



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

**Dottorato di Ricerca in
FISIOPATOLOGIA CARDIOVASCOLARE**

**TRATTAMENTO PERCUTANEO CON SISTEMA
MITRACLIP DELLA INSUFFICIENZA MITRALICA
FUNZIONALE NEI PAZIENTI CON DISFUNZIONE
VENTRICOLARE SINISTRA**

**Relatore: Prof.Dott. Fabio MAGRINI
Correlatore: Dott. Giovanni La Canna**

**TESI DI DOTTORATO DI RICERCA
di
DOTT.IRYNA ARENDAR
MATR. N. R07891**

ANNO ACCADEMICO 2009-2010

INDICE

Capitolo I – INTRODUZIONE	3
Capitolo II – OBIETTIVI DELLO STUDIO	33
Capitolo III - CASISTICA e METODI	35
Capitolo IV – RISULTATI	44
Capitolo V – DISCUSSIONE	51
Bibliografia	55

CAPITOLO I

INTRODUZIONE

L'insufficienza mitralica è caratterizzata da una incontinenza della valvola mitralica con conseguente rigurgito di sangue in atrio sinistro e sovraccarico di volume del ventricolo sinistro.

L'insufficienza mitralica è la causa più frequente di malattia valvolare con un peso di morbilità e mortalità progressivamente crescente con l'invecchiamento della popolazione. Studi epidemiologici hanno, infatti, dimostrato che l'insufficienza mitralica di grado moderato o severo è presente in più del 10% della popolazione generale con almeno 75 anni, è questa condizione si associa allo scompenso cardiaco, ad aritmie, ed a necessità di ospedalizzazione.

I pazienti affetti da insufficienza mitralica, di qualsiasi origine, sono, pertanto, affetti da una ridotta sopravvivenza.

L'insufficienza mitralica funzionale "ischemica" (IMI) rappresenta una temibile complicanza ed una determinante prognostica sfavorevole nei pazienti con malattia coronarica. Dal punto di vista nosografico l'IMI deve essere considerata come una sindrome caratterizzata dai seguenti elementi:

1) alterazioni funzionali e dinamiche dell'apparato valvolare mitralico in assenza di specifiche anomalie anatomiche;

2) rimodellamento regionale o globale della cavità ventricolare sinistra strettamente dipendente dalla malattia coronarica;

3) variabilità della lesione valvolare mitralica;

L'IMI determina una complessa interazione tra lesione valvolare e rimodellamento cavitario del ventricolo sinistro potenzialmente evolutiva verso quadri di "miocardiopatia irreversibile".

L'IMI è clinicamente silente e senza reperti ascoltatori significativi, in una importante proporzione di pazienti (circa 30%). L'Ecocardiografia Doppler (ECO-Doppler) rappresenta, pertanto, una metodica indispensabile, in aggiunta all'esame clinico, per la stratificazione prognostica e la pianificazione terapeutica della IMI.

Meccanismo anatomo-funzionale dell'IMI.

La camera ventricolare sinistra genera forze di trazione (tethering) e forze di contrazione, che sono responsabili, allorchè in equilibrio dinamico, rispettivamente del normale e simmetrico allineamento (*apposizione*) e della successiva *coaptazione* dei lembi e commissure lungo il piano dell'anello.

Il rimodellamento cavitario del ventricolo sinistro condiziona un aumento delle forze di tethering che, se non adeguatamente bilanciato da un incremento delle forze di contrazione, comporta una dislocazione del tessuto mitralico al di sotto del piano dell'anello (*malapposizione*) ed una conseguente incompleta coaptazione dei lembi o delle commissure (*malcoaptazione*) con incontinenza della valvola mitralica nonostante una normale anatomia. La normale contrazione dei muscoli papillari è la condizione necessaria per la trasmissione ai lembi mitralici delle forze di

tethering generate dalla cavità ventricolare sinistra e dello sviluppo della malapposizione funzionale della valvola mitrale ad esse correlato. Studi sperimentali hanno, infatti, documentato che l'induzione di ischemia/necrosi del muscolo papillare abolisce o previene lo sviluppo del rigurgito mitralico funzionale. Rilievi clinici hanno confermato che, a parità di rimodellamento VS_n conseguente ad infarto miocardico inferiore, il deficit funzionale del muscolo papillare paradossalmente non si associa ad incontinenza della valvola mitrale. L'estensione della ischemia miocardica al muscolo papillare corrispondente ad un'area di tethering può abolire la IMI ad essa corrispondente. Di conseguenza, la storica definizione di IMI come sindrome da malfunzione del muscolo papillare deve necessariamente essere abolita.

Valutazione ecocardiografica del meccanismo anatomo-funzionale dell'IMI.

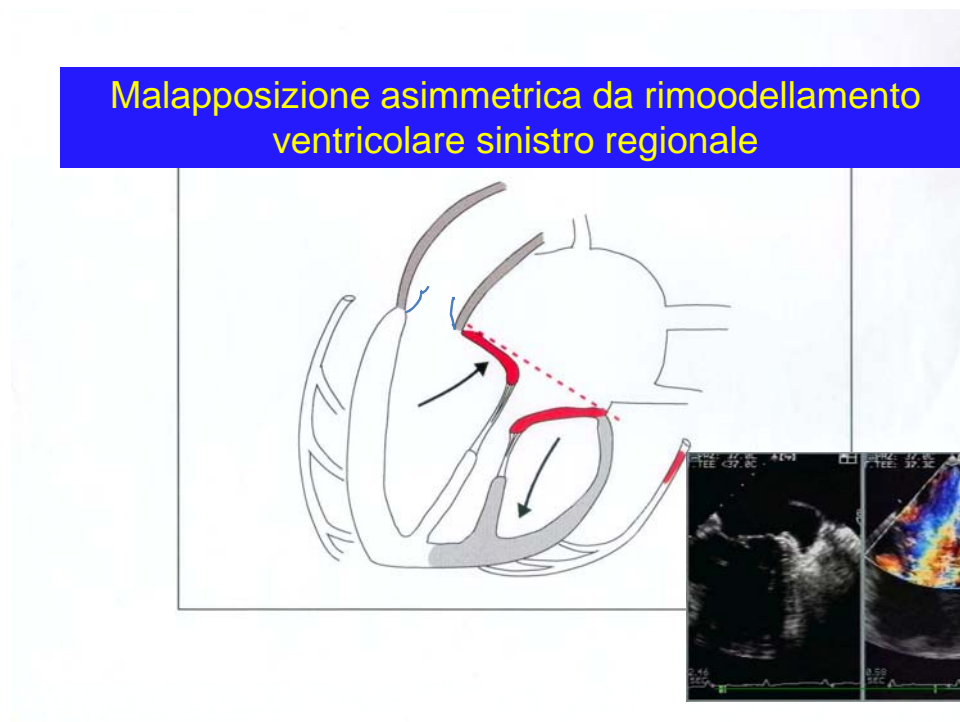
Lo spettro clinico-patologico dell'IMI può sottendere diversi quadri compresi tra due estremi di rimodellamento cavitario del VS_n (regionale o globale) e di correlate anomalie funzionali dell'apparato mitralico (malapposizione simmetrica o asimmetrica). L'ECO-Doppler consente di identificare il tipo di rimodellamento ventricolare e la specifica alterazione della dinamica dell'apparato valvolare mitralico sottesi allo sviluppo dell'IMI.

A) Rimodellamento VS_n regionale con malapposizione valvolare asimmetrica.

Il rimodellamento VS_n regionale, allorché coinvolge la zona miocardica adiacente all'impianto di un muscolo papillare, può determinare, per malapposizione del corrispondente tessuto valvolare, lo

sviluppo di IMI. Questo modello clinico è conseguente ad un danno miocardico nel territorio di distribuzione di una specifica arteria coronarica e si caratterizza per una chiara evidenza della zona del VSn responsabile ("zona colpevole") della dislocazione del muscolo papillare e della malapposizione del relativo tessuto valvolare. L'entità del sovraccarico di volume conseguente al rigurgito mitralico comporta, in presenza di una normale riserva coronarica, una ipercinesia delle regioni del VSn remote alla zona colpevole ed una preservata apposizione del tessuto mitralico opposto alla sede di tethering. Ne deriva una asimmetria di coaptazione dei lembi e/o commissure con una geometria di rigurgito simulante un prolasso del lembo normale (pseudo-prolasso). (Fig.1A)

Figuran.1A



B) Rimodellamento VSn globale con malapposizione valvolare
simmetrica.

In questo modello l'IMI è conseguente ad un rimodellamento globale del VSn che condiziona una malapposizione simmetrica dei lembi per tethering di entrambi i papillari non compensato da una adeguata forza di coaptazione per disfunzione ventricolare diffusa. Si genera una caratteristica area sottoanulare di malapposizione ("tenting area") ed una dislocazione apicale del punto di coaptazione dei lembi ("coaptation depth"), responsabili, in ragione della rispettiva entità, del grado di rigurgito mitralico. In questo modello non è riconoscibile un'unica zona colpevole delle alterazioni della geometria di apposizione dei lembi. E' generalmente associato ad una malattia coronarica multivasale e può, in alternativa, rappresentare una evoluzione del modello di malapposizione asimmetrica per progressiva perdita del reclutamento contrattile delle zone remote alla zona colpevole. (Fig.1B).

Figura1B



Valutazione della entità della insufficienza.

La valutazione della entità della IMI si avvale dei parametri ECO-Doppler convenzionali ma è resa difficoltosa dalla variabilità della lesione valvolare e dalle caratteristiche reologiche del rigurgito.

A) Variabilità della lesione valvolare mitralica.

L'IMI si caratterizza per la frequente variabilità della entità della malapposizione dei lembi mitralici e del correlato grado di rigurgito mitralico nello stesso paziente. Una prima fonte di variabilità è riconducibile alla fluttuazione intrabattito del rigurgito. L'entità del rigurgito mitralico dipende dal grado, estensione e durata della malcoaptazione sistolica del tessuto valvolare e dal gradiente pressorio sistolico tra camera ventricolare sinistra ed atrio sinistro (*gradiente di rigurgito*). L'entità della disfunzione contrattile del VSn, essendo massima all'inizio del ciclo cardiaco, condiziona un importante ritardo di apposizione dei lembi durante la fase protosistolica ("loitering effect") ma un successivo parziale compenso nella fase mesotele-sistolica, associato ad un variabile incremento del gradiente di rigurgito. Questa variazione intrabattito dell'area di malapposizione è ovviamente esaltata in presenza di asincronia di contrazione regionale del VSn. L'IMI pertanto è caratterizzata da una importante fluttuazione intrabattito della lesione rigurgitante e del corrispondente grado di insufficienza (picco proto sistolico per deficit contrattile e tardocinesia, riduzione mesosistolica da parziale compenso delle forze di tethering e variabile incremento tele sistolico del

gradiente di rigurgito dipendente dalla entità dell'incremento della pressione intraventricolare sinistra e dal grado di compliance atriale sinistra).

La manipolazione farmacologica del rimodellamento cavitario, della forza di contrazione nonché del carico del VSn può rappresentare un'altra importante fonte di variabilità della entità del rigurgito mitralico.

Infine, le variazioni della contrazione miocardica per ischemia intercorrente o recupero spontaneo (stordimento miocardico) o indotto dalla terapia (rivascolarizzazione di aree ibernante, farmaci ad azione inotropo negativa) possono condizionare sorprendenti ed inaspettate fluttuazioni della entità della incontinenza mitralica.

B) Caratteristiche reologiche del rigurgito mitralico e Metodologia di indagine ECO-Doppler

Presenza, entità e caratteristiche geometriche (origine, direzione) del rigurgito.

L'incontinenza della valvola mitrale presuppone un *orificio rigurgitante* attraverso il quale refluisce un *volume di rigurgito* di entità variabile rispetto alla eiezione totale del ventricolo sinistro (*Frazione di rigurgito*). L'entità del rigurgito mitralico è determinata dall'area dell'orificio rigurgitante, dal gradiente ventricolo-atriale e dalla sua durata, secondo il principio di Torricelli (Volume rigurgitante = AOR x C x Ts x $\sqrt{PV_{sn} - PA_{sn}}$, dove AOR= area orificio rigurgitante, C=costante, Ts= tempo durante la sistole, PV_{sn}= pressione media ventricolare sinistra, PA_{sn}= pressione media atriale sinistra).

