



ČESKÁ ASOCIACE INTERVENČNÍ KARDIOLOGIE

---

## Odborné stanovisko České asociace intervenční kardiologie

1.12.2020

# KATETRIZAČNÍ VÝKONY V LÉČBĚ MITRÁLNÍ REGURGITACE V ČESKÉ REPUBLICĚ

**Viktor Kočka<sup>1</sup>, Ivo Bernát<sup>2</sup>, Marian Branny<sup>3</sup>, Pavel Červinka<sup>4</sup>, David Horák<sup>2</sup>, Petr Kala<sup>5</sup>, Petr Kmoníček<sup>6</sup>, Tomáš Kovárník<sup>7</sup>, Ladislav Peší<sup>8</sup>, Josef Štásek<sup>9</sup>, Ivo Varvařovský<sup>10</sup>, Michael Želízko<sup>11</sup>, Martin Mates<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> Kardiologická klinika, FN Královské Vinohrady a 3. lékařská fakulta UK

<sup>2</sup> Kardiologické oddělení, FN Plzeň

<sup>3</sup> Kardiovaskulární oddělení, FN Ostrava

<sup>4</sup> Kardiologická klinika, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem

<sup>5</sup> Interní kardiologická klinika, FN Brno Bohunice

<sup>6</sup> Komplexní kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>7</sup> II.interní klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. Lékařská fakulta UK

<sup>8</sup> Kardiologické oddělení, Nemocnice České Budějovice

<sup>9</sup> I.interní kardioangiologická klinika, FN Hradec Králové

<sup>10</sup> Kardiologické centrum Agel Pardubice

<sup>11</sup> Klinika kardiologie, IKEM Praha

Korespondenční adresa: Doc. MUDr. Viktor Kočka, PhD, FESC, Kardiologická klinika, FN Královské Vinohrady a 3. Lékařská fakulta UK, Šrobárova 52, Praha 10, 100 34. Email: viktor.kocka@fnkv.cz

-----

Toto odborné stanovisko reprezentuje názor České asociace intervenční kardiologie a bylo vytvořené v souladu s vědeckými a lékařskými poznatky dostupnými v době přípravy publikace. Cílem tohoto dokumentu je pomáhat lékařům při volbě nejlepšího diagnostického a léčebného postupu pro každého pacienta s daným onemocněním, přičemž je posuzován jak vliv na klinické výsledky, tak poměr přínosu a rizika daného postupu. Definitivní rozhodnutí týkající se konkrétního pacienta však musí učinit ošetřující lékař po konzultaci s pacientem a tento dokument v žádném případě nenahrazuje individuální odpovědnost každého lékaře. Obsah tohoto dokumentu byl publikován pouze pro nekomerční a edukační účely.

## Úvod

Chlopenní vady v dospělosti jsou významným zdravotním problémem, jejich etiologie je často degenerativní a vzhledem k epidemiologickým trendům k prodloužení doby života lze očekávat, že jejich význam pro pacienty i zdravotní systémy se bude dále zvyšovat.<sup>1,2</sup>

Mitrální regurgitace je druhou nejčastější chlopenní vadou v dospělosti, vyskytla se ve švédském registru hodnotící populaci 10 milionů obyvatel (tedy počtem identickou s ČR) v letech 2003 až 2010 u celkem 18 595 pacientů.<sup>1</sup> Při prospektivním vyšetření osob starších 65 let bez známé chlopenní vady byla mitrální regurgitace dokonce nejčastější zjištěnou chlopenní vadou, skutečná incidence je tedy ještě vyšší.<sup>3</sup> Celých 49% pacientů se symptomatickou významnou MR nepodstoupí dle EuroHeart Survey operační výkon, hlavními faktory jsou špatná systolická funkce levé komory, neischemická etiologie vady, vyšší věk a přítomnost komorbidit.<sup>4</sup>

## Indikace specifických výkonů

### **1. Implantace mitrální svorky pro významnou primární mitrální regurgitaci.**

Indikace k výkonu se řídí Doporučením ESC z roku 2017<sup>5</sup>, kde u většiny pacientů jasně dominují výkony kardiochirurgické se snahou o plastiku spíše než náhradu mitrální chlopně. U těchto pacientů je první volbou kardiochirurgická operace. Mitrální svorka může být zvážena (třída IIb) u symptomatických pacientů, kteří mají vysoké operační riziko nebo jsou zcela inoperabilní. Stejně jako u TAVI bychom měli zvážit funkční stav a prognózu těchto pacientů ve snaze o zabránění „marným“ výkonům.

