

PLASTICA MITRALICA VERSO MITRACLIP

C. De Carlo, U. F. Settimio, S. Kuwata, M. Taramasso, F. Maisano

**Dipartimento di Chirurgia Cardiovascolare,
Ospedale Universitario di Zurigo,
Università degli Studi di Zurigo - Svizzera.**

Abstract

L'insufficienza mitralica è la più frequente malattia valvolare cardiaca nei paesi industrializzati; può avere un'etiologia organica o funzionale.

La riparazione chirurgica dell'insufficienza mitralica organica rappresenta il trattamento di prima scelta, mostrando un indiscutibile vantaggio in termini di mortalità perioperatoria e sopravvivenza a lungo termine rispetto alla sostituzione valvolare. Di contro, la correzione chirurgica dell'insufficienza mitralica ad origine funzionale isolata apporta risultati subottimali, con una percentuale di mortalità perioperatoria non trascurabile.

I risultati migliori si ottengono quando è possibile intervenire precocemente sulla patologia valvolare in assenza di comorbilità rilevanti.

La riparazione percutanea dell'insufficienza mitralica mediante sistema MitraClip rappresenta un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione in caso di controindicazione all'intervento cardiocirurgico convenzionale dovuta a comorbilità, età avanzata o severa disfunzione ventricolare sinistra.

Possiamo concludere affermando come l'accurata valutazione dei pazienti affetti da insufficienza mitralica sia di fondamentale importanza al fine di selezionare l'opzione terapeutica più indicata ed in grado di garantire i migliori benefici.

L'insufficienza mitralica è la più frequente malattia valvolare cardiaca nei paesi industrializzati¹. Può essere il risultato di alterazioni anatomiche che interessano i lembi valvolari e/o l'apparato sottovalvolare (insufficienza mitralica primaria, organica o degenerativa) o di processi di rimodellamento ventricolare (insufficienza mitralica secondaria o funzionale).

La causa più comune di insufficienza mitralica organica alle nostre latitudini è la malattia degenerativa, che viene a sua volta suddivisa in degenerativa mixomatosa (più frequente nella popolazione giovanile) e fibroelastica (più frequente negli anziani)². Ulteriori cause includono: la malattia reumatica, in netto declino nel mondo occidentale, l'endocardite infettiva, la rottura traumatica delle corde tendinee, le malformazioni congenite e la calcificazione dell'annulus, di frequente riscontro nella popolazione anziana³.

L'insufficienza mitralica funzionale è invece la conseguenza del rimodellamento ventricolare dovuto ad ischemia miocardica o a cardiomiopatia dilatativa idiopatica, in assenza di alterazioni morfologiche a carico dell'apparato valvolare.

La terapia medica gioca un ruolo limitato nell'insufficienza mitralica organica severa, mentre la riparazione chirurgica rappresenta il trattamento di prima scelta^{4,5}.

Sono stati ampiamente dimostrati i vantaggi, in termini di mortalità perioperatoria e sopravvivenza a lungo termine, della riparazione rispetto alla sostituzione della valvola.

Se eseguito prima che sopraggiunga la disfunzione ventricolare, l'intervento di correzione chirurgica può restituire ai pazienti sotto i 65 anni e con rischio chirurgico standard un'aspettativa e qualità di vita paragonabili a quelle della popolazione generale⁶.

Nei casi di insufficienza mitralica funzionale isolata, dove la prognosi del paziente è correlata maggiormente alla malattia cardiaca di base piuttosto che all'insufficienza mitralica in sé, la terapia medica costituita da ACE-inibitori, beta-bloccanti e mineralcorticoidi, allevia i sintomi e prolunga la sopravvivenza, mentre i risultati della correzione chirurgica rimangono subottimali, con una percentuale di mortalità perioperatoria non trascurabile⁷⁻⁹.

Inoltre, mentre è stato dimostrato un miglioramento dei sintomi e della qualità della vita dopo chirurgia¹⁰, un miglioramento della sopravvivenza rispetto alla terapia medica non è stato ad oggi dimostrato¹¹.