L'AOR può evidenziare importanti variazioni durante la fase sistolica, correlate al meccanismo anatomo-funzionale della IM.

La diagnosi di IM è basata sulla dimostrazione di un flusso sistolico retrogrado attraverso la valvola mitrale mediante la tecnica Doppler. La metodologia per la stima della entità della IM comprende:

- indici derivabili mediante il mappaggio con ECO-Doppler a colori della velocità del rigurgito valvolare
- indici quantitativi indipendentemente dalla codificazione del jet da rigurgito.

Parametri derivabili dal mappaggio con Eco-Doppler a colori del jet da rigurgito.

Il **mappaggio della velocità** del rigurgito mitralico è da considerarsi adeguato allorchè comprende la codificazione di tre componenti essenziali:

- Area di convergenza
- Vena Contracta
- Distribuzione del jet rigurgitante in atrio sinistro.

Dall'analisi di questi parametri è possibile ricavare indici per la stima della entità della IM.

1.Area di Convergenza del flusso in corrispondenza della lesione valvolare rigurgitante (**PISA: Proximal Isovelocity Surface Area**). Rappresenta il parametro più importante per identificare la sede di origine e per la stima dell'entità della IM. La formazione dell'area di convergenza è determinata dalla progressiva accelerazione del flusso rigurgitante in corrispondenza della lesione valvolare, con la creazione di aree emisferiche concentriche all'interno delle quali la velocità del fluido è costante (area di isovelocità, identificabile dalla comparsa di una omogenea inversione della

codificazione a colori della velocità o linea di aliasing del flusso diretto verso l'orificio rigurgitante). In base al principio della conservazione della massa e della equazione di continuità il flusso attraverso l'orificio rigurgitante è uguale al flusso attraverso la superficie di isovelocità. Assumendo come emisferica la superficie di isovelocità è possibile calcolare l'indice PISA mediante il prodotto del raggio dell'emisfera e la velocità massima impiegata per il campionamento della direzione del flusso (velocità di aliasing). In base alla equazione di continuità, il prodotto dell'area per la velocità è costante in ogni punto $PISA (2\pi r^2 \times V_{aliasing}) = Area\ valvolare\ rigurgitante \times velocità\ del\ jet\ da\ rigurgito$. Di conseguenza è possibile calcolare:

- **ERO** (orificio rigurgitante effettivo, espresso in cm²) mediante il rapporto PISA/ velocità di rigurgito del jet (7). Valori <0.20 cm², 0.20-0.29 cm², 0.30-0.39 cm², ≥ 0.40 cm² sono rispettivamente indicativi di IM lieve, moderata, media e severa,

- **VOLUME DI RIGURGITO** (ml) moltiplicando il valore dell'ERO per l'integrale di velocità del jet da rigurgito. Valori <30 ml, 30-44 ml, 45-59 ml, >60 ml indicano rispettivamente grado lieve, moderato, medio, severo di IM,

- **FRAZIONE DI RIGURGITO** (%) rispetto alla gettata sistolica valutata con il convenzionale metodo (RV/SV). Valori <30%, 30-39%, 40-49%, >50% corrispondono ai gradi rispettivamente lieve, moderato, medio e severo.

L'identificazione di PISA viene effettuata dalla proiezione apicale utilizzando un range di codificazione a colori delle velocità di flusso

adeguato per una ottimale visualizzazione e misura del raggio (generalmente 20-40 cm/sec). La selezione del range di velocità può determinare significative variazioni nella misurazione del raggio dell'area di convergenza, con possibilità di sovrastima o sottostima, rispettivamente utilizzando basse o alte velocità. Al fine di ottimizzare la visualizzazione PISA e minimizzare l'errore di misura del raggio è consigliabile utilizzare la funzione zoom sulla specifica area di interesse, con shift della linea di riferimento della direzione ed ampiezza della velocità di flusso verso la direzione del flusso rigurgitante. E' importante che la applicabilità dell'algoritmo che la determinazione del raggio PISA venga effettuata nel momento di massima velocità del rigurgito campionato con il Doppler continuo. Inoltre, è utile verificare la conformazione emisferica del PISA mediante il rapporto tra raggio (misurato in scansione apicale asse-lungo) e diametro medio-laterale (misurato in proiezione 2 camere).

La valutazione della entità del rigurgito con il metodo PISA può essere influenzata nei pazienti con IMI dai seguenti fattori.

- **Fattori reologici:** perdita della configurazione emisferica per appiattimento dell'orificio rigurgitante; eccentricità del jet da rigurgito; fluttuazione intrabattito del rigurgito; dissociazione importante tra picco dell'ampiezza PISA e picco di velocità del jet; multiple aree di convergenza.

Il metodo PISA è **indispensabile** per la identificazione della **sede** di origine del rigurgito e per un **giudizio semiquantitativo** della entità del rigurgito basato sulla misurazione del raggio, indipendentemente dalla estensione del jet in atrio sinistro, ma applicabile solo in presenza di area di convergenza con morfologia emisferica. Valori di $r > 4$ sono indicativi di IM significativa.

Viceversa, la **valutazione quantitativa dell'ERO** necessita di alcune condizioni quali un ottimale allineamento con il flusso di rigurgito per la stima del picco di massima velocità, minima dissociazione cronologica tra massima ampiezza PISA e picco di velocità del jet, morfologia emisferica dell'area di convergenza. Il metodo PISA non può, pertanto, essere considerato un parametro quantitativo assoluto ed indipendente per la misurazione della IM, ma integrativo di altri approcci per la stima del significato di un rigurgito mitralico di incerta entità. L'applicazione di algoritmi complessi mediante approccio tridimensionale può rivelarsi utile nei casi con PISA morfologicamente ellittica o cupoliforme ma non è ancora di estensiva applicazione clinica.

2.Vena Contracta.

La vena contracta è la zona di massima trasformazione dell'energia pressoria del flusso ematico durante il passaggio attraverso l'orificio valvolare rigurgitante in energia cinetica. La vena contracta è identificabile come il punto più ristretto prima della formazione del jet da rigurgito e può essere considerata come misura della dimensione antero-posteriore dell'area effettiva di rigurgito.

La misura deve essere effettuata in maniera perpendicolare alla linea di coaptazione intercommissurale dei lembi in scansione parasternale asse lungo o asse lungo apicale; viceversa, la misurazione in scansione apicale 2 camere fornisce la dimensione latero-mediale dell'area effettiva rigurgitante. Al fine di contenere l'errore di misura è necessario magnificare l'immagine del jet da rigurgito utilizzando la funzione di zoom ed una appropriata

velocità di codificazione a colori della velocità di flusso. La misura della VC nei casi di difficoltosa identificazione può essere eseguita appena a valle della linea di coaptazione dei lembi. La misura della VC è indipendente dalle condizioni di carico e può essere effettuata in maniera affidabile anche nei jet a distribuzione eccentrica. La VC è molto utile per differenziare i rigurgiti di severa entità (VC >7 mm) da quelli lievi (VC < 3 mm). Valori di VC compresi tra 3 mm e 7 mm identificano un grado intermedio di rigurgito meritevole dell'apporto di ulteriori parametri per una definitiva valutazione del significato della IM.

3. Jet rigurgitante in atrio sinistro.

Il mappaggio della distribuzione della velocità di rigurgito nell'atrio sinistro rappresenta il parametro più immediato e maggiormente utilizzato per la valutazione della presenza ed entità della IM. Tuttavia, la distribuzione delle velocità del jet rigurgitante è influenzata dal gradiente ventricolo-atriale, dalla geometria di distribuzione eccentrica determinante esaurimento della energia lungo la parete atriale, dalla fluttuazione intrabattito ed infine da fattori relativi al campionamento e codificazione a colori della velocità di flusso. Per quanto la distribuzione del jet in atrio sinistro non sia da considerare equivalente al volume di rigurgito, la distribuzione del jet in rapporto all'area atriale sinistra può fornire una immediata e semplice valutazione qualitativa della entità del rigurgito. L'interpretazione della distribuzione della velocità del jet deve necessariamente essere di tipo integrato, tenendo presente che le dimensioni dell'atrio sinistro e la distribuzione eccentrica del jet possono

essere importanti fonti rispettivamente di sovra- o sottostima della entità della IM. In particolare, nelle IM acute la bassa compliance atriale sinistra ed il basso gradiente ventricolo-atriale possono essere responsabili di una area di estensione del jet ridotta e limitata alla proto-mesosistole; viceversa, un incremento della pressione arteriosa può essere responsabile di una ampia estensione delle velocità del jet di un rigurgito peraltro lieve. La valutazione dell'area di rigurgito deve essere eseguita in tutte le proiezioni ottenibili od almeno in due piani ortogonali (in genere apicale 4- e 2 camere).

Parametri indipendenti dal mappaggio del jet di rigurgito.

L'impiego dei convenzionali parametri per il calcolo della gittata sistolica a livello aortico ed il flusso diastolico transmitralico consente di derivare un indice di frazione di rigurgito senza le limitazioni relative alla durata del rigurgito né alla presenza di jet multipli.

Calcolo della frazione di rigurgito. Si basa sul confronto della portata anterograda attraverso la valvola mitralica (somma della portata anterograda e del volume di rigurgito) con quella attraverso un'altra valvola cardiaca non rigurgitante. La frazione di rigurgito si calcola dividendo la differenza tra la portata mitralica e quella della valvola non rigurgitante per la portata mitralica.

Una variante di questo metodo valuta il rapporto tra la portata mitralica con la gittata sistolica del ventricolo sinistro, misurata dalla proiezione apicale con metodo area-lunghezza(6). Tale metodo è indaginoso e gravato di numerose limitazioni in quanto anche piccole variazioni della frequenza cardiaca e piccoli errori nella misurazione dei

diametri sottovalvolari e dei volumi ventricolari possono determinare grossi errori nel calcolo della portata. L'utilizzo dell'approccio tridimensionale, migliorando l'accuratezza nella quantizzazione dei volumi, può aumentare l'affidabilità del calcolo della gettata sistolica, ma è ancora oggetto di validazione clinica.

Flusso venoso polmonare. La dimostrazione di una riduzione o inversione della componente sistolica del flusso polmonare è un parametro supportivo della severità della IM. L'esame transesofageo rappresenta la modalità più accurata per la esplorazione del flusso delle vene polmonari.

Flusso transmitralico. L'analisi del flusso mitralico diastolico mediante Doppler pulsato, allorchè evidenzia una prevalenza della componente atriale su quella protodiastolica, può essere un parametro, per quanto semplice, molto utile per contraddire la diagnosi di IM di severa entità.

Quando l'insufficienza mitralica ischemica è da ritenersi "emodinamicamente significativa"?

