

Katetrizační metoda léčby chronické mitrální regurgitace pomocí mitrální svorky (MitraClip)

Michael Želízko, Vladimír Pořízka, Radka Kočková

Klinika kardiologie IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.

Souhrn

Mitrální regurgitace (MR) je druhou nejčastější chlopenní vadou a její výskyt pozitivně koreluje s následným rozvojem srdečního selhání a úmrtí. Mitrální svorka (MitraClip) je nový katetrizační výkon v léčbě mitrální regurgitace, jehož princip spočívá v mechanickém přiblížení obou okrajů cípů mitrální chlopně analogicky chirurgické technice (Alfieriho steh). K implantaci svorky MitraClip mohou být indikováni nemocní s významnou degenerativní nebo funkční mitrální regurgitací na základě symptomů (NYHA II-IV) a specifických anatomických kritérií zahrnující primárně centrální regurgitační jet v segmentech A2/P2, u funkční mitrální regurgitace dotyk cípů (tzv. koaptace) v délce ≥ 2 mm a hloubku koaptace ≤ 11 mm, u degenerativní mitrální regurgitace tzv. flail gap < 10 mm a flail width < 15 mm. Hlavní vylučovací kritéria zahrnují ejekční frakci levé komory $< 25\%$, endsystolický rozměr levé komory > 55 mm, plochu mitrálního ústí < 4 cm², recentní infarkt myokardu či endokarditidu. Výkon je považován za velmi bezpečný a akutní i střednědobé výsledky (do 2 let) jsou příznivé. Cílovou populaci pro implantaci svorky MitraClip dnes tvoří starší nemocní s vysokým rizikem kardiokirurgického výkonu nebo nemocní s funkční mitrální regurgitací a dysfunkcí levé srdeční komory. Vzhledem k tomu, že u funkční mitrální regurgitace je primární problém v dysfunkci levé komory, je dlouhodobý efekt předmětem sledování.

Klíčová slova: indikační kritéria – mitrální regurgitace – mitrální svorka (MitraClip) – vylučovací kritéria

Percutaneous approach for treating mitral regurgitation with mitral clip (MitraClip)

Summary

Mitral regurgitation (MR) is the second most commonly encountered valvular lesion and it has been positively correlated with the subsequent development of heart failure and death. MitraClip therapy is a new percutaneous approach for treating mitral regurgitation which involves mechanical edge-to-edge coaptation of the mitral leaflets that is analogous to the surgical Alfieri technique. Indication for MitraClip in patients with severe degenerative or functional mitral regurgitation is based on clinical symptoms (NYHA II-IV) and specific anatomic criteria including a primary central regurgitant jet associated with the A2/P2 segments, in functional MR a coaptation length ≥ 2 mm, a coaptation depth ≤ 11 mm, in degenerative MR a flail gap < 10 mm, and a flail width < 15 mm. Key exclusion criteria included LVEF $\leq 25\%$, LV end-systolic dimension > 55 mm, mitral valve orifice area < 4 cm², recent myocardial infarction or endocarditis. The safety profile of the procedure appears to be excellent. Acute outcomes are favourable, and mid-term durability (up to 2 years) is reasonable. Patients who are older, at higher risk for surgical therapy, or with functional mitral regurgitation (FMR) and depressed ejection fractions will constitute the initial target population for MitraClip therapy. Since FMR is primarily a ventricular problem, it remains to be seen whether a leaflet intervention will have durable efficacy.

Key words: indication criteria – mitral regurgitation – mitral clip (MitraClip) – exclusion criteria

Úvod

Mitrální regurgitace (MR) je jednou z nejčastěji se vyskytujících chlopenních vad, přičemž incidence je udávána kolem 6 % ve věku nad 65 let [1]. Významná mitrální regurgitace je přítomna u 15–30 % nemocných s chronickým srdečním selháním a zhruba u 10 % nemocných po

infarktu myokardu. Významná mitrální regurgitace je spojena s významně vyšším rizikem progresivního srdečního selhání a úmrtí [2–4]. Degenerativní mitrální regurgitace je charakterizována poškozením cípů (prolaps, myxomatózní degenerace – m. Barlow, choroby pojiva) i závěsného aparátu (elongace šlašinek), následné

