



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

**CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**Tesi di Laurea**

Dipartimento di MEDICINA INTERNA E SPECIALITÀ MEDICHE

**Analisi dell'impatto prognostico di diversi profili emodinamici nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta, trattati con riparazione mitralica transcateretere edge to edge, uno studio longitudinale multicentrico**

**Relatore**

Chiar.mo Prof. Italo Porto

**Candidato**

Ginevra Assandri

**Correlatore**

Dott. Gabriele Crimi

*anno accademico 2022/2023*

# INDICE

<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	<b>3</b>
<b>2. INSUFFICIENZA MITRALICA: GENERALITÀ</b> .....	<b>10</b>
2.1 EPIDEMIOLOGIA .....	10
2.2. RICHIAMI DI ANATOMIA FUNZIONALE DELLA VALVOLA MITRALE .....	10
2.3 FISIOPATOLOGIA, EZIOLOGIA E CLASSIFICAZIONE DELL'INSUFFICIENZA MITRALICA.....	12
2.4. PRINCIPI DI DIAGNOSI DELL'INSUFFICIENZA MITRALICA.....	15
2.5. INDICAZIONI AL TRATTAMENTO DELL'INSUFFICIENZA MITRALICA. ....	17
<b>3. RIPARAZIONE TRANSCATETERE DELLA VALVOLA MITRALE CON METODICA EDGE-TO-EDGE (TEER ) : STATO DELL'ARTE.</b> .....	<b>20</b>
3.1. EVOLUZIONE DELLA METODICA DI RIPARAZIONE EDGE-TO-EDGE E STATO DELL'ARTE. ....	20
3.2. ASPETTI TECNICI E DESCRIZIONE DELLA PROCEDURA. ....	24
<b>4. IPERTENSIONE POLMONARE</b> .....	<b>30</b>
4.1 DEFINIZIONE .....	30
4.2 CLASSIFICAZIONE .....	32
4.3 DIAGNOSI.....	32
4.4 IPERTENSIONE POLMONARE NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TEER .....	36
<b>5. SCOPO DELLO STUDIO</b> .....	<b>37</b>
<b>6. MATERIALI E METODI</b> .....	<b>38</b>
6.1 CRITERI DI SELEZIONE DEI PAZIENTI .....	38
6.2 GESTIONE DEI PAZIENTI SELEZIONATI.....	38
6.3 FOLLOW-UP .....	39
6.4 RACCOLTA DEI DATI .....	40
6.5 ANALISI STATISTICA .....	40
<b>7. RISULTATI</b> .....	<b>42</b>
7.1 PAZIENTI .....	42
7.2 RISULTATI PERI E POST-INTERVENTO.....	43
7.3 OUTCOME CLINICI .....	43
7.4 GRUPPO IP E NON IP A CONFRONTO .....	44
7.5 SOTTOGRUPPI EMODINAMICI.....	45
<b>9. DISCUSSIONE</b> .....	<b>47</b>
<b>10. CONCLUSIONI</b> .....	<b>51</b>
<b>11. TABELLE</b> .....	<b>52</b>
<b>12. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>63</b>

## 1. INTRODUZIONE

La procedura di riparazione transcateretere edge-to-edge della valvola mitralica (TEER) rappresenta una valida alternativa alla chirurgia nei pazienti ad alto rischio chirurgico affetti da insufficienza mitralica primaria e secondaria di grado moderato-severo (1, 2) ed ha permesso di ottenere un significativo miglioramento dei sintomi, una riduzione della mortalità e del numero di ospedalizzazioni (3, 4).

L'insufficienza mitralica (IM) è la seconda indicazione più frequente per la chirurgia valvolare in Europa (5), con una prevalenza stimata del 5% tra la popolazione adulta (6, 7).

È noto che l'ipertensione polmonare (IP) è ampiamente presente nei pazienti con insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta (HFrEF) che si devono sottoporre a intervento chirurgico della valvola mitrale.

Infatti l'aumento a lungo termine delle pressioni di riempimento delle camere sinistre del cuore, dovuto a IM innesca lo sviluppo di tale patologia. L'IP causata da malattie del cuore sinistro (LHD) è la forma più comune (8), rappresentando il secondo gruppo della classificazione OMS ed è caratterizzata da una pressione arteriosa polmonare media (mPAP)  $\geq 20$  mmHg e una pressione di incuneamento polmonare (PAWP)  $> 15$  mmHg (cioè IP post-capillare) (9).

Nessuna strategia farmacologica ha dimostrato ridurre la mortalità nei pazienti con IM e IP (10, 11) e la loro gestione è rappresentata principalmente dal trattamento chirurgico del difetto valvolare (12).

È stato dimostrato che l'IP preoperatoria influisce sulla prognosi nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico della valvola mitrale (13). Tuttavia la maggior parte degli studi riguardanti l'impatto dell'IP sugli esiti della chirurgia della valvola mitrale sono retrospettivi e hanno utilizzato definizioni diverse di IP. Nonostante questo, l'IP è stata associata a una significativa riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra

post-operatoria in pazienti con IM primaria (14) e ad aumento della mortalità sia nell'insufficienza mitralica primaria che secondaria (15, 16).

Nella IM primaria, TEER è riservato ai pazienti con sintomi che presentano controindicazioni alla chirurgia (17). Nel contesto della IM secondaria, TEER ha dimostrato di essere efficace nel ridurre i sintomi e migliorare gli esiti clinici in pazienti selezionati in studi osservazionali e randomizzati (18,19).

L'intervento di TEER è stato associato a cambiamenti emodinamici acuti favorevoli in pazienti con IM grave (20,21) (Fig. 1).

Positive	Controversial	Negative
<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Cardiac Index</li> <li>↑ Cardiac Output</li> <li>↓ PA Wedge Pressure</li> <li>↓ Mean PA Pressure</li> <li>↓ Pulmonary Vascular Resistance</li> <li>↑ RV Stroke Work Index</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Iatrogenic Septal Defects</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Mitral Valve Pressure Gradient (potential)</b></p>

FIG. 1.1 EFFETTI EMODINAMICI DI MITRACLIP ( DA ALESSANDRO MANDURINO-MIRIZZI E CO., TRANSCATHETER MITRAL VALVE REPAIR WITH MITRACLIP IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION: HEMODYNAMIC AND PROGNOSTIC PERSPECTIVES. REV. CARDIOVASC. MED. 2021, 22(1), 33-38. [/WWW.IMRPRESS.COM/JOURNAL/RCM/22/1/10.31083/J.RCM.2021.01.214](http://WWW.IMRPRESS.COM/JOURNAL/RCM/22/1/10.31083/J.RCM.2021.01.214))

LA COLONNA VERDE MOSTRA GLI EFFETTI EMODINAMICI FAVOREVOLI DOPO MITRACLIP; QUELLA GIALLA GLI EFFETTI IL CUI SIGNIFICATO EMODINAMICO È ANCORA CONTROVERSO; QUELLA ROSSA GLI EFFETTI NEGATIVI. LEGENDA: CI, INDICE CARDIACO; CO, GITTATA CARDIACA; IASD, DIFETTO INTERATRIALE IATROGENO; MPAP, PRESSIONE ARTERIOSA POLMONARE MEDIA; MVPG, GRADIENTE DI PRESSIONE DELLA VALVOLA MITRALICA; PAWP, PRESSIONE DI INCUNEAMENTO DELL'ARTERIA POLMONARE; PVR, RESISTENZA VASCOLARE POLMONARE; RVSWI, INDICE DI LAVORO SULL'ICTUS DEL VENTRICOLO DESTRO.

Invece i dati clinici riguardo i pazienti con IM e IP gravi sono limitati.

In una coorte di pazienti con IC basso al basale e pressione arteriosa polmonare media (mPAP) elevata, Kottenberg et al. ha mostrato che TEER, al termine della procedura, ha provocato un miglioramento dell'indice cardiaco (CI), di mPAP e di RVSWI (parametro di funzionalità del VD, che rappresenta il suo lavoro di pressione-volume)

(20). Questi risultati hanno permesso di ipotizzare che l'eliminazione del rigurgito nell'atrio sinistro e nelle vene polmonari possa migliorare la gittata cardiaca e ridurre le pressioni polmonari.

Inoltre la riduzione delle resistenza vascolari polmonari (PVR) può essere di particolare rilevanza per i pazienti con scompenso cardiaco avanzato che non possono essere sottoposti a trapianto di cuore (HTx) a causa delle PVR elevate, e poichè una persistente riduzione di queste ultime può portarli ad essere idonei, TEER è stato proposto come strategia di "ponte" verso la candidatura a trapianto cardiaco(21,22).

Tuttavia i dati riguardo l'impatto prognostico dell'IP pre-operatoria nei pazienti sottoposti a TEER rimangono limitati. Lo studio EVEREST II non ha riportato esiti basati sulla IP preoperatoria (18), mentre nello studio COAPT, sPAP > 70 mmHg rappresentava un criterio di esclusione (19).

Quindi la letteratura sull'IP nei pazienti sottoposti a TEER si basa principalmente su studi retrospettivi che hanno valutato le differenze tra pazienti con e senza IP, utilizzando diversi cut-off per la definizione di IP, includendo sia la MR degenerativa che quella funzionale, e riportando risultati controversi (23,24).

Inoltre nei precedenti studi gli effetti emodinamici di TEER sono stati rilevati acutamente alla fine della procedura, durante l'anestesia generale e con diversi dosaggi di inotropi e vasopressori, che potrebbero aver influenzato le misurazioni, è anche importante sottolineare che i suddetti studi non hanno considerato i vari sottotipi di IP (IP isolata post-capillare e combinata pre- e post-capillare), che presentano differenze fisiopatologiche significative e possono dar luogo a risposte cliniche diverse dopo TEER (18, 19, 26).

Recentemente, un'analisi post-hoc dello studio COAPT ha riportato l'implicazione prognostica dell'evidenza ecocardiografica di sPAP elevata (27). Gli Autori hanno indagato la relazione tra sPAP e prognosi valutando la sPAP come variabile continua e dicotomizzata (50 mmHg è stato utilizzato come cut-off). I pazienti trattati con TEER e terapia medica ottimizzata hanno mostrato una minore incidenza dell'endpoint combinato (morte e ospedalizzazione correlata a scompenso cardiaco) a 2 anni di follow-up, rispetto ai pazienti trattati solo con terapia medica.

Si nota anche che un sPAP più alta è stata associato a una maggiore incidenza dell'endpoint composito a 2 anni di follow-up, confermando che i pazienti con IP sono a più alto rischio di mortalità e ospedalizzazione per scompenso cardiaco . Questo studio è di grande importanza poiché, per la prima volta, dimostra che TEER potrebbe migliorare la prognosi nei pazienti con IM e IP funzionali. Tuttavia, è importante sottolineare che lo studio ha definito l'IP basandosi su una sPAP valutata mediante ecocardiografia, che rappresenta una valutazione incompleta in quanto non fornisce una caratterizzazione completa e diretta dell'emodinamica e della fisiopatologia dei pazienti. Inoltre il profilo dei pazienti COAPT era definito come assenza di tutti i seguenti criteri: grave compromissione del ventricolo sinistro, disfunzione del ventricolo destro da moderata a grave (RVI), grave rigurgito tricuspide, grave ipertensione polmonare (PAS > 70mmHg) e instabilità emodinamica (HI).

In considerazione di ciò lo studio Adamo, M et al. (27) ha dimostrato che i pazienti compresi nel profilo COAPT rappresentavano il 65% della popolazione e avevano una maggiore sopravvivenza libera da morte per tutte le cause e dall'endpoint composito a 2 anni e 5 anni (Fig.2).

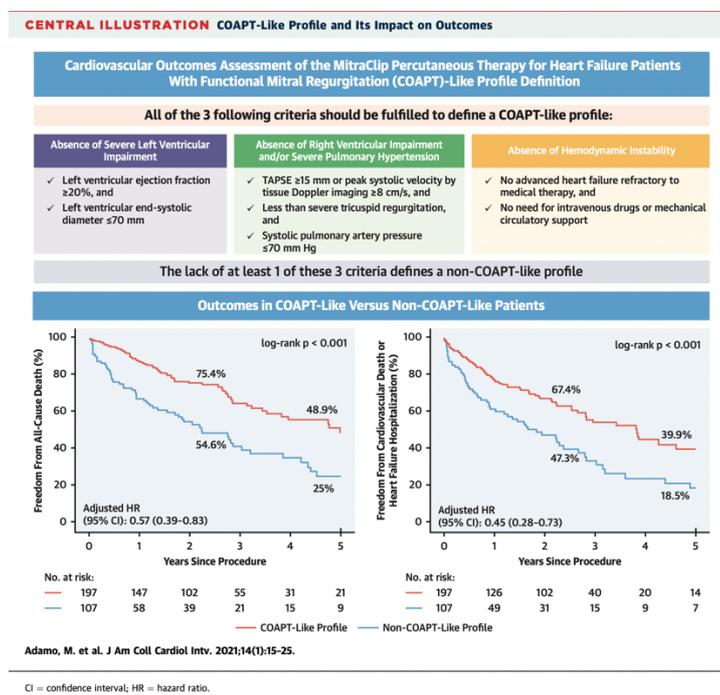


FIG.1.2(DA ADAMO M E CO. COAPT-LIKE PROFILE PREDICTS LONG-TERM OUTCOMES IN PATIENTS WITH SECONDARY MITRAL REGURGITATION UNDERGOING MITRACLIP IMPLANTATION. JACC CARDIOVASC INTERV. 2021 JAN 11;14(1):15-25. [HTTPS://LINKINGHUB.ELSEVIER.COM/RETRIEVE/PII/S1936-8798\(20\)32009-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936-8798(20)32009-4)

Lo stesso studio si è impegnato anche nel dimostrare che, sempre tra i pazienti non COAPT-like, la compromissione del ventricolo sinistro ha avuto un impatto tardivo sugli esiti, mentre l'ipertensione polmonare e l'instabilità emodinamica hanno avuto effetti precoci, determinando peggiori risultati clinici nei pazienti, subito dopo l'intervento (Fig.2).

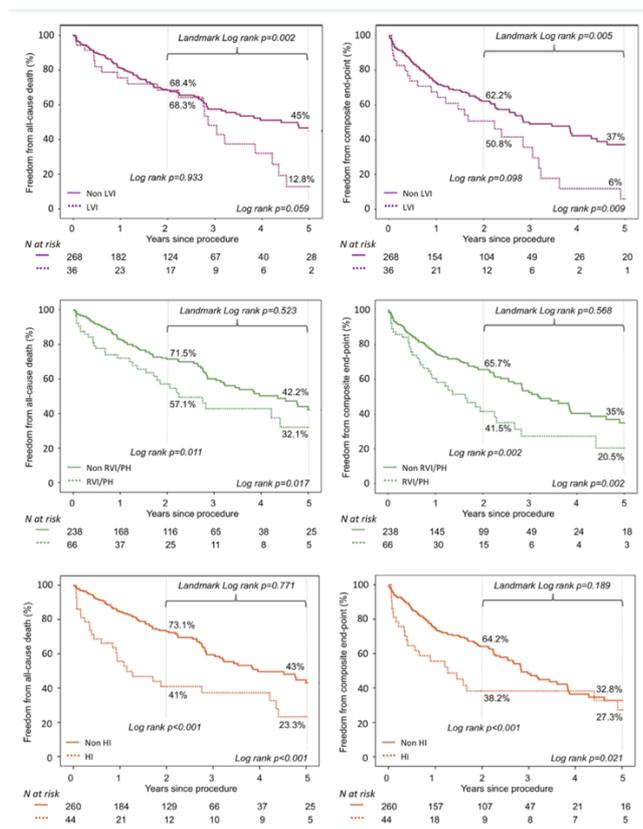


FIG.1.3 (DA ADAMO M E CO. COAPT-LIKE PROFILE PREDICTS LONG-TERM OUTCOMES IN PATIENTS WITH SECONDARY MITRAL REGURGITATION UNDERGOING MITRALCLIP IMPLANTATION. JACC CARDIOVASC INTERV. 2021 JAN 11;14(1):15-25 [HTTPS://LINKINGHUB.ELSEVIER.COM/RETRIEVE/PII/S1936-8798\(20\)32009-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936-8798(20)32009-4))

CURVE DI KAPLAN-MEIER PER LA MORTALITÀ E L'ENDPOINT COMPOSITO IN PRESENZA DI DIVERSI CRITERI DI ESCLUSIONE

In conclusione lo studio Adamo affermava che i pazienti simili a COAPT hanno avuto esiti migliori rispetto a quelli che non soddisfacevano i criteri COAPT. Tra i criteri di esclusione COAPT, RVI, IP e HI erano associati a esiti peggiori al follow-up a breve termine, mentre LVI identificava i pazienti con esiti peggiori a lungo termine (Fig.3).