La valutazione della entità del rigurgito mitralico funzionale rappresenta un difficoltoso problema metodologico e clinico. L'accuratezza dei convenzionali parametri ECO-Doppler può essere condizionata da numerosi fattori fisiopatologici, quali l'eccentricità e la molteplicità di jet da rigurgito, il basso gradiente di rigurgito conseguente alla disfunzione ventricolare sinistra, la fluttuazione intrabattito del rigurgito ("loitering effect"), la variabilità interstudio relativa a modificazioni della contrazione miocardica (disfunzione ischemia-dipendente, recupero spontaneo di stordimento post-ischemico o indotto da rivascolarizzazione di miocardio, manipolazione farmacologica

del carico o dell' inotropismo). Ne deriva la necessità di un approccio poliparametrico ed integrato da una attenta valutazione clinica per definire l'entità ed il significato emodinamico del rigurgito mitralico funzionale nel singolo paziente. La ampiezza della vena contracta > 7 mm o < 3 mm del jet di rigurgito (unico o dominante in caso di Jets multipli), misurata nella prima metà della sistole, rappresenta probabilmente il parametro più affidabile e meno influenzato dal carico per classificare il rigurgito mitralico rispettivamente di entità severa o lieve. Per valori intermedi di vena contracta 3-7 mm, l'integrazione con altri parametri (ERO, estensione del jet in atrio sinistro, pattern del flusso venoso polmonare, ipertensione polmonare) può condurre ad una accettabile valutazione della entità del rigurgito mitralico. In particolare, la misurazione dell'ERO può essere un parametro ingannevole se misurato nella fase mesosistolica per le caratteristiche fluttuazioni intrabattito. Infatti, valori di ERO > 20 mm² misurata in mesosistole caratterizzano in alcuni studi un profilo prognostico sfavorevole, laddove valori di ERO > 40 mm sono ritenuti indicativi di rigurgito mitralico severo nelle forme non ischemiche. Gli indici morfologici di malapposizione (tented area) e di malcoaptazione (profondità ed estensione longitudinale di coaptazione) rappresentano un valido supporto per la valutazione della severità della compromissione funzionale mitralica indipendentemente dai parametri reologici del jet di rigurgito. La valutazione dinamica mediante stress farmacologico o durante sforzo può aggiungere ulteriori informazioni sul significato emodinamico di un rigurgito mitralico di entità ambigua o apparentemente non rilevante. La valutazione intraoperatoria del rigurgito mitralico può essere difficoltosa in quanto le condizioni non fisiologiche possono mascherare la reale entità della IMI e malcorrelarsi con la

valutazione della insufficienza valvolare effettuata al di fuori della sala operatoria. La valutazione intraoperatoria della IM ischemica necessita pertanto di una manipolazione delle condizioni di carico al fine di ripristinare delle condizioni emodinamiche sovrapponibili a quelle fisiologiche. E' stato proposto l'impiego della nor-adrenalina per una più accurata valutazione intraoperatoria della IMI; tuttavia, l'infusione di nor-adrenalina può comportare una sovrastima del grado di rigurgito per un eccessivo incremento dei valori di pressione arteriosa sistemica. Inoltre, in considerazione di contrastanti effetti della nor-adrenalina sulla funzione ventricolare sinistra, si possono osservare differenti ed, a volte, paradossali variazioni della entità del rigurgito mitralico:

- la potenziale inducibilità di ischemia miocardica può condurre ad una sovrastima del grado di rigurgito,
- il coinvolgimento del muscolo papillare durante l'ischemia indotta, eliminando l'effetto tethering, può paradossalmente ridurre o abolire il rigurgito mitralico,
- l'effetto inotropo positivo incrementando le forze di coaptazione e la contrazione anulare può ridurre l'area di malapposizione dei lembi e la correlata entità del rigurgito mitralico.

L'espansione di volume fino a ottenere un livello fisiologico di pressione atriale sinistra (valutata con misurazione diretta o mediante stima degli indici di riempimento ventricolare sinistro) rappresenta un accettabile metodo per normalizzare le condizioni di carico ventricolare sinistro e valutare, compatibilmente con la riserva diastolica, in maniera più accurata l'entità della IMI.

1.2.2 Implicazioni cliniche di insufficienza mitralica funzionale.

Nei pazienti con scompenso cardiaco cronico la presenza di insufficienza mitralica funzionale esercita un ruolo negativo sia sulla qualità di vita che sulla prognosi. A parità di disfunzione sistolica ventricolare sinistra e di alterato profilo emodinamico a riposo, la tolleranza allo sforzo, espressa come consumo di ossigeno al picco dell'esercizio, è significativamente minore nei pazienti con insufficienza mitralica, anche di lieve entità, rispetto ai pazienti senza insufficienza mitralica funzionale. I pazienti con scompenso cardiaco ed insufficienza mitralica funzionale presentano una mortalità circa doppia rispetto a quelli senza insufficienza mitralica. Questo dato è supportato dal riscontro di una prognosi peggiore nei pazienti con una morfologia del ventricolo sinistro di tipo sferoidale, frequentemente associato, ad insufficienza mitralica funzionale. Numerosi studi hanno documentato una riduzione dell'insufficienza mitralica funzionale nei pazienti con scompenso cardiaco sottoposti ad una riduzione del postcarico ventricolare sinistro con uso prolungato di elevate dosi di vasodilatatori, quali ACE-inibitori e nitrati. La riduzione del rigurgito mitralico è risultata associata ad una significativa riduzione dei volumi e dell'indice di sfericità del ventricolo sinistro, che tende a recuperare una conformazione più vicina a quella ellissoidale, fenomeno descritto come "rimodellamento inverso". E' stata proposta la riduzione chirurgica dell'insufficienza mitralica funzionale, in particolare mediante impianto di anelli valvolari sottodimensionati, rispetto all'anulus nativo dilatato. Sulla base dei dati attualmente disponibili su casistiche limitate questo approccio sembra in grado di determinare effetti favorevoli sulla

gravità dei sintomi, sulla funzione ventricolare e sulla prognosi, almeno a breve e medio termine.

1.3 Rimodellamento ventricolare e scompenso: un circolo vizioso

Le conseguenze del rimodellamento ventricolare sono dannose: esso determina aumento dello stress parietale con conseguente incremento delle richieste metaboliche non supportate da neoangiogenesi, per cui si realizza una situazione di ischemia subendocardica cronica. L'eccesso di fibrosi, ottimo substrato per le aritmie, è responsabile di perdita di contrattilità con riduzione della densità capillare. Inoltre, poiché non ne un'adeguata gittata sistolica (superamento del meccanismo adattativo di Frank-Starling), e l'ipertrofia di ridurre in maniera adeguata lo stress parietale (determinato dalla legge di Laplace), le modificazioni strutturali tendono ad autopropagarsi realizzando un circolo vizioso. La sintesi di sarcomeri in serie con quelli preesistenti, lo slittamento di miofibrille e di fibre miocardiche con riordinamento dei fasci di miocellule lungo i piani di clivaggio che normalmente li separano, unitamente all'incremento della componente tissutale interstiziale, sono gli eventi che contribuiscono alla dilatazione ventricolare. Alla ridotta funzione di pompa e all'ipoperfusione tissutale fanno seguito una serie di modificazioni neuroormonali (attivazione del sistema nervoso simpatico, aumento di catecolamine, attivazione del sistema renina-angiotensina), che entrano nei complessi meccanismi di adattamento acuto e cronico del paziente con scompenso cardiaco. Parte delle ripercussioni di questo nuovo stato metabolico sono state descritte in precedenza.

Resta da fare un cenno particolare alle modificazioni organico-funzionali a carico dei beta-recettori: nello scompenso cardiaco cronico si rileva ridotta densità e cosiddetta *down-regulation* dei beta-1 (quest'ultima sarebbe proporzionale alla concentrazione di norepinefrina nel seno coronarico), mentre i beta-2, numericamente preservati, presentano disaccoppiamento dalla formazione di adenilato-ciclastasi, con conseguente risposta ridotta allo stimolo.

Quando l'insufficienza mitralica può regredire con la sola rivascolarizzazione coronarica ?

La rivascolarizzazione coronarica delle aree disfunzionanti ma vitali può determinare un recupero contrattile ed una regressione del rimodellamento del VS_n che può condizionare a sua volta una riduzione o scomparsa della IMI. Sebbene non esistano studi controllati, la identificazione della IMI potenzialmente reversibile con la sola rivascolarizzazione coronarica è alquanto difficoltosa e può ragionevolmente essere dimostrabile in pazienti con basso rischio operatorio tale da consentire in seconda istanza una eventuale correzione del rigurgito mitralico residuo. La dimostrazione di riserva contrattile in aree acinetiche con spessore diastolico preservato e corrispondenti al territorio di distribuzione di arterie coronariche con stenosi significative è altamente predittiva di recupero immediato e completo dopo rivascolarizzazione coronarica. Inoltre, nei pazienti con rimodellamento VS_n globale ed estese aree acinetiche con riserva contrattile la rivascolarizzazione coronarica isolata può indurre una regressione del rimodellamento e della correlata IMI. E' necessario tuttavia valutare in

maniera accurata l'entità della IMI residua dopo rivascolarizzazione, ottimizzando, in caso di valutazione intraoperatoria, le condizioni di carico e sospendendo eventuali stimolazioni inotrope del VS_n al fine di evitare una sottostima del rigurgito mitralico.

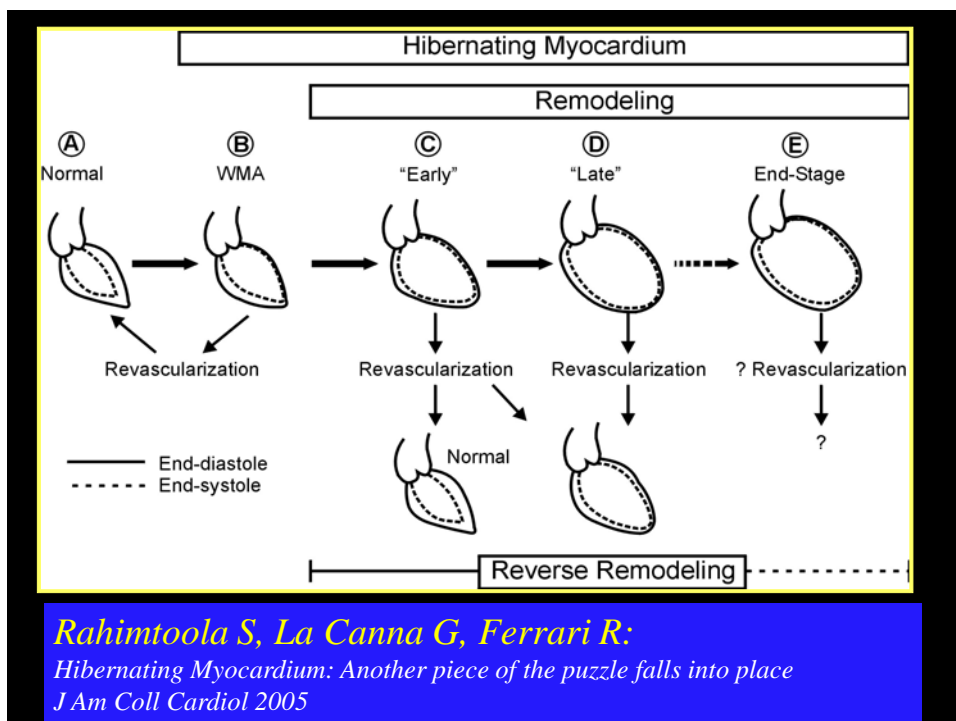
Viceversa, questo tipo di strategia non può essere applicata nei pazienti con estese aree ipocinetiche sottese al rimodellamento VS_n, nei quali il recupero funzionale dopo la rivascolarizzazione coronarica può essere assente in condizioni basali in proporzione alla estensione transmurale del danno subendocardico e non può pertanto essere predetto con i comuni test di stimolo. L'IMI può essere, infatti, ancora persistere in condizioni basali ma regredire dopo reclutamento contrattile dopo sforzo delle aree ipocinetiche non più ischemiche dopo rivascolarizzazione. Il beneficio della sola rivascolarizzazione sulla IMI nei pazienti con estese aree ipocinetiche può essere pertanto dimostrabile con test da sforzo o con dobutamina effettuati post-operatoriamente.

La correzione di estesa asincronia di parete mediante stimolazione multisito ed il trattamento intraoperatorio con radiofrequenza della fibrillazione atriale sono importanti manovre terapeutiche che, aggiunte alla rivascolarizzazione coronarica, possono contribuire alla regressione del rimodellamento ventricolare sinistro e della correlata IMI senza chirurgia valvolare mitralica associata.

La Fig 1.2. rappresenta schematicamente la possibile evoluzione del rimodellamento ventricolare sinistro sotteso ad un determinato grado di IMI. Negli stadi iniziali la rivascolarizzazione coronarica delle aree sinergiche ma vitali determina una reversibilità del rimodellamento ventricolare sinistro "rimodellamento inverso" con una potenziale reversibilità della insufficienza

mitralica ad esso correlata. Negli stadi avanzati, con il progredire del rimodellamento ventricolare la reversibilità dopo la rivascolarizzazione diventa meno probabile fino a stadi di rimodellamento irreversibile ("punto di non ritorno"). Negli stadi avanzati si rende necessaria la correzione del rigurgito mitralico in aggiunta alle misure di rivascolarizzazione coronarica.

Figura n.1.2



Pianificazione terapeutica. L'IMI refrattaria a terapia medica o persistente dopo rivascolarizzazione coronarica necessita di trattamento chirurgico (riparazione o sostituzione valvolare). Recentemente, in alternativa alla terapia chirurgica, l'IMI può avvalersi di tecniche di riparazione percutanea. L'ECO-Doppler costituisce un indispensabile supporto per la selezione dei pazienti ed il monitoraggio della riparazione valvolare chirurgica o percutanea.

