

PERKUTAN BEHANDLING AV MITRALINSUFFISIENS MED MITRACLIP® VED HAUKELAND UNIVERSITETSSYKEHUS

Erik Packer og Vegard Tuseth, HjerTEavdelingen, Haukeland universitetssykehus

Mitralinsuffisiens (MI) anses som den hyppigste klaffefeil i USA (1) og den nest hyppigste i Europa etter aortastenose (2). Befolkningsdata fra USA viser at prevalensen av moderat til alvorlig MI er rundt 2 %, men øker til over 10 % hos dem over 75 år (1,2). MI kan defineres som systolisk retrograd blodstrøm fra venstre ventrikkel til venstre atrium og oppstår på bakgrunn av en heterogen gruppe tilstander og mekanismer.

Årsaker og mekanismer

MI klassifiseres vanligvis som strukturell (primær) og funksjonell (sekundær). Ved funksjonell MI (FMI) er klaffen normal. Lekkasjen skyldes remodellering av venstre ventrikkel med dilatasjon. Ved strukturell MI foreligger anatomiske forhold ved klaffen som medfører lekkasje. Ekkokardiografisk graderes lekkasjen fra 1 - 4.

Ytterligere anatomisk underklassifisering kan gjøres i henhold til den franske kirurgen Carpentier i type I (normal klaffebevegelighet, lekkasje på bakgrunn av annulusdilatasjon eller klaffeperforasjon, eventuelt medfødt kløft i klaffen), type II (overskytende bevegelighet (prolaps)) og type III (restriktiv bevegelighet, med type IIIa: diastolisk restriksjon (revmatisk, stråling, inflammasjon/fibrose) og type IIIb: systolisk restriksjon (venstre ventrikkel dysfunksjon uavhengig av årsak)).

Moderat til alvorlig strukturell MI er forbundet med progressiv hjertesvikt med dødelighet på 3 - 6 % per år ved medisinsk behandling på dem over 50 år (3). Hos asymptomatiske pasienter med alvorlig kronisk MI er 5 års mortalitet av alle årsaker 22±3 %, død av kardiale årsaker 14±3 %, død av kardiale årsaker, hjertesvikt eller

atrieflimmer med medisinsk behandling 33±3 % (3).

Prognose ved FMI er direkte relatert til størrelsen av insuffisiensen uavhengig av venstre ventrikkelfunksjon og kliniske karakteristika (4,5). Risikoen for død dobles av effektivt lekkasjeareal (Effectice Regurgitant Orifice, ERO) over 20mm² (3).

Behandling

Kirurgi har vært eneste behandling med mulig prognostisk effekt ved tilstanden, men resultatene varierer avhengig av etiologi og komorbiditet (6-8). Det foreligger ingen randomiserte studier som kan dokumentere effekt på mortalitet eller alvorlige kardiale hendelser. Ved strukturell klaffelidelse vil vellykket kirurgisk behandling gi forventet levetid på linje med normalbefolkningen (7,8). Hvilken betydning kirurgisk behandling har på prognose ved funksjonell MI, er fremdeles debattert (9). Ved kardiomyopati er kirurgisk behandling sannsynligvis ikke bedre enn medisinsk behandling (10). Maksimal medisinsk behandling ved funksjonell MI kan redusere graden av lekkasje (11). Ved strukturell sykdom foreligger få randomiserte studier, men behandling med A2-blokker kan muligens stabilisere tilstanden noe (12). Resynkroniseringsterapi er anbefalt ved funksjonell MI, hjertesvikt med EF under 30% og venstre grenblokk. (13,14).

Det mangler randomiserte studier hvor en sammenlikner mitralplastikk med utskiftning av klaffen, men plastikk er anbefalt hvor det lar seg gjøre da en ser at dette gir mindre perioperativ mortalitet, bedre postoperativ funksjon av venstre ventrikkel og lavere langtidsmorbidity (15). Mortalitet ved plastikk er rapportert til rundt 2 %, mens ved klaffeskifte uten samtidig

aortokoronar bypasskirurgi er dødelighet rapportert mellom 4,3 - 7,8 %, basert på undersøkelser fra *European Association of Cardio-Thoracic Surgeons (EACTS)*, *Society of Thoracic Surgeons (STS)* og data fra Storbritannia og Tyskland (15). Resultatene varierer fra senter til senter (16). En meta-analyse viste bedre 30 dagers mortalitet hos de operert med plastikk versus ventil, men etiologi var av betydning (17).

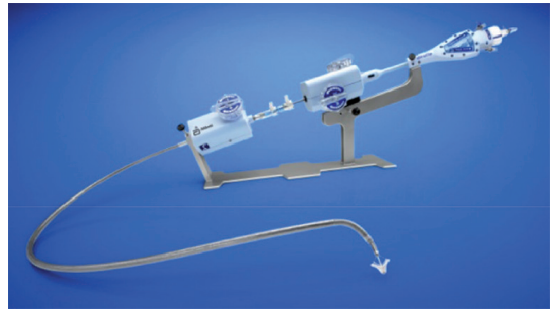
Alder er en uavhengig risikofaktor ved mitralkirurgi (18). Med økende alder tiltar også komorbiditet slik at mange av pasientene som har indikasjon for kirurgisk behandling av sin mitralklaff, har blitt stående uten behandlingstilbud pga. høy operasjonsrisiko. Tall fra *Euro Heart Survey* publisert i 2007 viste at 50 % av symptomatiske pasienter med høygradig insuffisiens ikke blir operert på grunn av alder og komorbiditet (19).

