spiccano le metodiche di *anuloplastica indiretta* (applicazione di sistemi nel seno coronarico) e sistemi di *anuloplastica diretta*, intesi a riprodurre le tecniche riparative chirurgiche. Molti di questi approcci, (tab. II), sono ancora sperimentali ed al momento solo alcuni dispositivi sono stati impiantati nell'uomo, pertanto i dati sulla loro efficacia sono ancora molto limitati. Il seno coronarico decorre nel solco atrioventricolare insieme all'arteria circonflessa, ed è parallelo all'anulus mitralico posteriore. È una struttura con anatomia estremamente variabile sia in termini di dimensioni che di lunghezza che di forma ed è sullo stesso piano dell'anulus mitralico nel 12% dei casi. Le variazioni anatomiche del seno coronarico e delle strutture adiacenti sono importanti per la valutazione tecnica della fattibilità e dell'efficacia dell'anuloplastica percutanea e devono essere valutate preprocedura con angiografia del seno coronarico o nuove tecniche di imaging, quali la risonanza magnetica, la tomografia assiale computerizzata, l'ecocardiografia tridimensionale. In particolare, sono importanti per il successo della procedura, i rapporti anatomo-

Tabella II - Nuovi sistemi percutanei di riparazione della valvola mitralica (alcuni di questi sistemi sono ancora in evoluzione, altri potrebbero anche scomparire dalla scena).

<p><i>Leaflet repair</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • MitraClip (Abbott Vascular, Santa Clara, CA) • Neochord (Neochorde, Eden Prairie, MN) 	Leaflet Clip
<p><i>Direct annular shape change</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardioband (Valtech, Tel Aviv, Israele) • Mitralign (Mitralign Inc, Tewksburw, MA) • Quantum Cor (radiofrequency anuloplasty; Quantum Cor Inc Bothell, WA) • Millipede (for tricuspid annular ring, LLC, Ann Harbor, MN) • Ample Medical, PS3 (Ample Medical Inc, Foster City, CA) • AccuCinch (GDS, guided delivery sytems, Santa Clara, CA) 	Annular reshaping
<p><i>Coronary sinus anuloplasty</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Edwards Monarc (Edwards, Irvine, CA) • Carillon (Cardiac Dimensions, Kircland, WA) • Viacor PTMA (Viacor, Wilmington, MA) 	Coronary sinus reshaping
<p><i>Mitral valve replacement</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CardiaAQ • Endo valve • Edwards • Lutter • Mitraltech • Medtronic 	Mitral valve percutaneous prosthesis

mici tra seno coronarico e anulus mitralico e quelli con l'arteria circonflessa, in quanto la vicinanza delle due strutture potrebbe comportare distorsioni o danni alla coronaria. È anche importante la presenza e l'entità delle calcificazioni dell'anulus, che possono rendere rigido l'anulus stesso. I dispositivi utilizzati per l'anuloplastica mitralica percutanea sono degli anelli impiantabili nel seno coronarico, in grado di circondare la porzione anterolaterale e posteriore dell'anulus mitralico senza esercitare compressione sull'arteria circonflessa.

Attualmente l'unico sistema che ha delle applicazioni cliniche e che ha ottenuto il marchio CE è il device CARILLON Mitral Contour System, (Cardiac Dimensions, Kirkland, Washington, USA) (fig. 6). Questo dispositivo è costituito da un cavetto in nitinolo con un sistema di ancoraggio prossimale e distale; una volta posizionato nel seno coronarico, l'accorciamento del cavetto permette di ottenere una riduzione delle dimensioni dell'anulus mitralico. Il sistema ha mostrato buoni risultati nel modello sperimentale ed è stato impiantato in 36 pazienti nell'ambito dello studio TITAN nel quale gli eventi avversi a 30 giorni sono stati del 1.9% ed una significativa riduzione del volume di rigurgito mitralico ed un miglioramento dello stato clinico sono stati mantenuti a 12 mesi di follow-up nella maggior parte dei casi⁴⁸.