1.4 Il sistema Mitraclip

L'impiego di tecniche percutanee per il trattamento delle valvulopatie è rimasto limitato per lunghi anni agli interventi di valvuloplastica con pallone in pazienti selezionati affetti da stenosi mitralica oppure in soggetti con alcune cardiopatie congenite. La grande maggioranza delle malattie valvolari, soprattutto degenerative, è rimasta esclusa da questa modalità di trattamento. Oggi il miglioramento tecnologico dei materiali e il disegno delle protesi hanno permesso una relativa miniaturizzazione dei dispositivi. Di pari passo il miglioramento nella definizione dell'anatomia valvolare con l'aiuto di nuove tecniche di imaging quali la tomografia assiale computerizzata multistrato e la risonanza magnetica, ha aperto nuovi orizzonti.

L'invecchiamento medio della popolazione, con un'aspettativa di vita ormai superiore agli 80 anni, parallelamente al miglioramento delle opzioni terapeutiche mediche e chirurgiche, ha aumentato notevolmente il numero dei pazienti anziani con patologie valvolari degenerative che necessiterebbero di un intervento valvolare ripartivo o sostitutivo, ma il cui rischio operatorio è considerato troppo elevato per le patologie associate. Nel registro Euro Heart Survey, che ha raccolto i dati relativi a 5001 pazienti con valvulopatia in 92 centri europei, globalmente il 32% dei pazienti con stenosi valvolare aortica severa sintomatica (classe NYHA III-IV o angina) non è stato sottoposto ad intervento cardiocirurgico per la presenza di importanti comorbidità che ne controindicavano l'esecuzione.

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.

Tecniche chirurgiche di riparazione mitralica

La competenza della valvola mitrale, da un punto di vista funzionale, si avvale dell'interazione coordinata dell'anulus mitralico, dei lembi, delle corde tendinee, dei muscoli papillari, dell'atrio sinistro e del ventricolo sinistro. Un errato funzionamento di uno o di più componenti di questo complesso "ventricolare-valvolare" può condurre ad insufficienza mitralica. L'insufficienza mitralica funzionale è secondaria a incompleta coaptazione dei lembi valvolari conseguente alla progressiva dilatazione dell'anulus, ad alterazioni nella geometria del ventricolo sinistro e alla disfunzione dei muscoli papillari. La strategia chirurgica in questi casi consiste nell'inserimento di un anello per anuloplastica mitralica sottodimensionato che riduce la circonferenza dell'anulus, mantenendo la valvola e l'apparato sottovalvolare integri. Tuttavia, l'applicabilità e l'efficacia della anuloplastica sottodimensionata sono condizionate dal grado e dal tipo di tethering dei lembi. In presenza di gradi estremi di tethering (dislocazione del punto di coaptazione dei lembi >1 cm, l'anuloplastica chirurgica è generalmente inefficace in quanto sottende un grado avanzato di rimodellamento ventricolare sinistro. Inoltre, gradi estremi di rimodellamento asimmetrico (tethering del lembo posteriore con un angolo >30°) rappresentano condizioni di fallimento della anuloplastica sottodimensionata. Una particolare strategia chirurgica è la riparazione "edge-to-edge" introdotta

da Alfieri nel 1991 che consiste nel fissare con una sutura i margini liberi del lembo anteriore e posteriore limitandone l'escursione e creando una valvola a due orifici.

Tecniche percutanee di riparazione mitralica

Negli anni recenti sono stati proposti numerosi metodi per la correzione della IMI con approccio percutaneo. La metodologia di approccio comprende sistemi di anuloplastica indiretta (applicazione di sistemi nel seno coronarico) e sistemi di valvuloplastica diretta, intesi a riprodurre le tecniche riparative chirurgiche. Molti approcci sono ancora sperimentali ed in ragione dei loro limiti non sono oggetto di applicazione clinica. La tecnica Edge-to-Edge con creazione di doppio orificio mediante applicazione di MitraClip rappresenta l'unica metodica disponibile per impiego clinico.

Analogamente alla chirurgia, anche per la riparazione mitralica percutanea è importante definire il meccanismo fisiopatologico che determina l'insufficienza mitralica per selezionare correttamente i pazienti da sottoporre a riparazione valvolare mitralica percutanea e per poter confrontare i risultati potenziali della tecnica percutanea con le attuali tecniche di riparazione chirurgica.

Anuloplastica percutanea mediante rimodellamento del seno coronarico. Il seno coronarico decorre nel solco atrioventricolare insieme all'arteria circonflessa, 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 pre-procedura 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 anatomici 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, 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 e spostare l'anulus posteriore anteriormente migliorando la coaptazione dei lembi. Le valutazioni anatomo-patologiche non hanno dimostrato danni al seno coronarico e solo in un caso è stata osservata compressione sull'arteria circonflessa. Al momento alcuni dispositivi sono stati impiantati temporaneamente nell'uomo, ma i dati relativi ad impianti definitivi sono ancora molto limitati.

Monarc, Percutaneous Mitral Annuloplasty System, Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA: il sistema consiste di due stent autoespandibili di ancoraggio da posizionare nella vena cardiaca magna e nel seno coronarico uniti da un ponte flessibile con proprietà di accorciamento. Questo dispositivo è stato provato in 5 pazienti con rigurgito valvolare mitralico funzionale ischemico con successo tecnico di impianto in 4 casi. In questi pazienti si è osservata una riduzione del grado di insufficienza mitralica da 3 ± 0.7 a 1.6 ± 1.1 . In questo studio preliminare si è dimostrata la

fattibilità dell'impianto del dispositivo nel seno coronarico e l'iniziale efficacia del sistema nel rimodellare il seno coronarico. Tuttavia i limiti tecnici del dispositivo con la separazione del ponte di nitinolo non consentono una valutazione dell'efficacia a medio-lungo termine.

PTMA Percutaneous Transvenous Mitral Annuloplasty Device, Viacor, Wilmington, Massachusetts, USA: è un sistema rigido in nitinolo con diverse lunghezze che mantiene la sua forma nel seno coronarico determinando dei cambiamenti di forma dell'anulus mitralico spingendo la porzione posteriore dell'anulus anteriormente ed esercitando inoltre una spinta sul seno coronario a livello delle commessure, che consente una migliore coaptazione dei lembi valvolari. Questo dispositivo ha dimostrato ottimi risultati a 6 mesi nel modello sperimentale su ovini. Tale dispositivo è stato studiato nell'uomo solo come impianto temporaneo pre-intervento cardiocirurgico in un paziente; non sono attualmente disponibili dati di efficacia su impianti definitivi.

CARILLON Mitral Contour System, Cardiac Dimensions, Kirkland, Washington, USA: il sistema è un dispositivo costituito da un cavetto in nitinolo con un sistema di ancoraggio prossimale e distale; una volta posizionato 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 5 pazienti.

Anuloplastica percutanea mediante applicazione di radiofrequenze
Q-Care QuantumCor System, QuantumCor, Lake Forest, California, USA: il sistema QuantumCor, in alternativa all'impianto di dispositivi fissi nel seno coronarico, utilizza l'energia termica con applicazione di radiofrequenza

mediante una sonda nel seno coronarico allo scopo di rimodellare l'anulus modificando le proprietà del collagene.

LIMITAZIONI DELL'APPROCCIO. La PMVR mediante 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.

Anuloplastica percutanea mediante rimodellamento dell'anulus. 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.

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'anulus 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.

Tecnica "edge-to-edge". La tecnica riproduce la riparazione secondo Alfieri con la differenza del mancato impianto di anello protesico. E' applicabile ad insufficienze localizzate centralmente senza importante dilatazione dell'anello.

Il primo sistema impiegato (Mobius II, Percutaneous Edge-to-Edge Mitral Repair System, Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA). Anche tale procedura prevede il posizionamento dell'apposito sistema per via percutanea nell'atrio sinistro, tramite approccio transettale standard. I lembi mitralici sono quindi avvicinati tramite suzione e successivamente giustapposti mediante una sutura rilasciata e fissata da un sistema a catetere con diametro di 16F. Una volta che i lembi sono stati suturati il catetere viene rimosso e la sutura esterorizzata. Quest'ultima viene, infine, stretta e fissata definitivamente con una piccola clip di nitinolo, rilasciata per mezzo di un catetere dedicato. La procedura è condotta sotto guida fluoroscopica ed ecocardiografica (transtoracica e transesofagea).

Il dispositivo Mobius II è nella fase di sperimentazione clinica in Europa e Canada; sono stati riportati ad oggi 59 impianti¹⁴. E' stato applicato in pochi casi per la difficoltà e la complessità della tecnica di impianto dovuta alla scarsa visibilità ultrasonora del sistema.

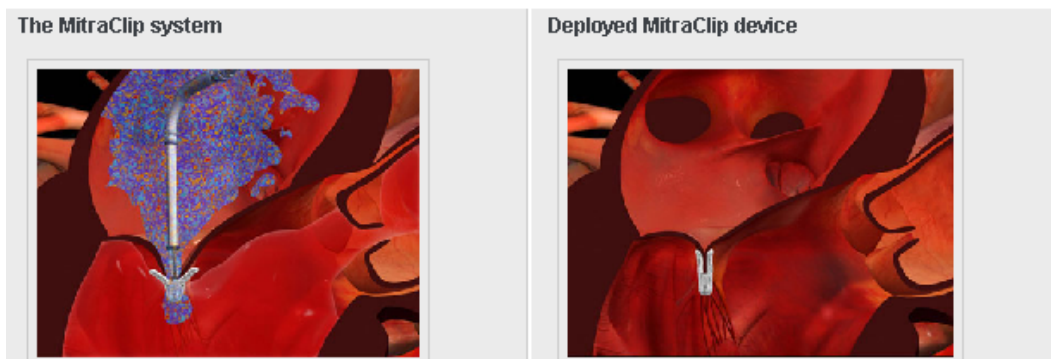
MitraClip Percutaneous Valve Repair System-Evalve, Redwood City, California, USA: il dispositivo utilizza un catetere triassiale la cui punta viene posizionata in atrio sinistro attraverso un approccio transettale standard. Il catetere guida ha un diametro di 24F. La clip è un dispositivo meccanico ricoperto in poliestere formato da due bracci a V che possono essere aperti e chiusi attraverso il meccanismo di controllo del sistema di rilascio (Figura 1.3). Sulla porzione interna della clip vi è un "gripper" a U che aiuta a

stabilizzare i lembi quando essi vengono catturati durante la chiusura della clip. Se necessario la clip può essere riaperta e riposizionata. In caso di risultato non soddisfacente può essere posizionata una seconda clip. La procedura viene effettuata in anestesia generale, sotto controllo fluoroscopico ed ecocardiografico. La fattibilità del sistema MitraClip è stata resa possibile dalla ottimale ecogenicità del sistema che ne facilita il monitoraggio e la guida all'impianto mediante ecocardiografia. Feldman et al. hanno condotto il primo studio clinico utilizzando la tecnica "edge-to-edge" con il sistema a clip. Si tratta di uno studio pilota, l'EVEREST I12, in cui sono stati trattati 55 pazienti affetti da insufficienza mitralica moderata-severa. Tutti i pazienti erano candidati a riparazione mitralica chirurgica. L'endpoint primario era la sicurezza a 30 giorni definita come assenza di morte, infarto miocardico, tamponamento cardiaco, cardiochirurgia per problemi relati alla clip, ictus o setticemia. L'obiettivo di efficacia era definito come un rigurgito mitralico $\leq 2+$ dopo il posizionamento della clip. L'efficace posizionamento della clip è stato riportato nel 90% dei pazienti. L'85% dei pazienti è risultato libero da eventi avversi a 30 giorni. Non ci sono state morti, embolizzazioni della clip, infarto miocardico, tamponamento cardiaco o setticemia e non si è reso necessario l'intervento cardiochirurgico in emergenza in alcun caso tra i pazienti dimessi con clip efficacemente posizionata, l'82% non ha necessitato di intervento cardiochirurgico al follow-up a 6 mesi. Il 64% dei pazienti dimessi con una clip aveva un'insufficienza mitralica $\leq 2+$ a 1 mese. Di questi il 93% ha conservato un risultato stabile a 6 mesi. Attualmente è in corso l'EVEREST II, trial randomizzato di confronto tra valvuloplastica chirurgica e posizionamento della MitraClip. Dall'analisi dei risultati sui primi 104 pazienti trattati nei due trial si evince a 30 giorni una

riduzione dell'insufficienza mitralica <1+ nella maggior parte dei pazienti trattati con MitraClip, con 95% di libertà da eventi avversi maggiori, 73% di libertà da intervento cardiocirurgico.