Perkutan behandling kan ifølge ESC-retningslinjer vurderes dersom pasienter oppfyller ekkokardiografi-kriterier, er oppfattet "in-operable" av hjertemøtet og har forventet levetid på over 1 år (indikasjonsklasse IIb, evidensnivå C).

Perkutan mitralreparasjon

Det finnes en rekke perkutane systemer under utvikling for behandling av mitralinsuffisiens med forskjellige angrepspunkt: Neo-chorda-implantasjon (Neochord, V-chordal), indirekte annuloplastikk via sinus coronarius (Carillon) og direkte annuloplastikk som etterlikner etablerte kirurgiske metoder med transatrial eller transseptal tilgang (Valtech, Mitralign, Micardia m.fl.). En ser også for seg kombinasjoner av disse ulike metodene for optimalisert behandling av MI hos høyrisikopasienter. Det forskes også på implantasjon av perkutan mitralventil. Det er gjort eksperimentelle studier blant annet ved Rikshospitalet i København, hvor "first in man"-implantasjon av en perkutan mitralventil ble utført i 2012 (CardiAQ), men det rapporteres om vansker med stabilitet.

Foreløpig finnes kun et perkutant system som er CE-merket og allment tilgjengelig i klinisk bruk for behandling av mitralinsuffisiens. MitraClip-systemet ble



Figur 1

utviklet av Evalve og senere kjøpt opp av Abbott Vascular. Behandlingen etterlikner mitralsutur som beskrevet av den Italienske kirurgen Alfieri (21,20).

Systemet er kateterbasert og består i prinsipp av to deler samt stativ (figur 1). Den første er en lang bevegelig innføringshylse (24F) som via v. femoralis plasseres transeptalt i ve. atrium ved hjelp av TØE. Den andre delen er leveringssystemet til selve implantatet, som er en metallklips dekket av dakronmateriale (figur 2).

På verdensbasis er det behandlet over 9000 pasienter etter at den første implantasjonen i menneske ble foretatt i 2003 i Venezuela. Første kommersielle implantasjon ble foretatt i Tyskland i 2007.

Behandling av MI med MitraClip tilbys ved 2 norske senter. Oslo universitetssykehus (OUS), Rikshospitalet hadde oppstart med MitraClip i oktober 2011 og Haukeland universitetssykehus (HUS)



Figur 2

i mars 2012. Det er til nå behandlet 18 pasienter ved OUS Rikshospitalet og 34 pasienter ved HUS (august 2013).

Studier

Det er foreløpig begrensede studier som dokumenterer metoden, og det foreligger så langt ikke langtidsresultater utover 4 år. Den eneste randomiserte studien så langt er *EVEREST II*-studien hvor man så på 279 pasienter med klart definerte anatomiske kriterier med i hovedsak degenerativ klaffelidelse som ble randomisert til kirurgi eller MitraClip-behandling. En så at hos 74 % av pasientene i MitraClip-gruppen oppnådde en suksess definert som MI-reduksjon til < 2+. Metoden var trygg med betydelig lavere antall alvorlige hendelser enn i kirurgigruppen, hovedsakelig på grunn av blødning (5 mot 30 %). Man så at å gjennomgå behandling med MitraClip ikke hindret senere kirurgi, og av 32 pasienter kunne 84 % av disse opereres med plastikk. Man fant også at i gruppen over 70 år med funksjonell MI og ejsjonsfraksjon (EF) < 60 % var ikke kirurgi bedre enn MitraClip-behandling (22).

EVEREST I var en "feasibility"-studie på 55 pasienter. *ACCESS EU* er et register av 566 "real world" MitraClip-pasienter hvor man fant MI-reduksjon til < 2+ hos 80 % av pasientene, NYHA-klasse-forbedring til I/II hos 70 % og klar forbedring i gangtest (23).

I *German TRAnscather Mitral valve Interventions Registry (TRAMI)* -258 pasienter) fant man lik overlevelse i kirurgi- og MitraClip-gruppene både hos dem med degenerativ og hos dem med funksjonell klaffelidelse. Reoperasjon var hyppigere hos MitraClip-pasientene med degenerativ klaffesykdom, men ikke hos dem med funksjonell sykdom (24).

Det er fortsatt behov for randomiserte mortalitetsstudier. På bakgrunn av data fra *EVEREST*-studien og registerdata har man utformet *Reshape HF*-studien som startet inklusjon mai 2013. Denne studien er en prospektivt randomisert, parallellkontrollert, multisenter klinisk evaluering av MitraClip på toppen av optimal medisinsk behandling hos hjertesviktpasienter med funksjonell MI mot optimal medisinsk behandling alene (EF 15-40 %). 800 pasienter er planlagt inkludert i opptil 75 europeiske sentre. Pasientene skal følges opp i 2 år. Primær endepunktene er død uavhengig av årsak og re-innleggelser på grunn av hjertesvikt. Sekundære endepunkter er kompositt av død uavhengig av årsak, slag, hjerteinfarkt, dialyse, akutt kirurgi på grunn av prosedyrerelaterte komplikasjoner etter 30 dager, grad av MI, 6 minutters gangtest, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), NYHA-klasse I/II etter 1 år og venstre ventrikkeldimensjon.