vlání cípů (flail) vede k jejich nekoaptaci v systole a vzniku regurgitačního ústí. Funkční mitrální regurgitace je primárně způsobena dilatací mitrálního anulu v důsledku dilatace levé komory srdeční s výslednou nekoaptací předního a zadního cípu mitrální chlopně a následné zpravidla centrální (skalop A2P2), často dynamické regurgitace v závislosti na dilataci levé komory dle aktuální kompenzace srdečního selhání (výrazný vliv preloadu i afterloadu). Ischemická chronická mitrální regurgitace má příčinu v regionální dysfunkci levé komory srdeční nebo papilárního svalu [5]. V případě degenerativní mitrální regurgitace je chlopně vada primární patologii a dilatace a dysfunkce levé komory je sekundární projev vady v důsledku objemového přetížení (primární mitrální regurgitace), eliminace vady (řada chirurgických zachovných technik nebo náhrada chlopně) vede při včasné indikaci k restituci funkce levé komory a klinicky k významnému zlepšení symptomů. Funkční mitrální regurgitace je naopak sekundární vadou v důsledku primárního poškození levé komory, korekce takové vady může zlepšit symptomy a oddálit či zmírnit projevy srdečního selhání, primární příčinu vady však neřeší. I z těchto důvodů je funkční mitrální regurgitace vzácně indikována k chirurgické korekci (pokud se nejedná kombinovaný kardiokirurgický výkon – nejčastěji s CABG).

Katetrizační techniky v léčbě chronické mitrální regurgitace

Snahy o katetrizační zmenšení významné mitrální regurgitace se ubírají třemi směry:

- technika přiblížení cípů chlopně pomocí svorky (edge-to-edge repair)
- anuloplastika (přímá nebo přes koronární sinus)
- technika umělé šlašinky (NeoChord)

Z těchto tří směrů jsou zatím dostatečné klinické zkušenosti pouze s první technikou využívající ke spojení předního a zadního cípu mitrální chlopně v speciální svorky (MitraClip), ostatní techniky jsou ve stadiu prvních klinických zkoušek. Současně se pracuje na konceptu katetrizačně implantovatelné mitrální chlopně (Edwards FORTIS valve, TIARA system, Medtronic transcatheter mitral valve), nicméně tento vývoj je ve stadiu animálních experimentů nebo nejvýše prvních humaních implantací a (i s ohledem k anatomické komplexnosti mitrální chlopně) nelze očekávat obdobně rychlý vývoj jako u katetrizační implantace aortální chlopně.

Popis výkonu katetrizační implantace mitrální svorky (MitraClip)

Výkon je odvozen z chirurgického principu sešítí předního a zadního cípu mitrální chlopně ve středním segmentu (edge-to-edge repair), čímž je původně jedno nedomykavé mitrální ústí rozděleno na dvě (double orifice), kde je docíleno koaptace a je eliminována mitrální regurgitace. MitraClip tuto původně chirurgickou techniku (tzv. Alfieriho steh [6]) napodobuje: vlastní svorka (MitraClip, obr. 1) je složena ze dvou hlavních ramen (arms –

8 mm délka, 4 mm šířka) a dvou uchycovacích ramének (grippers). Jakmile jsou oba cípy mitrální chlopně umístěny na hlavní ramena svorky MitraClip, jsou pevně zachyceny pomocí uchycovacích ramének (což vede ke stabilizaci cípů a částečné eliminaci mitrální regurgitace) a po ověření správného umístění svorky v místě největšího jetu mitrální regurgitace je klip uzavřen. Klip je zaváděn přes speciální říditelné zaváděcí pouzdro tloušťky 24 F, který je punkční cestou zaveden přes femorální žílu a transeptálně do levé síně. Přes toto pouzdro je poté zaveden říditelný katétr (steerable clip delivery system) s klipem na jeho konci. Celý systém ukazuje obr. 2. Pod echokardiografickou kontrolou je celý systém navigován proti mitrálnímu ústí v místě maxima regurgitačního jetu, po dosažení správného směru (trajektorie) je klip otevřen a zaveden pod mitrální chlopeň do levé komory srdeční. Následně je klip stažen tak, aby jeho otevřená hlavní ramena stabilizovala oba cípy mitrální chlopně, při správné pozici jsou stažena uchycovací raménka a po důkladné kontrole je klip uzavřen. Následuje kontrola uchycení cípů chlopně (alespoň 5 mm předního i zadního cípu je uchyceno v klipu) a konečná kontrola reziduální mitrální regurgitace: při dobrém efektu je klip definitivně dotažen a následně odpoután ze zaváděcího systému (uvolnění vlastního klipu a dvou pojistných mechanismů zámku klipu a uchycovacích ramének). Pokud je pozice klipu nesprávná, může být klip otevřen a postup opakován. Pokud je mitrální regurgitace širokým jetem nebo více jety, je možné cíleně implantovat druhý, případně i další klip během jedné procedury. V případě, že dojde k žádané eliminaci mitrální regurgitace, je výkon ukončen odstraněním zaváděcího pouzdra a naložením kožního stehu nad místo punkce v. femoralis. Výkon je prováděn v katetrizační laboratoři v celkové anestezii z důvodu kontinuální navigace výkonu pomocí jícnové echokardiografie i z důvodu řízení respirace ve fázi zachycování chlopně (nutná eliminace dechových exkurzí). Jícnová echokardiografie je klíčová jak pro exaktní výběr místa transeptální punkce, tak pro navigaci klipu (ovládání klipu ve 3 rovinách), uchycení cípů mitrální chlopně a hodnocení mitrální regurgitace během výkonu, po výkonu je pacient krátkodobě monitorován na lůžku intenzivní péče (extubace). Klip je pokryt polyesterovou tkaninou, která během 3 měsíců přeroste tkání. Obr. 3–7 dokumentují echokardiografické nálezy v průběhu implantace, obr. 8 ukazuje skiaskopický obraz uzavřených 2 klipů po úspěšné implantaci u stejného pacienta.