Sotto guida ecocardiografica, una clip viene posizionata a livello dei lembi mitralici, all'origine del rigurgito. La clip riproduce il gesto chirurgico della sutura, e viene usata per unire i lembi e chiudere la regione della valvola da cui origina il rigurgito. La procedura viene eseguita in anestesia generale per consentire l'uso dell'ecocardiogramma trans esofageo.

Figura 1.4



CAPITOLO II

Obiettivi dello studio

L'obiettivo dello studio è stato di valutare il trattamento percutaneo con sistema MitraClip della insufficienza mitralica funzionale di grado severo in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra senza indicazioni primarie ad interventi di rivascolarizzazione coronarica e con alto rischio o controindicazioni a chirurgia mitralica.

Sono stati considerati i seguenti parametri:

- 1) Variazioni della insufficienza mitralica dopo impianto eco-guidato della MitraClip. L'Efficacia della Mitraclip è stata considerata ottimale (completa regressione del rigurgito), subottimale (riduzione del rigurgito di almeno 2 gradi), parziale (riduzione del rigurgito di un solo grado). Viceversa la procedura è stata giudicata inefficace allorché non si osservavano dopo adeguato impianto significative variazioni del rigurgito basale.
- 2) Incidenza di complicanze intra-procedurali (mortalità, ictus, infarto miocardico acuto perioperatorio).
- 3) Durata di degenza intraospedaliera (terapia intensiva, degenza ordinaria).
- 4) Variazioni cliniche e strumentali durante follow-up (30 giorni, 3 mesi, 6 mesi, 12 mesi):
 - a. eventi cardiovascolari maggiori (morte improvvisa, ictus),
 - b. episodi di scompenso,
 - c. numero di re-ospedalizzazione
 - d. miglioramento dello stato soggettivo

- e. necessità di terapia medica e dosaggi
- f. grado di insufficienza mitralica residua post-procedurale ed osservazione della sua eventuale variabilità nel tempo
- g. rimodellamento ventricolare sinistro inverso in caso di diminuzione del grado di insufficienza mitralica
- h. analizzare eventuali modifiche della forma e delle dimensioni dell'anello

CAPITOLO III

CASISTICA e METODI

3.1 POPOLAZIONE DELLO STUDIO E CRITERI DI ARRUOLAMENTO

Sono stati arruolati nello studio 41 pazienti con diagnosi di insufficienza mitralica severa e disfunzione ventricolare sinistra. I pazienti sono stati selezionati da una casistica di 125 pazienti riferiti nel periodo 2008-2010 presso la Sezione Ecocardiografai-UO Cardiocirurgia H San Raffaele per valutazione di fattibilità di riparazione percutanea con sistema MitraClip.

I criteri clinico-strumentali di inclusione nello studio i seguenti:

- insufficienza mitralica medio-severa, definita in base ai convenzionali parametri Eco-Doppler (Area affettiva di rigurgito ≥ 0.4 cm², Vena contracta > 7 mm, Volume rigurgitante >60 ml/min)
- ridotta funzione sistolica di pompa del ventricolo sinistro di grado medio-severo (Frazione d'eiezione >35%)
- segni e storia clinica di scompenso cardiaco refrattario a trattamento medico convenzionale
- assenza di malattia coronarica necessitante rivascolarizzazione chirurgica
- elevato rischio o controindicazioni ad intervento di chirurgia mitralica per grave comorbidità (insufficienza renale in dialisi, enfisema polmonare, patologie neoplastiche)

- la possibilità tecnica di eseguire impianto di MitraClip (lesione valvolare adeguata, assenza di diverticoli esofagei, assenza di patologia de setto interatriale)

84 dei 125 pazienti sono stati esclusi in base ai seguenti criteri:

- insufficienza mitralica non-significativa (grado lieve-moderato)
- meccanismo dell'insufficienza mitralica non adeguato per riparazione con sistema Mitralclip
- patologia del setto interatriale

Nella Tabella 1 sono riportate le caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati nello studio. L'età media di 68.3 ± 10.8 anni (33.3% con età superiore a 75 anni). Trentasei pazienti erano di sesso maschile e 4 di sesso femminile.

La maggior parte dei pazienti (81,5%) erano affetti da cardiopatia ischemica con storia di pregresso infarto (73,1%). Trenta pazienti (70%) erano stati sottoposti a procedura di rivascolarizzazione miocardica percutanea con persistente risultato efficace. Venti soggetti presentavano fibrillazione atriale cronica. Una proporzione importante di pazienti avevano rilevante comorbilità, con BPCO in O2-terapia domiciliare (33,3%), insufficienza renale cronica (48,1%), patologia neoplastica di grado avanzato (0.5%). Tredici (33%) erano stati sottoposti a pregresso intervento cardiocirurgico. Tutti i pazienti (100%) all'esame clinico avevano uno stato di scompenso cardiocircolatorio (classe NYHA III-IV nei 92,5% dei casi). Tutti i pazienti arruolati presentavano una disfunzione ventricolare sinistra medio-severa (EF < 35%) (55,6% con EF <30%).

Tabella n. 1 Caratteristiche cliniche dei 41 pazienti arruolati nello studio.

Scompensa cardio-circolatorio		100%
Malattia coronarica		81.5%
Pregresso infarto miocardico		73.1%
Pregressi episodi di shock cardiogeno		11.2%
Fibrillazione atriale		50%
Eventi cerebro-vascolari		5.3%
Iperensione arteriosa		63.0%
Diabete mellito		29.4%
Insufficienza renale cronica		48.1%
BPCO		43.7%
	O2-terapia al domicilio	33.3%
Pregresso intervento cardiocirurgico		33.4%
Pregressi rivascolarizzazioni coronariche		70.4%
Pregressi impianti		
	Pacemaker	45.0%
	ICD	28.6%
	AICD-CRT	30.0%
Classe funzionale NYHA		
I		0.0%
II		7.5%
III		62.9%
IV		29.6%
Disfunzione ventricolare sinistra		
	LVEF 10-20%	11.2%
	LVEF 20-30%	44.4%
	LVEF 30-40%	37.0%
	LVEF > 40%	7.4%
6 Minute Walk Test (meters)		209.6 ± 151

3. 2 Valutazione ecocardiografica

Tutti i pazienti hanno effettuato Ecocardiogramma transtoracico mediante un apparecchio iE33 (Philips Ultrasound, Andover, MA) utilizzando una sonda S5 secondo le raccomandazioni dell'American Society of Echocardiography ed hanno completato lo studio con Ecocardiogramma

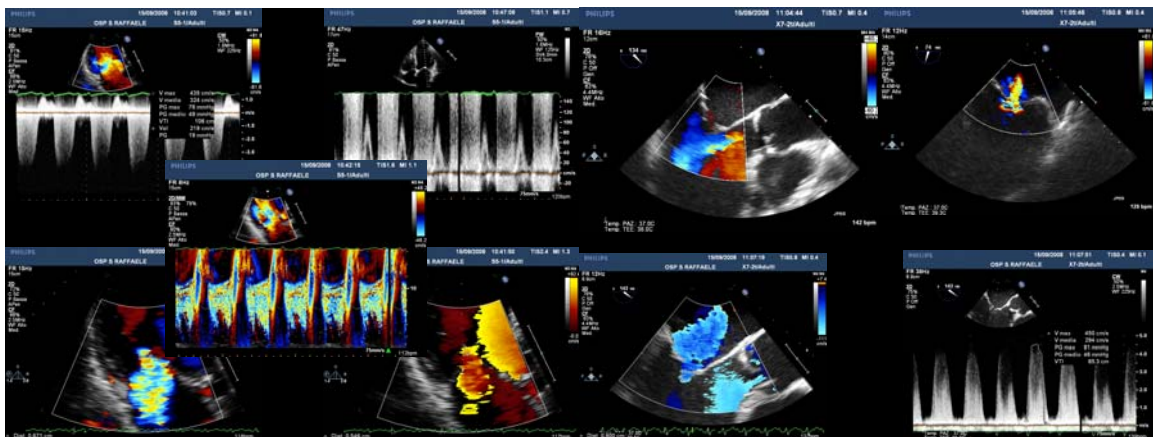
transesofageo impiegando una sonda X7-2t che permette di ricostruire immagini tridimensionali.

- 1) stabilire il grado di insufficienza mitralica (area di convergenza, vena contratta, ERO, volume rigurgitante, frazione di rigurgito)

Figura n.1 l'esame ecocardiografico transtoracico (1A) e l'esame ecocardiografico transesofageo (1B) orientato alla quantificazione del grado di insufficienza mitralica

1A

1B



- 2) definire eleggibilità della lesione per riparazione percutanea (malapposizione dei lembi da tethering simmetrico con conservata coaptazione dei lembi CL almeno 2mm ed estensione intrecommissurale non superiore a 30%).

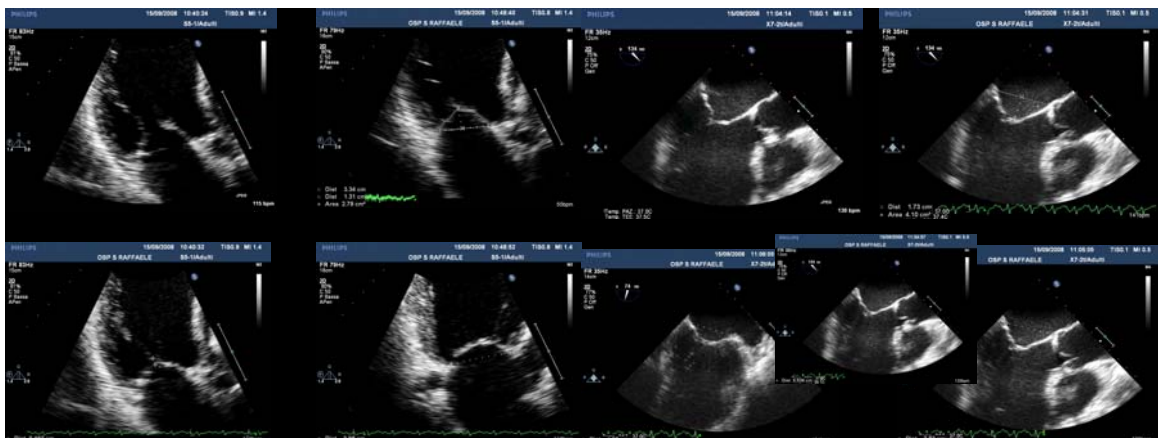
Tutti i pazienti avevano insufficienza mitralica di grado medio-severo da tethering funzionale dei lembi secondaria a rimodellamento ventricolare

sinistro. In due pazienti il meccanismo di insufficienza mitralica era combinato (malapposizione dei lembi per tethering funzionale con coesistente flail).

Figura n.2 l'esame ecocardiografico transtoracico (2A) e l'esame ecocardiografico transesofageo (2B) orientato alla eleggibilità della lesione mitralica per plastica percutanea.