Fra Norge deltar HUS hvor vi planlegger å komme i gang med pasientinkludering høsten 2013.

Erfaringer ved Hjerteravdelingen, HUS

Oppstart

Opptakten til MitraClip-behandling ved HUS begynte høsten 2011 i tett samarbeid med hjertekirurger, hjerteanestesi, Seksjon for non-invasiv bildeenheter og leverandør. Det ble opprettet et eget team av invasive og non-invasive kardiologer samt kirurger som fikk spesiell opplæring i utstyr og screening. Samarbeidende sykehus ble kontaktet med informasjon om behandlingen og planlagt oppstart. Det ble også holdt innlegg på regionale møter.

Pasienter ble kalt inn til forundersøkelse ved HUS med klinisk vurdering, transøsofageal ekkokardiografi (TØE) og Kjevekirurgisk tilsyn samt koronar angiografi på indikasjon. TØE-bildene ble gjennomgått med eksternt ekspertise før de første pasientene ble valgt ut. Pasientene ble gitt grundig informasjon om prosedyren. Leverandør stilte med klinisk ekspert (proktor) på alle prosedyrer og ved antatt kompliserte eller teknisk krevende prosedyrer med erfaren operatør etter ønske.

Seleksjon

Pasientene selekteres ut fra kliniske og ekkokardiografiske kriterier. Alle pasienter screenes med transtorakal ekkokardiografi (TTE) og viktigst TØE etter protokoll. Det benyttes standard projeksjoner, spesielt viktige er bicavale projeksjoner og 4-kammerbilde for transeptal punksjon samt LVOT- og 2-kammerbilde for implantasjon. Undersøkelsen utføres av dedikerte ekkokardiografører.

Det gjøres spirometri og Kjevekirurgisk vurdering samt koronar angiografi ved klinisk indikasjon. EuroSCORE II kalkuleres på alle pasienter.

Klinisk indikasjon foreligger ved dyspne tilsvarende NYHA-klasse III som antas forårsaket av stor MI (grad III-IV). Hjertekirurgi må anses kontraindisert eller forbundet med høy risiko, parallelt til utvelgelsen av TAVI-pasienter som etter hvert er godt innarbeidet. Av faktorer som taler mot konvensjonell kirurgi, er tidligere aortokoronar bypasskirurgi eller TAVI, alvorlig hjertesvikt (EF < 25 %), tidligere cerebrovaskulær sykdom, tidligere stråling mot thorax, alvorlig nedsatt lunge- eller nyrefunksjon, forhøyet pulmonaltrykk samt høy alder.

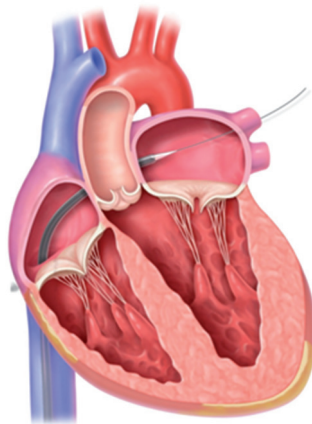
Ekkokardiografisk har man som utgangspunkt brukt kriterier definert i EVEREST-studien. Følgende parametere vurderes: 1) Avstand fra tenkt punksjonslinje i fossa ovalis til klaffeannulus, som skal være 35-40 mm, 2) Lengden på mitralklaffens seil, spesielt posteriore, som bør være over 0,7 cm, 3) Om klaffeseilene er fortykket (< 5 mm) eller forkalket, 4) Koaptasjonslengden ved funksjonell MI som bør være minimum 2 mm, 5) Ved Prolapsbredde < 15 mm ved degenerativ MI og høyde < 10 mm, 6) Klaffens åpningsareal som skal være > 4 mm² med tanke på risikoen for stenose etter behandling og 7) Insuffisienslokalisasjon siden det i hovedsak er insuffisiens som sitter i A2/P2-området, det er aktuelt å behandle.

I de europeiske retningslinjene fremheves hjertemøtet som vedtaksorgan for utvelgelse av pasienter. Ved HUS har vi et eget MitraClip-team som vurderer hvilket behandlingstilbud pasienten skal få. Teamet består av MitraClip-operatørene, kardiologene som er ansvarlig for ekkokardiografisk

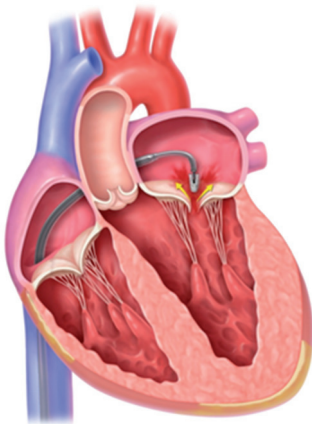
utredning av disse pasientene og kirurger som vanligvis gjør mitralkirurgi.

Implantasjon

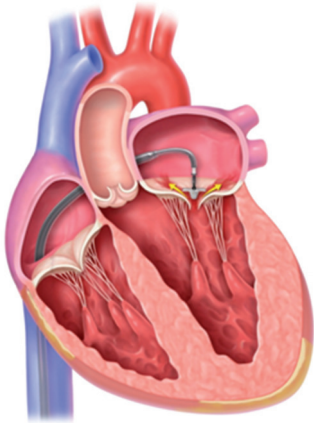
Alle pasienter forbehandles med ASA og klopidogrel. Det gis på HUS rutinemessig antibiotikaproylaks etter samme retningslinjer som ved åpen kirurgi. Prosedyren foregår i narkose på grunn av kontinuerlig TØE-veiledning av prosedyren.



