

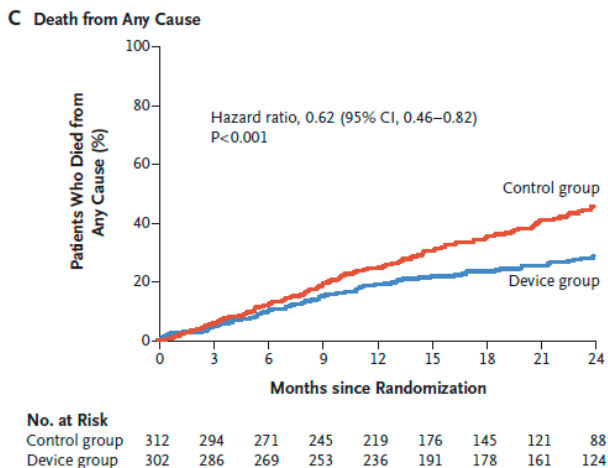
PASIENTSELEKSJON OG UTREDNING AV PASIENTER TIL BEHANDLING MED MITRACLIP

Basert på innlegg under NCS' høstmøte 2019

*Jan Otto Beitnes, Seksjon for hjerteultral lyd, Kardiologisk avdeling,
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.*

Mitralinsuffisiens er den hyppigst forekommende klaffefeilen i vestlige land og prevalensen dobles for hver dekada man eldes etter 45-års alder (1). I følge Euro Heart Survey blir opp mot halvparten av pasienter med behandlingstrengende klaffelekkasjer ikke operert, antakelig hovedsakelig på grunn av kirurgisk risiko ved økt alder, komorbiditet og skrøpeligheit (2). Omtrent $\frac{1}{4}$ av lekkasjene er primære, de øvrige $\frac{3}{4}$ er funksjonelle eller har blandet etiologi. Både moderate og store lekkasjer er forbundet med betydelig overdødelighet, enten lekkasjen er primær eller sekundær (3, 4). Ved funksjonell mitralinsuffisiens har det lenge vært dårlig besvart om prognosetapet ved økt klaffelekkasje primært markerer alvorlighetsgraden av underliggende sykdom eller om mitralinsuffisiens er en modifiserbar risikofaktor. Prospektive randomiserte studier har ikke dokumentert prognostisk gevinst av klaffekirurgi ved funksjonell mitralinsuffisiens. Den prospektive, randomiserte EVEREST II-studien (5), som sammenlignet effekten av mitralkirurgi og MitraClip, adresserte ikke problemstillingen da majoriteten av pasientene hadde mitralprolaps og studien var designet uten arm med medisinsk hjertesviktbehandling. Situasjonen reflekteres i siste klafferetningslinjene anno 2017 fra både American Heart Association (6) og European Society of Cardiology (ESC)/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (7), som anbefaler kirurgisk behandling ved stor, primær mitralinsuffisiens, mens man anbefaler revaskularisering, optimal medisinsk (hjertesvikt-) behandling og ev. kardial resynkroniseringsterapi (CRT) før man vurderer kirurgisk/intervensjonell behandling av funksjonell klaffelekkasje (IIb, evidens-

nivå C). Dette bildet har endret seg med 2 randomiserte, kontrollerte studier publisert i 2018: MITRA-FR (8) og COAPT (9). Begge studiene inkluderte pasienter med redusert systolisk venstre ventrikkelfunksjon, stor funksjonell mitrallekkasje og hjertesviktssymptomer i NYHA-klasse III-IV randomisert 1:1 til optimal medisinsk behandling (OMT) eller OMT + MitraClip. MITRA-FR med 304 pasienter og 12 måneders oppfølgingstid ble presentert på ESC-kongressen i 2018 og viste et helt nøytralt resultat med oddsratio (OR) 1,16 ($p = 0,53$) for det kombinerte primærendepunktet død og hospitalisering for hjertesvikt. COAPT-studien, med 614 pasienter og 2 års oppfølgingstid, ble presentert på TCT-kongressen samme år. Denne studien viste hasardratio (HR) 0,53 ($p < 0,001$) i MitraClip-gruppen for det primære effektendepunktet hjertesviktinnleggelse («number needed to treat», NNT = 3). For det sekundære endepunktet mortalitet fant man HR 0,62 ($p < 0,001$) og annualisert NNT = 6 (figur 1). Dette vil sannsynligvis lede til en IIa, evidensnivå B-indikasjon for pasientgruppen som tilsvarer inklusjonskriteriene i COAPT. Vi har i år fått 2-årsdata fra MITRA-FR og 3-årsdata fra COAPT som bekrefter trendene fra de primære publikasjonene. Diskrepansen mellom resultatene i MITRA-FR og COAPT har naturlig nok blitt gjenstand for analyse og diskusjon. Det er mulig at operatørene i COAPT hadde mer erfaring, satte noen flere clips og hadde flere «teknisk vellykkede prosedyrer», men hovedforskjellen ligger nok etter min vurdering i hvilke pasienter som ble inkludert. I USA ble MitraClip etter EVEREST II-studien i 2011 godkjent av FDA kun til behandling av primær mitralinsuffisiens. Behandling av funksjonell mitralinsuffisiens var kun tillatt



