

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
Scienze Mediche Specialistiche**
Il bando ciclo 29

Settore Concorsuale di afferenza: 06/E1

Settore Scientifico disciplinare: MED/23

TITOLO TESI
TRATTAMENTO DELLA VALVULOPATIA AORTICA NEI PAZIENTI AD ALTO RISCHIO:
RUOLO DELLE NUOVE TECNOLOGIE

Presentata da: SAVINI CARLO

Coordinatore Dottorato
prof. Gaetano Domenico Gargiulo

Relatore
prof. Roberto Di Bartolomeo

Esame finale anno 2017

INDICE

Introduzione

1. Anatomia della Valvola Aortica

1.1. Sviluppo embrionale

1.2. Anatomia

1.2.1. Meccanica di movimento

1.2.1.1. Apertura

1.2.1.2. Chiusura

2. Stenosi della Valvola Aortica

2.1. Prevalenza ed eziologia

2.1.1. Stenosi acquisita

2.1.2. Stenosi della Valvola Aortica Bicuspide

2.1.3. Stenosi d'origine reumatica

2.1.4. Fisiopatologia

Risposta miocardica

Circolazione coronarica

Sincope

2.1.5. Emodinamica

2.1.6. Presentazione clinica

Sintomi

Segni

Valutazione diagnostica

2.2. Indicazioni chirurgiche

Storia Naturale

Pazienti sintomatici

Pazienti asintomatici

3. Chirurgia sostitutiva tradizionale della Valvola Aortica

3.1. Protesi meccaniche

3.1.1. Storia

3.1.2. Modelli protesici

3.1.3. Tecniche d'impianto

3.1.4. Anticoagulazione

3.1.5. Complicanze

Emorragia per uso degli anticoagulanti

Tromboembolismo

Trombosi della valvola

Endocardite

“Leak” para-valvolare

Deterioramento strutturale

3.1.6. Risultati

3.2. Protesi biologiche

3.2.1. Dotate di supporto (*Stented*)

Storia

Modelli protesici

Risultati

3.2.2. Senza supporto (*Stentless*)

Storia

Modelli protesici

Tecniche d'impianto

Risultati

Emodinamica, sopravvivenza e regressione della massa ventricolare sinistra

Rischio operatorio e complicazioni a lungo termine

Il futuro delle valvole "stentless"

3.2.3. A espansione senza sutura chirurgica (*Sutureless*)

Storia

Tipi di protesi

"3f Enable"

Stent valvolato (valvola di Anderson)

Perceval-Livanova

Intuity - Edwards

Tecniche d'impianto

"A cielo aperto" – Nuove tecniche chirurgiche: la sostituzione valvolare aortica a cuore battente

3.2.4. Allottrapianti (*Homograft*)

Storia

Conservazione, aspetti cellulari e immunologici

Tecnica operatoria

Risultati

3.2.5. Intervento di Ross (*Autograft*)

Storia

Tecnica operatoria

Risultati

3.2.6. Le valvole biologiche autologhe extracardiache

3.3. Selezione dei pazienti – Scelta della protesi

3.3.1. La sopravvivenza a lungo termine

3.3.2. La liberta' da re-intervento

3.3.3. *Mismatch* protesi – paziente

3.3.4. Scelta della protesi

Meccanica vs biologica

“Stented” vs “stentless”

Homograft

Autograft

4. Approccio chirurgico

4.1. Convenzionale

Sternotomia mediana

Circolazione extracorporea (CEC)

4.2. Mini-invasivo

4.2.1. Incisioni

Mini-sternotomia superiore

Approccio parasternale destro

Approccio toracotomico anteriore destro

Sternotomia trasversale

4.2.2. Tecnica mini-invasiva nei re-interventi

4.2.3. Mini-circolazione extracorporea (mini-CEC)

5. Nuove frontiere nella chirurgia sostitutiva della Valvola Aortica

5.1. Storia – Dalla valvuloplastica aortica percutanea all’impianto trans-catetere di protesi valvolare aortica

5.2. Tipi di protesi e dei sistemi di rilascio

CoreValve Revalving System e Evolut pro

Edwards SAPIEN e SAPIEN 3

Altri modelli

5.3. Selezione dei pazienti

Indicazioni e controindicazioni

Utilità degli *scoring system* attuali

5.4. Tecniche d’impianto

Retrogrado

Trans-femorale

TransAortico

Anterogrado

Trans-apicale

Trans-femorale

5.5. Complicanze

5.6. Risultati

PARTNER Trial (NCT00530894)

CoreValve US Pivotal Trial (NCT01240902)

CoreValve contro Edwards Sapien

5.7. Re-interventi, procedure associate e *Valve-in-Valve* procedure (“*Russian Doll Concept*”)

5.8. Nuove frontiere – protesi e *devices* proposti, sperimentati o tuttora in sperimentazione

Accesso vascolare

Interferenze con le altre strutture cardiache

Posizionamento

Durata

Valvole espandibili con palloncino

Valvole auto-espandibili

“Lotus Valve”

Valvola “Direct Flow”

Altri concetti

6. Nuove Tecnologie nel trattamento della Stenosi Aortica – L’esperienza del Dipartimento CardioToracoVascolare dell’Azienda Ospedaliera Sant’Orsola-Malpighi, Università di Bologna.

6.1. Casistica

Caratteristiche della popolazione e risultati essenziali

Tecnica d’impianto delle procedure Transcatetere

6.2. Progetto di ricerca

Anno I

Anno II

Anno III

7. Conclusioni

Riferimenti bibliografici

INTRODUZIONE

Nell'ultima decade il trattamento della valvulopatia aortica si è arricchito di una vasta scelta di nuove protesi e approcci chirurgici, quali le protesi valvolari aortiche per via transcatetere (TAVI), le protesi sutureless ed il condotto apico-aortico, al fine di ridurre il rischio chirurgico.

Attualmente le TAVI trovano sempre più applicazione nei pazienti ad alto rischio, ma l'introduzione delle protesi sutureless, la migliore confidenza negli approcci chirurgici mini-invasivi e l'ottimizzazione dei circuiti di circolazione extracorporea (con l'introduzione dei Minimal ExtraCorporeal Circuits - MECC) hanno migliorato l'outcome dei pazienti ad alto rischio sottoposti a chirurgia tradizionale.

Nel nostro centro un Heart Team composto da un cardiologo clinico, un cardiologo interventista ed un cardiocirurgo valuta i pazienti a rischio medio-alto e decide per la migliore opzione terapeutica. Se si opta per la TAVI, l'accesso transfemorale è la prima scelta, mentre si usa l'accesso centrale (Transapicale o TransAortico) qualora gli accessi periferici non siano idonei. Il ramo chirurgico si è arricchito ultimamente delle protesi sutureless, che, grazie alla riduzione dei tempi di clampaggio e facilitando gli accessi mini-invasivi, possono essere offerte a quella “zona grigia” di pazienti considerati a rischio medio-alto per la chirurgia convenzionale, ma non inoperabili.

Il progetto di ricerca di questo lavoro prevede un'analisi dell'outcome a breve termine di pazienti con stenosi valvolare aortica severa, sottoposti presso il nostro centro ad impianto di protesi valvolare aortica per via chirurgica tradizionale, per via mini-invasiva con o senza protesi sutureless, tramite tecniche TAVI.

L'analisi dei risultati consentirà di meglio comprendere i criteri di indicazione al trattamento dei pazienti portatori di stenosi aortica nell'ambito dei vari profili di rischio con risvolti sia clinico-assistenziali che socio-economici.

1. Anatomia della Valvola Aortica

La valvola aortica è collocata strategicamente alla fine del tratto di efflusso ventricolare sinistro (*left ventricular outflow tract* - LVOT). Il funzionamento normale della valvola è fondamentale per mantenere la funzione cardiaca efficace. Questo capitolo si occupa d'esplorazione dell'anatomia e delle proprietà fisiologiche della valvola aortica.

1.1. Sviluppo embrionale

Lo sviluppo embrionale della valvola aortica è strettamente associato con lo sviluppo del LVOT. Durante le prime fasi, il principale segmento arterioso (tronco arterioso) del tubo primario del cuore è collegato al ventricolo destro primitivo. Con conseguente formazione del ciclo cardiaco, il tronco arterioso, insieme al segmento distale della parte ventricolare di efflusso, è diviso con tessuto del cuscinio endocardico nel tratto di uscita sottoaortica e polmonare. Il tronco arterioso si sviluppa poi in arterie polmonari e aorta. Come si vede in **Figura 1-1.** una parte del setto si sviluppa all'interno del tronco arterioso e in seguito si unisce con il setto ventricolare sottostante. Al punto di fusione tra queste due elementi del setto, la separazione della camera ventricolare è compiuta dallo sviluppo della valvola aortica.

La cuspidi destra e sinistra della valvola aortica si sviluppa dalla parte aortica del setto del tronco arterioso. Invece la cuspidi posteriore della valvola aortica ha la sua origine dal rivestimento del tronco-conale cioè dall'endocardio. Lo sviluppo continua e i lembi della valvola aortica crescono fino a diventare quasi uniformi in termini di dimensioni.

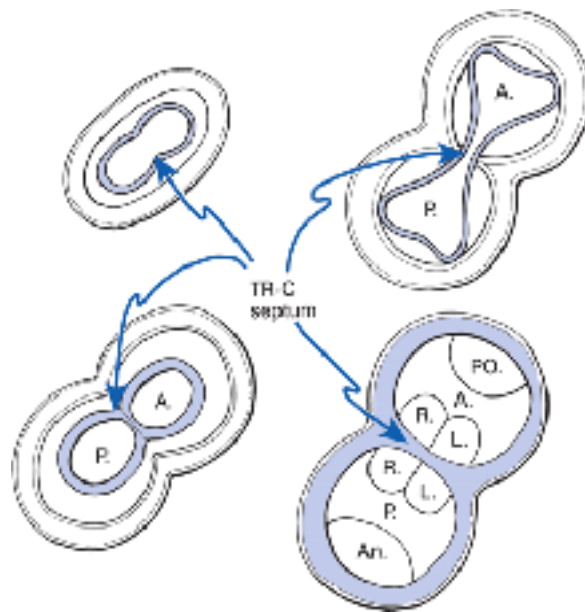


Figura 1-1. Lo sviluppo dell'aorta e arteria polmonare, con il successivo sviluppo dei lembi della valvola aortica. (In alto a sinistra) Il setto tronco-conale (TR-C) sta cominciando a dividere il segmento del tronco. (In alto a destra) Questo setto continua a crescere fino a quando la divisione dell'aorta e dell'arteria polmonare è completata (mostrato in basso a sinistra). (In basso a destra) I lembi di destra e di sinistra della valvola aortica sono derivati dal setto del tronco mentre il foglietto posteriore è derivato dal tessuto endocardico di fronte al segmento tronco-conale.

1.2. Anatomia

La valvola aortica separa la porzione terminale del LVOT e l'aorta. Si tratta di una valvola tricuspide composta di tre lembi semilunari (sinistro, destro e non-coronarico) e l'annulus della valvola aortica (**Figura 1-2**). Le cuspidi stesse sono legate ai seni aortici espansi. Il seno di Valsalva è definito come lo spazio tra il bordo dei lembi e l'aorta.

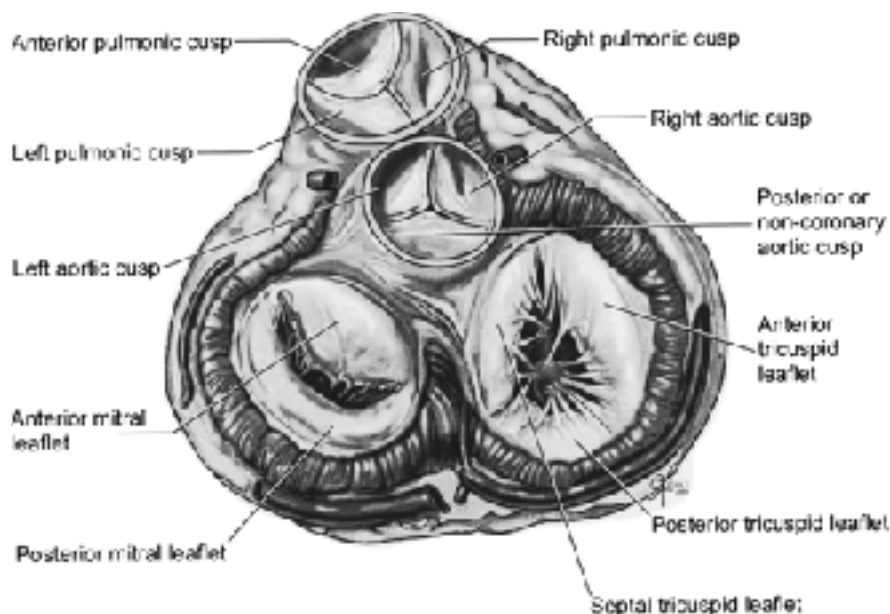


Figura 1-2. I rapporti anatomici tra la valvola aortica e le strutture circostanti.

Perché due di questi seni danno luogo ad arterie coronarie, convenzionalmente sono stati nominati come *seno di coronaria destra*, *di coronaria sinistra* e *seno non-coronarico*. A causa della posizione obliqua della radice aortica, i seni sono raramente in posizione stretto destra e sinistra. Le ostie delle arterie coronarie di solito si aprono dalla parte superiore del seno di origine (l'ostio della coronaria sinistra è spesso un po' superiore a quello dell'ostio di destra). L'area di confluenza dei lembi a livello d'inserzione con l'aorta comprende le commessure. Commessura tra il lembo non-coronarico e coronarico sinistro si trova lungo la zona della continuità valvola aortica-valvola mitrale. Sotto di questa commessura c'è la cosiddetta tenda fibrosa mitro-aortica. Questo è un importante punto di riferimento anatomico che guida il chirurgo durante le procedure di allargamento della radice; inoltre, la diffusione d'infezione/calcificazione, avviene comunemente lungo questa zona. A destra di quest'unione, il lembo non-coronarico è legato al diverticolo posteriore del LVOT. Questo è la parte in cui la valvola aortica è al contatto diretto con il muro dell'atrio di destra. La commessura tra la cuspidi non-coronarica e coronarica di destra si trova direttamente sopra il fascio penetrante atrio-ventricolare e il setto membranoso. La commessura tra le cuspidi coronariche di destra e di sinistra si trova di fronte a commessura frontale della valvola polmonare. Le parti adiacenti di queste due cuspidi aortiche sono direttamente collegate all'infundibulo ventricolare di destra. La parte laterale del lembo coronarico di sinistra è l'unica parte della valvola aortica che non è al contatto con un'altra camera cardiaca, ma è in rapporto diretto con lo spazio libero del pericardio.

La valvola aortica può essere descritta come una valvola con il meccanismo passivo che è molto diverso da quello della valvola mitrale. Siccome ne parliamo del meccanismo passivo, i lembi della valvola aortica devono aprirsi e chiudersi con le minime 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 Lambi*.

Non vi è alcun vero anello della valvola aortica, che è la situazione diversa rispetto alla valvola mitrale. Comunemente determinato come "anello della valvola aortica" è in realtà un anello aortico qual è l'ultimo ostacolo al flusso sanguigno prima che medesimo raggiunge l'aorta.

La giunzione tra la camera ventricolare di sinistra e l'aorta è determinata come *la giunzione ventricolare arteriosa*. Questa deve essere considerata sia come una connessione anatomica sia fisiologica. La giunzione fisiologica è caratterizzata d'attaccamento delle valvole semilunari che definisce la separazione tra la camera di efflusso del ventricolo e l'aorta prossimale. Tuttavia, vi è una discrepanza tra questa giunzione fisiologica e la giunzione anatomica a causa, in parte del tessuto muscolare del ventricolo e, in parte, dal tessuto fibrotico del setto e della valvola mitrale. Come si può vedere in ***Figura 1-3***, le commissure si trovano sopra la giunzione anatomica, ma le basi delle inserzioni dei lembi semilunari aortici sono a livello della giunzione anatomica.¹ Lo scheletro fibroso del cuore forma la parete posteriore del tratto di efflusso, dove i lembi aortici sono in continuità con quelli della valvola mitrale¹ (vedi ***Figura 1-3***).