Restava tuttavia il limite di non aver utilizzato metodi di diagnosi invasivi per la rilevazione dell'IP, utilizzando metodiche ecocardiografiche.

Lo studio Mandurino-Mirizzi-2021 è il primo a segnalare una relazione tra diversi tipi emodinamici di IP e la risposta a TEER. Infatti afferma che, durante il follow up di 6 mesi, i pazienti con IP-Ipc hanno mostrato la risposta più favorevole a TEER, fino a quasi normalizzare il loro profilo emodinamico. Anche i pazienti con IP-Cpc hanno mostrato un notevole miglioramento della compliance (CO) e delle resistenze vascolari polmonari (PVR), ma nonostante questo sono rimasti nella regione sfavorevole della relazione PVR/CO. Quindi TEER potrebbe non essere una strategia risolutiva nei confronti dei pazienti con IP-Cpc, non essendo in grado di trattare la componente pre-capillare dovuta al rimodellamento dei vasi polmonari. Nonostante questo, anche nei precedenti pazienti, riesce a determinare un persistente abbassamento delle PVR, rendendoli candidabili per un eventuale trapianto cardiaco; o potrebbe funzionare come 'terapia palliativa' nei pazienti con scompenso cardiaco in fase terminale, non eleggibili per il trapianto (28).

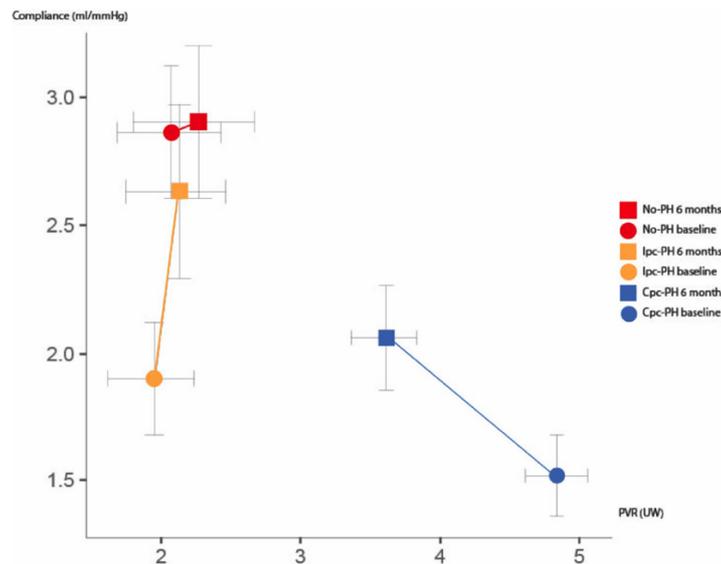


FIG1.4 (DA MANDURINO-MIRIZZI A E CO. HAEMODYNAMIC IMPACT OF MITRACLIP IN PATIENTS WITH FUNCTIONAL MITRAL REGURGITATION AND PULMONARY HYPERTENSION. EUR J CLIN INVEST. 2021 DEC;51(12):E13676. [HTTPS://DOI.ORG/10.1111/ECI.136769](https://doi.org/10.1111/ECI.136769))

LA RELAZIONE TRA RESISTENZE VASCOLARE POLMONARI (PVR) E COMPLIANCE ARTERIOSA POLMONARE PRIMA E 6 MESI DOPO LA PROCEDURA MITRACLIP IN DIVERSI SOTTOGRUPPI EMOdinAMICI. LE BARRE DI ERRORE SONO INTERVALLI DI CONFIDENZA AL 95%. LEGENDA: PVR, RESISTENZA VASCOLARE POLMONARE; IP, IPERTENSIONE POLMONARE; IPC-PH, IPERTENSIONE POLMONARE POST-CAPILLARE ISOLATA; CPC-PH, IPERTENSIONE POLMONARE POST- E PRE-CAPILLARE COMBINATA

Questi risultati hanno ampliato le conoscenze sugli effetti di TEER nei pazienti con HFrEF, FMR e diversi tipi di IP, senza determinarne tuttavia l'impatto clinico. Si parla infatti di effetti favorevoli in termini di aumento dell'indice cardiaco (IC), volume sistolico (SV) e miglioramento dei parametri di funzione del ventricolo destro (RV).

## **2. INSUFFICIENZA MITRALICA: GENERALITÀ**

### **2.1 EPIDEMIOLOGIA**

Le patologie valvolari sono una entità nosologica diffusa nella popolazione e, nei paesi industrializzati, a fronte di una riduzione delle cause reumatiche l'eziologia degenerativa è invece in costante aumento in correlazione con l'invecchiamento della popolazione. L'insufficienza mitralica è la seconda patologia valvolare più comune in Europa, con un'incidenza globale del 3.5%, rappresentando un'importante causa di malattia e di ricorso alla chirurgia (29,30,31,32).

### **2.2. RICHIAMI DI ANATOMIA FUNZIONALE DELLA VALVOLA MITRALE**

La valvola mitrale è un sistema complesso che si compone di due lembi valvolari, dell'annulus su cui i lembi si inseriscono a livello della giunzione atrioventricolare, e dei muscoli papillari da cui originano le corde tendinee, a formare l'apparato sottovalvolare. In presenza di una normale contrattilità del ventricolo sinistro queste strutture determinano l'apertura del complesso in diastole e la sua chiusura in sistole, garantendo la fisiologica continenza valvolare.

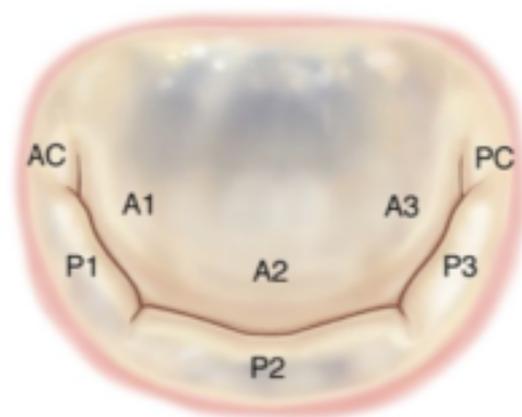
I lembi valvolari sono distinti in anteriore (o aortico, per la contiguità con la cusvide sinistra della valvola aortica e con i trigoni fibrosi destro e sinistro) e posteriore (o murale). Il lembo anteriore, di forma semicircolare e di superficie più estesa, si inserisce per un terzo sull'annulus, mentre il lembo posteriore, più sottile, si estende sui restanti due terzi della circonferenza annulare. Il margine libero di entrambi i lembi presenta, nell'adulto, due incisure (o "clefts") che lo suddividono in tre segmenti, laterale (adiacente alla commessura anterolaterale), centrale, e mediale (adiacente alla commessura posteromediale); secondo la nomenclatura di Carpentier i segmenti anteriori si identificano da laterale a mediale in maniera non anatomica come A1, A2, A3 e i posteriori come P1, P2, P3. Il processo di coaptazione dei due lembi valvolari avviene lungo un asse obliquo delimitato dalla commessura anterolaterale e posterolaterale. Inoltre i due lembi si sovrappongono fisiologicamente per una

porzione (in media di 8 mm) che garantisce la continenza valvolare in caso di dilatazione patologica. L'annulus, situato sulla giunzione atrioventricolare, è la struttura di ancoraggio dei lembi valvolari: di forma ovale con diametro anteroposteriore minore del diametro intercommessurale, in visione tridimensionale non è planare, ma assume una caratteristica conformazione "a sella" per elevazione dei segmenti mediali e laterali e depressione in corrispondenza della zona centrale di coaptazione e sovrapposizione dei lembi. È diviso in due parti, sulla base della continuità con le strutture fibrose dell'apparato valvolare aortico: una porzione fibrosa, in corrispondenza del lembo anteriore, più rigida e meno suscettibile alla dilatazione, e una porzione prevalentemente muscolare in corrispondenza del lembo posteriore, che si deforma in maniera dinamica durante il ciclo cardiaco e può pertanto sviluppare con maggior frequenza dilatazione e calcificazione in caso di rigurgito mitralico.

Sui lembi valvolari si inseriscono distribuendosi radialmente le corde tendinee, composte da fibrocollagene e classificate in base alla loro sede di inserzione in tre gruppi: le corde marginali o primarie, che si inseriscono a livello del margine libero dei lembi, allineandolo e impedendone il prollasso; le corde intermedie o secondarie, inserite sulla superficie ventricolare dei lembi, che ridistribuiscono e in parte dissipano la tensione generata sul tessuto valvolare; e infine le corde basali o terziarie che ancorano il lembo posteriore direttamente alla parete del ventricolo sinistro. Spesso nel compartimento anterolaterale si riscontra la presenza di due corde secondarie più spesse che contribuiscono al mantenimento della conformazione geometrica del ventricolo.

Le corde tendinee originano dai muscoli papillari, che emergono dalla parete libera dei segmenti medio e apicale del ventricolo sinistro. Essi vengono convenzionalmente distinti in due gruppi, anterolaterale e posteromediale: il muscolo anterolaterale, che origina al confine fra la parete laterale e posteriore del ventricolo, è composto generalmente da un corpo e da una testa, da cui originano le corde tendinee dirette alla regione laterale dei lembi della valvola mitrale ( commessura laterale, A1, P1 e metà di A2 e P2), mentre il muscolo papillare posteromediale, che origina dalla parete ventricolare inferiore, presenta due-tre teste da cui originano le corde dirette alla

porzione mediale dei lembi valvolari (metà di A2 e P2, A3, P3 e commessura posteromediale). La componente miocardica che supporta il lembo posteriore va a determinare la stretta interdipendenza fra la funzionalità del ventricolo sinistro e quella della valvola mitrale (33, 34, 35).



*Suddivisione sec. Carpentier*

FIG 2.2 ANATOMIA DELLA VALVOLA MITRALE (DA STUDIO GRASSI  
[HTTPS://WWW.STUDIOMEDICOGRASSIDIBARI.IT/MITRALE/](https://www.studiomedicograssidibari.it/mitrale/))

### **2.3 FISIOPATOLOGIA, EZIOLOGIA E CLASSIFICAZIONE DELL'INSUFFICIENZA MITRALICA**

Il normale funzionamento della valvola mitrale è la risultante dell'azione sinergica di tutte le strutture che la compongono: quindi, qualsiasi lesione o anomalia che interessi una di queste strutture può determinare l'insorgenza di insufficienza mitralica.

L'insufficienza mitralica può verificarsi acutamente in seguito alla rottura del muscolo papillare su base ischemica (più frequentemente il posteromediale, poiché vascolarizzato da un singolo ramo dell'arteria circonflessa o dell'arteria coronaria destra in base alla dominanza delle arterie coronarie) o transitoriamente in caso di

angina e ischemia attiva; può conseguire a endocardite infettiva, traumi toracici e a degenerazione mixomatosa, se questa comporta la rottura del muscolo papillare.

L'insufficienza mitralica può manifestarsi anche in forma cronica, e le sue principali cause sono: la malattia reumatica, il prolasso della valvola mitrale, la cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, la cardiomiopatia dilatativa, la calcificazione estesa dell'annulus e i difetti congeniti (36, 37).

Si individuano tre classi di IM, secondo la classificazione di Carpentier, che valuta il meccanismo alla base dell'insorgenza del rigurgito mitralico:

tipo I: l'IM è causata da perforazione dei lembi (a seguito di endocardite infettiva) o da dilatazione dell'annulus in assenza di movimento patologico dei lembi;

tipo II: il movimento e l'escursione del margine libero di uno o entrambi i lembi sono eccessivi (supera il piano annulare), configurando il prolasso della valvola mitrale;

tipo III : suddiviso nei sottotipi IIIa : ridotta motilità dei lembi valvolari sia in diastole che in sistole, tipico della patologia reumatica o della calcificazione dell'annulus; e IIIb : la motilità dei lembi è ridotta solo in sistole (36, 37, 38, 39) .

Inoltre, la classificazione eziologica distingue l'insufficienza mitralica in primaria, causata da patologia propria dell'apparato mitralico, e secondaria o funzionale , dove il rigurgito è l'effetto di una disfunzione ventricolare sinistra, mentre le strutture valvolari sono morfologicamente indenni .

L'insufficienza mitralica primaria ha base organica, più frequentemente degenerativa, reumatica o post-infettiva, ciascuna caratterizzata da un diverso fenotipo di malattia: la degenerazione mixomatosa diffusa (malattia di Barlow) si presenta spesso con prolasso mitralico, in cui si ha lo spostamento della linea di coaptazione in posizione sottostante al piano dell'annulus, può inoltre coesistere l'ispessimento dei lembi valvolari (floppy valve); la rottura di corda tendinea per degenerazione o su base endocarditica invece può produrre una fluttuazione dei lembi nell'atrio sinistro (flail valve); infine, calcificazioni localizzate al margine libero dei lembi e fibrosi delle corde tendinee dirette al lembo posteriore sono un riscontro comune nella patologia reumatica. La storia naturale della malattia comprende una fase iniziale acuta dove

l'incompleta chiusura valvolare permette il reflusso del sangue da un compartimento ad alta pressione, rappresentato dal ventricolo in sistole, ad uno a bassa pressione, ovvero l'atrio in diastole. Al ciclo successivo, il ventricolo in diastole, a causa del volume in eccesso, sviluppa una maggiore tensione di parete che viene controbilanciata da un incremento della frazione di eiezione e dell'accorciamento frazionale al fine di mantenere la gittata sistolica e limitare il deflusso in direzione atriale; quando i meccanismi di compenso si consolidano, il ventricolo recupera una normale tensione di parete, senza alcuna modifica delle pressioni diastoliche. A questo stadio di malattia i pazienti sono di solito ancora asintomatici. Superato lo stadio iniziale di compenso, l'aumento del rigurgito mitralico, influenzato dal grado di dilatazione dell'annulus e dall'area dell'orifizio regurgitante, determina una progressiva dilatazione del ventricolo sinistro, modificandone la struttura tridimensionale fino a renderla sferica e dislocandone i muscoli papillari, con conseguente peggioramento della coaptazione dei lembi; si genera in ultima istanza un meccanismo circolare in cui " l'insufficienza mitralica aggrava l'insufficienza mitralica", fenomeno che denota la stretta interdipendenza fra funzionalità ventricolare e apparato valvolare. Lo stadio finale, caratterizzato da una frazione di eiezione < 60% e diametro telesistolico > 40 mm, è irreversibile(19, 20, 21, 22, 23, 24, 25).

Nell'insufficienza mitralica secondaria ad origine ventricolare, l'evoluzione della patogenesi è in parte sovrapponibile agli stadi di scompenso descritti per la forma primaria: la dilatazione del ventricolo sinistro si accompagna ad un aumento del volume telediastolico e ad un incremento delle dimensioni dell'asse minore del ventricolo, il quale assume una conformazione sferica; questa modifica geometrica determina una dislocazione di uno o entrambi i muscoli papillari lateralmente e verso l'apice, con conseguente "tethering" dei lembi, inappropriata chiusura della valvola altrimenti strutturalmente integra, dilatazione e appiattimento dell'annulus, con incremento della tensione sui lembi valvolari. Si osserva inoltre discinesia di parete del ventricolo sinistro, che modifica l'orientamento delle corde basali e riduce le forze di coaptazione che fisiologicamente contribuiscono alla chiusura completa della valvola. Il risultato complessivo di queste alterazioni è la comparsa di un rigurgito a direzione posteriore e centrale, il quale risente delle fasi del ciclo cardiaco e delle condizioni di riempimento ventricolare, che lo rendono pertanto dinamico.

L' IM secondaria ha eziologia ischemica o non ischemica, quest'ultima legata in genere a cardiomiopatia dilatativa o a ipertensione arteriosa inveterata. Le forme ischemiche sono generalmente più frequenti e vengono distinte in simmetriche o asimmetriche a seconda che il tethering interessi solo un lembo o entrambi; l'asimmetria dei lembi determina un rimodellamento circoscritto al muscolo papillare posteriore, che causa tenting della porzione P3 e jet di rigurgito posteriore; se subentra un rimodellamento dell'annulus, esso è solitamente tardivo e anch'esso localizzato in sede posteromediale. A differenza delle forme ischemiche asimmetriche, le forme ischemiche simmetriche e non ischemiche si associano in genere a una disfunzione globale del ventricolo sinistro, con riduzione della FE, rimodellamento generalizzato e comparsa di un jet di rigurgito a localizzazione centrale. Nella classificazione di Carpentier generalmente l' IM primaria è di tipo I, II e IIIa , mentre la secondaria è più frequentemente di tipo IIIb (32, 40, 38, 36, 37, 39, 41).