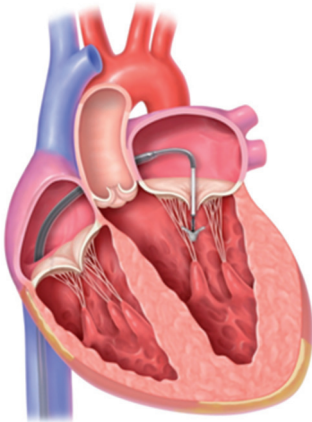
Figur 3. En gjør transeptal punksjon under TØE-veiledning superior og posterior i fossa ovalis. Avstanden til klaffen er blant annet viktig av hensyn til leveringsystemets mobilitet. Man fører en stiv wire inn i høyre øvre lungevene, og leveringsystemet føres inn transeptalt over denne.



Figur 4. Med TØE-veiledning identifiseres insuffisiensen og clipen plasseres sentralt i denne (A2/P2).



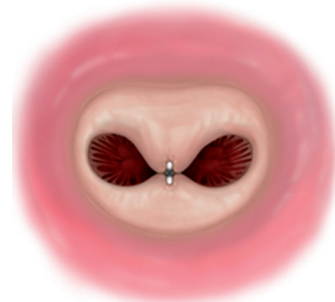
Figur 5. Clipen åpnes og føres perpendikulært ned igjennom klaffen



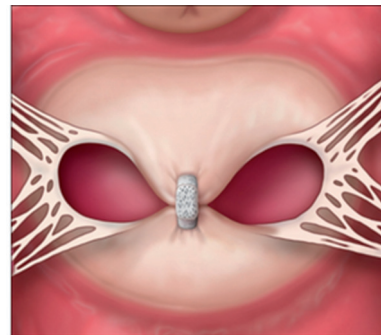
Figur 6. Den trekkes tilbake og en fanger mitraklaffebledene før den lukkes. Man vurderer effekten på mitralinsuffisiensen og at man har fått godt "tak" ved hjelp av ekkokardiografi.

Systemet må klargjøres før introduksjon i pasienten ved at det tømmes helt for luft i en relativt komplisert prosess over mange steg. Tilgangen er via høyre eller venstre vena femoralis.

En gjør endelig ekkokardiografisk vurdering etter implantasjon og dokumenterer lekkasje over septum etter punksjonen. Tilgangen i venen lukkes med sutur, og pasienten ligger i tillegg med "Femo-stop" i to timer.



Venstre atrium



Venstre ventrikkel

Figur 7 og 8. En gjør gjerne også provokasjonstest ved å heve pasientens blodtrykk til det som er "normalt" før man endelig frigjør clipen. Resultatet vurderes i tillegg med 3D ekko for å fremstille dobbel klaffeåpning ("double-orifice").

Postoperativt

Pasientene overvåkes på hjersteovervåkningsen første døgn etter prosedyren. De mobiliseres vanligvis samme kveld til sengekanten, og pasienten er vanligvis oppe på bena dagen etter. Deretter flyttes de til sengepost for videre mobilisering og medikamentjustering. Generelt er det et lettere postoperative forløp enn hos TAVI-pasientene. De skrives vanligvis ut dag 2-3 postoperativt. De tas inn til kontroll etter 6 måneder ved vår poliklinikk.

Ved HUS får alle pasienter livslang behandling med acetylsalisylsyre (ASA), mens klopidogrel gis i 6 måneder til dem som ikke har indikasjon for warfarin eller nylig har blitt PCI-behandlet. Ved atrieflimmer seponeres vanligvis klopidogrel i løpet av første uken, og pasientene behandles med warfarin etter vanlig rutine.

Pasientmateriale på HUS

Vi har til nå behandlet 34 pasienter ved HUS, 11 kvinner og 22 menn. Gjennomsnittlig alder hos pasientene er 76 år (65-93 år). 3 pasienter hadde symptomer i NYHA-klasse IIb, 25 pasienter i NYHA-klasse III og 6 pasienter i NYHA-klasse IV.

11 pasienter hadde EF < 25 %, og av disse var 5 pasienter CRT-non-respondere. 15 pasienter var over 80 år. 12 pasienter hadde tidligere gjennomgått aortokoronar bypassoperasjon, 4 aortaventiloperasjon og 1 TAVI. Annen komorbiditet var nyresvikt (6), hvorav 2 i dialyse, nedsatt lungefunksjon (6) og tidligere hjerneslag (6). EuroSCORE II-gjennomsnittet på våre pasienter er 15,5 % (2-53 %). Logistisk Euroscore var 22,6 (2,8-51 %). Pro-BNP var 738 pmol/l(48->4000 pmol/l). 19 hadde atrieflimmer (tabell 1).