Ideální morfologická kritéria definovala studie Everest II<sup>6</sup>, pro tuto skupinu (74% primární, organická mitrální regurgitace) jsou nejvíce relevantní tato:

- a. Plocha mitrálního ústí alespoň 4cm<sup>2</sup>
- b. Prolaps s šířkou pod 15mm a s mezerou pod 10mm
- c. Hloubka koaptace do 11mm a délka koaptace alespoň 2mm
- d. Absence kalcifikací v místě uchycení klipu nebo významné kalcifikace prstence, absence rozštěpu cípu

Klinické výsledky po implantaci mitrální svorky MitraClip u těchto pacientů jsou dobré, dle studie Everest II lze očekávat méně efektivní redukci mitrální regurgitace než po chirurgickém výkonu a tedy více reoperací, ale lepší bezpečnost a podobné klinické výsledky.<sup>7,8</sup> Pětileté sledování ukázalo, že u pacientů s úspěšně implantovaným MitraClipem efekt na redukci mitrální regurgitace je dlouhodobý a vede k dlouhodobému zlepšení symptomů.<sup>9</sup> MitraClip je možno použít i u pacientů, kteří nesplňují původní Everest II kritéria, s technickou úspěšností nad 95% a srovnatelnými klinickými výsledky.<sup>10</sup> Technický pokrok spočívající v drobných úpravách systému dále zlepšil schopnost zachytit oba cípy mitrální chlopně. MitraClip je z ekonomického hlediska cost-efektivní.<sup>11</sup> V současné době je klinicky dostupný také systém Pascal a probíhá studie CLASP IID/IIF, která tento systém srovnává se systémem MitraClip, předpokládaný nábor pacientů je do prosince 2023.

### **2. Implantace mitrální svorky pro významnou funkční mitrální regurgitaci způsobenou dilatací a remodelací levé komory nebo levé síně.**

Sekundární mitrální regurgitace má jiná kritéria pro definici významné vady – efektivní regurgitační ústí s plochou nad 20mm<sup>2</sup> a regurgitační objem nad 30ml.<sup>5</sup> Kardiochirurgické výkony pro samostatnou sekundární mitrální regurgitaci jsou zatíženy vyšším rizikem, mají vysoké riziko rekurence mitrální regurgitace a není prokázáno zlepšení přežívání.<sup>5</sup> Na rozdíl od randomizované studie Everest, velké prospektivní registry pacientů ošetřených svorkou MitraClip zařadily většinu (přes 70%) pacientů se sekundární, funkční mitrální regurgitací.<sup>12-14</sup> Úspěšnost implantace Mitraclipu se postupně zvyšuje přes 95% a výkon je velmi bezpečný.<sup>14</sup> V roce 2018 byly publikovány 2 randomizované studie MITRA-FR<sup>15</sup> a COAPT<sup>16</sup> srovnávající léčbu MitraClipem s konservativním postupem u pacientů se sekundární mitrální regurgitací a srdečním selháním. Výsledky byly odlišné – MITRA-FR neprokázala žádný prospěch intervenční léčby, naopak COAPT prokázala výrazné snížení celkové mortality a rehospitalizací pro srdeční

selhání za 2 roky od randomizace. Existují domněnky o vlivu proporcionality mitrální regurgitace (poměr regurgitačního ústí a objemu levé komory) na klinický efekt léčby MitraClipem. Doporučení ESC z roku 2017 ve třídě IIb uvádí, že korekce sekundární mitrální regurgitace systémem MitraClip může být zvážena u pacientů symptomatických i přes maximální možnou léčbu, kde riziko kardiokirurgické operace není malé; u pacientů s EF LK nad 30% versus konservativní postup a u pacientů s EF LK pod 30% versus srdeční transplantace či podpora oběhu. Americká FDA v březnu 2019 schválila indikaci léčby MitraClipem pro pacienty splňující indikační kritéria studie COAPT – i) symptomatický pacient i přes maximální dávky medikamentózní terapie, resynchronizační terapii a/nebo revaskularizaci myokardu; ii) významná sekundární mitrální regurgitace; iii) levá komora s ejekční frakcí mezi 20-50% a velikostí na konci diastoly maximálně 70mm a iv) absence závažné plicní hypertenze (systolický tlak nad 70mmHg či dysfunkce pravé komory. Pacienti, kteří nespĺňují tato kritéria, mají podobný symptomatický benefit, ale není prokázán vliv léčby MitraClipem na jejich prognózu.<sup>17</sup>