Il trattamento chirurgico dell'insufficienza mitralica funzionale isolata (cioè in assenza di necessità di rivascolarizzazione miocardica) è raccomandato dalle Linee Guida con un livello di evidenza IIb5, a dimostrazione della scarsità di dati e di evidenze in questo contesto.

Molti di questi pazienti sono esclusi dal trattamento chirurgico in virtù delle numerose comorbidità¹².

Nei pazienti di età superiore ai 70 anni, nei quali il trattamento dovrebbe essere focalizzato al miglioramento della qualità della vita, piuttosto che al prolungamento dell'aspettativa di vita, potrebbe essere preferibile una procedura meno invasiva.

Il trattamento dell'insufficienza mitralica ha mostrato nell'ultima decade un'importante accelerazione tecnologica, avvalendosi di tecniche sempre più raffinate di chirurgia riparativa sia in sternotomia che in mini-toracotomia e di tecniche di riparazione per via percutanea. Lo sviluppo delle tecniche percutanee è stato incoraggiato sia dal desiderio di opzioni terapeutiche sempre meno invasive che dal non trascurabile peso offerto dalle comorbidità dei pazienti affetti da insufficienza mitralica e considerati spesso a rischio operatorio proibitivo.

La riparazione chirurgica

Insufficienza mitralica degenerativa

Il trattamento dei pazienti con insufficienza mitralica organica richiede una precisa comprensione della fisiopatologia, della storia naturale della malattia ed un'attenta valutazione dell'efficacia e del timing della terapia.

In accordo con la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)⁴ e con la European Society of Cardiology/ European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS), la decisione di intervenire dipende dalla presenza di sintomi, dalla frazione di eiezione cardiaca, dal volume ventricolare telediastolico, dalla presenza di ipertensione polmonare, di fibrillazione atriale e dalla fattibilità della riparazione.

Dati osservazionali suggeriscono che nei pazienti con insufficienza mitralica severa i migliori risultati si ottengono quando la chirurgia è effettuata nel più breve tempo possibile e prima che sopraggiungano i sintomi o che si instaurino i meccanismi fisiopatologici che seguono l'insufficienza mitralica¹³.

Nei pazienti con insufficienza mitralica si sviluppa un'irreversibile depressione della contrattilità miocardica, dovuta al sovraccarico di volume. L'intervento in questi casi migliora la sintomatologia ma non la mortalità a lungo termine¹⁴.

Quando possibile, bisognerebbe eseguire un intervento di riparazione poiché è superiore, in termini di sopravvivenza, rispetto alla sostituzione valvolare¹⁵.

La tecnica chirurgica dipende dal tipo di lesione identificata in ambito preoperatorio e intraoperatorio e può comportare correzioni a carico dei lembi, dell'apparato sottovalvolare e dell'annulus.

I risultati della riparazione sono eccellenti anche in presenza di lesioni mitraliche complesse, quando eseguite in pazienti giovani in assenza di comorbidità. I pazienti sottoposti a questo tipo di intervento presentano una qualità di vita e sopravvivenza a lungo termine paragonabili a quelle della popolazione generale, una bassa incidenza di reintervento, di eventi tromboembolici e di eventi cardiaci, ed una riduzione dell'entità dell'insufficienza mitralica che si mantiene stabile nel tempo¹⁶.

I risultati, pur rimanendo eccellenti nei pazienti anziani altrimenti sani, non sono invece ottimali nei pazienti di età avanzata (>70 anni) e che presentano numerose comorbidità. In questa categoria di pazienti la mortalità è significativamente elevata e la qualità di vita subottimale. I dati a nostra disposizione suggeriscono che sono le comorbidità a giocare un ruolo rilevante nel successo del trattamento chirurgico¹⁷.

Insufficienza mitralica funzionale

La prognosi dei pazienti con insufficienza mitralica funzionale è strettamente correlata alla cardiomiopatia sottostante.