2A

2B

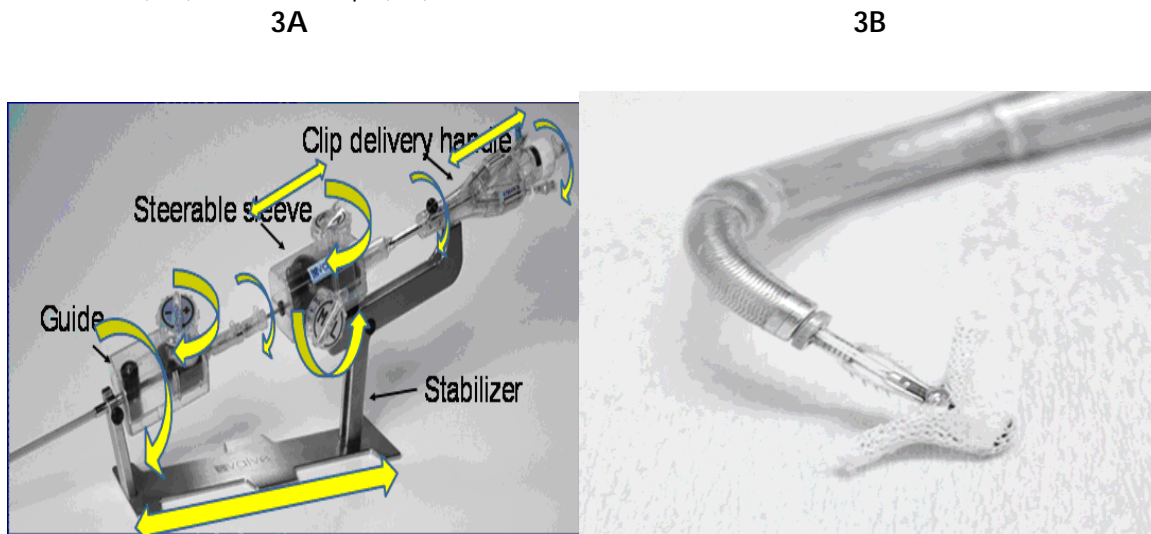


- 3) valutazione della riserva contrattile ventricolare per eventuale intervento cardiocirurgico in caso di emergenza.

3.3 Procedura di impianto della MitraClip

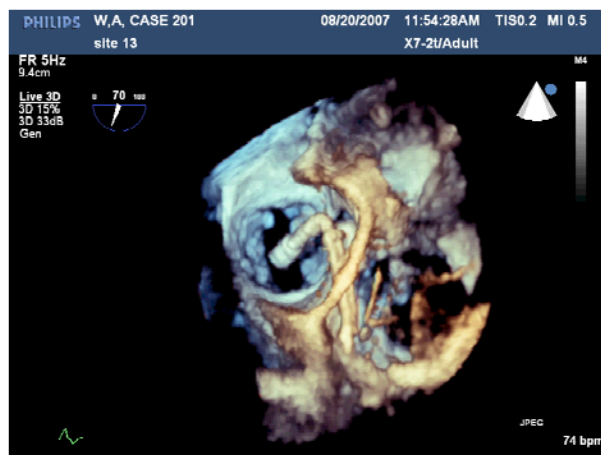
Tutti i pazienti sono stati sottoposti, in anestesia generale, alla riparazione percutanea di insufficienza mitralica con impianto di una o più clip (max 3 clips), sotto stretto controllo Ecocardiografico in sala operatoria .

Figura 3. *MitraClip Percutaneous Valve Repair System. Immagine della sistema (3A) e della clip (3B).*



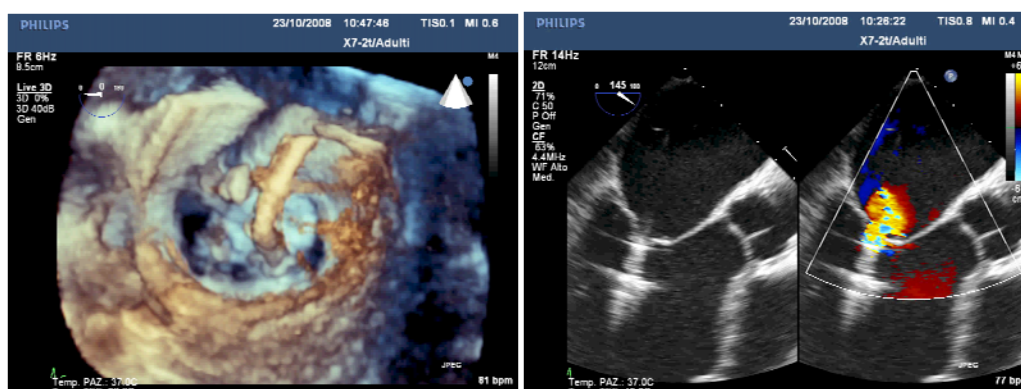
Si ottiene un accesso venoso alla vena femorale, nella quale viene inserito il sistema di rilascio e controllo della Mitraclip. Il sistema viene avanzato attraverso il setto interatriale nell'atrio sinistro.

Figura 4. Immagine tridimensionale del passaggio della sistema attraverso setto interatriale



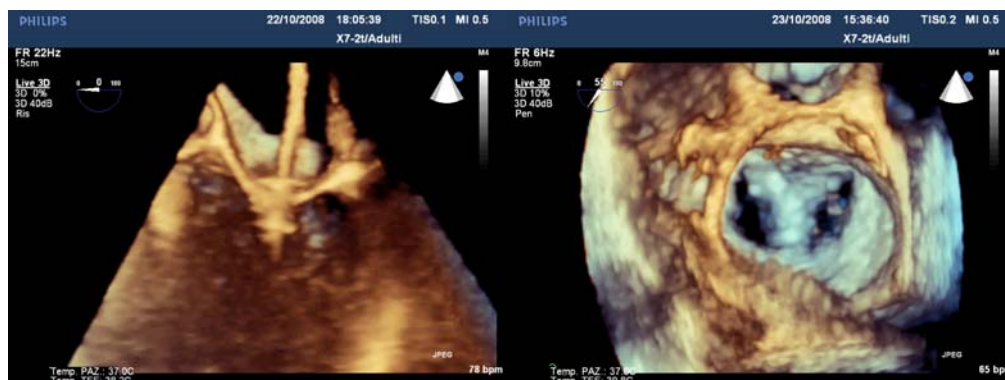
Sotto guida ecocardiografica, la clip viene posizionata nella regione del rigurgito. Mediante una procedura standardizzata, i lembi vengono incorporati nella clip e sotto guida eco si procede alla chiusura della clip con monitoraggio in tempo reale.

Figura 5. L'immagine ecocardiografica di posizionamento della clip



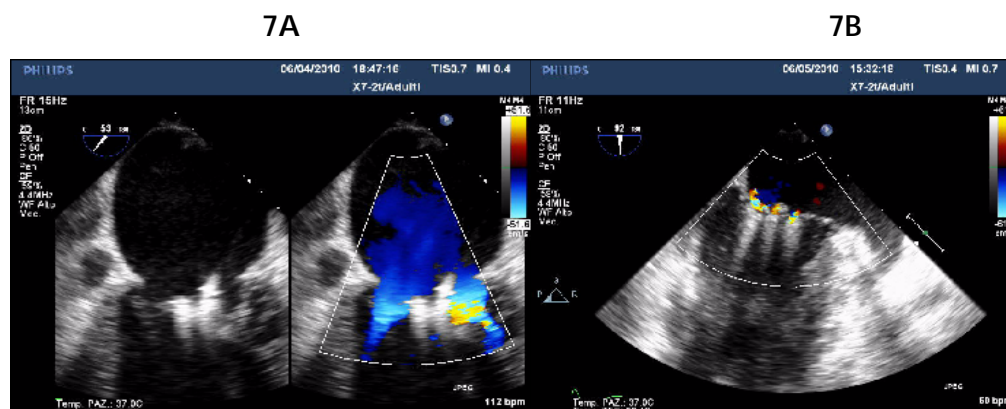
Si valuta la cattura dei lembi Fig 6A e se posizione ottimale si ottiene l'effetto desiderato, la clip viene rilasciata, e il sistema di rilascio viene rimosso.

Figura 6. L'immagine ecocardiografica dei lembi catturati (6A) e del doppio orificio



Prima e dopo rilascio della MitraClip venivano valutati la presenza e la entità della insufficienza mitralica residua nonché l'area anatomica d'apertura complessiva dei due orifici. Ed in caso di occorrenza e possibilità tecnica in 26 pazienti sono state posizionate due clips (Fig 7A) ed in tre pazienti sono state posizionate tre clips (Fig 7B).

Figura 7. L'immagine ecocardiografica di due (7A) e tre (7B) clips posizionati



Parametri Emodinamici: a tutti i pazienti è stato posizionato Swan-Ganz e sono stati registrati i dati emodinamici in condizioni basali e dopo posizionamento della clip e/o clips.

Dopo l'impianto i pazienti venivano trasferiti in terapia intensiva per un periodo variabile e condizionato dalle condizioni clinico-emodinamico.

MONITORAGGIO CLINICO-STRUMENTALE PRE-DIMISSORIALE E FOLLOW-UP

Di base e dopo impianto di MitraClip sono stati rilevati in tutti i pazienti prima della dimissione i seguenti *parametri*:

- *clinico-strumentali:* valutazione anamnestica (presenza di dispnea, angor, palpitazioni, affaticamento) e "walking test" venivano eseguiti all'ingresso e si ripetevano al momento della dimissione e dopo 1, 6, 12 mes
- *ematochimici:* (emocromo, creatinine mia, azotemia, bilirubinemia, glicemia e proBNP) venivano eseguiti all'ingresso, il giorno seguente all'intervento e si ripeteva al momento della dimissione e dopo 1, 6, 12 mesi.
- *Ecocardiografici:* grado di insufficienza mitralica (vena contratta, PISA, velocità del rigurgito), ventricolo sinistro (DTD, DTS, EF), ipertensione polmonare (PAPs) venivano eseguiti all'ingresso (TT e TEE), durante la procedura di impianto MitraClip(TEE), e si ripetevano al momento della dimissione e dopo 1, 6, 12 mesi (TT).

- Tutti i pazienti ripetevano la valutazione clinica es trumenatel, comprensiva di parametri ematochimici ed ecocardiografici, durante il follow-up (dopo 1, 6, 12 mesi.)

ANALISI STATISTICA:

Le variabili quantitative sono state riportate come media \pm DS, mentre le variabili descrittive sono state espresse come o percentuale o quando opportuno secondo scala ordinale. I dati quantitativi sono stati confrontati con Test t di Student per dati appaiati o non-appaiati. Le variabili categoriche sono state confrontate con test Chi-quadrato o, quando necessario, con test esatto di Fisher. Sono stati considerati come end-point clinici la riduzione del grado di rigurgito mitralico, la riduzione della classe NYHA, mortalità totale, mortalità cardiaca, ricovero per scompenso cardiocircolatorio.

CAPITOLO IV

RISULTATI

L'impianto di MitraClip è risultato tecnicamente efficace in 40 dei 41 pazienti arruolati, mentre nel rimanente paziente è stato complicato da lesione del lembo posteriore necessitante chirurgia valvolare d'emergenza. La tabella n.1 riporta percentuale dei pazienti con impianto di una o più clip. Il tempo medio di impianto del dispositivo è risultato variabile (da 1 ora a 23 minuti).

Tabella n. 1 numero di clip impiantate

Numero di Mitraclip impiantate

Una	29.6%
Due	63.0%
Tre	7.4%

Nessuno dei pazienti ha avuto embolizzazione della clip. Nei due pazienti è stato osservato parziale spostamento della clip dal piano di impianto.

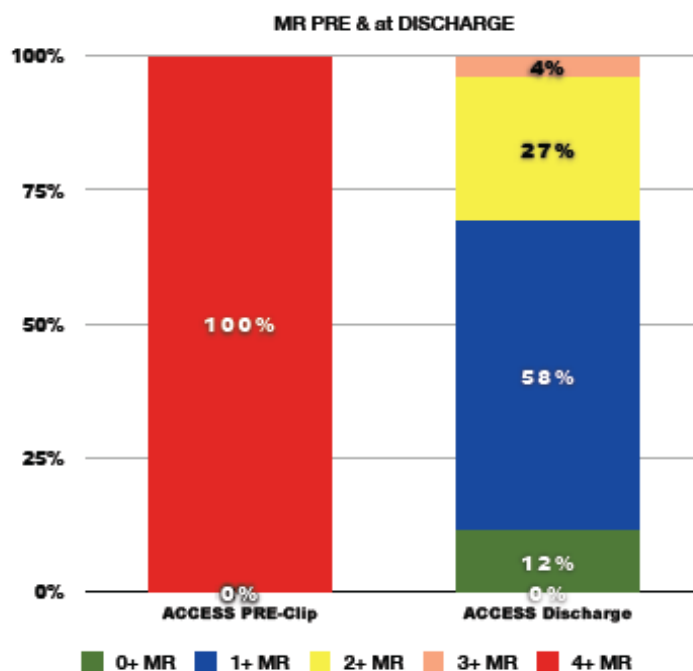
La permanenza in terapia ipertensiva è stata di 2 ± 3.5 giorni ed in reparto 4 ± 2.8 giorni. In 28 pazienti la degenza in terapia intensiva è risultata di un giorno. I dodici pazienti hanno necessitato di assistenza meccanica con Contropulsatore.

