

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CARDIO NEFRO TORACICHE

Ciclo XXX

Settore Concorsuale: 06/D1

MALATTIE DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE E DELL'APPARATO RESPIRATORIO

Settore Scientifico Disciplinare: MED/11

MALATTIE DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE

LA VALVULOPLASTICA AORTICA PERCUTANEA ESEGUITA CON O
SENZA STIMOLAZIONE VENTRICOLARE RAPIDA: RISULTATI DELLO
STUDIO RANDOMIZZATO PNP (PACING VS NO PACING)

Presentata da: Dott. Gianni Dall'Ara

Coordinatore Dottorato

Prof. Gaetano Domenico Gargiulo

Supervisore

Prof. Claudio Rapezzi

Esame finale anno 2018

Riassunto

Obiettivo Studio pilota sul confronto di efficacia e sicurezza della tecnica di valvuloplastica aortica con pallone (BAV) eseguita con o senza pacing rapido (PR) ventricolare attraverso un pacemaker temporaneo. Calcolo del campione di popolazione da arruolare in uno studio randomizzato più ampio.

Contesto La tecnica della BAV non è standardizzata.

Metodi Cento pazienti consecutivi sono stati randomizzati 1:1 tra BAV eseguita con o senza PR. Criteri di esclusione: indicazione immediata a sostituzione valvolare aortica chirurgica o transcatetere, shock cardiogeno o edema polmonare refrattario a terapia medica.

Risultati Sono stati arruolati 51 pazienti nel gruppo BAV con PR, 49 in quello senza PR (no-PR). Il successo procedurale (riduzione del 50% del gradiente medio emodinamico) è stato raggiunto in 37.3% e 55.1% dei casi rispettivamente ($p=0.16$). Meno pazienti nel gruppo no-PR hanno riferito scarsa tolleranza procedurale (16% vs 41%). L'endpoint primario di efficacia, una riduzione del 50% del gradiente medio transaortico all'eco-Doppler, è stato raggiunto in 21/49 pazienti nel gruppo no-PR rispetto a 20/51 in quello PR (42.9% vs 39.2%; $p=0.84$). Non si è osservata una differenza significativa nell'endpoint primario di sicurezza, dato dalla somma di morte a 30 giorni, infarto miocardico, stroke, insufficienza valvolare aortica acuta, e sanguinamenti BARC ≥ 3 (8.2% no-PR vs 13.7%; $p=0.53$). Il gruppo no-PR ha richiesto meno di frequente l'uso bailout del pacemaker temporaneo ($p=0.048$) ed ha visto un trend di minore incidenza di peggioramento lieve della funzione renale (4.1% vs 17.6%; $p=0.052$). Il calcolo del campione di popolazione per un ampio studio randomizzato, in relazione ad un outcome composito al netto degli eventi positivi/negativi occorsi nei due bracci di questo studio pilota, ha portato a considerare il futuro arruolamento di 343 pazienti in ciascun gruppo.

Conclusioni La stimolazione ventricolare rapida non ha influenzato efficacia e sicurezza della BAV, comportando un lieve peggioramento della tolleranza alle procedure.

Introduzione

La stenosi valvolare aortica degenerativa (SAo) è la seconda patologia valvolare più frequente nella popolazione generale e prima causa di ricovero per valvulopatia.¹ La prevalenza cresce con l'aumentare dell'età e raggiunge circa il 2-4% tra coloro con > 75 anni.²⁻⁴ Per decenni la sostituzione valvolare chirurgica (aortic valve replacement - AVR) con protesi meccanica o biologica ha rappresentato l'unico trattamento della SAo severa sintomatica. Da circa dieci anni si è sviluppata e largamente diffusa la tecnica di impianto di valvola aortica transcateretere (transcatheter aortic valve implantation - TAVI), capace di confermarsi inizialmente come un'opzione terapeutica praticabile per i pazienti con SAo severa inoperabili o ad alto rischio per la sostituzione chirurgica della valvola.^{5, 6} Di recente, inoltre, le indicazioni alla TAVI sono state allargate anche a pazienti con rischio chirurgico intermedio.⁷⁻⁹ Al contrario la valvuloplastica aortica con pallone (balloon aortic valvuloplasty - BAV) non ha dimostrato di modificare la storia naturale della stenosi aortica, determinando un transitorio miglioramento dei sintomi del paziente ma andando incontro a ristenosi nell'arco di 6-12 mesi e nuovo deterioramento clinico.¹⁰

Attuale ruolo della valvuloplastica aortica nel trattamento della stenosi aortica

Per anni la BAV ha avuto un ruolo palliativo in una ristretta nicchia di pazienti con condizioni cliniche estremamente compromesse. Secondo le linee guida 2017 della Società Europea di Cardiologia, la BAV trova spazio nel trattamento della SAo severa sintomatica come:⁸

- “ponte” ad AVR o TAVI nei pazienti emodinamicamente instabili (indicazione classe IIb);
- complemento diagnostico in pazienti con sintomi dubbi (es. presenza di BPCO, ipomobilità), disfunzione ventricolare sinistra, disfunzione reversibile di altro organo (indicazione classe IIb);

- “ponte” ad intervento chirurgico extra-cardiaco, in caso di rischio operatorio elevato, tenendo in considerazione l’aspettativa di vita del paziente (indicazione classe IIb).

Mentre l'ipotesi di utilizzo della BAV come "ponte" ad altri interventi cardiaci o extracardiaci era già contemplata nelle precedenti linee guida, l'indicazione all'uso come ausilio nella diagnosi e stratificazione del rischio dei pazienti con SAo è stata recepita solo dalle ultime raccomandazioni.

Presso la Unità Operativa (U.O.) di Cardiologia dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, la BAV da anni rappresenta uno strumento utilizzato dal cardiologo con fini sia terapeutici, sia di stratificazione del rischio di alcuni pazienti sintomatici e di valutazione del loro seguente iter terapeutico. Un’analisi di registro risalente al 2011 documentava come la BAV fosse capace di aiutare nell’individuare i pazienti che potessero essere candidabili a trattamento con sostituzione valvolare transcateretere o chirurgica. Su 78 pazienti con una iniziale controindicazione relativa/temporanea alla sostituzione valvolare aortica a causa di condizioni cliniche compromesse o comorbilità, al momento della rivalutazione clinica un mese dopo valvuloplastica il 28% è stata indirizzato ad AVR, un altro 46% a TAVI.¹¹ Infatti, la logica alla base di ciò è che la BAV è associata ad un miglioramento emodinamico e clinico dei pazienti critici, potenziale recupero della funzione ventricolare sinistra e riduzione dell'insufficienza valvolare mitralica, associati talora a recupero da grave debilitazione. Tale beneficio, per quanto transitorio, ha permesso una ricollocazione verso un trattamento definitivo della valvulopatia per ben il 75% dei pazienti inizialmente esclusi.

Esperienza della U.O. di Cardiologia del Policlinico S.Orsola-Malpighi

Nella comunità cardiologica internazionale, dopo un iniziale entusiasmo in seguito alle prime BAV eseguite negli anni ottanta, l'interesse per la tecnica è diminuito rapidamente a causa della scoperta del rischio di ristenosi precoce. Solo una ristretta nicchia di pazienti ha trovato per anni una indicazione a BAV, in genere a scopo palliativo. Negli ultimi decenni invece si è

osservato un nuovo impulso nell'utilizzo integrato della valvuloplastica alle nuove ed efficaci tecniche di sostituzione valvolare transcateretere.¹²

Nonostante un numero ridotto di procedure negli anni addietro, la BAV non è mai stata abbandonata presso la U.O. di Cardiologia del Policlinico S.Orsola-Malpighi, che rappresenta uno dei centri italiani ed internazionali con la più ampia casistica ed esperienza in questa tecnica (Figura 1).

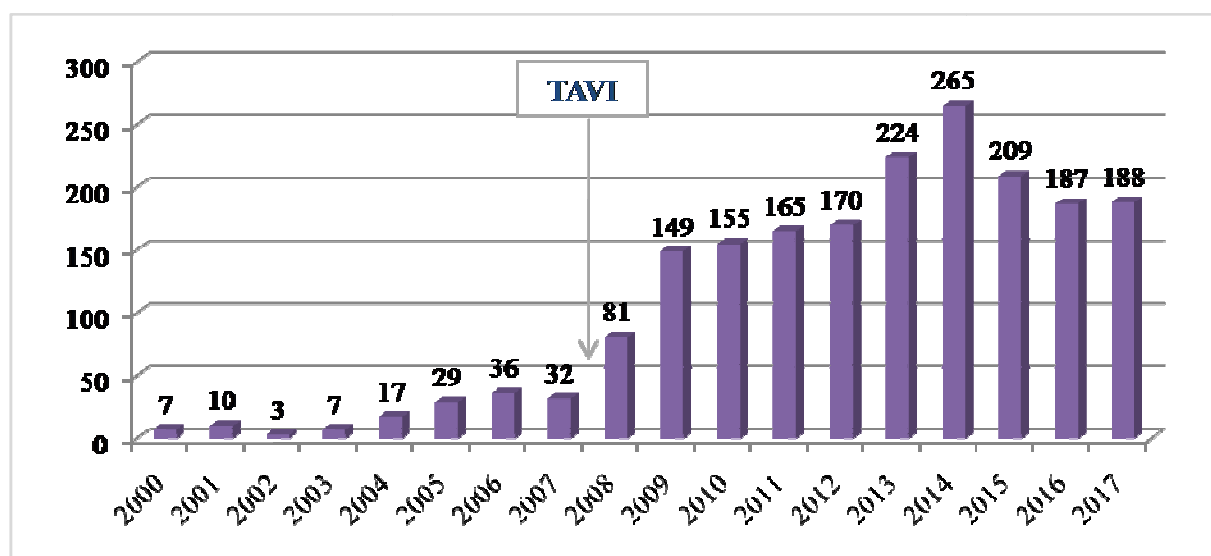


Figura 1. Numero di valvuloplastiche aortiche con pallone eseguite ogni anno c/o la U.O. di Cardiologia del Policlinico S.Orsola-Malpighi. Relazione con l'inizio delle procedure di impianto di protesi aortica transcateretere (TAVI).

