

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'INSUBRIA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA IN FISIOLOGIA SPERIMENTALE E CLINICA

Responsabile: Prof.ssa D. Negrini



**IMPIANTO VALVOLARE AORTICO TRANSCATERE
(TAVI). STUDIO MONOCENTRICO, PROSPETTICO,
OSSERVAZIONALE**

Relatore:

Prof. J. A. Salerno-Uriarte

Tesi di Dottorato di :

Cristiano Cantore

Matricola n° 607496

Anno Accademico 2015/2016

INDICE

INTRODUZIONE	Pag 4
Introduzione	Pag 4
Sezione PRIMA: Richiami di embriologia, anatomia e fisiologia cardiaca	Pag 5
Cenni di embriologia cardiaca	pag.6
Cenni di anatomia cardiaca	pag.7
Cenni di fisiologia cardiaca	pag.9
Anatomia chirurgia della valvola aortica	pag.11
Relazioni anatomiche tra la valvola aortica e le strutture vicine	pag.11
Sezione SECONDA: La stenosi aortica	pag 13
Definizione	pag 14
Classificazione della stenosi aortica	pag 14
Epidemiologia	pag 14
Eziologia	pag 15
Fisiopatologia	pag 16
Manifestazioni cliniche	pag 18
Esame obiettivo	pag 19
Diagnostica strumentale	pag 21
Storia naturale della stenosi aortica	pag 26
La chirurgia	pag 27
La valutazione del rischio chirurgico	pag 28
Controindicazioni all'intervento chirurgico	pag 29
Evidenze scientifiche	pag 30
Sezione TERZA: L'impianto transcateretere della valvola aortica (TAVI)	pag 32
Storia	pag 33
Tecniche per l'impianto protesico transcatetere	pag 34
Descrizione delle protesi valvolari transcateretere	pag 37
Medtronic Corevalve ® System	pag 37
Edwards Sapien Prosthesis ®	pag 39
Nuove valvole percutanee	pag 39
Linee Guida	pag 42

Linee guida ESC/EACTS sulla gestione delle patologie valvolari	pag 42
Linee guida AHA/ACC per la gestione delle patologie valvolari	pag 43
Selezione dei pazienti candidabili alla TAVI	pag 45
Analisi della letteratura	pag 50
Complicanze della TAVI	pag 57
Sezione QUARTA: Studio sull'applicazione della TAVI. Esperienza raccolta presso l' ASST dei Sette Laghi-Presidio di Varese	pag 61
Scopo dello studio	pag 62
Pazienti e Metodi	pag 64
Selezione dei pazienti e follow up	pag 65
Metodi statistici per il trattamento dei dati	pag 65
Caratteristiche dei pazienti selezionati	pag 66
Tecnica della procedura transcateretere con Medtronic Corevalve®	pag 68
Risultati procedurali	pag 73
Follow up	pag 76
Discussione	pag 79
Limiti dello studio	pag 81
Sezione QUINTA: Conclusioni	pag 83
Sezione SESTA: Bibliografia	pag 85

INTRODUZIONE

L'aumento della durata media della vita umana ha portato a un incremento considerevole del numero di persone anziane, e in particolare di età pari e superiore agli 80 anni, le quali presentano un aumento proporzionale del numero di patologie degenerative senili¹.

Nell'ambito delle patologie cardiache strutturali, la stenosi valvolare aortica calcifica senile gioca un ruolo preminente con una incidenza del 20%².

Ancora oggi la sostituzione valvolare aortica chirurgica con protesi biologica o meccanica è considerata il "gold standard" nel trattamento di tale patologia. E' ormai dimostrato che la sola terapia medica, seppur massimale, non può portare a un miglioramento della qualità della vita né a un prolungamento della vita stessa che viene interrotta tipicamente dall'evenienza della morte cardiaca improvvisa o dello scompenso cardiaco refrattario.

Purtroppo circa un terzo dei pazienti con stenosi aortica severa in età avanzata non è suscettibile di trattamento chirurgico a causa di sempre più frequenti fattori concomitanti che alzano a tal punto il rischio operatorio da rendere la chirurgia improponibile.

Inizialmente nata per il trattamento di questi pazienti, la TAVI (transcatheter aortic valve implantation) è una metodica che consiste nell'impianto di una protesi valvolare aortica biologica mediante un catetere vascolare senza la necessità della circolazione extracorporea.

Attualmente i progressi ottenuti nello sviluppo delle protesi percutanee, nella messa a punto delle diverse fasi della procedura, nella selezione dei pazienti favorita dalla disponibilità delle nuove tecniche di imaging ha consentito di ottenere risultati clinici estremamente favorevoli con una mortalità a un anno del 4% in pazienti spesso fragili e con diverse comorbidità. I protocolli di selezione dei pazienti sono ampiamente condivisi e la filosofia di una procedura minimamente invasiva (percutanea in anestesia locale e sedazione profonda) unanimemente adottata. La possibilità di estendere le indicazioni anche a soggetti senza controindicazioni chirurgiche viene oggi presa seriamente anche se i costi procedurali restano momentaneamente alti.

SEZIONE PRIMA

**RICHIAMI DI EMBRIOLOGIA, ANATOMIA
E FISIOLOGIA CARDIACA**

RICHIAMI DI EMBRIOLOGIA, ANATOMIA E FISIOLOGIA CARDIACA⁴⁻¹⁷

La conoscenza dell'anatomia e della fisiologia cardiaca è un prerequisito fondamentale per poter comprendere la stenosi valvolare aortica e le sue implicazioni cliniche.

Cenni di embriologia cardiaca^{4-7, 12, 13, 16, 17}

Il sistema vascolare, nell'embrione, compare verso la 17^a giornata con la differenziazione di cellule mesenchimali in gruppi di cellule angioblastiche nello spessore del mesoderma e in seno alle strutture extraembrionali quali corion e sacco vitellino. Gli angioblasti situati centralmente a tali gruppi si differenziano in cellule sanguigne e quelli più periferici in cellule endoteliali; questo progressivo processo di canalizzazione crea così una fitta rete di vasi sanguigni embrionali.

L'abbozzo cardiaco prende origine da gruppi di cellule angioblastiche situati anteriormente e lateralmente al disco neurale primitivo in un plesso a forma di ferro di cavallo.

Verso il 20° giorno il disco embrionale, originariamente appiattito, subisce una flessione sui piani longitudinale e trasversale. Tale flessione porta alla formazione di una struttura cardiaca primitiva funzionante (23° giorno). La divisione della cavità atriale comune nelle due sezioni destra e sinistra ha origine verso la 30^a giornata.

Parallelamente alla divisione atriale procede anche il processo di sepimentazione del ventricolo comune primitivo nelle due cavità destra e sinistra. Tale sviluppo è legato con quello del tronco arterioso, del cono cardiaco e con il contemporaneo sviluppo dell'apparato valvolare atrioventricolare.

Al termine della 28^a giornata i due abbozzi ventricolari comunicano attraverso l'ostio interventricolare primitivo. Verso la 30^a giornata si assiste alla sepimentazione del tronco arterioso attraverso la comparsa delle creste superiore destra e inferiore sinistra del tronco, che si accrescono internamente in direzione obliqua sino a fondersi l'una con l'altra.

Il cono d'efflusso ed il tronco polmonare, che inizialmente si trovano ventralmente all'aorta, per effetto dello sviluppo spirale del setto del tronco, finiscono per porsi a sinistra e dorsalmente ad essa. La porzione distale polmonare del tronco si allinea con il VI paio degli archi aortici, i quali diventeranno i rami di divisione dell'arteria polmonare.

La cavità ventricolare sinistra rimane in comunicazione con l'atrio sinistro e il canale d'efflusso aortico.

La porzione distale aortica del tronco si allinea con il IV paio degli archi aortici per formare l'aorta ascendente, l'arco e i tronchi sovraortici.

Il canale atrioventricolare comune, che nelle prime fasi di sviluppo dell'abbozzo cardiaco presenta una posizione eccentrica, comunicando con la sola cavità ventricolare sinistra, a seguito della definizione delle quattro cavità e del graduale riassorbimento della cresta bulbo-ventricolare, finisce per assumere progressivamente una posizione più mediana.

La definizione dei setti interatriale e interventricolare determina la formazione, verso la 42^a giornata, di due distinti canali: atrio-ventricolare destro e sinistro.

I margini di ciascun canale risultano circondati da tessuto mesenchimale che progressivamente prolifera e si differenzia nelle rispettive valvole tricuspide a destra e mitrale a sinistra.

Le valvole semilunari aortiche e polmonari prendono origine, verso la 43^a giornata, a partire dai quattro cuscinetti endocardici del cono arterioso che si sviluppano lungo le pareti interne della porzione distale del cono al limite dell'origine del tronco arterioso.

Con il completamento del setto del cono cardiaco, i due cuscinetti laterali si trovano a essere divisi ciascuno in due parti, in modo tale che il numero complessivo diventa di sei: tre per l'orifizio polmonare e tre per quello aortico. Da ciascuno di tali abbozzi origineranno alla 49^a giornata le valvole semilunari polmonari e aortiche.

Cenni di anatomia cardiaca^{3, 4, 9-11, 15, 16}

Il cuore, all'apertura del pericardio, si presenta come un cono appiattito antero-posteriormente con l'asse della punta diretto in basso, indietro e a sinistra.

Si distinguono: una faccia anteriore e una infero-posteriore, un margine acuto e uno ottuso, una base e un apice.

La faccia anteriore, convessa, corrisponde prevalentemente alla parete libera del ventricolo destro, alla via d'efflusso ventricolare destra, a una piccola porzione del ventricolo sinistro e all'origine dell'aorta e dell'arteria polmonare. Il solco interventricolare anteriore divide le superfici dei due ventricoli, mentre il solco atrioventricolare anteriore divide la superficie ventricolare da quella atriale. Separata dal pericardio, tale faccia si rapporta con la parete sterno-costale e la pleura mediastinica .

La faccia infero-posteriore poggia per buona parte sul diaframma ed è costituita dai due ventricoli e dai due atri. Il solco interventricolare posteriore divide le superfici dei ventricoli, il solco atrioventricolare posteriore i ventricoli dagli atri e il solco interatriale i due atri.

Il margine acuto corrisponde a una porzione del ventricolo destro; è in rapporto con la superficie del diaframma.

Il margine ottuso, più ampio, costituisce la parete laterale del ventricolo sinistro ed è in stretto rapporto con la parete mediale pleuro-polmonare sinistra.

La base del cuore è formata dalle pareti atriali, dallo sbocco della vena cava superiore in atrio destro e dallo sbocco delle quattro vene polmonari in atrio sinistro.

L'apice cardiaco appartiene esclusivamente al ventricolo sinistro e corrisponde all'itto della punta.

La valvola mitrale è una struttura anatomica complessa che si compone di quattro elementi: l'anello valvolare, i lembi valvolari anteriore e posteriore, le corde tendinee, i muscoli papillari antero-laterale e postero-mediale. L'anello valvolare mitralico, di forma ellittica schiacciata in senso antero-posteriore, rappresenta una porzione dello scheletro fibroso cardiaco che da un lato permette l'inserzione dei lembi e dall'altro separa i segmenti contigui della camera atriale sinistra da quella ventricolare. La porzione anteriore dell'anulus mitralico è in stretto rapporto con l'anello valvolare aortico nella porzione corrispondente alle metà mediali delle cuspidi coronarica sinistra e non coronarica.

L'anello aortico si pone, rispetto a quello mitralico, su un piano leggermente più alto e le due porzioni contigue risultano separate dalla tenda sottoaortica, costituita da tessuto fibroso.

La valvola aortica è costituita normalmente da tre cuspidi: coronarica sinistra, coronarica destra e non coronarica, ciascuna a forma di nido di rondine, ancorata a un anello fibroso, festonato, che sottende leggere dilatazioni della parete aortica: i seni di Valsalva.

L'anello valvolare aortico corrispondente alle metà mediali delle cuspidi non coronarica e coronarica sinistra è in stretta contiguità con la porzione anteriore dell'anello mitralico. La porzione di anello corrispondente alla commissura tra cuspidi non coronarica e coronarica destra è in contiguità con il trigono fibroso del setto

interventricolare e l'origine della branca sinistra del fascio di His. La porzione di anello corrispondente alla cuspidi coronarica destra sovrasta la porzione muscolare del setto interventricolare.

La valvola tricuspide consta di tre lembi: l'anteriore, più ampio, il posteriore, più piccolo, e il settale, i quali risultano ancorati all'anello tricuspide, che come la mitrale rappresenta una porzione del più complesso scheletro fibroso cardiaco.

La porzione di anello corrispondente al lembo settale è in contiguità con il trigono fibroso ed il nodo atrioventricolare, il cui punto di repere corrisponde all'apice del triangolo di Koch.

La valvola polmonare, morfologicamente simile a quella aortica, consta di tre cuspidi più sottili: anteriore, destra-adiacente e sinistra-adiacente.

La vascolarizzazione cardiaca è garantita dalle arterie coronarie. La coronaria sinistra origina dal seno di Valsalva sinistro con il tronco comune, di lunghezza variabile, il quale si biforca in rami principali: l'arteria interventricolare anteriore, che decorre nello spessore dell'epicardio dell'omonimo solco verso l'apice cardiaco, e l'arteria circonflessa, che decorre lungo il solco atrioventricolare posteriore.

La coronaria destra origina dal seno di Valsalva destro, decorre lungo il solco atrioventricolare anteriore sino alla "crux cordis" (giunzione tra atrio sinistro, atrio destro e solco interventricolare posteriore) per poi dividersi in un ramo che si continua nel solco atrioventricolare posteriore e nel più importante ramo interventricolare posteriore, che si dirige verso l'apice e contribuisce alla vascolarizzazione della parete postero-basale del setto interventricolare.

Cenni di fisiologia cardiaca ^{4, 8, 9, 13, 16, 17}

Il cuore è una pompa muscolare atta a generare un flusso continuo di sangue e a mantenere un livello pressorio nell'albero circolatorio.

Gli eventi elettromeccanici che presiedono al ciclo cardiaco permettono la ritmica alternanza di uno stato contrattile a uno di rilasciamento muscolare. Il movimento d'apertura e di chiusura delle valvole atrioventricolari e ventricolo-arteriose segue passivamente le variazioni pressorie che si determinano all'interno delle cavità cardiache per effetto del meccanismo contrazione-rilasciamento muscolare, garantendo un flusso unidirezionale del sangue.

Durante la diastole ventricolare le valvole semilunari si chiudono per effetto di un regime pressorio più elevato in aorta ed in arteria polmonare rispetto alle cavità ventricolari; le valvole mitrale e tricuspide, al contrario, si aprono in seguito al crollo delle pressioni ventricolari e il sangue fluisce attraverso di esse ad una velocità che progressivamente si riduce, con il riempimento dei ventricoli, al termine della diastole. Durante la sistole ventricolare si ha la contrazione del miocardio e la rapida chiusura delle valvole atrioventricolari per l'improvviso aumento di pressione all'interno delle cavità ventricolari. Si distingue una fase isometrica della sistole durante la quale tutte le valvole cardiache risultano chiuse e la tensione sviluppata dalle pareti muscolari (lavoro cardiaco statico) si trasmette alla massa sanguigna contenuta nelle cavità ventricolari aumentandone la pressione interna; quando quest'ultima supera la pressione diastolica in aorta (70-80 mmHg) e in arteria polmonare (10-15 mmHg), con l'apertura delle rispettive valvole semilunari, ha inizio la fase isotonica durante la quale la tensione di parete si trasmette alla massa sanguigna espulsa nei condotti arteriosi a un determinato regime pressorio (lavoro cardiaco dinamico).

ANATOMIA DELLA VALVOLA AORTICA ^{3, 16, 17}

Relazioni anatomiche tra la valvola aortica e le strutture vicine

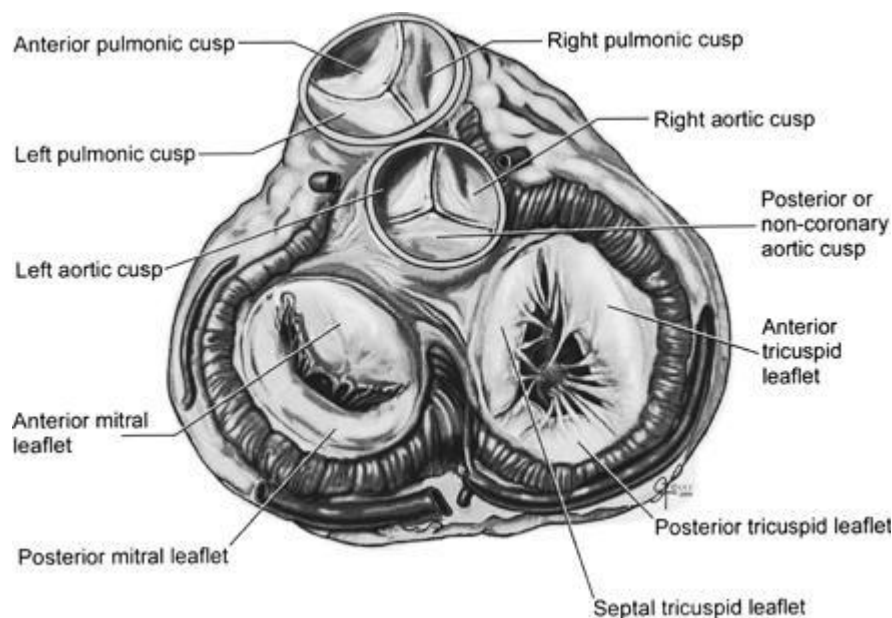


Fig 1.1: relazioni anatomiche della valvola aortic da Edmunds, Cardiac Surgery in the Adult, New York: McGraw-Hill, 2008

La valvola aortica separa la porzione terminale del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro dall'aorta. L'orifizio aortico è circolare e misura, in media, 70 millimetri di circonferenza.

Si trova davanti e a destra dell'orifizio mitralico, dal quale è separato dalla cuspidi anteriore della valvola mitrale.

A esso si accede attraverso una porzione conica e a pareti lisce del ventricolo sinistro compresa tra la superficie parietale del lembo anteriore della mitrale e la corrispondente regione della faccia sinistra del setto interventricolare.

Alla giunzione tra aorta ascendente e ventricolo sinistro è sita la valvola aortica, che è costituita da tre sottili lembi o cuspidi. Le cuspidi sono comprese nei tre seni di Valsalva nella radice aortica e si incontrano, lungo la loro linea di inserzione, in tre punti denominati commissure. Poiché le arterie coronarie originano da due dei tre seni

di Valsalva, le cuspidi prendono nome dai rispettivi seni: cuspidi coronarica sinistra, cuspidi coronarica destra e cuspidi non coronarica.

Anatomicamente esistono due importanti punti di riferimento chirurgico. Il primo è costituito dalla commessura tra la cuspidi coronarica sinistra e la cuspidi non coronarica, che è in continuità fibrosa con il lembo anteriore della mitrale. Il secondo è rappresentato dalla commissura tra la cuspidi coronarica destra e la cuspidi non coronarica, che è sita immediatamente al di sopra del fascio di His. La sua lesione durante un intervento sulla valvola aortica può essere causa di blocco atrioventricolare.

I lembi della valvola aortica si aprono e si chiudono passivamente grazie alle differenze di pressione tra il ventricolo e l'aorta. Durante la chiusura questo stesso meccanismo deve impedire il reflusso con allineamento perfetto delle cuspidi, che devono avere un'integrità strutturale sufficiente per sopportare le pressioni sistemiche. La linea di chiusura della valvola è appena sotto il bordo libero dei lembi. Al centro del bordo libero c'è un ispessimento nodulare chiamato *nodulo di Arantius* da cui spesso proviene una proiezione sottile fibrosa (*escrescenza di Lambl*).

SEZIONE SECONDA

LA STENOSI AORTICA

DEFINIZIONE ⁴⁻¹⁵

Con stenosi aortica si definisce una condizione di ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro in aorta ascendente.

Tale ostruzione può essere localizzata a più livelli.

Si definisce stenosi sottovalvolare aortica qualora l'ostacolo sia localizzato al di sotto del piano valvolare, solitamente causato da un eccesso di tessuto muscolare a livello del setto interventricolare.

