






TERAPIA PERCUTANEA DELLA MITRALE: RIPARAZIONE O SOSTITUZIONE VALVOLARE?

F. Maisano

**Dipartimento di Chirurgia Vascolare,
Ospedale Universitario di Zurigo.**

Il Rigurgito Mitralico (RM) è la malattia delle valvole cardiache con la più elevata prevalenza nei paesi occidentali, una prevalenza che è direttamente proporzionale all'età del soggetto¹. La chirurgia tradizionale fornisce ottimi risultati nella popolazione più giovane senza co-morbilità ma, attualmente, fino al 50% dei pazienti con RM grave si vedono rifiutare l'operazione, a causa di un elevato rischio chirurgico². Negli ultimi anni, gli interventi alle valvole per via trans-catetere sono emersi come opzione terapeutica per il trattamento di pazienti inoperabili o ad alto rischio che non possono essere sottoposti alla tradizionale chirurgia a cuore aperto³; il dispositivo trans-catetere per il trattamento del RM ha preso ispirazione da diverse procedure chirurgiche, dalla riparazione dei lembi al rimodellamento anulare e ventricolare e alla sostituzione valvolare. Oggi la riparazione con doppio orificio via trans-catetere col metodo MitraClip (Abbott Vascular Inc, MenloPark, CA, USA) è la tecnologia più avanzata per uso clinico, di dimostrata sicurezza, efficacia e durata in vari ambiti clinici³. Oltre al metodo MitraClip, si stanno attualmente mettendo a punto varie tecnologie con approcci diversificati per il miglioramento dell'armamentario per la Riparazione della Valvola Mitrale via Trans-catetere (TMVR)⁴. L'Innesto di Valvola Mitrale via Trans-catetere (TMVI) è diventato recentemente un'alternativa per pazienti precedentemente sottoposti a chirurgia a cuore aperto e bioprotesi degenerata o RM ricorrente a seguito di annuloplastica⁵. Benché l'innesto mitrale per via trans-catetere in un'anatomia nativa comporti varie complicazioni, è stata recentemente riportata la fattibilità del TMVI nell'uomo in pazienti ad alto rischio con eziologia funzionale e degenerativa. Sono stati testati cinque dispositivi in studi clinici con esiti variabili (tab. I). Con la messa a punto di tecnologie sostitutive, ci si deve chiedere se il TMVI debba diventare la terapia preferenziale per la valvola mitrale trans-catetere. La TMVI fa intravedere diversi vantaggi. Ha la potenzialità di essere una procedura più riproducibile, applicabile a molti pazienti (una valvola

Tabella I - Transcatheter mitral valves already implanted in humans.

	Neo Vasc	CardiAQ	Tendyne/ Lutter	Edwards	Twelve
Valve Name	Tiara	TMVI-TA, TMVI-TF	Tendyne TMVR	Fortis	Twelve
Device Image					
Description	Ridge fixation	Leaflet and radial force fixation	Apical tether	Leaflet clipping	Barbs attachment and proprietary cork-effect
Access	TA	TA and TF	TA	TA	TA
Status	>10 patients	<ul style="list-style-type: none"> • 10 patients • Acquired by Edwards 	<ul style="list-style-type: none"> • >20 pts • Acquired by Abbott 	<ul style="list-style-type: none"> • >20 pts, trial stopped for thrombosis 	<ul style="list-style-type: none"> • >5 patients • Acquired by Medtronic

universale) in associazione a risultati prevedibili, tecnicamente meno complicata e di più facile apprendimento. Dall'altra parte, la riparazione della valvola mitralica per via trans-catetere, benché tecnicamente più complessa, può essere associata ad un migliore profilo di sicurezza rispetto alla sostituzione, in quanto comporta una modifica meno acuta dell'anatomia e della fisiologia valvolare, non comporta impianti di tessuto e non necessita di anticoagulazione. Con la messa a punto di interventi futuri, è difficile prevedere quale tecnologia prevarrà, anche se non è difficile predire che entrambe le procedure avranno un proprio ruolo, come accade per la chirurgia.