Le principali caratteristiche dei pazienti considerati per una BAV “ponte” ad un seguente trattamento con AVR o TAVI presso la nostra U.O. sono state: una bassa frazione di eiezione, un’insufficienza valvolare mitralica di grado almeno moderato/severo, fragilità, instabilità emodinamica, comorbilità severe o una combinazione di questi fattori. In un'analisi di registro, il miglioramento di tali parametri ha portato mediamente ad una indicazione a trattamento definitivo nel 73% dei casi.¹³

Il ruolo non trascurabile dalla BAV deriva anche da dati epidemiologici: con l'invecchiamento della popolazione, la prevalenza della SAo degenerativa sta aumentando progressivamente.³ I dati di molti studi indicano che una percentuale considerevole di pazienti indirizzati ad AVR o TAVI non risultano idoneo alla procedura e che la loro prognosi, se lasciati senza

trattamento, è infausta.^{1, 14, 15} Si tratta di popolazioni di pazienti molto complesse per età avanzata, fragilità, comorbilità, per i quali è difficile valutare tra beneficio potenziale delle procedure invasive a disposizione e rischio, discriminare tra margine di miglioramento e futilità del trattamento. Tra gli anni 2007 e 2008, con l'inizio delle procedure di TAVI nella nostra U.O. abbiamo osservato che di tutti i pazienti considerati inoperabili e indirizzati per BAV solo il 46% ha soddisfatto i criteri per l'impianto di protesi transcateretere.¹⁶ Coloro che sono stati esclusi presentavano gravi patologie non cardiache. In questa popolazione la BAV affianca la terapia medica con lo scopo di migliorare il quadro di scompenso cardiaco congestizio e la qualità della vita dei pazienti.

Da una analisi sulla popolazione con SAo riferita al nostro centro e trattata con BAV in un arco di tempo di 10 anni, è emerso come la valvuloplastica sia stata utile come ponte ad un trattamento definitivo in numerosi casi. Dall'altra parte il tasso di re-ospedalizzazione per i pazienti che non accedevano a trattamento definitivo era non trascurabile: 26% ad un anno e 47% al follow-up a due anni, causa insufficienza cardiaca. Tuttavia, se si considera che questi pazienti non hanno un'opzione di trattamento duraturo, il ruolo palliativo della BAV assume un'importanza non trascurabile nell'assicurare migliori condizioni di compenso emodinamico e quindi di qualità di vita, attraverso una procedura a basso costo e relativamente sicura.¹⁷

Alcuni autori hanno anche ipotizzato che l'utilizzo ripetuto della BAV nel tempo possa avere un ruolo nel mantenere uno standard di benessere adeguato per la popolazione esclusa da AVR e TAVI.¹⁸ Un miglioramento prognostico effettivo non è stato dimostrato in uno studio rigoroso e randomizzato, ma i presupposti per il mantenimento di una qualità di vita adeguata sono presenti e non trascurabili per una tecnica considerata palliativa. I pazienti che presentano una controindicazione permanente ad AVR o TAVI ricevono una terapia medica che ha lo scopo di migliorare il quadro congestizio. In questo contesto, una strategia di BAV ripetute da effettuare qualora via sia un nuovo marcato deterioramento clinico permette di

migliorare transitoriamente l'emodinamica e la sintomatologia. Tra gli anni 2005 e 2012, 105 pazienti sono stati sottoposti a più di due BAV presso il nostro centro. La strategia di valvuloplastica ripetuta è stata associata a una mortalità a 1, 2, e 3 anni pari al 15%, 41%, e 57%. La frequenza di re-ospedalizzazione per scompenso cardiaco è stata 41% a 1 anno, 62% a 2 anni, 78% a 3 anni di follow-up.¹⁹ Per quanto l'outcome a lungo termine sia stato infausto, è risultato superiore rispetto quanto riportato in registri di pazienti con SAo severa sintomatica trattata con esclusiva terapia medica o una sola BAV.^{10, 20, 21} Il ricorso a procedure ripetute è stato relativamente sicuro in termini di complicanze procedurali e associato a miglioramento clinico.

Nelle prime pubblicazioni di dati di registro che risalgono agli anni 80', la BAV risultava gravata da complicanze procedurali rilevanti.²² I miglioramenti tecnici e dei materiali utilizzati ha permesso di ridurre l'incidenza e la severità delle complicanze.²³ A questo ha contribuito l'esperienza degli operatori enormemente accresciuta negli ultimi anni, grazie al maggiore numero di procedure eseguite ed anche alla diffusione della tecnica TAVI. Ne deriva, ad esempio, una maggiore confidenza nella gestione di grossi accessi vascolari. Dai dati provenienti dalla casistica della nostra U.O. si evince una incidenza di complicanze relativamente bassa ed in progressivo calo nel tempo, in particolare per ciò che riguarda le problematiche in sede di accesso vascolare.²⁴

Razionale dello studio PNP

Negli ultimi dieci anni, di pari passo con lo sviluppo delle tecniche di sostituzione valvolare aortica transcateretere per il trattamento della SAo severa, si è osservato un rinnovato interesse nella valvuloplastica aortica percutanea con pallone, come dimostrato dal significativo aumento delle procedure eseguite in numerosi centri di cardiologia interventistica.^{12, 17} Dati recenti dimostrano un'incidenza di complicanze inferiore durante BAV in confronto

all'esperienza iniziale che risale agli anni ottanta.^{23, 25} Tuttavia, numerosi aspetti tecnici della BAV non sono mai stati standardizzati e quindi sono lasciati al giudizio dell'operatore.²⁶ La discrezione riguarda, tra le altre cose, le dimensioni del pallone, il calibro degli introduttori vascolari, le manovre di emostasi e persino la definizione di successo procedurale.

La stimolazione ventricolare rapida mediante pacemaker temporaneo (pacing rapido - PR) è comunemente usata durante il gonfiaggio del pallone per ottenere un transitorio arresto di circolo e permettere una maggiore stabilizzazione del pallone posizionato nell'orifizio valvolare aortico. D'altra parte, la BAV può essere eseguita senza PR con un approccio meno invasivo e possibilmente meglio tollerato. Fino ad oggi, non sono stati svolti studi di confronto diretto tra le due tecniche di BAV, con o senza PR, in termini di sicurezza ed efficacia. Un'analisi di registro ha suggerito una sicurezza procedurale sovrapponibile, ma un'inferiore efficacia della tecnica con PR espressa in termini di una minore area valvolare aortica (AVA) ottenuta post-procedura, nonostante la più facile stabilizzazione del pallone.²⁷

La presente analisi ha lo scopo di confrontare, in una popolazione non selezionata di pazienti con stenosi valvolare aortica sottoposti a randomizzazione, efficacia e sicurezza della procedura di BAV eseguita con o senza PR. Questo studio pilota pone le basi per il calcolo della dimensione campionaria da arruolare in un trial randomizzato più ampio.

Materiali e metodi

Popolazione

Lo studio pilota prospettico, open-label, randomizzato PNP si poneva l'obiettivo di arruolare 100 pazienti consecutivi affetti da SAo degenerativa sottoposti a BAV al Policlinico universitario S.Orsola-Malpighi di Bologna. Il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna (CE41/2015/O/Sper) e pubblicato sul sito web *clinicaltrials.gov* (NCT02498639). Erano arruolabili tutti i pazienti

con età uguale o superiore a 70 anni, affetti da SAo sintomatica e con una indicazione a BAV. L'indicazione alla procedura di BAV era indipendente dalla partecipazione al presente studio e precedeva l'arruolamento. I criteri di esclusione erano rappresentati da una immediata indicazione ad AVR o TAVI, una presentazione clinica in shock cardiogeno o edema polmonare refrattario a stabilizzazione medica. Prima dell'arruolamento tutti i pazienti dovevano firmare il consenso informato alle procedure dello studio ed al trattamento dei dati personali. Venivano poi assegnati con randomizzazione 1:1 ad essere sottoposti a BAV con o senza PR. La randomizzazione è stata eseguita mediante un software dedicato.

La partecipazione allo studio non precludeva la possibilità di un successivo eventuale trattamento della valvulopatia con TAVI o AVR.

Prima della BAV, tutti i pazienti venivano sottoposti ad ecocardiogramma con lo scopo specifico di valutare, tra altri parametri, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, il diametro del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, l'annulus aortico, i gradienti massimo e medio transvalvolare, l'AVA calcolata con l'equazione di continuità, l'AVA indicizzata per la superficie corporea (AVA/BSA), ed il grado di insufficienza valvolare aortica. Lo studio eco-Doppler è stato svolto secondo le raccomandazioni dell'American Society of Echocardiography e della European Association of Cardiovascular Imaging.²⁸

Tecniche di valvuloplastica aortica percutanea

La BAV veniva eseguita via accesso arterioso femorale destro o sinistro, attraverso un introduttore vascolare di calibro 9 o 10 Fr (Cordis CoPRoration, Fremont, CA, USA) a seconda del catetere di gonfiaggio prescelto. Tutte le procedure sono state eseguite con un pallone semi-compiante Cristal BalloonTM (BALT Extrusion SAS, Montmorency, France). dopo somministrazione di un piccolo bolo endovenoso di eparina non frazionata (30-50 UI/kg). La valvola aortica veniva attraversata in via retrograda con una guida retta 0.035" inserita in un catetere Amplatz AL1. Dopo il superamento della valvola stenotica, una guida

rigida 0.038" (Extra-Stiff Wire, Cook Medical, Bloomington, IN, USA) con l'estremità distale arrotondata manualmente veniva posizionata nella cavità ventricolare sinistra. Per evitare calcoli errati dovuti al fenomeno di modificazione dell'onda pressoria che si può osservare passando dai vasi arteriosi di grosso calibro a quelli più periferici e di piccolo calibro (secondaria a "*pressure recovery phenomenon*" e ridotta compliance arteriosa periferica),²⁹ il gradiente emodinamico transvalvolare veniva misurato attraverso due cateteri pigtail 4 Fr posizionati uno nel ventricolo sinistro, il secondo nell'aorta ascendente. Entrambi, dato il loro piccolo calibro, venivano inseriti attraverso il medesimo introduttore vascolare arterioso femorale.

Dopo la misurazione del gradiente il pallone veniva avanzato attraverso l'orifizio valvolare sulla guida rigida e gonfiato con una soluzione salina mista a mezzo di contrasto. Lo stesso sistema di gonfiaggio veniva utilizzato per entrambi i gruppi, costituito da una siringa "volumetrica" (50 ml) che inizialmente riempiva il pallone, e una siringa di "pressione" (10 ml) che completava la dilatazione, entrambe collegate ad un manometro attraverso una valvola a tre vie.