La chirurgia della valvola mitrale isolata, se non associata ad un intervento di by-pass aortocoronarico, migliora i sintomi ma non la sopravvivenza (classe di evidenza IIb). È stato dimostrato che la combinazione della riparazione mitralica insieme all'intervento di by-pass sono più efficaci rispetto al solo by-pass nel ridurre l'entità dell'insufficienza mitralica⁴⁻⁵. Il reale beneficio clinico di questa procedura rimane però non chiaro.

Diversi studi osservazionali non hanno dimostrato benefici in termini di miglioramento della sintomatologia e della mortalità in caso di by-pass aorto-coronarico rispetto al trattamento combinato di by-pass aortocoronarico e chirurgia della valvola mitrale. Trials randomizzati suggeriscono che a uno e a due anni di follow-up, l'insufficienza mitralica moderata o severa è meno frequente nel gruppo di pazienti sottoposti ad intervento combinato, gravato però dalla necessità di un'ospedalizzazione di più lunga durata, da un maggior numero di eventi neurologici e di aritmie sopraventricolari. Al contrario, altri studi osservazionali e piccoli trials randomizzati, dimostrano che la mortalità tra i due gruppi non è significativamente differente, mentre le condizioni cliniche e la classe funzionale NYHA sono migliori nel gruppo di chirurgia combinata¹⁰.

La maggior parte degli interventi chirurgici è eseguita praticando una plastica sottodimensionata. In un trial randomizzato pubblicato recentemente sul *New England Journal of Medicine* viene dimostrato che nei pazienti con insufficienza mitralica funzionale non esistono differenze in termini di rimodellamento inverso del ventricolo sinistro e sopravvivenza a 2 anni¹⁸. L'intervento chirurgico resta, dunque, ancora oggetto di discussione¹⁹.

Controindicazioni assolute alla chirurgia sono: l'insufficienza ventricolare destra avanzata, l'assenza di riserva di precarico e la presenza di severe comorbidità. L'intervento chirurgico può, invece, essere eseguito con percentuali di morbilità e mortalità ridotte quando preceduto da un'accurata selezione dei candidati, tenendo presente la valutazione del rischio chirurgico, la storia clinica e la severità dei processi di rimodellamento ventricolare. Nei pazienti selezionati, piccoli studi dimostrano, oltre ad un miglioramento dei sintomi e della qualità di vita, anche un'inversione del rimodellamento cardiaco³.

Trattamento percutaneo mediante sistema MitraClip

La riparazione percutanea dell'insufficienza mitralica rappresenta un'opzione terapeutica che può essere presa in considerazione in caso di controindicazione all'intervento cardiocirurgico convenzionale dovuta a comorbidità, età avanzata o severa disfunzione ventricolare sinistra.

Insufficienza mitralica degenerativa e funzionale

Secondo le Linee Guida Europee pubblicate nel 2012⁵, la procedura percutanea edge-to-edge può essere presa in considerazione in pazienti affetti da insufficienza mitralica severa degenerativa che rispettano i criteri ecocardiografici di eleggibilità, giudicati inoperabili o ad alto rischio chirurgico da un heart team e con un'aspettativa di vita superiore ad un anno (classe IIb, livello di evidenza C). Le medesime Linee Guida raccomandano la procedura di MitraClip nei pazienti affetti da insufficienza mitralica severa ad eziologia secondaria sintomatica nonostante terapia medica ottimizzata, con anatomia favorevole e giudicati inoperabili o ad alto rischio chirurgico da un heart team e con aspettativa di vita maggiore di un anno (classe IIb, livello di evidenza C) anche se la classe di evidenza è uguale rispetto alla chirurgia isolata.