Precedenti esperienze cliniche in chirurgia

Anche se gli interventi per via trans-catetere possono funzionare in modo diverso, le basi chirurgiche possono essere fonte di ispirazione per il futuro. Nei primi anni della chirurgia cardiaca, prima della diffusione della tecnologia con macchine cuore-polmone, si sono tentate varie tecniche di riparazione mitralica off-pump (a cuore battente), mirate soprattutto al rimodellamento anulare. Con l'introduzione dell'approccio a cuore aperto e la messa a punto delle protesi artificiali, la riparazione è lentamente scomparsa dall'ambito chirurgico; i chirurghi preferivano la sostituzione perché di più facile esecuzione e più prevedibile, grazie all'approccio maggiormente riproducibile della sostituzione valvolare. Tuttavia, alla fine degli anni Ottanta e all'inizio degli anni Novanta, la riparazione mitralica ha cominciato ad essere pian piano più accettata ed è diventata il trattamento 'di riferimento' per il RM grazie ad un miglior profilo di sicurezza, sia in termini di mortalità ospedaliera che di co-morbilità e di qualità di vita nel lungo termine. Il limite principale della sostituzione della valvola mitralica è che la protesi sostitutiva ideale dovrebbe avere le seguenti caratteristiche: lunga durata, innesto facile e riproducibile, nessun gradiente transvalvolare, assenza di rigurgito valvolare, nessun rischio di ostruzione LVOT, nessun bisogno di terapia anticoagulante, nessun deteriora-

mento della funzione del ventricolo sinistro, rispetto della fisiologia e dello schema di flusso sanguigno del ventricolo sinistro. In altre parole, la protesi ideale non esiste.

Fino alla fine degli anni Novanta, la riparazione mitrale è stata eseguita esclusivamente da un gruppo scelto di medici "dedicati" che avevano acquisito competenze e know-how specifici per fornire esiti affidabili in vari scenari clinici e anatomici. È soltanto di recente, dopo oltre due decenni di pratica chirurgica e di intensi sforzi formativi, che la riparazione mitralica viene eseguita da quasi tutti i cardiocirurghi con elevati volumi di attività, con un approccio standardizzato ed esiti riproducibili. La sostituzione valvolare ha ancora un suo ruolo, ma come seconda opzione, nei casi in cui vi siano dubbi sull'efficacia e sulla durata della riparazione. Questo scenario si può ripetere ora e nel prossimo futuro nel settore degli interventi valvolari per via trans-cateter: si dovranno confrontare i vantaggi e gli svantaggi della riparazione e della sostituzione, e queste si troveranno molto probabilmente a svolgere un ruolo complementare. La letteratura chirurgica ha mostrato che, in pazienti con RM Degenerativo (DMR), la riparazione valvolare, rispetto alla sostituzione, ha esiti migliori sia in fase acuta che nel lungo termine, sia per quanto riguarda la morbilità che la mortalità. Pertanto, la riparazione chirurgica della valvola mitrale è il trattamento d'elezione per pazienti con DMR grave, grazie ai vantaggi ampiamente documentati che offre, in termini di morbilità e di mortalità, rispetto alla sostituzione della MV ⁶. Una correzione precoce ed efficace del DMR ha un impatto notevolmente positivo sulla prognosi del paziente e può essere perfino associata ad un'aspettativa e ad una qualità della vita analoghe a quelle della popolazione generale della stessa età ⁷. Il vantaggio prognostico positivo dell'intervento precoce nei pazienti giovani con DMR si perde quando si impianta una protesi, a causa della morbilità e della mortalità indotte da quest'ultima. Pertanto, l'aspettativa di vita di un paziente a cui sia stata impiantata una protesi valvolare è ridotta, soprattutto a causa di eventi tromboembolici ed emorragici e del rischio di endocardite indotto dalla protesi ⁸. Le complicazioni tromboemboliche sono la causa più importante di morbilità e di mortalità nei pazienti con protesi valvolare cardiaca, con un'incidenza stimata di eventi clinici che va dallo 0.6% al 2.3% per paziente-anno ⁹. Il rischio di complicazioni tromboemboliche è simile per pazienti con valvole meccaniche sottoposti a terapie con warfarin e bioprotesi valvolari senza terapia con warfarin.

L'ostruzione delle protesi valvolari può inoltre essere provocata dalla formazione di trombi, da formazione di tessuto fibroso, o da una combinazione di entrambe. L'incidenza della trombosi ostruttiva valvolare varia tra lo 0.3% e l'1.3% per paziente-anno in pazienti con valvole meccaniche ⁹. Le complicazioni emorragiche sono un'altra grande preoccupazione per quanto riguarda la terapia anticoagulante a lungo termine, con un rischio annuo pari a $\approx 1\%$ per paziente-anno ^{9,10}. L'incidenza di endocardite della protesi valvolare è pari a circa lo 0.5% per paziente-anno, anche con adeguata profilassi antibiotica. L'endocardite della protesi valvolare è un disturbo estremamente grave, con elevati tassi di mortalità (dal 30% al 50%) ¹¹. La superiorità della riparazione mitralica nel contesto del DMR è stata dimostrata anche in pazienti anziani ¹². In pazienti con elevato rischio chirurgico, i vantaggi della riparazione sono ancora più pronunciati. Il TMVR non è applicabile a tutti i pazienti, a causa di