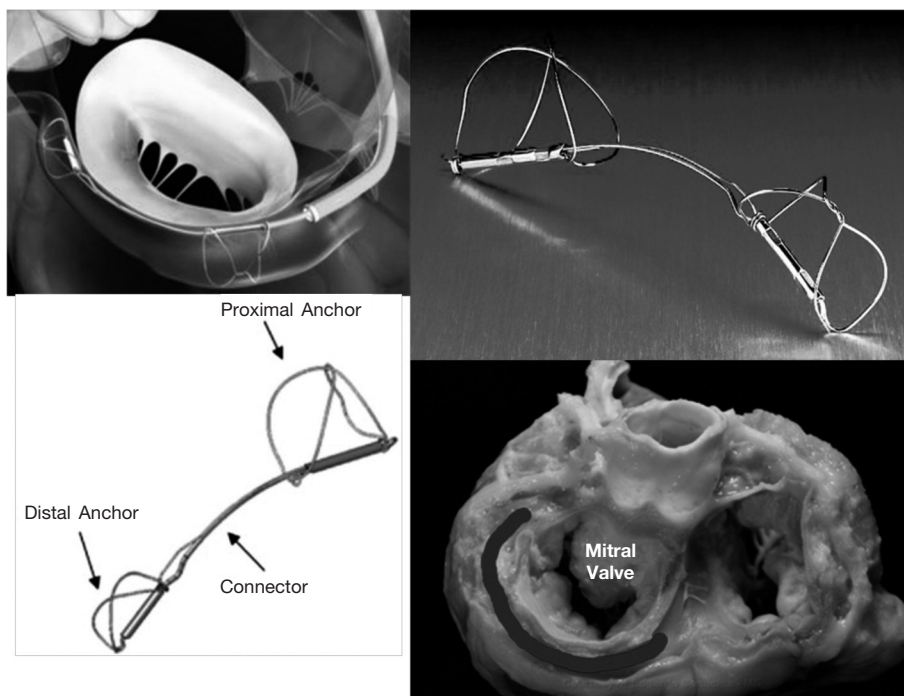


Fig. 6. Il sistema CARILLON viene posizionato per via percutanea in seno coronarico determinando una riduzione dell'annulus mitralico.

Sistemi di anuloplastica diretta

Mitralign Retrograde Transventricular Mitral Annuloplasty, Mitralign, Salem, New Hampshire, USA: il sistema si basa sul principio dell'anuloplastica chirurgica e mira all'esecuzione di un'anuloplastica con suture multiple a livello dell'annulus mitralico. Il sistema utilizza un catetere posizionato nel seno coronarico sul quale sono montati due magneti posizionati a livello di P2. Un catetere ventricolare con magneti di polo opposto viene avanzato per via retrograda dall'arteria femorale fino a fissarsi sul versante ventricolare, con i magneti inseriti nel seno coronarico. A questo punto, uno specifico dispositivo esegue delle suture a livello dell'anulus determinandone una progressiva plicatura. Questo approccio è tecnicamente complesso. I dati presenti in letteratura riguardano solamente la fattibilità a livello sperimentale, ma non è ancora stato eseguito il "first in man" con tale dispositivo. L'anuloplastica con rimodellamento del seno coronarico presenta numerose limitazioni. In primo luogo non possono essere trattate con questa tecnica alterazioni dei lembi valvolari e può quindi venire considerata solo nel rigurgito mitralico funzionale. Inoltre, le variazioni anatomiche dei rapporti spaziali tra seno coronarico e anulus possono interferire con l'efficacia della procedura; non è inoltre noto il rischio di erosione o trombosi a distanza del seno coronarico. Dal momento che il seno coronarico non è sempre sullo stesso piano dell'anulus, sono in via di sviluppo dispositivi che consentono di eseguire delle plicature dirette dell'anulus.

Conclusioni e prospettive future

La metodica della MitraClip può essere considerata un presidio accettabile per il trattamento percutaneo in pazienti selezionati in alternativa alla riparazione chirurgica. L'introduzione di sistemi di anuloplastica percutanea diretta potrà ampliare l'applicabilità della riparazione in soggetti attualmente non eleggibili per l'impianto isolato di MitraClip. Inoltre, saranno necessari studi futuri per poter definire il ruolo della riparazione percutanea nelle fasi precoci della malattia mitralica funzionale, al fine di ridurre o impedire la progressione del rimodellamento ventricolare sinistro verso quadri avanzati o di "non-ritorno".