Indikace k výkonu

Podle ESC guidelines pro chlopně vady (2012) může být MitraClip indikován u symptomatických nemocných s významnou primární nebo sekundární mitrální regurgitací, pokud je takový nemocný považován Heart týmem za vysoce rizikového nebo inoperabilního a má životní prognózu > 1 rok (IIb/C). Obdobná doporučení uvádějí ESC guidelines pro srdeční selhání (2012) a později i ACC/AHA guidelines pro srdeční selhání

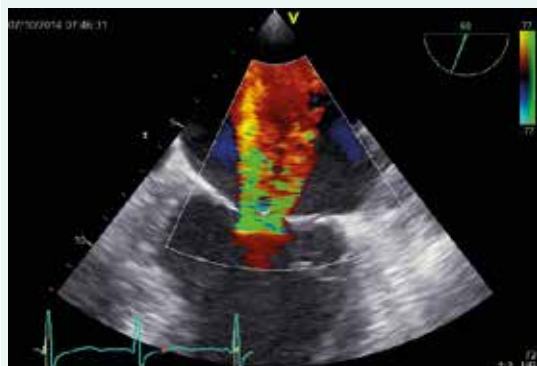
Obr. 1. Detail mitrální svorky (MitraClipu): hlavní ramena jsou ovládána samostatně, uchycovací raménka mají také samostatné ovládání



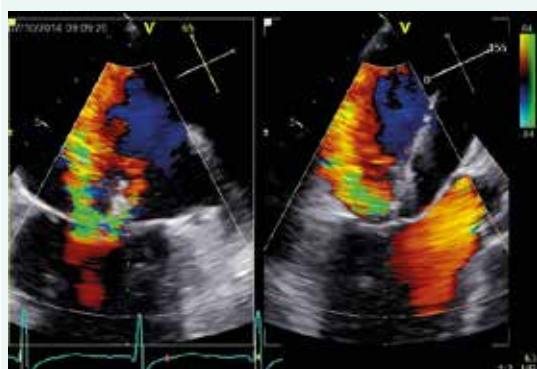
Obr. 2. Zaváděcí systém MitraClipu: zaváděcí říditelné pouzdro, které je transseptálně zavedeno do levé síně, skrze něj je zaváděn vlastní klip na říditelném zaváděcím katéttru, samostatná rukojeť systému ovládá jednotlivé funkce klipu (otevření či zavření hlavních ramének, spuštění uchycovacích ramének, vlastní uzavření klipu a na závěr i jeho úplné odpoutání)



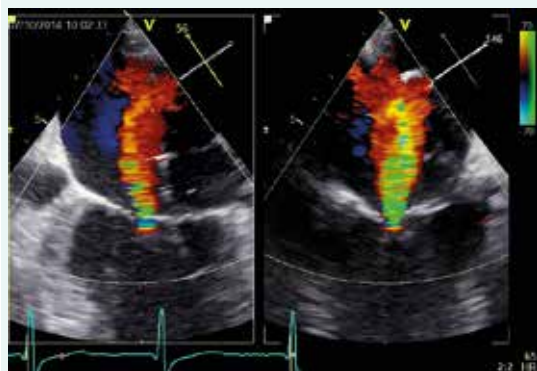
Obr. 3. Transezofageální echokardiografie (TEE) s významnou mitrální regurgitací široce do dilatované levé síně (4. stupeň ze 4)