limiti anatomici intrinseci (ad esempio, calcificazione dei lembi, malattia multi-segmento avanzata, ampie lesioni che necessitano di resezioni), ma la variabilità anatomica può essere un limite anche per il TMVI. Per esempio, la maggior parte delle attuali tecnologie fanno affidamento sull'apparato nativo sub-valvolare e sui lembi per il fissaggio. Pazienti con lesioni anatomiche degenerative avanzate possono essere candidati subottimali per alcune tecnologie sostitutive. Attualmente, la maggior parte dei pazienti sottoposti a interventi mitralici per via trans-catetere sono pazienti ad alto rischio con RM Funzionale (FMR). I vantaggi della riparazione chirurgica rispetto alla sostituzione in pazienti con FMR sono meno evidenti rispetto ai pazienti con DMR. In un ampio studio randomizzato multi-centro, Acker et al.¹³ hanno confrontato la riparazione mitralica (annuloplastica sottodimensionata) con la sostituzione mitralica in 251 pazienti con FMR ischemica grave.

Gli Autori non hanno osservato differenze significative nel rimodellamento inverso del ventricolo sinistro o nella sopravvivenza a 12 mesi tra pazienti sottoposti a riparazione mitralica e pazienti sottoposti a sostituzione mitralica, e inoltre, nel gruppo sottoposto a riparazione, è stata osservata una maggiore ricorrenza del RM. La conclusione è stata che la sostituzione offriva una correzione più durevole del rigurgito mitralico, benché questo non fosse associato a nessun impatto clinico. Anche se lo studio non aveva potenza adeguata per valutare la mortalità, i pazienti sottoposti a riparazione hanno mostrato una tendenza ad una migliore sopravvivenza a breve termine (mortalità a 30 giorni quasi tre volte più elevata nel gruppo sottoposto a sostituzione - 4% - rispetto al gruppo sottoposto a riparazione - 1.5%). Infatti, mentre in oltre il 30% dei pazienti del gruppo sottoposto a riparazione si è verificata una significativa ricorrenza di RM, i pazienti di questo gruppo non soggetti a RM ischemico ricorrente hanno ottenuto una riduzione del 22.6% del volume ventricolare sinistro, contro una riduzione del 6.8% nel gruppo sottoposto a sostituzione. Tuttavia, la riparazione non è sempre efficace, e la selezione del paziente è estremamente importante per la prevenzione della ricorrenza di FMR. Nella selezione dei pazienti per l'annuloplastica restrittiva, si dovrebbe tenere conto dei predittori anatomici del fallimento della riparazione, per ottenere una riparazione durevole¹⁴.

Questo studio indica che, soprattutto nel trattamento del FMR, la riparazione può essere vantaggiosa anche a costo di un maggior tasso di ricorrenza, grazie ad un miglior profilo di sicurezza. La sicurezza svolgerà certamente un ruolo di primo piano in futuro per una maggiore diffusione degli interventi mitralici nelle categorie a minor rischio e per il trattamento precoce.

La riparazione mitralica è anche più idonea ad un approccio basato su un'indicazione precoce per superare le complicazioni indotte dalla protesi. Inoltre, nei casi di precoce applicazione del metodo riparativo la possibilità di un'efficace riduzione del RM è maggiore. Tali dati confermano il fatto che, qualora si esegua una riparazione mitralica efficace e durevole, anche nel contesto del FMR, l'approccio alla riparazione per via trans-catetere potrebbe essere vantaggioso rispetto al TMVI. Il TMVI dovrebbe essere la terapia preferenziale soltanto in pazienti con una bassa probabilità di riparazione durevole. I motivi della superiorità della riparazione rispetto alla sostituzione nell'esperienza chirurgica si basano potenzialmente sull'anatomia e sulla fisiologia della valvola mitrale.