BIBLIOGRAFIA

- 1) Charlson E, Legedza AT, Hamel MB. Decision-making and outcomes in severe symptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2006; 15:312-321
- 2) Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos, Torracca L, Wenink A. 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 2007; 28:230-268
- 3) Jung B, Baron G, Butchart E, Delahaye F, Gohlke-Ba'rwolf C, Levang O, Tornos P, Vanoverschelde J, Vermeer F, Boersma E, Ravnaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 2003; 13:1231-43

- 4) *Wendt D, Osswald B, Kayeser K, Thielmann M, Tossios P, Massoudy P, Kamler M, Jakob H.* Sts score is superior to the euroscore in determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2009; 2:468-474
- 5) *O'Brien S, Shahian D, Filardo G, Ferraris V, Haan C, Rich J, Normand S, DeLong E, Shewan C, Dokholyan R, Peterson E, Edwards F, Anderson R.* The society of thoracic surgeons: 2008 cardiac surgery risk models, part 2: Isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 1(suppl): S23-S42
- 6) *Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG.* Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:2111-15
- 7) *Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, Varadarajan P.* Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: Benefit of aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:2116-22
- 8) *Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, Griffith BP, Gammie JS.* Isolated aortic valve replacement in north America comprising 108,687 patients in 10 years: Changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons national database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:82-90
- 9) *Rodes-Cabau J.* Transcatheter aortic valve implantation: Current and future approaches. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9:15-29
- 10) *Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation* 2002; 106:3006-8
- 11) *Authors/Task Force M, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Guidelines ESCCfP, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Document R, Popescu BA, Von Segesser L, Badano LP, Bunc M, Claeys MJ, Drinkovic N, Filippatos G, Habib G, Kappetein AP, Kassab R, Lip GY, Moat N, Nickenig G, Otto CM, Pepper J, Piazza N, Pieper PG, Rosenhek R, Shuka N, Schwammenthal E, Schwitler J, Mas PT, Trindade PT, Walther T.* 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 Heart J* 2012; 33:2451-96
- 12) *Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, Mueller R, Menichelli M, Schmidt T, Zickmann B, Iversen S, Stone GW.* Percutaneous implantation of the corevalve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: The siegburg first-in-man study. *Circulation* 2006; 114:1616-24
- 13) *Godino C, Maisano F, Montorfano M, Latib A, Chieffo A, Michev I, Al-Lamee R, Bande M, Mussardo M, Arioli F, Ielasi A, Cioni M, Taramasso M, Arendar I, Grimaldi A, Spagnolo P, Zangrillo A, La Canna G, Alfieri O, Colombo A.* Outcomes after transcatheter aortic valve implantation with both Edwards-sapien and corevalve devices in a single center: The Milan experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:1110-21
- 14) *Stahli BE, Bunzli R, Grunenfelder J, Buhler I, Felix C, Bettex D, Biaggi P, Tanner FC, Nguyen-Kim DL, Plass A, Ge H, Falk V, Luscher TF, Corti R, Maier W, Altwegg LA.* Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) outcome according to standardized endpoint definitions by the Valve Academic Research Consortium