Stenosi valvolare aortica è definita quando l'ostruzione è dovuta ad una patologia intrinseca della valvola aortica.

La stenosi sopravalvolare aortica comprende una serie di patologie, per lo più di pertinenza pediatrica, il cui comune denominatore è rappresentato dall'ostruzione all'efflusso sinistro dovuto a restringimento del lume dell'aorta ascendente.

In questo lavoro si utilizzerà il termine stenosi aortica riferendosi alla stenosi valvolare aortica, la più frequente delle sopraelencate condizioni.

CLASSIFICAZIONE DELLA STENOSI AORTICA ⁸

Secondo le vigenti linee guida in merito alla gestione dei pazienti con malattia alle valvole cardiache la stenosi valvolare aortica può essere definita:

- LIEVE quando l'area valvolare è superiore a 1,5 cm² o il gradiente trasvalvolare massimo è inferiore ai 25 mmHg;
- MODERATA quando l'area valvolare è compresa tra 1 e 1,5 cm² o il gradiente trasvalvolare massimo è compreso tra 25 e 40 mmHg;
- SEVERA quando l'area valvolare è inferiore a 1 cm² o il gradiente trasvalvolare massimo è superiore ai 40 mmHg.

EPIDEMIOLOGIA

Le anomalie della valvola aortica rappresentano la lesione più comune delle valvole cardiache, in particolare negli anziani.

La sclerosi valvolare aortica non emodinamicamente significativa sembra riguardare circa il 25% degli adulti sopra i 65 anni di età e il 48% in quelli oltre gli 85 anni. La stenosi valvolare aortica (con ostruzione all'efflusso) è presente nel 2-9% della popolazione oltre i 65 anni di età e nel 4% in quelli oltre i 85 anni⁵.

Ad esempio nello Helsinki Ageing Study tra 577 soggetti sani di età compresa tra i 75 e gli 86 anni si è osservato un certo grado di calcificazione della valvola aortica, indipendentemente dal gradiente di pressione, nel 53% dei casi. La presenza di una stenosi moderata-severa (area della valvola all'esame Doppler <1,2 cm²) era aumentata del 2,5% nel gruppo 75-76 anni e del 8,1% nel gruppo 85-86 anni ⁶. Tale prevalenza sembra aumentare nella popolazione che presenta i medesimi fattori di rischio predisponenti all'arteriosclerosi. ⁷

EZIOLOGIA

L'eziologia della stenosi aortica varia significativamente in base all'età.

Nelle persone di età inferiore ai 70 anni la forma responsabile di più della metà degli interventi chirurgici sulla valvola aortica è rappresentata dalla degenerazione precoce a carico di valvole aortiche con malformazioni già esistenti. La più frequente malformazione interessante la valvola aortica è la bicuspidia. La valvola aortica bicuspidale è una patologia congenita che colpisce circa dal 2% al 4% della popolazione in cui l'architettura anormale della valvola induce una turbolenza del flusso ematico che a lungo andare porta a fibrosi e stenosi attorno alla V-VI decade, prima che nelle persone con normale valvola tricuspideata. ^{9, 10, 11}

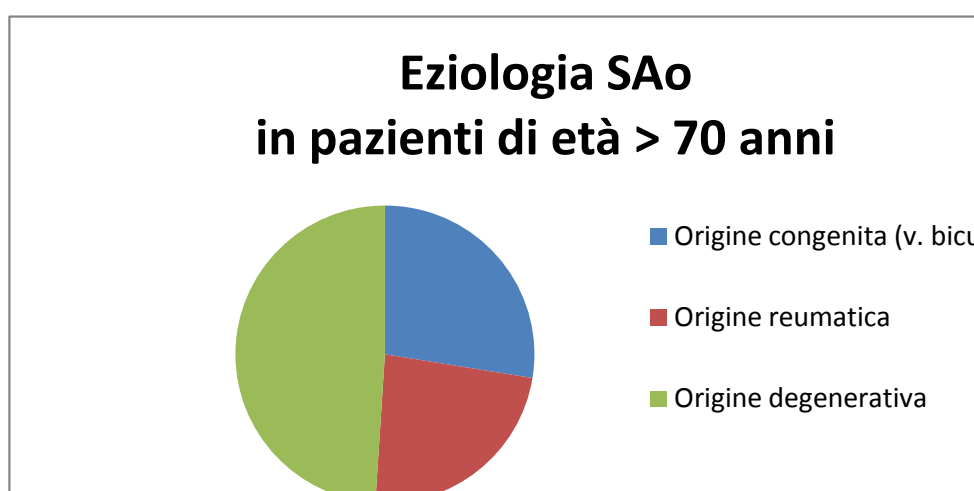


Fig 2.1: Eziologia della stenosi aortica in funzione dell'età. (Da Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD: Temporal changes in the causes of aortic stenosis: A surgical pathologic study of 646 cases. Mayo Clin Proc 62:119, 1987).

Spesso però la bicuspidia aortica è associata a una dilatazione dell'aorta ascendente che può portare a una steno-insufficienza.¹²

La stenosi aortica correlata alla malattia reumatica è la forma meno comune nella popolazione adulta del mondo occidentale e raramente occorre isolata, spesso è in associazione alla stenosi della valvola mitralica^{9, 13, 14}. Tale forma è maggiormente rappresentata in quelle zone del mondo in cui la malattia reumatica è ancora presente.

Nelle persone di età superiore ai 70 anni la causa prevalente è invece da ricercarsi nella degenerazione calcifica conseguente all'invecchiamento. Studi ecocardiografici hanno dimostrato che la degenerazione calcifica età-correlata della valvola aortica ha una prevalenza del 29% nelle persone di età superiore ai 65 anni e di queste il 2% ha sviluppato una stenosi associata.^{9, 10, 11}

FISIOPATOLOGIA^{3, 4, 15, 17}

Una valvola aortica normale ha un orifizio di 3-4 cm².

La riduzione di tale area comporta un'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro, creando così una resistenza. La valvola aortica deve essere ridotta a un quarto delle sue dimensioni perché si verifichi un'alterazione significativa del flusso.

Per far fronte a tale situazione e mantenere un flusso normale, la pressione del ventricolo sinistro in sistole deve sempre superare di una certa entità la pressione in aorta. Si crea così un gradiente pressorio che è direttamente proporzionale al grado dell'ostruzione.

Esiste una relazione tra gradiente transvalvolare e area valvolare aortica, tale relazione è espressa nella formula di Gorlin:

$$AVA = F / 44,5 (\sqrt{\Delta P})$$

dove il flusso transvalvolare aortico F è pari alla gettata cardiaca espressa in millilitri minuto, diviso per il periodo di eiezione sistolica espresso in secondi minuto; AVA è l'area valvolare aortica espressa in centimetri quadrati, mentre C è una costante empirica pari a 44,5.

Per semplificare i calcoli si può adottare la seguente formula:

$$AVA = \text{gettata cardiaca} \div \sqrt{\text{gradiente transvalvolare aortico}}$$

Solitamente a riduzioni dell'area valvolare fino al cm^2 , corrispondono incrementi del gradiente transvalvolare contenuti. Con ulteriori riduzioni dell'area valvolare, frequentemente vi sono incrementi significativi dei gradienti ed è spesso in questa fase che la stenosi aortica si manifesta anche dal punto di vista clinico.

Pertanto, quanto più grave è la stenosi, tanto più il ventricolo sinistro avrà ad eiettare il sangue in aorta con un gradiente maggiore e per compensare questo squilibrio aumenterà la propria forza di contrazione; a lungo andare questo determina un accrescimento della tensione iniziale delle fibre miocardiche da cui deriva un'ipertrofia ventricolare.

Il meccanismo di compenso dell'ipertrofia comporta però due costi:

- aumenta il consumo di ossigeno miocardico (per l'aumento della massa muscolare) e accentuata compressione delle arterie coronarie (per l'aumento della pressione endocavitaria) con conseguente possibilità di ischemia miocardica anche in assenza di patologia coronarica su base organica;
- diminuisce la compliance del ventricolo sinistro per cui il cuore diviene sempre più dipendente dal contributo della contrazione atriale al fine di ottenere pressioni telediastoliche sufficientemente elevate; la perdita del contributo atriale, come nella fibrillazione atriale, può risultare in un significativo declino della gettata cardiaca e una compromissione emodinamica acuta;

L'ipertrofia del ventricolo sinistro permette al cuore di mantenere una gettata cardiaca adeguata in condizioni di riposo, ma in caso di aumentata richiesta di ossigeno indotta dallo sforzo i sistemi di compenso possono venir messi a dura prova e si possono manifestare i tre gravi fenomeni fisiopatologici della stenosi aortica:

- con lo sforzo, all'aumentare della richiesta di ossigeno non corrisponde un sufficiente apporto a causa della mal perfusione coronarica correlata all'ipertrofia ventricolare, quindi può comparire angina pectoris;
- la pressione ventricolare sistolica aumenta enormemente nel tentativo di mantenere il flusso richiesto dall'esercizio muscolare. Ciò comporta un'abnorme stimolazione dei barorecettori ventricolari che innescano un

riflesso di brusca vasodilatazione periferica. La diminuzione delle resistenze periferiche non può essere compensata da un adeguato aumento della portata cardiaca perciò la pressione sistemica cade determinando ipoperfusione cerebrale che si può manifestare con lipotimie e sincopi;

- l'aumento della pressione ventricolare fa aumentare lo sforzo di parete cosicché il volume eietto in sistole diminuisce causando un incremento delle pressioni a monte. Le pressioni in atrio sinistro aumentano così come nel circolo polmonare determinando congestione polmonare. Le manifestazioni tipiche di questa situazione sono forme più o meno severe di dispnea fino all'edema polmonare.

MANIFESTAZIONI CLINICHE ³⁻¹⁸

La maggior parte dei pazienti con stenosi valvolare aortica, anche severa, è asintomatica. L'andamento della malattia è progressivo e lento e la sintomatologia può non essere significativa per molti anni, finché il grado di ostruzione non diventa severo. La classica triade sintomatologica patognomonica della stenosi aortica è: dispnea, angina e sincope.

Il primo sintomo che compare è, nella maggior parte dei casi, la dispnea da sforzo, mentre altri sintomi di insufficienza ventricolare sinistra (ortopnea, dispnea parossistica, edema polmonare) intervengono solo in fasi avanzate della malattia. L'angina si verifica circa nei due terzi dei pazienti con stenosi aortica critica (circa la metà dei quali ha un'associata coronaropatia significativa). Questa angina è precipitata dallo sforzo e placata dal riposo. Nei pazienti senza coronaropatia, l'angina deriva dalla combinazione dell'aumento della richiesta di ossigeno del miocardio ipertrofico e dalla riduzione dell'apporto di ossigeno secondaria a eccessiva compressione dei vasi coronarici. Nei pazienti con coronaropatia, l'angina è causata dalla combinazione dell'ostruzione coronarica con l'aumentato fabbisogno di ossigeno tipico della stenosi aortica.

La sincope è dovuta a un'ipoperfusione cerebrale che si verifica durante lo sforzo, quando la pressione arteriosa diminuisce in conseguenza della vasodilatazione sistemica mentre la portata cardiaca rimane fissa. Nella stenosi aortica grave la sincope è stata anche attribuita a un malfunzionamento barocettoriale e a una

risposta vasodepressiva a uno spiccato innalzamento della pressione sistolica ventricolare sinistra durante sforzo. Sono frequenti i sintomi premonitori della sincope. L'ipotensione da sforzo si può anche manifestare come brevi episodi di "obnubilamento" visivo o vertigini da sforzo. La sincope a riposo può essere dovuta a fibrillazione ventricolare transitoria, dalla quale il paziente si riprende spontaneamente; a fibrillazione atriale transitoria con perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare sinistro e conseguente brusca caduta della portata cardiaca; a blocco atrioventricolare transitorio dovuto all'estensione dei depositi calcifici dalla valvola aortica al sistema di conduzione.

ESAME OBIETTIVO

Il polso arterioso è caratterizzato da una lenta ascesa ed è piccolo e prolungato (*pulsus parvus et tardus*). Nello stadio avanzato della malattia, la pressione arteriosa sistolica e quella differenziale sono ridotte. Tuttavia nei pazienti con stenosi aortica lieve associata a insufficienza aortica, come pure nei pazienti anziani con letto arterioso anelastico, la pressione sistolica e quella differenziale possono essere normali o anche aumentate.

Il polso giugulare mostra onde α prominenti, che riflettono la diminuzione della *compliance* ventricolare destra conseguente a ipertensione polmonare o a ipertrofia del setto interventricolare. Quando si instaura ipertensione polmonare associata a insufficienza ventricolare destra e insufficienza tricuspidalica, le onde *v* o *c-v* possono divenire prominenti.

La palpazione precordiale consente di rilevare un itto della punta più energico e prolungato solo quando compare una significativa ipertrofia ventricolare sinistra. L'itto si trova pressoché nella sua sede normale fino a quando il cuore non si dilata per la comparsa di grave scompenso (oppure per la presenza contemporanea di un'insufficienza aortica), in tal caso, l'itto della punta si sposta inferiormente e lateralmente. Con la palpazione, infine, si può rilevare anche un fremito (che è la sensazione tattile corrispondente a un soffio di bassa frequenza) in regione parasternale alta o nel giugulo.

L'auscultazione permette di rilevare numerosi segni che consentono in genere di accertare la presenza e la gravità della stenosi. Il segno più caratteristico è un

soffio sistolico udibile in regione parasternale alta destra, spesso irradiato verso i vasi del collo e verso l'apice cardiaco. Il soffio è dovuto alle turbolenze prodotte dal sangue espulso attraverso l'ostio valvolare ristretto. Inizia dopo il I tono, cresce sino a raggiungere un picco al culmine dell'eiezione, poi decresce e cessa prima del II tono. Il soffio segue quindi un andamento parallelo all'espulsione di sangue durante la sistole. La forza in crescendo decrescendo, che conferisce alla registrazione del soffio una configurazione "a diamante" e l'interruzione prima del II tono sono caratteristiche dei soffi espulsivi e ne consentono la distinzione dai soffi di rigurgito (per es. da insufficienza mitralica). Il soffio della stenosi aortica spesso scompare sopra allo sterno e riappare nell'area della punta, simulando il soffio sistolico dell'insufficienza mitralica (fenomeno di Gallavardin). Il soffio è di bassa frequenza e di tonalità aspra. La sua intensità non si correla con il grado della stenosi. Anzi, nelle fasi terminali della malattia, quando l'eiezione è molto ridotta per la grave ostruzione, il soffio può divenire molto debole e breve. D'altra parte, il soffio può essere intenso anche quando la stenosi è del tutto insignificante sul piano emodinamico. E' molto frequente, soprattutto nelle persone anziane, il reperto di un soffio espulsivo aortico dovuto a una modesta calcificazione degenerativa valvolare. La presenza di una stenosi aortica può essere quindi indicata solo da un quadro clinico complessivo e non da un soffio sistolico isolato.

La componente aortica del II tono (A_2) risulta spesso ridotta di intensità (per la scarsa mobilità dei lembi) oppure fusa con la componente polmonare (P_2), per il prolungamento della fase di espulsione sinistra può essere tale da far cadere A_2 dopo P_2 . Si parla allora di sdoppiamento paradossale del II tono: infatti in questi casi lo sdoppiamento aumenta durante l'espiazione (che accorcia la durata d'eiezione destra e prolunga quella sinistra ritardando ancor più A_2) e si riduce o si annulla durante l'inspirazione (che ha effetti opposti sulle durate d'eiezione ventricolari). Lo sdoppiamento fisiologico invece si manifesta durante l'inspirazione e scompare con l'espiazione, poiché normalmente P_2 cade dopo A_2 . Un'altra possibile causa di sdoppiamento paradossale del II tono nei pazienti con stenosi aortica è il blocco di branca sinistra. Il disturbo di conduzione, ritardando la contrazione del ventricolo sinistro, può far cadere A_2 dopo P_2 . Il

blocco di branca sinistra non è raro nei pazienti con stenosi aortica per la possibile “colata” dell’infiltrazione calcifica della valvola al contiguo sistema di conduzione ventricolare.

L’ipertrofia concentrica comporta una riduzione di *compliance* del ventricolo sinistro, che si manifesta spesso con un tono aggiunto presistolico (IV tono) in corrispondenza della più energica contrazione atriale. Invece un III tono (o protodiastolico) compare solo quando sopravviene lo scompenso. Si manifestano allora tutti i segni (cardiaci, toracici e generali) di insufficienza ventricolare, dapprima solo sinistra e poi, per effetto dell’ipertensione polmonare che si instaura, anche destra⁴⁻⁶.

DIAGNOSTICA STRUMENTALE³⁻⁶

ECG:

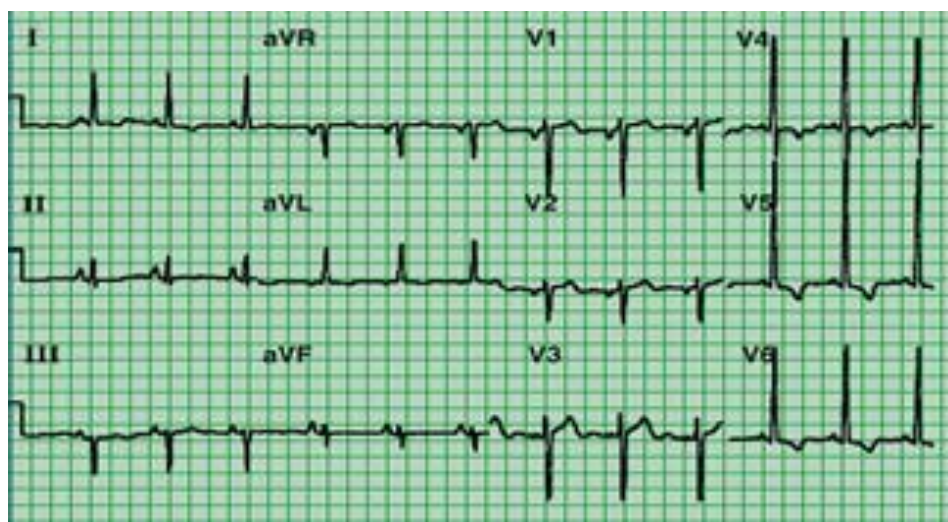


Fig. 2.2: ECG con segni di ipertrofia ventricolare sinistra

L’analisi dell’ elettrocardiogramma mostra i segni dell’ ipertrofia ventricolare sinistra nell’85% dei pazienti con deviazione dell’asse elettrico verso sinistra, superiormente e posteriormente; l’ipertrofia ventricolare sinistra aumenta l’ampiezza dell’ onda R nelle derivazioni precordiali di sinistra dell’onda S in quelle di destra. Sono spesso presenti anche i segni di allargamento atriale sinistro nell’80% dei pazienti. Sono comuni un’inversione dell’onda T e il sottoslivellamento del tratto ST nelle derivazioni con QRS positivo. Sottoslivellamenti del tratto ST maggiori di 0,2 mV (segno di “sovraccarico”

ventricolare sinistro) suggeriscono la presenza di una grave ipertrofia ventricolare.

L'estendersi di infiltrazioni calcifiche della valvola aortica al sistema di conduzione può causare varie forme e gradi di blocchi atrioventricolare e intraventricolari nel 5% dei pazienti con stenosi aortica calcifica.

Il blocco di branca sinistra non è raro nei pazienti con stenosi aortica per la possibile "colata" dell'infiltrazione calcifica della valvola al contiguo sistema di conduzione ventricolare.

RADIOGRAMMA DEL TORACE

L'ombra cardiaca alla radiografia del torace è solitamente normale ma può mostrare la dilatazione post-stenotica dell'aorta ascendente o la calcificazione della valvola aortica. Nelle fasi avanzate della malattia possono essere presenti un allargamento dell'ombra cardiaca e i segni di scompenso con congestione ilare polmonare e versamento pleurico.

ECORAFIA COLOR DOPPLER

E' senza dubbio il gold standard per la diagnosi di stenosi aortica. E' un esame valido rapido e scarsamente invasivo.