Nel gruppo randomizzato a PR, un pacemaker temporaneo unipolare con palloncino all'estremità distale (PacelTM, St. Jude Medical Inc., St Paul, MN, USA) era posizionato in ventricolo destro attraverso un introduttore 6 Fr (St. Jude Medical) posto nella vena femorale ipsilaterale. Una stimolazione a 180-200 bpm veniva iniziata subito prima del gonfiaggio ed interrotta allo sgonfiaggio del pallone, per un massimo di 10 secondi.

Nel gruppo senza PR, le contrazioni ventricolari possono compromettere la stabilità del pallone durante la dilatazione valvolare, facilitando lo scivolamento del pallone verso l'aorta o la cavità ventricolare. La stabilizzazione del pallone a livello dell'orifizio era ottenuta bilanciando le forze di spinta esercitate sulla guida rigida alloggiata nel ventricolo sinistro e quelle sul pallone stesso.

Un linea di pressione collegata all'introduttore arterioso permetteva il monitoraggio della pressione sistemica durante la procedura. In genere, quando non viene utilizzato il PR, le normali oscillazioni della curva pressoria vengono attenuate durante il gonfiaggio del pallone. In caso di completa abrogazione dell'onda pressoria, l'operatore può desumere che il pallone stia obliterando completamente l'orifizio valvolare (*sealing*) e di conseguenza può evitare di aumentare ulteriormente volume e pressione di gonfiaggio (Figura 2-A). Allo stesso modo, per ragioni di sicurezza, l'operatore è inibito dall'effettuare un upgrade del pallone ad un calibro maggiore anche in presenza di un risultato procedurale subottimale. Quando viene applicato il PR, la curva di pressione viene abolita in seguito alle rapide ed inefficaci contrazioni ventricolari deliberatamente ottenute, quindi l'operatore non può basarsi sul concetto di abrogazione della pressione (Figure 2-B).³⁰

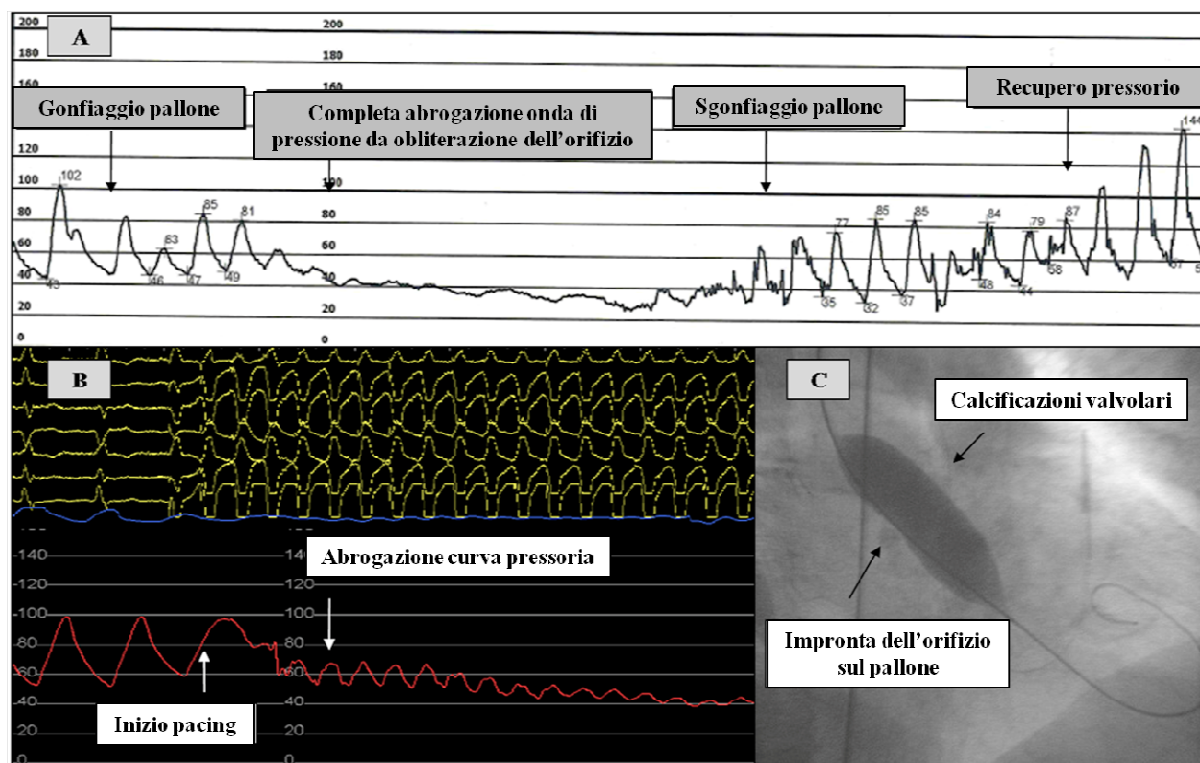


Figura 2. A) stampa della curva di pressione registrata al poligrafo durante BAV senza PR al momento del gonfiaggio del pallone; B) immagine del poligrafo al momento del PR che precede il gonfiaggio; C) pallone gonfiato all'altezza dell'orifizio valvolare con visibile, sul suo profilo, l'impronta dell'annulus valvolare calcifico.

Per evitare che un potenziale bias potesse influenzare l'efficacia e la sicurezza di ciascuna tecnica, derivante dall'applicare differenti pressioni di gonfiaggio, erano previste tre

insufflazioni per ogni paziente in entrambi i bracci dello studio sempre alla pressione nominale del pallone (verificata attraverso il manometro), dopodiché il gradiente transvalvolare medio veniva misurato nuovamente.

Inoltre, la durata della fase di ipotensione iatrogena, sia che fosse dovuta alla ostruzione dell'orifizio data dal pallone sia al PR, per protocollo veniva mantenuta per 10 secondi (meno solo se mal tollerata) in entrambi i bracci del trial.

Le dimensioni del pallone sono state scelte all'inizio in accordo con il diametro dell'annulus valvolare aortico misurato all'ecocardiogramma pre-procedura:²⁸

- annulus ≤ 19 mm \rightarrow diametro pallone 18 mm
- annulus 20-23 mm \rightarrow diametro pallone 20 mm
- annulus ≥ 24 mm \rightarrow diametro pallone 23 mm

Dopo la prima sequenza di tre insufflazioni, la procedura terminava se veniva raggiunto uno dei seguenti criteri:

1. successo procedurale, definito come la riduzione del 50% del gradiente transaortico medio (misura emodinamica);
2. complicanza procedurale (i.e. tamponamento cardiaco, insufficienza valvolare aortica acuta, etc.)
3. scarsa tolleranza del paziente alla procedura (malessere, esplicita intolleranza), in particolare in corso di gonfiaggio e PR, o peggioramento dei parametri vitali (es. cambiamento della curva pressoria, elettrocardiogramma, saturazione arteriosa di O₂).

Criteri addizionali di interruzione:

4. in caso di BAV senza PR, calo pressorio dovuto a occlusione completa dell'orifizio valvolare da parte del pallone gonfio o "*valve sealing*" (conferma del raggiungimento di un rapporto 1/1 pallone/annulus, quindi assenza di aspettativa di un miglior esito da eventuale upgrade a pallone di diametro maggiore) come mostrato nella Figura 2-A;

5. in caso di BAV durante PR, l'evidenza dell'impronta dell'orifizio valvolare sul pallone durante la sua massima espansione (conferma del raggiungimento di un rapporto 1/1 pallone/annulus, quindi assenza di aspettativa di un miglior esito da eventuale upgrade a pallone di diametro maggiore) come mostrato nella Figura 2-C.

Quando nessuno dei precedenti criteri veniva raggiunto, una seconda serie di tre gonfiaggi è stata effettuata con un pallone di diametro maggiore. Solo un upgrade era previsto dal protocollo.

Un Angio-Seal™ 8 Fr (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) è stato utilizzato per l'emostasi arteriosa, mentre una compressione manuale veniva applicata sull'accesso venoso. Tutti i pazienti hanno poi ricevuto un bendaggio compressivo per 24 ore.

Lo studio è stato condotto secondo le indicazioni della Dichiarazione di Helsinki.

Endpoint e definizioni

L'endpoint primario di efficacia, in un'analisi *intention to treat*, era dato dal raggiungimento di una riduzione $\geq 50\%$ del gradiente transaortico medio misurato con ecocardiogramma 30 minuti dopo la BAV.

La classificazione proposta dal *Valve Academic Research Consortium-2* è stata utilizzata nella valutazione delle complicanze avvenute durante il ricovero indice e nel follow-up, mentre quella del *Bleeding Academic Research Consortium (BARC)* è stata specificamente utilizzata per i sanguinamenti.^{31, 32} L'endpoint primario di sicurezza era composto dall'incidenza di morte, infarto miocardico, TIA/stroke, insufficienza valvolare aortica acuta e da sanguinamenti BARC ≥ 3 a 30 gironi.

Endpoint secondari erano rappresentati da: una riduzione $\geq 50\%$ del gradiente transaortico medio misurato con ecocardiogramma 30 minuti dopo la BAV in un'analisi *per-treatment*; una riduzione del 30-49%; una riduzione del gradiente medio emodinamico (misura invasiva) $\geq 50\%$ e nel range 30-49%; l'incidenza a 30 gironi di morte per tutte le cause, morte

cardiovascolare, stroke, infarto, sanguinamenti maggiori (BARC ≥ 3), valutati singolarmente; tutte le complicanze vascolari (definizioni VARC-2); insufficienza valvolare aortica acuta intra-procedurale, danno renale acuto (VARC-2); durata dell'ospedalizzazione; aumento dell'AVA all'ecocardiogramma post-BAV; ridotta tolleranza alla procedura riportata soggettivamente dal paziente; confronto dei risultati del questionario Numeric Rating Scale for Pain (NRS).³³ Erano programmate visite ambulatoriali per il follow-up a 30 giorni mentre, in caso di visita non possibile, i dati venivano raccolti telefonicamente.

Analisi statistica

Le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione standard e confrontate con il t-Student test. Le variabili categoriche sono state riportate come numero e percentuale. Le differenze tra gruppi sono state analizzate con il test Chi-quadro o il test Esatto di Fisher quando appropriato. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo. Il calcolo della dimensione campionaria per uno studio randomizzato più ampio è stato eseguito mediante il test-Z a due code, con varianza non combinata. Il livello di significatività del test era 0.05. Le analisi sono state effettuate con il software SPSS Statistic, versione 17.0 (SPSS inc., Chicago, Illinois, USA).