Complesso e fisiologia della valvola mitrale

Siamo abituati a riferirci alla valvola mitrale come ad una “valvola”. In realtà, la valvola mitrale non è solo una semplice valvola: la valvola mitrale è un “complesso” e come tale dovrebbe essere considerato parte integrante del ventricolo sinistro (LV). Il complesso della valvola mitrale è composto dai lembi, dall’anello, dalle corde e dai muscoli papillari, è in continuità con la parete atriale e la valvola aortica, e svolge un ruolo fondamentale nella demarcazione dei tratti ventricolari di afflusso-efflusso. Inoltre, a parte la semplice funzione di valvola, che garantisce il flusso sanguigno bidirezionale dall’atrio sinistro al ventricolo sinistro, il complesso mitrale svolge anche funzioni strutturali ed emodinamiche. Le anomalie residue delle strutture cardiache, a seguito di sostituzione mitrale, possono compromettere tali funzioni. Alcune di queste anomalie sono comunque correlate alle proprietà intrinseche della protesi valvolare e potrebbero tranquillamente essere evitate o minimizzate tramite un ripristino più fisiologico, che è il fine della riparazione della valvola mitrale. L’apparato della valvola mitrale e il ventricolo sinistro sono strutture integrate, collegate dalle corde tendinee. La prossimità, la continuità strutturale, le caratteristiche progettuali ed i fattori emodinamici svolgono un ruolo importante nel fornire un “dialogo” essenziale per il funzionamento ottimale della valvola mitrale. L’interruzione della contiguità strutturale dell’apparato mitrale e del ventricolo sinistro a seguito di sostituzione della valvola mitrale porta ad un rimodellamento maladattivo e ad un peggioramento della funzione del ventricolo sinistro. Inoltre, l’anello mitrale è una struttura dinamica tridimensionale e la sua contrazione svolge un ruolo importante nella determinazione della funzione contrattile del ventricolo sinistro; il fissaggio di una protesi valvolare all’anello mitrale la rende una struttura statica e può portare alla riduzione del contributo sistolico della porzione basale del ventricolo sinistro all’ieiezione. Questo può rappresentare un problema in pazienti con insufficienza cardiaca con EF ridotta.

Oltre alla funzione strutturale, il complesso mitrale svolge anche un importante ruolo emodinamico nella regolazione della direzione del flusso sanguigno. Come descritto da Yacoub et al.¹⁵, il flusso attraverso le camere cardiache è un sistema integrato, che dipende da una combinazione di pattern del flusso in ingresso e in uscita dalle valvole, e comporta un’interazione tra fluido e strutture. Gli studi di imaging hanno mostrato che, nel ventricolo sinistro, l’afflusso dalla valvola mitrale aperta crea un ricircolo dei flussi sotto i lembi della valvola, dove la direzione prevalente è quella sotto il margine libero del lembo mitrale anteriore. Parte del volume sanguigno è quindi reindirizzato verso il tratto di efflusso, secondo uno schema a vortice. Si nota un ricircolo transitorio anche sotto il lembo della valvola mitrale posteriore^{16,17}. Non c’è dubbio che un’interazione così complessa può essere protetta soltanto con un approccio riparativo, mirato a rispettare non solo l’anatomia, ma anche la fisiologia del complesso mitrale. La circolazione si basa su “dinamismo e dialogo”, le azioni e le reazioni sono coinvolte in un gioco il cui principio è la conservazione dell’energia. La perdita dei pattern di circolazione a vortice significa una perdita energetica, che può portare ad un aumento dello stress e ad un funzionamento meno efficiente del ventricolo sinistro¹⁶.

Considerazioni sull'accesso

Mentre per il TMVR, inclusa la riparazione a doppio orificio e l'annuloplastica diretta, l'accesso trans-settale è ampiamente diffuso, l'accesso per il TMVI rappresenta ancora un problema. Al momento, il TMVI richiede un rivestimento ampio e rigido, e questo aspetto può influire sull'erogabilità del sistema, specialmente in caso di percorsi lunghi. L'erogabilità dipende in effetti dalle dimensioni del sistema di erogazione, dalla lunghezza del dispositivo, dalla durata della procedura, inclusi necessità e durata di pacing ad alta frequenza, e dall'emodinamica del paziente al momento dell'impianto. Al momento, un approccio trans-femorale o trans-settale può essere problematico nel TMVI, a causa dell'angolazione e dell'erogabilità di un dispositivo grande e rigido attraverso il setto. L'approccio trans-atriale diretto è una possibile alternativa che è stata utilizzata nelle procedure 'valve-in-ring' per la valvola mitrale¹⁸. Tuttavia, l'approccio trans-atriale diretto è stato quasi abbandonato, per mancanza di coassialità tra tale accesso e l'interno dell'anello mitrale. L'approccio trans-apicale rappresenta per ora il percorso migliore per il TMVI, assicurando per definizione una coassialità ottimale. Si deve tuttavia tener conto che la parete del ventricolo sinistro nei pazienti con insufficienza cardiaca e RM è completamente diversa dalla parete del ventricolo sinistro dei pazienti con stenosi e ipertrofia aortica. Nei pazienti con RM, il ventricolo sinistro è generalmente sottile, dilatato, disfunzionale e aritmogeno. Quindi, l'accesso apicale può rappresentare un problema in pazienti sottoposti a TMVI, che può potenzialmente causare disfunzione acuta del ventricolo sinistro, peggioramento della frazione di eiezione, e problemi emodinamici. Inoltre, pazienti estremamente compromessi, con depressione grave della frazione di eiezione, potrebbero non tollerare un'ipotensione transitoria durante il pacing ad alta frequenza. Per ultimo, ma non meno importante, un approccio percutaneo è associato ad una più rapida guarigione e ad un minore "stress chirurgico" rispetto all'approccio trans-apicale. Nel contesto della stenosi aortica, qualora il trattamento sia associato ad un miglioramento emodinamico immediato, tali fattori possono svolgere un ruolo secondario. Ma, nel caso del trattamento del FMR, qualora il trattamento per RM sia associato ad un aumento transitorio del post-carico, una minimizzazione dell'invasività può essere essenziale per la riuscita della procedura.