L'ecocardiografia transtoracica con color-Doppler è fondamentale per:

- stabilire la presenza, l'eziologia, l'entità della stenosi valvolare
- identificare eventuali valvulopatie associate e valutare il grado di disfunzione cardiaca
- studiare l'anatomia dell'apparato valvolare.

Con tale metodica è possibile identificare il numero, lo spessore e la motilità dei lembi. Permette la valutazione di alcune caratteristiche anatomiche dell'apparato valvolare, che può guidare la diagnosi, come per esempio, la presenza di bicuspidia, ben visualizzata in sezione parasternale asse corto e durante la sistole; calcificazioni marcate nelle forme degenerative, predittrici di patologia rapidamente progressiva; o anche la fusione delle commissure, tipiche della malattia reumatica.

La stima della gravità della stenosi viene effettuata con la metodica Doppler che consente di misurare:

- la velocità di picco del *jet* sistolico anterogrado mediante il color wave (CW) doppler.
- il gradiente transvalvolare
- l'area valvolare calcolata con l'equazione di continuità

La velocità del *jet* sistolico anterogrado attraverso un piccolo orifizio aortico valvolare è misurata dal *color-wave* (CW) Doppler. Il fascio di ultrasuoni dovrebbe essere allineato al meglio con la direzione del *jet* utilizzando varie finestre acustiche: apicale, soprasternale, destra parasternale e talora subcostale.

La velocità del *jet* è definita come la massima velocità segnale ottenuta da qualsiasi finestra. La forma della curva della velocità misurata con tecnica Doppler consente la valutazione della gravità della stenosi aortica, dal momento che il picco massimo è in ritardo e la curva ha una forma arrotondata nelle ostruzioni più severe. Inoltre, può essere utile per distinguere le ostruzioni fisse da quelle dinamiche, poiché quest'ultima ha un picco tardivo, spesso con una forma concava all'inizio della sistole. La stenosi aortica è definita severa quando il picco di velocità del flusso al CW Doppler è maggiore di 4 cm/sec; grazie all'applicazione della legge di Bernoulli modificata ($\Delta P = 4 v^2_{\max}$) dove P è la pressione e la v è la velocità.

La misura del gradiente medio transvalvolare è un altro parametro molto importante nella valutazione della stenosi aortica. Questo viene calcolato il gradiente mediante l'analisi della curva elaborata con metodica Doppler della velocità come il valore medio dei gradienti istantanei durante la fase eiettiva.

Il gradiente dipende non solo dall'area dell'orifizio, ma anche dal flusso che lo attraversa. Pertanto il variare della gittata cardiaca (dovuto a variazioni della volemia, della frequenza cardiaca, ma soprattutto a riduzione dell'efficienza di pompa ventricolare) determina significative variazioni del gradiente transvalvolare. Valori di gradiente medio superiori a 40 mmHg, secondo le linee guida europee, suggeriscono la presenza di una stenosi aortica severa.

La valutazione dell'area valvolare aortica è stata proposta per una più accurata misura della gravità della stenosi aortica. L'area aortica viene calcolata, con

metodica eco-Doppler, applicando il principio di continuità che asserisce che in sistema a circuito chiuso, come può essere considerato quello della circolazione ematica, la quantità di liquido che transita in due diversi punti del circuito deve essere la stessa.

La valutazione globale ecocardiografica è doverosa nel paziente affetto da stenosi aortica, questa è mirata allo studio della cavità cardiache e allo studio di eventuali cardiopatie strutturali associate che possono modificare la strategia terapeutica da intraprendere.

Il rigurgito mitralico ha valore prognostico negativo nel paziente affetto da stenosi aortica ed è per questo che va accuratamente quantificato e l'ideale sarebbe anche individuare l'origine del problema (funzionale, ischemico, post reumatico, degenerativo). E' doveroso ricordare che l'insufficienza mitralica può essere sovrastimata per le elevate pressioni ventricolari secondarie alla presenza di stenosi aortica.

L'insufficienza aortica è presente in poco meno del 90% dei pazienti con stenosi, ma in molti casi è lieve. Un'insufficienza aortica o mitralica severa può alterare la misura della gravità della stenosi aortica, dal momento che la prima, aumentando il volume ematico eiettivo può sovrastimare il gradiente medio, mentre la seconda, riducendo il flusso transaortico può sottostimarla¹⁹.

La valutazione morfologica e funzionale delle camere sinistre e destre (diametri, spessori di parete, volumi, funzione contrattile) fornisce informazioni sulle conseguenze della severità della patologia valvolare aortica come: l'ipertrofia ventricolare, l'incremento delle pressioni polmonari e le modificazioni della funzione diastolica e sistolica. Questi dati hanno implicazioni prognostiche e terapeutiche.

La stenosi aortica associata a grave disfunzione ventricolare sinistra è una condizione patologica particolare nota come "stenosi aortica a bassa portata e basso gradiente" poiché caratterizzata da riduzione dell'area valvolare concomitante a bassa velocità del *jet*, conseguentemente è ridotto gradiente pressorio transvalvolare medio²⁰⁻²².

In tale situazione può essere indicato lo studio ecografico con l'impiego di dobutamina. La dobutamina è un farmaco beta agonista puro cardiospecifico che

a basse dosi ha effetto prevalentemente cardiotonico (inotropo positivo). Tale farmaco in presenza di una residua “riserva contrattile” è in grado di migliorare la gittata pulsatoria. L’incremento della gittata può portare a un aumento del gradiente se è presente una stenosi aortica o a una maggior apertura valvolare con minime o assenti modificazioni dei gradienti nei pazienti con così detta “pseudostenosi”.

E’ stato invece dimostrato che, nei pazienti con scarsa risposta alla dobutamina e quindi con una scarsa riserva contrattile, la prognosi sia sfavorevole con o senza terapia chirurgica, contrariamente i pazienti con stenosi aortica severa e buona riserva contrattile beneficiano in termini di outcome dalla sostituzione della valvola aortica.

CATETERISMO CARDIACO ^{10,21}

E’ indicato in tutti i pazienti di età maggiore di 40 anni e in tutti i casi in cui all’anamnesi vi è sospetto di angina pectoris. Il principale scopo è quello di determinare la presenza di una eventuale malattia coronarica concomitante.

Il cateterismo sinistro per la definizione della gravità della stenosi aortica è indicato quando l’ecocardiografia lascia dubbi o non è di ottima qualità, quando c’è discrepanza tra le informazioni cliniche e le evidenze ecocardiografiche, e quando la stenosi aortica è associata a bassa gittata cardiaca o alterata funzione ventricolare sinistra. Mediante cateterismo cardiaco è infatti possibile valutare il gradiente trans-valvolare, l’area aortica e di rilevare la presenza di eventuale rigurgito aortico associato.

RM E TC

La RM e la TC cardiaca sono utili nello studio del volume ventricolare sinistro, della sua funzione e massa, soprattutto quando queste informazioni non possono essere ottenute rapidamente con la valutazione ecocardiografica. Il loro uso è ad oggi ancora limitato per gli elevati costi per quanto riguarda la RM; per la somministrazione di alte dosi di radiazioni e di mezzo di contrasto nefrotossico per quanto riguarda la TC. Tuttavia quest’ultima sta assumendo un ruolo

importante e unico per la valutazione dell'aorta ascendente e per la quantificazione dell'entità delle calcificazioni della valvola^{11,17}.

STORIA NATURALE DELLA STENOSI AORTICA ¹⁷

La storia naturale della stenosi aortica è stata riportata da Ross e Braunwald.

La mortalità non aumenta fintanto che il paziente rimane asintomatico, con un'area valvolare compresa tra i normali 3-4 cm² e meno di 1 cm². La comparsa dei sintomi è associata all'aumento della mortalità.

I pazienti con stenosi aortica cronica grave tendono comunque a non manifestare sintomi cardiovascolari sino a una fase relativamente avanzata nel corso della malattia. Tuttavia l'ostruzione è progressiva e insidiosa; l'area valvolare aortica si riduce in media di 0.12 cm² all'anno, con un aumento medio della velocità del *jet* aortico pari a 0.32 m/sec all'anno e un incremento del gradiente medio di 7 mmHg all'anno. La velocità di progressione è però molto variabile e difficile da predire nei singoli pazienti.

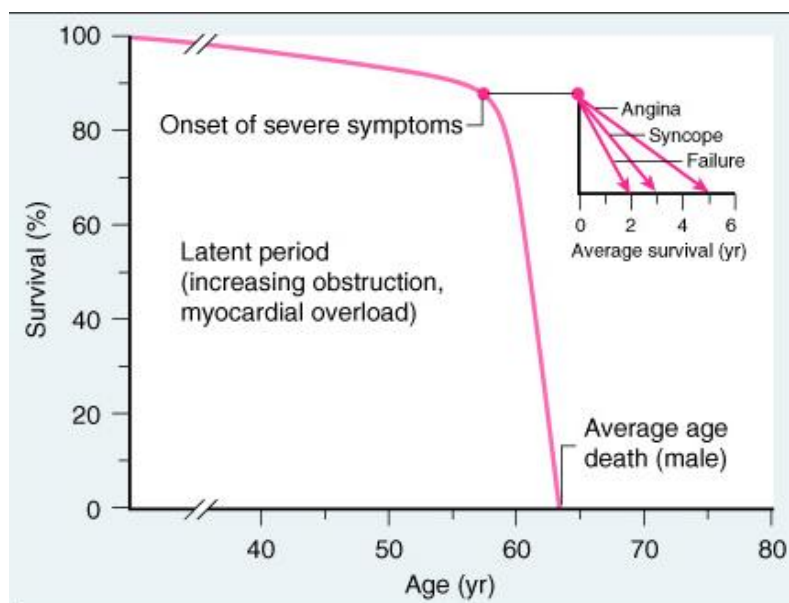


Figura 2.3: Prognosi dei pazienti con AS severa sintomatica ²³.

La sopravvivenza dei pazienti con stenosi aortica severa sintomatica è inferiore al 60% a un anno e del 30% a 5 anni^{20,23}. L'unica possibilità terapeutica in grado di modificare la prognosi è la sostituzione della valvola aortica.

LA CHIRURGIA^{4,6,10,20,21}

La sostituzione valvolare aortica a torace aperto e a cuore fermo è a oggi il gold standard per il trattamento della stenosi aortica.

Né l'area valvolare né il gradiente transvalvolare sono primariamente determinanti per porre indicazione alla terapia chirurgica. Questo perché se la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS) si mantiene normale è vero che una stenosi severa può avere un gradiente pressorio superiore ai 40 mmHg ma se la FEVS è bassa il gradiente sarà anch'esso basso. Quindi la decisione terapeutica, e in particolare l'indicazione alla terapia chirurgica, si basa prevalentemente sull'assenza/presenza della sintomatologia tipica: angina pectoris, dispnea e sincope.

In caso di assenza di sintomi le indicazioni all'intervento chirurgico sono meno chiare poiché solo un esiguo numero di pazienti asintomatici sviluppa improvvisamente i sintomi e muore per morte cardiaca improvvisa. Il rischio di morte cardiaca improvvisa in pazienti asintomatici con un gradiente transvalvolare pari o maggiore di 50 mmHg o con un'area valvolare minore di 0,5 cm² è pari a circa il 4% per anno. Quindi le recenti linee guida internazionali per la gestione dei pazienti affetti da valvulopatie cardiache acquisite non prevedono, per i pazienti asintomatici, l'intervento chirurgico ma solo il monitoraggio ecocardiografico della progressione della stenosi secondo i seguenti criteri:

- Stenosi aortica lieve = Ecocardiogramma transtoracico ogni 3-5 anni;
- Stenosi aortica moderata = Ecocardiogramma transtoracico ogni 1-2 anni;
- Stenosi aortica severa = Ecocardiogramma transtoracico ogni anno;

E' ovvio che il controllo ecocardiografico è inoltre consigliato qualora dovesse insorgere un cambiamento della sintomatologia.

Quando i sintomi sono manifesti, anche se lievi, il rischio di morte improvvisa è elevato. I sintomi compaiono solitamente per valori di area valvolare aortica <1 cm² e velocità di flusso al Doppler è >4 m/sec. In questo caso, l'indicazione all'intervento è condivisa.

Talora i pazienti sono sintomatici per valori di area valvolare tra 1 e 1.5 cm² o con velocità al Doppler tra 3 e 4 m/sec. In questi pazienti è opportuno avvalersi di ulteriori mezzi diagnostici (coronarografia, RX torace, etc) per escludere altre

cause dei sintomi. Se i sintomi non sono attribuibili ad altro se non alla stenosi aortica, si riterrà opportuno considerare l'intervento anche se la stenosi è solo moderata, ma con calcificazioni valvolari importanti¹⁰.

Indicazioni alla sostituzione valvolare aortica in assenza di sintomi ad essa riferibili si trovano fundamentalmente quando si associano altre cardiopatie suscettibili di chirurgia cardiaca.

LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO CHIRURGICO ^{24,25,35}:

Allo scopo di rendere obiettivabile il rischio connesso alla chirurgia cardiaca sono stati creati due sistemi di calcolo di rischio chirurgico: l'EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) e l'STS PROM (The Society of Thoracic Surgery Predicted Risk of Mortality).

L'EuroSCORE prevede due distinte modalità di calcolo della stima di rischio: il metodo "additivo" e il metodo "logistico".

L'EuroSCORE additivo fornisce, per ciascun paziente, una stima del rischio di mortalità operatoria basandosi sulla somma aritmetica di tre tipologie di variabili: legate al paziente (età, sesso, comorbidità, ..), legate alla funzionalità cardiaca e al tipo di intervento da effettuare.

Un punteggio inferiore a 2 è indicatore di rischio basso (mortalità stimata 0,8 %), un punteggio compreso tra 3 e 5 di rischio moderato (mortalità stimata 3%) e un punteggio superiore a 5 di rischio elevato (mortalità stimata 11,2 %).

Il vantaggio dell'EuroSCORE additivo è che è di semplice calcolo, e quindi applicabile facilmente al letto del malato, ma lo svantaggio è che nei pazienti ad altissimo rischio, quando coesistono determinate combinazioni di fattori, tende a sottostimare il rischio stesso.

Per tale motivo è stato introdotto il metodo "logistico" che, utilizzando complessi calcoli aritmetici derivati dall'utilizzo di un particolare coefficiente di moltiplicazione per ciascuna variabile, determina una stima del rischio più accurata.

Questo *score* ha importanti limiti: non è specificatamente designato per la stenosi aortica e sovrastima il rischio reale ²⁵. Inoltre il rischio è fortemente connesso all'esperienza del *team* chirurgico.

Questo sistema di calcolo non tiene in considerazione molte condizioni cliniche (l'irradiazione mediastinica e mediastinite precedenti, l'aorta a porcellana, alterazioni anatomiche del torace, cirrosi epatica, fragilità del paziente), che spesso costringono il chirurgo a rifiutare il paziente.

Nonostante questi limiti e la necessità di ulteriori convalide, l'uso di questi sistemi ha ridotto significativamente la soggettiva determinazione del rischio chirurgico e della valutazione rischio-beneficio²⁵.

FATTORI DI RISCHIO E CONDIZIONI CHE POSSONO RENDERE L'INTERVENTO CHIRURGICO NON INDICATO

Alla luce di quanto già detto riguardo il calcolo del rischio chirurgico di seguito sono elencate una serie di condizioni che portano alla rinuncia all'intervento di chirurgia tradizionale^{22,26}:

- controindicazioni a intubazione
- controindicazioni alla circolazione extracorporea
- impossibilità di riabilitazione
- infezione sistemica attiva
- recente infarto polmonare non risolto
- insufficienza d'organo irreversibile (ad es. insufficienza respiratoria severa, cirrosi epatica classe Child-Pugh A o B)
- presenza di malattie sistemiche con aspettativa di vita ridotta
- torace ostile (ad es. irradiazioni toraciche, ecc.)
- demenza senile o disturbi psichiatrici comportamentali che interferiscono gravemente con la *compliance*
- cachessia severa (indice di massa corporea ≤ 18 kg/m²)
- connettivopatie che controindicano la cardiocirurgia
- aorta a porcellana (estese calcificazioni parietali dell'aorta ascendente contigue con il piano valvolare).

RISULTATI DELLA SOSTITUZIONE VALVOLARE CHIRURGICA

La valvulotomia chirurgica, come soluzione terapeutica della stenosi valvolare aortica, è stata applicata negli anni '50, con approcci transventricolari o

transaortici. Dagli anni sessanta, con l'avvento e la diffusione della circolazione extracorporea nella pratica clinica e la realizzazione di affidabili sostituti protesici, la chirurgia sostitutiva è divenuta il trattamento di scelta di tale patologia³⁰. Abbiamo assistito ad una graduale riduzione del rischio chirurgico e delle complicanze immediate e a distanza ed un aumento della sopravvivenza: ampi registri come l' STS National Database riportano una mortalità ospedaliera, nell'anno 2007 in 17'592 pazienti, del 3.4% per la sostituzione valvolare aortica isolata. Il dato di mortalità ospedaliera ha, storicamente, registrato una riduzione di 1% circa ogni decennio, nonostante l'aumento progressivo dell'età media dei pazienti operati, che si attesta attualmente sopra i 70 anni e della complessità dei pazienti in relazione alle comorbilità³¹.

I decessi precoci sono principalmente correlati ad insufficienza cardiaca acuta, complicanze neurologiche, emorragia e infezioni e non dipendono dal tipo di protesi impiantata, mentre lo scompenso cardiaco e l'infarto miocardico rappresentano le più frequenti cause di morte tardiva. Le complicanze correlate alla presenza della protesi valvolare (tromboembolia, emorragia correlata all'anticoagulazione cronica, endocardite protesica, malfunzionamento protesico, degenerazione di bioprotesi) sono responsabili di circa il 20% dei decessi a distanza.

EVIDENZE SCIENTIFICHE

Nell'Euro Heart Survey²⁹ il 31.8% dei pazienti affetti da AS severa non è stato considerato operabile. Le ragioni del non intervento erano:

- regressione dei sintomi con terapia medica (1.8% come unica ragione)
- sintomi ascrivibili a concomitante coronaropatia (15%) e infarto del miocardio recente (7%)

Oltre alle cause cardiache, la presenza di almeno un'altra condizione era considerata una controindicazione alla chirurgia nel 53.3% dei casi:

- età avanzata 27.6% (1.3% come unica ragione)
- broncopneumopatia cronica ostruttiva 13.6%
- insufficienza renale cronica 6.1%

- bassa aspettativa di vita 19.3%
- rifiuto del paziente 31%

Oltre all'utilizzo degli *score* e delle condizioni tecniche di fattibilità, è indispensabile tenere in considerazione altri elementi, propriamente soggettivi, come la qualità di vita e le aspettative del paziente e dei suoi familiari.

Tuttavia, nonostante l'elevato rischio chirurgico, i pazienti che hanno superato gli 80 anni hanno una prognosi migliore con l'intervento piuttosto che con la sola terapia medica²⁸.

Le tecniche percutanee, meno invasive, sono capaci di ridurre le complicanze cardiovascolari secondarie all'anestesia generale, alla toracotomia e alla circolazione extracorporea. Lo sviluppo di questa interessante alternativa si è rivelato essenziale per i pazienti più anziani e delicati che, affetti oltre che da stenosi aortica, anche da numerose comorbilità, hanno, in assenza di terapia, una sopravvivenza di pochi mesi.

SEZIONE TERZA

L'IMPIANTO TRANSCATETERE DELLA VALVOLA AORTICA (TAVI)

STORIA

La ricerca di un trattamento alternativo all'intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica è iniziata circa a metà degli anni ottanta quando, per la prima volta, Alan Cribier eseguì il primo intervento di valvuloplastica aortica per via percutanea³⁰. In seguito, nel 1986, il gruppo di Cribier in Francia e quello di Mackay in America riportarono i primi risultati incoraggianti, in favore di tale tecnica, ottenuti in pazienti ad alto rischio operatorio.

Nella realtà varesina l'approccio a tale metodica risale al 1987, i primi risultati furono resi noti nel 1989 i primi risultati di tale tecnica condotta con fini di palliazione su pazienti non candidabili ad approccio chirurgico tradizionale.