Risultati

Da aprile 2015, 128 pazienti consecutivi con SAo severa sintomatica riferiti al nostro Policlinico sono stati valutati per eleggibilità. La Figura 3 mostra la flow chart dello studio. Abbiamo registrato 28 casi di fallimento nello screening, soprattutto per diniego alla partecipazione allo studio (n=16), mentre alcuni casi sono dovuti alla presenza di decadimento cognitivo (n=3), difficile comprensione della lingua italiana (n=1), malattia valvolare reumatica (n=2), procedura in condizioni di emergenza clinica o condizione globali

molto scadute (n=2), pazienti provenienti da altri ospedali con conseguente rischio di un incompleto follow-up (n=4).

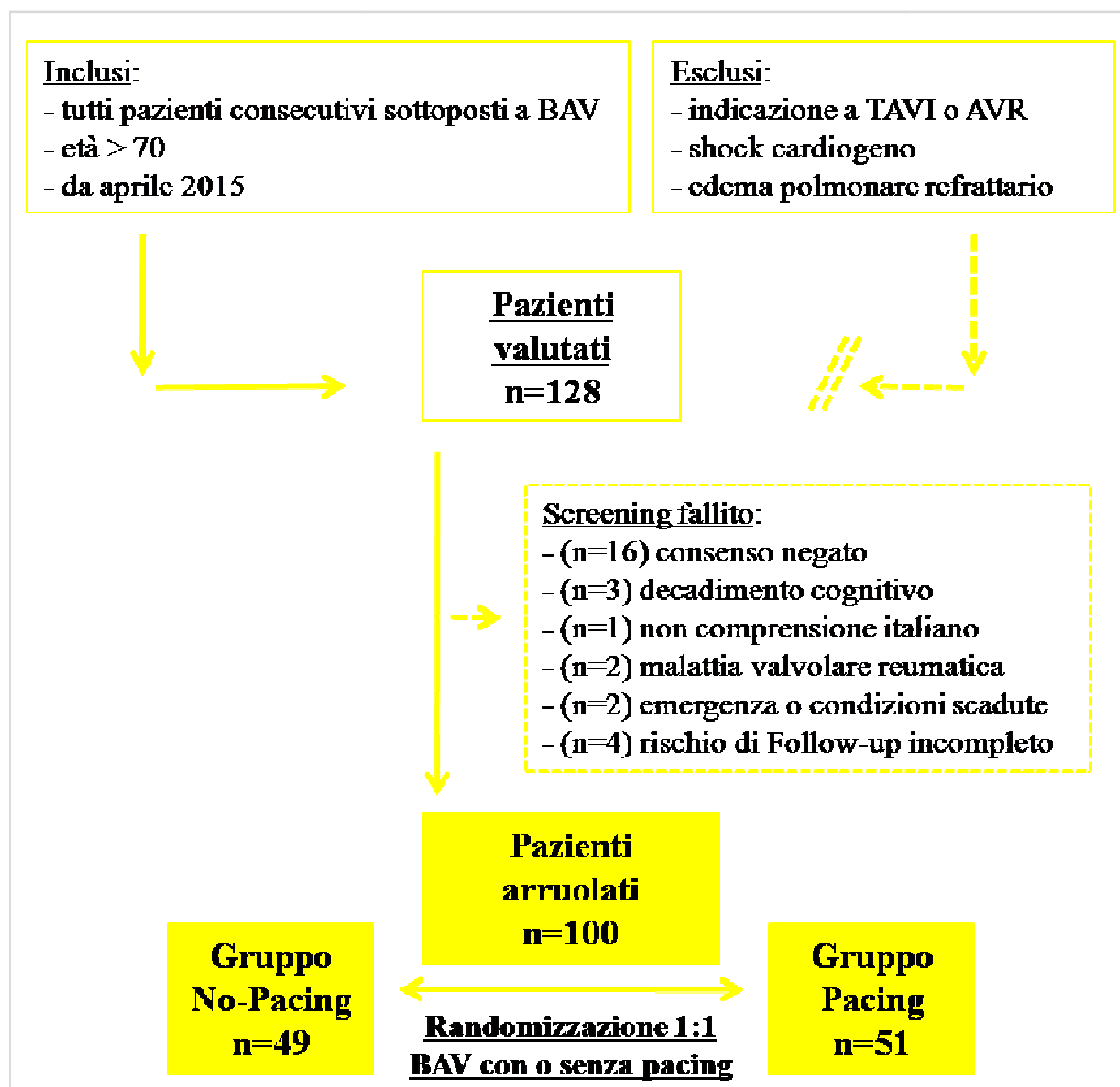


Figura 3. Flow chart dello studio.

Cento pazienti sono stati arruolati nello studio e randomizzati 1:1, di cui 49 assegnati al gruppo no-PR e 51 al gruppo PR. Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla procedura di BAV così come indicato dalla randomizzazione; in questo modo l'analisi "intention to treat" e "per treatment" sono state sovrapponibili. Le caratteristiche base della popolazione, la presentazione clinica ed i dati ecocardiografici non differivano tra i gruppi (Tabella 1).

Dati procedurali

I principali parametri emodinamici basali e post-procedurali sono risultati simili tra gruppi all'analisi univariata (Figura 4).

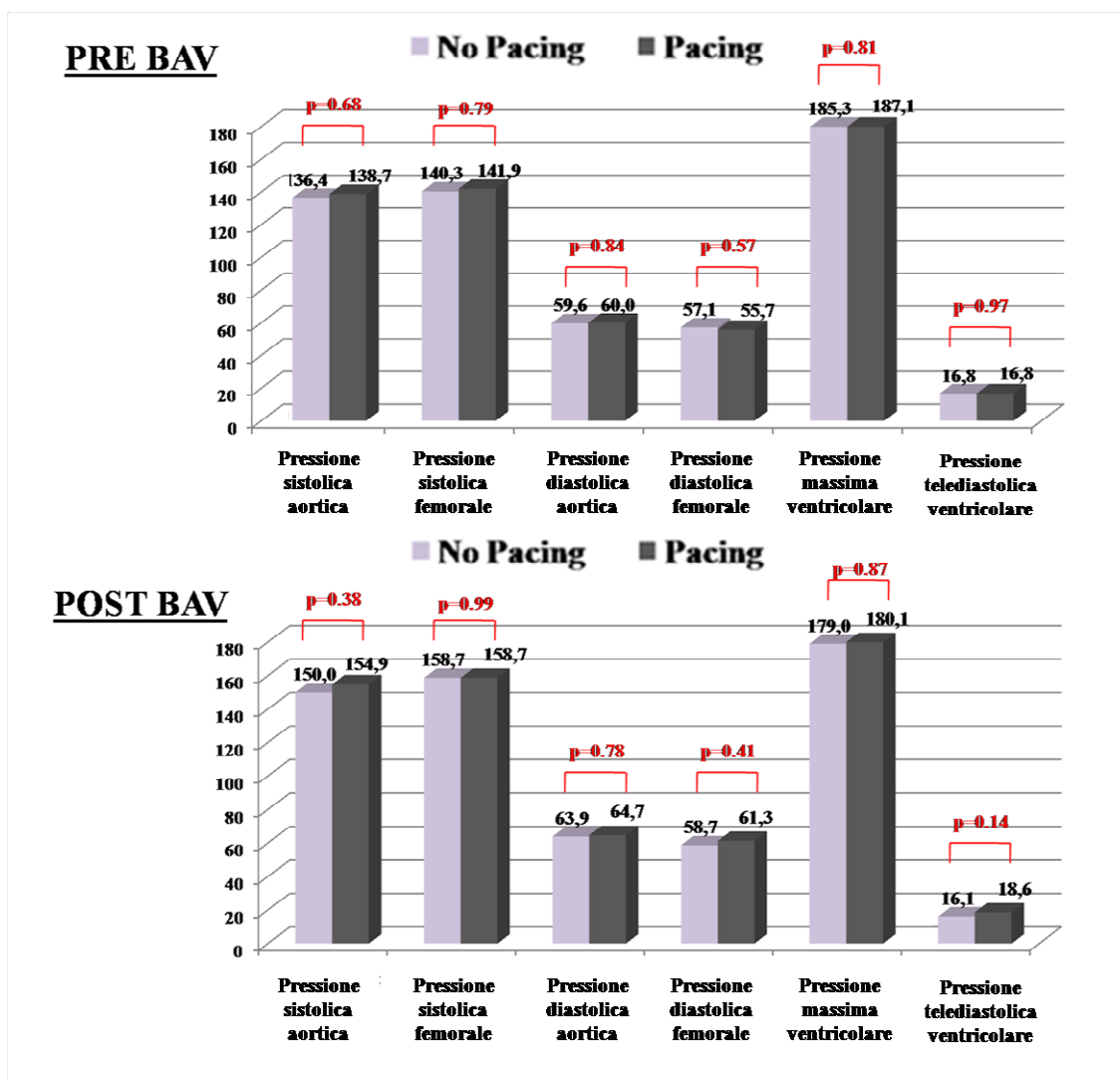


Figura 4. Confronto tra gruppi dei principali parametri emodinamici.

Come illustrato nella Tabella 2, la prima serie di gonfiaggi è stata frequentemente effettuata con palloni di diametro 20 mm sia nel gruppo no-PR (38/49, 77.6%) sia nel PR (41/51; 80.4%). Il rapporto fra diametri pallone/annulus, calcolato come il rapporto tra le dimensioni del pallone a pressione nominale ed il diametro dell'annulus aortico misurato all'ecocardiogramma, era sovrapponibile tra gruppi (0.92 vs 0.93; $p=0.12$).

Dopo la prima serie di gonfiaggi, il successo procedurale è stato ottenuto in 15 su 51 pazienti nella popolazione che ha ricevuto PR rispetto a 20 su 49 tra coloro senza PR (29.4% vs 40.8%; $p=0.30$) (Tabella 3).

In quest'ultimo gruppo, nonostante il dimezzamento del gradiente emodinamico medio non sia stato ottenuto in 29 (59.2%) pazienti, solo 10 sono stati sottoposti ad una seconda serie di dilatazioni con un pallone di diametro maggiore. L'upgrade ad un pallone più grande non è stato eseguito 16 volte perché si era osservata l'obliterazione dell'orifizio valvolare durante la prima serie (criterio pre-specificato di interruzione), mentre nei rimanenti 3 casi le ragioni sono state: la rottura del pallone ed intrappolamento a livello dell'introduttore vascolare con necessità di cattura con un lazo; fibrillazione ventricolare trattata con DC-shock; soggettiva intolleranza alla procedura. Quando è stato effettuato l'upgrade, il sealing valvolare è sempre stato ottenuto.