Questioni tecniche irrisolte relative al TMVI e al TMVR

Avendo dimostrato la fattibilità del TMVI e considerando che il miglioramento delle tecnologie ne aumenterebbe l'applicabilità, restano oggi varie questioni irrisolte in merito alle prestazioni del dispositivo. Una delle sfide tecniche del TMVI è il fissaggio della protesi in posizione mitrale. Un metodo di fissaggio che si basi unicamente sulla forza radiale è discutibile: in pazienti affetti sia da DMR che da FMR, l'anello mitrale è generalmente dilatato, per cui occorre un dispositivo molto grande per ottenere una forza radiale adeguata a consentire un corretto fissaggio. Tuttavia, l'impiego di un dispositivo di grandi dimensioni può aumentare il rischio di danni allo stent del dispositivo, che potrebbe fratturarsi con il movimento continuo del ventricolo sinistro in un ambiente ad alta pressione. Servirebbero elementi di fissaggio aggiuntivi, oltre

alla forza radiale, per garantire un corretto fissaggio del dispositivo al ventricolo sinistro o agli altri elementi dell'apparato subvalvolare. Questo è particolarmente importante se si considera che uno degli scopi del TMVI sarebbe quello di trattare eziologie diverse con un unico dispositivo: non solo il DMR e il FMR sono diversi; il DMR include un ampio spettro di aspetti patologici diversi, che vanno dalla sindrome di Barlow (in cui un eccesso di tessuto determina un eccesso di movimento, che può impedire un fissaggio ottimale) alla deficienza fibroelastica con prollasso isolato del segmento (in cui la mancanza di tessuto può non garantire una zona di atterraggio per il dispositivo). Ulteriori questioni irrisolte di cui tenere conto per quanto riguarda le prestazioni a lungo termine dei dispositivi TMVI sono il rischio di danno ai lembi e il rischio di ostruzione LVOT.

Per quanto riguarda le tecnologie riparative, si devono affrontare diversi problemi. In primo luogo, data la grande variabilità delle potenziali lesioni alla base del RM, dovrebbe essere disponibile una serie di tecnologie diverse, e i medici dedicati agli interventi mitralici via trans-catetere dovrebbero diventare esperti nell'uso di più dispositivi, se vogliono gestire il maggior numero possibile di potenziali pazienti. Finora, il MitraClip è stato un dispositivo vincente anche perché è versatile e può essere utilizzato sia in pazienti con FMR che con DMR. L'innesto del MitraClip è comunque una procedura molto diversa da altri interventi. Oltre alla puntura trans-settale, la procedura assomiglia più ad una procedura intravascolare robotica "di tipo chirurgico", con navigazione flottante in uno spazio tridimensionale. Inoltre, a differenza della maggior parte delle procedure chirurgiche, il MitraClip necessita di una guida ecocardiografica tridimensionale avanzata per ottenere buoni risultati. La curva di apprendimento del MitraClip è più lunga di quella del TAVI, e richiede un insieme di competenze che è diverso da quello di un cardiologo interventista o di un cardiocirurgo tradizionale. Gli stessi limiti e le stesse preoccupazioni valgono per quasi tutte le tecnologie riparative. Da un punto di vista tecnico, la maggior parte delle tecnologie riparative che si profilano all'orizzonte richiedono competenze specifiche e avanzate, che possono limitare la rapidità di diffusione del TMVR rispetto al TVMI, la cui riproducibilità può essere più elevata e la curva di apprendimento più breve¹⁹. Alcune tecnologie per TMVR sono di più facile esecuzione, come l'annuloplastica del seno coronarico. Tuttavia, basandosi su motivazioni chirurgiche non dimostrate, la loro efficacia nel breve e nel lungo termine deve ancora essere comprovata. Si ritiene che possano esistere dispositivi più efficaci, ma l'innesto di tali dispositivi può essere tecnicamente più complicato, con conseguente mancanza di riproducibilità. L'annuloplastica diretta si sta attualmente diffondendo. La riparazione con annuloplastica diretta della valvola mitrale è un approccio molto promettente per la riparazione della valvola mitrale per via trans-catetere, in quanto riproduce da vicino il metodo chirurgico 'di riferimento'. Il Cardioband (Valtech-Cardio Inc, Israele) è il dispositivo per via trans-catetere più simile ad un anello per protesi chirurgica²⁰. Viene inserito per approccio trans-settale e l'innesto si esegue sul lato atriale dell'anello mitrale. Si impianta una banda in Dacron regolabile di tipo chirurgico, da trigono a trigono, tramite ancoraggi multipli. Gli studi di fattibilità in corso stanno reclutando pazienti ad alto rischio con FMR. I dati clinici iniziali sono promettenti e dimostrano che l'innesto del Cardioband è associato ad una significativa riduzione del RM, un au-