Ekkokardiografisk har alle pasienter hatt MI grad III eller større. I all hovedsak

Tabell 1. N=34

Alder gjennomsnitt % (spredning)	76 år (62-93 år)
Kjønn	22 menn
NYHA-klasse	
NYHA IIb	3
NYHA III	25
NYHA IV	6
Euroscore II % (spredning)	15,5 % (2-53 %)
Kliniske karakteristikk	
CABG	12
AVR	4
TAVI	1
EF < 25 %	11
Cerebrovaskulær sykdom	6
Nedsatt lungefunksjon	6
Nyresvikt	5
CRT-P/D-non-respondere	8
Atrieflimmer	19
Pro-BNP (spredning)	738 pmol/l(48->4000 pmol/l)

Tabell 2 Ekkokardiografi før inngrep. N=34

Ekkokardiografi	
MI grad III+	26
MI grad IV	8
Funksjonell	27
Degenerativ	3
Blandet	4
Venstre ventrikkels EF gjennomsnitt % (spredning)	36 (17-58)

har vi behandlet funksjonelle insuffisienser. Kun tre har hatt ren strukturell basis, mens fire har vært av mer blandet årsak (tabell 2).

Resultater

Klinisk suksess er oppnådd i 31 av 34 pasienter. Hos de klinisk vellykket behandlede pasientene har 20 har vært i NYHA-klasse I og 10 i NYHA-klasse II ved utreise.

I EVEREST-studien ble ekkokardiografisk suksess definert som reduksjon i MI til < 2+. Dette er oppnådd hos 31 av 34 pasienter. Av disse hadde 25 MI grad 0-I og 6 MI grad II (tabell 3). Vi har vært i stand til å implantere clips i alle pasientene vi har behandlet. Syv av pasientene har fått to clips for å oppnå tilfredsstillende reduksjon i insuffisiens.

Komplikasjoner

Hos en av pasientene oppnådde vi ikke vesentlig reduksjon av MI etter to clips pga. anatomiske forhold (svært dilatert atrium og dårlig koaptasjon av klaffeseil). Pasienten var relativt ung og var inneliggende med kardiogent sjokk på bakgrunn av MI. Prosedyren ble diskutert og utført av operatør fra Rikshospitalet i København som er den med mest erfaring i verden på MitraClip. Prosedyren var ukomplisert, men med liten til moderat reduksjon av MI. Han døde noen uker senere.

En annen pasient ble også tilbudt behandling på vital indikasjon. Denne pasienten gjennomgikk et stort hjerteinfarkt med vellykket gjenoppliving og påfølgende Impella-behandling i fire uker før prosedyren. Pasienten var i bedring til uken før prosedyren da det ble oppdaget stor MI. I løpet av denne uken dekompenerte pasienten raskt og utviklet kardiogent sjokk. Prosedyren ble komplisert av løsning av klips fra begge mitralseil, sannsynligvis på grunn av degenerative forandringer. Pasienten ble operert akutt med lang maskintid og kom ikke til bevissthet etter operasjonen.

Hos en tredje pasient tilkom det som under prosedyren ble oppfattet som ruptur av bakre mitralseil. Denne pasienten ble operert vellykket akutt. Det viste seg imidlertid at det ikke forelå skade av bakre seil, men at klipsen var løsnet. Hadde en

Tabell 3

Ekkokardiografi resultater	Utreise (n=31)	6 måneder (n=11)
MI grad 0	5	1
MI grad I	20	6
MI grad II	6	5
EF (gjennomsnitt %, spredning)	40 (17-60)	52 (30-67)
Kliniske resultater	Utreise (n=31)	6 måneder (n=10)
NYHA I	20	7
NYHA II	10	3
NYHA III	1	

oppfattet dette ut fra ekkokardiografien, kunne en kanskje unngått kirurgi ved å plas- sere en ny klips.

To pasienter hadde transfusjonskre- vende anemi på grunn av gastrointestinal blødning i etterkant av prosedyren. Vi har ikke hatt cerebrovaskulære hendelser hos MitraClip-pasientene.

Ekkokardiografisk oppfølging skjer før utreise og etter 6 måneder. Av klinisk vellykkete implantasjoner har 5 pasienter kun hatt spor av insuffisiens, 20 pasienter hatt mitralinsuffisiens grad I ved utreise og 6 pasienter grad II. Gjennomsnittlig e- jeksjonsfraksjon har økt (ikke signifikant) fra 40 % (17-60) ved utreise til 52 % (30-67) etter 6 måneder (tabell 3).

Av de 34 pasientene vi har behand- let, har 5 pasienter vært i terminal dekom- pensert hjertesvikt og uten respons på

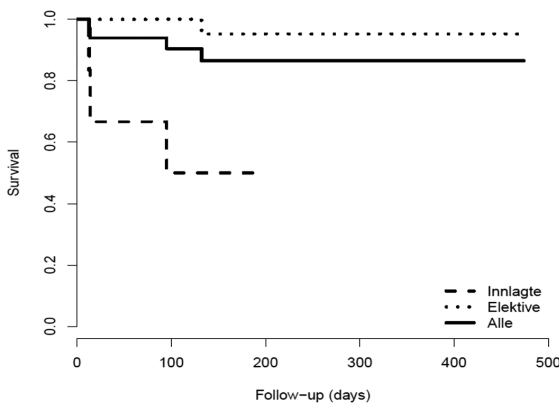
intravenøs medisinsk behandling. 2 pasienter var i dialyse og 3 i kardiogent sjokk. Av disse 5 kunne 4 utskrives mens 1 døde postope- rativt etter kirurgi. Median liggetid hos de elektive pasientene er 4 dager. Ved lang liggetid har forlø- pet vært komplisert av gastroin- testinal blødning (2), arythmi (2), hjertesvikt og optimalisering av behandling (1) og alder/rehabilite- ringsbehov (1).