#### **2.4. PRINCIPI DI DIAGNOSI DELL'INSUFFICIENZA MITRALICA.**

Per la diagnosi dell'insufficienza mitralica, la raccolta di una dettagliata anamnesi e un esame obiettivo completo rappresentano il primo passo. In particolare, la presenza del caratteristico rumore di schiocco o del murmure sistolico tardivo, accompagnati da un sospetto di prolasso mitralico, indica una forte probabilità di malattia e giustifica l'esecuzione di un'ecocardiografia transtoracica. Nel caso in cui l'esame ecografico non dia risultati chiari, è opportuno eseguire un'ecocardiografia transesofagea (37). L'ecocardiografia bidimensionale rappresenta la metodica di prima scelta nella valutazione dell'eziologia e del grado di insufficienza mitralica, se condotta includendo parametri quantitativi, qualitativi e integrando la valutazione delle camere atriale e ventricolare sinistre.

La valutazione qualitativa comprende la valutazione della forma e del corretto funzionamento dell'apparato valvolare mitralico, l'identificazione, la localizzazione e l'estensione dei flussi di rigurgito nell'atrio sinistro tramite l'uso del metodo di colore-doppler, e la distribuzione del flusso in relazione alle fasi del ciclo cardiaco mediante l'utilizzo del doppler continuo. La stima dei jet di rigurgito, in particolare se multipli od eccentrici, può essere valutata più accuratamente utilizzando l'ecocardiografia tridimensionale (43).

Il metodo di misurazione PISA (Proximal Isovelocity Surface Area) consente di quantificare l'area effettiva dell'orifizio rigurgitante (EROA) e il volume di rigurgito al picco della velocità del rigurgito mitralico. La misurazione dell'EROA ha importanti implicazioni cliniche e prognostiche: un valore di EROA  $\geq 20$  mm<sup>2</sup> è associato a una maggiore mortalità rispetto alla popolazione sana e ha un significato prognostico negativo quando  $\geq 40$  mm<sup>2</sup> nei pazienti con insufficienza mitralica primaria grave. Tuttavia, poiché il metodo PISA presenta limiti per le conformazioni valvolari complesse o in caso di jet eccentrici e l'EROA si modifica dinamicamente durante il ciclo cardiaco per riflettere la deformazione dell'annulus, la soglia di 30 mm<sup>2</sup> è adottata nei pazienti con insufficienza mitralica secondaria in cui questo parametro viene sottostimato a causa del contorno non circolare ma ellittico dell'annulus.

Tramite il metodo PISA si estrapola inoltre il volume rigurgitante, che ha cut-off differenti nei pazienti con sola insufficienza mitralica severa e nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, con valori di 60 ml/battito e 45 ml/battito rispettivamente. Altri marker di severità includono la frazione regurgitante, la vena contracta e l'inversione del flusso in fase sistolica. Per una valutazione completa della insufficienza mitralica, sono indicati anche la misurazione dei parametri relativi all'atrio e al ventricolo sinistro, con un diametro atriale sinistro  $\geq 55$  mm o un volume atriale sinistro  $\geq 60$  ml/m<sup>2</sup> e diametro telesistolico ventricolare sinistro  $\geq 40$  mm che definiscono lo stadio irreversibile di disfunzione ventricolare. L'ecocardiografia bidimensionale o tridimensionale o la risonanza magnetica cardiaca sono generalmente utilizzate per questa valutazione. In caso di riscontro di ipertensione polmonare

all'ecocardiogramma, la conferma della diagnosi è indicata mediante cateterismo cardiaco destro (43, 44)

La valutazione sotto sforzo può essere utile per individuare eventuali sintomi o segni di scompenso cardiaco che non si manifestano a riposo, nonché per valutare la risposta del sistema cardiovascolare al carico. Inoltre, l'incremento delle pressioni polmonari e del volume rigurgitante durante lo sforzo possono fornire informazioni prognostiche utili nella gestione clinica del paziente. Tuttavia, l'ecocardiografia sotto sforzo è tecnicamente più complessa e richiede una maggiore esperienza da parte dell'operatore rispetto all'ecocardiografia a riposo, e pertanto non viene sempre eseguita in routine. La decisione di eseguire una valutazione sotto sforzo deve essere presa caso per caso in base alle esigenze cliniche del paziente (37, 43).

## **2.5. INDICAZIONI AL TRATTAMENTO DELL'INSUFFICIENZA MITRALICA.**

Le Linee Guida ESC 2021 affermano che il primo approccio per gestire IM consiste nell'ottimizzare la terapia medica per lo scompenso cardiaco. Se i sintomi persistono nonostante la terapia convenzionale, si deve considerare l'opzione chirurgica. La chirurgia è consigliata per i pazienti operabili che hanno un rischio chirurgico non elevato e se questa può garantire risultati a lungo termine. Sono eleggibili per il trattamento chirurgico i pazienti che presentano sintomi di IM grave (come dispnea in risposta allo sforzo, ortopnea e ridotta tolleranza allo sforzo) e i pazienti asintomatici con disfunzione ventricolare sinistra (con FE  $\leq$  60% e diametro telesistolico  $\geq$  40 mm); Nei pazienti asintomatici con funzionalità ventricolare sinistra normale e diametro telediastolico inferiore a 40 mm, l'opzione chirurgica può essere considerata se presentano ipertensione polmonare (sPAP a riposo  $>$ 50 mmHg) o fibrillazione atriale causate dall'insufficienza mitralica.

Infine, si valuta la chirurgia nei pazienti a basso rischio, asintomatici e significativa dilatazione atriale sinistra (diametro AP  $>$  55mm o LAVI  $>$  60 ml/m<sup>2</sup>).

È importante monitorare periodicamente i pazienti asintomatici con insufficienza mitralica severa, con ecocardiografia transtoracica (anche durante lo sforzo), misurazione dei livelli di Nt-proBNP e ECG Holter per determinare il momento migliore per intervenire. Nel caso dei pazienti asintomatici con funzionalità

ventricolare normale, la frequenza delle valutazioni può essere modificata a 12-24 mesi. Se la chirurgia viene riconosciuta come opzione migliore, è preferibile optare per la riparazione valvolare rispetto alla sostituzione valvolare, perché gravata da minore rischio di ricorrenza e re-intervento, permettendo la conservazione dell'apparato sottovalvolare.

Se la chirurgia non è raccomandata e la struttura cardiaca consente un approccio transcateretere, la riparazione valvolare transcateretere edge-to-edge (TEER) può essere considerata come un'alternativa efficace e sicura per i pazienti che presentano un alto rischio di complicanze intraoperatorie. Questo tipo di intervento si basa sulla creazione di una "clip" artificiale che unisce i lembi della valvola mitrale per ridurre il rigurgito (43, 44).

L'insufficienza mitralica acuta richiede solitamente un intervento chirurgico urgente per la riparazione della valvola mitralica, nonostante possano essere utilizzati farmaci vasodilatatori e inotropi o contropulsatore aortico per migliorare temporaneamente la funzione cardiaca in urgenza. Tuttavia, se si verifica una rottura del muscolo papillare, può essere necessaria la sostituzione della valvola mitralica. Anche nell'insufficienza mitralica secondaria, il trattamento chirurgico è considerato solo dopo l'ottimizzazione della terapia farmacologica ed elettrofisiologica, se appropriato.

Nell'ambito dell'insufficienza mitralica severa, si raccomanda l'intervento chirurgico durante un'operazione di bypass coronarico o altri interventi cardiocirurgici, oppure in caso di sintomi persistenti che non rispondono alla terapia, ma solo dopo una valutazione accurata delle caratteristiche del paziente e della struttura della valvola. La riparazione transcateretere edge-to-edge può essere considerata in pazienti ad alto rischio chirurgico che presentano un'adeguata anatomia della valvola mitrale, una frazione di eiezione del 20-50%, un diametro telesistolico inferiore o uguale a 70 mm e una pressione arteriosa polmonare inferiore o uguale a 70 mmHg. Dunque, in genere, i pazienti con una frazione di eiezione inferiore al 15% non sono eleggibili per un trattamento chirurgico o transcateretere edge-to-edge. Le evidenze riguardanti l'utilizzo dell'approccio chirurgico nella forma secondaria della malattia mitralica sono ancora limitate(43, 44), ma le nuove Linee Guida ESC 2021 forniscono come raccomandazione di fondo sono di svolgere la chirurgia nei pazienti con rigurgito

severo, che rimangono sintomatici nonostante la terapia medica ottimizzata, dopo discussione del caso in Heart Team.

### **3. RIPARAZIONE TRANSCATETERE DELLA VALVOLA MITRALE CON METODICA EDGE-TO-EDGE (TEER) : STATO DELL'ARTE.**

#### **3.1. EVOLUZIONE DELLA METODICA DI RIPARAZIONE EDGE-TO-EDGE E STATO DELL'ARTE.**

Nonostante la chirurgia della valvola mitralica fosse stata eseguita a partire dagli anni '20 del 1900, solo agli inizi degli anni '80 è stata standardizzata grazie alla cosiddetta "Correzione Francese". Questa procedura ha introdotto un nuovo approccio che si concentra sulla ricostruzione dell'anatomia della valvola nativa, invece di sostituirla con una valvola artificiale. Questa tecnica è preferita perché offre risultati migliori a lungo termine, con una minore mortalità rispetto alla sostituzione valvolare.

Nel 1991, il professor Alfieri ha fatto delle osservazioni su pazienti affetti da una malformazione congenita della valvola mitralica con doppio orifizio valvolare e non mostravano generalmente una progressione dell'insufficienza mitralica. In un caso particolare di una giovane paziente con lesione del lembo anteriore non suscettibile di correzione chirurgica o impianto di protesi valvolare, il professor Alfieri ha ipotizzato di ancorare il lembo valvolare prolassato nella sua porzione centrale al lembo opposto. Questa idea ha portato all'introduzione di una tecnica chirurgica chiamata riparazione valvolare "edge-to-edge". (45)

L'obiettivo di questa tecnica è quello di riparare la valvola mitralica in modo funzionale, piuttosto che perseguire un ripristino puramente anatomico. Questo approccio terapeutico ha dimostrato di essere efficace nel trattamento di specifiche condizioni patologiche, consentendo di preservare la valvola nativa anziché sostituirla con una protesi.

La tecnica chirurgica consiste nella sutura del lembo valvolare anteriore a quello posteriore lungo il margine libero della loro porzione centrale (A2 - P2), creando così un doppio orifizio valvolare (suturazione edge-to-edge centrale). In caso di lesione localizzata lateralmente, invece, viene suturata l'area commissurale (suturazione edge-to-edge paracommissurale), mantenendo un singolo orifizio valvolare.

La sutura secondo Alfieri consente di ripristinare la funzionalità del lembo o dei lembi senza compromettere il flusso attraverso la valvola. Questo flusso dipende principalmente dall'area complessiva dell'orifizio valvolare, che è la somma delle aree dei due orifizi chirurgici, e dalla gittata sistolica, non dal numero di orifizi presenti. I due orifizi chirurgici possono avere aree uguali o diverse a seconda della posizione della sutura, sia più laterale che più mediale, senza causare modifiche significative al flusso valvolare (45).

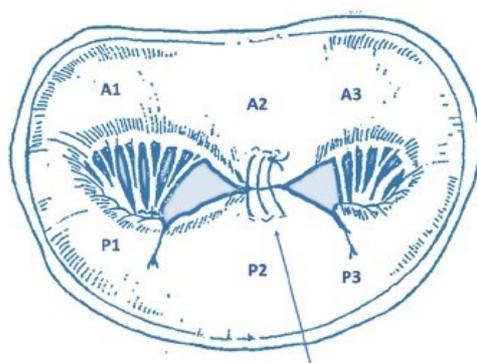


FIG. 3.1. SUTURA EDGE-TO-EDGE CENTRALE A LIVELLO DI A2-P2 ( DA BELLUSCHI *ET AL.* *MINI-INVASIVE SURG* 2020;4:58 | [HTTP://DX.DOI.ORG/10.20517/2574-1225.2020.48](http://dx.doi.org/10.20517/2574-1225.2020.48) ).

La relativa semplicità della tecnica di Alfieri ha consentito la sua applicazione attraverso approcci percutanei, utilizzando dispositivi che simulano la sutura chirurgica. Questo sviluppo ha portato a una riduzione della durata dell'ospedalizzazione e delle complicanze associate, aprendo la possibilità di trattare pazienti che altrimenti non sarebbero candidati alla chirurgia a causa dell'età avanzata o dell'elevato rischio chirurgico (46).

Il sistema MitraClip, sviluppato da Abbott Vascular, è stato il primo dispositivo approvato per il trattamento dei pazienti con insufficienza mitralica severa che non sono candidati alla chirurgia tradizionale. Dopo il primo impianto nel 2003, ha ricevuto

l'approvazione dalla Commissione Europea nel 2008 e dalla FDA nel 2013 per l'utilizzo nell'insufficienza mitralica severa primaria.

Il trial randomizzato denominato EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study Trial II), condotto nel 2011, ha analizzato l'efficacia e la sicurezza del Metodo Transcatheter Edge-to-Edge Repair (TEER) utilizzando il dispositivo MitraClip, confrontandolo con la chirurgia valvolare convenzionale in un rapporto di pazienti di 2:1. I pazienti inclusi nello studio presentavano moderata o severa insufficienza mitralica, sia di forma primaria che secondaria.

L'endpoint di efficacia, valutato dopo 12 mesi dalle procedure, ha dimostrato una maggiore efficacia della chirurgia convenzionale rispetto al trattamento percutaneo con MitraClip. Tuttavia, per quanto riguarda l'endpoint di sicurezza, è stata evidenziata una significativa riduzione degli eventi avversi entro 30 giorni nei pazienti sottoposti a TEER.

I risultati a 12 mesi dello studio EVEREST II hanno mostrato un sostanziale miglioramento delle dimensioni del ventricolo sinistro, della classe funzionale NYHA e della qualità di vita dei pazienti in entrambe le classi di pazienti trattate. Tuttavia, è importante notare che lo studio presentava alcune limitazioni, tra cui la scarsa rappresentatività dei pazienti con insufficienza mitralica secondaria e l'inesperienza nello svolgimento della procedura dovuta alla recente introduzione della tecnica. (2,45).

Successivamente, due importanti trial randomizzati, lo studio MITRA-FR francese e lo studio COAPT (Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation), pubblicati nel 2018, hanno riportato risultati contrastanti. Entrambi gli studi hanno incluso solo pazienti con insufficienza mitralica secondaria severa.

Lo studio MITRA-FR ha selezionato pazienti sintomatici con insufficienza mitralica secondaria ( definita come EROA > 20 mm<sup>2</sup> o volume regurgitante > 30 ml per battito e FE compresa fra il 15% e 40%) e li ha divisi in due gruppi: uno sottoposto a TEER in combinazione con terapia medica e l'altro trattato solo con terapia medica. I risultati di MITRA-FR non hanno mostrato una significativa riduzione della mortalità e del tasso di reospedalizzazione a 12 mesi nei pazienti trattati con MitraClip rispetto ai controlli. Questo risultato potrebbe essere attribuito all'ottimizzazione efficace della terapia medica in entrambi i gruppi e alla presenza di pazienti con malattia avanzata (45, 47).

Diversamente lo studio COAPT ha incluso pazienti con insufficienza mitralica secondaria severa sintomatica e ha riportato una significativa riduzione della mortalità (29,1% vs 46,1%) e del tasso di reospedalizzazione a 24 mesi nel gruppo di pazienti trattati rispetto al gruppo di controllo (35,8% vs 67,9%). Inoltre, l'endpoint di sicurezza, valutato come l'assenza di eventi avversi a 12 mesi, è risultato significativamente migliore nel gruppo trattato con MitraClip rispetto al gruppo di controllo (96,6% vs 88,0%). Tuttavia, anche lo studio COAPT presenta alcune limitazioni, tra cui la durata più breve del follow-up e un tasso di abbandono più elevato nel gruppo di controllo (3, 45).

Sono stati condotti senza risultato molti tentativi di armonizzare questi risultati. Si è in fine ipotizzato che il divario potrebbe trovare giustificazione nei differenti criteri di selezione dei gruppi: nello studio MITRA-FR, i pazienti selezionati presentavano un grado di insufficienza mitralica definito come "proporzionato", definito da un grado di rigurgito mitralico proporzionato alla disfunzione del ventricolo sinistro. Nel trial COAPT, invece, i pazienti selezionati presentavano dimensioni di Effective Regurgitant Orifice Area (EROA) maggiori e volumi ventricolari minori, caratterizzando un'insufficienza mitralica "sproporzionata".