Dagli anni novanta, l'intervento di valvuloplastica aortica per via percutanea è stato eseguito in migliaia di pazienti giudicati inoperabili. Nonostante l'evidente beneficio immediato, in termini di riduzione del gradiente transvalvolare e del miglioramento della sintomatologia a medio-breve termine, i risultati a distanza non erano altrettanto soddisfacenti. Infatti a 24 mesi solo il 18% dei pazienti trattati con valvuloplastica aortica per via percutanea aveva una sopravvivenza libera da eventi maggiori e comunque la restenosi e ripristino del gradiente transvalvolare è risultato essere presente in quasi la totalità dei pazienti. Pertanto, attualmente l'intervento di valvuloplastica aortica per via percutanea è utilizzato esclusivamente come approccio "palliativo" oppure da "bridge" in attesa dell'intervento chirurgico tradizionale di sostituzione valvolare aortica^{10,27}.

Il primo intervento di sostituzione valvolare aortica per via percutanea fu eseguito nel 2002 da Cribier⁶⁴ su un uomo in fase di scompenso cardiocircolatorio terminale con stenosi aortica severa, affetto da numerose comorbidità. Il paziente sopravvisse all'impianto della valvola per via percutanea, con significativa riduzione del gradiente transvalvolare, morendo, tuttavia, alcuni mesi dopo, a causa di una delle sue copatologie. In seguito a questo storico intervento, numerosi altri pazienti sono stati trattati con tale metodica utilizzando diversi tipi di protesi valvolari percutanee.

Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis

First Human Case Description

Alain Cribier, MD; Helene Eltchaninoff, MD; Assaf Bash, PhD; Nicolas Borenstein, MD; Christophe Tron, MD; Fabrice Bauer, MD; Genevieve Derumeaux, MD; Frederic Anselme, MD; François Laborde, MD; Martin B. Leon, MD

Background—The design of a percutaneous implantable prosthetic heart valve has become an important area for investigation. A percutaneously implanted heart valve (PHV) composed of 3 bovine pericardial leaflets mounted within a balloon-expandable stent was developed. After ex vivo testing and animal implantation studies, the first human implantation was performed in a 57-year-old man with calcific aortic stenosis, cardiogenic shock, subacute leg ischemia, and other associated noncardiac diseases. Valve replacement had been declined for this patient, and balloon valvuloplasty had been performed with nonsustained results.

Methods and Results—With the use of an antegrade transseptal approach, the PHV was successfully implanted within the diseased native aortic valve, with accurate and stable PHV positioning, no impairment of the coronary artery blood flow or of the mitral valve function, and a mild paravalvular aortic regurgitation. Immediately and at 48 hours after implantation, valve function was excellent, resulting in marked hemodynamic improvement. Over a follow-up period of 4 months, the valvular function remained satisfactory as assessed by sequential transesophageal echocardiography, and there was no recurrence of heart failure. However, severe noncardiac complications occurred, including a progressive worsening of the leg ischemia, leading to leg amputation with lack of healing, infection, and death 17 weeks after PHV implantation.

Conclusions—Nonsurgical implantation of a prosthetic heart valve can be successfully achieved with immediate and midterm hemodynamic and clinical improvement. After further device modifications, additional durability tests, and confirmatory clinical implantations, PHV might become an important therapeutic alternative for the treatment of selected patients with nonsurgical aortic stenosis. (*Circulation*. 2002;106:3006-3008.)

Figura 3.1: Testata del rivoluzionario articolo di Cribier ⁶⁴.

TECNICHE PER L'IMPIANTO PROTESICO TRANSCATETERE ³¹

Sono state studiate tre diverse metodiche per l'impianto della valvola: l'approccio anterogrado (dalla vena femorale), l'approccio retrogrado (dall'arteria femorale o dalla succlavia) e quello transapicale.

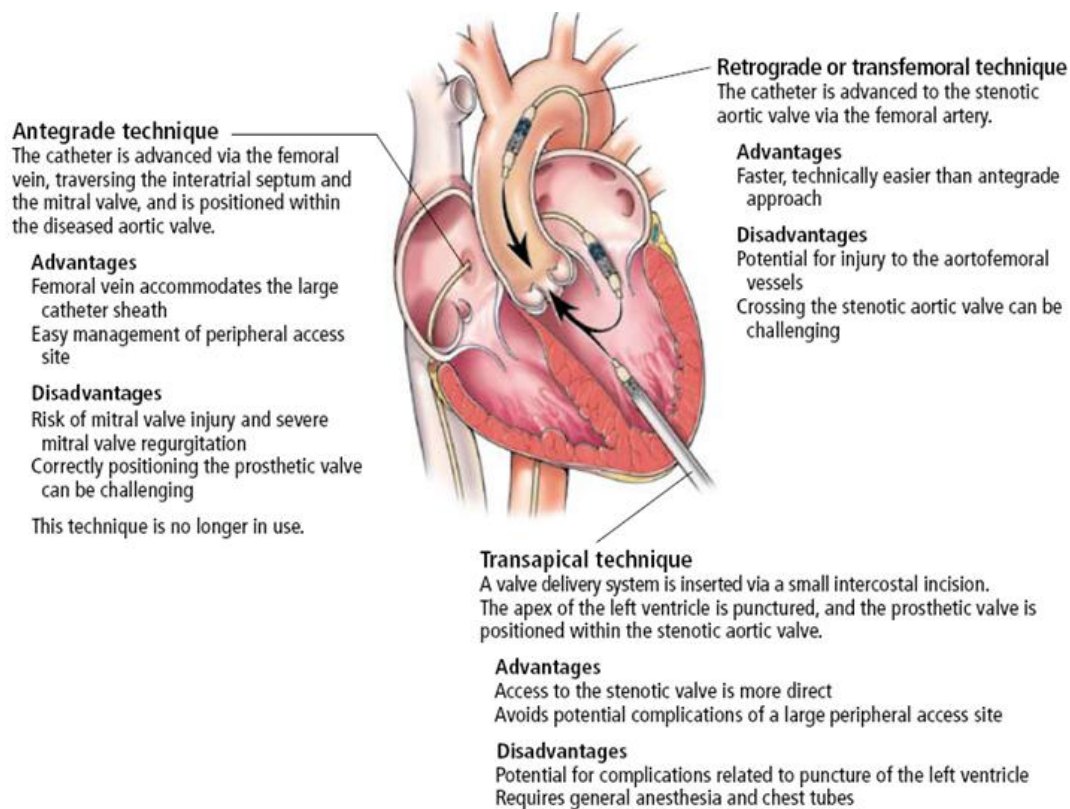


Figura 3.2: Semplificazione grafica dei tre approcci ³¹

L'approccio retrogrado, prevede l'impianto della protesi attraverso la puntura di un sito arterioso di calibro adeguato (più frequentemente l'arteria femorale) e verrà più dettagliatamente esposto nella descrizione dello studio scientifico

L'approccio anterogrado prevede l'inserimento della valvola (da 23 o 26 mm di diametro) attraverso la vena femorale mediante un introduttore 22 Fr o 24Fr. La procedura prevede l'esecuzione di una puntura transettale ed il passaggio della valvola protesica, mediante l'utilizzo di una guida di supporto *stiff* (es. guida *Amplatz Stiff*, guida *Landerquist*), attraverso l'atrio di sinistra, la valvola mitralica e la valvola nativa stenotica, con l'esternalizzazione finale della guida di supporto dall'arteria femorale controlaterale. L'approccio anterogrado è stata la prima tecnica utilizzata da Cribier per gli impianti iniziali. I principali vantaggi di tale metodica sono il fatto che il catetere con la valvola "crimpata" sul pallone viene introdotto attraverso la vena femorale evitando le problematiche delle ridotte dimensioni delle arterie femorali ed iliache. Gli svantaggi sono legati alle complicanze relative alla necessità della puntura trans-settale, e alla possibilità di danneggiare la valvola mitrale con la guida

rigida che la attraversa. Allo stato attuale tale approccio è stato abbandonato in favore dell'approccio retrogrado^{31,32}.

L'approccio transapicale è riservato a quei pazienti che presentano controindicazione all'approccio anterogrado (ridotto calibro, estrema tortuosità e severe calcificazioni a livello dell'asse iliaco-femorale) ed è eseguito mediante anestesia generale da parte di un *team* che combina la presenza di cardiologi interventisti e cardiocirurghi.

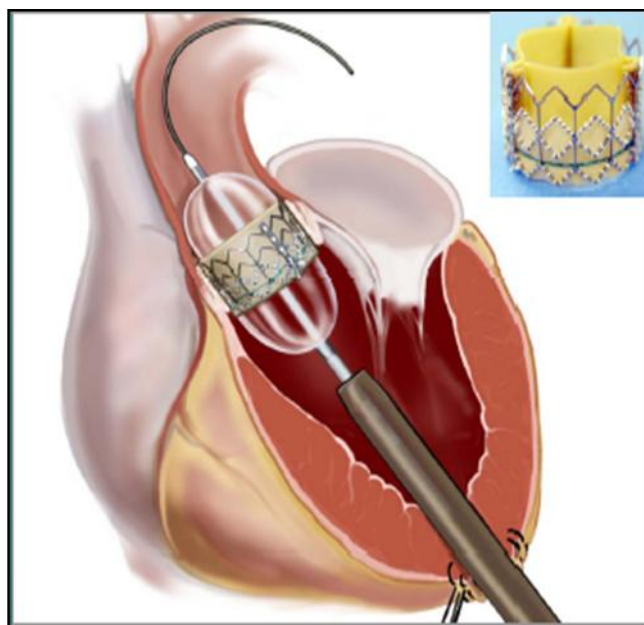


Figura 3.3: Illustrazione schematica di impianto transapicale.

Mediante minitoracotomia anteriore sinistra, successiva pericardiotomia, viene esposto l'apice ventricolare, successivamente attraverso un'incisione a livello dell'apice cardiaco, viene inserito un introduttore emostatico e successivamente introduttori di calibro crescente fino a 22 Fr e 24 Fr. La valvola viene quindi posizionata, sotto guida ecocardiografica transesofagea. Al termine della procedura, il ventricolo sinistro viene suturato chirurgicamente con *borsa di tabacco*³².

DESCRIZIONE DELLE PROTESI VALVOLARI TRANSCATETERE

Medtronic CoreValve® System (CoreValve Inc., Irvine, CA).



Figura 3.4: CoreValve Revalving Sistem®

Il “device” è costituito da una valvola di pericardio suino montata su di uno *stent* di nitinolo autoespandibile. Il diametro interno della valvola misura 21 mm. Lo *stent* ha una forma caratterizzata da una porzione inferiore tubulare, che aderisce all’anulus aortico, e da una porzione superiore più larga, che serve per ottenere la massima aderenza a livello dell’aorta ascendente e per assicurare la stabilità longitudinale della valvola. La porzione inferiore ha una grande forza radiale, che consente l’autoespansione e l’esclusione dei lembi calcifici della valvola nativa, questi ultimi sono schiacciati contro le pareti della radice aortica, allo scopo di prevenire il collasso del dispositivo su se stesso. La porzione centrale dello *stent* supporta la valvola; essa ha una forma tale da non interferire con gli osti coronarici.

Nel corso degli anni, il dispositivo è stato sottoposto a numerose modifiche per aumentare l’efficienza e allo stesso tempo, facilitare l’impianto. La prima generazione del “device” era costituita di pericardio bovino e veniva impiantata con cateteri 24 Fr. La seconda generazione di dispositivi era di pericardio suino con una sagoma più piccola che consentiva l’utilizzo di cateteri con diametri inferiori, da 21 all’attuale 18 Fr dei dispositivi di terza generazione. La riduzione dei diametri da 24 Fr a 18 Fr ha fatto della procedura retrograda l’approccio più semplice ed eseguibile, risolvendo molte delle difficoltà costituite dagli accessi vascolari e dal passaggio

attraverso l'arco aortico fino all'aorta ascendente²⁹. La valvola è disponibile in due misure: 26 e 29 mm, adatte rispettivamente per un'anulus da 20 a 23 e da 24 a 27 mm.

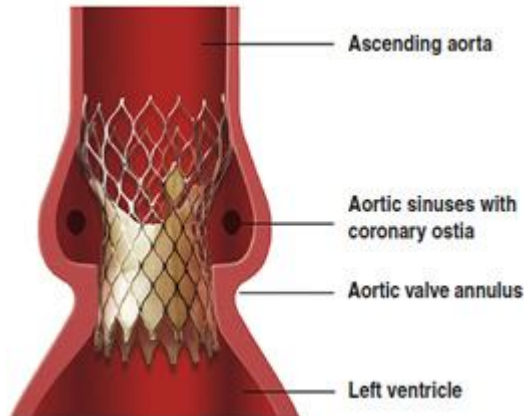


Figura 3.5: illustrazione della posizione finale del dispositivo

Il dispositivo CoreValve® ReValving System 18 Fr è composto da:

- Dispositivo valvolare aortico percutaneo
- Sistema di catetere di rilascio con catetere guida “over-the-wire” costituito da una parte distale con diametro 18 Fr che ospita la valvola collassata ricoperta da una guaina protettiva; una parte centrale 12 Fr, una parte terminale con controllo manuale per caricare e poi rilasciare la valvola.
- Il sistema di montaggio della valvola che consente di comprimerla e caricarla sul catetere guida.

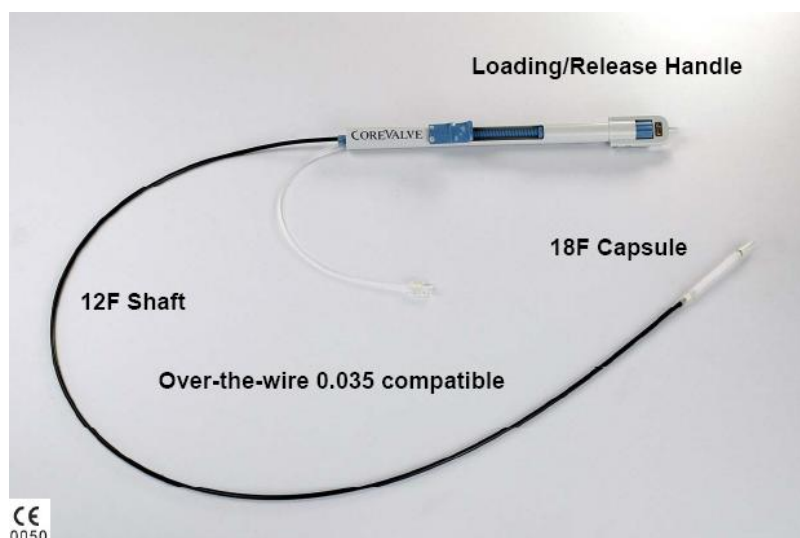


Figura 3.6: Dispositivi per l'impianto di CoreValve®

EDWARDS-SAPIEN PROSTHESIS® (Edwards LifeSciences Inc., CA, USA)

E' il secondo dispositivo in commercio, è costituito da una valvola tricuspide in precedenza di pericardio bovino; montata su un sostegno d'acciaio inossidabile con all'interno un pallone espandibile. I cateteri introduttori sono da 22 o 24Fr, rispettivamente per la valvola da 23x14.5 mm e quella da 26x16 mm. La prima compatibile per anulus tra 18 e 21 mm e la seconda per valori tra 22 e 25 mm. Questa valvola è nata per l'approccio transapicale, ma si sta diffondendo anche la procedura retrograda percutanea grazie alla riduzione del diametro degli introduttori²⁸.



Figura 3.7: Edward SAPIEN valve®

LE NUOVE VALVOLE PERCUTANEE

Oltre alle limitazioni legate alle dimensioni dei cateteri necessari per posizionare la valvola, un importante potenziale problema presente nelle due valvole sopra descritte è che, per nessuna di esse, esiste la possibilità di riposizionarle o rimuoverle una volta che sono state rilasciate. Inoltre la presenza di insufficienza aortica residua costituisce un potenziale problema. Questa ultima complicazione tende comunque a ridursi nel tempo dopo l'impianto e, complessivamente, appare meno frequente a seguito dell'introduzione sul mercato di valvole di dimensioni maggiori. Per quanto riguarda, invece, il problema di riposizionabilità e

rimovibilità, la necessità di dispositivi capaci di garantire una migliore coaptazione con l'anulus aortico, riducendo l'incidenza di leak perivalvolari, ha motivato lo sviluppo di nuove tecnologie.

Caratteristiche comuni delle nuove protesi percutanee includono: attraversamento retrogrado della valvola stenotica, design innovativi, profili ridotti, lembi valvolari in tessuto pericardico, arteriotomia più piccola, diminuzione dell'incidenza di insufficienza aortica residua a seguito dell'intervento e, per l'appunto, la possibilità di modificare la posizione del dispositivo prima del rilascio finale. La loro disponibilità dipenderà dai risultati degli iniziali registri di fattibilità e dalle loro performance in relazione ai dispositivi precedenti.

Alcune delle più promettenti tecnologie che hanno attualmente superato la fase FIM sono di seguito descritte:

- PANIAGUA AORTIC VALVE (Endoluminal Technology Research, Miami, FL): è una protesi biologica montata su uno stent con un profilo in chiusura di circa 2 mm. In base alle dimensioni della protesi può essere inserita per via retrograda con introduttori di 11F-16F.

Le sue caratteristiche la rendono particolarmente adatta ad un inserimento tramite approccio retrogrado. A oggi in letteratura è descritto un solo impianto di tale protesi su un uomo deceduto in quinta giornata post procedura, nonostante il corretto funzionamento della protesi.



Fig 3.8 Paniagua Aortic Valve Endoluminal Technology Research, Miami, FL

- AORTX VALVE (Hansen Medical, Mountain View, CA): questa valvola è costituita da un frame in metallo, pieghevole e a basso profilo, che incorpora una valvola tissutale in pericardio bovino. Il frame viene posizionato e fatto aprire con uno scatto per far emergere la valvola trileaflet, quindi viene saldamente assicurato alle pareti della valvola nativa grazie alla sua alta forza

radiale.

Come negli altri design di ultima generazione, questo dispositivo è completamente manovrabile e può venir riposizionato prima del distacco definitivo.

Fino a ora sono stati effettuati 8 impianti di questa valvola, ma nessun dato relativo a tale protesi è ancora presente in letteratura.

- DIRECT FLOW VALVE (Direct Flow Medical, Santa Rosa, CA): questa valvola costituisce una soluzione innovativa all'impianto percutaneo di protesi valvolari, non appartenendo né alla categoria della valvole *balloon-expandable*, né a quella delle *self-expandable*. La protesi è in pericardio bovino ma a differenza di tutte le precedenti valvole è montata su una struttura non metallica costituita da un reticolo e due anelli, sopra e sotto valvolari, che vengono inizialmente riempiti con una soluzione di mezzo di contrasto e successivamente con un materiale plastico liquido a rapida polimerizzazione, capace di garantire una buona forza radiale. Tale sistema permette di gonfiare temporaneamente l'apparato valvolare (posizionamento temporaneo) e immettere la soluzione polimerizzante permanente solo quando si è soddisfatti circa la posizione ottimale. La presenza dei due anelli sopra e sottovalvolari dovrebbe ridurre il rischio di insufficienza peri-valvolare. Attualmente si hanno a disposizione i primi risultati ottenuti dal gruppo del Prof. Joachin Schofer ad Amburgo. In questa esperienza sono stati trattati 15 pazienti, arruolati tra Settembre 2007 e Marzo 2008, caratterizzati da area valvolare $\leq 0.8 \text{ cm}^2$, gradiente trans valvolare medio $\geq 35 \text{ mmHg}$ ed EuroSCORE logistico $\geq 20\%$. I risultati pubblicati dal gruppo di Amburgo sembra essere incoraggianti con un successo procedurale pari a circa l'80% dei pazienti trattati.
- LOTUS VALVE (Sadra Medical, Campbell, CA): è formata da un filamento continuo in nitinolo al cui interno è sospesa una valvola tricuspide in pericardio bovino. Il dispositivo presenta un complesso sistema di rilascio che consente di valutare, in anteprima, il posizionamento della valvola ed il suo funzionamento. In letteratura è presente la descrizione di un solo

impianto di questa protesi avvenuto con successo su un uomo di 93 anni presso il centro di Siegburg.