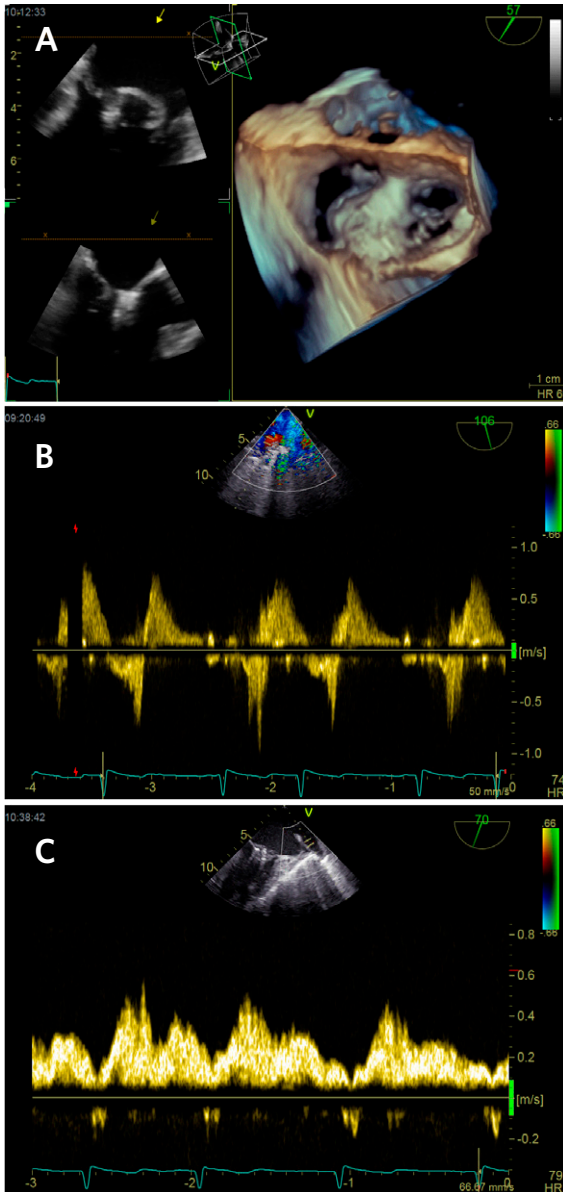
Figur 1. Kaplan-Meier kurve fra COAPT (stone et al. NEJM 2018).

innenfor studieprotokoll (COAPT). I Europa har over 70 % av MitraClip-prosedyrene blitt utført mot funksjonell MI, men tross over 100 000 behandlede pasienter har det vært svært krevende å inkludere pasienter til studier av type MITRA-FR. RESHAPE-studien (NCT01772108) ble stoppet på grunn av treg inklusjon, dvs. 42 pasienter multiserter i løpet av 2013-2015. RESHAPE-HF2 (NCT02444338) er oppfølgeren, påbegynt i 2015, og inklusjonen av 420 pasienter antas fullført i 2021. Det er skjellig

grunn til å mistenke en viss vegring i Europa mot å inkludere «velegnede MitraClip-pasienter» til en studie med randomisering til fortsatt medisinsk behandling, mens COAPT i USA har vært billetten til behandling for de mest velegnede pasientene. Hos hjertesviktpasientene har spørsmålet mht. MitraClip hele tiden vært: Hvor stor klinisk rolle spiller klaffelekskasjen sett i forhold til ventrikkelfunksjonen. Når studiene sammenlignes, ser man at pasientene i COAPT hadde mindre ventrikler og større klaffelekskasjer enn pasientene i MITRA-FR (indeksert venstre ventrikkels endesystoliske volum 101 ml/m² vs 135 ml/m² og åpningsareal (EROA) 0,41 cm² vs 0,31 cm². Det kan altså se ut til at gevinsten av MitraClip først og fremst hentes der mitrallekkasjen er «dysproporsjonalt stor» i forhold til ventrikkelstørrelse og hjertesvikten. Dette er godt illustrert i en modell introdusert av Grayburn et al (10), men COAPT og MITRA-FR hadde ikke felles kjernelaboratorium til analyse av ekkokardiografidata, og jeg kan ikke anbefale direkte pasientseleksjon på basis av denne modellen.