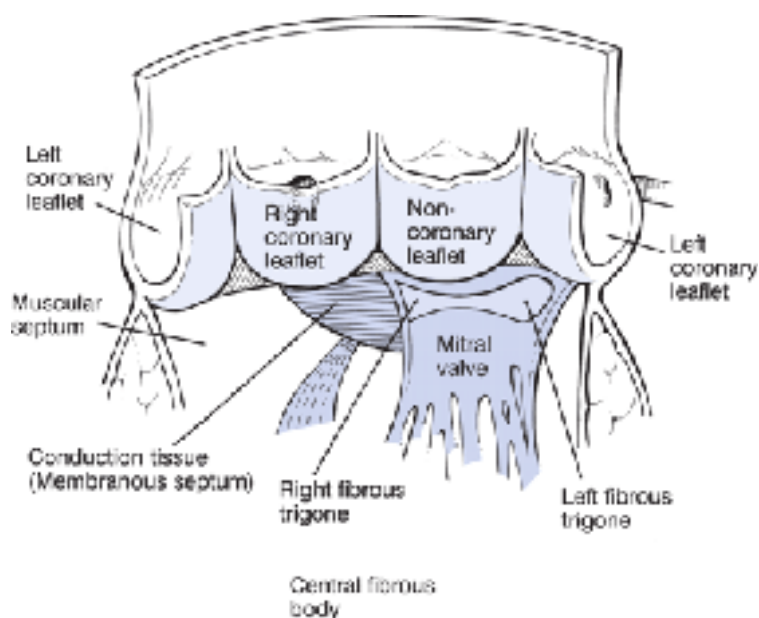


Figura 1-3. Uno schema del rapporto dei lembi della valvola aortica con le strutture sotto le commessure. Il lembo non-coronarico cavalca il corpo centrale del trigono fibroso che sovrasta il lembo anteriore della valvola mitrale. Il tessuto di conduzione attraversa il setto membranoso sotto il lembo coronarico di destra e non-coronarico.

Il lembo della valvola è composto di collagene, elastina e glucosaminoglicani. Questi sono gli elementi principali dei tre strati del lembo: il fibroso o arterioso, la spongina, e il ventricolare. Come si può vedere in ***Figura 1-4***, la faccia arteriosa e la ventricolare sono associate alle pareti corrispondenti aortiche e ventricolari, rispettivamente. Non c'è la demarcazione netta tra le parti esterne del lembo e la parete corrispondente.² Questi formano un continuo con l'endotelio aortico o ventricolare.

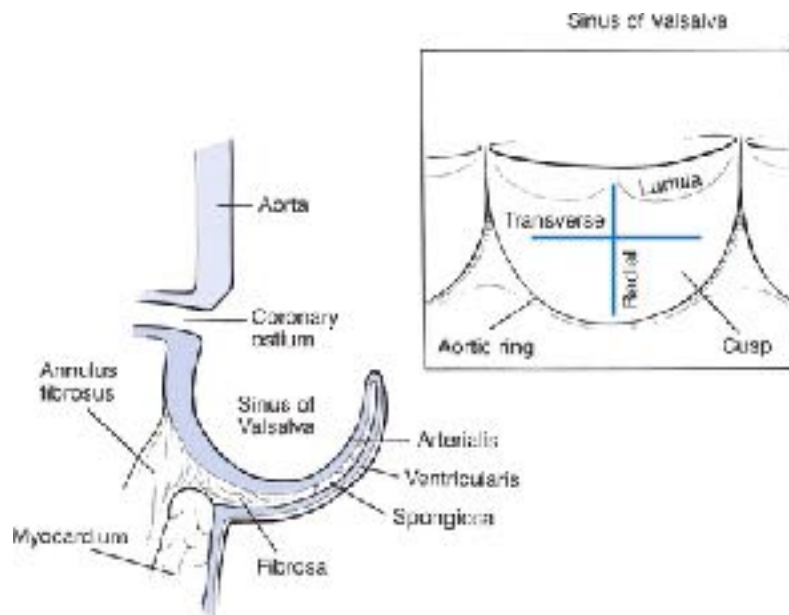


Figura 1-4. La rappresentazione schematica di una sezione del lembo valvolare aortico che mostra la continuità delle componenti endocardiche ed endoteliali con la valvola aortica. L'immagine inquadrata illustra le assi radiale e trasversale (circonferenziale) del lembo valvolare e la linea di fissazione alla parete aortica.

La faccia ventricolare di ogni cuspidè della valvola aortica contiene l'elastina ricco di fibre allineate in senso radiale, perpendicolarmente al margine libero del lembo. L'elastina è meccanicamente accoppiata al collagene. Lo scopo di elastina come la componente della cuspidè valvolare aortica è quello di mantenere una specifica configurazione della fibra di collagene e far tornare le fibre al loro stato iniziale una volta che le forze esterne del flusso di sangue si sono attenuate.³ Inoltre, vi è una parte di collagene "sdraiata" in parallelo al margine libero in modo circonferenziale. La faccia aortica contiene un ricco strato di collagene denominato *strato fibroso ondulato*. Queste fibre sono disposte in modo circonferenziale e, in uno stato di rilassamento, assumono un modello di forma d'onda. Lo strato istologico centrale denominato *spugnoso* è composto principalmente dal tessuto connettivo lasso o mucopolisaccaridi. Questi strati principali del lembo aortico forniscono le necessarie proprietà biomeccaniche per il corretto funzionamento della valvola.

Sulla faccia arteriosa (fibrosa) del lembo valvolare sono presenti le cellule endoteliali. Le cellule endoteliali sono normalmente allineate nella direzione di stress. In un'arteria, le cellule endoteliali sono allineate in direzione del flusso di sangue, perché lo stress maggiore è quello che produce il flusso del sangue. Tuttavia, le cellule endoteliali sulla cuspidè della valvola aortica sono disposte in un modo circonferenziale, cioè, sono disposte perpendicolarmente al flusso di sangue. Pertanto, lo stress del flusso del sangue

attraverso la valvola aortica non è lo stress maggiore. Lo stress principale attraverso la valvola aortica è nella direzione circonferenziale ed è perpendicolare al flusso sanguigno.⁴

1.2.1. Meccanica di movimento

L'apertura e la chiusura della valvola aortica costituiscono un meccanismo passivo della risposta alle fluttuazioni della pressione durante il ciclo cardiaco e le differenze di tali pressioni tra la camera ventricolare e l'aorta. Anche se i cambiamenti di pressione durante il ciclo cardiaco possono creare alcuni cambiamenti strutturali nel meccanismo della valvola per facilitare l'apertura o la chiusura, il punto principale è la differenza di pressione tra il ventricolo e l'aorta. Nelle circostanze normali, i lembi della valvola offrono poco impedimento al flusso, perché il peso specifico delle cuspidi è uguale a quello del sangue.⁵ Corretto funzionamento dipende da una rapida chiusura, con risposta alle minime forze di spostamento dei lembi valvolari.

1.2.1.1. Apertura

Durante la diastole, la differenza di pressione tra l'aorta e il ventricolo crea uno stress sui lembi valvolari. Questo stress verso la parte centrale dell'orifizio aortico restringe la base della radice aortica. Inoltre, le proprietà elastiche della radice aortica contribuiscono a questa diminuzione di diametro. Durante l'*end*-diastole, quando il sangue riempie il ventricolo, un'espansione del 12% della radice aortica si verifica da circa 20 a 40 ms prima dell'apertura della valvola aortica.^{6,7} La dilatazione della sola radice aiuta in apertura dei lembi a circa il 20%. In realtà, i lembi iniziano ad aprirsi ancor prima che qualsiasi pressione positiva è applicata a causa principalmente dell'effetto della dilatazione della radice aortica.⁸ La pressione sorge nel tratto di efflusso del ventricolo e la tensione attraverso i lembi diminuisce. La pressione continua a salire, la differenza di pressione attraverso la valvola è minima, e nessuna tensione è presente all'interno dei lembi.⁶ A questo punto, senza costrizioni della radice aortica nella parte della giunzione con le cuspidi a causa della redistribuzione dello stress durante la diastole, la radice aortica si espande per consentire la valvola per aprirsi rapidamente all'inizio di espulsione. Espulsione avviene con un movimento vivace verso l'alto dei lembi raddrizzati, e l'angolo a loro basi diventa più acuto. Questi meccanismi aiutano l'apertura della valvola in modo rapido e offrono la resistenza minima all'espulsione.⁹

1.2.1.2. Chiusura

La chiusura della valvola aortica è uno dei meccanismi più eleganti visti nei sistemi valvolari.¹⁰ Una teoria principale che descrive la chiusura è il *vortex teoria*. La teoria del vortice riconosce l'importanza del seno di Valsalva che funge da un serbatoio di sangue dove si trovano i piccoli vortici in via di sviluppo. Questi piccoli vortici consentono una piena espansione dei lembi della valvola aperta. Tuttavia, mantenendo lo spazio tra il bordo del lembo e la parete aortica, l'inversione del flusso alla fine della sistole prevede la rapida chiusura. Quando l'espulsione avviene, nella fase di decelerazione del sangue si creano dei piccoli vortici. Questi piccoli vortici lungo l'aorta spostano la parete vascolare gradualmente verso la giunzione con il ventricolo quindi sul bordo del lembo e la parte superiore del seno di Valsalva. Nel momento in cui c'è il calo del flusso sanguigno alla fine della sistole, la pressione differenziale attraverso l'orifizio aortico diminuisce. Alla fine d'espulsione e prima della chiusura della valvola, i vortici all'interno del seno di Valsalva portano i lembi della valvola aortica alla chiusura. L'angolo alla base di ogni lembo diventa più ottuso e arrotondato, al contrario con l'angolo acuto in apertura massima della valvola. Questo punto di flessione comincia a muovere i lembi della valvola uno all'altro e tutto il processo si termina infine al margine libero della cuspidi valvolare.⁹ Pertanto, il meccanismo di chiusura della valvola inizia durante l'espulsione con lo sviluppo di vortici all'interno del seno di Valsalva riempito di sangue. Quando s'instaura l'uguaglianza delle pressioni tra il tratto di efflusso del ventricolo e l'aorta, avviene la piccola inversione del flusso a causa della decelerazione del sangue espulso. Questo è la causa della chiusura rapida dei lembi valvolari.

I lembi valvolari si giustappongono rapidamente. Il secondo tono all'auscultazione del cuore si verifica dopo la chiusura completa della valvola aortica.¹¹ I lembi valvolari fungono da membrana elastica; estendendosi e retrocedendo producono il suono che non è il prodotto della giustapposizione fisica dei lembi valvolari. Il secondo tono dipende dall'elasticità dei lembi della valvola e della pressione arteriosa diastolica a causa del riverbero dei volantini.

2. Stenosi della Valvola Aortica

2.1. Prevalenza ed eziologia

La Stenosi valvolare aortica (*aortic stenosis* - AS), senza la malattia della valvola mitrale associata, è la patologia più comune negli uomini che nelle donne e raramente è di origine reumatica. La degenerazione calcifica *age-related* è attualmente la causa più comune di

AS negli adulti e l'indicazione più frequente per la sostituzione della valvola aortica (*aortic valve replacement* - AVR) nei pazienti affetti da AS.¹²

La prevalenza di anomalie della valvola aortica, come rilevato dai dati basati sullo studio ecocardiografico della popolazione, aumenta con l'età, con il 2% delle persone di 65 anni di età o più anziani con AS calcifica isolata, considerando che il 29% mostra una sclerosi della valvola aortica senza la stenosi.¹² La più frequente patologia valvolare nativa nei paesi occidentali è l'AS, con una prevalenza di 2,5% nel età di 75 anni ed 8,1% nel età di 85 anni.^x

2.1.1. Stenosi acquisita

La causa più comune di AS è la calcificazione degenerativa della valvola aortica. Anche se in precedenza considerato il risultato di anni di stress meccanico su una valvola per il resto normale, il concetto di evoluzione è che il processo degenerativo porta ai cambiamenti proliferativi e infiammatori, con accumulo di lipidi, *up*-regolazione dell'attività di enzima di conversione dell'angiotensina (*angiotensin-converting enzyme* - ACE) e l'infiltrazione di macrofagi e linfociti T che porta a calcificazione della valvola aortica.¹²⁻¹⁷ Calcificazione progressiva iniziale lungo le linee di flessione nelle basi delle cuspidi conduce alla loro immobilizzazione. Il rilievo patologico caratteristico dà i risultati discreti, lesioni focali sulla faccia aortica dei lembi che può estendersi in profondità dell'annulus aortico. I depositi possono coinvolgere i seni di Valsalva e l'aorta ascendente. I fattori di rischio per lo sviluppo di AS calcifica sono simili a quelli per l'aterosclerosi e comprendono i livelli sierici di lipoproteine a bassa densità (*low-density lipoprotein* - LDL) e lipoproteine A [Lp (a)], diabete, fumo e ipertensione.^{18,19} La sclerosi aortica *age-related* è associata a un aumentato rischio di morte cardiovascolare e di infarto miocardico (*myocardial infarction* - MI). Beta-HMG CoA reductasi (statine) è emersa come un potenziale trattamento della calcificazione della valvola aortica. Studi sperimentali sugli animali hanno dimostrato che durante i 2 mesi di ipercolesterolemia sperimentale si sviluppa aterosclerosi della valvola aortica e che il trattamento con Atorvastatina produce un miglioramento nella lesione valvolare.²⁰ È sempre più evidente da studi retrospettivi che la terapia con statine è un potenziale approccio al trattamento della malattia della valvola aortica. Se prendiamo in considerazione la velocità del getto cardiaco o l'area della valvola aortica misurata con ecocardiografia Doppler o il livello di calcificazione valvolare con tomografia computerizzata (*Computed Tomography* – CT), si osserva una riduzione annuale del 50% nella progressione della malattia se il paziente è trattato con le statine.²¹⁻²³ Il più grande

studio clinico prospettico (*Schottische Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trials, SALTIRE*), tuttavia, non è riuscito a dimostrare un rallentamento della progressione dell'AS nei pazienti trattati con alte dosi di Atorvastatina.²⁴ Inoltre, vi è un conflitto che indica che le statine possono stimolare la calcificazione delle cellule di osso e ossificazione della valvola aortica.²⁵ Attualmente, ci sono in corso due studi prospettici in Europa che valutano i farmaci per abbassare il colesterolo come la strategia terapeutica per rallentare la progressione di stenosi della valvola aortica (aortic valve stenosis - AVS): Simvastatina e Szetimide in Stenosi Aortica (SEAS)²⁸ e RAAVE (Rosuvastatina).²⁶ Risultati di questi studi saranno utili per la nostra ulteriore comprensione di potenziali terapie per questa malattia.

AS calcifica si osserva anche in una serie di altre condizioni, compreso il morbo di Paget delle ossa e nello stadio terminale della malattia renale. Ocronosi con alcaptonuria è un'altra causa rara di AS che inoltre può causare una rara colorazione verdastra della valvola aortica.

2.1.2. Stenosi della Valvola Aortica Bicuspidale

Valvola aortica bicuspidale calcifica rappresenta la forma congenita più comune di AS. La valvola aortica bicuspidale è presente in circa il 2% della popolazione generale. La progressiva calcificazione della valvola risultata come una stenosi della valvola aortica significativa più spesso nel quinto e sesto decennio di vita, più precoce nella valvola uni-commissurale che bicuspidale e più precoce negli uomini che nelle donne.³⁰ L'anormale architettura della valvola aortica uni-commissurale o bicuspidale induce un flusso turbolento, che danneggia i lembi valvolari e porta alla fibrosi, una maggiore rigidità e calcificazione delle cuspidi, e restringimento del orifizio della valvola aortica.³¹ La valvola bicuspidale è spesso associata a dilatazione dell'aorta ascendente causata dalla degenerazione accelerata dello strato medio della parete aortica che in alcuni casi può progredire fino a formazione di aneurismi.³² Studi recenti suggeriscono che l'errore di trascrizione del DNA, probabilmente per il gene che codifica la sintetasi endoteliale dell'ossido nitrico, possono essere implicati nella anomalia genetica che porta alla formazione della valvola aortica bicuspidale.³³ Sembra che in questi pazienti le microfibrille all'interno della parete della valvola aortica e la radice aortica sono deficienti da un punto di vista strutturale. Questo porta a una diminuzione della resistenza meccanica valvolare,

contribuendo così all'accelerata "*wear and tear*" ("usura e lacerazione") e, quindi, ai cambiamenti degenerativi nella matrice valvolare.³³

2.1.3. Stenosi d'origine reumatica

AS reumatica rappresenta la forma meno comune di AS nell'adulto.³⁴ AS reumatica sussiste raramente come una malattia isolata, ma più frequentemente s'incontra in associazione con stenosi della valvola mitrale.³⁵ È caratterizzata da ispessimento fibroso diffuso dei lembi della valvola tricuspide con la fusione in grado variabile di una o due commessure. La fase iniziale è caratterizzata da edema, infiltrazione linfocitaria e rivascolarizzazione dei lembi, mentre le fasi successive sono caratterizzate da ispessimento, fusione commessurale e danneggiamento dei bordi delle cuspidi.