Det har ikke vært døds- fall i sykehus hos de elektive pasientene. 1 pasient døde 3 måneder etter behandling av sepsis. 30 dagers mortalitet ved HUS er 5,9 %, mens totalmortalitet i vårt materiale er 11,8 % (se Kaplan-Meier-kurve, figur 9. Dette er sammenliknbart med *TRAMI*-regis- teret (6,7 % og 15 % > 76år; 4,7 % og 9 % < 76år) og *ACCESS-EU* (3,4 % 30 dagers mortalitet og 17,3 % etter 12 måneder.)

Ser en på de elektive pasientene for seg var Euroscore II 12 % (1,5-53 %) med 1 dødsfall etter tre måneder i oppfølgingsti- den. Pasientene som ble behandlet inneligg- ende, hadde til sammenlikning Euroscore II på 32,5 % (9,5 -47,5 %). Av disse er 3 i live etter 6 måneder.

Oppfølging

Så langt har 11 pasienter vært til 6-måne- ders-kontroll, og vi har derfor et begrenset inntrykk av hvordan behandlingsresultatet er på dette tidspunktet. Det er små endringer med tanke på NYHA-klasse og MI-grad i forhold til ved utreise på dem som har vært til kontroll. Det ses bedring i e- jeksjonsfraksjon hos enkelte av pasientene, bl.a. er det hos en CRT-D non-responder sett en økning av EF fra 17 % før behandling til 30 % etter 6 måneder.



No. at Risk	0	100	200	300	400	500
Innlagte	6	4	0	0	0	0
Elektive	28	23	16	11	9	9

Figur 9. Overlevelse for MitraClip-pasienter. Heltrukket linje: Alle pasienter. Prykkete linje: Elektive pasienter. Stiplet linje: Øyeblikkelig hjelp pasienter.

Diskusjon

Logistikk

Samarbeid mellom kardiolog og kirurg er essensielt for å sikre riktig seleksjon av pasienter, og kirurgi er fortsatt ansett som gullstandard for behandling av MI. Vi har sett at gjennom perkutan behandling av MI kan flere pasienter få et behandlingstilbud som de før ikke har hatt. At behandling med MitraClip synes effektiv og med lite komplikasjoner hos selekterte pasienter er også avgjørende fordi det hele tiden må prioriteres opp mot annen virksomhet. Prosedyren er også relativ tid- og kostnadskrevende. Det har vært avgjørende med motivasjon og godt samarbeidsklima mellom involverte fagpersoner og faggrupper.

Oppstart med MitraClip-behandling har vært resurskrevende og kompleks av flere grunner: For det første krever planlegging av utredning og behandling og logistikken rundt dette mye. Det kreves en personressurs til å holde oversikt over pasientene og hvor i utrednings- og behandlingsforløpet de er. Ekkokardiografien utføres kun av to operatører som har tatt denne nye virksomheten på toppen av andre oppgaver. Derneft skal det koordineres kontakt mellom ulike personalgrupper på forskjellige avdelinger. Det er et betydelig problem med begrenset kapasitet på overvåkningsavdeling og sengepost og for anestesi- og ekkopersonell.

Pasienttilgang

Logistikken og pasientforløpet hos MitraClip-pasientene er på flere måter sammenliknbart med dem som får utført TAVI med hensyn til forløp og involverte avdelinger og personell. Det postoperative forløpet er noe lettere med median liggetid på fire dager.

Totalt har rundt 100 pasienter blitt henvist for vurdering av MitraClip-behandling hvorav 34 er behandlet, 35 har blitt avvist som uegnet og resten venter på utredning, vurdering eller er uavklarte. Vanligste grunner til avvising har vært beskjedne symptomer eller beskjeden MI. Disse observeres videre lokalt og kan rehenvises senere. Anatomiske forhold som gjør dem uegnet, er også vanlig, hvor det hyppigste er for kort bakre seil og for mye kalk i

klaffebledene. Disse pasientene tas ofte opp igjen på hjertemøtet for en siste gjennomgang og diskusjon for åpen kirurgi.

Ved mange behandlingssenter i Europa har en sett at tilgangen til pasienter som er aktuelle for MitraClip, varierer, selv på senter som betjener en stor befolkning. Vi vet gjennom *Euro Heart Survey* at pasientene eksisterer. Det rapporteres at personlig kontakt med henvisende kardiologer og lokale sykehus er svært viktig for å opprettholde pasientstrømmen. Ved HUS har vi hatt relativt stabil strøm av pasienter siden oppstart. For enkelte pasienter har det blitt noe ventetid, og vi har denne våren hatt 3 måneders venteliste for behandling. Spesielt i oppstarten med prosedyren anbefales det jevn tilgang på pasienter for å bygge og opprettholde kompetanse.

Pasientseleksjon og prosedyre

Proseduren er komplisert og vi har opplevd at det har vært en bratt læringskurve. Et poeng er utvelgelse av egnede pasienter, både med hensyn til klinikk og ekkokardiografi. Leverandør har hele tiden formidlet kontakt med veiledere for "second opinion" hvor vi har vært i tvil. Analogt med TAVI-behandling tar det tid å erfare hvor grensene går for hvilke pasienter man skal gi et tilbud. Foreløpig finnes ikke studier som klart definerer dette.