Relativamente alle evidenze scientifiche, dallo studio EVEREST I²⁰, primo studio di fattibilità del sistema MitraClip dove la massima parte della popolazione arruolata presentava un'eziologia organica dell'insufficienza mitrali-

ca, è emerso come la correzione percutanea dell'insufficienza mitralica mediante sistema MitraClip sia fattibile e sicura ed associata ad un promettente tasso di successo procedurale. Lo studio EVEREST II, di tipo prospettico, multicentrico, randomizzato, di confronto tra trattamento di riparazione mitralica per via percutanea mediante sistema MitraClip e chirurgia riparativa tradizionale, se da una parte ha dimostrato come la metodica percutanea mostrasse una migliore sicurezza, dall'altra ha evidenziato come tale tecnica fosse meno efficace nel ridurre stabilmente l'insufficienza mitralica post-procedurale. Tale dato di minor efficacia rispetto al tradizionale approccio chirurgico non è stato confermato dai risultati a 5 anni di follow-up²⁰. È opportuno ricordare come negli studi EVEREST siano stati arruolati pazienti le cui caratteristiche ben si discostano da quelle dei pazienti che attualmente rappresentano il real world sottoposto a trattamento percutaneo con impianto di MitraClip: i pazienti trattati attualmente sono principalmente affetti da insufficienza mitralica funzionale, di età più avanzata e giudicati inoperabili o ad alto rischio chirurgico dall'heart team di competenza. Per di più, i risultati di minor efficacia della tecnica percutanea potrebbero essere stati gravemente influenzati dalla curva di apprendimento.

Un importante contributo è stato anche offerto dai risultati di registri osservazionali retrospettivi e dall'analisi dei sottogruppi ad alto rischio degli studi EVEREST.

Il registro ACCESS-EU²¹ vanta il fatto di rappresentare il registro più aggiornato sulle caratteristiche dal mondo reale dei pazienti che si sottopongono al trattamento con MitraClip: pazienti anziani, con numerose comorbilità, ad alto rischio chirurgico ed affetti da insufficienza mitralica su base funzionale.

I risultati del registro TRAMI²², uno tra i più ampi registri pubblicati, hanno confermato come la procedura di MitraClip sia una valida opzione terapeutica nella pratica clinica per i pazienti considerati ad alto rischio chirurgico.

Importanti considerazioni sono state fornite dal registro GRASP²³, che ha incluso pazienti sottoposti ad impianto di MitraClip affetti da insufficienza mitralica di grado moderato-severo o severo, ad eziologia organica (24%) o funzionale (76%), candidati al trattamento chirurgico ma giudicati ad alto rischio da un heart team sulla base delle comorbilità, della disfunzione sistolica e del Logistic EuroScore. Il successo procedurale in acuto, definito come l'impianto stabile di una o più clip con riduzione dell'insufficienza mitralica a grado moderato o lieve, è stato raggiunto dalla totalità dei pazienti; l'incidenza cumulativa di mortalità a 30 giorni e 12 mesi è stata rispettivamente dello 0.9% e 14% ed in più della metà dei casi è stata per cause non cardiovascolari.

Sulla scorta dei contributi offerti dagli studi EVEREST e dai registri osservazionali, possiamo concludere che la riparazione percutanea mediante sistema MitraClip sia una tecnica sicura ed efficace, rappresentando una valida alternativa alla cardiocirurgia nei pazienti giudicati ad alto rischio o inoperabili. I limiti degli studi EVEREST sono il ristretto numero di pazienti e la mancanza di un corrispettivo gruppo di confronto; delucidazioni in merito a questi due profili potranno essere fornite dallo studio americano COAPT, attualmente in corso e che mette a confronto la MitraClip con la terapia medica ottimale nei pazienti con insufficienza mitralica funzionale.