La distribuzione complessiva delle cause di AS varia notevolmente tra le diverse fasce di età. Tra i pazienti di età inferiore ai 70 anni di età, la valvola aortica bicuspidica calcifica è stata responsabile per la metà dei pazienti chirurgici. Al contrario, nei pazienti ultrasettantenni la stenosi aortica calcifica d'origine degenerativa è di gran lunga più prevalente causa di stenosi, che rappresenta il 48% di tutti i casi chirurgici.³⁶

2.1.4. Fisiopatologia

Risposta miocardica

AS è la causa di ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT). Il ventricolo sinistro "si difende" con lo sviluppo dell'ipertrofia (*left ventricular hypertrophy* - LVH) che con il perdurare del tempo può determinare un aumento del gradiente di pressione attraverso la valvola stenotica senza la diminuzione della gittata cardiaca, la dilatazione del ventricolo sinistro o la comparsa dei sintomi. L'adempimento (*compliance*) del ventricolo sinistro diminuisce e la sistole atriale diventa più importante per mantenere la gittata cardiaca e l'insorgenza di fibrillazione atriale può provocare un peggioramento clinico e il scompenso ventricolare.

L'ostruzione critica del LVOT è raggiunta con (1) un aumento del picco di gradiente sistolico maggiore di 50 mmHg in presenza di normale gittata cardiaca e (2) una diminuzione dell'area effettiva dell'orifizio aortico (*effective orifice area* - EOA) inferiore a 0,5 cm²/m² di superficie corporea (di solito <0,8 cm²).

L'ipertrofia miocardica nei pazienti con AS è caratterizzata da una maggiore espressione del gene per il collagene I e II e fibronectina che è associata con l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (*renin-angiotensin-aldosterone system* - RAAS).³⁵ Dopo l'AVR si può osservare un andamento simile tra il RAAS e l'ipertrofia ventricolare.³⁷ Nei stadi più avanzati della AS severa il ventricolo sinistro va incontro a scompenso con conseguente cardiomiopatia dilatativa (**Figura 1-5**). La gittata cardiaca si diminuisce e si aumenta la pressione arteriosa polmonare che porta a ipertensione polmonare. Studi sperimentali hanno indicato un ruolo di meccanismi di apoptosi nella progressione di LVH all'insufficienza nei pazienti affetti da AS.³⁸ Per i 50% dei pazienti che presentano i sintomi di scompenso cardiaco congestivo, la sopravvivenza media è meno di un'anno (*congestive heart failure* - CHF).³⁹

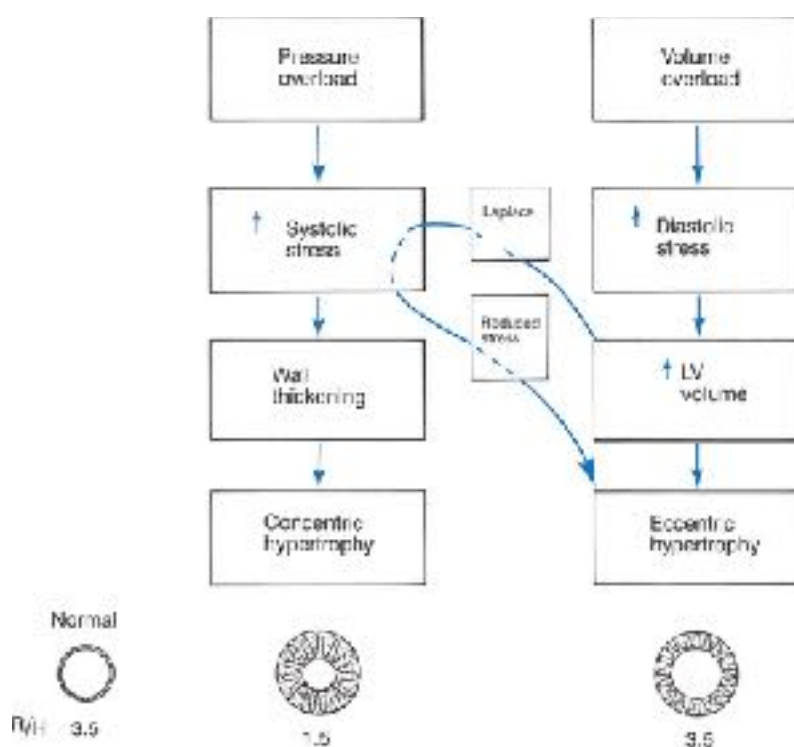


Figura 1-5. Rappresentazione schematica della fisiopatologia del sovraccarico pressorio e del volume. Con sovraccarico pressorio, un aumento dello stress sistolico sulla parete fornisce lo stimolo per aumentare lo spessore delle pareti e normalizza il rapporto di Laplace. Questo progredisce fino all'ipertrofia concentrica, in cui il rapporto tra il raggio del ventricolo e lo spessore della parete è nettamente inferiore rispetto al normale. Tutto quanto è in netto contrasto con sovraccarico di volume, in cui l'aumento dello stress diastolico fornisce uno stimolo per l'allungamento delle miofibrille per aumentare il raggio del ventricolo sinistro (left ventricular - LV). A causa dell'aumento del volume ventricolare sinistro, secondo la legge di Laplace, si aumenta lo stress sistolico che progredisce all'ispessimento della parete che a sua volta riduce lo stress e causa l'ipertrofia eccentrica. L'ipertrofia eccentrica aumenta il volume del LV e lo spessore delle

pareti, tuttavia, il rapporto tra il raggio del LV e lo spessore della parete ventricolare (R/H) rimane normale. (Modified with permission from Grossman W, McLaurin LP, Stefadourous MA: Left ventricular stiffness associated with chronic pressure and volume overloads in man. Circ Res 1974; 35:793.)

Circolazione coronarica

A causa dell'ostruzione del LVOT si aumentano le pressioni del ventricolo sinistro sia diastolica sia sistolica, diminuisce la pressione aortica e si aumenta il tempo di eiezione del ventricolo sinistro. L'aumento della pressione ventricolare sinistra con l'aumento del volume da sovraccarico dello stesso, risulta in insufficienza ventricolare sinistra. Prolungando il tempo di eiezione ventricolare sinistra (*left ventricular ejection time* - LVET) si diminuisce il tempo diastolico e quindi il tempo di perfusione miocardica. L'ipertrofia ventricolare sinistra, l'aumento della pressione sistolica e l'aumento del tempo di eiezione ventricolare sinistra tutt'insieme aumentano il consumo di ossigeno del miocardio. Ridotto flusso arterioso coronarico può portare a carenza di ossigeno nel miocardio nei pazienti affetti da AS anche in assenza di coronaropatia (*coronary artery disease* - CAD). L'ischemia miocardica nei pazienti con AS può essere indotta da un aumento della richiesta di ossigeno del miocardio come risultato di esercizio o di amministrazione dell'Isoproterenolo (documentato da un aumento dei livelli di lattato) anche in assenza di CAD. Disparità offerta-richiasta nel fornire miocardio di un livello adeguato del ossigeno è il principale meccanismo per l'angina nei pazienti con AS (**Figura 1-6**). Raramente angina è il risultato dell'embolia con le calcificazioni che sono presenti sulla valvola aortica malata.

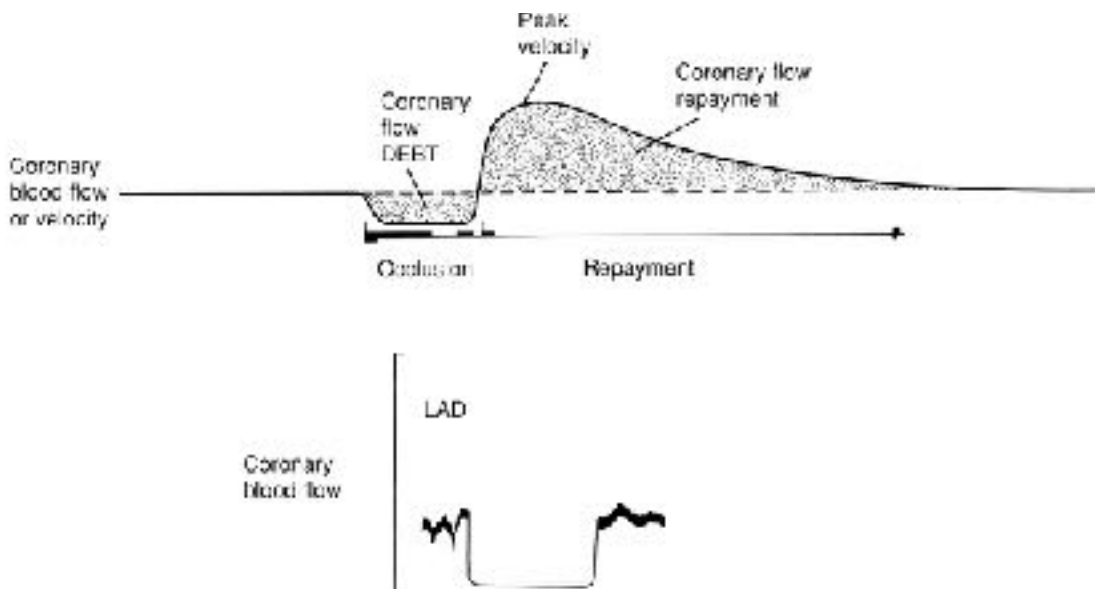


Figura 1-6. (Superiore) La dinamica del flusso coronarico durante l'occlusione temporanea in un cuore normale. (Inferiore) Flusso coronarico è interrotto nell'arteria discendente anteriore ramo dell'arteria coronaria sinistra (left anterior descending coronary artery - LAD) in un paziente con stenosi aortica. Nel cuore normale, durante i 10 secondi di occlusione, il miocardio ha un deficit di flusso coronarico che è più che compensato nel corso di una risposta iperemica dopo la ripresa del flusso. In un paziente con stenosi aortica vi è una ridotta o nessuna risposta iperemica dopo i 10 secondi di occlusione, che dà piccolo o nessun contributo al flusso coronarico.

Sincope

Sincope si verifica di solito durante l'esercizio per la ridotta perfusione cerebrale secondo alla diminuzione della pressione arteriosa conseguente alla vasodilatazione periferica in presenza di una fissa gittata cardiaca. Sincope può anche essere il risultato di una disfunzione dei meccanismi di barorecettori e di una risposta vasodilatatrice all'aumento della pressione sistolica ventricolare sinistra durante l'esercizio. Circa il 15% dei pazienti si presenta con la sincope; solo il 50% sopravvive a 3 anni.

2.1.5. Emodinamica

La gravità dell'AS è valutata misurando il gradiente sistolico medio e l'area della valvola aortica (*aortic valve area - AVA*). La formula di Gorlin è utilizzata per determinare l'area dell'orifizio stenotico derivata dal gradiente di pressione e la gittata cardiaca dai rapporti fondamentali che collegano l'area di un orifizio con il flusso e la caduta della pressione attraverso l'orifizio. L'AVA è calcolato dalla formula di Gorlin mediante la seguente

equazione:

$$\text{Aortic valve area} = \frac{\text{cardiac output}}{44.3(\text{SEP})(\text{HR}) \sqrt{\text{mean gradient}}}$$

Il periodo di eiezione sistolica (*systolic ejection period* - SEP) è un periodo di tempo (in secondi) definito dall'apertura alla chiusura della valvola aortica. La gittata cardiaca può essere misurata utilizzando *la tecnica di Fick* o di termo-diluizione. L'AVA normale è da 2,6 a 3,5 cm² negli adulti. Area valvolare di 0,8 cm² o meno rappresenta un'AS severa. Nei pazienti con la gittata cardiaca bassa la formula di Gorlin può stimare l'area valvolare inferiore di quella effettivamente presente. Alcuni rapporti indicano che la formula di Gorlin aumenta la misura dell'AVA con l'aumentare della gittata cardiaca.⁴⁰

Nei pazienti affetti da AS il gradiente di pressione trans-valvolare è meglio misurato con un catetere nel ventricolo sinistro e un altro in aorta prossimale. Gradiente di pressione può essere stimato ottenendo i valori pressori dai cateteri provenienti da entrambi i lati della valvola. Il gradiente medio di pressione attraverso la valvola aortica è determinato dalla planimetria della zona, ed è questo il valore che si applica al calcolo della superficie dell'orifizio della valvola. Il gradiente *peak-to-peak*, misurato come la differenza tra il picco di pressione ventricolare sinistra e il picco di pressione aortica, è usato comunemente per quantificare il gradiente valvolare.

Utilizzando la metodica Doppler, la velocità è convertita in gradiente con l'equazione di Bernoulli: Gradiente = 4 x V².

Le misure dell'AVA dall'ecocardiogramma rappresentano l'attuale standard clinico per la valutazione della gravità dell'AS. L'ecocardiografia trans-esofagea (*transesophageal echocardiography* - TEE) offre un'alternativa nella valutazione dell'AVA con planimetria della TEE sistolica *multi-plana asse-corto* della valvola aortica.⁴¹

La diminuzione dell'AVA di circa il 50% cioè 1,5 cm² risulta solo in un gradiente piccolo. Tuttavia, un'ulteriore progressione della stenosi aumenta il gradiente in modo più significativo. L'aumento medio del gradiente è di 7 a 10 mmHg all'anno, tuttavia, ci sono le grandi variazioni individuali.⁴² Il tasso di progressione imprevedibile nei pazienti affetti da AS esige un attento *follow-up*. Anche se la maggior parte dei pazienti con la AS è

sottoposto a un intervento chirurgico quando l'AVA è inferiore a 0,7 cm² o vi è un gradiente medio della pressione sistolica di oltre i 50 mmHg, i pazienti possono diventare sintomatici prima e richiedono l'AVR prima che i tali valori sono raggiunti.

2.1.6. Presentazione clinica

Sintomi

Le manifestazioni cardinali dell'AS acquisita sono *angina pectoris*, *sincope*, e, in definitiva, *insufficienza cardiaca*. I pazienti con AS congenita o reumatica presentano i sintomi più spesso nella quinta o sesta decade di vita, mentre nei pazienti con AS degenerativa calcifica i sintomi cominciano dalla settima alla nona decade. L'angina si verifica di solito in due terzi dei pazienti con AS critica ed è precipitata da sforzo e alleviata dal riposo. La sincope sussiste grazie a una ridotta perfusione cerebrale durante lo sforzo. La sincope a riposo può essere dovuta ad aritmia transitoria cioè a fibrillazione atriale con perdita del contributo atriale (*'kick'*) al riempimento del ventricolo sinistro, con una conseguente diminuzione della gittata cardiaca o il blocco atrioventricolare transitorio a causa dell'estensione della calcificazione al sistema di conduzione. Alcuni pazienti possono avere grave o anche massiccia emorragia gastrointestinale secondaria ad angiodisplasia, che si verifica prevalentemente nel colon destro, nonché nel piccolo intestino e lo stomaco. Questa complicazione deriva dallo *shear-stress-induced* aggregazione piastrinica con riduzione dei multimeri ad alto peso molecolare del fattore di von Willebrand e aumento delle subunità dei frammenti proteolitici. Queste anomalie correlano con la gravità di AS e sono correggibili mediante riparazione della valvola aortica.⁴³ Dispnea da sforzo e ortopnea di solito sono i sintomi tardivi. Le altre manifestazioni tardive di una grave AS comprendono fibrillazione atriale e ipertensione polmonare. L'endocardite infettiva può verificarsi nei pazienti più giovani con AS, ma è meno frequente nei pazienti anziani con una valvola severamente calcificata.

L'intervallo dal momento della comparsa dei sintomi al momento della morte è di circa 2 anni nei pazienti con insufficienza cardiaca, 3 anni in quelli con sincope, e 5 anni in quelli con angina.⁴⁴

Segni

Segni di AS comprendono il soffio crescendo-decrescendo di eiezione sistolica che s'irradia al collo ed è spesso accompagnato a un *thrill*. In alcuni pazienti può essere presente un soffio di rigurgito sistolico rappresentando la rottura delle corde tendinee mitraliche. Un rapporto recente indica che i pazienti con la rottura delle corde tendinee hanno delle calcificazioni dell'anello mitralico e nessuna evidenza di patologia reumatica o mixomatosa mitralica.⁴⁵ Questi dati suggeriscono che la calcificazione dell'anello mitralico in combinazione con elevate pressioni del ventricolo sinistro predispone nei paziente con AS alla rottura delle corde tendinee della valvola mitrale.⁴⁵ Gli altri segni di AS sono il ritardo del secondo tono del cuore (S₂) per il prolungamento del tempo di eiezione sistolica. Il S₂ inoltre può essere singolo quando la componente aortica è assente, e se la componente aortica è udibile questo può dar luogo a uno sdoppiamento paradossoso del S₂.

Il classico *pulsus parvus*, o polso piccolo, è un segno di grave AS o AS scompensata e si verifica quando cadono la gittata sistolica, la pressione sistolica e le pressioni del polso. Il polso ampio è un'altra caratteristica dell'AS. Prolungamento della fase di espulsione, con lento aumento della pressione arteriosa, dà anche luogo al *pulsus tardus*. *Pulsus parvus et tardus* sono diagnosticabili con la palpazione. Quando l'espulsione inizia, il lavoro si perde a livello della valvola stenotica con una conseguente diminuzione in ampiezza e ritardata salita del sangue fino alle arterie carotidee.