- (VARC). *J Invasive Cardiol* 2011; 23:307-312
- 15) Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363:1597-07
 - 16) Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ, Investigators PT. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364:2187-98
 - 17) Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Lefevre T, Himbert D, Tchetché D, Carrie D, Albat B, Cribier A, Rioufol G, Sudre A, Blanchard D, Collet F, Dos Santos P, Meneveau N, Tirouvanziam A, Caussin C, Guyon P, Boschat J, Le Breton H, Collart F, Houel R, Delpine S, Souteyrand G, Favereau X, Ohlmann P, Doisy V, Grollier G, Gommeaux A, Claudel JP, Bourlon F, Bertrand B, Van Belle E, Laskar M, Investigators F. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 2012; 366:1705-15
 - 18) Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antonucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011; 123:299-308
 - 19) Ussia GP, Barbanti M, Petronio AS, Tarantini G, Etori F, Colombo A, Violini R, Ramondo A, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, De Carlo M, Napodano M, Fiorina C, De Marco F, Antonucci D, de Cillis E, Capodanno D, Tamburino C, CoreValve Italian Registry I. Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding corevalve prosthesis. *Eur Heart J* 2012; 33:969-976
 - 20) Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD, Fischbein M, Szeto WY, Lim S, Greason KL, Teirstein PS, Malaisrie SC, Douglas PS, Hahn RT, Whisenant B, Zajarias A, Wang D, Akin JJ, Anderson WN, Leon MB, Investigators PT. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012; 366:1686-95
 - 21) Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Osten M, Feindel CM, Natarajan MK, Velianou JL, Martucci G, Devarennes B, Chisholm R, Peterson M, Thompson CR, Wood D, Toggweiler S, Gurvitch R, Lichtenstein SV, Doyle D, Delarochelliere R, Teoh K, Chu V, Bainey K, Lachapelle K, Cheema A, Later D, Dumesnil JG, Pibarot P, Horlick E. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: Insights on prognostic factors and valve durability from the canadian multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 2012 Nov 6; 60(19):1864-75
 - 22) Gotzmann M, Hehen T, Germing A, Lindstaedt M, Yazar A, Laczkovics A, Mummé A, Mugge A, Bojara W. Short-term effects of transcatheter aortic valve implantation on neurohormonal activation, quality of life and 6-minute walk test in severe and symptomatic aortic stenosis. *Heart* 2010; 96:1102-06
 - 23) Lefevre T, Kappetein AP, Wolner E, Nataf P, Thomas M, Schachinger V, De Bruyne B, Eltchaninoff H, Thielmann M, Himbert D, Romano M, Serruys P, Wimmer-Greinecker G, Group PEI. One year follow-up of the multi-centre european PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J* 2011; 32:148-157
 - 24) Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, Thielmann M, Al-Rashid F, Weber M, Johansson U, Wendt D, Jakob HG, Forsting M, Sack S, Erbel R, Eggebrecht H. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: A diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation* 2010; 121:870-878

- 25) *Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, Thomas M, Kovac J, Spyt T, MacCarthy PA, Wendler O, Hildick-Smith D, Davies SW, Trivedi U, Blackman DJ, Levy RD, Brecker SJ, Baumbach A, Daniel T, Gray H, Mullen MJ.* Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: The U.K. Tavi (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) registry. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:2130-38
- 26) *Sinning JM, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Adenauer V, Cachiguango SJL, Scheer AC, Hausen S, Sedaghat A, Ghanem A, Müller C.* Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1134-41
- 27) *Piazza N, Onuma Y, Jesserun E, Kint PP, Maugenest AM, Anderson RH, de Jaegere PP, Serruys PW.* Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking after percutaneous replacement of the aortic valve. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1:310-316
- 28) *El-Khally Z, Thibault B, Staniloae C, Theroux P, Dubuc M, Roy D, Guerra P, Macle L, Talajic M.* Prognostic significance of newly acquired bundle branch block after aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2004; 94:1008-11
- 29) *Thomas JL, Dickstein RA, Parker FB, Jr., Potts JL, Poirier RA, Fruehan CT, Eich RH.* Prognostic significance of the development of left bundle conduction defects following aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:382-386
- 30) *Sinhal A, Altwegg L, Pasupati S, Humphries KH, Allard M, Martin P, Cheung A, Ye J, Kerr C, Lichtenstein SV, Webb JG.* Atrioventricular block after transcatheter balloon expandable aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1:305-309
- 31) *Jilaihawi H, Chin D, Vasa-Nicotera M, Jeilan M, Spyt T, Ng GA, Bence J, Logtens E, Kovac J.* Predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation with the corevalve bioprosthesis. *Am Heart J* 2009; 157:860-866
- 32) *Houthuizen P, Van Garsse LAFM, Poels TT, de Jaegere P, van der Boon RMA, Swinkels BM, Jurriën M, van der Kley F, Schalij MJ, Baan J.* Left bundle-branch block induced by transcatheter aortic valve implantation increases risk of death: clinical perspective. *Circulation* 2012; 126:720-728
- 33) *Urena M, Mok M, Serra V, Dumont E, Nombela-Franco L, DeLarochelière R, Doyle D, Igual A, Larose E, Amat-Santos I.* Predictive factors and long-term clinical consequences of persistent left bundle branch block following transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *J Am Coll Cardiol* 2012 Oct 30; 60(18):1743-52
- 34) *Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, Iung B, Donzeau-Gouge P, Tribouilloy C, Debrux JL.* Transcatheter aortic valve implantation: Early results of the FRANCE (French Aortic National Corevalve and Edwards) registry. *Eur Heart J* 2011; 32:191-197
- 35) *Fraccaro C, Buja G, Tarantini G, Gasparetto V, Leoni L, Razzolini R, Corrado D, Bonato R, Basso C, Thiene G.* Incidence, predictors, and outcome of conduction disorders after transcatheter self-expandable aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2011; 107:747-754
- 36) *Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, Hausen S, Mueller R, Wenaweser P, Pilgrim T, Gloekler S, Khattab AA, Huber C.* Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012 Aug 7; 60(6):493-501
- 37) *Robbins JD, Maniar PB, Cotts W, Parker MA, Bonow RO, Gheorghiade M.* Prevalence and severity of mitral regurgitation in chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 91:360