Conclusioni

Allo stato delle conoscenze attuali, i candidati ideali alla chirurgia sono pazienti a basso rischio chirurgico negli stadi iniziali della malattia, con una storia di insufficienza cardiaca recente e una dilatazione ventricolare agli stadi iniziali. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti si presenta in uno stadio avanzato della patologia. Il trattamento mediante MitraClip rappresenta una valida alternativa alla chirurgia specialmente in pazienti anziani con funzione ventricolare sinistra ridotta e comorbidità importanti. Attualmente, nel mondo, sono stati trattati oltre 40.000 pazienti, con percentuali di mortalità e morbilità perioperatoria e nel follow-up eccellenti. La sfida consiste ora nel raggiungimento di risultati altrettanto eccellenti nella riduzione dell'insufficienza mitralica, così da poter estendere l'utilizzo di questa metodica nei pazienti con un rischio chirurgico più basso. Sono oggi disponibili nuove tecniche come l'annuloplastica percutanea. L'associazione di queste diverse metodiche di intervento potrebbe migliorare i risultati avvicinandoli a quelli della chirurgia.

A tal fine si evince come diventi cruciale il ruolo di un valido heart team, composto da cardiologi e cardiocirurghi esperti, in grado di garantire al paziente un approccio terapeutico individuale che tenga conto delle sue condizioni cliniche, delle caratteristiche dell'apparato valvolare e sottovalvolare e del grado della sottostante cardiomiopatia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M.* Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368:1005-11
- 2) *Anyanwu AC, Adams DH.* Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 19:90-96
- 3) *Taramasso M, Buzzatti N, La Canna G, Colombo A, Alfieri O, Maisano F.* Interventional vs. surgical mitral valve therapy. Which technique for which patient? *Herz* 2013 Aug; 38(5):460-6
- 4) *Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:e57
- 5) *Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33:2451
- 6) *Taramasso M, Gaemperli O, Maisano F.* Treatment of degenerative mitral regurgitation in elderly patients. *Nat Rev Cardiol* 2015 Mar; 12(3):177-83
- 7) *Seneviratne B, Moore GA, West PD.* Effect of captopril on functional mitral regurgitation in dilated heart failure: a randomised double blind placebo controlled trial. *Br Heart J* 1994; 72:63
- 8) *Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, et al.* Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. *Am Heart J* 2000; 139:596
- 9) *De Bonis M, Taramasso M, Grimaldi A et al.* The GeoForm annuloplasty ring for

- the surgical treatment of functional mitral regurgitation in advanced dilated cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40:488-495
- 10) *Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ et al.* Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002; 144:524
 - 11) *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 Heart J* 2012; 33:1787-1847
 - 12) *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
 - 13) *Samad Z, Kaul P, Shaw LK et al.* Impact of early surgery on survival of patients with severe mitral regurgitation. *Heart* 2011; 97:221
 - 14) *Montant P, Chenot F, Robert A, et al.* Long-term survival in asymptomatic patients with severe degenerative mitral regurgitation: a propensity score-based comparison between an early surgical strategy and a conservative treatment approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138:1339
 - 15) *Yun KL, Miller DC.* Mitral valve repair versus replacement. *Cardiol Clin* 1991; 9:315-327
 - 16) *David TE, Armstrong S, McCrindle BW, Manlhiot C.* Late outcomes of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease. *Circulation* 2013; 127:1485-92
 - 17) *Mehta RH, Eagle KA, Coombs LP et al.* Influence of age on outcomes in patients undergoing mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1459-67
 - 18) *Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC et al.* Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2016 Jan 28; 374(4):344-53
 - 19) *Taramasso M, Maisano F.* Valvular disease: Functional mitral regurgitation: should all valves be replaced? *Nat Rev Cardiol* 2016 Feb;13(2):65-6
 - 20) *Feldman T, Kar S, Elmariah S et al.* Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II.; EVEREST II Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2015 Dec 29; 66(25):2844-54
 - 21) *Reichenspurner H, Schillinger W, Baldus S et al.* Clinical outcomes through 12 months in patients with degenerative mitral regurgitation treated with the MitraClip device in the ACCESS-Europe Phase I trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44:e280-8
 - 22) *Baldus S, Schillinger W, Franzen O et al.* MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:1050-55
 - 23) *Grasso C, Capodanno D, Scandura S et al.* One- and twelve-month safety and efficacy outcomes of patients undergoing edge-to-edge percutaneous mitral valve repair (from the GRASP Registry). *Am J Cardiol* 2013 May 15; 111(10):1482-7