L'ipertrofia ventricolare sinistra si verifica come un itto puntale visibile. Questo segno è presente solo quando si verifica l'insufficienza ventricolare sinistra perché fino a questo punto l'ipertrofia non è accompagnata dalla dilatazione e l'impulso apicale non sia spostato. Al contrario, assenza di una spinta dell'itto del cuore (ad eccezione dei pazienti muscolari, quelli con enfisema e quelli con adiposità) suggerisce un'AS lieve o moderata. Altri dati fisici significativi comprendono l'onda "a" giugulare prominente secondo a una diminuita *compliance* ventricolare destra a causa di ipertrofia ventricolare destra, così come la prominente del "kick" dell'atrio sinistro.⁴⁵

Valutazione diagnostica

Elettrocardiogramma – La maggior parte dei pazienti con la grave LVH presenta le anomalie del complesso QRS o intervallo ST-T. I pazienti con un gradiente più elevato mostrano un modello a sovraccarico sistolico. Le anomalie di conduzione possono derivare da un trauma del setto, secondario ad alta tensione intramiocardica, dai danni ipossici alle fibre di conduzione o dall'estensione delle calcificazioni valvolari al setto fibroso.

Radiogramma – Le caratteristiche radiografiche di un'AS compensata sono l'ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro senza la cardiomegalia, la dilatazione post-stenotica dell'aorta e la calcificazione delle cuspidi valvolari. Con l'avvenuto scompenso vi è una cardiomegalia nella proiezione antero-posteriore e la congestione polmonare venosa. È importante tenere in presente che una radiografia toracica routinaria (*chest x-ray* - CXR) può essere entro i limiti della norma nei pazienti emodinamicamente compensati. L'arrotondamento del bordo inferiore del cuore sinistro può essere delicato, la dilatazione post-stenotica dell'aorta può essere equivoca e la calcificazione valvolare può essere invisibile nella proiezione antero-posteriore. Altrettanto importante è che la presenza di cardiomegalia in un paziente normoteso con AS isolata indica uno scompenso.

Ecocardiografia – L'esame a ultrasuoni del cuore è uno strumento diagnostico inestimabile per confermare la diagnosi di AS e nella quantificazione della gravità della malattia. Le raccomandazioni per l'uso diagnostico di ecocardiografia sono state stabilite dall'*American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) nel 1998.⁴⁶ Nella valutazione ecocardiografica dell'AS, lo scopo dell'ecocardiografia è di (1) definire la gravità e l'eziologia della lesione valvolare primitiva, (2) definire l'emodinamica, (3) definire le anomalie coesistenti, (4) individuare le lesioni secondarie, (5) valutare le dimensioni della camera cardiaca e la sua funzionalità, e (6) ri-valutare il paziente dopo l'intervento. Ci sono alcuni reperti ecocardiografici importanti nei pazienti con AS: le cuspidi sono ispessite e calcificate con i movimenti ridotti; può essere spesso visualizzato l'orifizio valvolare ridotto; nel caso della valvola aortica bicuspidale, le cuspidi sono asimmetriche; il ventricolo sinistro mostra una significativa ipertrofia del miocardio di solito con funzione sistolica preservata. L'ecocardiografia Doppler può essere usata per stimare il grado di stenosi utilizzando la tecnica di planimetria (***Figura 1-7***). Può anche essere utilizzata per valutare l'ispessimento e la calcificazione della valvola, così come il ridotto movimento dei lembi. Distinzione tra la valvola bicuspidale e tricuspide è spesso possibile, soprattutto quando la quantità di calcificazione è piccola. L'ipertrofia ventricolare sinistra può essere stimata calcolando la massa ventricolare sinistra. Il gradiente pressorio trans-valvolare e l'area valvolare possono essere calcolati con gli studi Doppler.



Figura 1-7. Immagine ecocardiografica trans-esofagea di grave stenosi aortica calcifica. Le linee tratteggiate evidenziano l'orifizio della valvola aortica significativamente ridotto.

La misura dell'area della valvola aortica normale di un adulto, in media, è pari a 3,0-4,0 cm²; questa riduzione dell'area normale di solito non produce i sintomi fino a quando la valvola raggiunge un quarto della sua dimensione normale. Attualmente i criteri di selezione per la gradazione dell'AS definiscono:

1. AS lieve come area >1,5 cm²
2. AS moderata come area da 1 a 1,5 cm²
3. AS severa come area di <1,0 cm²

L'ecocardiografia Doppler è utilizzata per determinare anche la disfunzione diastolica presentata dal rilassamento anomalo del ventricolo sinistro. I pazienti con AS hanno la medesima disfunzione. La disfunzione diastolica moderata e grave non comportano a un aumento di mortalità precoce, ma possono aumentare la mortalità dopo l'AVR.⁴⁶ La *disfunzione diastolica asintomatica* si riferisce ai pazienti asintomatici con normale frazione di eiezione del ventricolo sinistro e un rilievo all'eco-Doppler di un anomalo riempimento ventricolare sinistro. L'ecocardiografia da sforzo è utilizzata in pazienti con normale funzione ventricolare sinistra (*left ventricular function* - LVF) per dimostrare la presenza di disfunzione diastolica (ovvero, segni di elevata pressione di riempimento ventricolare sinistra) come la causa dello sviluppo dei sintomi durante l'esercizio fisico. La disfunzione diastolica in pazienti con normale LVF può causare l'intolleranza all'esercizio per diverse

ragioni: in primo luogo, le pressioni diastoliche elevate nel ventricolo sinistro e aumento delle pressioni polmonari venose aumentano il lavoro respiratorio e causano la dispnea; in secondo luogo, i pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra mostrano una limitata capacità di utilizzare la legge di Frank-Starling durante l'esercizio, con una conseguente diminuzione della gittata cardiaca durante l'esercizio fisico; in terzo luogo, elevata pressione diastolica ventricolare sinistra e venosa polmonare causano delle anomalie nelle proprietà diastoliche del ventricolo. Combinando la velocità del flusso trans-mitralico con la velocità ottenuta a livello anulare mitralico con Doppler tissutale (E/E') è stato utilizzato per valutare le pressioni di riempimento del ventricolo sinistro che combinano l'influenza della pressione del flusso trans-mitralico e del rilassamento miocardico.⁴⁷ I pazienti con $E/E' > 15$ possono essere classificati come aventi elevata pressione di riempimento, mentre quelli con $E/E' < 8$ rappresentano la normale pressione di riempimento. I pazienti aventi la pressione di riempimento tra 8 e 15 rappresentano una zona grigia.

Gli studi ecocardiografici di *follow-up* dovrebbero essere frequenti per identificare disfunzione ventricolare sinistra, ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) e insufficienza mitralica. I medesimi studi dovrebbero essere eseguiti ogni anno in pazienti con grave AS, ogni 2 anni nei pazienti con moderata AS, e ogni 5 anni nei pazienti con lieve AS.⁴⁸

Test da sforzo – Spesso, una grave AS è considerata la controindicazione relativa per l'esecuzione del test da sforzo.⁴⁹ Infatti, deve essere evitato nei pazienti affetti da AS sintomatica. I rapporti più recenti, tuttavia, hanno indicato che l'ecocardiografia da sforzo Doppler quantitativa può essere effettuata in modo sicuro nei pazienti asintomatici con AVA di meno di 1 cm^2 .⁵⁰ Un aumento del gradiente pressorio trans-aortico di 18 mmHg o di più durante l'esercizio, un test da sforzo anomalo, e un $AVA < 0,75 \text{ cm}^2$ prevede più elevato rischio per le complicanze cardiache (vale a dire, morte o insufficienza cardiaca) con l'analisi multivariata in un sottoinsieme dei pazienti asintomatici con AS. L'ecocardiografia da stress con Dobutamina è spesso un modo utile per stimare l'area della valvola e il gradiente se vi è una maggiore gittata cardiaca. È particolarmente utile nei pazienti da moderata a grave AS con un basso gradiente pressorio e depressa LVF.^{51,52}

Cateterismo cardiaco – Il cateterismo cardiaco è utile per determinare il gradiente trans-valvolare e di valutare LVF dal radiogramma ventricolare sinistro. La malattia coronarica può essere presente in fino al 25% dei casi con AS nei pazienti che non hanno i sintomi dell'angina. Così, l'angiografia coronarica è eseguita nella maggior parte dei pazienti per valutare l'anatomia coronarica e la necessità di AVR associata a rivascolarizzazione miocardica. Il cateterismo cardiaco del cuore destro viene anche utilizzato per calcolare l'AVA per l'equazione di Gorlin, come descritto in precedenza. Questo test invasivo può

anche fornire le informazioni circa la presenza o l'assenza di altre lesioni valvolari. La coronarografia risulta necessaria negli uomini oltre i 50 anni e nelle donne oltre i 55 anni e nei soggetti in cui siano presenti anamnesticamente e/o clinicamente elementi suggestivi di una coronaropatia.^y

Tomografia computerizzata – La capacità di tomografia computerizzata (*computed tomography* - CT) per individuare e quantificare la calcificazione è stata applicata di recente nel caso della stenosi della valvola aortica. CT ha dimostrato elevata accuratezza e riproducibilità nella quantificazione della calcificazione valvolare aortica e la sua progressione.⁵³ Questo può dar luogo a un'applicazione clinica più ampia per quanto riguarda l'importanza prognostica della sclerosi valvolare aortica, così come il problema di calcificazione delle bioprotesi.

Risonanza magnetica – La risonanza magnetica (*magnetic resonance imaging* – MRI) può essere utilizzata per valutare il volume del ventricolo sinistro, la sua funzione e la massa. La RM può essere utile anche per quantificare la severità dell'AS. L'area della valvola può essere valutata dalla planimetria diretta con una sezione trasversale del piano immediatamente a valle della valvola. Risonanza magnetica cardiaca è utile quando le finestre acustiche in ecocardiogramma danno poche informazioni o quando vi è la discordanza tra l'*imaging* e i risultati della cateterizzazione. La valvola aortica bicuspidale o lembi valvolari fusi possono essere facilmente identificati. Inoltre, dopo l'AVR per la stenosi, risonanza magnetica cardiaca è utilizzata per dimostrare il miglioramento della LVEF, del metabolismo miocardico e della funzione diastolica, così come l'ipertrofia ridotta.⁵⁴

2.2. Indicazioni chirurgiche

Storia Naturale

Il paziente con AS è generalmente asintomatico per un periodo prolungato, nonostante la ostruzione e aumento del carico pressione sul cuore. Gli adulti con AS asintomatica hanno un eccellente risultato clinico, indistinguibili dai controlli di pari età senza malattia della valvola aortica. È stato stimato che la morte cardiaca improvvisa rappresenta il 3-5% di tutti i decessi in pazienti con AS asintomatica (Braunwald, 1990). La progressione emodinamica in pazienti con AS ha un tasso medio di incremento della velocità del getto aortico di 0,3 m/s per anno, con un aumento del gradiente medio pressorio transaortico di 7 mmHg per anno e diminuzione dell'area della valvola aortica (AVA) di 0,1 cm² per anno

(Otto et al, 1989; Faggiano et al, 1996). Tuttavia c'è una vasta gamma di progressione emodinamica tra i pazienti con AS. I predittori di insorgenza dei sintomi nei due studi includono: velocità del getto di base, tasso di variazione della velocità del getto nel corso del tempo, estensione della calcificazione valvolare, e lo stato funzionale (Otto et al., 1997; Rosenhek et al., 2000). La prognosi cambia drammaticamente con l'insorgenza di sintomi di angina, sincope, o insufficienza cardiaca (HF), dopo un lungo periodo di latenza. Lo sviluppo dei sintomi è un punto critico nella storia naturale della AS. Gli anziani, che hanno in genere diminuzione dei livelli di attività, ritardano l'insorgenza di sintomi clinici o tendono a riferire i loro sintomi ad altre condizioni coesistenti. Ross e Braunwald hanno trovato che la sopravvivenza media dopo l'insorgenza di angina pectoris, sincope e HF è stato di 3,3 e 1,5-2 anni rispettivamente (Ross & Braunwald, 1968). Nello studio di Bouma et al., pazienti anziani Non-operati con grave AS presentava una vasta gamma di tassi di sopravvivenza (Bouma et al., 1999). In questo studio, i tre fattori prognostici sono stati un Heart Association di New York (NYHA) classe funzionale III-IV, coesistente insufficienza mitralica, e disfunzione sistolica ventricolare sinistra. La sopravvivenza è stata particolarmente scarsa (20% a 3 anni) in presenza di classe NYHA III-IV e funzione sistolica del ventricolo sinistro compromessa. La presenza di AS in adulti più anziani aumenta il rischio di avere infarto del miocardio e morte cardiovascolare (Aronow et al., 1998). Ulteriori comorbidità che influenzano anche la sopravvivenza sono frequenti nei pazienti anziani con AS.

Pazienti sintomatici

Non esiste una terapia medica efficace per la stenosi della valvola aortica. Diuretici e Digitale possono migliorare i sintomi d'insufficienza cardiaca congestizia (*congestive heart failure* – CHF). ACE inibitori sono relativamente controindicati nei pazienti con AS. La terapia di riduzione del post-carico è controindicata nei pazienti con AS perché può ridurre la pressione di perfusione coronarica. Profilassi con gli antibiotici è raccomandata prima di qualsiasi procedura dentale o chirurgica come una strategia di prevenzione per l'endocardite. La valvuloplastica aortica percutanea con palloncino è indicata principalmente nel trattamento dei bambini con AS e come una manovra temporanea in alcuni pazienti adulti sintomatici, dove vi è una scarsa indicazione per la chirurgia tradizionale. La riparazione della valvola aortica per la stenosi della medesima ha dato scarsi risultati rispetto alla riparazione della valvola aortica.⁵⁵ La sostituzione della valvola aortica è indicata nei pazienti sintomatici con AS. I pazienti che presentano angina, sincope o sintomi di insufficienza cardiaca dovrebbero essere sottoposti ad AVR. L'AVR

percutanea (PT) rappresenta un nuovo approccio mini-invasivo per il trattamento di AS. Quest'approccio è stato applicato con successo nei pazienti ad alto rischio con grave sintomatica AS che non sono stati ritenuti candidati per la chirurgia tradizionale.

Pazienti asintomatici

La sostituzione della valvola aortica nei pazienti asintomatici è attualmente controversa. La decisione di operare i pazienti asintomatici con grave AS rimane difficile.^{57,58} Considerando l'elevato tasso di eventi cardiaci e morte improvvisa nei rapporti precedenti, a un intervento chirurgico elettivo potrebbe essere sottoposto il sottogruppo dei pazienti ad alto rischio, come quelli con un'AVA di $<0,75 \text{ cm}^2$, con un test da sforzo anomalo o un aumento del gradiente trans-aortico durante l'esercizio. Altri pazienti con una prognosi sfavorevole sono quelli con moderata o severa calcificazione valvolare e un rapido aumento della velocità di getto aortico tra due studi ecocardiografici.⁵⁸ I pazienti asintomatici con un AVA di $<0,8 \text{ cm}^2$ o un picco del gradiente trans-aortico di 40 mmHg possono sottoporsi all'AVR. Inoltre, qualsiasi evidenza di compromessa LVF, come dimostrato dalla frazione di eiezione depressa (EF), dilatazione ventricolare sinistra o significativamente elevata pressione diastolica ventricolare sinistra (*left ventricular diastolic pressure* - LVDP) a riposo o durante l'esercizio, è un'indicazione per AVR. I pazienti con CAD e AS con un gradiente trans-valvolare medio di oltre 40 mmHg in fase di rivascolarizzazione coronarica devono essere sottoposti a *by-pass* aorto-coronarico associato all'AVR. L'intervento di rivascolarizzazione coronarica (*coronary artery bypass grafting* - CABG) insieme all'AVR generalmente è indicato in pazienti con CAD e almeno moderata AS, elevato gradiente trans-valvolare, e valvola calcificata.⁵⁹ Nei pazienti con EF bassa e un piccolo gradiente trans-valvolare, AVR risulta in miglioramento solo nel 50% dei pazienti, l'altro 50% dei pazienti è morto durante il peri-operatorio o dal CHF.⁶⁰ Esiste ancora il dubbio se sottoporre i pazienti asintomatici con lieve AS a un intervento di AVR al momento della CABG.