mento della superficie di coaptazione del lembo e corrette dimensioni annulari setto-laterali ²¹.

Il dispositivo, a cui è stato recentemente concesso il marchio CE, è disponibile in Europa per uso clinico. Risultati clinici iniziali promettenti sono stati dimostrati anche dal dispositivo Mitralign (Mitralign, Inc, USA), che esegue plicazioni selettive dell'anello mitrale tramite installazione di coppie di compresse trans-anulari nell'anello. Il reclutamento dei pazienti nella prova per il marchio CE è finito, ma il dispositivo non è ancora disponibile per uso clinico (Martinez-Clark P. Mitralign in functional mitral regurgitation, Paris, EuroPCR 2014). L'Accucinch System (Guided Delivery Systems, USA) è un altro dispositivo annuloplastico diretto che utilizza l'approccio transventricolare retrogrado. Si impianta una serie di ancoraggi sotto la valvola mitrale nel ventricolo sinistro basilare. Tali ancoraggi sono collegati da un filo di Nitinol, in cui l'attacco della corda serve a fissare il ventricolo sinistro basale e l'anello mitrale. Anche l'Accucinch System provoca il rimodellamento della porzione basale del ventricolo sinistro, e in questo ambito non ha precedenti. Oggi, la preoccupazione principale in merito alla riparazione annuloplastica diretta della valvola mitrale è che queste procedure sono tecnicamente molto complicate, e questo aspetto potrebbe limitarne la rapida ed efficace diffusione nel mondo reale.

L'armamentario del TMVR include anche l'innesto di corde artificiali, che vengono ancorate all'apice del ventricolo sinistro per ripristinare l'efficienza funzionale della valvola mitrale (NeoChord, Inc., Eden Prairie, Minnesota). Questa procedura si esegue tramite un approccio transapicale off-pump, a cuore battente. È stata utilizzata con successo in vari pazienti, con evidenza di una curva di apprendimento. La durata a lungo termine di tale approccio resta un problema. Vari dispositivi di rimodellamento ventricolare o atriale completano l'ampia gamma di tecnologie TMVR, ma i dati clinici attualmente disponibili su tali approcci sono limitati ²².

Limiti della riparazione e della sostituzione: durevolezza e necessità di anticoagulazione

La durevolezza di una valvola tissutale in posizione mitrale è fonte di grandi preoccupazioni in ambito chirurgico, specialmente nei pazienti più giovani. Finora, i pazienti sottoposti a procedure mitrali per via trans-catetere sono stati soprattutto pazienti ad alto rischio, anziani o inoperabili. In questo contesto, la durevolezza di una protesi mitrale trans-catetere ha rappresentato una questione di scarso rilievo. Tuttavia, se le procedure trans-catetere mirano a diventare un'alternativa realistica alla chirurgia e se ne estendono le indicazioni ad una popolazione a minor rischio, la durevolezza del dispositivo deve essere considerata una priorità. Il processo degenerativo di una protesi biologica inizia circa 5 anni dopo l'operazione in posizione mitrale ⁹. La durevolezza delle protesi biologiche in posizione mitrale è ampiamente subottimale nei pazienti di età inferiore a 65 anni ²³, soprattutto a causa del gradiente di alta pressione tra atrio sinistro e ventricolo sinistro. La durevolezza è una questione importante anche per la riparazione mitralica. I risultati a quattro anni del trial EVEREST II ²⁴ hanno mostrato che, quando il risultato procedurale acuto è ottimale, la riparazione mitralica trans-catetere è durevole. Tuttavia, in caso

di persistenza o di ricorrenza di RM a seguito di riparazione mitralica, gli esiti sono sfavorevoli, con ridotta sopravvivenza, maggior rischio di eventi cardiaci e ridotta probabilità di rimodellamento inverso²⁵. La riduzione acuta di RM è fondamentale per fornire risultati duraturi al TMVR, il che indica che i pazienti idonei a procedure riparative dovrebbero essere trattati soltanto in centri con elevati volumi ed elevata esperienza, proprio come per la chirurgia riparativa²⁶.