Obr. 4. TEE zobrazení MitraClipu na zaváděcím systému, který je navigován do maxima jetu mitrální regurgitace



Obr. 5. TEE prokazující zmenšení mitrální regurgitace po implantaci prvního MitraClipu, do residuálního jetu je navigován druhý clip (tzv. X-view: intercomissural-2C a LVOT projekce)



Obr. 6. TEE stav po implantaci druhého MitraClipu s reziduální stopovou mitrální regurgitací (1. stupeň ze 4); proti stavu před výkonem je zmenšení mitrální regurgitace o 3 stupně



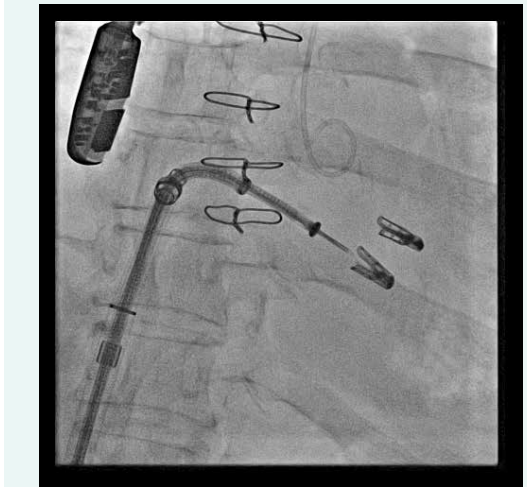
Obr. 7. Trojrozměrný obraz mitrálního ústí (3D-TEE) po implantaci dvou klipů, které jsou umístěny centrálně, mitrální ústí je tak rozděleno na dvě oblasti („double orifice“)



(2013) a chlopenní vady (2014). Morfologická kritéria zahrnují: centrálně umístěný jeden nebo více jetů, u degenerativní mitrální regurgitace tzv. flail gap < 10 mm a flail width < 15 mm, u funkční mitrální regurgitace koaptace cípů v délce $\geq$ 2 mm a hloubku koaptace do 11 mm (jedná o doporučená, tzv. EVEREST indikační kritéria [7]). Hlavní **kontraindikace** výkonu jsou následující:

- revmatické postižení mitrální chlopně (nemožnost zachycení ztlustělých cípů, nepohyblivost cípů, postižení závěsného aparátu, kalcifikace)
- plocha mitrálního ústí < 4,0 cm² (riziko vytvoření mitrální stenózy po výkonu)
- endokarditida
- těžká irreverzibilní dysfunkce levé komory srdeční (riziko selhání levé komory po výkonu)
- proud mitrální regurgitace primárně u mediální nebo laterální komisury (vysoké riziko zachycení a poškození subvalvulárního aparátu v průběhu výkonu)

Obr. 8. Skiaskopický obraz po implantaci dvou MitraClipu s ještě zavedeným zaváděcím katétre v levé síni (krátce před jeho odstraněním)



Výsledky

První výsledky pocházejí ze studie EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) zahrnující 55 nemocných plus dalších 52 nemocných ve fázi „roll-in“ studie EVEREST II. Zahrnuti byli nemocní s degenerativní i funkční mitrální regurgitací, kteří splňovali předem stanovená kritéria (nemocní byli kandidáty chirurgické léčby mitrální regurgitace, měli významnou mitrální regurgitaci centrálním jetem a výše uvedená morfologická kritéria), jako technicky úspěšný výkon byla hodnocena implantace klipu s redukcí mitrální regurgitace nejméně o 2 stupně. Akutní technická úspěšnost výkonu byla 74 % (70 ze 107 nemocných). Za 12 měsíců po úspěšném výkonu mělo 66 % (50 ze 76 neoperovaných nemocných) reziduální mitrální regurgitaci do 2. stupně. Celkem 32 nemocných po implantaci svorky MitraClip bylo následně řešeno operačně, přičemž u 84 % z nich bylo možné provést chirurgickou plastiku chlopně [8].

Studie EVEREST II byla již randomizovanou studií: 279 nemocných bylo 2 : 1 randomizováno k zavedení svorky MitraClip (n = 184) nebo chirurgické plastice mitrální chlopně (n = 95). Primární endpoint (definován jako absence úmrtí, operace mitrální chlopně nebo mitrální regurgitace > 2. stupně za 12 měsíců) byl dosažen ve skupině MitraClip v 55 %, a ve skupině chirurgie v 73 %, po 2 letech to bylo 52 % vs 66 %. Bezpečnostní endpoint k 30. dni prokázal nízký výskyt klinických nežádoucích příhod v obou skupinách. Subanalýza podskupin pak poukázala na nemocné, u nichž výsledky katetrizační techniky byly srovnatelné s kardiochirurgickým výkonem: jednalo se o nemocné s funkční mitrální regurgitací, věk > 70 let a EF LK < 50 % [9,10].