Dunque la riduzione della mortalità osservata nello studio COAPT, che è stata significativamente correlata a una diminuzione del volume telediastolico, potrebbe essere giustificata dai volumi ventricolari minori riscontrati alla presentazione dei pazienti. Quindi il trattamento con MitraClip potrebbe aver avuto un impatto positivo

sulle dimensioni del ventricolo sinistro, contribuendo alla riduzione della mortalità nei pazienti con insufficienza mitralica sproporzionata (48).

Alcuni autori suggeriscono che i diversi risultati ottenuti nei due trial, MITRA-FR e COAPT, potrebbero essere influenzati dal livello di esperienza tecnica. Nel MITRA-FR, è stata osservata una maggiore quantità di clip impiantate per paziente rispetto a COAPT (in media 5 clip rispetto a 3). Inoltre, i pazienti dello studio COAPT presentavano un minor grado residuo di rigurgito mitralico ( $\leq 2+$ ), fattore prognostico importante(49).

È importante inoltre sottolineare che la popolazione dello studio COAPT aveva valori più elevati di NT-proBNP (un indicatore di stress della parete ventricolare) alla presentazione rispetto alla popolazione di MITRA-FR, nonostante entrambi gli studi abbiano specificato l'ottimizzazione della terapia prima dell'arruolamento dei pazienti (50). Tuttavia, è necessario notare che i risultati dei due studi potrebbero convergere in seguito all'analisi dei dati di follow-up a lungo termine, che al momento sono ancora mancanti. Solo con ulteriori osservazioni e analisi sarà possibile ottenere una visione più completa e definitiva sull'efficacia e la sicurezza della procedura TEER con MitraClip per pazienti con insufficienza mitralica.

Di più recente approvazione è il sistema PASCAL (Edwards Lifesciences), impiegato per la prima volta nel 2016 e approvato per l'utilizzo dalla Commissione Europea nel 2019. Lo studio CLASP, pubblicato nello stesso anno, ha dimostrato a 30 giorni di distanza dalla procedura una riduzione del rigurgito mitralico  $\leq 2+$  nel 98% dei pazienti, assenza di eventi avversi e mortalità pari a 1,6% su una coorte di 23 pazienti con IM severa primaria, secondaria e mista. La classe NYHA e la qualità di vita dei pazienti a 30 giorni hanno inoltre riportato un significativo miglioramento (45, 51).

### **3.2. ASPETTI TECNICI E DESCRIZIONE DELLA PROCEDURA.**

Il MitraClip è costituito da una sottile struttura in cobalto-cromo largo 4 mm, rivestito in poliestere, e ha due braccia lunghe 17 mm. Le estremità delle braccia sono dotate di un sistema di ancoraggio che serve a allineare i lembi valvolari in modo orizzontale per creare la sutura "edge-to-edge". La clip è collegata a un sistema composto da un catetere guida di 24 French che viene inserito per via percutanea e un catetere flessibile

che consente di posizionare la clip correttamente. Tutte le componenti del sistema sono controllate da un manico che permette di indirizzare il catetere guida, l'ancoraggio della clip e il suo rilascio definitivo nella posizione desiderata (vedi figura 3.2). La clip è dotata anche di un sistema di sicurezza che la tiene collegata al catetere di rilascio fino a quando non viene posizionata in modo sicuro per evitare eventuali embolismi (52). Le versioni più recenti del dispositivo, come il MitraClip XTR, hanno dimensioni maggiori complessive e braccia più lunghe per facilitare l'ancoraggio ai lembi valvolari e ridurre il numero di clip necessarie ( 46 ).



FIG. 3.2. DISPOSITIVO MITRACLIP. ADATTATA DA [HTTPS://BIOMEDICALCUE.IT/WP-CONTENT/UPLOADS/2018/07/MITRACLIPSYSTEM.JPG](https://biomedicalcue.it/wp-content/uploads/2018/07/mitraclipssystem.jpg)

Il dispositivo PASCAL differisce dal sistema MitraClip per l'assenza nella clip dei grippers, sostituiti da due braccia appiattite che determinano un allineamento dei lembi valvolari sul piano verticale anziché orizzontale, riducendone il grado di tensione (fig. 3.3.). Inoltre, il sistema PASCAL è più flessibile e orientabile; questa peculiarità facilita l'avanzamento ed il posizionamento del dispositivo e rende possibile un ancoraggio indipendente dei due lembi nei pazienti con un orifizio valvolare ampio o con tethering significativo a carico del lembo posteriore ( 45, 46 ).



FIG. 3.3. DISPOSITIVI MITRACLIP ( DA [WWW.SCIENCEDIRECT.COM/SCIENCE/ARTICLE/PII/S0019483215003697](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0019483215003697) E PASCAL ( DA BELLUSCHI ET AL. MINI-INVASIVE SURG 2020;4:58 [LHTTP://DX.DOI.ORG/10.20517/2574-1225.2020.48](http://dx.doi.org/10.20517/2574-1225.2020.48) ) A CONFRONTO.

Prima di eseguire la procedura di riparazione transcaterere edge-to-edge, è fondamentale selezionare accuratamente i pazienti in base a criteri clinici e anatomici. La corretta identificazione dell'eziologia del rigurgito mitralico e lo studio delle caratteristiche dell'apparato valvolare sono essenziali per stabilire i criteri di eleggibilità al trattamento e per valutare la prognosi dei pazienti. La valutazione pre-procedurale coinvolge l'analisi della funzionalità del ventricolo e dell'atrio sinistro, nonché la valutazione del grado di rigurgito mitralico utilizzando l'ecocardiografia transtoracica. Inoltre, è importante descrivere la morfologia dell'intero apparato valvolare per fini di stadiazione e classificazione eziologica. Queste informazioni solitamente vengono raccolte mediante l'ecocardiografia transesofagea bidimensionale o tridimensionale, che fornisce una visualizzazione dettagliata delle strutture valvolari con una prospettiva chirurgica.

L'accesso percutaneo alla procedura viene generalmente effettuato a livello femorale, utilizzando un catetere guida che viene fatto avanzare fino all'atrio destro, dove ha inizio la procedura

L'esecuzione si divide nei seguenti passaggi :

- Puntura transettale: permette il passaggio del dispositivo dall'atrio destro all'atrio sinistro, viene guidata da ecocardiografia transesofagea. La porzione di setto ideale per la puntura si localizza superiormente e posteriormente rispetto al setto interatriale, a un'altezza variabile a

seconda dell'eziologia del rigurgito mitralico. Nelle forme degenerative, si trova 4-5 cm superiormente all'annulus, mentre nelle forme funzionali si trova a circa 3,5 cm di altezza, più vicino al piano annulare, a riflettere la posizione di coaptazione dei lembi tipica di questa eziologia. La sede di puntura viene identificata utilizzando l'ecocardiografia bidimensionale in proiezione di asse corto, che fornisce l'orientamento antero-posteriore, e la proiezione bicavale per l'orientamento craniocaudale. La proiezione a 4 camere consente di valutare l'altezza del sito di puntura rispetto alla valvola mitrale. La posizione di puntura può essere visualizzata in proiezione a 4 camere come una trazione sul setto interatriale che si estende nell'atrio sinistro, un fenomeno noto come "tenting", che fornisce un punto di riferimento ecocardiografico per determinarne il posizionamento corretto (52, 53). É inoltre possibile inserire un catetere aggiuntivo a livello della radice aortica come marker anatomico per evitarne la puntura accidentale (36,38) .

- Avanzamento del dispositivo nell'atrio sinistro: il catetere guida con il dilatatore viene avanzato nell'atrio sinistro sotto guida ecocardiografica e fluoroangiografica con il supporto di un catetere rigido Amplatz, introdotto incannulando la vena polmonare superiore sinistra. Avvenuto il passaggio in atrio sinistro, il catetere rigido e il dilatatore vengono retratti.
- Posizionamento del dispositivo al di sotto dei lembi valvolari : Per posizionare correttamente il dispositivo al di sotto dei lembi valvolari, si segue una serie di passaggi. Innanzitutto, il catetere guida viene ruotato posteriormente e medialmente, mentre il sistema viene contemporaneamente ritratto. Questo movimento permette di garantire il corretto posizionamento della clip. Successivamente, il dispositivo viene deflesso in direzione anteriore e laterale, in modo da allinearlo

in modo perpendicolare all'orifizio valvolare. Per verificare la corretta localizzazione della clip, si utilizza l'ecocardiografia tridimensionale in proiezione di asse lungo. Questa tecnica fornisce una visione tridimensionale dell'area valvolare e consente di valutare con precisione la posizione e l'allineamento della clip rispetto ai lembi valvolari.

Questi passaggi sono fondamentali per assicurare un posizionamento accurato del dispositivo e garantire il successo della procedura di riparazione transcateretere edge-to-edge.

Dopo il posizionamento della clip, il suo corretto allineamento può essere valutato ecograficamente sia nella proiezione di asse lungo, dove è visibile posteriormente, sia nella proiezione a 4 camere, dove è visibile anteriormente (fig. 3.4). Se la clip è correttamente posizionata, viene parzialmente retratta; segue generalmente una misurazione ecocardiografica dei diametri del doppio orifizio creato dalla clip. Per valutare l'efficacia della procedura e il grado di rigurgito residuo o il rischio di stenosi mitralica, si raccomanda di misurare il gradiente mitralico utilizzando la metodica color-Doppler. Tuttavia, è importante notare che in alcuni casi il rigurgito residuo potrebbe essere sovrastimato, specialmente quando sono presenti jet di rigurgito multipli che possono verificarsi dopo l'impianto della clip.

Una volta confermato il corretto posizionamento e ancoraggio della clip mediante le misurazioni e l'ecografia, la clip viene definitivamente bloccata in posizione e il catetere guida viene retratto. Tuttavia, nel caso in cui l'anatomia sia complessa o l'ancoraggio dei lembi risulti difficile, è possibile ritrarre e riposizionare la clip più volte o utilizzare più clip per ottenere il risultato desiderato. In alcuni casi, per facilitare il passaggio della clip nel ventricolo sinistro, può essere utile indurre una breve apnea o una temporanea asistolia mediante l'uso di adenosina (52, 53, 54). L'obiettivo finale della procedura è

ottenere una corretta coaptazione dei lembi valvolari, riducendo il grado di rigurgito mitralico e ripristinando la funzione valvolare.

Durante l'intervento, le complicanze intraoperatorie sono relativamente rare, ma possono comunque verificarsi. Queste includono:

1. Tamponamento cardiaco: può verificarsi durante la puntura transettale, quando si crea una comunicazione tra gli atri. Questa complicanza richiede un intervento immediato per il drenaggio del sangue accumulato intorno al cuore.
2. Rottura di corda tendinea: durante la procedura, le corde tendinee possono essere danneggiate o rotte accidentalmente. Questo può influire sulla funzione valvolare e richiedere ulteriori interventi per la sua riparazione o sostituzione .
3. Puntura accidentale della valvola aortica o della radice aortica: questo può causare sanguinamento e richiedere interventi aggiuntivi per la gestione della complicanza.
4. Episodi trombotici o complicanze aritmiche: Queste complicanze devono essere monitorate attentamente e gestite adeguatamente durante e dopo l'intervento.

Inoltre, possono verificarsi sanguinamenti minori a livello dell'accesso femorale, il punto in cui viene inserito il catetere guida. Questi sanguinamenti di solito sono gestiti con pressione diretta o eventualmente con misure aggiuntive, come l'utilizzo di dispositivi di chiusura vascolare. (52).

Il rischio di complicanze può variare a seconda delle caratteristiche specifiche del paziente e della complessità dell'anatomia valvolare.

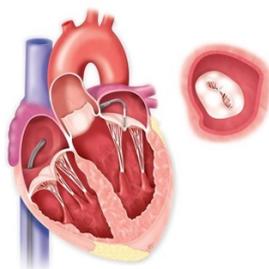


FIG. 3.4. SCHEMATIZZAZIONE DELLE FASI DI PUNTURA TRASETTALE E POSIZIONAMENTO DEL DISPOSITIVO.  
( DA [HTTPS://WWW.MITRALACADEMY.IT/GETATTACHMENT/38885B72-84F1-4645-9F30-5D8859CBE614/IMMAGINE\\_MITRACLIP.ASPX?WIDTH=700](https://www.mitralacademy.it/getattachment/38885b72-84f1-4645-9f30-5d8859cbe614/immagine_mitraclip.aspx?width=700).)

## 4. IPERTENSIONE POLMONARE

### 4.1 DEFINIZIONE

L'ipertensione polmonare (IP) è un disturbo fisiopatologico che può coinvolgere molteplici condizioni cliniche e può essere associato a una varietà di malattie cardiovascolari e respiratorie.

Le definizioni di IP si basano sulla valutazione emodinamica mediante cateterizzazione del cuore destro (RHC). Sebbene l'emodinamica rappresenti l'elemento centrale della caratterizzazione dell'IP, la diagnosi e la classificazione finali dovrebbero riflettere l'intero contesto clinico e considerare i risultati di tutte le indagini. L'ipertensione polmonare è definita da una pressione arteriosa polmonare media (mPAP)  $>20$  mmHg a riposo. Ciò è supportato da studi che valutano il limite superiore della normale pressione arteriosa polmonare (PAP) in soggetti sani, e da studi che indagano la rilevanza prognostica dell'aumento della PAP .

È essenziale includere PVR e pressione arteriosa polmonare di incuneamento (PAWP) nella definizione di IP precapillare, al fine di discriminare PAP elevata dovuta a malattia vascolare polmonare (PVD) da quella dovuta a malattia del cuore sinistro (LHD), aumento del flusso sanguigno polmonare o aumento della pressione intratoracica . Sulla base dei dati disponibili, il limite superiore della PVR normale e la soglia prognosticamente più bassa della PVR è di 2 unità di Wood (WU).

La resistenza vascolare polmonare dipende dall'area della superficie corporea e dall'età, i soggetti anziani sani presentano valori più elevati. I dati disponibili sulla migliore soglia per PAWP che discrimina l'IP pre- e post-capillare sono contraddittori. Si raccomanda di mantenere PAWP  $\leq 15$  mmHg come soglia per IP precapillare, pur riconoscendo che qualsiasi soglia PAWP è arbitraria e che il fenotipo del paziente, i fattori di rischio e i reperti ecocardiografici, compreso l'atrio sinistro ( LA), devono essere considerati quando si distingue IP pre-da quella post-capillare.

Tutti i gruppi PH possono comprendere componenti sia pre che post capillari che contribuiscono all'innalzamento della PAP. In particolare, i pazienti più anziani

possono presentare diverse condizioni che li predispongono all'IP. La classificazione primaria dovrebbe basarsi sulla presunta causa predominante dell'aumento della pressione polmonare.

Il PH post-capillare è emodinamicamente definito come mPAP >20 mmHg e PAWP >15 mmHg. La resistenza vascolare polmonare viene utilizzata per differenziare i pazienti con IP post-capillare che hanno una componente pre-capillare significativa (PVR >2 WU—IP post- e pre-capillare combinata [IP-Cpc]) e quelli che non l'hanno (PVR ≤ 2 WU—PH post-capillare isolato [IP-Ipc]).

Definition	Haemodynamic characteristics
PH	mPAP >20 mmHg
Pre-capillary PH	mPAP >20 mmHg PAWP ≤15 mmHg PVR >2 WU
IpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≤2 WU
CpcPH	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR >2 WU
Exercise PH	mPAP/CO slope between rest and exercise >3 mmHg/L/min

TABELLA 1: DEFINIZIONE EMODINAMICA DI IPERTENSIONE POLMONARE

CO, CARDIAC OUTPUT; CPCPH, COMBINED POST- AND PRE-CAPILLARY PULMONARY HYPERTENSION; IPCPH, ISOLATED POST-CAPILLARY PULMONARY HYPERTENSION; MPAP, MEAN PULMONARY ARTERIAL PRESSURE; PAWP, PULMONARY ARTERIAL WEDGE PRESSURE; PH, PULMONARY HYPERTENSION; PVR, PULMONARY VASCULAR RESISTANCE; WU, WOOD UNITS.