- VALVOLA PERCEVAL (Sorin Group, Arvada, Colorado), è una valvola *sutureless* che consiste di uno stent in nitinolo autoespandibile, che segue la forma anatomica della radice aortica e dei seni di Valsalva. È rivestita da un doppio foglietto di pericardio bovino che migliora la tenuta della valvola riducendone le perdite perivalvolari. La prima serie di 16 pazienti trattati per via chirurgica ha dimostrato la fattibilità e l'efficacia di questo dispositivo. Al momento, non ci sono dati con impianti effettuati per via percutanea.



Fig. 3.9. Valvola Percival (Sorin Group; Arvada, Colorado)

LINEE GUIDA

Linee guida ESC/EACTS sulla gestione delle patologie valvolari (2012)³³

Nel 2012 per la prima volta le linee guida sul trattamento delle malattie valvolari della European Society of Cardiology e della European Association of Cardiothoracic Surgeons descrivono le indicazioni e le controindicazioni alla TAVI. La metodica è posta in classe I con evidenza B per i pazienti affetti da stenosi aortica severa sintomatici e che per i quali è controindicata la chirurgia tradizionale. La valutazione di questi aspetti, secondo le linee guida deve essere effettuata dal così detto “Heart Team” composto da cardiologi, cardiocirurghi e altri specialisti qualora necessari. La procedura deve essere eseguita in centri dotati di cardiocirurgia e riservata a pazienti con aspettativa di vita superiore a un anno in base alla valutazione delle comorbidità e per i quali è atteso un miglioramento della qualità di vita.

Riassumendo secondo le linee guida ESC/EACTS del 2012:

- La TAVI è fortemente raccomandata nei pazienti con controindicazioni assolute alla sostituzione valvolare aortica mediante chirurgia tradizionale e con un' aspettativa di vita superiore all'anno.
- E' auspicabile che la TAVI venga eseguita in centri dotati di cardiocirurgia
- La TAVI non dovrebbe essere eseguita su pazienti con rischio intermedio per la AVR ma, su questa specifica popolazione di pazienti, sono richieste ulteriori evidenze cliniche.

Linee guida AHA/ACC 2014 per la gestione delle patologie valvolari ³⁴:

L'American Heart Association (AHA) e l'American College of Cardiologist (ACC) nelle linee guida tuttora in vigore hanno introdotto le raccomandazioni per la scelta del tipo di intervento da eseguire nel paziente affetto da stenosi aortica severa.

Secondo queste linee guida la sostituzione valvolare aortica mediante chirurgia tradizionale è ancora ad oggi il "gold standard" (Classe I livello di evidenza A) nel trattamento della stenosi aortica severa sintomatica. Viene però raccomandata la TAVI in quei pazienti con rischio chirurgico proibitivo e la sopravvivenza attesa post-procedura superiore a 12 mesi (Classe I livello di evidenza B). Viene inoltre evidenziata in classe I livello di evidenza C l'importanza della valutazione multidisciplinare (Heart Team) per l'indicazione al trattamento con TAVI o chirurgia tradizionale. Le indicazioni dell' AHA/ACC del 2014 sono riassunte nella tabella seguente

Recommendations	COR	LOE
Surgical AVR is recommended in patients who meet an indication for AVR (Section 3.2.3) with low or intermediate surgical risk	I	A
For patients in whom TAVR or high-risk surgical AVR is being considered, members of a Heart Valve Team should collaborate to provide optimal patient care	I	C
TAVR is recommended in patients who meet an indication for AVR for AS who have a prohibitive surgical risk and a predicted post-TAVR survival >12 mo	I	B
TAVR is a reasonable alternative to surgical AVR in patients who meet an indication for AVR (Section 3.2.3) and who have high surgical risk (Section 2.5)	IIa	B
Percutaneous aortic balloon dilation may be considered as a bridge to surgical or transcatheter AVR in severely symptomatic patients with severe AS	IIb	C
TAVR is not recommended in patients in whom existing comorbidities would preclude the expected benefit from correction of AS	III: No benefit	B

Fig 3.10. Linee guida AHA/ACC 2014 per l'impiego della TAVI

Gruppo multidisciplinare: Heart Team

L'importanza del lavoro sinergico di diverse figure professionali nell'approccio alla TAVI è stata sottolineata anche nelle più recenti linee guida. La formazione di un "Heart Team" si è resa indispensabile vista la complessità dei pazienti candidati a TAVI legata principalmente all'età avanzate e alle numerose comorbidità. Le principali figure professionali dell'Heart Team sono:

1. **Cardiologo clinico:** per la valutazione del paziente, iter diagnostico, la proposta della terapia di conseguenza l'attivazione stessa del team,
2. **Cardio-anestetista:** per la valutazione globale del paziente, del rischio operatorio e fondamentale nella gestione dell'assetto emodinamico,
3. **Cardiochirurgo:** per la valutazione della stenosi aortica e del rischio operatorio, fondamentale per l'esecuzione delle procedure chirurgiche quando necessarie,
4. **Cardiologo interventista:** con esperienza di procedure percutanee coronariche, fondamentale nell'impianto valvolare di tipo transfemorale,

5. **Cardiologo ecocardiografista:** per la valutazione ecocardiografica della stenosi aortica e della misurazione degli apparati valvolari. Svolge un ruolo essenziale nella dimostrazione del corretto posizionamento e del funzionamento della protesi valvolare aortica. Altre figure mediche come il geriatra e il neurologo possono far parte di questa squadra. Inoltre è indispensabile la formazione di una TAVI team: formata dalle 4 figure del Heart-Team e da:

1. **Personale infermieristico:** fondamentale l'interazione con il personale medico-chirurgo; per la preparazione del paziente, dei farmaci e degli strumenti, con annessa monitoraggio.

2. **Tecnico perfusionista:** esperienza in cardiocirurgia, disponibile in stand-by per l'eventuale CEC e per la gestione-preparazione della valvola transcateretere.

SELEZIONE DEI PAZIENTI CANDIDABILI ALLA TAVI

Ad oggi i criteri di arruolamento dei pazienti da sottoporre a TAVI sono ancora molto restrittivi, ciò è giustificato dalla relativa innovatività della tecnica e quindi dall'assenza di evidenze relative alla sopravvivenza a lungo termine dei pazienti già sottoposti a tale procedura. Naturalmente il successo della chirurgia tradizionale sul trattamento dei pazienti con rischio accettabile limita maggiormente lo sviluppo di questa procedura²⁷.

La valutazione del rischio chirurgico, come già detto in precedenza è un imperativo nell'approccio al paziente affetto da stenosi aortica severa. Tale valutazione viene effettuata mediante l'impiego dei più comuni calcolatori del rischio quali l'EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) e l'STS PROM (The Society of Thoracic Surgery Predicted Risk of Mortality)^{24,35}.

Tali valutazioni, come già accennato, sono spesso insufficienti in quanto limitate dalla non considerazione di molti fattori che potrebbero incidere in modo negativo sulla riuscita dell'intervento e incrementare la mortalità operativa: precedenti irradiazioni mediastiniche, presenza di gravi calcificazioni dell'aorta toracica (aorta a porcellana), anomalie anatomiche della cavità toracica, mediastiniti, cirrosi, fragilità del paziente, etc²⁵. In aggiunta, gli algoritmi utilizzati furono calcolati a partire da pazienti che erano stati sottoposti ad intervento chirurgico, limitando così la loro applicabilità in tutti quei pazienti che non sono considerati candidati per tale tipo di intervento.

Alla luce di queste considerazioni si può affermare che in linea di massima la valutazione del paziente candidabile all'impianto transcataere di protesi aortica deve prevedere tre steps principali:

1. La conferma della severità della stenosi aortica.
2. L'analisi dei rischi chirurgici e la valutazione dell'aspettativa di vita del paziente
3. La valutazione della fattibilità della procedura

Per ciò che riguarda la conferma della severità della stenosi aortica, l'ecografia transtoracica e quella con approccio transesofageo hanno un ruolo fondamentale nella misurazione della gravità di questa malattia, misurando area valvolare gradienti e gli indici flusso-dipendenti. Essa consente inoltre di escludere la condizione clinica nota come "pseudo stenosi aortica" situazione già descritta caratterizzata da scadente frazione di eiezione e basso gradiente³⁶. L'ecografia cardiaca è inoltre importante nelle misurazioni preoperatorie per valutare misure, anomalie anatomiche, e funzionalità di valvola aortica, ventricolo e aorta toracica ascendente.

Un'appropriate selezione dei soggetti ad alto rischio chirurgico, che potrebbero trarre beneficio da un intervento alternativo, richiede che vengano sempre utilizzati in parallelo giudizi clinici, valutazioni multi-disciplinari e stime basate sui risultati di più di un sistema di punteggio. Questo approccio ha lo scopo di garantire una maggior completezza agli esiti dei calcolatori di rischio che, come già accennato, non tengono in considerazione alcuni fattori che invece hanno un importante riscontro pratico.

Oltre il calcolo del STS score e dell'Euroscore I è molto importante vista l'età spesso avanzata dei pazienti il calcolo del grado di fragilità del paziente, che influenza in maniera specifica l'outcome post-operatorio. A tale scopo in letteratura non presenti molteplici lavori atti a valutare correttamente il grado di fragilità dell'anziano che tengono conto di diversi parametri e di diversi test fisici atti a stabilire un vero e proprio "grado di fragilità" nell'anziano^{37,38}.

A oggi comunque in letteratura non esistono studi che elenchino quelle che sono le controindicazioni assolute alla chirurgia, ma l'esperienza clinica e numerosi studi scientifici ha permesso di individuare fattori che rappresentano la motivata

possibilità di escludere pazienti dall'ipotesi di intervento a cuore aperto, poiché a rischio eccessivo. Tali fattori sono di seguito elencati:

- controindicazioni all' intubazione
- controindicazioni alla circolazione extracorporea
- impossibilità di riabilitazione
- infezione sistemica attiva
- recente infarto polmonare non risolto
- insufficienza d'organo irreversibile (ad es., insufficienza respiratoria severa, insufficienza renale creatininemia >3 mg/dl, cirrosi epatica classe Child-Pugh A o B
- Ipertensione polmonare severa soprattutto in presenza di disfunzione ventricolare destra)
- presenza di malattie sistemiche con aspettativa di vita ridotta
- torace ostile (ad es., irradiazioni toraciche, ecc.)
- demenza senile o disturbi psichiatrici comportamentali che interferiscono gravemente con la compliance
- cachessia severa (indice di massa corporea ≤ 18 kg/m²)
- connettivopatie che controindicano la cardiochirurgia
- aorta a porcellana diagnosticata con angiotomografia multistrato (estese calcificazioni parietali dell'aorta ascendente contigue con il piano valvolare).

L'ultimo aspetto da considerare è la fattibilità dell'impianto valvolare transcateretere una volta escluso l'approccio chirurgico standard.

Si rendono necessari a questo fine:

- Valutazione dell'anatomia coronarica. A tale scopo viene generalmente eseguita angiografia coronarica. Se alla patologia della valvola aortica, infatti, sono associate disfunzioni o malattie delle arterie coronarie, si rende necessaria una rivascularizzazione. L'approccio percutaneo probabilmente non deve essere raccomandato in quei pazienti che, dalle analisi, risultano avere una stenosi grave della porzione prossimale di tali arterie anche se sta prendendo sempre più piede con buoni risultati l'approccio combinato per il trattamento della cardiopatia ischemica e l'esecuzione dell'impianto aortico transcateretere.

-Misurazione dell'anulus aortico. Il calcolo della corretta dimensione dell'orifizio valvolare è un punto critico per quanto concerne la minimizzazione dei leak periprotetici e della migrazione valvolare. Il metodo migliore per tali misurazioni è la TEE (ecocardiografia transesofagea). Questa tecnica ha dimostrato di fornire valori più accurati rispetto all'ecografia transtoracica e viene quindi preferita, in particolare nei casi in cui i valori borderline comportino dubbi sulla fattibilità della procedura. Altre tecniche di imaging attualmente utilizzate per la misurazione dell'area anulare sono la tomografia computerizzata multistrato e la risonanza magnetica. L'ecocardiografia, invece, è lo strumento di eccellenza per la valutazione della morfologia del tratto di fuoriuscita del flusso del ventricolo sinistro e delle dimensioni della radice aortica³⁹⁻⁴².

- Valutazione di dimensioni, tortuosità e livello di calcificazione delle arterie periferiche. L'angiografia è la tecnica di riferimento per questo obiettivo; viene utilizzata comunque anche la tomografia computerizzata multistrato. Per concludere, in pazienti che presentano insufficienza renale è di solito utile anche un'analisi tramite risonanza magnetica.

Fra le controindicazioni all'intervento percutaneo, alcune sono generali, mentre altre sono approccio- o dispositivo- dipendenti. Alla prima categoria appartengono:

- Stato settico, endocardite infettiva in fase acuta o subacuta
- Trombo endoventricolare sinistro
- Infarto miocardico recente (<30 giorni)
- Aspettativa di vita <1 anno per patologie concomitanti (ad es., neoplasie)
- annulus aortico <18 o >28 mm per le protesi espandibili su pallone, <20 e >29 mm per le protesi auto-espandibili
- Severe calcificazioni valvolari asimmetriche che potrebbero comprimere le arterie coronarie durante l'espansione della protesi
- Bassa (<10 mm) origine delle coronarie dal piano valvolare aortico che comporti l'occlusione degli osti da parte della protesi
- Severa insufficienza mitralica che non si riduce né con test farmacologici o dopo valvuloplastica percutanea efficace o che sia secondaria a patologia mitralica o dell'apparato sottovalvolare
- Aorta ascendente >45 mm per le valvole auto-espandibili

- Stenosi sottovalvolare aortica
- Diametro delle arterie femorali e iliache <6 mm per la valvola auto-espandibile e <7 mm per la valvola *balloon-expandible*^{27,44}
- Valvola bicuspidale, a causa del rischio di deposizione e fissaggio della protesi non completi.

Le indicazioni specifiche per i diversi tipi di approccio, invece, non sono state completamente definite, e in genere vengono discusse in funzione dell'esperienza precedente del centro di ricovero e delle condizioni del paziente⁴³. Vengono di seguito indicate le principali controindicazioni alla TAVI con le diverse tecniche di impianto.

Controindicazioni all'approccio transfemorale:

- arterie iliache: calcificazioni severe, tortuosità eccessiva, diametro piccolo (< 6-9 mm rispetto al dispositivo che si intende utilizzare), bypass aorto-femorale precedente
- aorta: grave anticoagulazione, grave ateroma dell'arco, coartazione, aneurisma dell'aorta addominale con trombi sporgenti
- presenza di arteriosclerosi voluminosa a livello di aorta ascendente e dell'arco, individuata dalla TEE
- aorta ascendente trasversale (per quel che riguarda i dispositivi *balloon-expandable*).

Controindicazioni all'approccio transapicale sono:

- pregresso intervento chirurgico interessante il ventricolo sinistro con impiego di patch
- calcificazioni pericardiche (pregresse pericarditi)
- insufficienza respiratoria grave
- apice ventricolare sinistro non raggiungibile

Una sicura attrattiva per la tecnologia percutanea riguarda la sostituzione di valvole biologiche deteriorate. Infatti, uno dei più gravi problemi relativi all'impianto chirurgico di valvole biologiche è attualmente quello della loro durabilità limitata,

fatto che ne preclude l'utilizzo nei soggetti più giovani.

Quello che preoccupa in questi casi è la probabile necessità di un re-intervento a seguito della degradazione della protesi.

In letteratura sono descritti diversi casi TAVI per il trattamento di protesi aortiche degenerate o comunque mal funzionanti, portati a termine con successo. Tale tecnica apre nuovi orizzonti per la gestione di quei pazienti in cui l'impianto di valvole meccaniche è controindicato, ma comunque troppo giovani per l'impianto di quelle biologiche. Fra l'altro è notevole che la fattibilità di questa strategia *valve-in-valve* sia stata provata sia nel caso di disfunzione di valvole biologiche stented, che in quello di valvole stentless. Sono comunque necessari studi futuri e più approfonditi per determinare l'efficacia di questa tecnica.

ANALISI DELLA LETTERATURA

La Letteratura scientifica sulla TAVI, costituita per lo più da dati di registro e documenti di consenso, è molto ampia e si arricchisce continuamente di nuovi contributi.

La tecnologia delle protesi transcaterere ha conosciuto una continua e costante espansione che è ovviamente da attribuire all'alta prevalenza della patologia aortica stessa, e più specificatamente alla grande "richiesta" di una soluzione terapeutica alternativa per i pazienti che non hanno accesso alla chirurgia convenzionale, circa un terzo e anche più dei pazienti con stenosi valvolare aortica severa sintomatica, in ragione di un rischio operatorio giudicato elevato se non addirittura proibitivo. L'introduzione della TAVI nell'armamentario terapeutico della stenosi valvolare aortica consegue, quindi, direttamente dall'esigenza di rispondere a questa domanda, ed i risultati ad oggi disponibili sembrerebbero, almeno in parte, confermare l'assolvimento di questo compito.

Attualmente, il successo procedurale viene riportato come superiore al 90% per entrambe le tipologie di valvole e i diversi tipi di approccio, con un tasso di mortalità a 30 giorni variabile fra l'8% ed il 10% in media.

Già nei primi anni di studio, i dati del registro italiano, derivati da 663 pazienti sottoposti a TAVI (CoreValve) con EuroSCORE logistico medio del $23 \pm 13,7\%$,

avevano evidenziato un successo procedurale del 98%, con mortalità a 30 giorni del 5,4% e del 15% ad un anno⁴².

Il registro SOURCE, il più cospicuo come numero di pazienti per la sola Edwards Sapien, aveva evidenziato, su 1038 pazienti sottoposti a TAVI (463 transfemorale, 575 transapicale), una percentuale di successo procedurale del 95,2% per il gruppo transfemorale, e del 92,7% per il gruppo transapicale, con una mortalità totale a 30 giorni dell'8,5%, e più precisamente del 6,3% nel gruppo transfemorale, e 10,3% nel gruppo transapicale⁴⁵.

Va sottolineato che vi era una differenza significativa in termini di EuroSCORE fra i due gruppi con i pazienti del gruppo transapicale aventi un più elevato profilo di rischio (25,7% vs 29,1% $p < 0,001$).

Ad 1 anno, i dati di questo registro hanno mostrato una mortalità generale del 23,9%, di cui 18,9% nel gruppo transfemorale e 27,9% nel gruppo transapicale⁴⁶.

Altri registri hanno riportato simili dati in termini di mortalità a 30 giorni: 10,4% nel registro Canadese (100% Sapien)⁴⁷, 8,2% il registro tedesco (84% CoreValve, 16% Sapien)⁴⁸, 12,7% il registro francese⁴⁹, 11% il registro belga (57% Sapien, 43% CoreValve)⁵⁰.

I dati del registro inglese derivati da 870 pazienti sottoposti a TAVI (452 CoreValve, 410 Edwards Sapien, 8 non specificato), con EuroSCORE logistico medio di 18,5%, hanno evidenziato un successo procedurale del 97% , con un tasso di mortalità a 30 giorni del 7,1%⁵¹.

I dati del registro italiano sul follow up dei pazienti sottoposti a impianto di Core Valve a 3 anni hanno mostrato una sopravvivenza del 65%, principalmente condizionata da una mortalità conseguente alle comorbidità, essendo del 13% la percentuale di morte cardiovascolare a 3 anni, peraltro, principalmente verificatasi nel primo mese dall'impianto per complicanze procedurali.

Nonostante i risultati fin qui raggiunti possano a ragione essere considerati promettenti, non si può non tenere conto tuttavia dell'alta percentuale di complicanze cui vanno incontro i pazienti sottoposti a TAVI.

Su tutte, le complicanze vascolari maggiori, principalmente correlate al sito d'accesso, sono tra quelle più frequenti e soprattutto hanno un notevole impatto sulla mortalità. Tali complicanze si verificano più frequentemente con l'approccio

femorale. La loro incidenza nei registri è variabile: il registro inglese riporta un'incidenza dell'8,4% con l'approccio femorale, il SOURCE 17,9%, il registro italiano il 2%.