3. Chirurgia sostitutiva tradizionale della valvola aortica

3.1 Protesi meccaniche

Nel 1931, *Paul Dudley White* disse: “Non esiste un trattamento per la stenosi aortica.” Anche oggi la terapia medica della stenosi aortica non è significativamente avanzata (**Figura 3-1**).¹ Al contrario, i pazienti possono tollerare l'insufficienza aortica per molti anni, ma come il ventricolo inizia a dilatarsi c'è un progressivo deterioramento e l'intervento precoce è garantito.² La terapia definitiva per la malattia della valvola aortica non era disponibile fino a quando non è avvenuto *by-pass* cardio-polmonare. I chirurghi cardiovascolari innovativi hanno iniziato poi a sviluppare le protesi valvolari cardiache. Nei successivi 50 anni,³ la varietà di protesi che si sono resi disponibili per l'uso si è ampliata notevolmente. I possibili sostituti della valvola aortica includono: protesi valvolari meccaniche, protesi valvolari biologiche dotate di supporto (*stented*), protesi valvolari biologiche senza supporto (*stentless*), i tessuti umani cioè allotrapianti (*homograft*; sia la sostituzione isolata della valvola sia la sostituzione della radice aortica) e una

combinazione di una valvola biologica utilizzando la valvola dell'arteria polmonare *autologa* e la sostituzione del tratto d'efflusso polmonare con la protesi *heterograft* (procedura di Ross). Questo capitolo si concentra sulla sostituzione valvolare aortica con una protesi meccanica.

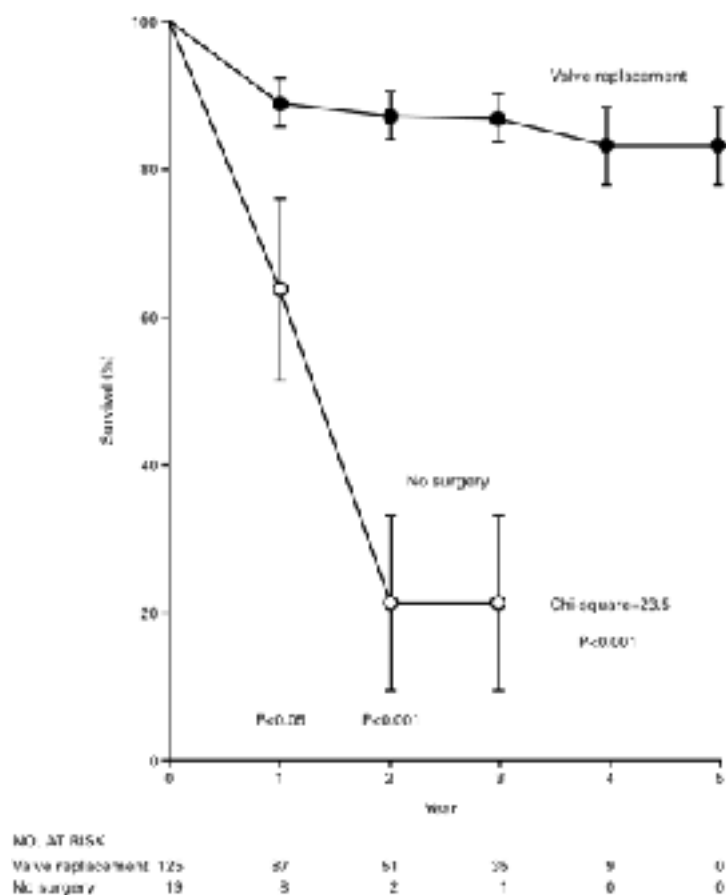


Figura 3-1. La sopravvivenza dei pazienti sottoposti a sostituzione della valvola aortica rispetto ai pazienti non sottoposti all'intervento chirurgico. (*Reproduced with permission from Carabello.*¹)

3.1.1. Storia

Nel 1952, *Hufnagel* utilizzò una valvola aortica a palla e la mise in aorta toracica discendente (impianto eterotopico) per il trattamento d'insufficienza aortica.⁴ Dopo l'avvento del *by-pass* cardio-polmonare, i primi tentativi della sostituzione valvolare aortica (AVR) consistevano nella sostituzione delle cuspidi aortici singoli con tasselli ("gheroni") *Ivalon* suture all'anello. Quando impiantate con il successo, queste protesi spesso diventavano calcifiche e i risultati sono stati di durata breve. Poco tempo dopo, i pionieri

chirurgici *Starr*, *Braunwald* e *Harkin* hanno iniziato la sostituzione della valvola aortica in posizione ortotopica.

Modelli protesici

La prima generazione delle protesi valvolari aortiche, “a palla con gabbia”, fu lo standard per l'AVR per oltre un decennio (***Figura 3-2***). Molte di queste protesi rimanevano funzionanti per più di 40 anni.^{5,6} Seguirono molteplici modifiche tra cui: cambiare il materiale della palla da silicone (*Silastic*) a *Stellite*, cambiamenti nella forma della gabbia, la diminuzione dell'altezza dell'*occluder* della palla, l'aggiunta di rivestimento di stoffa tra l'anello e la gabbia e cambiamenti dell'anello stesso. Queste valvole, tuttavia, necessitavano l'anticoagulazione intensa.⁷ La prestazione emodinamica era compromessa, in quanto c'erano tre aree di potenziale ostruzione del flusso: la dimensione anulare dell'anello suturato (l'area effettiva dell'orifizio della valvola), la distanza tra la gabbia e le pareti dell'aorta ascendente (in particolare nella piccola radice aortica), e ostruzione al flusso da parte della palla a valle dell'anello. Gli schemi del flusso erano anormali (***Figura 3-3***). Questi problemi hanno portato allo sviluppo della prossima generazione di protesi valvolare aortica: la valvola a disco. Innovatori come *Bjork*, *Hall*, *Kastor* e *Lillehei* svilupparono tre modelli delle valvole a disco che sono diventate la seconda generazione di dispositivi comunemente usati per la sostituzione della valvola aortica tra il 1968 e il 1980. La configurazione “a basso profilo” ha semplificato la tecnica chirurgica (***Figura 3-4***). Problemi con le valvole a disco inclusero la stasi e la formazione dei vortici del sangue all'orifizio con il flusso minore (vedi ***Figura 3-3***), e adesione o embolizzazione del disco, che ha portato alla sospensione della Protesi di *Bjork* nonostante i risultati incoraggianti.⁸ La protesi *Lillehei-Kastor* si è modificata in *Omniscience* valvola. La *Medtronic Hall* valvola, la protesi a disco della terza generazione, continua ad essere utilizzata a livello mondiale (***Figura 3-5***).



Figura 3-2. Prototipo di una valvola “a palla con gabbia”, uno dei primi modelli di Starr-Edwards.

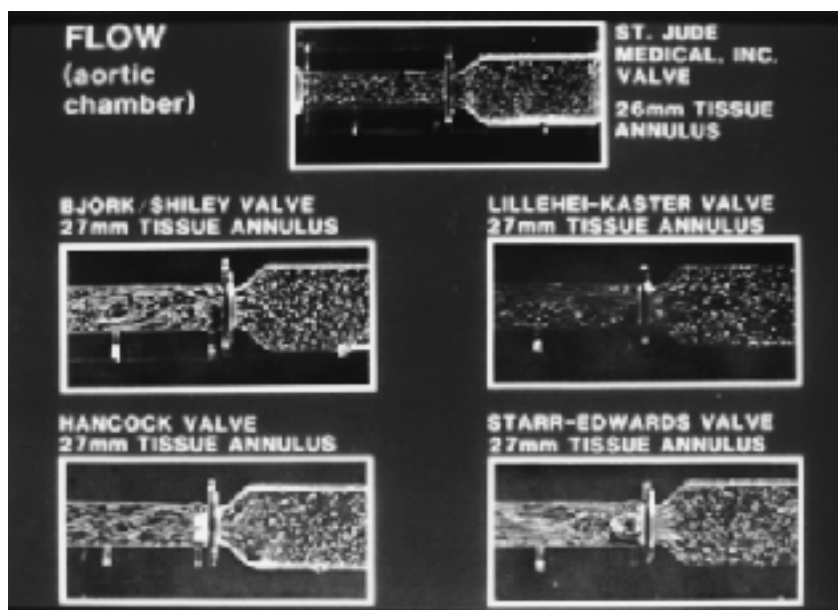


Figura 3-3. Gli schemi del flusso attraverso la protesi valvolare utilizzando il CBA Weiting-77-03 duplicatori d'impulso con la fotografia ad alta velocità e le particelle di resina. Nota bene il flusso laminare attraverso la valvola aortica bi-cuspidale rispetto alle altre protesi clinicamente disponibili e la somiglianza di flusso tra la valvola bicuspidale e la valvola tissutale in basso a sinistra. Valvole a disco mostrano un flusso direzionale, la stasi a livello dell'orifizio e la formazione dei vortici del sangue all'orifizio con il flusso minore. La valvola a palla dimostra la stasi a valle della palla e intorno alla palla stessa. Si noti che la via di efflusso è ostruita sia dalla palla sia dalla vicinanza della gabbia alle pareti della camera d'efflusso. (Reproduced with permission from Emery et al.¹⁰)

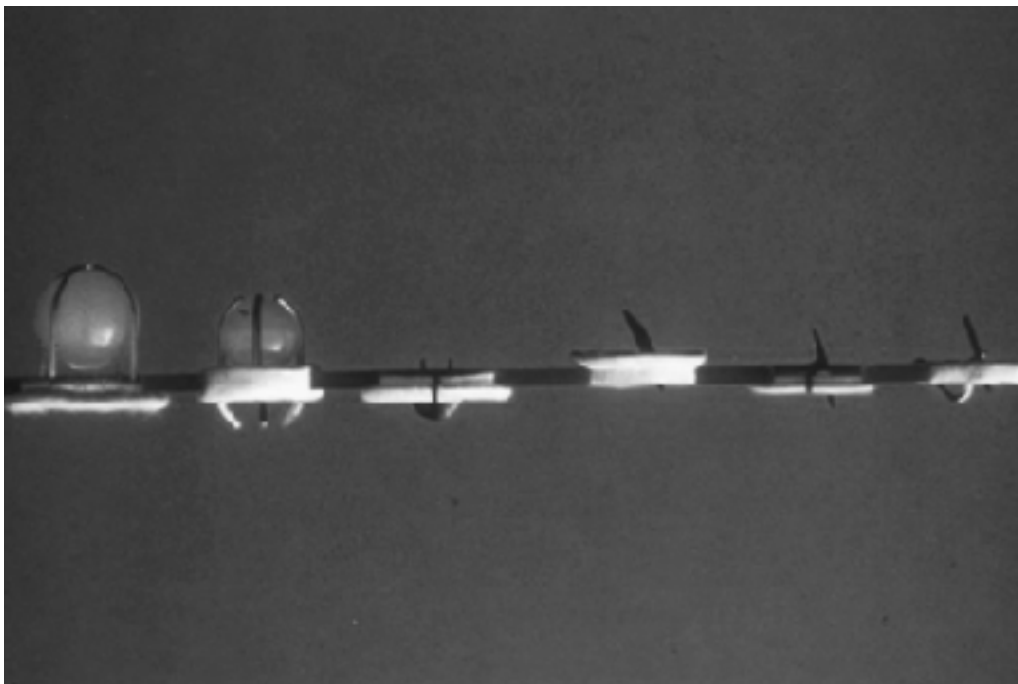


Figura 3-4. Le protesi “a basso profilo” semplificano la tecnica d’impianto. Il profilo più basso è quello della valvola bicuspidale e l’orientamento dei lembi spesso non è necessario, rispetto a protesi a disco per la quale l’orifizio con il flusso maggiore dovrebbe essere orientato lungo la curvatura maggiore dell’aorta.

Figura 3-5. La valvola Medtronic Hall.

Kalke e Lillehei svilupparono la prima valvola bicuspidale rigida, ma era molto limitato il suo uso clinico. Nel 1977, la protesi *St. Jude Medical (SJM)* è stata sviluppata e impiantata da Nicoloff e collaboratori (**Figura 2-6**).^{3,9} Nel corso dei decenni seguenti, la protesi bicuspidale ha soppiantato l’uso di tutti gli altri tipi di protesi valvolari meccaniche negli Stati Uniti e in gran parte altrove. La valvola *SJM* ha dimostrato il gradiente trans-aortico

basso, la minima insufficienza aortica e la bassa incidenza di tromboembolia (*thromboembolism-TE*) (**Figura 3-7**).⁹⁻¹¹ L'uso continuo di anticoagulanti era necessario, ma in misura minore rispetto ai precedenti modelli valvolari.¹²

A causa della minore altezza e la minore necessità per l'orientamento, l'impianto chirurgico è stato ulteriormente semplificato. Dopo l'introduzione della valvola *SJM*, molti altri modelli della terza generazione di protesi bi-cuspidali sono stati introdotti, tra cui la valvola di *Sulzer CarboMedics* (**Figura 3-8**), l'*ATS Medical* protesi (**Figura 2-9**) e l'*On-X* protesi (**Figura 3-10**). Dopo l'introduzione delle valvole bicuspidali sono stati compiuti oltre i 2 milioni d'impianti su scala mondiale e si è sviluppata la letteratura su di questi. I chirurghi sono diventati più fiduciosi per la sostituzione della valvola aortica precoce e sono state sviluppate le linee guida per l'anticoagulazione necessaria per tutti i tipi di valvole meccaniche.¹²



Figura 3-6. L'originale Kalke- Lillehei valvola rispetto alla valvola di St. Jude Medical costruita quasi un decennio più tardi.

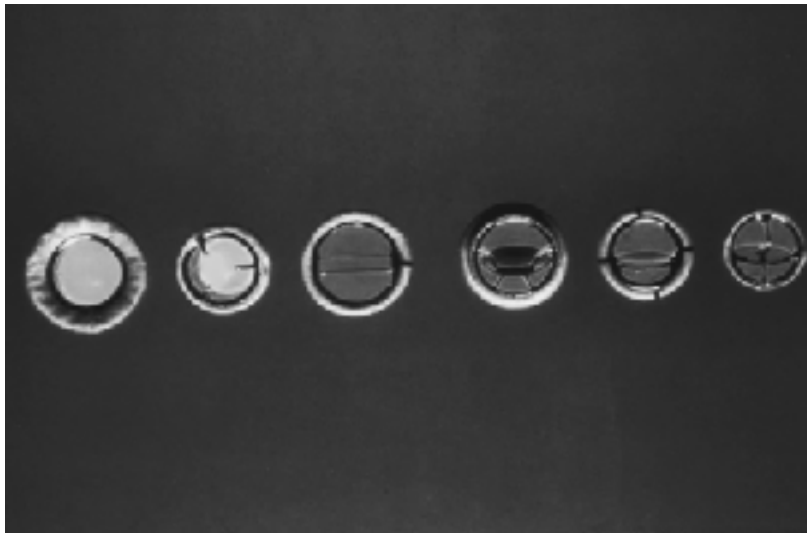


Figura 3-7. L'orifizio più grande della valvola bicuspidale è chiaramente mostrato rispetto alle valvole a palla e a disco disponibili al momento dell'introduzione della bioprotesi bicuspidale.



Figura 3-8. La valvola CarboMedics Top Hat.



Figura 3-9. La valvola ATS Medical. Nota la progettazione dell'inserimento delle cuspidi mantenendo aperto il fulcro d'inserimento.



Figura 3-10. On-X valvola. Nota il bordo della porzione valvolare che si colloca nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

Nel corso degli ultimi 25 anni c'erano le modifiche della configurazione e dello *design* delle protesi bicuspidali. La valvola di *ATS Medical*, grazie alla progettazione dell'inserzione "aperta" delle cuspidi convessi (permettendo più completo il lavaggio delle parti valvolari in movimento e possibilmente una più delicata chiusura della valvola), ha influenzato molto sulla costruzione dei altri tipi di protesi bicuspidali.^{13,14} L'anello da sutura della valvola *SJM* è cambiato (*SJM HP*) per consentire un impianto della valvola di dimensioni maggiori per ogni dato annulus tissutale, così come *ATS Medical* con il suo design *AP*. L'anello da sutura della valvola *Sulzer CarboMedics* è stato modificato in modo che questa valvola viene impiantata in una posizione sopra-valvolare (*top hat model*). *On-X* valvola si produce utilizzando una tecnologia più pura e avanzata usando carbonio pirolitico, il rivestimento che rende il bordo della porzione valvolare, che si colloca nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro, più naturale mimando un normale modello di flusso.