Ci sono pazienti con mPAP elevata (>20 mmHg) ma PVR bassa (≤2 WU) e PAWP bassa (≤15 mmHg). Questi pazienti sono spesso caratterizzati da un elevato flusso sanguigno polmonare e, sebbene abbiano IP, non soddisfano i criteri di IP pre o post-capillare. Questa condizione emodinamica può essere descritta con il termine "IP non classificata". I pazienti con IP non classificata possono presentare cardiopatie congenite (CHD), malattie del fegato, malattie delle vie aeree, malattie polmonari o ipertiroidismo che spiegano il loro aumento di mPAP. Il follow-up clinico di questi pazienti è generalmente raccomandato (55).

## 4.2 CLASSIFICAZIONE

Le cause dell'ipertensione polmonare sono classificate in 5 grandi gruppi: Gruppo 1: Ipertensione arteriosa polmonare; Gruppo 2: ipertensione polmonare associata a malattie del cuore destro; Gruppo 3: ipertensione polmonare associata a malattie polmonari o ipossia; Gruppo 4: ipertensione polmonare associata a ostruzione dell'arteria polmonare; Gruppo 5: ipertensione polmonare da meccanismi sconosciuti o multifattoriali (55).

## 4.3 DIAGNOSI

L'approccio diagnostico alla IP si concentra principalmente su due compiti. L'obiettivo principale è sollevare il sospetto precoce di IP e garantire un rinvio rapido ai centri PH in pazienti con un'alta probabilità di PAH, ipertensione polmonare cronica tromboembolica (CTEPH) o altre forme di IP grave. Il secondo obiettivo è identificare le malattie sottostanti, in particolare la LHD (gruppo 2 IP) e le malattie polmonari (gruppo 3 IP), nonché le comorbidità, per garantire una corretta classificazione, valutazione del rischio e trattamento (55).

Si procede alla diagnosi con un'accurata anamnesi e esame obiettivo. I sintomi dell'IP sono principalmente legati alla disfunzione del ventricolo destro (RV) e tipicamente associati all'esercizio nel primo decorso della malattia. Il sintomo principale è la dispnea che si presenta inizialmente per sforzi maggiori, poi con l'avanzare della malattia per sforzi sempre minori. Altri sintomi comuni sono correlati agli stadi e alla gravità della malattia, alcuni di essi sono: facile faticabilità, bendopnea, emottisi, distensione addominale e nausea indotta da esercizio, aumento di peso per ritenzione di fluidi, sincope. È importante sottolineare che l'esame obiettivo può anche essere la chiave per identificare la causa sottostante di PH (55).

Le anomalie dell'elettrocardiogramma possono sollevare il sospetto di IP, in primo luogo la deviazione assiale destra. Un ECG normale non esclude la presenza di IP, ma un ECG normale in combinazione con biomarcatori normali (BNP/ NT-proBNP) è associato a una bassa probabilità di IP nei pazienti segnalati per sospetta IP o a rischio di IP.

### Typical ECG abnormalities in PH<sup>66</sup>

- P pulmonale (P >0.25 mV in lead II)
- Right or sagittal axis deviation (QRS axis >90° or indeterminable)
- RV hypertrophy (R/S >1, with R >0.5 mV in V1; R in V1 + S in lead V5 > 1 mV)
- Right bundle branch block—complete or incomplete (qR or rSR patterns in V1)
- RV strain pattern<sup>a</sup> (ST depression/T-wave inversion in the right pre-cordial V1–4 and inferior II, III, aVF leads)
- Prolonged QTc interval (unspecific)<sup>b</sup>

TABELLA 2: ANORMALITÀ ALL'ECG IN PAZIENTI CON IPERTENSIONE POLMONARE

ECG, ELECTROCARDIOGRAM; PH, PULMONARY HYPERTENSION; QTC, CORRECTED QT INTERVAL; RV, RIGHT VENTRICULAR.

La radiografia del torace presenta reperti anomali nella maggior parte dei pazienti con IP; tuttavia, una normale radiografia del torace non esclude la patologia. I segni radiografici di IP includono una configurazione caratteristica della silhouette cardiaca dovuta al cuore destro e allargamento dell'arteria polmonare, a volte con potatura delle vene periferiche. Inoltre, possono essere rilevati i segni della causa sottostante dell'IP, come malattie del cuore sinistro o malattie polmonari.

Signs of PH and concomitant abnormalities	Signs of left heart disease/ pulmonary congestion	Signs of lung disease
Right heart enlargement	Central air space opacification	Flattening of diaphragm (COPD/ emphysema)
PA enlargement (including aneurysmal dilatation)	Interlobular septal thickening 'Kerley B' lines	Hyperlucency (COPD/ emphysema)
Pruning of the peripheral vessels	Pleural effusions	Lung volume loss (fibrotic lung disease)
'Water-bottle' shape of cardiac silhouette <sup>a</sup>	Left atrial enlargement (including splayed carina) Left ventricular dilation	Reticular opacification (fibrotic lung disease)

TABELLA 3: SEGNI RADIOGRAFICI DI IPERTENSIONE POLMONARE E ANOMALIE CONCOMITANTI COPD, CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE; PA, PULMONARY ARTERY; PH, PULMONARY HYPERTENSION.

L'ecocardiografia può rilevare il sovraccarico e la disfunzione del ventricolo destro. Se eseguita con precisione, l'ecocardiografia fornisce informazioni complete sulla morfologia del cuore destro e sinistro, sulla funzione del ventricolo destro e sinistro e sulle anomalie valvolari, e fornisce stime dei parametri emodinamici. Anche l'ecocardiografia è preziosa strumento con cui rilevare la causa di IP sospetta o confermata, in particolare rispetto a IP associata a LHD o CHD. Tuttavia, l'ecocardiografia da sola non è sufficiente per confermare una diagnosi di IP, che richiede RHC.

Una valutazione ecocardiografica completa per sospetta IP comprende la stima della pressione arteriosa polmonare sistolica (sPAP) e la rilevazione di ulteriori segni suggestivi di IP, con l'obiettivo di assegnare un livello ecocardiografico di probabilità di IP. Alcuni dei precedenti sono per esempio: il ventricolo destro ingrandito, in proiezione parasternale asse lungo; la dilatazione del ventricolo destro con rapporto

RV/LV >1.0, in proiezione quattro camere; assottigliamento del setto interventricolare che determina una ‘forma a D’ del ventricolo sinistro, in proiezione parasternale asse corto; distensione della vena cava inferiore meno collassabile in inspirazione, in proiezione sottotifoidea; tempo di accelerazione dell’ieiezione polmonare < 105 m/s, indicativa di IP pre-capillare; ridotta variazione dell’area del ventricolo destro (<35%), in proiezione a quattro camere, diminuzione dell’escursione dell’anello tricuspide (TAPSE) misurata con M-Mode (<18 mm), diminuzione della velocità di picco sistolico (S’) dell’annulus tricuspide (<9,5 cm/s) misurata con Doppler tissutale, area atriale destra ingrandita (>18 cm<sup>2</sup>), in proiezione a quattro camere; aumento della velocità di rigurgito tricuspide di picco sistolico (picco TRV), misurato con Doppler continuo ad onde; presenza di versamento pericardico, in proiezione a quattro camere, parasternale ad asse corto (55).

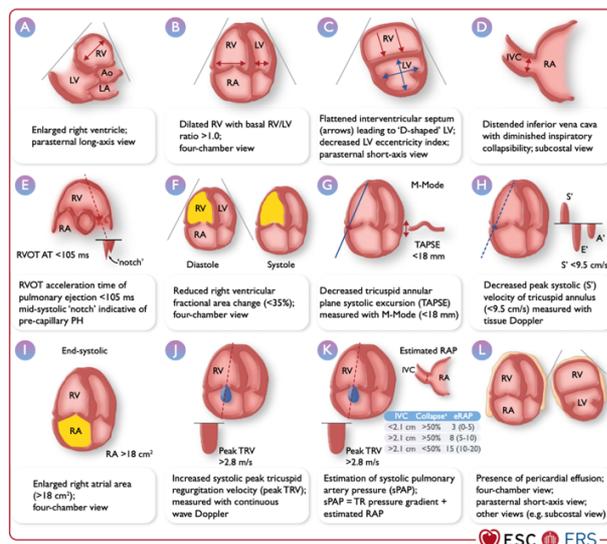


FIG 4.3 (DA MARC HUMBERT AND OTHERS, 2022 ESC/ERS GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION: DEVELOPED BY THE TASK FORCE FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) AND THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS). ENDORSED BY THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART AND LUNG TRANSPLANTATION (ISHLT) AND THE EUROPEAN REFERENCE NETWORK ON RARE RESPIRATORY DISEASES (ERN-LUNG)., EUROPEAN HEART JOURNAL, VOLUME 43, ISSUE 38, 7 OCTOBER 2022, [HTTPS://DOI.ORG/10.1093/EURHEARTJ/EHAC237](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237)

TRANSTHORACIC ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS IN THE ASSESSMENT OF PULMONARY HYPERTENSION. AO, AORTA; IVC, INFERIOR VENA CAVA; LA, LEFT ATRIUM; LV, LEFT VENTRICLE; PH, PULMONARY HYPERTENSION; RA, RIGHT ATRIUM; RAP, RIGHT ATRIAL PRESSURE; RV, RIGHT VENTRICLE; RVOT AT, RIGHT VENTRICULAR OUTFLOW TRACT ACCELERATION TIME; SPAP, SYSTOLIC PULMONARY

#### **4.4 IPERTENSIONE POLMONARE NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TEER**

È noto che l'ipertensione polmonare preoperatoria (PH) influisce sulla prognosi nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico della valvola mitrale (56).

L'aumento a lungo termine delle pressioni di riempimento del lato sinistro dovuto a MR può portare a ipertensione polmonare (IP). La prevalenza di PH nei pazienti con grave MR primario è del 23%, mentre la prevalenza tra i pazienti con MR secondario non è nota. La IP dovuta a qualsiasi malattia del cuore sinistro (LHD) è la forma più comune di IP (8), rappresenta il secondo gruppo della classificazione dell'OMS ed è caratterizzata da una pressione arteriosa polmonare media (mPAP)  $\geq 20$  mmHg e pressione di cuneo arterioso polmonare (PAWP) $>15$  mmHg (ovvero PH post-capillare) (9).

Infatti, una grave IM induce un aumento delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro e una riduzione della compliance atriale sinistra, causando un aumento della pressione atriale sinistra e provoca congestione vascolare polmonare. Aumenti di lunga durata delle pressioni polmonari possono causare un'iniziale vasocostrizione reattiva, che alla fine può portare a un rimodellamento irreversibile sia delle arteriole che delle vene polmonari (57), causando così l'evoluzione da una IP post-capillare isolata a una combinata pre e post- PH capillare, che rappresenta uno stadio avanzato della malattia.

Nessuna strategia farmacologica ha dimostrato di ridurre la mortalità nei pazienti con IM e IP corretti e la pietra miliare nella gestione di questi pazienti è rappresentata dal trattamento del difetto valvolare (10,11).

## 5. SCOPO DELLO STUDIO

In questo studio multicentrico abbiamo voluto analizzare le differenze in termini di outcome clinici, di pazienti sottoposti a correzione percutanea della valvola mitrale e precedentemente studiati con cateterismo cardiaco.

Grazie ai dati ottenuti con la procedura del cateterismo, prima sono state valutate le differenze tra gli outcome clinici nei pazienti affetti da IP e i non affetti, successivamente, gli stessi pazienti, sono stati ulteriormente suddivisi e analizzati in base ai differenti sottogruppi di IP (Cpc-IP, Ipc-IP e no IP).

Gli outcome clinici sono stati valutati, durante il follow-up completo e a un anno, in termini di ospedalizzazione per scompenso e endpoint composito (morte o ospedalizzazione), al fine di individuare quali categorie di pazienti, e in che misura rispetto alle altre, traggano beneficio dall'esecuzione dell'intervento di TEER.

## **6. MATERIALI E METODI**

### **6.1 CRITERI DI SELEZIONE DEI PAZIENTI**

La popolazione oggetto dello studio è una serie continua di 144 pazienti afferenti a quattro cardiologie italiane (IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, IRCCS Ospedale San Martino di Genova e Ospedale Vito Fazzi di Lecce) affetti da insufficienza mitralica (IM) funzionale sottoposti a procedura di correzione del vizio mitralico per via percutanea tramite dispositivo Mitraclip (Abbott Vascular Solution) o PASCAL (Edwards Lifesciences) dal 2013 al 2022 preceduta da uno studio emodinamico mediante cateterismo cardiaco destro. I pazienti sono stati selezionati per la procedura sulla base della presenza di:

1. IM funzionale cronica di grado moderato-severo (3+) e severo (4+) associata a cardiomiopatia dilatativa primitiva o post-ischemica;
2. Fattibilità della procedura percutanea sulla base di caratteristiche valvolari e dell'insufficienza mitralica valutate all'ecocardiografia;
3. Rischio chirurgico troppo elevato, valutato attraverso i criteri Euroscore e STS score.

### **6.2 GESTIONE DEI PAZIENTI SELEZIONATI**

Le indicazioni per il trattamento dell'IM e il rischio operatorio individuale sono state stabilite da un team interdisciplinare (Heart Team). I pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione clinica-strumentale di fattibilità dell'intervento durante un ricovero cardiologico a cui è seguito l'intervento di valvuloplastica mediante Mitraclip.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a:

-ecocardiogramma trans-toracico e trans-esofageo, con attenta e mirata valutazione non solo dell'insufficienza mitralica ma anche dei parametri di funzione sistolica ventricolare sinistra e destra, volumi e diametri ventricolari sinistri.

-cateterismo cardiaco destro eseguito mediante posizionamento di catetere di Swan-Ganz 7.5F a paziente sveglio ed in assenza di terapia endovenosa. Le variabili misurate al cateterismo cardiaco sono state l'indice cardiaco (IC), la pressione di incuneamento polmonare (PCW) le pressioni polmonari sistolica/media/diastolica (PAPs/m/d) e la pressione atriale destra (PAD), le resistenze vascolari polmonari (PVR).

-coronarografia per la valutazione della pervietà dell'albero coronarico e la necessità di un'eventuale rivascolarizzazione completa, se non precedentemente eseguita nei 12 mesi antecedenti al ricovero.

### **6.3 FOLLOW-UP**

A 12 mesi dalla procedura sono stati rivalutati:

- Classe NYHA ed eventi clinici
- Esami ematochimici completi, in particolare BNP
- Dati ecocardiografici di insufficienza mitralica residua, funzione sistolica ventricolare sinistra e destra, volumi e diametri ventricolari sinistri

Gli eventi clinici valutati a 12 mesi dalla procedura sono stati:

- Eventi avversi: morte, ricovero per instabilità del compenso, endpoint composito di morte e ricovero per scompenso cardiaco, trapianto cardiaco, necessità di re-do percutaneo
- Miglioramento clinico sulla base della classe funzionale NYHA e dei valori di BNP, variazioni nella posologia del diuretico
- Mantenimento del risultato acuto, in termini di riduzione del rigurgito mitralico, mediante ecocardiogramma trans-toracico.

## 6.4 RACCOLTA DEI DATI

I dati dei pazienti del Policlinico San Martino di Genova, riguardanti i parametri del cateterismo, della coronarografia, e dell'ecocardiografia sono stati raccolti da sistema informatico SUITESTENSA ( Esaote SP. I dati clinici, anamnestici ed emodinamici sono stati estrapolati dai diari clinici registrati nel software di gestione ospedaliera TrakCare ( InterSystems Corporation, Cambridge, MA), One Sys e dai referti ambulatoriali dell' ambulatorio per lo scompenso cardiaco del Policlinico.

I dati sono stati raccolti con il consenso informato dei pazienti al protocollo sperimentale approvato dai Comitati Etici locali.

L'ipertensione polmonare è stata definita come PAP media (mPAP)  $\geq 20$  mmHg. La divisione dei pazienti in base al tipo di PH è stata condotta secondo le linee guida europee: ipertensione polmonare combinata (Cpc-IP) è stata definita come mPAP  $\geq 20$  mmHg, pressione di incuneamento capillare (PAWP)  $\geq 15$  mmHg, gradiente polmonare diastolico (DPG)  $\geq 7$  mmHg e/o resistenza vascolare polmonare (PVR)  $> 3$  WU; IP post-capillare isolata (Ipc-PH) come mPAP  $\geq 20$  mmHg, PAWP  $\geq 15$  mmHg, DPG  $< 7$  mmHg e/o PVR  $\leq 3$  WU.

## 6.5 ANALISI STATISTICA

Le variabili continue sono espresse come media  $\pm$  deviazione standard, quelle categoriche come percentuali. Le differenze fra basale e follow-up delle variabili continue e dei parametri di cateterismo destro sono stati comparati mediante il test T di Student o il test di Wilcoxon, a seconda della distribuzioni delle variabili.