Nel gruppo PR, il passaggio ad un pallone più grande era indicato in 36 casi (70.6%), ma realmente effettuato solo in 19. Il mancato upgrade in 17 pazienti è stato dovuto a: scarsa tolleranza alla procedura ($n=6$); prolungata ipotensione dopo PR ($n=4$); severa bradicardia o blocco atrio-ventricolare di alto grado ($n=3$); fibrillazione atriale a rapida risposta ventricolare ($n=1$); insufficienza valvolare aortica acuta transitoria ($n=1$); dolore toracico ($n=2$).

Il rapporto pallone/annulus è rimasto sovrapponibile tra gruppi anche dopo l'upgrade (1.0 vs 1.0; $p=0.30$).

Al termine della procedura, la riduzione del 50% del gradiente emodinamico medio è stato raggiunto in 26/49 pazienti nel gruppo no-PR e 19/51 in quello PR (55.1% vs 37.3% rispettivamente; $p=0.16$). Allo stesso modo, il gradiente transvalvolare medio si è ridotto in maniera sovrapponibile e non differiva tra gruppi né prima né dopo la prima o seconda serie di dilatazioni (Figura 5).

Complessivamente, un numero significativamente minore di pazienti sottoposti a BAV senza PR hanno lamentato scarsa tolleranza alla procedura rispetto quelli con PR (16% vs. 41%, rispettivamente, $p < 0.05$). Non sono emerse differenze nella valutazione della scala del dolore percepito raccolta con il questionario NRS. L'uso di farmaci anticoagulanti/antitrombotici è stato sovrapponibile tra i gruppi. Una percentuale equivalente di pazienti è stata sottoposta a concomitante angiografia o a rivascolarizzazione coronarica percutanea, così che la quantità totale di mezzo di contrasto somministrata è stata simile nelle due popolazioni.

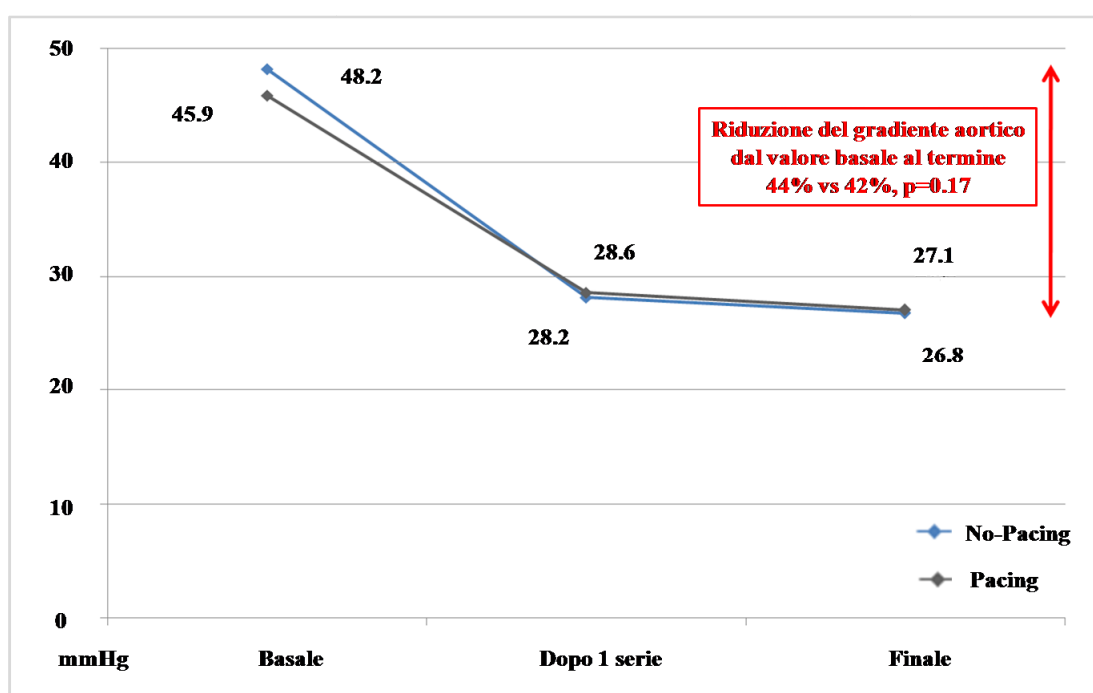


Figura 5. Confronto tra gruppi dei valori del gradiente medio transvalvolare aortico nei vari passaggi procedurali.

Endpoint primario

L'endpoint primario di efficacia, rappresentato da una riduzione del 50% del gradiente medio transvalvolare all'ecocardiogramma, è stato raggiunto in 21/49 pazienti nel gruppo no-PR rispetto a 20/51 nel gruppo PR (42.9% vs 39.2%; $p = 0.84$). L'endpoint composito primario di sicurezza dato dalla somma di morte, infarto, TIA/stroke, insufficienza valvolare aortica acuta, sanguinamenti BARC ≥ 3 non differiva tra gruppi (8.2% per no-PR vs 13.7%; $p = 0.53$) così come nessuno dei suoi singoli componenti (Tabella 4).

Outcome secondari

La Tabella 4 mostra i risultati relativi alla sicurezza della procedura. Abbiamo osservato la necessità di mantenere il pacemaker temporaneo post-BAV più frequentemente nel gruppo PR rispetto a quello no-PR ($p=0.048$), mentre nessun paziente ha richiesto un impianto in urgenza. Inoltre, sebbene la differenza non sia stata statisticamente significativa, un numero maggiore di pacemaker definitivi sono stati impiantati nel gruppo PR (0% vs 5.9%; $p=0.09$). Non sono emerse differenze nell'incidenza delle altre complicanze nell'arco temporale del ricovero, in particolare riguardo i vari tipi di sanguinamento, complicanze vascolari, TIA/stroke, IM acuto, insufficienza valvolare aortica acuta, versamento pericardico. Un peggioramento moderato/severo della funzione renale è stato osservato con la stessa frequenza nelle due popolazioni, ma un numero minore di pazienti nel gruppo no-PR ha presentato un peggioramento di entità lieve (4.1% e 17.6% rispettivamente; $p=0.052$).

In fine, due pazienti sono deceduti durante il ricovero nel gruppo PR, nessuno in quello no-PR ($p=0.17$). Un decesso dovuto ad arresto cardiaco ha interessato una donna di 88 anni ricoverata per edema polmonare ed affetta da insufficienza renale severa, disfunzione ventricolare contrattile severa, con EuroSCORE II pari a 16% e rischio di mortalità stimato con punteggio STS del 38%. Il secondo era un paziente diabetico e con elevata fragilità, di 84 anni, ricoverato in classe funzionale NYHA IV, con punteggio EuroSCORE II di 7% e STS di 7%. La BAV era stata preceduta da angioplastica coronarica e complicata da infarto miocardico peri-procedurale, con prolungata fase di bradicardia e ipotensione. In seguito, al follow-up a 30 giorni, abbiamo registrato una morte nel gruppo no-PR, circa due settimane dalla dimissione, ed un caso di stroke nel gruppo PR.

Per quanto concerne i risultati ecocardiografici, dopo BAV non vi sono state differenze tra popolazioni riguardo AVA finale ($p=0.34$), incremento medio dell'AVA (0.27 vs 0.24 mm;

p=0.39), così come nel valore assoluto di gradiente transvalvolare medio e nella sua riduzione percentuale (44.8% vs 44.3%, p=0.87).

Calcolo del campione di popolazione per un ampio studio randomizzato

L'outcome di efficacia di questo studio pilota è stato raggiunto dal 43% della popolazione nel gruppo no-PR e 39% nel gruppo PR. Per rilevare quindi una differenza tra i gruppi del 4%, il campione di popolazione da arruolare sarebbe di 2370 pazienti nel gruppo 1 e 2370 nel gruppo 2, raggiungendo una potenza dell'80%. E' necessario tenere in considerazione la possibilità di casi si drop-out che ragionevolmente dovrebbe essere bassa e non superiore al 5% (nel presente studio tutti i pazienti arruolati e randomizzati hanno ricevuto il trattamento).

Con tale incidenza di drop-out, i pazienti da arruolare salirebbero a 2495 per gruppo.

Prendendo in considerazione l'endpoint composito di sicurezza, che dimostra un'incidenza di complicanze pari a 8% dei casi nel gruppo no-PR e 14% nel gruppo PR (delta del 6%) e sempre considerando il 5% di potenziali drop-out, la stima del campione suggerisce di arruolare due gruppi da 445 pazienti ciascuno.

In ultima analisi, abbiamo preso in considerazione un outcome capace di riflettere il beneficio/insuccesso clinico/emodinamico netto del paziente. Quindi, abbiamo sommato la percentuale dei casi di complicanza procedurale (quelle comprese nell'endpoint primario di sicurezza) al mancato successo emodinamico: gruppo no-PR $8+57=65\%$; gruppo PR $14+61=75\%$, con una differenza tra gruppi del 10%. Il calcolo del campione, in relazione a questo outcome composito al netto degli eventi positivi/negativi occorsi nei due bracci di questo studio pilota, ha portato a considerare l'arruolamento di 343 pazienti in ciascun gruppo (5% di drop-out).

Valutazione emodinamica utilizzando la pressione periferica rispetto alla pressione centrale

Prima di eseguire la BAV, abbiamo simultaneamente registrato l'onda di pressione a livello femorale (attraverso l'introduttore) e nell'aorta ascendente (con un catetere pig-tail), come mostrato nella Figura 4. Questo ci ha permesso di valutare la differenza tra la pressione aortica centrale e la pressione periferica a livello femorale, dove abbiamo trovato valori leggermente più alti a causa della tipica perdita di elasticità della parete vascolare che si riscontra andando verso la periferia vascolare.^{34,35} Abbiamo calcolato il gradiente medio tra le curve di pressione femorale e aortica, risultato in media 4.7 mmHg, simile tra i due gruppi ($p=0.33$). Nonostante questa piccola differenza tra pressione centrale e periferica, la nostra analisi non ha rilevato differenze significative nei principali parametri emodinamici prima e dopo BAV, indipendentemente dall'uso di RP. Tuttavia, la diminuzione percentuale del gradiente trans-aortico medio dal basale alla post-procedura era $42.9\pm 13.9\%$ considerando la misurazione centrale (ventricolo sinistro - aorta ascendente) e $32.1\pm 14.3\%$ considerando quella periferica (ventricolo sinistro - arteria femorale), risultando significativamente differenti ($p < 0.05$), ma equivalenti all'interno dei gruppi randomizzati.