Lo sviluppo più recente nella progettazione della valvola bi-cuspidale è l'introduzione della valvola *SJM Regent*. Questo modello non modifica solo l'anello da sutura, ma anche ridefinisce il profilo esterno così d'aumentare la superficie effettiva dell'orifizio di flusso. Così le protesi più grandi potrebbero essere impiantate per qualsiasi diametro annullare. Questa è stata la prima protesi meccanica che ha dimostrato la regressione della massa ventricolare sinistra a prescindere della dimensione valvolare.^{15,16} La valvola *Regent* s'impianta nella posizione sopra-annulare con i soli sostegni per le cuspidi sporgenti nell'anello aortico.¹⁷

3.1.3 Tecniche d'impianto

Storicamente, la protesi valvolare aortica ad alto profilo può essere difficile da impiantare, in particolare nella radice aortica di piccole dimensioni. In tal caso, è usata un'aortotomia *hockeystick* per "srotolare" l'aorta ed esporre l'anello. Mentre l'impianto di protesi bicuspidi a basso profilo è più semplice, i problemi possono ancora presentarsi nella radice aortica di piccole dimensioni. Se è utilizzata una protesi a disco, è necessario orientare l'orifizio con il flusso principale verso la curvatura maggiore dell'aorta. Poiché la protesi bicuspidi è utilizzata più spesso, la tecnica chirurgica per l'impianto di questi dispositivi è descritta come: l'incisione sulla linea mediana, e sternotomia e apertura del pericardio. In alternativa, può essere eseguita una toracotomia anteriore destra con l'incannulazione femorale. La sternotomia parziale può essere una scelta nei pazienti magri, creando uno "T" sternale nel quarto spazio intercostale. Questa tecnica alternativa è particolarmente suscettibile nel caso d'impianto della protesi valvolare aortica a basso profilo. Il paziente è cannulato attraverso l'aorta e un'unica cannula venosa nell'atrio di destra. Più spesso, la soluzione cardioplegica è avviata per via retrograda ed è posizionato un *vent* ventricolare sinistro nell'arteria polmonare di destra per mantenere il campo operatorio esangue. Dopo il *cross-clamping* dell'aorta, un'aortotomia trasversale è fatta di circa 1 cm sopra il decollo dell'arteria coronaria di destra, leggermente al di sopra del livello della giunzione sino-tubulare (**Figura 3-11**). L'incisione è estesa a tre quarti della circonduzione dell'aorta, lasciando una parte posteriore intatta permettendo la visualizzazione eccellente della valvola aortica nativa e dell'anello. I lembi della valvola aortica sono rimossi a livello dell'anulus e l'anello è completamente liberato dal calcio. Ampia de-calcificazione ridurrà al minimo il rischio di "perdita" para-valvolare (*paravalvular leak*), in particolare nelle generazioni delle protesi più recenti con anelli da sutura più sottili, e consente un migliore posizionamento della valvola stessa. È usata sutura intrecciata di 2-0 con *pledgets*. S'inizia dalla commessura non-coronarica e l'anello è suturato con i punti da materasso (**Figura 3-12**) che si dirigono dalla superficie aortica alla superficie ventricolare (*everting*). In alternativa, si fanno i punti staccati semplici multipli. Dopo il suo posizionamento, i fili di sutura sono divisi in due parti uguali e posizionati due ulteriori punti di sutura singoli sull'anello a livello del *pivot guards*, orientando *pivot guards* verso l'ostia della coronaria sinistra e coronaria destra (**Figura 3-13**). In seguito, ogni metà dei punti di sutura sono passati attraverso l'anello e la protesi è fissata (**Figure 3-14 e 3-15**).



Figura 3-11. L'aortotomia trasversale è stata fatta al di sopra del livello della giunzione sino-tubulare. La valvola malata può essere facilmente visualizzata e asportata in toto.



Figura 3-12. L'anello è circondato con i punti intrecciati di 2-0 con *pledgets* suturati con la tecnica da materasso. L'anello può essere facilmente visualizzato e decalcificato.

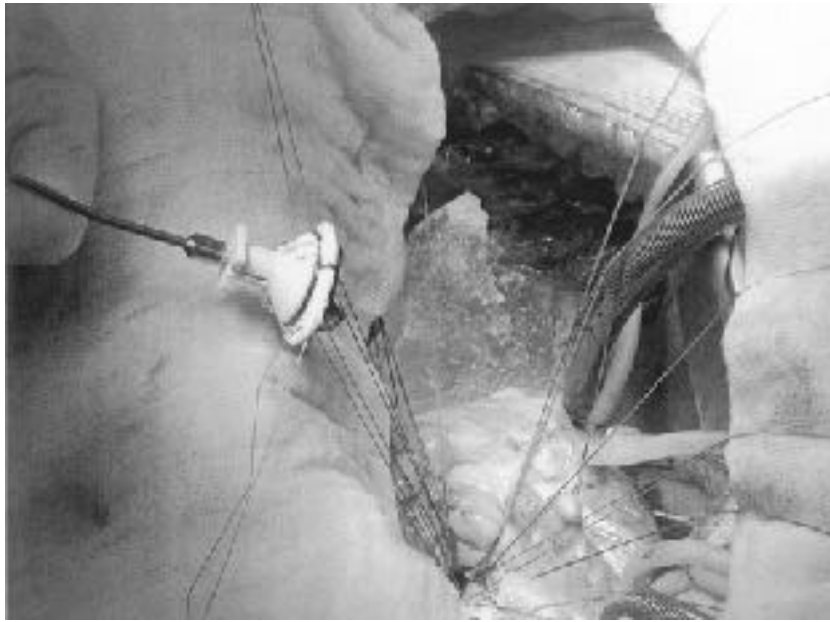


Figura 3-13. Le suture *pivot guards* orientate verso la coronaria sinistra e la coronaria destra.



Figura 3-14. La prima metà dei fili di sutura attraversano l'anello da sutura valvolare. La valvola è spostata sul lato opposto del paziente e deve essere collocata la seconda metà dei fili.

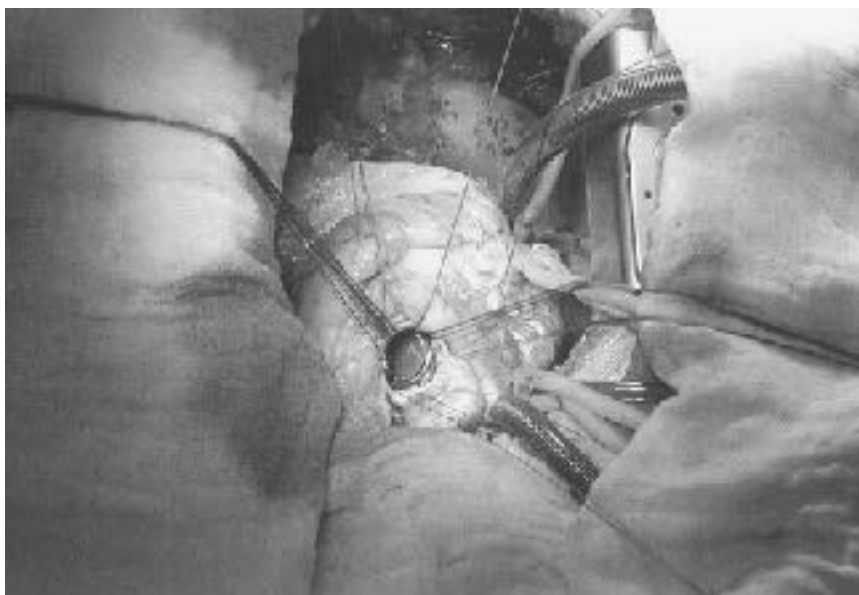


Figura 3-15. Tutti i punti di sutura attraversano l'anello e la valvola è abbassata all'anulus aortico e collocata adeguatamente, con dolce leveraggio della valvola ponendo sull'anello da sutura valvolare e tirando i fili di sutura.

Prima si legano i punti *pivot guards*, dopo di che si legano i punti di sutura dalla cuspidi coronarica sinistra alla parte media della cuspidi coronarica destra. Infine sono legati i punti corrispondenti alla cuspidi non-coronarica, assicurando che la valvola è stata collocata nella posizione appropriata. Se vi è una radice aortica di piccole dimensioni, per prevenire un *leak* para-valvolare, si fa sì che la parte della protesi non in sede appropriata corrisponde alla cuspidi non-coronarica. Si possono fare i punti esternamente all'aorta attraverso l'anello valvolare per assicurare la protesi e prevenire il rigurgito. A causa del basso profilo delle cuspidi protesiche l'apertura e la chiusura possono verificarsi senza impedimenti. Il movimento dovrebbe essere sempre controllato e il chirurgo deve essere sicuro che le arterie coronarie non siano ostruite. L'aortotomia è chiusa con la doppia sutura in polipropilene costituito da una sutura da materasso sottostante e un'ulteriore più superficiale *over-and-over*. Il paziente si mette poi nella posizione di Trendelenburg, il cuore si riempia di sangue e di soluzione cardioplegica, si avvia il *vent* e si rimuove il *cross-clamp*. Dopo la rianimazione e de-aerazione del cuore la procedura è completata e il paziente viene trasferito in reparto di terapia intensiva. Il primo giorno post-operatorio i tubi di drenaggio del torace vengono rimossi se la produzione è inferiore a 125 ml nelle 8 ore precedenti. Dopo la rimozione dei tubi inizia la terapia con Eparina per via sottocutanea (5000 U ogni 8 ore) o Eparina a basso peso molecolare (1 mg per kg del peso, due volte al giorno) e inizia la terapia con Warfarin. L'impianto della protesi valvolare aortica di solito può essere compiuta in meno di 40 minuti di *cross-clamping* aortico e con

tempi di *by-pass* cardio-polmonare di circa 1 ora, consentendo limitate modifiche sia coagulopatiche sia omeopatiche.

Quando è indicato sia l'intervento di sostituzione della valvola aortica sia la rivascolarizzazione miocardica, l'ordine dei tempi del intervento chirurgico cambiano. Si asporta la valvola malata, si preparano i *graft*: la vena distale o l'arteria libera, la valvola viene sostituita e si chiude l'aortotomia. Vengono poi completate le anastomosi prossimali, con una non legata per de-aerazione. Vengono poi completate l'anastomosi distali degli innesti peduncolati (*internal maxillary artery-IMA*). De-aerazione si realizza attraverso l'anastomosi prossimale slegata.

3.1.4. Anticoagulazione

La durata e la funzione di protesi valvolari meccaniche, in particolare quelli della generazione moderna, sono indiscusse.^{23,30,33-36} È il processo di anticoagulazione che è la chiave del successo a lungo termine. *International Normalized Ratio* (INR) è lo standard a cui devono mirare i livelli di anticoagulazione.^{24,37} La terapia con un'anticoagulante inizia poco dopo la rimozione dei tubi di drenaggio del torace, come c'è sempre il pericolo che si va oltre i livelli desiderati dell'INR.³⁸ I dati attuali indicano che un approccio flessibile (*one-size-fits-all* approccio) applicato sul regime anticoagulante non è sufficiente per ottenere i risultati eccellenti a lungo termine.²⁵ *Horstkotte* ha rilevato che le complicanze si verificano in caso di variazione dell'INR, e meno spesso durante i livelli *steady-state*, siano questi alti o bassi.³⁹ Quando i livelli dell'INR aumentano, man mano si aumenta la frequenza degli episodi emorragici, e quando i livelli dell'INR diminuiscono, sono in aumento gli episodi trombo-embolici che diventano sempre più comuni. Questi eventi sono le estremità opposte sulla scala del continuum delle complicazioni legate ad anticoagulazione. Ma la presenza di una protesi valvolare meccanica non è il fattore di rischio solitario per una TE.^{25,40} I fattori di rischio per la TE sono:

- Fibrillazione atriale
- Aumento delle dimensioni del ventricolo sinistro
- Anormalità segmentaria perietale durante il movimento
- Ipercoagulabilità
- Èta maggiore

In quel caso sono giustificati i valori dell'INR maggiori dei previsti. Nello stesso modo i fattori di rischio "non-tradizionali" per il trombo-embolismo predispongono inoltre questi pazienti ad eventi embolici.^{25,40}

Fattori di rischio "non-tradizionali" per il trombo-embolismo sono:

- Cancro
- Infezione sistemica
- Diabete
- Trombo-embolia precedente
- IgA a *Chlamydia pneumoniae* (CP)
- Eosinofilia
- Ipertensione

Butchart ha rilevato che più fattori di rischio ci sono, maggiore è l'incidenza di eventi e maggiore è la necessità per un *target* più elevato per quanto riguarda i valori dell'INR.²⁵ Pertanto, è l'imperativo in epoca moderna che i fattori di rischio dei pazienti si prendono in considerazione e che i valori dell'INR si individualizzano per un determinato paziente. Le raccomandazioni per i livelli di INR target nella nostra pratica sono:

1. Frazione di eiezione e le dimensioni della cavità normali: INR 1.8–2.0, ASA
2. Senza fattori di rischio: INR 2.0–2.5, ASA
3. Fattori di rischio multipli o fibrillazione atriale: INR 2.5–3.5
4. ? Solo la terapia con antiaggregante piastrinico

Questi livelli sono più liberali di quelli presentati nelle Linee guida dell'*American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* e *The American College of Chest Physicians (ACCP)*, ma più conservativi rispetto a quelli raccomandati dal *The European self-anticoagulation trials*.⁴¹⁻⁴³ Gli ultimi rapporti sono particolarmente rilevanti, perché dimostrano che un INR inferiore è coerente con una minore incidenza di TE se i pazienti sono mantenuti nel *range* terapeutico desiderato.^{41,44} I pazienti sottoposti al controllo a domicilio sono stati mantenuti nel *range* terapeutico per un periodo sostanzialmente più lungo rispetto a quei pazienti seguiti nell'ospedale.^{41,44} Cominciare con l'autogestione subito dopo la sostituzione della valvola meccanica riduce ulteriormente gli eventi correlati con il posizionamento della valvola.³⁸ Negli Stati Uniti l'autogestione a casa non è un modo comune o popolare. Tuttavia, un controllo a domicilio potrebbe ridurre l'incidenza degli eventi tromboembolici e del sanguinamento. Recentemente è stato approvato il rimborso

per i test settimanali per i pazienti con una protesi valvolare meccanica o fibrillazione atriale.

Un recente rapporto sui pazienti seguiti per più di 25 anni dice che circa il 40% degli episodi di sanguinamento si è verificato nel primo anno dopo la chirurgia. È quindi importante, durante questo primo arco di tempo che il valore d'INR venga misurato più frequentemente, tenendo conto che i livelli dell'anticoagulazione nell'immediato post-operatorio hanno più probabilità a fluttuare.³⁰ INR può occasionalmente andare a livelli sopraterapeutici e dar luogo a sanguinamento importante. Questo è un fattore di rischio indipendente della mortalità a 60 giorni.⁴⁵ Inoltre, il più importante predittore indipendente di sopravvivenza ridotta è la variabilità anticoagulante.²⁴ Noi e gli altri pertanto raccomandiamo nel primo periodo post-operatorio che uno proceda lentamente per portare l'INR verso i livelli giusti mentre il paziente è sotto la protezione per via sottocutanea di Enoxaparina (100 UI/kg due volte al giorno) o Eparina (5000 U ogni 8 ore) fino a quando l'INR sia nel *range* terapeutico.^{12,30,46,47}

L'aggiunta di Aspirina a un regime con Warfarina, a prescindere del valore d'INR, può risultare in una minore incidenza di TE con una bassa probabilità di eventi di sanguinamento, e quindi è raccomandata.^{48,49}

Un programma educativo per insegnare i pazienti a gestire la loro anticoagulazione è una parte importante dell'intervento complessivo. I pazienti devono essere istruiti sull'influenza dell'alcool e della dieta sui livelli di anticoagulazione, sulla necessità per il dosaggio regolare e sulla potenziale interferenza del viaggio e delle malattie gastrointestinali alle fluttuazioni dei livelli di anticoagulazione. Warfarina è ben noto come un farmaco ad alto rischio, come l'Insulina, ma entrambi i farmaci possono essere gestiti con *compliance* ed educazione in tal modo che influiscano poco sullo stile e sulla qualità di vita.^{7,50} L'età dei pazienti non sembra ad essere un fattore di rischio per l'anticoagulazione⁵⁰⁻⁵³ fintantoché non ci sono le controindicazioni specifiche per l'anticoagulazione. La presenza di una valvola meccanica non è un fattore di rischio per una disfunzione neuro-cognitiva a lungo termine.⁵⁴ L'importanza di test regolari non può essere sopravvalutata.

Agenti di antitrombina più recenti possono aiutare ad evitare i problemi severi discussi in precedenza. Questi agenti stanno mostrando la promessa nel trattamento di fibrillazione atriale, con una minore incidenza di embolia e complicanze emorragiche. I farmaci sono costosi, richiedono più amministrazioni al giorno e possono causare una disfunzione epatica, eppure non richiedono l'esame del sangue o la visita di un medico per mantenere

l'effetto terapeutico.⁵⁵ La loro applicazione nel caso di presenza di una protesi valvolare meccanica è ancora sconosciuto.