Sicuramente la presenza di vasi tortuosi, calcifici, di modesto calibro, è un fattore che espone al rischio di complicanze dell'accesso a causa dell'utilizzo di cateteri di grosso calibro (18F). Per tale ragione, va posta grande attenzione alla selezione dell'accesso idoneo. In tal senso, per quanto riguarda la CoreValve, l'accesso succlavio si è dimostrato essere una valida alternativa all'accesso femorale in termini di sicurezza e fattibilità²⁸.

Altra complicanza di notevole rilievo sono gli eventi cerebrovascolari (Stroke e TIA) così come l'insufficienza renale.

La comparsa di disturbi del ritmo, e principalmente di blocco atrioventricolare totale con necessità d'impianto di pacemaker definitivo risulta essere un'altra frequente complicanza conseguente a procedure di TAVI, principalmente nel caso della CoreValve. Infatti, per tale tipo di protesi viene riportata un'incidenza variabile dal 19,1%⁴² al 42,5% del registro tedesco⁴⁸, anche se il valore medio riportato dai vari registri si attesta intorno al 22-24%⁵⁰⁻⁵¹, mentre per quanto riguarda la Edward Sapien i dati disponibili riportano un'incidenza che varia dal 5%⁵⁰ al 22%⁴⁸, con un valore medio dai vari studi più prossimo al 5%.

L'insorgenza di tali anomalie del ritmo è da correlare all'azione meccanica esercitata dalla protesi sulle strutture del sistema di conduzione prospicienti l'anulus aortico, e al diverso design della protesi CoreValve, con una maggiore porzione all'interno della via di efflusso sinistro che renderebbe conto della maggiore incidenza di blocchi di conduzione con tale tipo di protesi. Tale complicanza non ha dimostrato avere un impatto sulla sopravvivenza ma andrebbe valutata semmai per quanto riguarda il rapporto "costo-efficacia" della procedura.

Lo studio PARTNER⁵²⁻⁵⁶

E' uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato-controllato. L'obiettivo di questo trial è quello di analizzare la sicurezza e l'efficacia di un trattamento meno invasivo in questi pazienti. È stato effettuato utilizzando la protesi Sapien è che ha studiato due tipi di popolazione candidata a TAVI: Cohort B, ossia pazienti inoperabili (definiti come aventi una mortalità prevista o rischio di complicanze

irreversibili maggiore del 50%) confrontati con terapia medica, in cui però era inclusa anche la valvuloplastica semplice, e Cohort A, ovvero pazienti ad alto rischio confrontati con la chirurgia tradizionale.

Per quanto riguarda la Cohort B, i risultati di sopravvivenza ad un anno sono significativamente e marcatamente migliori nei pazienti sottoposti a TAVI rispetto ai pazienti trattati con sola terapia medica (20% di riduzione assoluta della mortalità ad un anno), con una significativa riduzione delle riospedalizzazioni.

I risultati della Cohort A hanno dimostrato invece la non inferiorità della TAVI rispetto la chirurgia per quanto riguardava l'endpoint primario, ossia la mortalità da tutte le cause ad un anno, (24.2% vs. 26.8% $p=0.001$). Anche in questo gruppo i pazienti sottoposti a TAVI hanno avuto un'incidenza di stroke e di complicanze vascolari superiore, mentre invece i sanguinamenti maggiori sono risultati più frequenti nei pazienti chirurgici. E' stata, inoltre, effettuata un'analisi della qualità della vita in entrambi i gruppi: nella Cohort B è stato notato un netto miglioramento sia a 30 giorni che ad 1 anno valutato come risultato al test del cammino in 6 minuti, classe funzionale NYHA, numero di ospedalizzazioni, e punteggio nei questionari specifici. Nella Cohort A i risultati sulla qualità della vita favorivano la TAVI a 30 giorni ma non mostravano differenze significative ad un anno.

A due anni i risultati dello studio PARTNER per ciò che riguarda i dati provenienti dalla Cohort A hanno confermato i precedenti risultati con tassi di mortalità simili fra TAVI e chirurgia.

Per quanto riguarda la Cohort B risulta confermata una sostanziale e sostenuta diminuzione della mortalità nei pazienti trattati (mortalità da tutte le cause 68% vs 43,3% $p<0,001$; mortalità cardiovascolare 62,4% vs 31% $p<0,001$) con un maggior beneficio in rapporto inversamente proporzionale con il numero e la severità delle condizioni preesistenti, ed un miglioramento degli indici di qualità della vita tra cui classe NYHA (classe I o II 83,1% vs 42,5% $p<0,001$), numero di riospedalizzazioni (72,5% vs 35% $p<0,001$) e giorni di vita al di fuori dell'ospedale.

Sono stati recentemente pubblicati i risultati relativi dello studio Partner a 5 anni. I dati confermano quelli ottenuti in precedenza, ossia che gli outcome sono

equivalenti in pazienti chirurgici ad alto rischio indipendentemente dal fatto che siano stati sottoposti a un intervento chirurgico oppure con TAVI. Con quest'ultima tecnica cardiointerventistica, in particolare, non si sono rilevati segni di deterioramento strutturale della valvola né di perdita di funzione valvolare. A 5 anni anche i tassi di mortalità e ictus sono risultati statisticamente gli stessi in entrambi i gruppi. Il 67,8% dei pazienti sottoposti a TAVI e il 62,4% di quelli operati a cuore aperto sono deceduti, valori corrispondenti a una sopravvivenza mediana di 44,5 mesi con TAVI e di 40,6 mesi con chirurgia standard. Per quanto riguarda l'ictus il tasso si è attestato al 15,9% nei pazienti TAVI e al 14,7% nei soggetti sottoposti a chirurgia. Sono risultati gli stessi in entrambi i gruppi pure i tassi di riospedalizzazione e gli outcome funzionali.

Riassumendo l'importanza dello studio PARTNER è quella di aver dimostrato che non si sono riscontrate differenze significative nella mortalità generale, pari al 37,6% nella cardiocirurgia standard e al 32,2% nella TAVI.

Statisticamente non significativa è inoltre l'incidenza di ictus, il cui tasso si è attestato al 16,9% nei pazienti TAVI e al 14,7% nei soggetti sottoposti a chirurgia; e non diversa la necessità di riospedalizzazione. Ma il dato forse più atteso dalla comunità scientifica è quello relativo alla durata ed al buon funzionamento della valvola percutanea a 5 anni dall'intervento; infatti entrambi sono risultati di pari livello alla valvola impiantata con tecnica chirurgica tradizionale. L'unico dato che ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi è la presenza di leak periprotetico post procedurale che è risultato molto più alto nel gruppo TAVI rispetto al gruppo chirurgia tradizionale.

In Italia il primo studio nazionale riguardante le differenze tra TAVI e chirurgia valvolare aortica tradizionale è lo studio OBSERVANT⁵⁷. Questo studio ha arruolato pazienti con stenosi valvolare aortica severa sottoposti a TAVI o SAVR (surgical aortic valve replacement) in 93 centri italiani (34 reparti di cardiologia interventistica/emodinamica e 59 reparti di cardiocirurgia) da dicembre 2010 a giugno 2012. OBSERVANT rappresenta lo studio sull'efficacia comparativa a breve, medio e lungo termine, dei trattamenti di TAVI e SAVR nella popolazione di pazienti affetti da stenosi aortica severa. Sono stati arruolati 7618 pazienti sottoposti a TAVI transfemorale o transucclavio (TAVI-TF/TS, n=1652),

TAVI transapicale (TAVI-TA, n=259) o SAVR (n=5707). I pazienti SAVR sono più giovani e presentano un profilo di rischio più basso rispetto ai pazienti TAVI (EuroSCORE logistico: SAVR $6.4 \pm 7.3\%$, TAVI-TF/TS $14.1 \pm 12.1\%$, TAVI-TA $15.5 \pm 11.0\%$; $p < 0.001$). La mortalità a 30 giorni dalla procedura per classi crescenti di EuroSCORE logistico mostra una differenza statisticamente significativa solo nel sottogruppo con score $\leq 5\%$ (SAVR 1.0%, TAVI-TF/TS 4.7%, TAVI-TA 0.0%; $p = 0.005$). I risultati dello studio OBSERVANT confermano che i pazienti con stenosi valvolare aortica sottoposti a TAVI sono in media più anziani e più malati dei pazienti sottoposti a SAVR. Nonostante ciò, i valori di EuroSCORE logistico evidenziano come in Italia vengano trattati con TAVI anche pazienti a rischio intermedio. La stratificazione sui valori di EuroSCORE logistico mostra una superiorità della SAVR rispetto alla TAVI nel gruppo di pazienti a più basso rischio. Analisi più sofisticate su sottogruppi con profilo di rischio confrontabile e follow-up più lunghi consentiranno di ottenere importanti informazioni sull'efficacia terapeutica di TAVI e SAVR.

Questo studio ha potuto confermare che, anche in Italia, la popolazione sottoposta a TAVI presenta un profilo di rischio notevolmente più alto rispetto alla controparte chirurgica. Nonostante ciò, i pazienti TAVI arruolati in OBSERVANT hanno un EuroSCORE logistico più basso rispetto a quello riportato in recenti registri e larghi studi multicentrici internazionali. Pertanto, nonostante non vi siano chiare indicazioni e soprattutto forti evidenze sulla durabilità a lungo termine delle protesi aortiche transcateretere, almeno nel nostro Paese, la TAVI viene sempre più spesso offerta anche a pazienti giovani e con poche controindicazioni all'intervento chirurgico tradizionale. In mancanza di dati di confronto TAVI vs SAVR e di follow-up della TAVI tali da giustificare un utilizzo anche in categorie di rischio più basse, questa tendenza potrebbe risultare assai preoccupante, in considerazione degli eccellenti risultati della chirurgia sostitutiva sia a breve che a lungo termine nel trattamento della valvulopatia aortica in pazienti a basso rischio. In aggiunta, l'analisi della mortalità della popolazione OBSERVANT con EuroSCORE logistico $\leq 5\%$ rivela una tendenza alla superiorità della SAVR rispetto alla TAVI. In effetti, le attuali indicazioni della Comunità Europea per l'utilizzo della TAVI sono in linea con tali evidenze e riguardano esclusivamente pazienti ad alto rischio

(EuroSCORE logistico >20 e/o STS-PROM score>10) o con controindicazioni all'intervento (idealmente stabilite da due cardiocirurghi dell'Heart Team). D'altra parte va detto che in una recente review della letteratura, Mylotte et al.⁵⁸, che hanno investigato il grado di adozione della TAVI in 11 paesi europei, ha mostrato che nonostante questa tecnica si stia ampiamente diffondendo (soprattutto in nazioni come Germania, Francia ed Italia), essa resta ancora sensibilmente sotto-utilizzata (tasso di penetranza del 17.9%).

Un altro dato interessante che emerge da questo studio è quello relativo al trattamento della coronaropatia associata.

È nota la forte associazione che esiste tra stenosi aortica e coronaropatia. I dati dello studio OBSERVANT permettono di evidenziare come il bypass aortocoronarico sia stato eseguito in quasi un terzo della popolazione SAVR, mentre un intervento di rivascolarizzazione coronarica percutanea è riportato solamente nel 3-4% dei pazienti sottoposti a TAVI. Ad oggi, se da un lato esistono chiare indicazioni sulla gestione di una coronaropatia significativa in pazienti che vanno incontro a SAVR, dall'altro il trattamento della coronaropatia in pazienti candidati a TAVI è argomento di discussione. La strategia più adottata prevede il trattamento delle lesioni coronariche prima della TAVI (procrastinandola possibilmente ad almeno trenta giorni di distanza), spesso trascurando il trattamento di lesioni di vasi minori o lesioni complesse. Diversamente, altri operatori preferiscono eseguire l'angioplastica durante la stessa seduta della TAVI. In effetti le strategie elencate si basano solamente su valutazioni empiriche. Le uniche evidenze al riguardo sono basate su studi retrospettivi, il cui risultato più interessante è che la completezza della rivascolarizzazione coronarica non impatta sui risultati acuti e a medio termine della TAVI. Per quanto riguarda il modello di protesi percutanee impiantate, la CoreValve e la Edwards SAPIEN si dividono il mercato italiano piuttosto equamente, con una lieve superiorità in termini numerici per il modello autoespandibile rispetto a quello "pallone-espandibile". Infine, non sorprende come la maggior parte degli operatori italiani prediliga l'approccio trans-femorale e l'anestesia locale, vista la minore invasività ed i ridotti tempi di recupero postprocedurale, rispetto all'approccio transapicale, che comunque rimane un'alternativa valida (insieme a quello transucclavio e transaortico) in caso di

accessi periferici non idonei. Per quanto riguarda gli esiti a breve termine, la mortalità periprocedurale della popolazione sottoposta a SAVR è sovrapponibile a quella riportata da larghi registri multicentrici.

Per il gruppo TAVI, la mortalità riportata è lievemente inferiore sia nel gruppo transfemorale, sia in quello transapicale. Una recente metanalisi ha mostrato come in pazienti ad alto rischio sottoposti a TAVI, la mortalità a 30 giorni sia stata del 7.8% (contro il 5.7% riportato in OBSERVANT). Il registro FRANCE ha, invece, evidenziato una mortalità a 30 giorni del gruppo TAVI transapicale del 13.9% (contro l'8.2% di OBSERVANT)⁴⁹. Questa discordanza è da ricercare verosimilmente nel profilo di rischio generale della popolazione OBSERVANT che è inferiore rispetto a quello generalmente osservato nelle precedenti casistiche.

COMPLICANZE DELLA TAVI

Le potenziali complicanze di questa procedura legate all'utilizzo del "device" sono:

- leak periprotetico: questo è la più frequente complicanza, sebbene il più delle volte sia di grado lieve e ben tollerato senza ripercussioni emodinamiche. Quando la valvola è posizionata alla giusta altezza, il rigurgito è generalmente localizzato posteriormente, lungo il tratto che coinvolge la cuspidè non-coronarica e quella coronarica sinistra. Il *leak* viene valutato e quantificato immediatamente dopo l'impianto del "device" misurando la pressione aortica differenziale mediante angiografia o ecocardiografia (transtoracica o transesofagea, con i quali ci avvale anche di metodica Doppler per la visualizzazione del grado del *leak*). E' stato inoltre osservato che la sua entità tende a ridursi nel tempo. Se il *leak* è persistente e severo, tale da determinare instabilità emodinamica, le possibilità sono due: nel caso di valvola ipo-espansa, la post-dilatazione con valvuloplastica; nel caso di inadeguata posizione del "device" (troppo basso o troppo alto) l'impianto del nuovo device all'interno del precedente (tecnica della "*valve in valve*")³³. Nonostante ciò l'insufficienza aortica emodinamicamente significativa è oggi una rara complicanza (circa il 3%)³³.

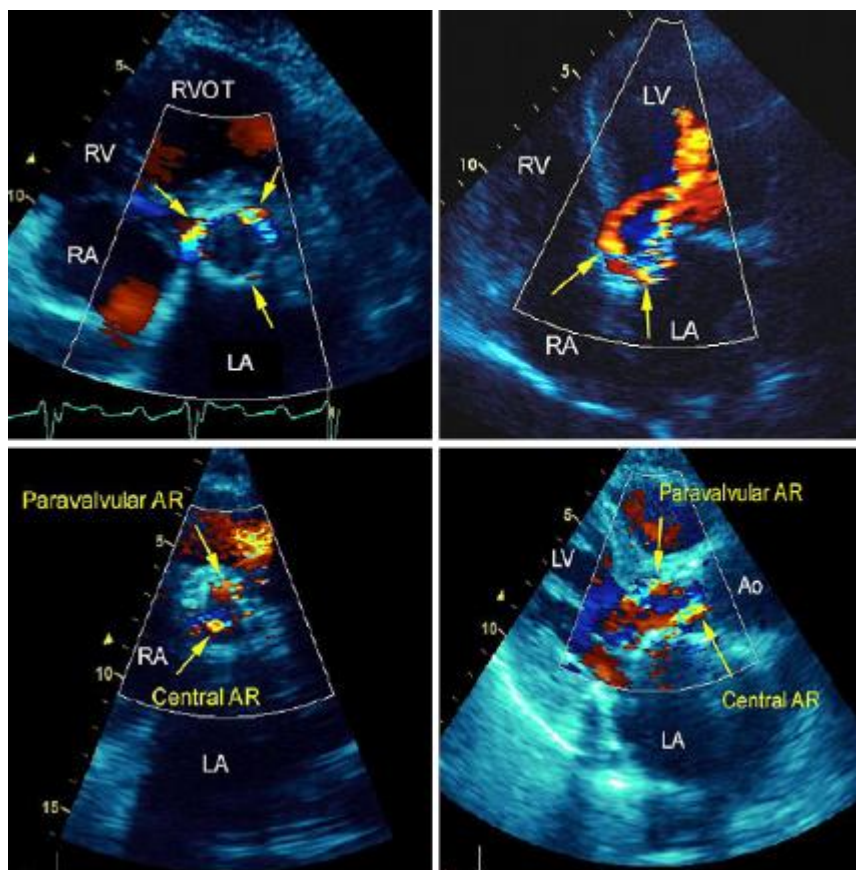


Figura 3.11: Immagini ecocardiografiche di rigurgito peri- e intra-valvolare³⁹

- rigurgito intraprotetico: questo può verificarsi quando un *device* è sovradimensionato rispetto le effettive dimensioni dell'anulus aortico o quando il dispositivo è stato post-dilatato con un pallone sovradimensionato. Più raramente, il rigurgito intravalvolare può insorgere quando una cuspidè della valvola protesica non riesce a chiudersi: ciò può accadere quando le cuspidi della valvola nativa sporgono nella rete di nitinolo, provocando pressione che impedisce la chiusura delle cuspidi. Questo comporta generalmente uno scompenso emodinamico non tollerato, che richiede l'impianto di una seconda valvola, dal momento che raramente una post-dilatazione consente un adeguato recupero^{10,21}.
- migrazione della valvola durante la procedura: questo è un evento raro che tipicamente si verifica entro qualche ciclo cardiaco dopo l'impianto. E' più comune con l'utilizzo dell'Edwards-Sapien® rispetto che con CoreValve®, infatti quest'ultima grazie al suo meccanismo autoespandibile e alla sua

struttura più alta consente un buon ancoraggio all'anello aortico e all'aorta. Nei casi di embolizzazione periferica, la valvola può essere recuperata e riposizionata. Se invece la migrazione è verso il ventricolo sinistro, allora è necessario l'intervento chirurgico per rimuovere il dispositivo.

- ostruzione degli osti coronarici da parte del dispositivo o spostamento di cuspidi aortiche calcificate e ampie: questa complicanza è molto rara e osservata soprattutto in pazienti con estese calcificazioni sulle valvole native.
- interferenza della protesi con il lembo anteriore della mitrale: questo accade soprattutto quando il dispositivo è impiantato troppo in basso nel tratto di efflusso ventricolare sinistro; questo si verifica più spesso con CoreValve®; se l'interferenza provoca un difetto non emodinamicamente tollerato, un valido approccio è l'utilizzo di un "loop catheter" che ancora il dispositivo nella sua porzione distale e lo ritira verso l'aorta ascendente²¹.
- comparsa di disturbi avanzati di conduzione atrioventricolare che richiedono l'impianto di un *pacemaker*. Questo è anche una delle più frequenti complicanze della TAVI; è dovuta alla stretta vicinanza del nodo AV all'anello valvolare aortico⁵⁹.
- complicanze del sito di accesso con introduttore: pseudoaneurismi, occlusione del vaso, dissezione, emorragie. In questi casi, occorre effettuare un'aortografia, o se compare tardivamente, un'ecografia.
- eventi cerebrovascolari (ictus cerebri o TIA) provocati dalla mobilizzazione di frammenti di calcio durante l'avanzamento del catetere attraverso un'aorta calcificata o dalle cuspidi calcifiche della valvola nativa durante valvuloplastica o mentre si espande il "device". L'ictus cerebri dopo impianto di TAVI per via transfemorale ha un'incidenza variabile tra il 3% ed il 9% delle procedure. Recentemente Ghanem⁶⁰ ha analizzato, nei pazienti sottoposti a TAVI, non solo lo stroke sintomatico, ma anche l'incidenza di eventi ischemici cerebrali "asintomatici" mediante studio con risonanza magnetica. Sono stati eseguiti: valutazione neurologica, test laboratoristici e RM prima dell'esecuzione della procedura; due giorni dopo e dopo circa tre mesi, dimostrando come gli eventi ischemici appena dopo

la procedura sono frequenti (73%), ma che l'incidenza di embolismo cerebrale a distanza è ridotta (3.6%). Benché asintomatici, la presenza di un così considerevole numero di fenomeni embolici cerebrali deve necessariamente portare ad una attenta gestione della terapia anticoagulante periprocedurale. Uno studio analogo sull'approccio transapicale sarebbe molto importante per capire il ruolo del passaggio del "device" attraverso l'arco aortico e la valvola calcifica come potenziale sorgente di embolismo cerebrale, dal momento che con questa tecnica l'incidenza di ictus cerebrali appare lievemente inferiore (0-6%) rispetto all'approccio transfemorale. Sono comunque già in fase di sperimentazione sistemi di protezione che limitino la sofferenza cerebrale periprocedurale nei pazienti sottoposti a TAVI per via transfemorale.