Et annet poeng er det rent prosedyretekniske. Samarbeid mellom operatør, ekkokardiografør(e) og støttepersonell er avhengig av en del prosedyrer før dette flyter og teamet kan frigjøre seg fra proktorering (30-40 prosedyrer anslås av firmaet). Firmaet stiller som nevnt tidligere med klinisk spesialist på alle prosedyrer og med erfaren veileder i prosedyrer som man forventer er krevende.

Et tredje moment er at den ekkokardiografiske fremstillingen av klaffen i ønskede projeksjoner er helt avgjørende for prosedyren, og erfaringen vår er at dette tidvis er svært krevende. Mye er pasientrelatert, som for eksempel leie. Tidvis forstyrrer utstyret for gode TØE-bilder. Vi har også hatt tekniske utfordringer, bl.a. har vi opplevd at bildekvaliteten taper seg ved

høy TØE-skop-temperatur ved mye bruk av 3D ekkokardiografi.

På HUS er gjennomsnittlig prosedyretid 96 minutter. Lengste prosedyre er 243 minutter og korteste 36 minutter. Som forventet er prosedyretiden som går med til transseptal punksjon og forberedelse av utstyr, gått ned. Anatomiske forhold som gjør en prosedyre vanskelig, er uoversiktlig og til dels uforutsigbare også for erfarne operatører.

Platehemming er empirisk. En har i eksperimentelle studier på gris sett av implantatet er endoteldekket etter 3 måneder (25) slik at en på samme måte som ved TAVI anbefaler ASA livslangt og klopido-grel i 6 måneder. Vi har ved HUS lagt oss til den praksis at vi forsøker å unngå trippelbehandling med ASA/klopido-grel/warfarin. Ved atrieflimmer seponerer vi derfor vanligvis klopido-grel i løpet av den første uken og pasienten får deretter ASA og warfarin i henhold til gjeldende retningslinjer.

Pasient - og ekkokarakteristikker

Årsaken til MI hos pasientene vi har behandlet, har vært strukturell i 3 tilfeller, 4 har vært blandet og 27 funksjonelle (87 %). I forhold til ACCESS-EU-registeret/TRAMI er dette en høyere andel funksjonell MI, henholdsvis 77 % og 70 %. En har sett en dreining av behandling fra strukturell MI som utgjorde hoveddelen av pasientene i EVEREST II-studien, mot større andel funksjonell MI den senere tiden, spesielt i Europa. Sannsynligvis gjenspeiler dette at pasientene rekrutteres fra en kohort som har mye komorbiditet og dermed høy kirurgisk risiko. En subgruppe analyse fra EVEREST II har antydnet at MitraClip-behandling har liknende effekt som kirurgi hos pasienter med FMI, redusert venstre ventrikkelfunksjon og alder over 70 år (22-24).

Vi har sett at kjønnsfordelingen er relativt lik det som ble funnet i EVEREST II-studien (38 %) og andre registre det er naturlig å sammenlikne seg med. TRAMI hadde 38 % kvinner, ACCESS-EU hadde 36 %, mens ved HUS er 12 av 34 kvinner (35 %). Vi har behandlet ca. 50 % av pasientene som er blitt henvist for vurdering, og av pasientene som er avslått, er kvinnean-

delen ca. 30 %. Dette vil si at vi har avvist lik andel menn og kvinner i forhold til dem som vi har behandlet. Prevalens av MI er lik mellom kjønnene (26). Årsaken til at færre kvinner blir henvist og behandlet er usikker.

Effekt

Vi har sett en dramatisk og rask forbedring i symptomer og livskvalitet hos en stor andel av pasientene som er behandlet. Ved utreise har 20 pasienter vært NYHA-klasse I og 10 pasienter i NYHA klasse II. Foreløpig ser det ut til at dette holder seg etter 6 måneder, men det er ennå få pasienter som har vært til kontroll. Ekkokardiografisk har vi oppnådd MI < 2+ hos 31 av 34 pasientene (91 %). Dette er fullt på høyde med registerdata fra ACCESS-EU og TRAMI (87 %).

Hos enkelte pasienter har vi sett bedring av venstre ventrikkelfunksjon ved 6 måneders kontroll. Dette er også rapportert hos EVEREST II-pasientene, som etter 1 år og 4 år viser bedring av venstre ventrikkeldimensjoner med bevart eller bedring av EF (27,28).

Vi har sett at behandlingen har vært effektiv hos selekterte kritisk syke inneliggende pasienter. Disse pasientene ble behandlet på tross av stor preoperativ risiko. En anså det som realistisk å kunne hjelpe dem med bakgrunn i data fra 2011 som viste at MitraClip-behandling hos pasienter i NYHA klasse III-IV med FMI har god akutt effekt og akseptable 6 måneders resultater (29). Overlevelse var lavest hos pasientene med NYHA-klasse IV-symptomer (64 % etter 6 måneder), og vår erfaring sammenfaller med dette.

For de elektive pasientene er resultatene våre svært gode sammenliknet med andre data.

Foruten to pasienter som ble operert akutt, har det ikke vært behov for kirurgi i den oppfølgingstiden vi har til nå på noen pasienter.