3. I DATI CLINICO-STRUMENTALI

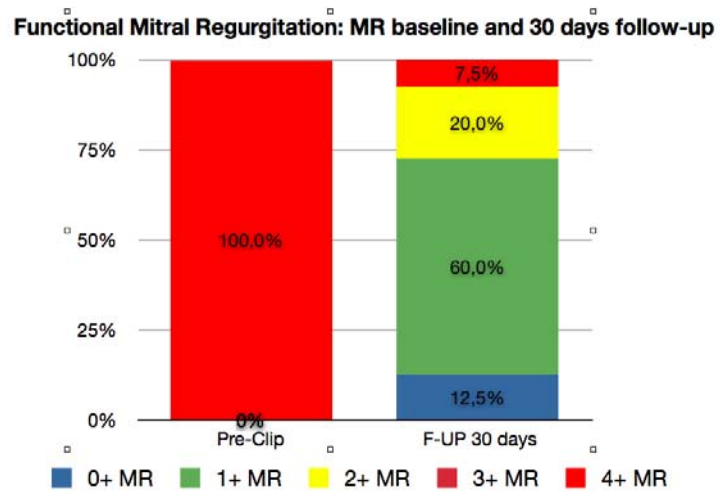
Nelle Figure n 4.1 A, B e C abbiamo riportato le variazioni del grado di rigurgito mitralico dopo impianto di MitraClip osservate mediante ecocardiografia pre-dimissionale ed a distanza di 30 e 90 giorni durante follow-up. La procedura è risultata efficace nella maggioranza dei pazienti con assenza di rigurgito o rigurgito residuo lieve in 29 dei 41 pazienti (70%), mentre è risultata subottimale in 12 (27%), poco efficace con persistenza di rigurgito di grado medio in 2 pazienti(4%) e complicata in un paziente. Non si sono osservate significative variazioni tra entità del rigurgito valutata durante il monitoraggio della procedura di impianto e quella evidenziata mediante esame ecocardiografico pre-dimissionale. L'insufficienza mitralica rimaneva stabile nella maggioranza dei pazienti anche a 30 e 90 giorni di distanza.

Figura n. 4.1 grado di insufficienza mitralica prima della procedura ed alla dimissione (A), a follow up di 30 giorni (B) e 90 giorni (C)

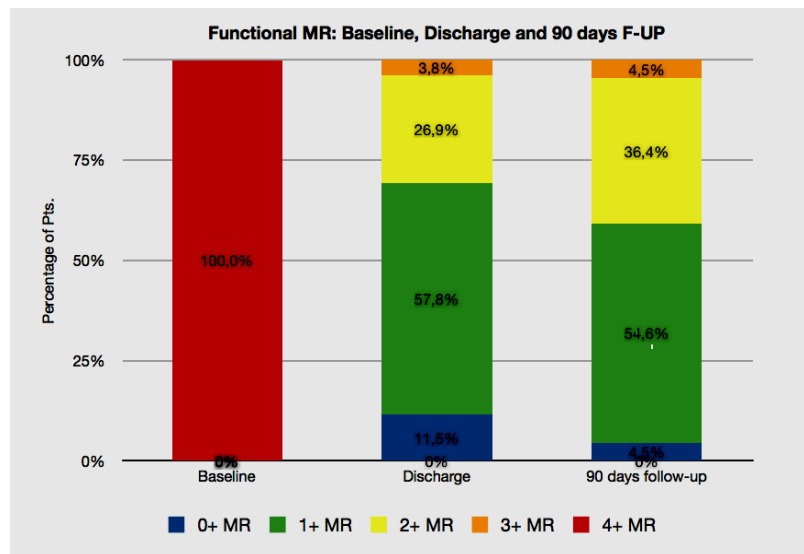
A



B



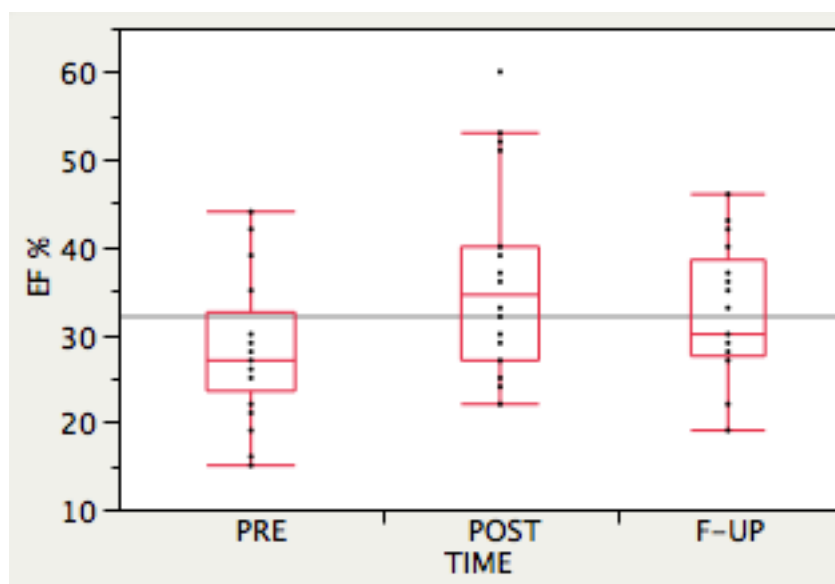
C



Dopo impianto si è osservato un significativo aumento della frazione di eiezione (Fug 4.2) rispetto ai valori pre-procedurali con valori rispettivamente

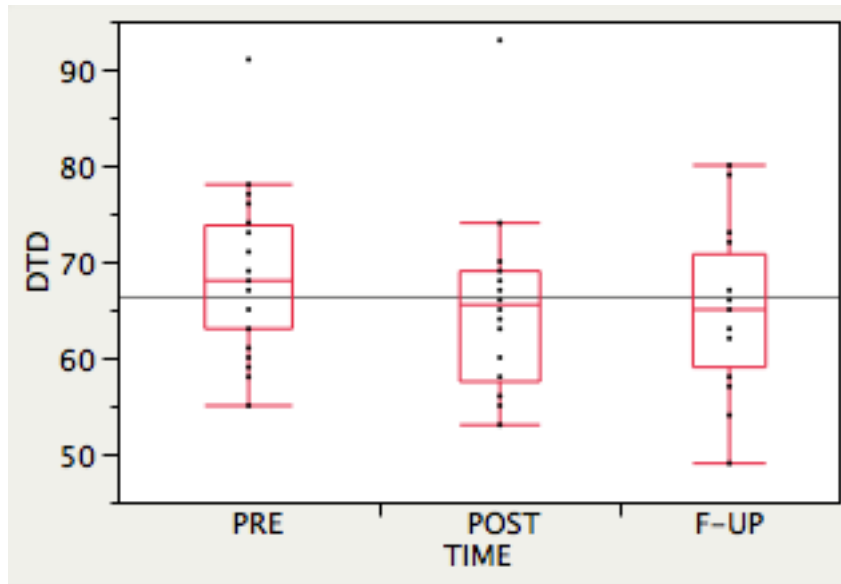
di $28.24\% \pm 1.68$ vs $35.68\% \pm 1.79$ alla dimissione ($p < 0.01$) ed a followup di un mese $32.61\% \pm 1.84$ (pre-post $p = 0.003$, pre-fup $p = 0.008$, post-fup $p = 0.23$).

Figura 4.2 Frazione di eiezione dei pazienti prima della procedura alla dimissione e a follow-up di 30 giorni.



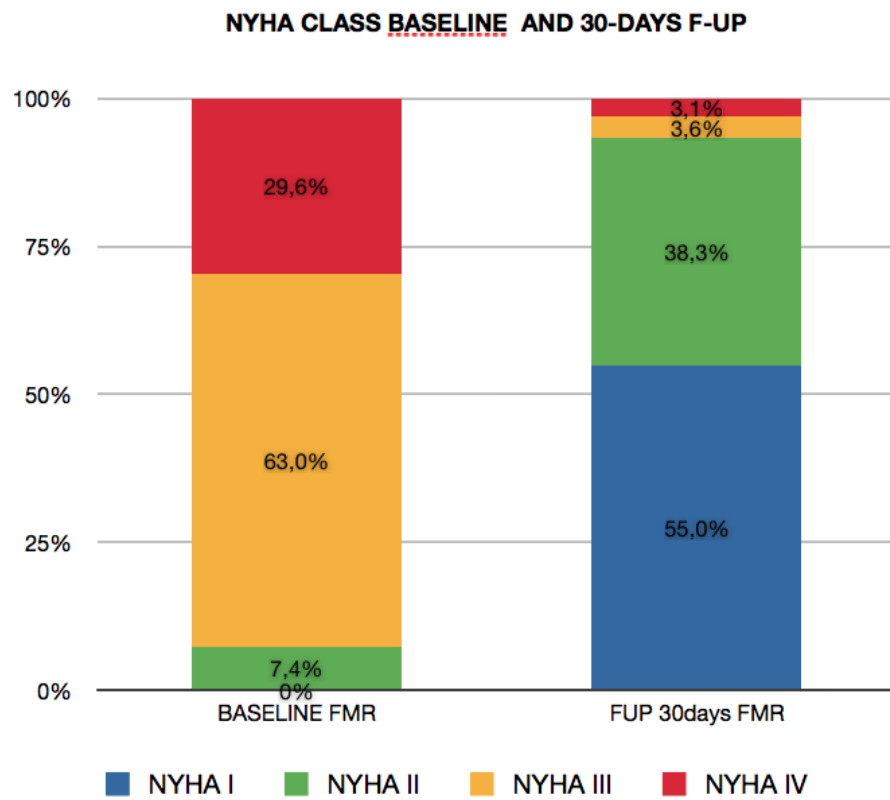
Non abbiamo rilevato diminuzione statisticamente significativo del diametro tele-diastolico del ventricolo sinistro (Figura 4.3) né alla dimissione né a follow-up di un mese: DTD-preop 68.41 ± 1.6 mm, DTD post-op 64.95 ± 1.73 mm, DTD fup 65.14 ± 1.82 mm (p pre-post $= 0.15$, p pre-fup $= 0.18$, p post-fup $= 0.95$).

Figura 4.3 Il diametro tele diastolico del ventricolo sinistro prima della procedura alla dimissione ed a follow-up di 30 giorni.



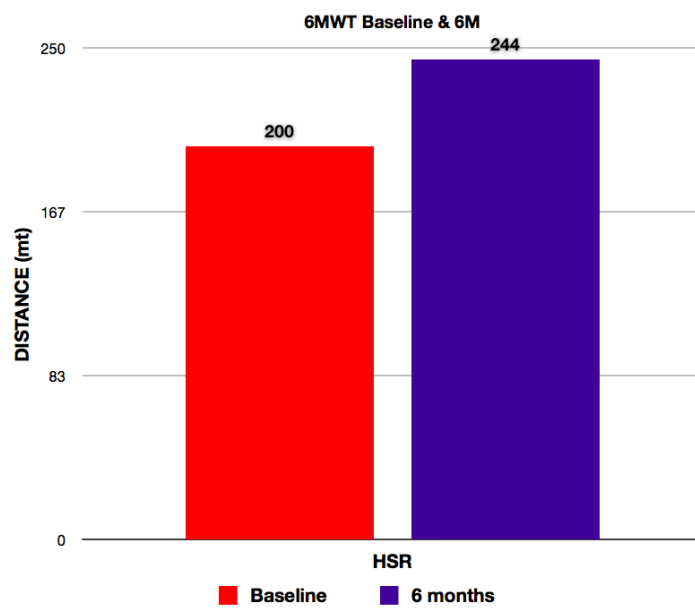
La Figura 4.4 riporta i dati della classe funzionale durante follow-up. Ventitré pazienti (55%) presentavano dopo un mese una classe NYHA I senza sintomi con normale stile di vita, mentre 15 (38.3%) evidenziavano una Classe NYHA II. In due pazienti si osservava persistenza di sintomi importanti (Classe NYHA III-IV).