- dissezione aortica: questa è una rara complicanza, che si presenta quando si effettuano molti tentativi di passare con il "device" attraverso la valvola nativa stenotica²¹.
- perforazione del ventricolo o del setto interventricolare con la guida rigida. Questo è un evento che richiede urgentemente un trattamento chirurgico.

SEZIONE QUARTA

STUDIO SULL'APPLICAZIONE DELLA TAVI

ESPERIENZA RACCOLTA PRESSO L'ASST DEI SETTE LAGHI PRESIDIO DI VARESE

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è quello di descrivere l'esperienza clinica, svolta presso la Clinica Cardiologica universitaria e l' Unità Operativa di Cardiologia ospedaliera, nel trattamento della stenosi aortica severa mediante impianto retrogrado di protesi valvolare biologica autoespandibile (Medtronic CoreValve®), destinato a pazienti non altrimenti trattabili con procedura chirurgica.

PAZIENTI E METODI

Selezione dei pazienti e follow up

Dal Giugno 2014 a Ottobre 2015 sono stati presi in considerazione 20 pazienti affetti da stenosi valvolare aortica sintomatica non passibili di chirurgia tradizionale. Di questi 17 sono stati sottoposti a TAVI (85%) e 2 (10%) sono stati considerati troppo ad alto rischio anche per il trattamento percutaneo e un solo paziente ha rifiutato categoricamente l'indicazione al trattamento.

Per valutare l'adeguatezza ai criteri di inclusione per trattamento percutaneo, tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita cardiologica, ECG, esami ematochimici e Ecocardiografia Doppler. Nel caso di indicazione alla TAVI i pazienti sono stati sottoposti anche a cateterismo cardiaco allo scopo di studiare l'albero coronarico e l'asse arterioso aorto-iliaco-femorale.

Le variabili raccolte sono state: età, sesso, classe NYHA e comorbilità come: broncopneumopatia cronica ostruttiva, ipertensione, insufficienza renale cronica, arteriopatia periferica, pregressi eventi cerebrovascolari, diabete mellito, precedente bypass coronarico, infarto del miocardio, neoplasia maligna e presenza di coronaropatia. Sulla base di questi dati è stato possibile calcolare il logistic EuroSCORE.

Le caratteristiche di ogni singolo paziente sono state analizzate da un *team* di Cardiologi Clinici, Emodinamisti, Ecocardiografisti, Cardiochirurghi e Anestesisti che hanno vagliato l'indicazione o meno alla TAVI.

I pazienti trattati sono stati contattati a 1, 3, 6 e 12 mesi dopo l'intervento. Il controllo era composto di esame clinico e anamnestico, ECG, Ecocardiografia ed esami ematici.

Metodi statistici per il trattamento dei dati

Le variabili continue sono state riportate come medie (e/o mediane) \pm deviazione standard (D.S.) e *range*. Le variabili categoriche sono espresse in percentuale.

Le variabili demografiche e cliniche sono state confrontate tra il gruppo trattato con TAVI e il gruppo in terapia medica usando Student's *t* test per le variabili continue e chi-quadrato di Pearson per le variabili categoriche.

Caratteristiche dei pazienti selezionati

Tabella 4.1: COMORBIDITA'		
	<i>N° pazienti</i>	<i>%</i>
COPD	3	17.64%
Ipertensione	16	94%
Insufficienza renale cronica	4	23.5%
Arteriopatia periferica	2	11.75%
Diabete	5	29.4%
Pregressi eventi cerebrovascolari (TIA e ictus cerebrali)	3	17.65%
Pregressa angioplastica con <i>stent</i>	7	41.17%
Dislipidemia	10	59%
Precedente chirurgia cardiaca	2	11.8%

L'età media dei pazienti era 82 ± 4.3 anni; il 59% era di sesso femminile e il logistic EuroSCORE era pari a $31.7 \pm 14.6\%$. La classe NYHA di presentazione era la terza in 13 pazienti (76%) e la quarta in 4 (24%). Due sono stati i pazienti sottoposti a TAVI erano stati già sottoposti a chirurgia cardiaca coronarica o valvolare, tra loro un paziente è stato sottoposto a TAVI per degenerazione di bioprotesi precedentemente impiantata.

Allo studio ecocardiografico la frazione di eiezione del ventricolo sinistro prima dell'impianto era del $53.5 \pm 9.47\%$; il gradiente transvalvolare di picco è risultato essere di 81 ± 16.84 mmHg, quello medio di 50 ± 11.41 mmHg. L'area valvolare media era di 0.77 ± 0.15 cm², la misura dell'anulus era 22.3 ± 1.7 mm, il diametro del bulbo aortico era di 32.6 ± 3.1 mm, la giunzione seno tubulare era di 30 ± 5 mm mentre l'aorta ascendente di 37.7 ± 5.5 mm. L'insufficienza aortica è risultata essere presente nella totalità dei casi trattati di grado lieve nel 62,5% della popolazione di grado lieve-moderato nel 18,75%. Il rigurgito mitralico, anch'esso costantemente presente in forma minima, era di grado lieve-moderato nel 18.75%. I valori di PAPS erano nella maggior parte dei casi lievemente sopra i limiti, la media era di 34.37 mmHg. Dal punto di vista laboratoristico è stata dosata la creatinina sierica per la valutazione della funzione renale di partenza risultata pari a 1.23 (v.n 0.50-1.20). All' esame

emocromocitometrico un certo grado di anemizzazione è stato costantemente riscontrato, i valori di emoglobina erano $11.21 \pm 1.3 \text{ mg/dl}$; l'ematocrito era $34.3 \pm 3\%$. Tutti i pazienti con indicazione alla TAVI prima della procedura, sono stati sottoposti a angiografia aortica, dell'albero coronarico e dell'asse iliaco femorale. Eventuali coronaropatie sono state trattate nella maggior parte dei casi durante procedure antecedenti l'impianto della bioprotesi percutanea aortica.



Figura 4.1: Immagine ecocardiografica in sezione parasternale asse lungo. Misurazione dei diametri per la scelta delle dimensioni della valvola da impiantare



Figura 4.2: Immagine angiografica dell'asse aorto-iliaco-femorale Si può osservare il decorso anomalo dell'arteria iliaca destra che non consente il passaggio del device.

**TECNICA DELLA PROCEDURA TRANSCATETERE
CON MEDTRONIC COREVALVE®**

I pazienti selezionati sono stati tutti premedicati con Aspirina, Clopidogrel e terapia antibiotica di profilassi.

Tutte le procedure sono state eseguite nel laboratorio di emodinamica sotto guida fluoroscopica.

Se condizioni emodinamiche del paziente sono precarie può rendersi necessaria l'anestesia generale con intubazione oro tracheale. Altrimenti è possibile limitarsi a sedazione profonda del paziente associata ad analgesia.

Si posiziona un introduttore 5 o 6Fr nella vena femorale destra o nella vena giugulare attraverso la quale si inserisce un pacemaker temporaneo transvenoso che viene collocato all'apice del ventricolo destro. Nell'arteria femorale, non quella destinata all'introduzione del "device" valvolare, si introduce un pig-tail 5Fr (centimetrato per CoreValve®) che si porta all'aorta ascendente.

In base a quanto emerso dallo studio pre-impianto dell'asse arterioso aorto-iliaco-femorale, si utilizza l'accesso femorale o succlavio. L'arteria femorale rappresenta la via più frequentemente selezionata; ma se sono presenti stenosi, calcificazioni e "kinking", l'approccio succlavio sinistro, presenta una valida alternativa. In questo caso l'isolamento chirurgico è doveroso, invece, per quanto riguarda l'accesso femorale, è possibile scegliere se esporre il vaso chirurgicamente o utilizzare la via percutanea con il device Prostar™XL 10 Fr che consente di applicare 2 punti di sutura per chiudere completamente il vaso femorale al termine della procedura creando una borsa di tabacco.

Si somministra Eparina sodica (100IU/kg iv) per mantenere un ACT tra 200 e 300 s.

Il pig-tail, posizionato nella cuspid non coronarica della valvola aortica nativa e dotato di una punta radiopaca, è un importante punto di riferimento durante il rilascio del device. Piccole iniezioni di mezzo di contrasto rendono possibile la visualizzazione dell'anulus aortico, dopo aver trovato la proiezione angiografica ottimale. La visione ottimale è quella in cui è possibile visualizzare le tre cuspidi valvolari allineate sullo stesso piano.

Nell'arteria femorale destinata al passaggio della valvola si inserisce un catetere Amplatz L1 (5 Fr) o L2 (6 Fr) e una guida retta che sostituisce la guida standard 0,035" così da consentire di sondare più facilmente la valvola aortica stenotica; dopo aver passato la valvola, l'Amplatz avanza all'interno del ventricolo sinistro, la guida

viene rimossa e connessa al trasduttore. Quindi si misura il gradiente transvalvolare usando entrambi i cateteri in contemporanea. Successivamente, confermato il gradiente, si introduce una guida Amplatz super-stiff 260 cm, si sfila il catetere Amplatz e l'introduttore 9F. Al suo posto, si posiziona un introduttore 18F lungo 30 cm; si monta sul catetere il pallone per effettuare la valvuloplastica e lo si fa avanzare verso l'annulus aortico. Il pallone più utilizzato è il Nucleus balloon™ (Numed Inc. Canada). Quindi si effettua la pre-dilatazione della valvola nativa mediante valvuloplastica aortica percutanea (siringa LL 50 ml e rubinetto a 3 vie).

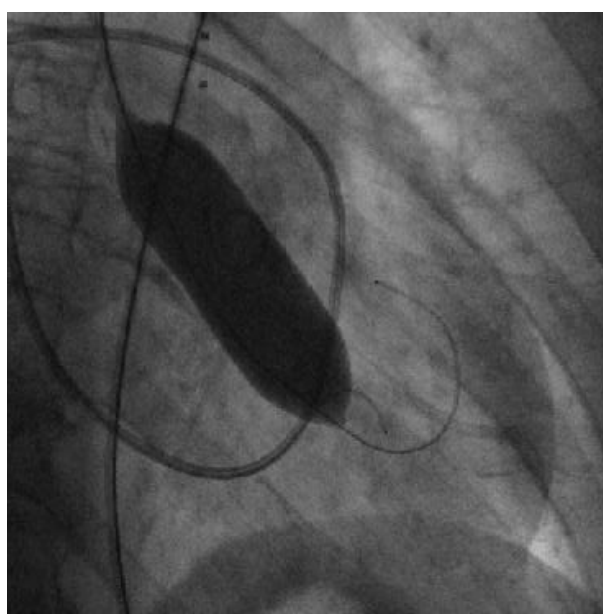


Figura 4.3: Valvuloplastica

Tale manovra è tassativamente da eseguire durante pacing temporaneo ad alta frequenza per minimizzare la gittata pulsatoria e per stabilizzare il pallone durante il gonfiaggio. Se vengono eseguiti più gonfiaggi, è opportuno attendere la completa normalizzazione dei valori pressori tra le varie sequenze di rapid pacing. Il pallone viene poi rimosso mantenendo la guida SuperStiff nel ventricolo sinistro. Dopodiché si passa all'introduzione del delivery system (DSC) contenete la protesi all'interno, si fa scorrere lungo l'aorta fino al posizionamento e rilascio in corrispondenza dell'anulus della valvola nativa. Questo è un momento delicato in cui il "device" viene lasciato espandere gradualmente, usando un sistema manuale che consente un rilascio controllato. Durante questa fase ci si aiuta con ripetute piccole iniezioni di

mezzo di contrasto e si ritira il catetere ruotando il “sistema manuale antiorario di rilascio”, così permettendo la totale espansione del dispositivo. Durante il rilascio è fondamentale ricordare che quando un terzo della CoreValve® è espanso, né la valvola nativa, né la protesi valvolare funzionano adeguatamente, si è quindi in una condizione di temporaneo crollo della pressione arteriosa. Da ciò la necessità di eseguire questa fase nel più breve tempo possibile. Quando i 2/3 distali del “device” sono espansi la valvola funziona normalmente.

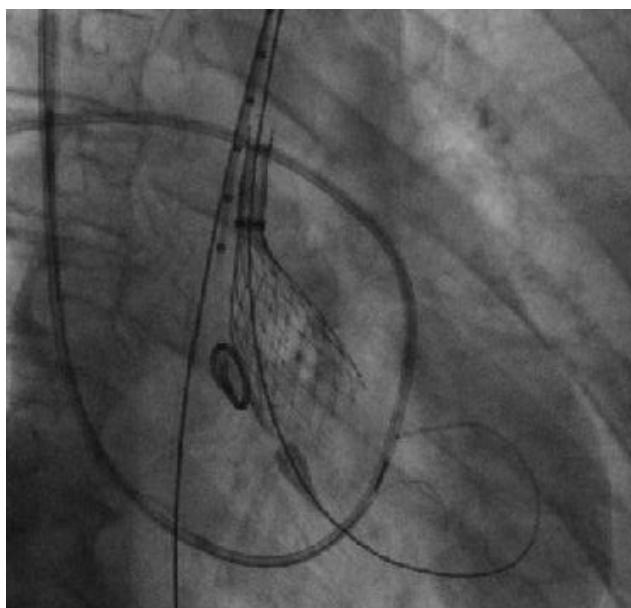


Figura 4.4: Fase di rilasciamento e autoespansione del dispositivo

Una volta che l’espansione della valvola è avvenuta, il dispositivo di rilascio del device viene ritirato. Il posizionamento della valvola è assestato quando la porzione inferiore della rete di nitinolo si trova 6-8 mm sotto l’anulus aortico. Successivamente di norma si effettua un’ aortografia di controllo post-rilascio associata a valutazione ecocardiografica transtoracica e/o transesofagea, per valutare la localizzazione ed il grado di un eventuale reflusso aortico; la pervietà delle arterie coronarie e per escludere eventuali complicanze come l’emopericardio e la dissezione aortica; quindi si procede alle misurazioni del gradiente residuo transprotesico dopo aver introdotto un secondo pig-tail in ventricolo sinistro (il gradiente può essere verificato eventualmente anche solo con ecocardiografia).

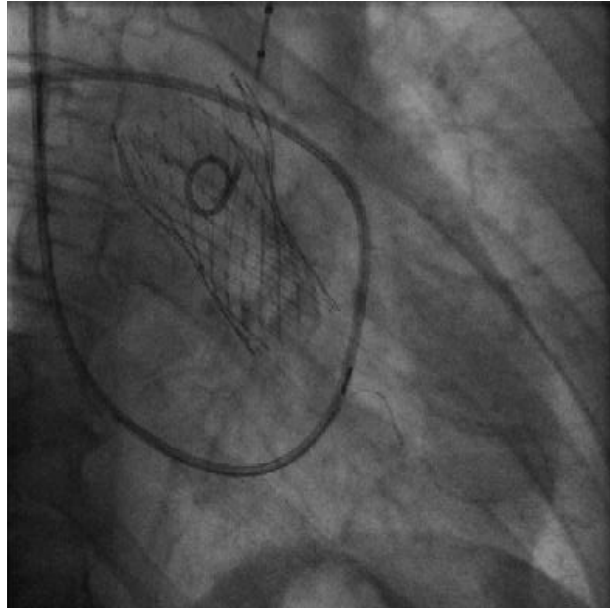


Figura 4.5: Completamento dell'autoespansione

Al termine della procedura si ritira l'introduttore 18 Fr e si effettua l'emostasi con le 2 suture precedentemente posizionate con il Prostar™ 10Fr. Nel caso di arteriotomia, si otterrà la chiusura del vaso con sutura chirurgica. L'emostasi della vena controlaterale si ottiene utilizzando il sistema di chiusura percutanea (AngioSeal™ 6Fr, St Jude Medical), mentre il pacemaker temporaneo è mantenuto per 24/72 ore al fine di valutare e trattare l'eventuale comparsa di disturbi avanzati della conduzione durante monitoraggio intensivo in U.T.I.C.

RISULTATI PROCEDURALI

Sono state impiantate 3 valvole da 23 mm, 3 da 26 mm, 8 da 29 e 3 da 31. L'accesso è stato effettuato attraverso l'arteria femorale in tutti i pazienti. Nel 47% dei casi l'accesso è stato percutaneo, nel resto attraverso arteriotomia e isolamento chirurgico dei vasi femorali. Il tempo di scopia è stato mediamente di 37 minuti e il tempo medio di esecuzione dell'intera procedura è stato circa di 204 minuti. La maggior parte delle procedure è stata eseguita in anestesia generale con intubazione oro tracheale (81.25% dei casi), la restante parte dei pazienti è stata sottoposta alla procedura previa blanda sedazione e anestesia loco regionale.

Il posizionamento della valvola, il suo funzionamento, eventuali *leak* periprotetici e le associate conseguenze emodinamiche sono stati valutati immediatamente dopo l'impianto prima del trasferimento del paziente in unità di cure intensive. Oltre alla angiografia in sala angiografica sono state utilizzate a tale scopo l'ecocardiografia transtoracica e talora quella transesofagea.

In alcuni casi il ruolo dell'ecocardiografia è stato fondamentale per risolvere dubbi emersi dall'esame angiografico post-rilasciamento della valvola protesica, riguardo all'entità e la precisa collocazione del rigurgito. In un solo caso si è optato per il posizionamento di un'altra valvola all'interno di quella impiantata ("valve in valve") a causa di un rilascio della valvola in posizione troppo bassa. In altri cinque casi (10%), invece, si è resa necessaria una post-dilatazione con pallone per valvuloplastica a causa della presenza di depositi di calcio anulari che impedivano la corretta espansione del device pur posizionato in posizione corretta.

Il successo procedurale, definito dall'assenza di MACCE (Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events) a 48h e dall'assenza di necessità di conversione chirurgica con circolazione extracorporea, è stato raggiunto è stato raggiunto 94,12% dei casi (16/17pazienti). Si è registrato un unico caso complicato da ictus cerebri condizionante un tempo prolungato di intubazione oro tracheale e conseguentemente un prolungato tempo di degenza. La mortalità periprocedurale è stata comunque nulla.

Nel 35,29% dei pazienti si è reso necessario l'impianto di un *pacemaker* permanente per comparsa di disturbi di conduzione, causati verosimilmente dal posizionamento del "Device" e dalla sua interferenza con i limitrofi apparati di conduzione cardiaca. Alla dimissione il gradiente massimo era diminuito da

81±16.84 mmHg a 12.6±8.9 mmHg; il gradiente medio era passato a circa 6.87±5.22 mmHg.

La funzione ventricolare alla dimissione è rimasta sostanzialmente invariata (55±9%). La presenza e l'entità di leak periprotetici è stata del tutto trascurabile e non significativa, così come la presenza di rigurgito mitralico post procedurale.