L'endpoint composito di morte e ri-ospedalizzazione per scompenso cardiaco a 12 mesi sono state stimate utilizzando l'analisi di Kaplan-Meyer e confrontate con il test long-rank. Le analisi di riferimento sono state impostate a 365 giorni. Le analisi multivariabili sono state eseguite con modelli di rischio proporzionale di Cox come segue. In primo luogo, sono stati calcolati gli hazard ratio univariati per tutte le

variabili note come predittori di mortalità a breve termine sulla base della letteratura precedente. In secondo luogo, abbiamo eseguito un modello di regressione di Cox multivariabile a passi indietro includendo tutte le variabili con  $p \leq 0,05$  nella precedente analisi univariata. Nell'analisi finale abbiamo mantenuto solo le covariate che risultavano come predittori indipendenti nel modello precedente. Il cutoff per la significatività statistica era  $p < 0,05$ .

## 7. RISULTATI

### 7.1 PAZIENTI

Nello studio sono stati arruolati 144 pazienti, di cui il 71% ( n = 102) presentava sesso maschile, l'età media era di 67,8± 10,2 anni. Abbiamo indagato la presenza di alcuni fattori di rischio cardiovascolare e patologie cardiache, riscontrando nel 21% dei pazienti ( n = 31) la presenza di diabete, nel 42% ( n=61 ) pregresso infarto miocardico acuto ( AMI ); il 45% ( n = 65 ) aveva subito un intervento di angioplastica percutanea ( PCI ), il 18% ( n = 26 ) era stato sottoposto ad un intervento di bypass aorto-coronarico ( BPAC ), il 5% ( n = 8 ) aveva presentato uno stroke, il 46% ( n = 66 ) aveva uno scompenso cardiaco post-ischemico, il 62% ( n=90 ) presentava un defibrillatore cardiaco impiantabile ( ICD ), il 19% (n=28) presentava una terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore impiantabile ( CRT ), il 66% ( n = 94 ), era affetto da scompenso cardiaco classe NYHA III-IV.

La media dei punteggi Euroscore II e STS mortality nei pazienti coinvolti era rispettivamente 5.6 ( ± 4.1 ) e 5,1 ( ± 3.7 ). Abbiamo indagato alcuni parametri ecocardiografici rilevando che la media della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF%) era di 29.4 ( ± 9.3 ), EROA 0.35 ( ± 0.15 ) mm, e il rapporto TAPSE/sPAP 0.39 ( ±0.16 ) mm/mmHg. In fine sono stati considerati alcuni aspetti procedurali dell'intervento riscontrando che il numero medio di clip impiantate è stato di 1,9 ( ± 0.5 ) e la procedura ha avuto successo (MR ≤2) nel 92% dei pazienti ( n = 131 ).

Per quanto riguarda i dati del cateterismo cardiaco che era stato eseguito pre-intervento in tutti i pazienti sottoposti a TEER, si dimostra che l'80% dei pazienti (n=115) era affetto da ipertensione polmonare (IP), il 57% ( n = 82 ) da ipertensione polmonare combinata pre e post-capillare (Cpc-IP), il 23% ( n = 33 ) da ipertensione polmonare isolata post-capillare (IpC-IP). La media dell'indice cardiaco (IC) era 1.82 ( ± 0.42 ),

la pressione di incuneamento in arteria polmonare (PAWP)  $7.2 (\pm 4.3)$  mmHg, le resistenze vascolari polmonari (PVR)  $3.5 (\pm 1.9)$  UW.

Per altre caratteristiche al basale e dati procedurali si rimanda alla tabella 1

## **7.2 RISULTATI PERI E POST-INTERVENTO**

Sono state analizzate le variazioni di alcuni parametri dal basale alla fase post-procedurale riscontrando come rilevante la diminuzione del BNP ( $p = 0.032$ ), la diminuzione di Hb ( $p < 0.001$ ), la diminuzione del grado di MR sotto i 3+ o 4+/4+ nel 92% dei pazienti ( $p < 0.001$ ), e l'aumento del gradiente medio trans-mitralico ( $p = 0.029$ ).

Per ulteriori dati si rimanda alla tabella 2

Durante il follow-up di un anno si è osservata una diminuzione rilevante della classe NYHA II/III ( $p < 0.001$ ), della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF %) ( $p < 0.001$ ), del grado di MR 3+o4+/4+ ( $p < 0.001$ ), un aumento del gradiente transmitralico medio ( $p = 0.029$ ), un aumento di TAPSE ( $p = 0.035$ ), una diminuzione di PASP ( $p < 0.001$ ), un aumento di TAPSE/sPAP ratio ( $p = 0.015$ ).

Per ulteriori dati si rimanda alla tabella 3

## **7.3 OUTCOME CLINICI**

Come si osserva dalla Tabella 4, durante il follow-up (di  $597 \pm 288$  giorni), è stata riscontrata la morte di 25 pazienti (17%), l'ospedalizzazione per scompenso di 64 (44%), l'endpoint composito di morte e ospedalizzazione in 69 (48%), l'esecuzione di trapianto cardiaco in 5 (3%).

Al follow-up di 1 anno le morti erano 14 (9%), le ospedalizzazioni per scompenso 39 (27%), l'endpoint composito di morte e ospedalizzazione si osservava in 43 pazienti (30%), e 5 (3%) erano stati sottoposti a trapianto di cuore.

## 7.4 GRUPPO IP E NON IP A CONFRONTO

Nella popolazione di 144 pazienti presa in esame, 115 possedevano ipertensione polmonare, 29 non ne erano affetti.

I due gruppi di pazienti (affetti da IP e non affetti) vengono confrontati rispetto ad una serie di parametri: l'età media (67.6 vs 68.7), il sesso (87% maschi vs 15% maschi), il diabete (24% vs 7%), l'EGFR (61.4 vs 57.5 ml/min/m<sup>2</sup>), la cardiopatia ischemica (55% vs 11%), Euroscore II (5 vs 4.2), STS mortality (4.8 vs 4), STS morbidity (19.2 vs 16.7); tuttavia non si evidenziano significative differenze tra i precedenti parametri nei due gruppi di pazienti.

Mentre i valori di frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) (27% vs 31%) e TAPSE/PASP (0.3mm vs 0.5mm) mostrano una significativa differenza tra i due gruppi (con dei p value rispettivamente di 0.02 e <0.001) . Questi ultimi due parametri sono verosimilmente correlati fra loro. Il successo della procedura è stato raggiunto nel 92% degli affetti e 89% dei non affetti, la morte nel 20% vs 12%, quindi non si riscontra significativa differenza.

Per ulteriori dati si rimanda alla tabella 5

Le due popolazioni non si mostrano però sovrapponibili negli endpoint di ospedalizzazione per scompenso cardiaco ( 53% vs 20%; p= 0.005 ) e endpoint composito (morte + ospedalizzazione) ( 54% vs 21%; p = 0.004) al follow-up completo e nemmeno al follow-up di un anno, dove riscontriamo: ospedalizzazione per scompenso ( 32% vs 7%; p= 0.016 ) e endpoint composito (morte + ospedalizzazione) ( 34% vs 11%; p = 0.025) . Le due popolazioni si mostrano infine sovrapponibili nelle morti, sia al follow-up completo ( p = 0.567 ), che al follow-up di un anno ( p = 1).

Per ulteriori dati si rimanda alla tabella 6

All'analisi multivariata si riconferma una differente risposta clinica nei due gruppi di pazienti, per quanto riguarda le ospedalizzazioni ( $p=0.040$ ), anche l'endpoint composito mantiene una significatività borderline ( $p=0.052$ ).

Per ulteriori dati si rimanda alla tabella 7

## 7.5 SOTTOGRUPPI EMODINAMICI

Nello studio sono stati arruolati 82 pazienti con Cpc-IP, 33 con Ipc-IP e 29 senza IP. Le caratteristiche basali e procedurali non differiscono significativamente tra i diversi sottogruppi di IP, notiamo infatti, un'età media rispettivamente di 67.6, vs 64.6, vs 69.1; si riscontra una differenza ai limiti della rilevanza statistica per il sesso nei tre gruppi di pazienti, dove quelli di sesso maschile erano 61 (75%), vs 26 (79%), vs 15 (54%). Invece non hanno differenza rilevante i dati dei pazienti affetti da diabete: 17 (21%), vs 7 (21%), vs 7 (24%), l'EGFR: 61.2 ml/min/m<sup>2</sup>, vs 61.6 ml/min/m<sup>2</sup>, vs 58 ml/min/m<sup>2</sup>; i pazienti affetti da cardiopatia ischemica: 40 (49%), vs 15 (45%), vs 11 (38%).

Anche gli score di rischio non differiscono in modo significativo: Euroscore II: 5.3, vs 4.8, vs 4; STS mortality 5, vs 3.2, vs 4; STS morbidity: 20.7, vs 18.3, vs 16.7.

Come era già stato dimostrato da precedenti studi, si ottiene una differenza rilevante per quanto riguarda i valori di LVEF%: 26.5%, vs 28%, vs 32% ( $p = 0.03$ ) e TAPSE/PASP: 0.3, vs 0.4, vs 0.5 ( $p < 0.001$ ).

Il successo della procedura non presenta significativa differenza nei tre gruppi, dimostrandosi del 74%, vs 31%, vs 26%.

Per ulteriori dati si rimanda alla tabella 8

I risultati clinici al follow-up completo si confermano significativamente differenti nei diversi sottogruppi emodinamici, dove osserviamo che l'ospedalizzazione per scompenso avviene in 42 (54%) pazienti con IP-Cpc, 17 (53%) pazienti con IP-Ipc e

5 (19%) pazienti senza IP (  $p = 0.007$  ); l'endpoint composito (morte + ospedalizzazione) si osserva in 45 (55%) pazienti con IP-Cpc, 18 (54%) pazienti con IP-Ipc e 6 (21%) pazienti senza IP (  $p = 0.005$ ).

Ugualmente significativi sono i risultati degli stessi parametri durante il follow-up di un anno, con ospedalizzazione per scompenso avvenuta il 28 (34%) pazienti con IP-Cpc, 9 (27%) pazienti con IP-Ipc e 2 (7%) pazienti senza IP (  $p = 0.029$ ).

Non si evidenziano significative differenze in termini di morte.

Per ulteriori dati si rimanda alla tabella 9

All'analisi multivariata dei precedenti risultati, durante il follow-up di un anno, permane la significatività statistica dell'ospedalizzazione per scompenso nei pazienti con IP-Cpc (  $p = 0.037$ ), e dell'endpoint composito (morte + ospedalizzazione) sempre nel gruppo con IP-Cpc.

Il gruppo dei pazienti con IP-Ipc perde significatività statistica per i precedenti risultati, mantenendo però una P borderline per quanto riguarda l'ospedalizzazione per scompenso (  $p = 0.056$ ).

Per ulteriori dati si rimanda alla tabella 10

## 9. DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo considerato una popolazione di pazienti proveniente da quattro cardiologie italiane per stabilire le differenze prognostiche tra i diversi sottogruppi emodinamici di ipertensione polmonare. Gli studi attualmente pubblicati avevano già dimostrato l'esito favorevole della riparazione mitralica transcateretere edge to edge (TEER) nei pazienti affetti da IP. Tuttavia questa constatazione era avvenuta con dei limiti: in alcuni studi non erano stati tenuti in considerazione i cut-off ufficiali definiti dalle linee guida internazionali, non erano state eseguite le indagini diagnostiche gold standard per lo studio dell'IP, o si era giunti a conclusioni in termini di parametri emodinamici e non clinici.

In questo studio abbiamo dimostrato che:

- I pazienti con ipertensione polmonare, durante il follow-up di un anno mostrano una peggiore risposta clinica all'intervento di TEER, in termini di ospedalizzazione per scompenso (32% vs 7%,  $p= 0.016$ ) e morte + ospedalizzazione (34% vs 11%,  $p= 0.025$ ). Gli stessi pazienti all'analisi multivariata, presentano un rischio 8 volte aumentato di ospedalizzazione per scompenso ( $HR = 8.0$ ,  $p = 0.040$ ) e si mantiene anche un rischio aumentato ( $HR = 4.1$ ,  $p = 0.052$ ) per l'endpoint composito di morte + ospedalizzazione, che potrebbe necessitare di una base dati maggiore per diventare statisticamente significativo.
- Tra i due sottogruppi emodinamici di IP, si osserva che entrambi (sia quelli con IP-Cpc che quelli con IP-Ipc) hanno peggior prognosi rispetto ai non IP, ma all'analisi multivariata si mantiene la significatività solo per i pazienti con IP-Cpc, che quindi si rivelano essere il gruppo con peggiore risposta clinica all'intervento, sia in termini di ospedalizzazione per scompenso cardiaco ( $HR = 8.2$ ,  $p= 0.037$ ) che di endpoint composito morte + ospedalizzazione ( $HR = 4.3$ ,  $p=0.046$ ).

Tenendo in considerazione la letteratura precedente dobbiamo riconoscere che non sia totalmente nuovo il fatto che i pazienti con IP, in particolare quelli con IP-Cpc, abbiano una prognosi peggiore se sottoposti a TEER.

Tuttavia nei precedenti studi erano presenti alcuni limiti, che questo studio vuole superare.

Lo studio COAPT si era proposto di capire quali categorie di pazienti effettivamente traessero beneficio dalla riparazione percutanea della valvola mitrale, categorizzandoli a priori sulla base di parametri ecocardiografici, e dimostrando che anche i pazienti con IP beneficiavano dell'intervento.

Un'analisi a posteriori di questo studio entra ancora più nel merito del nostro argomento, dimostrando che tra i pazienti dello studio, quelli con sPAP più alta (>50 mmHg) erano a maggior rischio di mortalità e ospedalizzazione.

Il limite delle scoperte intorno allo studio COAPT era, come precedentemente accennato, l'utilizzo dell'ecocardiografia, che non è il gold standard per l'indagine dell'IP, e misura la pressione polmonare in sistole, e non la mPAP. Quindi il cut-off che distingueva i pazienti affetti da IP e non affetti era stato posto a 50 mmHg, inoltre i pazienti con ipertensione polmonare severa (sPAP > 70 mmHg) erano stati esclusi dallo studio.

In merito a quest'ultimo limite era intervenuto lo Studio Adamo, facendo chiarezza riguardo ai limiti dello studio COAPT e dimostrando che la popolazione esclusa dallo studio (quindi con ipertensione polmonare severa e altri parametri predittori di peggior prognosi), era quella che effettivamente presentava risultati clinici peggiori.

Lo Studio Mandurino-Mirizzi 2021 (28) per primo utilizza il cateterismo per suddividere i pazienti target in categorie emodinamiche, di cui analizza la risposta fisiopatologica all'intervento di TEER.

Lo studio afferma che, durante il follow up di 6 mesi, i pazienti con Ipc-PH hanno mostrato la risposta emodinamica più favorevole a TEER, fino a quasi normalizzare il loro profilo emodinamico. Anche i pazienti con Cpc-PH hanno mostrato un notevole miglioramento della compliance (CO) e delle resistenze vascolari polmonari (PVR),

ma nonostante questo sono rimasti nella regione sfavorevole della relazione PVR/CO. Quindi TEER potrebbe non essere una strategia risolutiva nei confronti dei pazienti con IP-Cpc, non essendo in grado di trattare la componente pre-capillare dovuta al rimodellamento dei vasi polmonari. Tuttavia, anche in questi pazienti, riesce a determinare un persistente abbassamento delle PVR, rendendoli candidabili per un eventuale trapianto cardiaco; o potrebbe funzionare come ‘terapia palliativa’ nei pazienti con scompenso cardiaco in fase terminale, non eleggibili per il trapianto (28).

I suoi limiti sono però quelli di avere come endpoint parametri emodinamici, e non risultati clinici, inoltre utilizza come cut-off per la definizione di IP : mPAP > 25 mmHg, valore non contemplato dalle attuali linee guida. In ultima analisi questo studio è basato su un campione di pazienti limitato e proveniente da un unico centro.

Il nostro studio ha considerato complessivamente i limiti dei precedenti, con il fine di superarli e apportare nuovi contributi nell’ambito della riparazione della valvola mitrale.

In primo luogo lo studio attuale è multicentrico, ha coinvolto pazienti provenienti da 4 cardiologie, di conseguenza dispone di una base dati sufficientemente ampia, che ha permesso di raggiungere risultati statisticamente significativi.