### **3. Implantace TAVI protězy do mitrální bioprotězy, mitrálního prstence či do masivních mitrálních kalcifikací.**

Dle práce z roku 2018 je operační mortalita opakované chirurgie na mitrální chlopni mezi 5-10%.<sup>18</sup> Bioprotéza, mitrální chirurgický prstenec či cirkulární masivní mitrální kalcifikace slouží k ukotvení balonkem expandované katetrizační protězy, nejčastěji Edwards Sapien XT a S3. Přístupová cesta je buď transapikální nebo v posledních letech stále častěji transeptální. Implantace TAVI protězy do degenerované bioprotězy či prstence má dobré procedurální výsledky s mortalitou 6.5% do 30 dní. Implantace protězy do degenerované bioprotězy, která má cirkulární tvar a častou dobrou viditelnost pod RTG, je snazší a má vyšší procedurální úspěšnost (96%) než implantace do prstence (83%), nižší výskyt paravalvulární regurgitace a také nižší mortalitu za 12 měsíců.<sup>19</sup> Implantace TAVI protězy do nativního mitrálního anulu s masivními kalcifikacemi je technicky nejtěžší a nedávno publikovaný mezinárodní registr má vysokou mortalitu za 30 dní a za 1 rok (25% a 54%).<sup>20</sup>

### **4. Mitrální perkutánní náhrady do nativní mitrální chlopně a další nové metody.**

Existuje alespoň 7 systémů perkutánní náhrady mitrální chlopně, které jsou již v různých fázích klinického výzkumu, systém Tendyne již obdržel CE značku, ale žádný není zatím dostupný pro rutinní klinickou praxi. V této oblasti lze očekávat postupné zavádění nových technologií. Současný stav možností katetrizačních intervencí na mitrální chlopni shrnuje přehledný článek Walther et al..<sup>21</sup> Současně se rozvíjejí i perkutánní intervence na trikuspidální chlopni, systém TriClip je již komerčně dostupný a je tedy možné zvážít implantaci svorky i do trikuspidální pozice.

### **Závěr:**

**Jedinou klinicky dobře zavedenou katetrizační léčbou mitrální regurgitace nativní chlopně je implantace mitrální svorky MitraClip. Tato metoda je dobrou možností pro pacienty s primární mitrální regurgitací a vysokým chirurgickým rizikem. Většina pacientů léčených MitraClipem má sekundární mitrální regurgitaci a u optimálně indikovaných pacientů je prokázán efekt této katetrizační intervence na prognózu pacientů. Pro mnohé pacienty se jedná ve skutečnosti o jedinou možnost zlepšení jejich limitujících symptomů.**

**Katetrizační implantace chlopně do degenerované mitrální bioprotězy či prstence (valve-in-valve, valve-in-ring) představuje efektivní alternativu ke konvenční kardiokirurgické reoperaci.**

**Klinická potřeba vývoje nových katetrizačních, tedy málo invazivních a bezpečných intervencí na mitrální chlopni je velká, ve srovnání s TAVI a aortální stenosou se jedná o spíše mladší pacienty a cílem často bude významné zlepšení symptomů a tedy kvality života. Anatomie mitrální chlopně je komplexní, katetrizační výkony na této chlopni vyžadují těsnou spolupráci všech členů HeartTeamu a centralizace péče do specializovaných center je v zájmu pacientů i plátců zdravotní péče.**

## **Reference:**

1. Andell P, Li X, Martinsson A, Andersson C, Stagmo M, Zoller B, Sundquist K, Smith JG. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. *Heart*. 2017;103(21):1696-703.
2. lung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol*. 2014;30(9):962-70.
3. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, Frangou E, Farmer AJ, Mant D, Wilson J, Myerson SG, Prendergast BD. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016;37(47):3515-22.
4. Mirabel M, lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Vanoverschelde JL, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J*. 2007;28(11):1358-65.
5. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, lung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Group ESCSD. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
6. Mauri L, Garg P, Massaro JM, Foster E, Glower D, Mehoudar P, Powell F, Komtebedde J, McDermott E, Feldman T. The EVEREST II Trial: design and rationale for a randomized study of the evale mitraclip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation. *Am Heart J*. 2010;160(1):23-9.
7. Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, Whitlow PL, Rinaldi MJ, Grayburn P, Mack MJ, Mauri L, McCarthy PM, Feldman T. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):172-81.
8. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow PL, Gray W, Low R, Herrmann HC, Lim S, Foster E, Glower D, Investigators E. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):686-94.
9. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimansohn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack MJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Glower DD, Mauri L, Investigators EI. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(25):2844-54.
10. Attizzani GF, Ohno Y, Capodanno D, Cannata S, Dipasqua F, Imme S, Mangiafico S, Barbanti M, Ministeri M, Caggegi A, Pistritto AM, Giaquinta S, Farruggio S, Chiaranda M, Ronsivalle G, Schnell A, Scandura S, Tamburino C, Capranzano P, Grasso C. Extended use of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair beyond EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) criteria: 30-day and 12-month clinical and echocardiographic outcomes from the GRASP (Getting Reduction of Mitral Insufficiency by Percutaneous Clip Implantation) registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(1 Pt A):74-82.
11. Mealing S, Feldman T, Eaton J, Singh M, Scott DA. EVEREST II high risk study based UK cost-effectiveness analysis of MitraClip(R) in patients with severe mitral regurgitation ineligible for conventional repair/replacement surgery. *J Med Econ*. 2013;16(11):1317-26.
12. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schafer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sievert H, Richardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1052-61.
13. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben RS, Ouarrak T, Butter C, Zuern CS, Bekerredjian R, Sievert H, Nickenig G, Eggebrecht H, Senges J, Schillinger W. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J*. 2016;37(8):703-12.
14. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Luscher TF, Moat N, Price S, Dall'Ara G, Winter R, Corti R, Grasso C, Snow TM, Jeger R, Blankenberg S, Settergren M, Tiroch K, Balzer J, Petronio AS, Buttner HJ, Etti F, Sievert H, Fiorino MG, Claeys M, Ussia GP, Baumgartner H, Scandura S, Alamgir F, Keshavarzi F, Colombo A, Maisano F, Ebelt H, Aruta P, Lubos E, Plicht B, Schueler R, Pighi M, Di Mario C, Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry Investigators of the ERPotESoC. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):875-84.

15. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, Lefevre T, Piot C, Rouleau F, Carrie D, Nejjari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N, Investigators M-F. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2297-306.
16. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ, Investigators C. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2307-18.
17. Orban M, Karam N, Lubos E, Kalbacher D, Braun D, Deseive S, Neuss M, Butter C, Praz F, Kassar M, Petrescu A, Pfister R, Iliadis C, Unterhuber M, Lurz P, Thiele H, Baldus S, Stephan von Bardeleben R, Blankenberg S, Massberg S, Windecker S, Hausleiter J, Euro SMRI. Impact of Proportionality of Secondary Mitral Regurgitation on Outcome After Transcatheter Mitral Valve Repair. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020.
18. Ejiofor JI, Hirji SA, Ramirez-Del Val F, Norman AV, McGurk S, Aranki SF, Shekar PS, Kaneko T. Outcomes of repeat mitral valve replacement in patients with prior mitral surgery: A benchmark for transcatheter approaches. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018.
19. Yoon SH, Whisenant BK, Bleiziffer S, Delgado V, Schofer N, Eschenbach L, Fujita B, Sharma R, Ancona M, Yzeiraj E, Cannata S, Barker C, Davies JE, Frangieh AH, Deuschl F, Podlesnikar T, Asami M, Dhoble A, Chyou A, Masson JB, Wijeyesundera HC, Blackman DJ, Rampat R, Taramasso M, Gutierrez-Ibanes E, Chakravarty T, Attizzani GF, Kaneko T, Wong SC, Sievert H, Nietlispach F, Hildick-Smith D, Nombela-Franco L, Conradi L, Hengstenberg C, Reardon MJ, Kasel AM, Redwood S, Colombo A, Kar S, Maisano F, Windecker S, Pilgrim T, Ensminger SM, Prendergast BD, Schofer J, Schaefer U, Bax JJ, Latib A, Makkar RR. Transcatheter Mitral Valve Replacement for Degenerated Bioprosthetic Valves and Failed Annuloplasty Rings. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(9):1121-31.
20. Guerrero M, Urena M, Himbert D, Wang DD, Eleid M, Kodali S, George I, Chakravarty T, Mathur M, Holzhey D, Pershad A, Fang HK, O'Hair D, Jones N, Mahadevan VS, Dumonteil N, Rodes-Cabau J, Piazza N, Ferrari E, Ciaburri D, Nejjari M, DeLago A, Sorajja P, Zahr F, Rajagopal V, Whisenant B, Shah PB, Sinning JM, Witkowski A, Eltchaninoff H, Dvir D, Martin B, Attizzani GF, Gaia D, Nunes NSV, Fassa AA, Kerendi F, Pavlides G, Iyer V, Kaddissi G, Witzke C, Wudel J, Mishkel G, Raybuck B, Wang C, Waksman R, Palacios I, Cribier A, Webb J, Bapat V, Reisman M, Makkar R, Leon M, Rihal C, Vahanian A, O'Neill W, Feldman T. 1-Year Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Replacement in Patients With Severe Mitral Annular Calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(17):1841-53.
21. Walther C, Fichtlscherer S, Holubec T, Vasa-Nicotera M, Arsalan M, Walther T. New developments in transcatheter therapy of mitral valve disease. *J Thorac Dis.* 2020;12(4):1728-39.