

## PROPOSTA DI LAVORO SCIENTIFICO

Nome e Cognome Del P.I. : **Andrea Colli**  
Affiliazione : **Università degli Studi di Pisa**  
Email : **colli.andrea.bcn@gmail.com**

Titolo dello studio: **Registro Italiano degli impianti ViMAC a cielo aperto**

Tipo Di Studio:

1. Retrospettivo
2. Prospettico Non Randomizzato
3. Trial
4. **Registro**
5. Meta-Analisi – Systematic Review

*Ho letto e approvo le regole di authorship del GIROC: **SI NO***

*Sono consapevole che in caso di accettazione, mi occuperò personalmente dell'approvazione del C.E presso il mio Centro: **SI NO***

Premessa con referenze (max 15 righe, ref. Escluse):

La calcificazione dell'annulus mitralico (MAC) è una degenerazione cronica che può portare a stenosi e/o insufficienza valvolare (1). La prevalenza dei MAC è tra l'8 e il 15% della popolazione ed è strettamente età-correlata (2-3). La sostituzione valvolare mediante chirurgia convenzionale può rivelarsi estremamente difficoltosa, e gravata da complicanze potenzialmente letali, con significativo aumento della mortalità e morbidità correlate (4). Diverse opzioni terapeutiche "non convenzionali" sono state descritte in pazienti ad elevato rischio (5). Gli impianti di valvole transcateretere (TMVI) per via transapicale o transsettale a cuore battente sono procedure destinate ad un gruppo selezionatissimo di pazienti e sono gravate dal rischio di ostruzione del tratto di efflusso

del ventricolo sinistro (LVOTO). Gli impianti di TMVI a cuore aperto per via transatriale hanno dimostrato di costituire una valida alternativa, e a più ampio spettro, ma beneficiano di un'esperienza clinica ancora molto limitata.

Scopo Dello Studio (max 10 righe):

Lo scopo primario dello studio è creare un registro nazionale multicentrico, retrospettivo e prospettico, delle procedure di impianto chirurgico TMVI a cuore aperto per via transatriale. A partire dai dati ottenuti, si ricaveranno la mortalità e l'efficacia della tecnica, oltre all'incidenza di complicanze procedurali, quali l'ostruzione dell'LVOT, l'embolizzazione di frammenti di calcio, la presenza di leak perivalvolari.

End-Points Primari:

Gli endpoints verranno stabiliti in accordo con le definizioni elaborate dal Mitral Valve Association Research Consortium (6).

- **Technical success** (all'uscita dalla sala operatoria). Tutte le seguenti condizioni devono essere presenti: assenza di mortalità intraoperatoria; posizionamento della bioprotesi e rilascio avvenuti con successo; assenza di procedure in emergenza per dislocamento della bioprotesi, assenza di complicanze strutturali cardiache (Left ventricular outflow tract obstruction, insufficienza aortica di nuovo riscontro - Altre
- **Device success** (a 30 giorni): assenza di mortalità legata all'intervento e di stroke; adeguato posizionamento e funzionamento della bioprotesi; libertà da reintervento per dislocamento/disfunzione della bioprotesi; assenza di failure strutturale o funzionale; riduzione del grado di insufficienza mitralica a lieve o moderato, in assenza di leak paravalvolare superiore a lieve e di stenosi mitralica significativa (gradiente < 5 mmHg).
- **Procedural success** (a 30 giorni): presenza di Device Success e assenza di eventi avversi maggiori correlati al device o alla procedura, inclusi morte, stroke, sanguinamento significativo, complicanze strutturali cardiache maggiori, insufficienza renale acuta in stadio 2 o 3 o

dializzazione di nuova insorgenza, infarto/ischemia miocardica necessitante PCI o CABG, ipotensione severa o insufficienza cardiaca necessitanti supporto inotropo o meccanico al circolo, insufficienza respiratoria richiedente intubazione della durata maggiore di 48h; qualunque tipo di disfunzione valvolare inclusi dislocamento, trombosi, o altre complicanze necessitanti reintervento.

- **Patient success** (ad 1 anno): presenza di Device success e assenza di riospedalizzazione o reintervento; miglioramento della classe NYHA e dello stato funzionale (misurato mediante Test dei 6 minuti di cammino) e della qualità di vita (misurato mediante Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)

End-Points Secondari:

Secondariamente, si pone l'obiettivo di riportare e descrivere nel registro gli eventi di failure e le complicanze avvenute.

- **Device failure**, sottoclassificata in:

- *Delivery failure*, ovvero technical failure.