In secondo luogo uno dei cardini che ci siamo posti è stato quello di sottoporre i pazienti all’indagine diagnostica che si configura ad oggi come il Gold Standard per lo studio delle pressioni polmonari: il cateterismo cardiaco (CRH), questo ci ha permesso di incorporare l’IP nei suoi diversi sottotipi ( IP-Cpc e IP-Ipc) e di considerare la pressione arteriosa polmonare media (mPAP), parametro più accurato rispetto alla sPAP, misurata in ecocardiografia e utilizzata da altri studi.

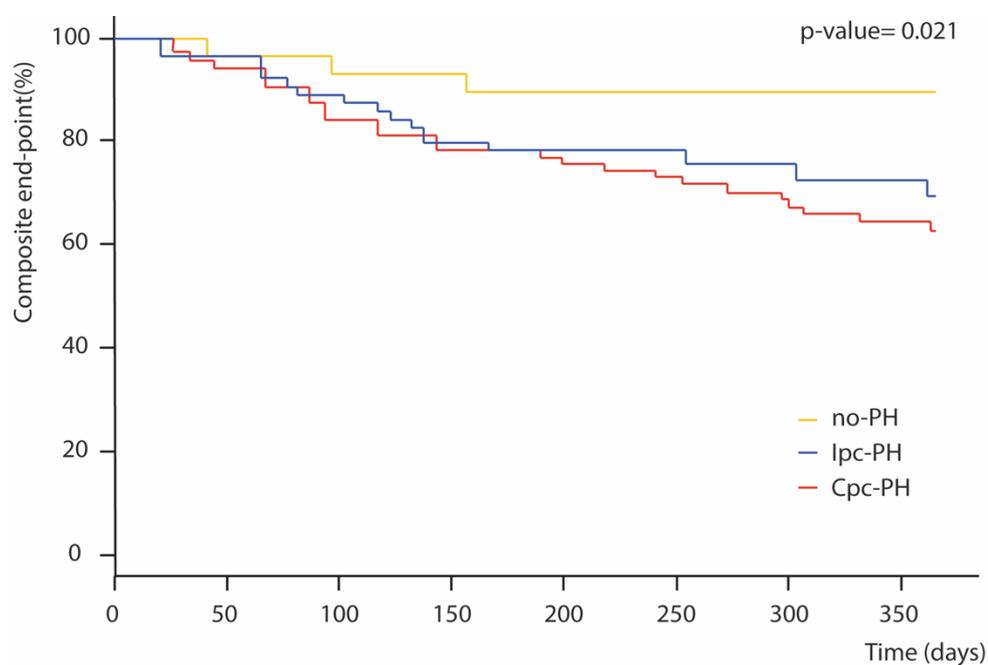
Per far fronte all’eterogeneità dei cut-off adottati degli altri studi, abbiamo preso come riferimento per la definizione di IP i valori internazionali indicati dalle nuove linee guida ESC 2022, considerando IP un valore di mPAP > 20 mmHg.

Inoltre abbiamo assunto come endpoint dello studio parametri di efficacia esclusivamente clinica: l’ospedalizzazione per scompenso e l’endpoint composito morte + ospedalizzazione, per comprendere in che misura le diverse categorie di

pazienti beneficiassero dell'intervento. In definitiva quindi si viene a delineare un progressivo vantaggio prognostico in seguito all'esecuzione di TEER nei pazienti con IP-Cpc, seguiti da quelli con IP-Ipc, e in fine da quelli non affetti da IP.

Nello studio, infine, abbiamo incluso un'analisi di sopravvivenza tramite il metodo di Kaplan-Meier, finalizzata alla valutazione del follow-up a medio-lungo termine. In questa analisi è stato considerato un endpoint di mortalità per tutte le cause, che si è dimostrato differente tra i tre gruppi di pazienti IP-Cpc, IP-Ipc e non IP ( $p=0.021$ ).

Quindi si delinea un trend di sopravvivenza peggiorativo nei pazienti con IP-Cpc, seguiti da quelli con IP-Ipc e in fine da quelli No IP, che confermano avere la miglior risposta clinica all'intervento TEER.



CURVE DI KAPLAN-MEYER PER MORTALITÀ A 12 MESI

## 10. CONCLUSIONI

Nei pz con IP sottoposti a TEER si configura un rischio aumentato di eventi clinici sfavorevoli, quali ospedalizzazione per scompenso e morte + ospedalizzazione. In particolare questa differenza peggiorativa si evidenzia per i pz con IP-Cpc rispetto a quelli con IP-Ipc nei quali si identifica solo un trend di peggioramento statisticamente significativo: l'ospedalizzazione per scompenso.

Questi risultati sono fondamentali per identificare i pz che più beneficiano di TEER, espandendo le attuali conoscenze riguardo gli effetti di TEER nei pazienti con HFREF, e diversi tipi di IP. Ulteriori studi prospettici metteranno eventualmente in evidenza il reale impatto di questi risultati.

## 11. TABELLE

Caratteristiche al basale e dati procedurali (n=144)	
Anni	67.8 ( $\pm$ 10.2)
Mschi, %	102 (71)
Ipertensione, %	66 (46)
Diabete, %	31 (21)
Fumo, %	61 (42)
Dislipidemia, %	81 (56)
PAOD, %	12 (8)
BPCO, %	19 (13)
IRC, %	74 (51)
Pregresso AMI, %	61 (42)
Pregresso PCI, %	65 (45)
Pregresso CABG, %	26 (18)
Pregresso stroke, %	8 (5)
SC post-ischemico, %	66 (46)
ICD, %	90 (62)
CRT, %	28 (19)
NYHA classe III-IV, %	94 (66)
Fibrillazione atriale, %	51 (35)

Ricovero per SC nell'ultimo anno, %	96 (67)
3C-HF score, %	22.0 ( $\pm$ 17.9)
Euroscore Log, %	11.1 ( $\pm$ 9.8)
Euroscore II, %	5.6 ( $\pm$ 4.1)
STS mortality, %	5.1 ( $\pm$ 3.7)
STS morbidity, %	22.4 ( $\pm$ 11.7)
LVEDD, mm	66.4 ( $\pm$ 12.3)
LVEDV, ml	238.9 ( $\pm$ 84.0)
LVEF, %	29.4 ( $\pm$ 9.3)
EROA, cm <sup>2</sup>	0.35 ( $\pm$ 0.15)
TAPSE, mm	17.1 ( $\pm$ 3.3)
TAPSE/sPAP ratio, mm/mmHg	0.39 ( $\pm$ 0.16)
n clip/pts impiantate	1.9 ( $\pm$ 0.5)
Successi della procedura (MR $\leq$ 2), %	131 (92)
ACE/ARB, %	135 (94)
Beta-bloccanti %	128 (89)
Furosemide, %	135(94)
Furosemide, mg/die	82.2 ( $\pm$ 38.4)

MRA, %	106 (74)
Nitrati, %	25 (17)
Inibitori P2Y12, %	73 (51)
Anticoagulanti orali, %	78 (54)
Inotropi, %	21 (14)
IABP, %	7 (5)
IP, %	115 (80)
Cpc-IP, %	82 (57)
IpC-IP, %	33 (23)
CI, l/min/m2	1.82 ( $\pm$ 0.42)
PAWP, mmHg	21.4 ( $\pm$ 8.0)
mPAP, mmHg	31.6 ( $\pm$ 10.8)
RAP, mmHg	7.2 ( $\pm$ 4.3)
PVR, UW	3.5 ( $\pm$ 1.9)

TABELLA 1- DESCRITTIVA

	Pre- procedura	Post-procedura	Scarto quadratico medio	P value
N pazienti=144				
BNP, pg/ml	2459 (4864-54)	1768 (2274-1262)	-264 (+53.9;-293.9)	0.032
eGFR, ml/min/m2	60.6 (91-29)	63.0 (97-29)	+ 2.4 (-1.3; +6.1)	0.203

Hb, g/dl	13.2 ( $\pm$ 1.4)	11.6 ( $\pm$ 1.7)	- 1.33 (-1.05; - 1.62)	<0.001
Grado MR 3+ or 4+/4+, %	144 (100)	13 (8)	-92%	<0.001
Gradiente medio transmitralico, mmHg	1.87 ( $\pm$ 0.67)	3.35 ( $\pm$ 1.26)	+ 0.96 (+0.10;+1.81)	0.029

TABELLA 2 - DATI AL BASALE VS PRE-DIMISSIONE

	Pre- procedura	follow-up a 1 anno	Scarto quadratico medio	P value
N pazienti=144				
Classe NYHA III/IV, %	94 (66)	21 (14)	-52%	<0.001
Furosemide, mg/die	82.2 ( $\pm$ 38.4)	81.4 ( $\pm$ 81.6)	- 1.3 (+ 2.6; -20.7)	0.757
LVEDV, ml/m2	238.9 ( $\pm$ 84.0)	226.7 ( $\pm$ 79.8)	- 5.8 (- 15.5; +3.9)	0.187
LVEF, %	29.4 ( $\pm$ 9.3)	28.0 ( $\pm$ 9.9)	- 1.6 (-0.1; -3.1)	<0,001
Grado MR 3+ or 4+/4+, %	144 (100)	23 (16)	-84%	<0.001
Gradiente transmitralico medio, mmHg	1.87 ( $\pm$ 0.67)	3.35 ( $\pm$ 1.26)	+ 0.96 (+0.10;+1.81)	0.029
TAPSE, mm	17.1 ( $\pm$ 3.3)	17.8 ( $\pm$ 3.4)	+ 1.0 (+0.1; +2.0)	0.035
PASP, mmHg	49.5 (14.9)	42.1 (13.4)	- 7.2 (-3.6; -10.7)	<0.001

TAPSE/sPAP ratio, mm/mmHg	0.39 ( $\pm$ 0.16)	0.46 ( $\pm$ 0.18)	+ 0.06 (+0.01;+0.11)	0.015
------------------------------	--------------------	--------------------	----------------------	-------

TABELLA 3 - DATI AL BASALE VS FOLLOW-UP DI 1 ANNO

Follow-up completo (media: 597 $\pm$ 288 giorni)	
Morte , %	25 (17)
Ospedalizzazione per scompenso %	64 (44)
Endpoint composito (morte + ospedalizzazione), %	69 (48)
Trapianto cardiaco, %	5 (3)
Follow-up a un anno	
Morte, %	14 (9)
Ospedalizzazione per scompenso %	39 (27)
Endpoint composito (morte + ospedalizzazione), %	43 (30)
Trapianto cardiaco, %	5 (3)

TABELLA 4 – OUTCOME CLINICI

	Iipertensione polmonare (n 115)	Non ipertensione polmonare n (29)	P value
Anni	67.6 (10.5)	68.7 (8.8)	0.621
Maschi, %	87 (76)	15 (56)	0.064
Diabete, %	24 (21)	7 (25)	0.809
Iipertesione, %	52 (45)	14 (50)	0.778
BPCO, %	16 (14)	3 (11)	1
IRC, %	59 (51)	15 (54)	0.963
EGFR, ml/min/m2	61.4 (22.6)	57.5 (21.4)	0.402
Pregresso AMI, %	51 (44)	10 (36)	0.538
Cardiopatia ischemica, %	55 (47)	11 (39)	0.449
Furosemide, mg/die	50 (31-100)	50 (25-75)	0.76
Hb, g/dl	12.6 (11.3-13.7)	12.6 (11.4-13.6)	0.775
Euroscore log	8.9 (6.2-13.5)	5.6 (3.1-11.1)	0.084
Euroscore II	5 (2.5-7.3)	4.2 (2.4-6.3)	0.342
STS mortality	4.8 (1.8-8)	4 (2.1-5.2)	0.23

STS morbidity	19.2 (14.9-30.5)	16.7 (12.3-23.4)	0.226
LVEDV, ml	232 (193-295)	219 (167-246)	0.103
LVEF, %	27 (23.2-31.8)	31 (27-38)	0.02
TAPSE/PASP	0.3 (0.3-0.4)	0.5 (0.4-0.6)	<0.001
Successo della procedura, %	106 (92)	25 (89)	0.917

TABELLA 5 – CARATTERISTICHE BASALI IP E NO IP

	Pulmonary hypertension (n 115)	No pulmonary hypertension n (29)	P value
Full follow-up			
Death, %	22 (20)	3 (12)	0.567
Heart failure hospitalization, %	59 (53)	5 (20)	0.005
Composite endpoint (death + hospitalization), %	63 (54)	6 (21)	0.004
1 year follow-up			

Death, %	12 (10)	2 (7)	1
Heart failure hospitalization, %	37 (32)	2 (7)	0.016
Composite endpoint (death + hospitalization), %	40 (34)	3 (11)	0.025

TABELLA 6 – OUTCOME CLINICI IP E NO IP

1 year follow-up	Unadjusted HR (95% CI)	P value	Adjusted HR (95% CI)	P value
Hospitalization for heart failure	4.9 (1.2-20.7)	0.026	8.0 (1.1-58.8)	0.040
Composite EP (Death or Hospitalization)	3.6 (1.1-11.6)	0.032	4.1 (0.98-17.1)	0.052

TABELLA 7 MODELLI MULTIVARIABILI DI RISCHIO PROPORZIONALE DI COX CORRETTI PER LVEF, ETÀ E SUCCESSO PROCEDURALE (CHE AVEVANO VALORI P <0,10 ALL'ANALISI UNIVARIATA).

	Cpc-PH (n 82)	Ipc_ph (n 33)	No PH (29)	P value
Age, years	67.6 (10.5)	64.6 (11.5)	69.1 (8.9)	0.621
Male, %	61 (75)	26 (79)	15 (54)	0.053
Diabetes, %	17 (21)	7 (21)	7 (24)	0.928
Hypertension, %	36 (44)	16 (48)	14 (48)	0.867
COPD, %	12 (15)	4 (12)	3 (10)	0.944
CKD, %	43 (52)	16 (48)	15 (52)	0.928
EGFR, ml/min/m2	61.2 (22.7)	61.4 (22.6)	58 (21)	0.82
Previous AMI, %	39 (48)	12 (36)	10 (34)	0.313
Ischemic cardiomyopathy, %	40 (49)	15 (45)	11 (38)	0.731
Furosemide, mg/die	56.2 (28.1-100)	50 (37.5-75)	40 (25-75)	0.928
Hb, g/dl	12.6 (11.2-13.6)	13.1 (11.7-14)	12.5 (11.4-13.5)	0.508
Euroscore log	8.4 (6.6-16.5)	9.2 (4.8-10.8)	5.6 (3.1-11.1)	0.145
Euroscore II	5.3 (2.5-7.3)	4.8 (2.2-7.4)	4 (2.3-6.2)	0.436
STS mortality	5 (2.1-8.3)	3.2 (1.5-7.1)	4 (2.1-5.2)	0.272
STS morbidity	20.7 (14.9-32.6)	18.3 (14.7- 24.9)	16.7 (12.3-23.4)	0.318
LVEDV, ml	230 (191-286)	245 (205-303)	217 (161-243)	0.118

LVEF, %	26.5 (23-31)	28 (24-31)	32 (27-38)	0.03
TAPSE/PASP	0.3 (0.3-0.4)	0.4 (0.3-0.5)	0.5 (0.4-0.6)	<0.001
Procedural success, %	74 (90)	31 (94)	26 (93)	0.59

TABELLA 8 – CARATTERISTICHE BASALI

	Cpc-PH	Ipc-PH	No PH	P value
N patients=144	(n 82)	n (33)	n (29)	
Full follow-up				
Death, %	15 (19)	7 (22)	3 (11)	0.578
Heart failure hospitalization, %	42 (54)	17 (53)	5 (19)	0.007
Composite endpoint (death + hospitalization), %	45 (55)	18 (54)	6 (21)	0.005
1 year follow-up				
Death, %	7 (8)	5 (15)	2 (7)	0.545

Heart failure hospitalization, %	28 (34)	9 (27)	2 (7)	0.018
Composite endpoint (death + hospitalization), %	30 (37)	10 (30)	3 (10)	0.029

TABELLA 9 – OUTCOME CLINICI

1 year follow-up		Unadjusted HR (95% CI)	P value	Adjusted HR (95% CI)	P value
Hospitalization for heart failure	Cpc-PH	5.6 (1.3-23.7)	0.018	8.2 (1.1-62.6)	0.037
	Ipc-PH	4.3 (0.9-19.8)	0.062	7.6 (0.9-60.7)	0.056
Composite EP (Death or Hospitalization)	Cpc-PH	4.0 (1.2-13.2)	0.020	4.3 (1.02-18.4)	0.046
	Ipc-PH	3.1 (0.9-11.5)	0.079	3.7 (0.8-17.8)	0.092

TABELLA 10 - MODELLI MULTIVARIABILI DI RISCHIO PROPORZIONALE DI COX CORRETTI PER LVEF, ETÀ E SUCCESSO PROCEDURALE (CHE AVEVANO VALORI P <0,10 ALL'ANALISI UNIVARIATA).