Quando abbiamo confrontato la riduzione del gradiente medio misurata centralmente con la riduzione del gradiente trans-aortico dell'eco, non abbiamo riscontrato alcuna differenza ($42.9\pm 13.9\%$ e $43.2\pm 12.9\%$ rispettivamente, $p=0.90$). Il confronto tra la riduzione del gradiente emodinamico misurata attraverso l'arteria femorale e l'ecocardiografia è risultato significativamente differente ($32.1\pm 14.3\%$ vs $43.2 \pm 12.9\%$, $p < 0.05$).

Discussione

Questo studio non ha mostrato una differenza significativa nell'efficacia della valvuloplastica aortica con pallone eseguita con o senza stimolazione ventricolare rapida. Inoltre, l'incidenza dell'endpoint primario di sicurezza è risultato sovrapponibile tra le due tecniche.

Abbiamo deciso di focalizzare il presente studio sulla tecnica della BAV, consapevoli che attualmente la TAVI ha chiaramente dimostrato la sua superiorità rispetto a BAV nel trattamento della stenosi aortica.⁵ D'altra parte, crediamo che la BAV manterrà un ruolo nel trattamento di alcuni pazienti con SAo, in particolare coloro con: instabilità emodinamica alla presentazione, rilevante fragilità, sintomi dubbi (broncopneumopatia cronica ostruttiva, ridotta mobilità, ecc.) e quindi una debole iniziale indicazione a TAVI. L'attuale estensione delle indicazioni della TAVI a pazienti con rischio cardiocirurgico moderato, ed i suoi costi non trascurabili, faranno sì che la BAV rimanga un'opzione per pazienti molto anziani, fragili e ad alto rischio.¹⁹ Inoltre, ribadiamo che l'arruolamento nel presente studio non ha impedito ai pazienti l'accesso ad un futuro trattamento definitivo della valvulopatia aortica con TAVI o AVR.

La procedura di BAV ha ricevuto un rinnovato interesse nell'ultima decade.³⁶ Nonostante i primi casi risalgano a circa trent'anni fa, diversi aspetti procedurali non sono ben definiti o standardizzati.^{26, 37, 38} L'utilizzo del pacing rapido ventricolare per aiutare la stabilizzazione del pallone è stata adottata in molti centri, mentre la BAV viene svolta senza tale ausilio in altri. In assenza di un confronto diretto tra le due tecniche, abbiamo deciso di studiare l'influenza del PR sulla efficacia e sulla sicurezza in uno studio randomizzato e rigoroso.

Abbiamo posto un endpoint primario di efficacia basato sul gradiente eco-Doppler, misurato 30 minuti dopo la fine della procedura. Crediamo che questo parametro, misurato di poco dopo la BAV sia più attendibile rispetto al successo procedurale valutato emodinamicamente immediatamente dopo le dilatazioni. Infatti, queste generano brevi fasi di ipotensione e stress nei pazienti, condizioni che possono portare ad una reazione caratterizzata da rilascio di catecolamine, tachicardia ed aumentata contrattilità miocardica. Questo è spesso evidente quando fasi transitorie di pressione arteriosa elevata sono registrate subito dopo tali manovre, e può portare ad una sovrastima del gradiente medio transvalvolare in acuto. Trenta minuti

sono stati considerati un tempo ragionevole per permettere la completa stabilizzazione emodinamica dopo lo stress procedurale o complicanze transitorie.

Poiché il trial è stato disegnato per arruolare soli 100 pazienti in un singolo centro (il numero è solo relativamente piccolo per uno studio monocentrico, considerando il basso numero complessivo di BAV eseguite per centro nel mondo), questo studio deve essere considerato generatore di ipotesi e la base potenziale per il calcolo del campione di popolazione di uno studio ampio, multicentrico, capace di arruolare più pazienti in un lasso di tempo breve. Le nostre analisi hanno mostrato che, mantenendo un endpoint di efficacia quale quello adottato nel nostro studio, sarebbe necessario arruolare un numero molto elevato di pazienti in ciascun braccio (n=2495), difficile da raggiungere anche in un eventuale studio multicentrico tenendo in considerazione del numero basso di procedure di BAV eseguite. A questo punto apparirebbe più opportuno prendere in considerazione un endpoint differente, eventualmente clinico, come potrebbe essere il miglioramento della classe funzionale. D'altra parte, se si ponesse come riferimento un endpoint composito al netto del beneficio clinico/assenza di complicanze, la numerosità della popolazione da arruolare si ridurrebbe in maniera significativa, raggiungendo i 350-450 pazienti per braccio. Tale stima permetterebbe un arruolamento relativamente rapido, qualora venissero coinvolti centri con volume procedurale medio/alto.

In questo studio dobbiamo riconoscere di aver raggiunto una percentuale di successo procedurale lievemente inferiore rispetto a precedenti registri, definito come la riduzione del 50% del gradiente transaortico medio.¹⁷ Vogliamo sottolineare che, da un lato l'endpoint di efficacia costituisce un risultato procedurale ambizioso, dall'altro il protocollo di studio indicava di raggiungere la pressione nominale di gonfiaggio di ciascun pallone utilizzato, in modo da non creare un bias tra gruppi. Nel nostro Istituto, la BAV viene solitamente eseguita senza PR, cosa che permette all'operatore di adattare la pressione di gonfiaggio fino al

raggiungimento del sealing dell'orifizio valvolare, a volte fino a sovra espandere il pallone.³⁰

L'approccio predefinito dal protocollo, meno aggressivo, potrebbe aver influenzato il risultato finale di efficacia.

Sebbene la differenza non sia significativa, il successo sia in termini emodinamici sia ecocardiografici è stato numericamente più frequente nel gruppo no-PR. Questo trend è in linea con la precedente pubblicazione di Witzke et al.²⁷ Un contributo a questo risultato potrebbe essere derivato dal ricorso più frequente all'upgrade del pallone nella popolazione senza pacing, in seguito ad una migliore tolleranza alla procedura sia in termini soggettivi (riportati dal paziente), sia in termini di minori alterazioni emodinamiche ed elettrocardiografiche. Di nuovo, crediamo che la percezione del sealing valvolare quando non viene usato il pacing rapido, possa essere utile nel raggiungere il migliore rapporto rischio beneficio per un potenziale upgrade del pallone. Infatti, a causa della sua frequente forma ellittica, un'accurata misurazione (*sizing*) dell'annulus richiederebbe l'uso della TC cardiaca, raramente utilizzata prima della BAV.

I nostri dati non mostrano una differenza significativa in termini di sicurezza tra le tecniche. Tuttavia, alcuni parametri singoli erano leggermente in favore del gruppo no-PR, come la necessità di supporto con pacing al termine della BAV e un trend verso una minore incidenza di danno renale acuto di grado lieve. La stimolazione ventricolare può essere causa potenziale di episodi di ipotensione più marcata piuttosto che le fasi controllate osservate durante la BAV senza PR. D'altra parte, in assenza di nessuna evidenza schiacciante in favore di una delle due tecniche, il cardiologo interventista è incoraggiato a non modificare la sua pratica usuale nella procedura di BAV.

Nel nostro centro, gli operatori più frequentemente eseguono la BAV senza PR, pertanto non si può escludere che questo possa aver influenzato l'outcome procedurale. In questo caso, un arruolamento multicentrico dovrebbe evitare questo potenziale bias.

In letteratura sono descritti casi in cui il pacing rapido in corso di procedure di BAV o TAVI viene eseguito senza inserire un catetere pacemaker temporaneo.^{39, 40} La stimolazione ventricolare viene eseguita attraverso la guida di supporto adagiata all'interno del ventricolo sinistro, sulla quale scorre il pallone o protesi valvolare. Questa tecnica permette di evitare le manovre di inserimento del pacemaker temporaneo, tra cui una puntura venosa femorale o giugulare, riducendo quindi le potenziali complicanze correlate (es. vascolari ed il versamento pericardico). Tuttavia, vi sono alcuni casi nei quali è necessario mantenere il pacing dopo la procedura interventistica sulla valvola aortica in seguito all'insorgenza di un blocco di conduzione atrio-ventricolare e che richiedono quindi l'inserimento di un pacemaker temporaneo.

Un endpoint primario composito di sicurezza è stato scelto per registrare un numero sufficiente di eventi proprio in considerazione della numerosità della popolazione arruolata. Abbiamo incluso i sanguinamenti per valutare se l'approccio vascolare differente tra i due gruppi (una singola puntura arteriosa nel gruppo no-PR, la doppia puntura sistematica arteriosa e venosa nel gruppo PR) poteva influenzare l'outcome.

E' doveroso menzionare che vi sono iniziali esperienze nell'eseguire la BAV attraverso un accesso arterioso radiale, invece che femorale.⁴¹ Per quanto questo approccio mini-invasivo rappresenti una novità molto interessante, sviluppata allo scopo di provare a ridurre le complicanze vascolari procedurali, sarà necessario studiare approfonditamente questa tecnica in ampie casistiche. Infatti, l'approccio radiale ha diminuito enormemente l'incidenza di complicanze durante le procedure di angioplastica coronarica, ma questo è stato ottenuto anche grazie ad una riduzione del calibro degli introduttori e dei cateteri utilizzati (5-6 Fr nella maggioranza dei casi). Attualmente il frenciaggio dei cateteri introduttori da valvuloplastica aortica rimane tra gli 8 e i 10 Fr.

Il pallone semi-compiante utilizzato in questo studio è utilizzato diffusamente in Europa. Il confronto di altri device disponibili sul mercato con differenti caratteristiche (es. palloni non-compianti, geometria a "8") e/o dedicati alla tecnica di BAV senza PR sarebbe certamente una possibilità di studio interessante in questo campo.

In fine, per quanto concerne la misurazione emodinamica, i valori di pressione media erano simili (indipendentemente dalla stimolazione) se raccolti centralmente (aorta ascendente) o in periferia (arteria femorale) sia all'inizio che dopo BAV. Tuttavia abbiamo trovato una differenza significativa rispetto alla riduzione del gradiente emodinamico tra le misurazioni effettuate a livello centrale o a livello femorale. E' interessante osservare che il risultato ecocardiografico era coerente con il gradiente emodinamico misurato tra il ventricolo sinistro e l'aorta ascendente, mentre il gradiente registrato attraverso l'introduttore era significativamente minore. Questo risultato fornisce importanti informazioni sulla limitata affidabilità delle misurazioni emodinamiche del gradiente trans-valvolare ottenute attraverso l'introduttore.