Komplikasjoner

Teknisk

Ved 2 prosedyrer har vi hatt komplikasjoner ved prosedyrene i form av løsning eller delvis løsning av implantat. Vi har sett at

kirurgisk assistanse ved disse tilfellene har vært mulig. Det kan være riktig på forhånd å avtale om det er aktuelt med kirurgi om man ikke får plassert klips eller har forventet effekt av behandling og spesielt hvilke tiltak som kan tenkes ved komplikasjoner. Som antydning med stor spredning i EuroSCORE beveger vi oss på en kontinuerlig skala i forhold kirurgisk risiko/"operabilitet".

Blødning

Transfusjonskrevende blødning var i *EVE-REST II*-studien vesentlig for forskjellen i det primære endepunkt. Forekomst av blødningskomplikasjoner har vært lav hos oss, vi ikke sett alvorlige lyskeblødninger, intratorakal blødning eller tamponade. Vi har hatt to registrerte gastrointestinale blødninger som har medført transfusjon.

Slag

Hjerneslag er nest hyppigst registrerte komplikasjonen i andre materialer. Vi har ikke hatt noen cerebrale hendelse under eller etter prosedyre. Pasientmateriale, oppsett og prosedyretid er tilsvarende andre materialer slik at det ikke er forventet med lavere komplikasjonsrate hos oss.

Konklusjon

Mitralinsuffisiens er en hyppig klaffelidelse hvor en relativt stor andel er å regne som inoperable med åpen kirurgi. Spesielt er eldre pasienter med funksjonell MI en utfordrende gruppe på grunn av dårlige resultater ved etablert behandling. En har derfor lenge ventet på et perkutant alternativ. Vi har sett at behandling med MitraClip gir akseptable akutte resultater og er en relativt trygg behandling hos pasienter med høy operasjonsrisiko. Vi har også sett at behandling med MitraClip ikke ekskluderer kirurgi. Det vil bli svært interessant å se om behandling av funksjonell MI hos hjertesviktpasienter vil påvirke mortalitet (*Reshape HF*-studien).

Referanser

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart disease: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11
2. Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A. A prospective survey 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 M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet* 2009;373:1382-1394
4. Grigioni F, Enriquez-Sarano, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001;103:1759-1764
5. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:538-543
6. Enriquez-Sarano M, Loulmet DF, Burkhoff D. The conundrum of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:487-489
7. Tribouilloy C, Enriquez-Sarano M, Schaff H, et al. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications. *Circulation* 1999;99:400-05
8. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005;352:875-83
9. De Bonis M, Maisano F, La Canna G, Alfieri O. Treatment and management of mitral regurgitation. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9:113-146
10. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:381-387
11. Stevenson L, Brunken R, Belil D, et al. Afterload reduction with vasodilators and diuretics decreases mitral regurgitation during upright exercise in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:174-80
12. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Effect of losartan on degree of mitral regurgitation quantified by echocardiography. *Am J Cardiol*. 2001;87:570-576
13. Ennezat PV, Gal B, Kouakam C, et al. Cardiac resynchronisation therapy reduces func-

- tional mitral regurgitation during dynamic exercise in patients with chronic heart failure: an acute echocardiographic study. *Heart* 2006;92:1091-95
14. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:765-70
 15. Vahanian A et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio-thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-96
 16. Gammie JS, O'Brien SM, Griffith BP, Ferguson TB, Peterson ED. Influence of hospital procedural volume on care process and mortality for patients undergoing elective surgery for mitral regurgitation. *Circulation* 2007;115:881-887
 17. Shuhaiber J, Anderson RJ. Meta-analysis of clinical outcomes following surgical mitral valve repair or replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:267-275
 18. Mehta RH, Eagle KA, Coombs LP, Peterson ED, Edwards FH, Deeb GM, Bolling SF, Prager RL; Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Registry. Influence of Age on outcomes in patients undergoing mitral valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1459-67
 19. Mirabel M, lung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Dètain 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;28:1358-65
 20. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:674-81
 21. Maisano F, Torracca L, Oppizzi M, Stefano PL, D'Addario G, La Canna G, Zogno M, Alfieri O. The edge-to-edge technique: a simplified method to correct mitral insufficiency. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;13:240-5; discussion 245-6
 22. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364:1395-406
 23. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sivert H, Richardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W. Percutaneous Mitral Valve Interventions in the Real World: Early and One Year Results From the ACCESS-EU, a Prospective, Multicenter, Non-Randomized Post-Approval Study of MitraClip Therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 6. [Epub ahead of print]
 24. Baldus S, Schillinger W, Franzen O, Beke-redijan R, Sievert H, Kuck KH, Konorza T, Möllmann H, Hehrlein C, Ourrak T, Senges J, Meinertz T. German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) registry. Mitra-Clip in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:1050-5
 25. Fann JI, St Goar FG, Komtebedde J, Oz MC, Block PC, Foster E, Butany J, Feldman T, Burdon TA. Beating heart catheter-based edge-to-edge mitral valve procedure in a porcine model: efficacy and healing response. *Circulation* 2004;110:988-93.
 26. Jones EC, Devereux RB, Roman MJ, et al: Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a population-based sample (the Strong Heart study). *Am J Cardiol*. 2001;87:298-304
 27. Foster E, Kwan D, Feldman T et al; Everest Investigators. Percutaneous Mitral Valve Repair in the Initial EVEREST Cohort: Evidence of Reverse Left Ventricular Remodelling. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:522-530
 28. Mauri L, Foster E, Glower DD et al; Everest II Investigators. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:317-28
 29. Franzen O, van der Heyden J, Baldus S, et al. MitraClip® therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:569-576