Tutti i pazienti sottoposti a TMVI avrebbero probabilmente bisogno di terapia anticoagulante a lungo termine. Benché al momento non siano disponibili dati a lungo termine, è probabile che la terapia anticoagulante debba durare tutta la vita. L'anticoagulazione cronica è associata ad un aumentato rischio di eventi emorragici e trombotici, ad indicare che nei pazienti con protesi valvolare artificiale in posizione mitrale, a differenza dei pazienti sottoposti a riparazione valvolare, non si ottiene mai un ripristino dell'aspettativa di vita della popolazione della stessa età¹⁰. Anche il rischio di endocardite della protesi valvolare è un problema. I pazienti trattati con protesi mitrale non sono veramente guariti: sostituiscono una malattia a prognosi infausta (RM) con una malattia che ha una prognosi assai più favorevole, che potremmo definire "malattia da protesi valvolare". Questo aspetto non è accettabile, se si mira ad una maggiore diffusione delle indicazioni verso una popolazione a minor rischio.

Verso un approccio prognostico: la sicurezza al posto dell'efficacia, come chiave per un'indicazione precoce di tipo chirurgico con procedure mitrali per via trans-catetere

Molti medici considerano le tecniche mitrali per via trans-catetere come l'evoluzione naturale ed inevitabile della moderna chirurgia mitralica. Tuttavia, se le procedure per via trans-catetere mirano ad una maggiore diffusione delle indicazioni verso una popolazione a minor rischio, le indicazioni di intervento si sposteranno inevitabilmente verso un approccio prognostico piuttosto che palliativo.

Le evidenze attuali indicano che, quando i pazienti sono trattati in condizioni cliniche troppo avanzate, gli esiti diventano sfavorevoli e le procedure mitrali per via trans-catetere non riescono a modificare il decorso clinico della malattia e ad influenzare la prognosi²⁷. L'esperienza chirurgica negli interventi sulla valvola mitrale mostra che la tempestività è cruciale ai fini di un vantaggio prognostico sostanziale: ripristino dell'aspettativa di vita nei pazienti affetti da DMR e rimodellamento inverso in pazienti affetti da FMR⁷. L'impatto dell'intervento sarà infatti molto più efficace se eseguito in una fase precoce del decorso clinico della malattia. Ci sono diverse questioni che creano problemi col ruolo del TMVI in pazienti in fase precoce della malattia. Soltanto una procedura estremamente sicura può giustificare una terapia trans-catetere come opzione prioritaria. Se consideriamo la sicurezza e la precocità dell'indicazione, la riparazione sarebbe preferibile al TMVI, per assenza delle conseguenze dovute alla presenza della protesi (tra cui la terapia anticoagulante, il rischio di deterioramento strutturale della valvola ed il rischio di infezione), che non sono accettabili se si assume un approccio prognostico e terapeutico precoce. Se si considera un'indicazione precoce, la sicurezza di una procedura gioca un ruolo assai più importante dell'efficacia. Un esempio tipi-

co è la Terapia di Ri-sincronizzazione Cardiaca (CRT): una terapia ampiamente accettata per il trattamento dell'insufficienza cardiaca, anche se raggiunge un'efficacia clinica soltanto nel 60-70% circa dei casi²⁸. I pazienti sono sottoposti a CRT, nonostante un tasso del 30-40% di non-responder, poiché essa è considerata una terapia sicura e per avere una possibilità di miglioramento, senza grossi rischi; la sicurezza è quindi la chiave di un'indicazione precoce e sarà, in futuro, il primo indicatore della riuscita di una procedura.