Conclusioni

In questo studio pilota randomizzato, la stimolazione ventricolare rapida non ha influenzato l'esito della BAV né in termini di sicurezza, né di efficacia. Tuttavia, la BAV senza PR sembrerebbe conferire lievi vantaggi riguardanti il comfort del paziente durante la procedura e una minore incidenza di alcuni eventi secondari di sicurezza.

Bibliografia

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud 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;24:1231-1243
2. Ferreira-Gonzalez I, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, Gonzalez-Alujas T, Evangelista A, Brotons C, Moral I, Permanyer-Miralda G, Garcia-Dorado D, Tornos P. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: A population-based study in a mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:1022-1030
3. 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
4. Bordoni B, Saia F, Ciuca C, Marrozzini C, Santoro M, Dall'Ara G, Anderlucci L, Montefiori M, Moretti C, Alberti A, Bragagni G, Montori C, Pollastri G, Cocchi D, Marzocchi A. [prevalence of degenerative aortic valve stenosis in the elderly: Results of a large community-based epidemiological study]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2013;14:262-268
5. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Webb JG, Herrmann HC, Bavaria JE, Kodali S, Brown DL, Bowers B, Dewey TM, Svensson LG, Tuzcu M, Moses JW, Williams MR, Siegel RJ, Akin JJ, Anderson WN, Pocock S, Smith CR, Leon MB. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1696-1704
6. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD, Fischbein M, Szeto WY, Lim S, Greason KL, Teirstein PS, Malaisrie SC, Douglas PS, Hahn RT, Whisenant B, Zajarias A, Wang D, Akin JJ, Anderson WN, Leon MB. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012;366:1686-1695

7. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374:1609-1620
8. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung 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. 2017 esc/eacts guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739-2791
9. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1321-1331
10. Lieberman EB, Bashore TM, Hermiller JB, Wilson JS, Pieper KS, Keeler GP, Pierce CH, Kisslo KB, Harrison JK, Davidson CJ. Balloon aortic valvuloplasty in adults: Failure of procedure to improve long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1522-1528
11. Saia F, Marrozzini C, Moretti C, Ciuca C, Taglieri N, Bordoni B, Dall'ara G, Alessi L, Lanzillotti V, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A, Marzocchi A. The role of percutaneous balloon aortic valvuloplasty as a bridge for transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2011;7:723-729
12. Eltchaninoff H, Durand E, Borz B, Furuta A, Bejar K, Canville A, Farhat A, Fraccaro C, Godin M, Tron C, Sakhuja R, Cribier A. Balloon aortic valvuloplasty in the era of

transcatheter aortic valve replacement: Acute and long-term outcomes. *Am Heart J.* 2014;167:235-240

13. Saia F, Moretti C, Dall'Ara G, Ciuca C, Taglieri N, Berardini A, Gallo P, Cannizzo M, Chiarabelli M, Ramponi N, Taffani L, Bacchi-Reggiani ML, Marrozzini C, Rapezzi C, Marzocchi A. Balloon aortic valvuloplasty as a bridge-to-decision in high risk patients with aortic stenosis: A new paradigm for the heart team decision making. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13:475-482

14. Ben-Dor I, Pichard AD, Gonzalez MA, Weissman G, Li Y, Goldstein SA, Okubagzi P, Syed AI, Maluenda G, Collins SD, Delhaye C, Wakabayashi K, Gaglia MA, Jr., Torguson R, Xue Z, Satler LF, Suddath WO, Kent KM, Lindsay J, Waksman R. Correlates and causes of death in patients with severe symptomatic aortic stenosis who are not eligible to participate in a clinical trial of transcatheter aortic valve implantation. *Circulation.* 2010;122:S37-42

15. Otten AM, van Domburg RT, van Gameren M, Kappetein AP, Takkenberg JJ, Bogers AJ, Serruys PW, de Jaegere PP. Population characteristics, treatment assignment and survival of patients with aortic stenosis referred for percutaneous valve replacement. *EuroIntervention.* 2008;4:250-255

16. Saia F, Marrozzini C, Dall'Ara G, Russo V, Martin-Suarez S, Savini C, Ortolani P, Palmerini T, Taglieri N, Bordoni B, Pilato E, Di Bartolomeo R, Branzi A, Marzocchi A. How many patients with severe symptomatic aortic stenosis excluded for cardiac surgery are eligible for transcatheter heart valve implantation? *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010;11:727-732

17. Saia F, Marrozzini C, Ciuca C, Guastaroba P, Taglieri N, Palmerini T, Bordoni B, Moretti C, Dall'ara G, Branzi A, Marzocchi A. Emerging indications, in-hospital and long-term outcome of balloon aortic valvuloplasty in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention.* 2013;8:1388-1397

18. Agarwal A, Kini AS, Attanti S, Lee PC, Ashtiani R, Steinheimer AM, Moreno PR, Sharma SK. Results of repeat balloon valvuloplasty for treatment of aortic stenosis in patients aged 59 to 104 years. *Am J Cardiol.* 2005;95:43-47
19. Bordoni B, Moretti C, Marrozzini C, Ciuca C, Dall'Ara G, Taffani L, Chiarabelli M, Taglieri N, Berardini A, Guastaroba P, Bacchi-Reggiani ML, Rapezzi C, Marzocchi A, Saia F. Repeated aortic balloon valvuloplasty in elderly patients with aortic stenosis who are not candidates for definitive treatment. *J Invasive Cardiol.* 2015;27:E277-284
20. Malouf J, Le Tourneau T, Pellikka P, Sundt TM, Scott C, Schaff HV, Enriquez-Sarano M. Aortic valve stenosis in community medical practice: Determinants of outcome and implications for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:1421-1427
21. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, Brinker JA, Diver D, Ferguson J, Holmes DR, Jr., et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation.* 1994;89:642-650
22. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the nhlbi balloon valvuloplasty registry. *Circulation.* 1991;84:2383-2397
23. Ben-Dor I, Pichard AD, Satler LF, Goldstein SA, Syed AI, Gaglia MA, Jr., Weissman G, Maluenda G, Gonzalez MA, Wakabayashi K, Collins SD, Torguson R, Okubagzi P, Xue Z, Kent KM, Lindsay J, Waksman R. Complications and outcome of balloon aortic valvuloplasty in high-risk or inoperable patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:1150-1156
24. Dall'Ara G, Santarelli A, Marzocchi A, Bacchi Reggiani ML, Sabattini MR, Moretti C, Marrozzini C, Taglieri N, Baldazzi F, Franco N, Ortolani P, Chiarabelli M, Rodino G, Piovaccari G, Rapezzi C, Saia F. Vascular complications after balloon aortic valvuloplasty in recent years: Incidence and comparison of two hemostatic devices. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017

25. Badheka AO, Patel NJ, Singh V, Shah N, Chothani A, Mehta K, Deshmukh A, Ghatak A, Rathod A, Desai H, Savani GT, Grover P, Patel N, Arora S, Grines CL, Schreiber T, Makkar R, Rihal CS, Cohen MG, De Marchena E, O'Neill WW. Percutaneous aortic balloon valvotomy in the united states: A 13-year perspective. *Am J Med.* 2014;127:744-753 e743
26. Feldman T. Balloon aortic valvuloplasty: Still under-developed after two decades of use. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;81:374-375
27. Witzke C, Don CW, Cubeddu RJ, Herrero-Garibi J, Pomerantsev E, Caldera A, McCarty D, Inglessis I, Palacios IF. Impact of rapid ventricular pacing during percutaneous balloon aortic valvuloplasty in patients with critical aortic stenosis: Should we be using it? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75:444-452
28. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39 e14
29. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, Pibarot P. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: Implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:291-298
30. Dall'Ara G, Saia F, Moretti C, Marrozzini C, Taglieri N, Bordoni B, Chiarabelli M, Ciuca C, Rapezzi C, Marzocchi A. Incidence, treatment, and outcome of acute aortic valve regurgitation complicating percutaneous balloon aortic valvuloplasty. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015
31. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S,

Mack MJ, Mehran R, Rodes-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The valve academic research consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1438-1454

32. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation.* 2011;123:2736-2747

33. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, Kerns RD, Stucki G, Allen RR, Bellamy N, Carr DB, Chandler J, Cowan P, Dionne R, Galer BS, Hertz S, Jadad AR, Kramer LD, Manning DC, Martin S, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P, Quessy S, Rappaport BA, Robbins W, Robinson JP, Rothman M, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stein W, Tollett J, Wernicke J, Witter J. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: Immpact recommendations. *Pain.* 2005;113:9-19

34. O'Rourke MF. Arterial aging: Pathophysiological principles. *Vasc Med.* 2007;12:329-341

35. O'Rourke MF, Blazek JV, Morreels CL, Jr., Krovetz LJ. Pressure wave transmission along the human aorta. Changes with age and in arterial degenerative disease. *Circ Res.* 1968;23:567-579

36. Tissot CM, Attias D, Himbert D, Ducrocq G, Iung B, Dilly MP, Juliard JM, Lepage L, Detaint D, Messika-Zeitoun D, Nataf P, Vahanian A. Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention.* 2011;7:49-56

37. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: An alternative to valve replacement? *Lancet*. 1986;1:63-67
38. McKay RG. The mansfield scientific aortic valvuloplasty registry: Overview of acute hemodynamic results and procedural complications. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:485-491
39. Faurie B, Abdellaoui M, Wautot F, Staat P, Champagnac D, Wintzer-Wehekind J, Vanzetto G, Bertrand B, Monsegu J. Rapid pacing using the left ventricular guidewire: Reviving an old technique to simplify bav and tavi procedures. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88:988-993
40. Hilling-Smith R, Cockburn J, Dooley M, Parker J, Newton A, Hill A, Trivedi U, de Belder A, Hildick-Smith D. Rapid pacing using the 0.035-in. Retrograde left ventricular support wire in 208 cases of transcatheter aortic valve implantation and balloon aortic valvuloplasty. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89:783-786
41. Tumscitz C, Campo G, Tebaldi M, Gallo F, Pirani L, Biscaglia S. Safety and feasibility of transradial mini-invasive balloon aortic valvuloplasty: A pilot study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1375-1377