- 38) *Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, La Canna G.* The double-orifice technique in mitral valve repair: A simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:674-681
- 39) *Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E.* Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011; 364:1395-1406
- 40) *Maisano F, Godino C, Giacomini A, Denti P, Buzzatti N, Arendar I, Colombo A, Alfieri O, La Canna G.* Patient selection for mitralclip therapy impaired left ventricular systolic function. *Minerva Cardioangiol* 2011; 59:455-471
- 41) *Condado JA, Acquatella H, Rodriguez L, Whitlow P, Vélez Gimo M, St Goar FG.* Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: 2 year follow-up in the first human case. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67:323-325
- 42) *Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, Goar FS, Rodriguez L, Silvestry F, Schwartz A.* 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
- 43) *Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow PL, Gray W, Low R, Herrmann HC.* Percutaneous mitral repair with the mitralclip 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
- 44) *Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R, Bajwa T, Herrmann HC, Lasala J, Maddux JT.* 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; 59:130-139
- 45) *Baldus S, Schillinger W, Franzen O, Bekeredjian R, Sievert H, Schofer J, Kuck KH, Konorza T, Möllmann H, Hehrlein C.* Mitralclip therapy in daily clinical practice: Initial results from the german transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur Heart J* 2012; 14:1050-55
- 46) *Taramasso M, Denti P, Buzzatti N, De Bonis M, La Canna G, Colombo A, Alfieri O, Maisano F.* Mitralclip therapy and surgical mitral repair in patients with moderate to severe left ventricular failure causing functional mitral regurgitation: A single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012 Dec; 42(6):920-6
- 47) *Scandura S, Ussia GP, Capranzano P, Caggegi A, Sarkar K, Cammalleri V, Mangiafico S, Chiarandà M, Immè S, Di Pasqua F.* Left cardiac chambers reverse remodeling after percutaneous mitral valve repair with the Mitralclip system. *J Am Soc Echocardiogr* 2012 Oct; 25(10):1099-105
- 48) *Siminiak T, Wu JC, Haude M, Hoppe UC, Sadowski J, Lipiecki J, Fajadet J, Shah AM, Feldman T, Kaye DM.* Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: Results of the titan trial. *Europ J Heart Fail* 2012; 14:931-938
- 49) *Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, Eggebrecht H, Rubino P, Colombo A, Lange R.* One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards sapien aortic bioprosthesis european outcome (SOURCE) registry: clinical perspective. The european registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards sapien valve. *Circulation* 2011; 124:425-433
- 50) *Bosmans JM, Kefer J, De Bruyne B, Herijgers P, Dubois C, Legrand V, Verheye S, Rodrigus I.* Procedural, 30-day and one year outcome following corevalve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: Results of the belgian national registry. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2011; 12:762-767
- 51) *Ussia GP, Barbanti M, Petronio AS, Tarantini G, Etori F, Colombo A, Violini R, Ramondo A, Santoro G, Klugmann S.* Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding corevalve prosthesis. *Eur Heart J* 2012; 33:969-976