Od roku 2008, kdy MitraClip získal CE značku, bylo ke dnešnímu dni celosvětově provedeno více než 17 000

implantací, v řadě případů u vysoce rizikových nemocných nebo nemocných, kteří nesplňovali morfologická EVEREST kritéria [11,12]. Snahou výkonu je maximální eliminace mitrální regurgitace, a to i za cenu implantace více klipů (v průměru je implantováno 1,6–1,8 klipu na jeden výkon). Výkon je hodnocen jako technicky úspěšný, pokud je klip (jeden nebo více) implantován ve stabilní pozici a mitrální regurgitace zmenšena alespoň o 2 stupně (reziduální MR je nejvýše 2. stupně) a gradient na mitrální chlopni nepřesahuje 4–5 mm Hg [13]. V současných registrech (na rozdíl od studií EVEREST, v nichž dominovali nemocní s degenerativní MR) jasně převažují nemocní s funkční mitrální regurgitací a dysfunkcí levé komory srdeční. U nemocných s klinickými projevy chronického srdečního selhání (CHSS) je mitrální regurgitace často dynamická a její závažnost závisí na aktuálním preloadu a afterloadu. Optimalizace farmakologické léčby CHSS je základním postupem; pokud je u těchto nemocných indikována resynchronizační léčba, pak tato má předcházet implantaci MitraClipu. Obdobně u nemocných s koronárním postižením je provedení koronární angioplastiky s implantací stentů (PCI) indikováno jako první výkon. U nemocných s extrémní dysfunkcí levé srdeční komory (EF pod 20 %) probíhají randomizované studie (RESHAPE-HF).

Závěr

K implantaci svorky MitraClip mohou být indikováni nemocní s významnou degenerativní nebo funkční mitrální regurgitací na základě symptomů (NYHA II–IV) a specifických anatomických kritérií. Výkon je považován za velmi bezpečný a akutní i střednědobé výsledky (do 2 let) jsou příznivé. Cílovou populaci pro implantaci svorky MitraClip tak dnes tvoří starší nemocní s vysokým rizikem kardiokirurgického výkonu nebo nemocní s funkční mitrální regurgitací a dysfunkcí levé srdeční komory. Vzhledem k tomu, že u funkční mitrální regurgitace je primární problém v dysfunkci levé komory, je dlouhodobý efekt předmětem sledování.

Literatura

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368(9540): 1005–1011.
2. Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation* 2005; 111(3): 295–301.
3. Robbins JD, Maniar PB, Cotts W et al. Prevalence and severity of mitral regurgitation in chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 91(3): 360–362.
4. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK et al. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 91(5): 538–543.
5. Zamorano JL, Gonzales-Gomez A, Lancellotti P. Mitral valve anatomy: implications for transcatheter mitral valve interventions. *Eurointervention* 2014; 10(Suppl U): U106–U111.
6. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122(4): 674–681.
7. Rogers JH, Franzen O. Percutaneous edge-to-edge MitraClip therapy in the management of mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2011; 32(19): 2350–2357.
8. Feldman T, Kar S, Rinaldi M 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(8): 686–694.
9. Feldman T, Foster E, Glower DG et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011; 364(15): 1395–1406.
10. Feldman T, Mauri L, Kar S et al. EVEREST II Randomized Clinical Trial: a Critical Assessment of the Safety Data In Patients Treated with the MitraClip. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(Suppl 1): B23.
11. Franzen O, Baldus S, Rudolph V et al. Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2010; 31(11): 1373–1381.
12. Tamburino C, Ussia GP, Maisano F et al. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting. *Eur Heart J* 2010; 31(11): 1382–1389.
13. Herrmann HC, Kar S, Siegel R et al. Effect of percutaneous mitral repair with the MitraClip device on mitral valve area and gradient. *Eurointervention* 2009; 4(4): 437–442.

MUDr. Michael Želízko, CSc.

✉ michael.zelizko@ikem.cz

Klinika kardiologie IKEM, Praha
www.ikem.cz

Doručeno do redakce 22. 10. 2014

Přijato po recenzi 27. 10. 2014