Tabella 1. Caratteristiche basali

	No Pacing	Pacing	p
	n=49	n=51	
Età,anni	82.5±5.5	83.3±7.2	0.52
Genere maschile	23(46.9)	25(49.0)	0.84
BSA,m ²	1.8±0.2	1.7±0.2	0.23
Diabete mellito	11(22.5)	14(24.4)	0.38
Ipertensione	41(83.7)	41(80.4)	0.80
BPCO	9(18.4)	8(15.7)	0.79
Arteriopatia periferica	4(8.2)	12(23.5)	0.06
Arteriopatia carotidea	6(12.2)	9(17.6)	0.58
Precedente AIT/stroke	4(8.1)	6(11.8)	0.79
Precedente infarto miocardico	11(22.4)	13(25.5)	0.82
Precedente angioplastica coronarica	6(12.2)	7(13.7)	1.00
Precedente bypass aorto-coronarico	1(2.0)	3(5.9)	0.33
Precedente chirurgia valvolare	3(6.1)	4(7.8)	0.74
Precedente BAV	8(16.3)	6(11.8)	0.57
Coronaropatia critica	23(46.9)	22(43.1)	0.84
Emoglobina,g/dl	12.2±1.7	11.7±1.7	0.12
VFG < 30ml/min	8(16.3)	14(28.0)	0.23
Dialisi	0(0.0)	2(3.9)	0.16

Presentazione clinica

NYHA III-IV	33(67.3)	33(64.7)	0.84
Edema polmonare	2(4.1)	8(15.7)	0.09
Angina pectoris	6(12.2)	8(15.7)	0.78
Sindrome coronarica acuta	4(8.2)	4(7.8)	0.95
Sincope	11(22.4)	12(23.5)	1.00
Asintomatico	1(2.0)	3(5.9)	0.33

ECG

Fibrillazione atriale	14(28.6)	7(13.7)	0.09
Intervallo PR,msec	192.2±46.0	175.2±36.0	0.08
Intervallo QRS,msec	118.0±34.8	118.4±28.3	0.89
Blocco branca sinistra	7(14.3)	10(19.6)	0.60
Blocco branca destra	4(8.2)	9(17.6)	0.24
Pacemaker definitivo	6(12.2)	3(5.9)	0.27

Ecocardiogramma

VolTd-VSn,ml	102.3±41.2	99.5±39.2	0.71
Frazione eiezione VSn,%	56.9±14.7	54.2±14.8	0.38
Annulus aortico,mm	22.6±1.6	22.0±1.2	0.07
ΔP aortico medio,mmHg	44.5±16.0	45.2±16.2	0.77
ΔP aortico massimo,mmHg	73.5±24.0	72.5±24.8	0.84
AVA,cm ²	0.7±0.1	0.7±0.2	0.73
Insufficienza aortica m/s	1(2.0)	3(5.9)	0.33
Insufficienza mitralica m/s	2(4.1)	0(0.0)	0.15
PAP,mmHg	47.1±16.7	40.7±10.7	0.06

STS-PROM score,%	4.6±3.7	6.6±6.5	0.06
------------------	---------	---------	------

EuroSCORE II,%	6.0±5.7	6.1±3.6	0.92
----------------	---------	---------	------

Le variabili continue sono espresse come media±DS; le variabili categoriche come numero(%). AIT: attacco ischemico transitorio; AVA: area valvolare aortica; BAV: balloon aortic valvuloplasty (valvuloplastica aortica); BSA: body surface area; BPCO: bronco-pneumopatia cronica ostruttiva; ΔP : gradiente di pressione; NYHA: New York Heart Association; PAP: pressione arteriosa polmonare; STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons - probability of mortality; VFG: velocità di filtrazione glomerulare; Vol-Td: volume telediastolico; Vsn: ventricolo sinistro.

Tabella 2. Dati procedurali ed emodinamici

	No Pacing	Pacing	p
	n=49	n=51	
Diametro pallone 1° gonfiaggio,mm	20.7±1.3	20.5±1.2	0.46
18 mm	0(0.0)	1(2.0)	
20 mm	38(77.6)	41(80.4)	
23 mm	11(22.4)	9(17.6)	
Rapporto pallone/annulus al 1° gonfiaggio	0.92±0.04	0.93±0.05	0.12
Sealing sì (1° gonfiaggio)	33(67.3)		
Durata sealing/pacing			
Primo gonfiaggio,sec	10.6±2.6	10.3±1.0	
Secondo gonfiaggio,sec	10.2±2.6	10.0±0.8	
Terzo gonfiaggio,sec	9.7±1.8	9.5±1.1	
Diametro pallone upgrade,mm	23.4±0.8	23.3±0.7	0.79
23	8/10(80.0)	16/19(84.2)	
25	2/10(20.0)	3/19(15.8)	
Rapporto pallone/annulus upgrade	1.0±0.1	1.0±0.0	0.30
Sealing sì (upgrade)	10/10(100.0)		
Durata sealing/pacing (upgrade)			
Primo gonfiaggio,sec	9.4±1.7	10.3±1.0	
Secondo gonfiaggio,sec	9.7±1.0	10.0±0.8	
Terzo gonfiaggio,sec	9.0±2.1	9.5±1.2	
Angiografia iliaca/aortica concomitante	33(67.3)	30(58.8)	0.41
Angioplastica coronarica concomitante	8(16.3)	8(15.7)	1.0
Totale mezzo di contrasto,ml	60.9±47.9	56.3±47.6	0.63

Durata procedura,min	87.2±24.5	89.3±27.5	0.68
<hr/>			
Farmaci intraprocedurali			
• Acido acetilsalicilico	23(47.9)	30(58.8)	0.32
• Clopidogrel	7(14.6)	5(9.8)	0.55
• Clopidogrel carico	7(14.6)	6(11.8)	0.77
• Terapia ipocoagulante orale	17(35.4)	13(25.5)	0.38
• Eparina	48(98.0)	51(100.0)	0.55
<hr/>			
BAV poco tollerata	8(16.3)	21(41.2)	<0.05
<hr/>			
Questionario NRS	2.5±2.4	3.1±2.5	0.58

Le variabili continue sono espresse come media±DS; le variabili categoriche come numero(%). BAV; balloon aortic valvuloplasty (valvuloplastica aortica); NRS: Numeric Rating Scale for Pain.

Tabella 3. Successo emodinamico nella BAV

	Totale	No Pacing	Pacing	p
Successo dopo 1 serie gonfiaggi	35/100	20/49	15/51	0.30
	(35.0)	(40.8)	(29.4)	
Successo dopo upgrade pallone	10/29	6/10	4/19	0.051
	(34.5)	(60.0)	(21.1)	
Successo finale	45/100	26/49	19/51	0.16
	(45.0)	(55.1)	(37.3)	
Riduzione finale gradiente 30-49%	35/100	14/49	21/51	0.19
	(35.0)	(28.6)	(41.2)	

Le variabili categoriche sono espresse come numero(%). BAV: balloon aortic valvuloplasty (valvuloplastica aortica).

Tabella 4. Endpoint primari e outcome di sicurezza

	No Pacing	Pacing	p
	n=49	n=51	
Endpoint primario efficacia (riduzione gradiente 50%)	21(42.9)	20(39.2)	0.84
Endpoint primario composito sicurezza (30 giorni):	4(8.2)	7(13.7)	0.53
Morte	1(2.0)	2(3.9)	0.58
Infarto miocardico	0(0.0)	2(3.9)	0.16
AIT/stroke	0(0.0)	1(2.0)	0.31
Insufficienza valvolare aortica acuta	3(6.1)	2(3.9)	0.61
Sanguinamenti BARC ≥ 3	0(0.0)	2(3.9)	0.16
Complicanze/eventi durante ricovero:			
AIT/Stroke	0(0.0)	0(0.0)	
Infarto miocardico	0(0.0)	2(3.9)	0.16
Insufficienza valvolare aortica acuta	3(6.1)	2(3.9)	0.61
Versamento pericardico	0(0.0)	2(3.9)	0.16
Tamponamento cardiaco	0(0.0)	1(2.0)	0.33
Chirurgia di emergenza	0(0.0)	0(0.0)	
Impianto bailout di pacemaker temporaneo	0(0.0)	4(7.8)	0.048
Sanguinamenti:			
BARC ≥ 3	0(0.0)	2(3.9)	0.16
Trasfusione GRC	0(0.0)	1(2.0)	0.33
BARC 1 - 2	5(10.2)	2(3.9)	0.22
Complicanze sede accesso vascolare:			
Ematoma	3(6.1)	3(5.9)	0.96
Fistola artero-venosa	0(0.0)	0(0.0)	

Pseudoaneurisma arteria femorale	1(2.0)	0(0.0)	0.31
Dissezione arteria femorale	0(0.0)	0(0.0)	
Embolizzazione periferica	0(0.0)	0(0.0)	
Fallimento Angio-Seal	1(2.0)	1(2.0)	0.98
Danno renale acuto (AKI)			
AKI 1	2(4.1)	9(17.6)	0.052
AKI 2	0(0.0)	0(0.0)	
AKI 3	0(0.0)	2(3.9)	0.16
Ritmo cardiaco			
Fibrillazione atriale di nuova insorgenza	1(2.0)	1(2.0)	0.98
Impianto pacemaker definitivo	0(0.0)	3(5.9)	0.09
Blocco branca sinistra nuovo	1(2.1)	2(4.1)	0.57
Blocco branca destra nuovo	0(0.0)	1(2.0)	0.32
Morte	0(0.0)	2(3.9)	0.17
<hr/>			
Altri dati eco-Doppler post-BAV			
Gradiente massimo,mmHg	39.1±13.4	40.8±16.2	0.57
Gradiente medio,mmHg	24.4±8.7	25.3±11.0	0.68
Delta riduzione gradiente medio,%	44.8±13.4	44.3±12.0	0.87
30-49% riduzione gradiente	24(49.0)	26(51.0)	0.84
AVA,cm ²	0.98±0.2	0.94±0.2	0.34
Aumento AVA,cm ²	0.27±0.2	0.24±0.1	0.39

Le variabili continue sono espresse come media±DS; le variabili categoriche come numero(%). AIT: attacco ischemico transitorio; AKI: acute kidney injury (danno renale acuto); AVA: area valvolare aortica; BAV: balloon aortic valvuloplasty (valvuloplastica aortica); GRC: globuli rossi concentrati.