3.1.5. Complicanze

I risultati della sostituzione della valvola aortica con protesi meccanica variano tra i rapporti secondo alla popolazione dei pazienti. I pazienti con fattori di rischio più elevato per TE e quelli con fattori di rischio per sanguinamento avranno una maggiore incidenza di eventi correlati con il posizionamento della valvola, rendendo meta-analisi meno significativa.⁵⁶ I pazienti più anziani sono a rischio maggiore per sviluppare gli eventi negativi, in particolare gli episodi tromboembolici, a causa del maggiore numero di fattori di rischio che si accumulano con l'invecchiamento.²⁵ L'incidenza degli eventi negativi è determinata anche dall'intensità con la quale gli investigatori seguono i loro pazienti. Una maggiore incidenza del sanguinamento può essere distribuita nei vari modi durante il *follow-up*.⁵⁷ La *compliance* è la chiave per il buon esito a lungo termine. Fattori di rischio tradizionali e non tradizionali per embolia e fattori di rischio per la terapia anticoagulante e le complicanze valvola-correlate devono essere presi in considerazione.^{25,40} Per quanto riguarda l'incidenza delle complicanze i diversi studi hanno mostrato le differenze non significative tra le protesi meccaniche varie, ma il *follow-up* era di breve durata.^{19,21,23,58} Ci sono, tuttavia, alcune norme all'interno dei quali ci si dovrebbe aspettare un funzionamento della protesi meccanica adeguato e entro il quale devono essere fatte le decisioni mediche per quanto riguarda l'anticoagulazione. La maggior parte della complicanze valvola-correlate è legata alla TE e emorragia anticoagulazione-connessa.³⁶ Le sezioni che seguono trattano le complicanze specifiche valvola-correlate con un'incidenza attuale accettabile.

La presenza a lungo termine delle complicanze valvola-correlati è mostrata nella ***Figura 3-16***. Nei primi anni di *follow-up* l'emorragia correlata ad anticoagulazione è l'evento sfavorevole più comune nel caso di protesi valvolare meccanica. Così, nel corso dei primi 10 anni di *follow-up* vi è una maggiore incidenza degli eventi sfavorevoli nei pazienti con una protesi meccanica rispetto a quelli con una valvola biologica.²³ Tuttavia, nel successivo periodo da 10 a 20 anni, l'incidenza delle complicazioni nel caso d'impianto della valvola biologica cambia questo rapporto così che le medesime diventano sempre più frequenti rispetto a quelli con protesi valvolari meccaniche. In una serie di re-interventi aortici *Potter* ha osservato che la durata della valvola biologica era solo 7,6 anni.²⁸ Questa incidenza di fallimento aumenterà nel tempo.^{23,59} Tutto sommato, la presenza o meno delle

complicanze e molto di più correlata con le comorbidità pre-esistenti che con la presenza di una protesi meccanica per se.^{23,25,30,36}

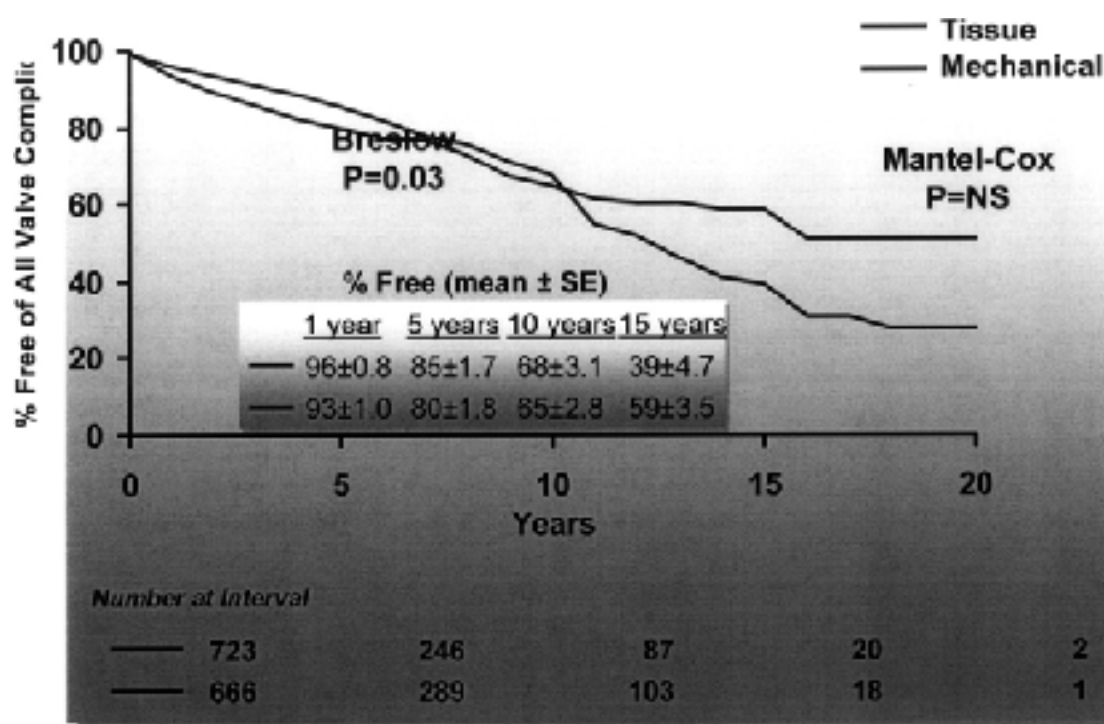


Figura 3-16. Presenza delle complicanze nel caso d'impianto della valvola meccanica o biologica durante il periodo da oltre i 20 anni. Si noti che nei primi 10 anni di follow-up le complicanze legate alle valvole meccaniche hanno superato quelli di valvole biologiche. Le linee s'incrociano a circa 10 anni, e nel periodo successivo, complicazioni per le valvole biologiche sono state più frequenti di quelli per le valvole meccaniche. (Reproduced with permission from Khan et al.²³)

Emorragia per uso degli anticoagulanti

Emorragia correlata ad anticoagulazione (*Anticoagulation-related hemorrhage* - ARH) è la complicanza più comune. Più intenso è il regime di anticoagulazione, maggiore è l'incidenza di emorragia. ARH si verifica più frequentemente nel caso di variazione dei valori d'INR di solito connessi alle variazioni di dosaggio della Warfarina o alle interazioni farmacologiche.³⁹ Il sistema più comunemente colpito da una emorragia è il tratto gastro-intestinale, il secondo è il sistema nervoso centrale.³⁰ Tra tutte le complicanze l'ARH è più spesso correlata con la morte. Il *range* accettabile per l'INR è 1,0-2,5% per paziente-anno nei rapporti a lungo termine.^{8,23,30,33-36} Questi rapporti a lungo termine fanno diluire l'impatto a breve termine, visto che i rischi per un'AVR sono più elevati all'inizio cioè subito dopo la sostituzione della valvola.^{30,36,57} Con l'individualizzazione e il monitoraggio a domicilio degli regimi dell'anticoagulazione, diminuisce l'incidenza sia del TE sia dell'ARH.⁴¹ L'esclusione della terapia anticoagulante a 10 e a 20 anni sono dal 75 al 80% e dal 65 al

70%, rispettivamente. È importante il risultato di uno studio a lungo termine che quasi il 40% di tutte le ARH che si sono verificate nei 25 anni di *follow-up* si sono verificate durante i primi 6 mesi di terapia anticoagulante (**Figura 3-17.**), da concludere che un regime terapeutico con un lento aumento dell'anticoagulante fino a livelli terapeutici, accoppiato a un attento *follow-up* durante questo primo periodo, è più che giustificato.^{30,45,46} Risultati del *European self-anticoagulation study* indicano che un INR inferiore a quello previsto è opportuno se il monitoraggio è iniziato a domicilio.⁴¹ La mortalità si verifica più spesso in relazione a sanguinamento che a TE.

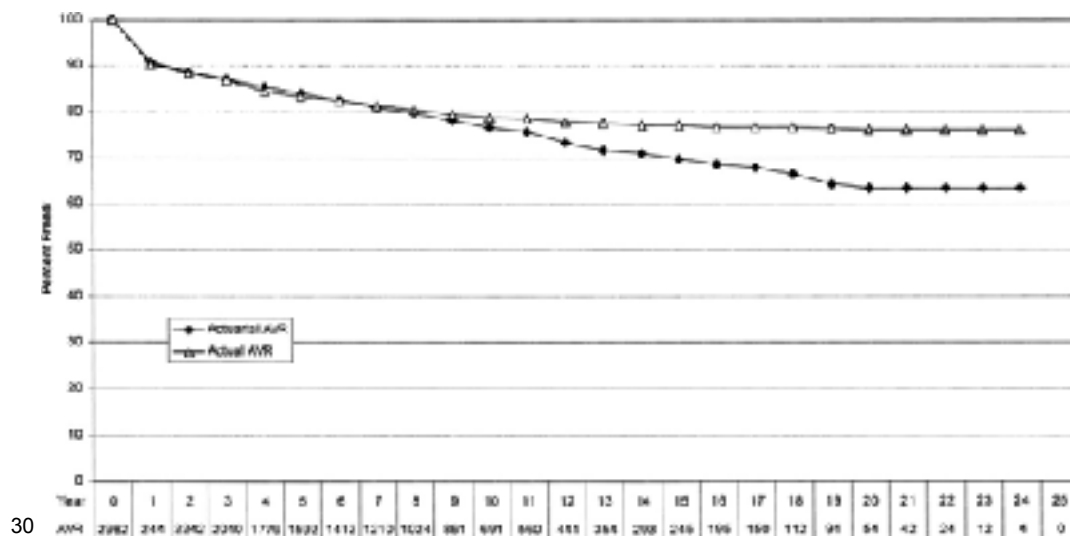


Figura 3-17. La curva di Kaplan-Meier in relazione all'assenza di emorragia anticoagulante-correlata nei pazienti sottoposti all'intervento di sostituzione valvolare aortica. (Reproduced with permission from Emery et al.³⁰).

Tromboembolismo

Gli episodi tromboembolici sono la seconda complicazione più comune nel caso d'impianto della valvola meccanica e sono la ragione per cui è giustificata la terapia anticoagulante cronica. *Khan e associates* hanno riportato in una lunga serie di pazienti che esiste la stessa incidenza della tromboembolia nella presenza di valvola biologica o meccanica (**Figura 3-18**), ma i pazienti con la valvola meccanica sono in Warfarin.²³ Accettabili sono i tassi d'incidenza per tromboembolia tra 0,8 e 2,3% per paziente-anno.^{8,23,30,33-36,60} Circa la metà di questi eventi sono eventi neurologici, il 40% sono eventi

transitori e il 10% periferici.³⁰ L'assenza della tromboembolia a 10 e 20 anni è di circa 80-85% e 65 al 70%, rispettivamente.

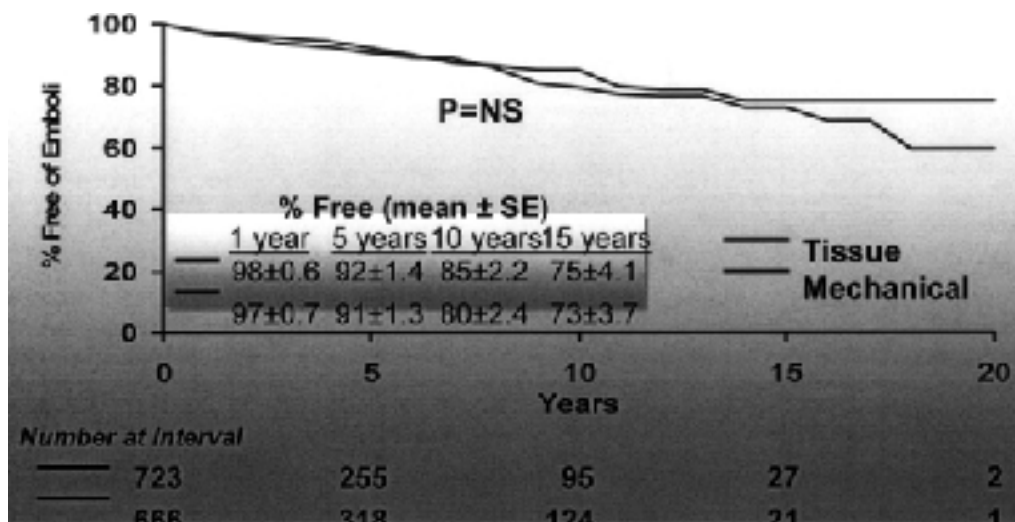


Figura 3-18. L'assenza della tromboembolia in pazienti seguiti per un periodo di 20 anni. Si noti che non vi è alcuna differenza nell'incidenza di tromboembolia tra le valvole meccaniche e biologiche. (Reproduced with permission from Khan et al.²³)

La tromboembolia è un fattore di rischio continuo che è presente per tutta la durata *in situ* della protesi valvolare meccanica. Con l'aumento dell'età aumenta anche il rischio per la TE, per cui bisogna stare attenti per mantenere il *range* terapeutico nella somministrazione degli anticoagulanti. Se si aumenta il rischio individuale bisognerebbe aggiustare i valori desiderati dell'INR.

Trombosi della valvola

Una trombosi della protesi valvolare in posizione aortica è un evento raro che si verifica dopo un certo tempo dalla sostituzione e succede più spesso a causa di una terapia anticoagulante inadeguata o in assenza di *compliance*.^{61,62} Nel caso delle valvole bicuspidi la formazione dei trombi che interferiscono con la funzione della protesi si verifica sulle *pivot guards* e sulle fessure della valvola. Solo un tipo di valvola bicuspidi non ha le convessità in cui i lembi si attaccano.⁶³ Nel caso di valvola a disco il trombo insorge più spesso a livello dell'orifizio con il flusso minore. L'incidenza di trombosi è di circa <3% per paziente-anno e l'assenza della trombosi della valvola a 20 anni è > 97%.^{8,23,30,33-36}

Endocardite

L'endocardite della protesi valvolare è ancora un evento raro nell'era moderna della profilassi antibiotica efficace. Circa il 60% degli eventi si verifica precocemente e sono associati a Stafilococchi. La mortalità di questa complicanza è elevata. Il resto appare in ritardo (>60 giorni). L'endocardite della valvola protesica è anche una variabile continua e i pazienti devono essere avvertiti di prendere gli antibiotici profilattici per qualunque procedura invasiva. L'assenza dell'endocardite nel caso di sostituzione valvolare con una protesi meccanica è dal 97 al 98% da 20 a 25 anni.^{30,36}

“Leak” para-valvolare

Leak peri-protesico è una complicazione dell'intervento ed è correlata alla tecnica operatoria e all'endocardite. Con la decalcificazione anulare e le suture più strette questi eventi possono essere minimizzati. *The Silzone experience* ha mostrato un'incidenza aumentata di *leak* para-valvolare nel caso d'impianto delle protesi impregnate (sulla parte anulare) con l'argento che non impediva soltanto la crescita dei batteri, ma anche la guarigione del anello, raddoppiando il tasso d'incidenza di questa complicanza.⁶⁴ Il *Silzone* è successivamente stato rimosso dal mercato. Ci può essere una predisposizione anatomica a *leak* peri-protesico nella zona dell'anulus che si estende sulla commessura della cuspidi destra e non-coronarica, un terzo della distanza lungo la cuspidi coronarica destra, e due terzi della distanza di cuspidi non-coronarica, a causa della debolezza intrinseca di questa zona d'anello.⁶⁵ Il *range* accettabile per questa complicanza è pari a circa <1% per paziente-anno, con la presenza prevalente nell'immediato post-operatorio.

Deterioramento strutturale

Il deterioramento strutturale cioè il fallimento di funzione della protesi meccanica bicuspide impiantata in sede aortica, a causa di “consumo” con il passare del tempo, non è stato osservato negli studi a lungo termine che comprendevano un totale di più di 50.000 pazienti-anno di *follow-up*. Ciò indica l'elevata integrità strutturale di questi dispositivi aortici moderni.^{23,30,36} In un singolo studio per un totale di 21.742 anni-paziente con il *follow-up* completato il 94%, non c'era un fallimento strutturale.⁴⁶

3.1.6. Risultati

La durata a lungo termine delle protesi valvolari meccaniche moderne è eccellente e un tasso d'incidenza della ri-sostituzione di meno del 2% durante i 25 anni (**Figura 3-19**) e il

re-intervento dopo l'AVR è ancora più raro.²⁷ La formazione della massa sotto-valvolare è rara con le valvole bicuspidali.^{30,36} Le ragioni più comuni per il re-impianto della protesi valvolare sono l'endocardite pre- e post-operatoria, *leak* para-valvolare e la trombosi della valvola.