La funzione renale alla dimissione mediamente ha mostrato valori di creatinina sierica sovrapponibili ai valori preprocedurali (1.16±1.1 mg/dl) pur avendo registrato un singolo caso di insufficienza renale acuta in una paziente tra l'altro già affetta da insufficienza renale cronica.

TAB 4.2 COMPLICANZE PROCEDURALI E PERIPROCEDURALI	
Eventi	N° (%)
<i>Leak</i> periprotetico moderato	1 (5,88%)
Perforazione miocardica	0
Emorragie maggiori	0
Tamponamento cardiaco	0
Dissecazione aortica	0
Occlusione coronarica	0
Infarto miocardico acuto	0
Insufficienza renale acuta	1(5,88%)
BAV che ha richiesto impianto di <i>pacemaker</i>	6(35,29%)
Edema polmonare acuto	1(5,88%)
Ictus cerebri	1(5,88%)
Mortalità intraospedaliera	0

In questa tabella sono elencate le varie complicanze verificatesi durante la procedura e nel periodo immediatamente successivo, particolare enfasi è da porre nel dato finale attestante l'assenza di mortalità periprocedurale. Questo dato è comunque da correlare all'ancora esiguo numero di pazienti trattati.

FOLLOW UP

I pazienti trattati sono stati contattati a 1, 3, e 6 mesi dall' impianto. Il controllo comprendeva un esame clinico e anamnestico, ECG, Ecocardiografia ed esami ematici. I risultati complessivi sono riassunti nella tabella che segue. A dodici mesi è stata eseguita unicamente un' intervista telefonica atta a valutare la sopravvivenza e l' insorgenza di eventi maggiori.

TABELLA 4.3 : CARATTERISTICHE CLINICHE E FUNZIONALI DOPO IMPIANTO

Mesi dall'impianto:	1	3	6
Numero Pazienti al follow up	16	10	10
EF %	55	56	56
Gradiente massimo (mmHg)	13	19	17
Gradiente medio (mmHg)	7	10	9
MR lieve-moderata (%pz)	3	3	3
MR moderata (%pz)	2	2	2
Leak perivalvolare moderato	1	1	1
PAPS (mmHg)	30	30	28

Al *follow up* del primo mese dall'impianto protesico si sono presentati 16 pazienti. La mortalità cumulativa a 30 giorni è stata pari allo 0%. I parametri emodinamici, valutati all'ecocardiografia, erano notevolmente migliorati. C'è stato un miglioramento del FE e del gradiente massimo. Agli ECG non sono state osservate nuove alterazioni della conduzione al confronto con quelli pre-dimissione, nei pazienti portatori di *pacemaker* si è effettuato un controllo del suo funzionamento.

Al controllo a 3 mesi, i pazienti presenti al follow up erano 10. Si è registrato un decesso di una paziente causato da ictus cerebri. I parametri rivelati nei pazienti presenti hanno mostrato comunque una situazione clinica sovrapponibile rispetto a quanto osservato precedentemente.

Al sesto mese i pazienti valutati erano 10. Sono stati registrati durante il follow up un miglioramento dell'assetto emodinamico con un incremento seppur lieve della funzione ventricolare con ulteriore riduzione dei gradienti massimi registrati in dimissione. Tenendo conto dell'età media della popolazione, ciò ha messo in luce un miglioramento soggettivo e oggettivo della qualità di vita della popolazione trattata.

A dodici mesi sono stati contattati sei pazienti. Si è registrato un altro decesso in un'anziana signora di 89 anni da imputare a cause non cardiache avvenuto in realtà a 14 mesi dall'impianto.

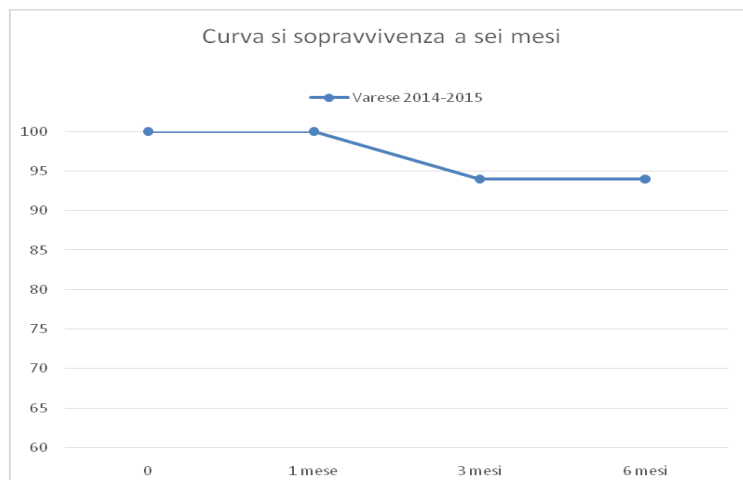


Fig 4.6 Curva di sopravvivenza a sei mesi

All'ASST dei sette Laghi su 17 pazienti sottoposti alla TAVI si è verificato un solo caso di decesso dopo 3 mesi dall'intervento causato da un episodio di ictus cerebri. Un altro decesso per cause extra cardiache si è verificato a 12 mesi dalla procedura. Tale dato, pur con i limiti dello studio è in linea con la letteratura italiana e con i risultati di altri centri lombardi.

Mediante l'esame ecocardiografico al follow up, si sono ottenuti periodicamente i valori di gradiente trans-valvolare massimo buoni e si è dimostrato il corretto funzionamento della bioprotesi anche a distanza dall'intervento.

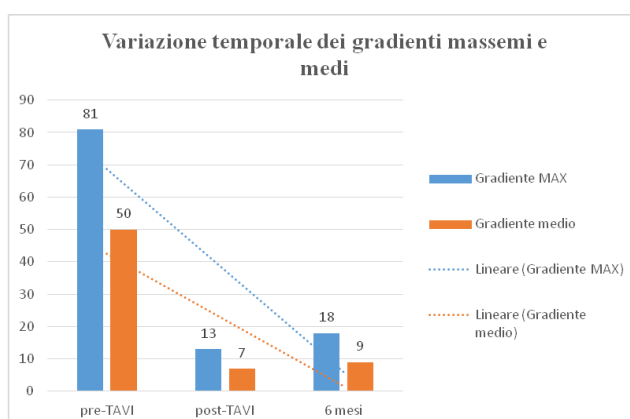


Fig 4.6 Variazioni temporali dei gradienti massimi e medi

DISCUSSIONE

La prevalenza della stenosi aortica è in costante aumento e la prognosi dei pazienti affetti da stenosi valvolare aortica severa non è favorevole⁶¹.

L'intervento chirurgico di sostituzione valvolare è a oggi ancora il gold standard per il trattamento di tale patologia e si è dimostrato in grado di migliorare sia la sopravvivenza a distanza, che la qualità di vita; la mortalità intraoperatoria è stimata tra 1 e 4% per i pazienti con basso/medio rischio chirurgico, ma aumenta anche al 15% per i pazienti con più di 70 anni di età^{10,12,26}.

Dal 30 al 40% dei pazienti con stenosi aortica severa sono rifiutati dal cardiocirurgo^{27,29,62} in ragione del rischio operatorio troppo elevato a causa dell'età avanzata e/o della coesistenza di altre patologie. Ci sono poi motivi tecnici per i quali la chirurgia tradizionale non viene realizzata o quanto meno sconsigliata (ad es. aorta a porcellana, pregressa radioterapia mediastinica, precedente intervento di bypass aortocoronarico con bypass venosi pervi).

I pazienti non passibili di cardiocirurgia convenzionale possono oggi essere trattati in maniera alternativa con la sostituzione valvolare aortica per via percutanea.

Vanno inoltre, a puro giudizio dell'autore, presi in considerazione tutti quei pazienti che per motivi vari rifiutano la chirurgia tradizionale.

La selezione dei pazienti candidabili a TAVI è il risultato di un processo congiunto di valutazione da parte di un *team* di Cardiologi, Cardiocirurghi e Anestesisti che valuta rischio operatorio, comorbilità del paziente e la fattibilità tecnica della procedura chirurgica; solo quando è stabilita l'impossibilità a perseguire la terapia chirurgica si dà l'indicazione a trattamento percutaneo. Infine, dal colloquio con il paziente, si ottiene il consenso informato per eseguire la TAVI.

I pazienti con indicazione a TAVI costituiscono una popolazione eterogenea.

Nella nostra casistica l'età variava dai 75 ai 89 anni e il log EuroSCORE da 12 a 85%.

Le caratteristiche dei pazienti osservati e i motivi per cui sono stati esclusi dall'opzione chirurgica erano molteplici: particolare enfasi va posta sull'elevato rischio a causa di precedente interventi cardiocirurgici (con particolare riguardo alla pregressa chirurgia coronarica a bypass pervi), degenerazione di bioprotesi

aortiche precedentemente impiantate, torace ostile per pregressa chirurgia o terapia radiante, fino a un ampio ventaglio di copatologie che non consentivano di affrontare un intervento in circolazione extracorporea.

Le condizioni anatomiche valutate per idoneità a TAVI sono state: l'accesso arterioso, il grado della malattia aterosclerotica periferica, l'orientamento dell'asse dell'aorta ascendente, la quantificazione delle calcificazioni valvolari e il diametro dell'anulus.

L'incidenza delle complicanze osservate nella nostra casistica, colpevole anche l'esiguità del campione disponibile, è molto più ridotta a quella pubblicata da altri gruppi.

Nel gruppo di Siegburg⁶³ i maggiori eventi legati alla procedura sono stati: embolizzazione di frammenti di calcio (1 caso), edema polmonare acuto (1 caso) e un altro caso di insufficienza renale cronica.

Nella casistica di Varese è stato impiantato un *pacemaker* nel 35% dei casi, percentuale lievemente maggiore rispetto alle casistiche di Piazza e Laborde, rispettivamente 9 e 12%, ma altre casistiche, come quella di Ussia e Tamborino del gruppo di Catania arrivano fino al 27%⁴².

Stiamo assistendo a una rapida riduzione delle complicanze grazie alle competenze che si acquisiscono con l'esperienza e al miglioramento delle caratteristiche tecniche dei "device".

A tale proposito il ruolo della curva di apprendimento della metodica non è da sottovalutare, anche se nei primi casi si ha a disposizione il tutoraggio di operatori esperti (*proctor*)³⁹.

E' inoltre importante sottolineare che buona parte dei pazienti destinati a TAVI ancora oggi, sono trattati in via compassionevole, questo costituisce un importante *bias*.

Limiti dello studio

Per la sua natura retrospettiva questo studio deve riconoscere il limite della natura osservazionale e della esiguità della popolazione disponibile.

I risultati ottenuti sono da applicare unicamente ai soggetti esclusi dall'intervento chirurgico convenzionale e quindi a soggetti con un rischio operatorio ben più elevato degli standard.

Infine vanno riconosciuti i limiti dell'innovazione che tale tecnica rappresenta per il nostro Istituto, dove problematiche di natura burocratica hanno purtroppo procrastinato e ritardato in maniera significativa rispetto ad altri centri l'approccio a tale metodica. Per tali motivi i dati a disposizione relativi alle complicanze a medio e lungo termine sono ancora scarsi e ulteriori valutazioni meritano di essere fatte in futuro.

SEZIONE QUINTA

CONCLUSIONI

Pur con le limitazioni dovute alla natura osservazionale e retrospettiva dello studio è possibile affermare che l'impianto transcateretere della valvola aortica può essere eseguito con rischio di mortalità accettabile e significativamente inferiore alle previsioni dei principali score di rischio.

I progressi ottenuti nello sviluppo delle protesi percutanee, nella messa a punto delle diverse fasi della procedura, nella selezione dei pazienti favorita dalla disponibilità delle nuove tecniche di imaging ha consentito di ottenere risultati clinici estremamente favorevoli con una mortalità a un anno del 4% (1 paziente) in pazienti spesso fragili e con diverse comorbilità.

I protocolli di selezione dei pazienti stanno diventando sempre più condivisi e da poco sono stati introdotti nelle linee guida internazionali sul trattamento delle patologie valvolari. La filosofia di una procedura mininvasiva, seppur a oggi ancora con costi più elevati rispetto ai trattamenti tradizionali, è condivisa presso il nostro centro così come a livello nazionale e internazionale.

I nostri dati indicano, seppur nella fase iniziale dell'esperienza di un centro di cardiologia interventistica, risultati clinici buoni e del tutto in linea con quelli riportati nella letteratura scientifica internazionale.

La TAVI può pertanto essere proposta con rischio di mortalità accettabile in buona parte dei pazienti non candidabili a cardiocirurgia.

SEZIONE SESTA
BIBLIOGRAFIA

1. Population Trends. J Office Natl Stat. 1986;86:50.
2. Wenge NK. The elderly patient with cardiovascular disease. Heart Dis 2000; 1: 31-61.
3. Satolli R, Schweiger C, Vizi valvolari aortici, in Rugarli C., Medicina interna sistematica, Masson, Trento 2005, 222-233
4. Ferrarese S, Sala A, Valvulopatie acquisite, in Dionigi R, Chirurgia specialistica, Masson, Borghetto Lodigiano 2004, 1077-1087
5. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA et al. Hurst's The Heart. Aortic valve disease. 11th ed. Mc Graw Hill; 2005;1987-1990.
6. Braunwald E, Bonow RO. Malattie del cuore. Cardiopatia valvolare. VII ed. Elsevier 2007; 57:1583-1593.
7. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F et al. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis, Cardiovas Ultrasound 2006; 1:4-27
8. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J et al. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. Am J Cardiol Coll 1993; 21: 1220-1225.
9. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 1997, 29: 630-634.
10. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons, Bonow RO,

- Carabello BA, Kanu C, et al. *Circulation*. 2006 Aug 1;114(5):e84-231.
Review. *Circulation*. 2007; 17: 115-409
11. Tomislav M, Mohammed R. S, Sotiris C. et al. Pathophysiology of Aortic Valve Disease, in Lawrence C, *Cardiac Surgery in the Adult*, New York: McGraw-Hill, 2008; 825-840
 12. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341: 142-147.
 13. Hangaishi M, Taguchi J, Ikari Y, et al: Aortic valve stenosis in alkaptonuria. *Circulation* 1998; 98: 1148-1149
 14. Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, et al: Surgical pathology of the mitral valve: A study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 22-34.
 15. Fredak PWM, Verma S, David TE, et al: Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 2002; 106: 900-904.
 16. Alpert JS. Aortic stenosis: A new face for an old disease. *Arch Intern Med* 2003; 163:1769-1770
 17. Mariani M, Sani G. Stenosi Aortica, in Mariani M, Sani G, *Manuale di Cardiochirurgia*, Protagon Editori Toscani. Siena 1996, 149-154
 18. EE VV, Apparato circolatorio, in EE VV, *Anatomia Umana*, Edi Ermes, Milano 2000, 367-376
 19. Fullerton D. A, Harken H. A, Malattie cardiache acquisite: valvulopatie, in Sabiston, *Trattato di chirurgia*, 2003, 1298-1392
 20. Otto C.M. Valvular Aortic Stenosis. Disease Severity and Timing of Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2141–2151.
 21. Tamburino C, Ussia G. Percutaneous Treatment of Left Side Cardiac Valves. *A Practical Guide for the Interventional Cardiologist*. Springer–Verlag Italia 2010;125-197.

22. Baumgartner H, Judy Hung J, Bermejo J et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:1–25.
23. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38: 61-67
24. Roques F, Michel P, Goldstone AR. et al. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003;24:882-883
25. Osswald BR, Geogouskov V, Badowski-Zyla D et al. Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement. *Eur Heart J* 2009;30:74-80.
26. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EACPCI). *Eur Heart J* 2008;11:1463-1470.
27. Santoro G, Vitali E, Tamburino C et al. Impianto transcaterere di protesi valvolare aortica in pazienti con stenosi valvolare severa sintomatica. Documento di Consenso Federazione Italiana di Cardiologia (FIC) - Società Italiana di Chirurgia Cardiaca (SICCH). *G Ital Cardiol* 2010;11:45-53
28. Brown JM, O'Brien SM, Wu C et al. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108 687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:82-90.
29. Iung B, Baron G, Butchart EG, et el. 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.
30. Cribier A, Savin T, Saoudi N, et al. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement?. *Lancet* 1986;1:63-67.
31. Singh M.I., Shishehbor H., Christofferson R.D. et al. Percutaneous treatment of aortic valve stenosis. *Cleve Clin J Med.* 2008;75:805-811.

32. Zajarias, A, Cribier AG. Outcomes and Safety of Percutaneous Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1829–1836.
33. Guidelines on the management of valvular heart disease. The Joint Task Force on the management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012; 33:2451-2496.
34. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: 521-643.
35. Shroyer ALW, Plomondon ME, Grover FL et al., for The Society of Thoracic Surgeons' National Database Committee. The 1996 Coronary Artery Bypass Risk Model: The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac National Database. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1205–1208
36. Fried LP, Walston J. Frailty and failure to thrive. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH et al. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. New York: McGraw-Hill, 1998: 1387-1402.
37. Rockwood K, Song X, MacKnight C et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489-95.
38. Cesari M. Role of gait speed in the assessment of older patients. *JAMA* 2011; 305: 93-95.
39. Santoro G, Vitali E, Tamburino C et al. Impianto trans-catetere di protesi valvolare aortica in pazienti con stenosi valvolare severa sintomatica. Documento di consenso Federazione Italiana di Cardiologia (FIC)- Società italiana di Chirurgia Cardiaca (SICCH). *G Ital Cardiol* 2010; 11: 43-45.
40. Berti S. Tecniche di impianto e risultati con la Edwards-Sapien valve. *G Ital Cardiol Invas*. 2010; 3: 21-33
41. Ramondo A. Tecniche di impianto e risultati con la Medtronic –Corevalve. *G Ital Cardiol Invas*. 2010; 3:11-33.
42. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, et al. Incidence and predictors of

- early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011;123:299-308.
43. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Card* 2010;55:1080-1090.
 44. Webb JG, Pasupati S, Humphries K et al. Percutaneous Transarterial Aortic Valve Replacement in Selected High-Risk Patients With Aortic Stenosis. *Circulation* 2007;116:755-763.
 45. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2010;122:62-69.
 46. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2011;124:425-433.
 47. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55:1080-90.47.
 48. Zahn R, Gerckens U, Grube E, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *E Heart J* 2011;32:198-204.
 49. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *E Heart J* 2011;32:191-7.
 50. Bosmans JM, Kefer J, De Bruyne B, et al. Procedural, 30-day and one year outcome following CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interact Cardiovasc*

Thorac Surg 2011;12:762-767.

51. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Card* 2011;58:2130-2138.
52. Leon MB, Smith CG, Mack M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *NEJM* 2010;363:1597-1607.
53. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *NEJM* 2011;364:2187-2198
54. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, et al; PARTNER Trial Investigators. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011; 124:1964-1972.
55. Cohen DJ. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve implantation vs non-surgical therapy among inoperable patients with severe aortic stenosis. Results from the PARTNER trial. Presented at the American Heart Association's Scientific Sessions, Chicago, IL, November 2010
56. Reynolds MR, Magnuson E, Wang K et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement Compared With Standard Care Among Inoperable Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circulation* 2012; 125: 1102-1109
57. D'Errigo B, Barbati M, Santini F. Risultati dello studio OBSERVANT: Caratteristiche cliniche e risultati a breve termine della popolazione sottoposta a sostituzione valvolare aortica (trans catetere vs chirurgica). *G. Ital. Cardiol.* 2014; 15: 177-184.
58. Mylotte D, Andalib A, Theriault P. Thrancatheter heart valvle failure: a systemic review. *Eur Heart J.* 2015 Jun 1;36:1306-1327.
59. Zajarias A., Alain G. Cribier A. Outcomes and Safety of Percutaneous Aortic Valve Replacement.. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 1829–1836

60. Ghanem A, Kocurek J, Sinning JM. Novel approaches for prevention of stroke related to transcatheter aortic valve implantation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013; 11:1311-1320
61. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005–1011.
62. Varadajan P, Kapoor N, Bansal RC et al. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann thorac Surg* 2006; 82:2111-2115.
63. Studenski S, Perera S, Patel K et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA* 2010; 305:50-58.
64. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis First Human Case Description. *Circulation* 2002;106:3006-3008