CRITERIA	OPTIMAL	REASONABLE	INAPPROPRIATE
Pathology location	Segment 2 Central	Segment 1,3: Lateral, medial	Commissure Cleft, perforation
Pathology extent FMR: Coapt. depth Coapt. Length	< 11 mm > 3 mm	> 11 mm 1- 3 mm	No coaptation
DMR: Flail width Flail gap	< 15 mm < 10 mm	width >15mm if annulus large and option >1 clip	Complex Barlow's disease
Calcification	None	Outside grasping area or ring annuloplasty	Severe extensive
Area	> 4 cm ²	Area > 3 cm ² if good leaflet mobility	< 3 cm ² or MG > 5 mmHg
PMVL length	> 10 mm	7-10 mm	< 7 mm
Mobility Thickness	Normal	Severe (IIIB) Asymmetric	Rheumatic (IIIA) thickness > 5 mm

Figur 2. Teknisk egnethet for MitraClip vurdert ut fra ekkokardiografifunn.



Figur 3. 3D TEE-bilde av stort P2-prolaps behandlet med 2 XTR Mitraclips (A) og lungevenebloodstrøm før prosedyren (B) med uttalt systolisk blodstrømsreversering og etter prosedyren (C) med restituert S-bølge.

Indikasjoner for MitraClip i 2019 vil således være:

1. Primær mitralinsuffisiens: stor, symptomgivende, lekkasje. Prohibitiv eller høy kirurgisk risiko. Teknisk egnet for MitraClip (IIb, evidensnivå B)
2. Sekundær mitralinsuffisiens: stor lekkasje (ERO $\geq 0,3 \text{ cm}^2$ bedømt med PISA), EF 20-50 %. Symptomer tilsvarende NYHA-klasse III-IV tross revaskularisering, optimalisert medikamentell behandling og ev. CRT. Forhøyet kirurgisk risiko og teknisk egnet for MitraClip (IIa, bevisnivå B?). Behandling av pasienter med dårligere ventrikkelfunksjon og åpningsareal 0,2-0,3 cm^2 kan være aktuelt etter en helhetsvurdering der alternativene hjertetransplantasjon og hjertepumpe (VAD) inngår (IIb, bevisnivå C).

Pasientene utredes som alle andre mitralpasienter: ekkokardiografi, koronar angiografi (ev. som CT-angiografi), rtg. thorax samt blodprøver (hematologi, nyrefunksjon, thyroideafunksjon mm). Teknisk egnethet for MitraClip omfatter venøs tilgang fra lyske til høyre atrium, akustisk tilgang/bildekvalitet på transøsofageal ekkokardiografi som tillater veiledning av prosedyren, atriaseptumanatomi som tillater punksjon i fossa ovalis minst 4 cm over annulusplan og fravær av tromber i venstre atrium og aktiv endokarditt. Klaffeanatomi og -patologi er et kontinuum fra presumptivt enkle prosedyrer ved sentrale A2/P2-prolapser i ellers friske klaffer til svært krevende prosedyrer ved prolapser ut mot komissurene (figur2). Perforasjoner, dype kløfter, klaffer med stenose/Carpentier IIIb og forkalkede eller betydelig fortykkede seilrender er ikke egnet for MitraClip. «Teknisk egnethet» må til en viss grad vurderes ut fra operatørens ferdighetsnivå, grad av

forventet nytte ved vellykket prosedyre og risiko/nytte ved andre behandlingsalternativer som kirurgi, medikamentell behandling eller andre kateterbaserte prosedyrer. Det er stadig utvikling på dette feltet, og «Heart Team»-vurderinger er sentrale. På Oslo universitetssykehus kan vi tilby vi «valve-in-valve» ved degenererte bi proteser, «valve-in-ring» og Tendyne (transapikal kateterklaff). Utprøving av andre behandlingsmetoder vurderes fortløpende. Transøsofageal ekkokardiografi og vurdering av teknisk egnethet bør derfor gjøres av sentra og personale som utfører prosedyrene. Ved utredning for alternative teknikker som f.eks. Tendyne, gjør man også EKG-styrt hjerte-CT.

Den avsluttende oppfordringen må være at pasientene henvises og behandles før de får komplikasjoner i form av permanent atrieflimmer, høyresvikt og stor trikuspidallekkasje. Disse komplikasjonene kan i liten grad rettes opp og er etablerte risikofaktorer for redusert klinisk effekt. Pasienter i hjertesviktpopulasjonen man kanskje bør vie ekstraoppmerksomhet med ekkokardiografiapparatet mht. mitralinsuffisiens er CRT non-respondere samt pasienter med gjentatte innleggelser for lungeødem/lungestuvning som kan skyldes dynamisk mitralinsuffisiens.

Referanser

1. Nkomo et al. Burden of valvular heart diseases: a population based study. *Lancet* 2006; 365: 1005-11.
2. lung et al. A prospective study of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231-43.
3. Enriquez-Sarano et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 352: 875-883.
4. Bursi et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation* 2005; 111: 295-301.
5. Feldman et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011; 364: 1395-406.
6. Nishimura et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 252-289.
7. Baumgartner et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 2739-2786.
8. Obadia et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018; 379: 2297-2306.
9. Stone et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018; 379: 2307-2318.
10. Grayburn et al. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:353-62.