Il ruolo complementare della riparazione e della sostituzione: il Mitral Toolbox

Il TMVI ha la potenzialità di diventare tecnicamente più semplice e più versatile rispetto alla riparazione; inoltre, il TMVI sarà più prevedibile per quanto riguarda la riduzione del RM. La durevolezza, la sicurezza e la distorsione della fisiologia restano preoccupazioni rilevanti. La riparazione è più complessa ed è applicabile soltanto a determinati pazienti, con una riduzione del RM meno prevedibile. D'altro canto, in molti pazienti la durata è ottima, se la procedura è ben riuscita. L'impatto sulla fisiologia è minimo e il profilo di sicurezza è migliore. Pertanto, la riparazione della valvola mitrale per via trans-catetere potrebbe, in un futuro prossimo, aspirare ad un'indicazione precoce nei pazienti a minor rischio, secondo un approccio prognostico di tipo chirurgico. Il TMVI sarà un'opzione terapeutica complementare per un gran numero di pazienti, soprattutto in fase avanzata della malattia, sia con DMR che con FMR, che non sono idonei alla riparazione valvolare. La riparazione mitralica per via trans-catetere dovrebbe rimanere la terapia d'elezione ogni qualvolta ciò sia possibile e sarà eseguita prevalentemente in centri di grande esperienza. Un'attenta selezione dei pazienti sarà estremamente importante per la definizione del ruolo clinico complementare del TMVI e del TMVR.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Nkomo VT et al.* Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368(9540):1005-11
- 2) *Mirabel M et al.* What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007; 28(11):1358-65
- 3) *Maisano F et al.* Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(12):1052-61
- 4) *Maisano F et al.* Mitral transcatheter technologies. *Rambam Maimonides Med J* 2013; 4(3):e0015
- 5) *Cheung A, Al-Lawati A.* Transcatheter mitral valve-in-valve implantation: current experience and review of literature. *Curr Opin Cardiol* 2013; 28(2):181-6
- 6) *Yun KL, Miller DC.* Mitral valve repair versus replacement. *Cardiol Clin* 1991; 9(2):315-27
- 7) *Detaint D et al.* Surgical correction of mitral regurgitation in the elderly: outcomes and recent improvements. *Circulation* 2006; 114(4):265-72

- 8) *Puvimanasinghe JP et al.* Prognosis after aortic valve replacement with a bioprosthesis: predictions based on meta-analysis and microsimulation. *Circulation* 2001; 103(11):1535-41
- 9) *Hammermeister K et al.* Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(4):1152-8
- 10) *Pibarot P, Dumesnil JG.* Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* 2009; 119(7):1034-48
- 11) *Butchart EG et al.* Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005; 26(22):2463-71
- 12) *Gaur P et al.* Mitral valve repair versus replacement in the elderly: Short-term and long-term outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014 Oct; 148(4):1400-6
- 13) *Acker MA et al.* Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014; 370(1):23-32
- 14) *Magne J et al.* Ischemic mitral regurgitation: a complex multifaceted disease. *Cardiology* 2009; 112(4):244-59
- 15) *Yacoub MH, Cohn LH.* Novel approaches to cardiac valve repair: from structure to function: Part I. *Circulation* 2004; 109(8):942-50
- 16) *Hsiao A et al.* Inlet and outlet valve flow and regurgitant volume may be directly and reliably quantified with accelerated, volumetric phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 2014
- 17) *Charonko JJ et al.* Vortices formed on the mitral valve tips aid normal left ventricular filling. *Ann Biomed Eng* 2013; 41(5):1049-61
- 18) *Kempfert J et al.* Minimally invasive off-pump valve-in-a-ring implantation: the atrial transcatheter approach for re-operative mitral valve replacement after failed repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35(6):965-9; discussion 969
- 19) *Antunes MJ, Colsen PR, Kinsley RH.* Mitral valvuloplasty: a learning curve. *Circulation* 1983; 68(3 Pt 2):II70-5
- 20) *Maisano F et al.* Direct access transcatheter mitral annuloplasty with a sutureless and adjustable device: preclinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42(3):524-9
- 21) *Maisano F et al.* Cardioband, a transcatheter surgical-like direct mitral valve annuloplasty system: early results of the feasibility trial. *Eur Heart J* 2015 Nov 18 pii:ehv603
- 22) *Feldman T, Young A.* Percutaneous approaches to valve repair for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(20):2057-68
- 23) *Kaneko T et al.* Mechanical versus bioprosthetic mitral valve replacement in patients <65 years old. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147(1):117-26
- 24) *Mauri L et al.* 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(4):317-28
- 25) *Crabtree TD et al.* Recurrent mitral regurgitation and risk factors for early and late mortality after mitral valve repair for functional ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2008; 85(5):1537-42; discussion 1542-3
- 26) *Gammie JS et al.* Influence of hospital procedural volume on care process and mortality for patients undergoing elective surgery for mitral regurgitation. *Circulation* 2007; 115(7):881-7
- 27) *Taramasso M et al.* Clinical outcomes of MitraClip for the treatment of functional mitral regurgitation. *EuroIntervention* 2014 Oct; 10(6):746-52
- 28) *Auricchio A, Prinzen FW.* Non-responders to cardiac resynchronization therapy: the magnitude of the problem and the issues. *Circ J* 2011; 75(3):521-7