Figura 4.4 la classe NYHA dei pazienti prima della procedura e durante followup di 30 giorni



La Figura 4.5 mostra netto miglioramento (di 44 m) del “walking test” nei pazienti a follow-up di 90 giorni.

Figura 4.5 “walking test” prima della procedura e a follow-up di 90 giorni.



CAPITOLO V

DISCUSSIONE

Nel presente studio, la riparazione percutanea con il sistema MitraClip si è dimostrata una tecnica davvero efficace per la correzione della insufficienza mitralica funzionale-ischemica nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra. Il risultato è stato, infatti, persistente durante il follow-up in 40 dei 41 pazienti trattati che hanno ottenuto il beneficio clinico-funzionale sperato. Un' elevata percentuale di pazienti ha dimostrato di aver conseguito il rimodellamento inverso ed altresì un fabbisogno inferiore di terapia medica.

Eleggibilità per riparazione percutanea con sistema MitraClip.

La valutazione del meccanismo anatomico-funzionale dell' insufficienza mitralica rappresenta un elemento cruciale ed indispensabile per la fattibilità della riparazione percutanea con sistema Mitraclip. L'eleggibilità è, infatti, condizionata dalla persistenza della coaptazione con estensione longitudinale di almeno 2 mm. in presenza di un variabile grado di malapposizione dei lembi. Il tipo di malapposizione simmetrica e la sede centrale con estensione intercommissurale del jet da rigurgito (circa 30% della superficie anulare di coaptazione) rappresentano, inoltre, importanti parametri per poter predire l'efficacia della procedura in termini di riduzione del rigurgito senza stenosi residua.

In una popolazione di 125 soggetti riferiti per la procedura soltanto un terzo presentava i parametri di fattibilità definiti dallo studio EVEREST. Alcuni pazienti (sei) sono stati comunque, avviati alla procedura con criteri anatomo-funzionali sub-ottimali.

Rischi della procedura con MitraClip.

L'impianto della MitraClip presenta ovviamente i rischi connessi all'impiego dell'anestesia generale prolungata, che è, a sua volta, condizionata dal variabile grado di comorbidità.

La selezione dei pazienti eleggibili per questa procedura è, dunque, cruciale per il successo ed il rischio di sviluppo delle complicanze. Il mantenimento della coaptazione dei lembi rappresenta un criterio essenziale per escludere la dilatazione dell'anello come meccanismo dominante della insufficienza.

Ne deriva una maggior probabilità di cattura dei lembi durante l'impianto di MitraClip ed un rischio basso di lacerazione dei lembi stessi da eccessiva trazione setto-laterale. Tuttavia, alcuni pazienti considerati nel presente studio, pur con una incompleta e localizzata assenza di coaptazione dei lembi, sono stati comunque selezionati per la riparazione percutanea utilizzando l'impianto seriato di due o più clip allo scopo di rendere efficace la cattura dei lembi anche nella zona di perdita di coaptazione.

La persistenza della coaptazione fornisce, inoltre, un elemento fisiopatogenetico per rendere plausibile l'omissione dell'impianto di anello protesico nel contesto del trattamento dell'insufficienza mitralica funzionale.

Beneficio clinico-funzionale.

La riparazione percutanea esaminata nel presente studio è stata ottenuta con bassi livelli di morbosità e mortalità. La maggioranza dei pazienti hanno evidenziato un miglioramento relativamente rapido dell'insufficienza mitralica che si è mantenuto persistente durante il follow-up a breve termine. Il trattamento della insufficienza mitralica ha determinato un consensuale miglioramento dei segni clinici e strumentali di insufficienza cardiaca, come evidenziato dalla classe funzionale e dall'incremento della frazione d'eiezione. Nonostante il grado avanzato di rimodellamento e di disfunzione ventricolare sinistra, i risultati di questo studio evidenziano che la riparazione mitralica con il sistema MitraClip tuttavia rappresenta una valida alternativa terapeutica nei pazienti con elevato rischio o controindicazioni a chirurgia mitralica.

Limiti dello studio: Il follow-up è relativamente breve, poichè è necessario un periodo di osservazione più lungo per dimostrare che i risultati positivi di questa modalità di riparazione valvolare mitralica siano duraturi nel tempo. L'applicabilità dei metodi di valutazione del rigurgito non è stata validata in presenza di doppio orificio. La metodica prevede, inoltre, l'omissione dell'anello con un impatto che ancora non è possibile definire sull'evoluzione a lungo termine della riparazione. Occorre però considerare che l'eleggibilità dei pazienti è limitata in quanto è condizionata dalla simmetria della lesione lesione dei lembi mitralici.

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.

Studi futuri saranno, inoltre, necessari 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. Zoghbi, WA, Enriquez-Sarano, M.Foster, E, et al. Recommendations for Evolution of the Severity of nNative Valvular Regurgitation with Two-dimensional and Doppler Echocardiography. J.Am Soc.Echocardiogr. 2003; 16:777.
2. Grigioni F., Enriquez-Sarano M., et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment, Circulation 2001; 103:1759-1764.
3. Vahanian, A, Baumgartner, H, et al. 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.
4. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines 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. Circulation 2006; 114:84-231.
5. Paola Colombo, Giuseppe Bruschi, Irene Bossi, Roberto Pirola, Silvio Klugmann.Trattamento percutaneo delle valvulopatie: ruolo nella realtà clinica(G Ital Cardiol 2008; 9 (3): 155-166).
6. Pompilio Faggiano, Rita Ciliberto. L'insufficienza mitralica funzionale. Ital Heart J Suppl 2000; 1 (10): 1298-1303.
7. Shahbudin H. Rahimtoola, Giovanni La Canna, and Roberto Ferrari Hibernating Myocardium: Another Piece of the Puzzle Falls Into Place. J Am Coll Cardiol 2005.

8. Francesco Faletta et al. Insufficienza mitralica. *Heart J Suppl* 2002; 3 (5): 486-494.
9. George Gogoladze, Sophia L. Dellis, Robert Donnino, Greg Ribakove, et al. Analysis of the Mitral Coaptation Zone in Normal and Functional Regurgitant Valves. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1158–62.
10. Federico Veronesi, Cristiana Corsi, Lissa Sugeng, Enrico G. Caiani, Lynn Weinert, et al. Quantification of Mitral Apparatus Dynamics in Functional and Ischemic Mitral Regurgitation Using Real-time 3-Dimensional Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* April 2008 Volume 21 Number 4 347-354.
11. Riccardo Bigi, Lauro Cortigiani, Francesco Bovenzi and Cesare Fiorentini. Assessing functional mitral regurgitation with exercise echocardiography: rationale and clinical applications. *Cardiovascular Ultrasound* 2009, 7:57.
12. Wobbe Bouma, Iwan C.C. van der Horst, Inez J. Wijdh-den Hamer, Michiel E. Erasmus, et al. Chronic ischaemic mitral regurgitation: current treatment results and new mechanism-based surgical approaches. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2009.
13. Shannon M. Dunlay, Mihai Gheorghiade, Kimberly J. Reid, Larry A. Allen, et al. Critical elements of clinical follow-up after hospital discharge for heart failure: insights from the EVEREST trial. *European Journal of Heart Failure* (2010) 12, 367–374.
14. Jun Kwan, Takahiro Shiota, Deborah A. Agler, et al. Geometric Differences of the Mitral Apparatus Between Ischemic and Dilated Cardiomyopathy With Significant Mitral Regurgitation. *Real-Time Three-*

- Dimensional Echocardiography Study. *Circulation*. 2003;107:1135-1140.
15. Anita Sadeghpour, Firoozeh Abtahi, Majid Kiavar, Maryam Esmailzadeh, et al. Echocardiographic evaluation of mitral geometry in functional mitral regurgitation. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2008, 3:54.
 16. Corrado Tamburino, Gian Paolo Ussia, Francesco Maisano, Davide Capodanno, Giovanni La Canna, et al. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehq051
 17. Mika Nagasakia, Satoshi Nishimuraa, Eiji Ohtakia, Hitoshi Kasegawab, Takayoshi Matsumuraa, et al. The echocardiographic determinants of functional mitral regurgitation differ in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology* 108 (2006) 171 – 176.
 18. Frederick A. Tibayan, Filiberto Rodriguez, Mary K. Zasio; Lynn Bailey, David Liang, et al. Geometric Distortions of the Mitral Valvular-Ventricular Complex in Chronic Ischemic Mitral Regurgitation *Circulation*. 2003;108[suppl II]:II-116-II-121.
 19. Otto CM. Evaluation and management of Chronic mitral regurgitation. *N Engl J Med*, Vol. 345, No. 10.
 20. Robert W. Godley, I. Samuel Wann, Edwin W. Rogers, et al. Incomplete Mitral Leaflet Closure in Patients with Papillary Muscle Dysfunction. *Circulation* 1981;63:565-571.

21. Huong Le, and Daniel M. Thys. Ischemic Mitral Regurgitation Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Vol 10, No 1 (March), 2006: pp 73–77.
22. Giovanni B. Pedrazzini, Francesco F. Faletta, Giuseppe Vassalli, Stefanos Demertzis, Tiziano Moccetti. Mitral regurgitation SWISS MED WKLY 2010 ; 140 (3 – 4) : 36 – 43.
23. Maurice Enriquez-Sarano, Cary W Akins, Alec Vahanian Mitral regurgitation. Lancet 2009; 373: 1382–94.
24. Pantaleo Giannuzzi, Ermanno Eleuteri. Il rimodellamento del ventricolo sinistro. Ital Heart J Suppl 2000; 1 (10): 1281-1288.
25. Nicolas M. Van Mieghem, Nicolo Piazza, Robert H. Anderson, Apostolos Tzikas, et al. Anatomy of the Mitral Valvular Complex and Its Implications for Transcatheter Interventions for Mitral Regurgitation. J Am Coll Cardiol 2010;56:617–26.
26. Ted Feldman, Saibal Kar, Michael Rinaldi, Peter Fail, James Hermiller, 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.
27. Asma Hussaini, Saibal Kar. Percutaneous Mitral Valve Repair: Potential in Heart Failure Management. Curr Heart Fail Rep (2010) 7:22–26.
28. Howard C. Herrmann, Sameer Rohatgi, Hal S. Wasserman, Peter Block, et al. Mitral Valve Hemodynamic Effects of Percutaneous Edge-to-Edge Repair With the MitraClip™ Device for Mitral Regurgitation. Catheterization and Cardiovascular Interventions 68:821–828 (2006).

29. Ted Feldman and Donald Glower. Patient selection for percutaneous mitral valve repair: insight from early clinical trial applications. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* February 2008 vol 5 no 2.
30. Peter C. Block. Percutaneous Mitral Valve Repair for Mitral Regurgitation. *J Interven Cardiol* 2003;16:93–96.
31. Ted Feldman, Hal S. Wasserman, Howard C. Herrmann, 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.
32. Olaf Franzen, Stephan Baldus, Volker Rudolph, Sven Meyer, Malgorzata Knap, 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. *European Heart Journal* (2010) 31, 1373–1381.
33. Elyse Foster, Hal S. Wasserman, William Gray, Shunichi Homma, et al. Quantitative Assessment of Severity of Mitral Regurgitation by Serial Echocardiography in a Multicenter Clinical Trial of Percutaneous Mitral Valve Repair. *Am J Cardiol* 2007;100:1577–1583).
34. Antonio Nigri. Trattamento percutaneo della valvulopatia mitralica *Cardiology science* vol 6 • settembre-ottobre 2008.
35. Michael Argenziano, Eric Skipper, David Heimansohn, George V. Letsou, et al. Surgical Revision After Percutaneous Mitral Repair With the MitraClip Device. *Ann Thorac Surg* 2010;89:72– 80.
36. Laura Mauri, Pallav Garg, Joseph M. Massaro, P 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.

37. M.J. Swaans, B.J.L. Van den Branden, J.A.S. Van der Heyden, M.C. Post, B.J.W.M. Rensing, et al. Three-dimensional transoesophageal echocardiography in a patient undergoing percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge clip technique. *European Journal of Echocardiography* (2009) 10, 982–983.