- *Structural failure* (e.g., frattura, dislocamento, distacco)

- *Functional failure*: la bioprotesi dimostra un funzionamento adeguato ma non riduce adeguatamente l'insufficienza (MR>2) o genera stenosi (EROA<1,5 cm<sup>2</sup> o gradiente transmitralico>5 mmHg).

- **Specific device-related technical failure issues and complications**, sottoclassificata in:

- *Paravalvular leak*: Maggiore (moderato o severo e/o associato ad emolisi e/o richiedente reintervento chirurgico); Minore (minimo o lieve, e privo di emolisi).

- *Coronary vessel compression or obstruction* : Evidenza angiografica di riduzione del calibro di una coronaria e del seno coronarico, dovuta sia a compressione esterna, sia a trombosi, embolismo, dissezione o altre cause.

- *Pericardial effusion* - Major: correlata a tamponamento cardiaco e richiedente intervento chirurgico - Minor: non richiedente intervento chirurgico.

- *Device malpositioning* - Ectopic device placement: posizionamento permanente del device in una posizione diversa da quella programmata.

- *Device migration*: dopo un iniziale corretto posizionamento, la bioprotesi si distacca ma senza embolizzare
- *Device embolization*: il device perde la posizione iniziale, distaccandosi completamente e migrando.
- *Device thrombosis*
- *Endocarditis*
- *Hemolysis*: presenza combinata di leak paravalvolare e anemia richiedente trasfusioni ematiche.

Tempi previsti di arruolamento (in mesi): 36. Il registro rimarrà poi aperto per consentire di collezionare il FU di tutti i pazienti arruolati.

Cenni statistici:

i dati verranno riportati in media +/- deviazione standard o mediana con range interquartile per le variabili continue e le frequenze con le corrispondenti percentuali per le variabili categoriche. Le differenze tra gruppi saranno confrontate utilizzando il test t di Student per le variabili continue ed il chi quadrato per quelle categoriche. Il rate degli eventi fissati dagli endpoint primari e secondari saranno stimati mediante Kaplan-Meier e multivariable Cox proportional hazard model.

Punti di forza:

Attualmente non esistono registri nazionali che riportino gli impianti di TMVI in MAC per via transatriale a cielo aperto. Per tale motivo, raccogliere l'esperienza nazionale della procedura potrà permettere di valutarne l'efficacia ed i limiti, validandola o meno come opzione terapeutica in pazienti selezionati, nel mondo reale.

Eventuali limiti:

Gli impianti inclusi nel registro includeranno delle variabili nella tecnica di impianto operatore-dipendente (apposizione di strisce di teflon, posizionamento di punti di rinforzo ecc) che, se non adeguatamente considerati, potrebbero inficiare l'omogeneità dei risultati finali.

Fondi/Costi previsti:

/

Eventuali sponsorizzazioni esterne (pubbliche o private):

/

Eventuale numerosità del campione (se prospettico):

50 pazienti (retrospettivi) + 25 prospettici.

Numero minimo di pazienti da arruolare per Centro per partecipare:

2

#### Bibliografia

1. Korn, D., DeSanctis, R. W., & Sell, S. (1962). Massive calcification of the mitral annulus: a clinicopathological study of fourteen cases. *New England Journal of Medicine*, 267(18), 900-909.
2. Vohra, H. A., Whistance, R. N., Bezuska, L., & Livesey, S. A. (2011). Surgery for non-rheumatic calcific mitral stenosis. *The Journal of Heart Valve Disease*, 20(6), 624-626.
3. Kanjanauthai, S., Nasir, K., Katz, R., Rivera, J. J., Takasu, J., Blumenthal, R. S., ... & Budoff, M. J. (2010). Relationships of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*, 213(2), 558-562.
4. Deniz, H., Sokullu, O., Sanioglu, S., Sargin, M., Ozay, B., Ayoglu, U., ... & Bilgen, F. (2008). Risk factors for posterior ventricular rupture after mitral

valve replacement: results of 2560 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 34(4), 780-784.

5. Eleid, M. F., Foley, T. A., Said, S. M., Pislaru, S. V., & Rihal, C. S. (2016). Severe mitral annular calcification: multimodality imaging for therapeutic strategies and interventions. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 9(11), 1318-1337.

6. Stone GW, Adams DH, Abraham WT, Kappetein AP, Généreux P, Vranckx P, Mehran R, Kuck KH, Leon MB, Piazza N, Head SJ, Filippatos G, Vahanian AS; Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC). Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: part 2: endpoint definitions: A consensus document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J*. 2015 Aug 1;36(29):1878-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehv333. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26170468.