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. Franzen, Olaf, Stephan Baldus, Volker Rudolph, Sven Meyer, Malgorzata Knap, Dietmar Koschyk, Hendrik Treede, 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* 31, n. 11 (1 giugno 2010): 1373–81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq050>.
2. Feldman, Ted, Elyse Foster, Donald D. Glower, Saibal Kar, Michael J. Rinaldi, Peter S. Fail, Richard W. Smalling, et al. «Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation». *New England Journal of Medicine* 364, n. 15 (14 aprile 2011): 1395–1406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009355>.
3. Stone, Gregg W., JoAnn Lindenfeld, William T. Abraham, Saibal Kar, D. Scott Lim, Jacob M. Mishell, Brian Whisenant, et al. «Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure». *New England Journal of Medicine* 379, n. 24 (13 dicembre 2018): 2307–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640>.
4. Whitlow, Patrick L., Ted Feldman, Wes R. Pedersen, D. Scott Lim, Robert Kipperman, Richard Smalling, Tanvir Bajwa, et al. «Acute and 12-Month Results With Catheter-Based Mitral Valve Leaflet Repair: The EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study». *Journal of the American College of Cardiology* 59, n. 2 (10 gennaio 2012): 130–39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.067>.
5. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*. 2003; 24: 1231-1243.
6. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006; 368: 1005-1011.
7. MonteagudoRuizJM, GalderisiM, BuonauroA, BadanoL, Aruta P, Swaans MJ, et al. Overview of mitral regurgitation in Europe: results from the European Registry of mitral regurgitation (EuMi-Clip). *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2018; 19: 503-507.
8. HoepferMM, HumbertM, SouzaR, IdreesM, KawutSM, Sliwa- Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016; 4: 306-322.
9. SimonneauG, MontaniD, CelermajerDS, DentonCP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019; 53:
10. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis E, Mitrovic V, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation*. 2013; 128: 502-511.

11. Bermejo J, Yotti R, García-Orta R, Sánchez-Fernández PL, Cas-taño M, Segovia-Cubero J, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, random-ized clinical trial. *European Heart Journal*. 2018; 39: 1255-1264.
12. GalièN, HumbertM, VachieryJL, GibbsS, LangI, TorbickiA, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European So- ciety of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Con- genital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2016; 37: 67-119.
13. YangH, DavidsonWRJr, ChambersCE, PaeWE, SunB, Camp- bell DB, et al. Preoperative pulmonary hypertension is associ- ated with postoperative left ventricular dysfunction in chronic or- ganic mitral regurgitation: an echocardiographic and hemodynamic study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2006; 19: 1051-1055.
14. Le Tourneau T, Richardson M, Juthier F, Modine T, Fayad G, Polge A, et al. Echocardiography predictors and prognostic value of pulmonary artery systolic pressure in chronic organic mitral re- gurgitation. *Heart*. 2010; 96: 1311-1317.
15. YangH, DavidsonWRJr, ChambersCE, PaeWE, SunB, Camp- bell DB, et al. Preoperative pulmonary hypertension is associ- ated with postoperative left ventricular dysfunction in chronic or- ganic mitral regurgitation: an echocardiographic and hemodynamic study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2006; 19: 1051-1055.
16. GhoreishiM, EvansCF, DeFilippiCR, HobbsG, YoungCA, Grif- fith BP, et al. Pulmonary hypertension adversely affects short- and long-term survival after mitral valve operation for mitral regurgi- tation: implications for timing of surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011; 142: 1439-1452.
17. BaumgartnerH, FalkV, BaxJJ, DeBonisM, HammC, HolmPJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017; 38: 2739-2791.
18. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, et al. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 66: 2844-2854.
19. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2018; 379: 2307- 2318.
20. KottenbergE, DumontM, FreyUH, HeineT, PlichtB, KahlertP, et al. The minimally invasive MitraClip<sup>TM</sup> procedure for mitral regurgitation under general anaesthesia: immediate effects on the pulmonary circulation and right ventricular function. *Anaesthe- sia*. 2014; 69: 860-867.
21. Crimi G, Gritti V, Ghio S, Crescio V, Magrini G, Scelsi L, et al. Mi- traClip procedure as 'bridge to list', the ultimate therapeutic option for end-stage heart failure patients not eligible for heart transplan- tation due to severe pulmonary hypertension. *Pulmonary Circu- lation*. 2018; 8: 2045894018791871.

22. Garatti A, Castelveccchio S, Bandera F, Medda M, Menicanti L. Mi- traClip procedure as a bridge therapy in a patient with heart failure listed for heart transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015; 99: 1796-1799.
23. Matsumoto T, Nakamura M, Yeow WL, Hussaini A, Ram V, Makar M, et al. Impact of pulmonary hypertension on outcomes in patients with functional mitral regurgitation undergoing percutaneous edge-to-edge repair. *The American Journal of Cardiology*. 2014; 114: 1735-1739.
24. Al-Bawardy R, Vemulapalli S, Thourani VH, Mack M, Dai D, Stebbins A, et al. Association of pulmonary hypertension with clinical outcomes of transcatheter mitral valve repair. *JAMA Cardiology*. 2020; 5: 47-56.
25. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Jung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2018; 379: 2297-2306.
26. Ben-Yehuda O, Shahim B, Chen S, Liu M, Redfors B, Hahn RT, et al. Pulmonary hypertension in transcatheter mitral valve repair for secondary mitral regurgitation: the COAPT trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76: 2595-2606.
27. Adamo M, Fiorelli F, Melica B, D'Ortona R, Lupi L, Giannini C, Silva G, Fiorina C, Branca L, Chiari E, Chizzola G, Spontoni P, Espada Guerreiro C, Curello S, Petronio AS, Metra M. COAPT-Like Profile Predicts Long-Term Outcomes in Patients With Secondary Mitral Regurgitation Undergoing MitraClip Implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Jan 11;14(1):15-25. doi: 10.1016/j.jcin.2020.09.050. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33309313.
28. Mandurino-Mirizzi A, Crimi G, Raineri C, Magrini G, Gazzoli F, Frassica R, Gritti V, Montalto C, Scelsi L, Turco A, Ameri P, Ghio S, Ferrario M, Oltrona-Visconti L. Haemodynamic impact of MitraClip in patients with functional mitral regurgitation and pulmonary hypertension. *Eur J Clin Invest*. 2021 Dec;51(12):e13676. doi: 10.1111/eci.13676. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34487548. <https://doi.org/10.1111/eci.13676>
29. Vahanian, Alec, Friedhelm Beyersdorf, Fabien Praz, Milan Milojevic, Stephan Baldus, Johann Bauersachs, Davide Capodanno, et al. «2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)». *European Heart Journal* 43, n. 7 (14 febbraio 2022): 561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>.
30. Yadgir, Simon, Catherine Owens Johnson, Victor Aboyans, Oladimeji M. Adebayo, Rufus Adesoji Adedoyin, Mohsen Afarideh, Fares Alahdab, et al. «Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990–2017». *Circulation* 141, n. 21 (26 maggio 2020): 1670–80. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043391>.
31. «Community prevalence, mechanisms and outcome of mitral or tricuspid regurgitation | Heart». Consultato 3 giugno 2022. <https://heart.bmj.com/content/107/12/1003.long>.
32. McCarthy, Karen P., Liam Ring, e Bushra S. Rana. «Anatomy of the Mitral Valve: Understanding the Mitral Valve Complex in Mitral Regurgitation». *European Journal of Echocardiography: The Journal of the Working Group on Echocardiography of the European*

Society of Cardiology 11, n. 10 (dicembre 2010): i3-9.  
<https://doi.org/10.1093/ejehocard/jeq153>.

33. Schrage, Benedikt, Daniel Kalbacher, Michael Schwarzl, Nicole Rubsam, Christoph Waldeyer, Peter Moritz Becher, Eike Tigges, et al. «Distinct Hemodynamic Changes After Interventional Mitral Valve Edge-to-Edge Repair in Different Phenotypes of Heart Failure: An Integrated Hemodynamic Analysis». *Journal of the American Heart Association* 7, n. 6 (s.d.): e007963. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007963>.

34. Barth, Sebastian, Martina B. Hautmann, Sebastian Kerber, Frank Gietzen, Michael Zacher, Philipp Halbfass, Patrick Muller, et al. «Hemodynamic Improvement at Three Months after MitraClipnonostan® Treatment in End-Stage Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation». *The Journal of Heart Valve Disease* 25, n. 4 (luglio 2016): 475–82.

35. Siddarth Jogani, Md1, M. D. Caroline M. Van de Heyning, M. D. Bernard P. Paelinck, Md<sup>2</sup> Dina De Bock, Md3 Pieter Mertens, M. D. Hein Heidbuchel, e M. D. Marc J. Claeys. «Afterload Mismatch After MitraClip Implantation: Intraoperative Assessment and Prognostic Implications». *Journal of Invasive Cardiology* 32, n. 3 (4 febbraio 2020). <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/jic/articles/afterload-mismatch-after-mitraclip-implantation-intraoperative-assessment-and-prognostic-implications>.

36. D.L.Kasper, A.Fauci, S.L.Hauser, D.L.Longo, J.L. Jameson, J. Loscalzo, Harrison – Principi di *Medicina Interna*, 19<sup>a</sup> ed. Casa Editrice Ambrosiana, 2017, vol.2 cap. 284 pag. 2065- 69.

37. El Sabbagh, Abdallah, Yogesh N. V. Reddy, e Rick A. Nishimura. «Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions». *JACC: Cardiovascular Imaging* 11, n. 4 (1 aprile 2018): 628–43. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.01.009>.

38. Lancellotti, Patrizio, Luis Moura, Luc A. Pierard, Eustachio Agricola, Bogdan A. Popescu, Christophe Tribouilloy, Andreas Hagendorff, et al. «European Association of Echocardiography Recommendations for the Assessment of Valvular Regurgitation. Part 2: Mitral and Tricuspid Regurgitation (Native Valve Disease)». *European Journal of Echocardiography: The Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 11, n. 4 (maggio 2010): 307–32. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jeq031>.

39. Stone, Gregg W., Alec S. Vahanian, David H. Adams, William T. Abraham, Jeffrey S. Borer, Jeroen J. Bax, Joachim Schofer, et al. «Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: part 1: clinical trial design principles: A consensus document from the mitral valve academic research consortium». *European Heart Journal* 36, n. 29 (1 agosto 2015): 1851–77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv281>.

40. Van Mieghem, Nicolas M., Nicolo Piazza, Robert H. Anderson, Apostolos Tzikas, Koen Nieman, Lotte E. De Laet, Jackie S. McGhie, et al. «Anatomy of the Mitral Valvular Complex and Its Implications for Transcatheter Interventions for Mitral Regurgitation». *Journal of the American College of Cardiology* 56, n. 8 (17 agosto 2010): 617–26. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.030>.

41. Chikwe, Joanna, e David H. Adams. «State of the Art: Degenerative Mitral Valve Disease». *Heart, Lung & Circulation* 18, n. 5 (ottobre 2009): 319–29. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2009.02.005>.
42. Asgar, Anita W., Michael J. Mack, e Gregg W. Stone. «Secondary Mitral Regurgitation in Heart Failure: Pathophysiology, Prognosis, and Therapeutic Considerations». *Journal of the American College of Cardiology* 65, n. 12 (31 marzo 2015): 1231–48. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.009>.
43. Vahanian, Alec, Friedhelm Beyersdorf, Fabien Praz, Milan Milojevic, Stephan Baldus, Johann Bauersachs, Davide Capodanno, et al. «2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)». *European Heart Journal* 43, n. 7 (14 febbraio 2022): 561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>.
44. Otto, Catherine M., Rick A. Nishimura, Robert O. Bonow, Blase A. Carabello, John P. Erwin, Federico Gentile, Hani Jneid, et al. «2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease». *Journal of the American College of Cardiology* 77, n. 4 (febbraio 2021): e25–197. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.018>.
45. Belluschi, Igor, Nicola Buzzatti, Alessandro Castiglioni, Ottavio Alfieri, e Michele De Bonis. «The Alfieri's Edge-to-Edge Technique for Mitral Valve Repair: From a Historical Milestone of Cardiac Surgery to the Origin of the Transcatheter Era». *Mini-Invasive Surgery 4* (1 settembre 2020): 58. <https://doi.org/10.20517/2574-1225.2020.48>.
46. Khan, Faisal, Mirjam Winkel, Geraldine Ong, Nicolas Brugger, Thomas Pilgrim, Stephan Windecker, Fabien Praz, e Neil Fam. «Percutaneous Mitral Edge-to-Edge Repair: State of the Art and a Glimpse to the Future». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 6 (2019): 122. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00122>.
47. Obadia, Jean-François, David Messika-Zeitoun, Guillaume Leurent, Bernard Jung, Guillaume Bonnet, Nicolas Piriou, Thierry Lefèvre, et al. «Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation». *New England Journal of Medicine* 379, n. 24 (13 dicembre 2018): 2297–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805374>.
48. Grayburn, Paul A., Anna Sannino, e Milton Packer. «Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials». *JACC: Cardiovascular Imaging* 12, n. 2 (1 febbraio 2019): 353–62. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.006>.
49. Luc, Jessica G. Y., Jonathan C. Hong, Anson W. Cheung, Richard C. Cook, Peter L. Skarsgard, Jian Ye, e Tom C. Nguyen. «The MITRA-FR Trial Vs the COAPT Trial: More Complementary Than Contradictory?» *The Annals of Thoracic Surgery* 108, n. 4 (1 ottobre 2019): 965–68. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.04.083>.
50. Arora, Garima, Nirav Patel, e Pankaj Arora. «Futile MITRA-FR and a Positive COAPT Trial: Where Does the Evidence Leave the Clinicians?» *IJC Heart & Vasculature* 22 (1 marzo 2019): 18–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2018.11.003>.
51. Lim, D. Scott, Saibal Kar, Konstantinos Spargias, Robert M. Kipperman, William W. O'Neill, Martin K. C. Ng, Neil P. Fam, et al. «Transcatheter Valve Repair for Patients With Mitral

Regurgitation: 30-Day Results of the CLASP Study». *JACC. Cardiovascular Interventions* 12, n. 14 (22 luglio 2019): 1369–78. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.04.034>.

52. Alegria-Barrero, Eduardo, Pak Hei Chan, Manuel Paulo, Alison Duncan, Susana Price, Neil Moat, Carlo Di Mario, Antoni Serra, Eulogio García, e Olaf Franzen. «Edge-to-Edge Percutaneous Repair of Severe Mitral Regurgitation--State-of-the-Art for Mitraclip® Implantation». *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society* 76, n. 4 (2012): 801–8. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-11-1462>.

53. Sherif, M. A., L. Paranskaya, S. Yuecel, S. Kische, O. Thiele, G. D'Ancona, A. Neuhausen-Abramkina, J. Ortak, H. Ince, e A. Öner. «MitraClip Step by Step; How to Simplify the Procedure». *Netherlands Heart Journal* 25, n. 2 (1 febbraio 2017): 125–30. <https://doi.org/10.1007/s12471-016-0930-7>.

54. Yousef, Sarah, George J. Arnaoutakis, Hemal Gada, Anson Jay Conrad Smith, Saurabh Sanon, e Ibrahim Sultan. «Transcatheter Mitral Valve Therapies: State of the Art». *Journal of Cardiac Surgery* 37, n. 1 (2022): 225–33. <https://doi.org/10.1111/jocs.15995>.

55. Marc Humbert and others, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG)., *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 38, 7 October 2022, Pages 3618–3731, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>

56. Mandurino-Mirizzi A, Tua L, Arzuffi L, Demarchi A, Somaschini A, Tournas G, Crimi G, Androulakis E, Briasoulis A, Cornara S. Transcatheter mitral valve repair with MitraClip in patients with pulmonary hypertension: hemodynamic and prognostic perspectives. *Rev Cardiovasc Med.* 2021 Mar 30;22(1):33-38. doi: 10.31083/j.rcm.2021.01.214. PMID: 33792246. <https://www.imrpress.com/journal/RCM/22/1/10.31083/j.rcm.2021.01.214>

57. NaeijeR, GergesM, VachieryJL, CaravitaS, GergesC, LangIM. Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure. *Circulation: Heart Failure.* 2017; 10: e004082.