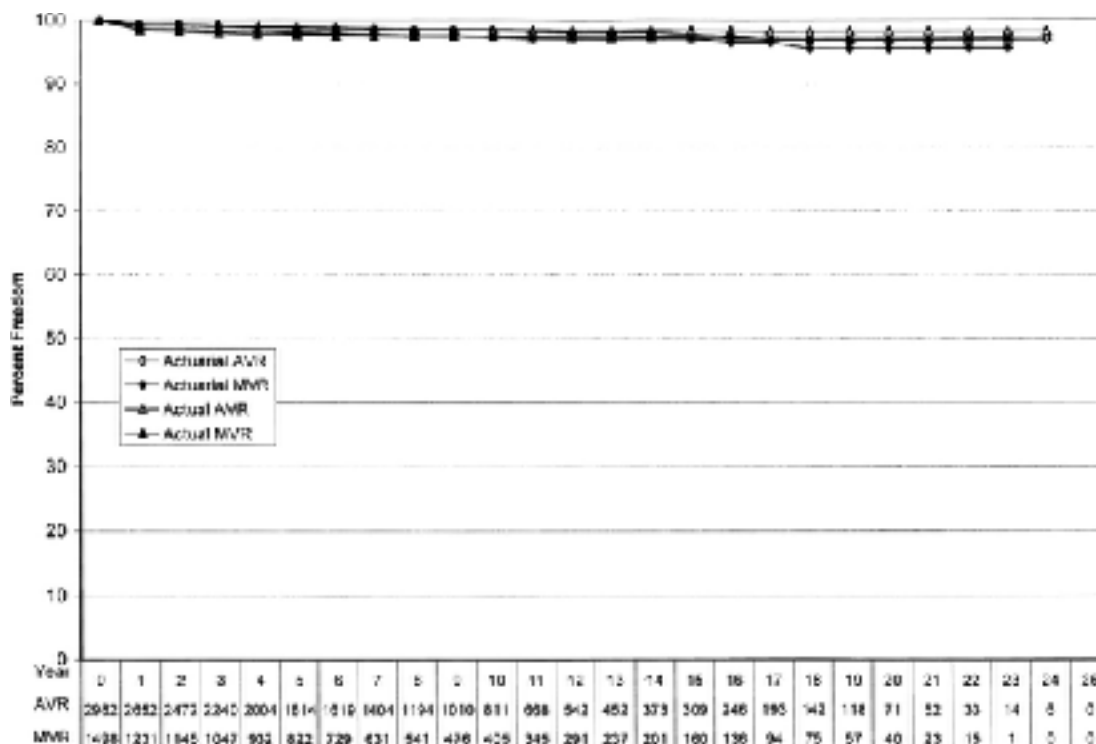


Figura 3-19. L'assenza del re-intervento in pazienti sottoposti a sostituzione della valvola aortica con protesi meccanica durante il periodo di 25 anni. Si noti che il tasso d'incidenza di re-intervento nei pazienti con sostituzione della valvola aortica è inferiore al 2% in più di 21.000 pazienti-anno di follow-up. (Reproduced with permission from Emery et al.³⁰)

Un *follow-up* a lungo termine è un fattore chiave, qualunque valvola ci sia in osservazione. Il periodo di dieci anni non è abbastanza lungo da accertare la durabilità vera di una protesi. *Grunkemeier* ha valutato diversi tipi di protesi biologiche ed ha trovato che la loro durata durante il periodo di 10 anni era eccellente, ma tra i 12 e i 18 anni la durata comincia a cadere e la sostituzione protesica era necessaria.⁵⁹ Questi dati sono stati "avviati" da *Khan and colleagues*.²³ Il fallimento strutturale di tutte le protesi biologiche, tra cui le valvole dotate di supporto (*stented*), senza supporto (*stentless*), *homograft* e *autograft*, si è dimostrato a lungo termine come molto più probabile rispetto ai modelli moderni delle valvole meccaniche.

Anche con qualche tipo di protesi meccanica la durata dopo i 10 anni non era perfetta. Quando si pone l'indicazione per la sostituzione della valvola con una protesi meccanica,

uno deve essere convinto che avrà a disposizione i dati clinici sulla valvola nei prossimi 15 anni.

In conclusione, con una corretta selezione dei pazienti per l'impianto della valvola meccanica, si possono aspettare i risultati a lungo termine favorevoli sia sulla sopravvivenza a lungo termine sia sulla bassa incidenza di complicazioni valvola-correlati. Attuali indicazioni per la sostituzione della valvola aortica con protesi meccaniche sono mostrati in seguito:

- Alta probabilità per la terapia con anticoagulanti
- La necessità per l'anticoagulazione cronica (tutte le età)
- Preferenza del paziente
- Il rischio chirurgico per il re-intervento
- Età <60 anni
- Età 60-70 anni con la discussione del paziente
- Re-interventi
- Buona infrastruttura medica

3.2. Protesi biologiche

3.2.1. Dotate di supporto (*Stented*)

Storia

In parallelo con lo sviluppo delle protesi valvolari biologiche utilizzando la fascia lata, vennero sviluppate forme alternative di valvole biologiche utilizzando tessuti di origine animale. Il problema essenziale di questo tipo di protesi era che una volta impiantate, venivano immediatamente attaccate e distrutte a causa della risposta immunitaria dell'ospite. Si doveva quindi trovare un metodo di trattamento chimico che riducesse l'antigenicità della protesi ma al tempo stesso non alterasse le caratteristiche strutturali della protesi.¹⁷⁵

Nel 1964 Duran e Gunning, in Inghilterra, sostituirono la valvola aortica di un paziente utilizzando una protesi biologica porcina. La protesi era trattata con formaldeide, un fissativo utilizzato per preparare i vetrini istologici.

I risultati a breve termine furono incoraggianti in quanto la protesi non venne intaccata dal sistema immunitario. Purtroppo però in pochi anni, le protesi trattate con la formaldeide, andarono incontro a degenerazione tissutale e calcificazioni.^{176,177}

Studiando poi l'anatomia dalle valvole cardiache umane e di altre specie di animali, Carpentier scoprì che le valvole di maiale erano molto simili a quelle dell'uomo." Nel 1965, Carpentier descrisse il suo primo intervento di sostituzione valvolare con una protesi biologica porcina, cui ne seguirono poi altri 12.¹⁷⁸ Purtroppo dopo 5 anni tutte le protesi biologiche dovettero essere sostituite. Carpentier scrisse ancora: "L'uso della formalina proposto da O'Brien non porta a un miglioramento dei risultati". Nel 1966 cominciò a impiantare valvole porcine su uno *stent* per poterle utilizzare anche in posizione mitralica. Divenne ben presto ovvio che il futuro delle valvole biologiche dipendesse dallo sviluppo di metodi di preservazione capaci di prevenire la reazione infiammatoria e la degenerazione del tessuto valvolare.

Carpentier rivitalizzò l'interesse per le protesi biologiche eterologhe poichè analizzando i numerosi agenti fissativi scoprì che la glutaraldeide era in grado di eliminare quasi del tutto la reazione infiammatoria. Da allora la glutaraldeide è l'agente fissativo utilizzato per il trattamento di tutte o quasi le protesi valvolari biologiche.

La protesi valvolare biologica può essere costruita dalla valvola aortica suina o dal pericardio bovino. Negli ultimi 40 anni, i progressi nella metodologia di fissazione dei

tessuti e nei trattamenti chimici per prevenire la calcificazione hanno dato il miglioramento della longevità delle bioprotesi. Tutte le valvole *heterograft* sono conservate in glutaraldeide che impregna le fibre di collagene e riduce l'antigenicità del tessuto. Glutaraldeide riduce anche la degradazione enzimatica *in vivo* e causa la perdita di vitalità cellulare, impedendo il normale *turn-over* e il rimodellamento della matrice extracellulare dei tessuti.^{80,81} Calcificazione si verifica quando le cellule fissate in glutaraldeide non sono in grado di mantenere il basso livello del calcio intracellulare.⁸¹ Nella membrana ricca di fosfolipidii si formano i cristalli di fosfato di calcio e la matrice di collagene anche sottopone al processo di calcificazione.⁸²

La fissazione delle valvole suine in glutaraldeide può essere eseguita ad alta pressione (60 a 80 mm Hg), a bassa pressione (0,1 a 2 mm Hg), o zero-pressione (0 mm Hg). Protesi in pericardio sono fissate nelle condizioni di pressione bassa o pari a zero. La protesi suina fissata a pressione zero mantiene l'architettura di collagene della cuspidi rilassata della valvola aortica.⁸³ Pressioni di fissazione superiori causano l'appiattimento e la compressione delle cuspidi con perdita di creste trasversali cuspidali e il collagene raggrinzisce, che può portare a una calcificazione precoce.^{84,85}

Trattamenti chimici multipli sono stati proposti per diminuire il processo di calcificazione che conduce invariabilmente al fallimento del materiale e alla disfunzione valvolare. Questi includono *sodium dodecyl sulfate*, *polysorbate-80*, *Triton X-100*, *N-lauryl sarcosine*, *amino-oleic acid*, *aminopropane-hydroxydiphosphonate*, *toluidine blue*, *controlled-release diphosphonates*, *ferric chloride*, *aluminum chloride* e *phosphocitrate*.⁸⁶⁻¹⁰⁰

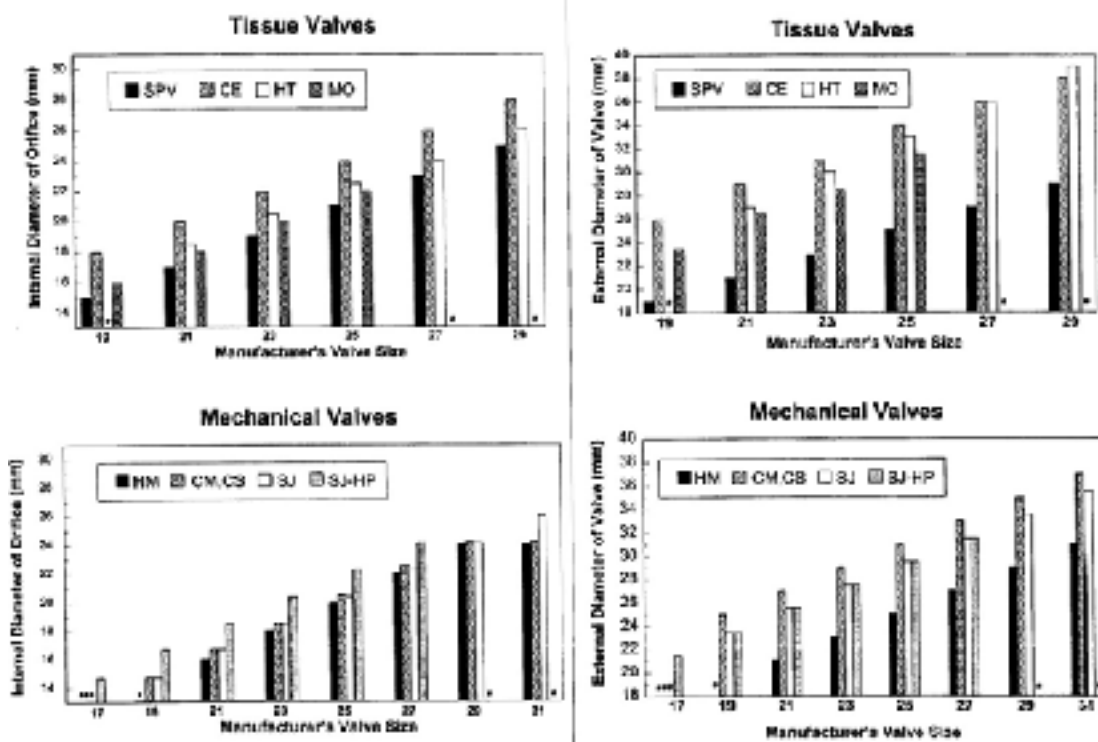


Figura 3-20.

Confronto del diametro interno ed esterno delle protesi valvolari aortiche classificate da produttori vari. Non esistono i due produttori che per lo stesso valore del diametro interno hanno la stessa dimensione valvolare sull'etichetta. (CE = Carpentier-Edwards Pericardial valve; CM = Carbomedics Standard valve; CS = Carbomedics Supra-annular valve; HM = Medtronic Hall valve; HT = Hancock II Bioprosthesis; MO = Hancock Modified Orifice Bioprosthesis; SJ = St. Jude Standard valve; SJ-HP = St. Jude Hemodynamic Plus valve; SPV= stentless porcine valve.) (Reproduced with permission from Christakis GT, et al: Inaccurate and misleading valve sizing: a proposed standard for valve size nomenclature. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:1198.)

Quando si confrontano le bioprotesi varie, è importante essere consapevole della mancanza di standardizzazione nelle metodologie per la classificazione delle dimensioni valvolari dei vari produttori. In generale, la dimensione si riferisce sia al diametro interno sia esterno, non si riferisce al diametro esterno del anello da sutura o ci dice qual è il massimo diametro nell'apertura dei lembi della valvola. Pertanto, lo stesso anulus aortico può "adattarsi" bene alle dimensioni varie delle protesi rispetto allo standard che i produttori usano nel loro caso. **Figura 3-20.** confronta il diametro interno ed esterno per una serie di protesi.

Prima, seconda e terza generazione

La prima generazione delle bioprotesi erano conservate con fissazione ad alta pressione ed erano collocate in posizione anulare. Comprendono *the Medtronic Hancock Standard and Modified Orifice (Medtronic, Minneapolis, MN)*, and *Carpentier-Edwards Standard porcine prostheses (Edwards Life Sciences, Irvine, CA)*.

La seconda generazione delle bioprotesi erano conservate con fissazione a pressione bassa o pari a zero. Alcuni tipi di valvole della seconda generazione possono essere impiantate nella zona sopra-anulare che permette l'utilizzo di una protesi più grande. Le valvole suine della seconda generazione comprendono *the Medtronic Hancock II valve (Medtronic, Minneapolis, MN)*, *the Medtronic Intact porcine valve (Medtronic, Minneapolis, MN)*, and *the Carpentier-Edwards Supraannular valve (SAV) (Edwards Life Sciences, Irvine, CA)*. Le valvole della seconda generazione in pericardio bovino comprendono *the Carpentier-Edwards Perimount (Edwards Life Sciences, Irvine, CA)*, and *the Pericarbon (Sorin Biomedica, Saluggia, Italy) prostheses*.

La terza generazione ovvero la nuova generazione delle bioprotesi conservate con fissazione a pressione bassa o pari a zero insieme al processo di anti-mineralizzazione sono designate per ridurre "l'affaticamento" delle protesi con il perdurare nel tempo e per ridurre il processo di calcificazione. Gli *stents* sono diventati sempre più sottili, hanno un profilo più basso e sono più flessibili con lo *scalloped design* con possibilità per sovrapposizionamento anulare. La valvola *the Medtronic Mosaic porcine valve (Medtronic, Minneapolis, MN)* è fissata nei condizioni "fisiologiche", con pressioni uguali (40 mm Hg) applicate da tutt'e due le facce dei lembi, cioè dal lato sia ventricolare sia aortico, con la somma delle forze pari a zero a livello delle cuspidi (**Figure 3-21.** e **3-22.**). Costringendo a fare la pressione della radice aortica, senza la pressione diretta sui lembi della valvola, stabilizza il *root* aortico a mantenere la sua forma anatomica. Alfa-amino acido oleico, che con legame covalente e permanentemente congiunto ai gruppi liberi dell'aldeide, viene utilizzato come la profilassi per la calcificazione.



Figure 3-21. Il processo di fissazione “fisiologica”. L’applicazione simultanea delle pressioni dalla parte dell’afflusso e del deflusso su una bioprotesi suina, risultando in pressione pari a zero a livello dei lembi valvolari, tutto all’interno di una radice pressurizzata. (Figure courtesy of Medtronic Inc., Minneapolis, MN.)

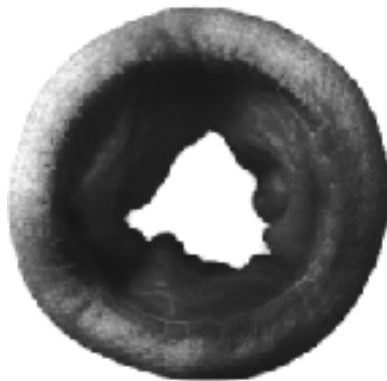


Figure 3-22. The Medtronic Mosaic porcine aortic prosthesis. (Figure courtesy Medtronic Inc., Minneapolis, MN.)

The St. Jude Medical Epic valve (St. Jude Medical Inc., Minneapolis, MN) è una valvola suina con un profilo basso alla base di ridurre al minimo la sporgenza nella parete aortica e facilitare la clearance coronarica (**Figure 3-23**). La valvola è composta di tre lembi suini ed è stata fissata a pressioni basse con glutaraldeide. Si usa la profilassi appropriata per la calcificazione. Il bordo del deflusso dello stent è coperto con pericardio per evitare il contatto delle cuspidi con il tessuto artificiale del anello da sutura.

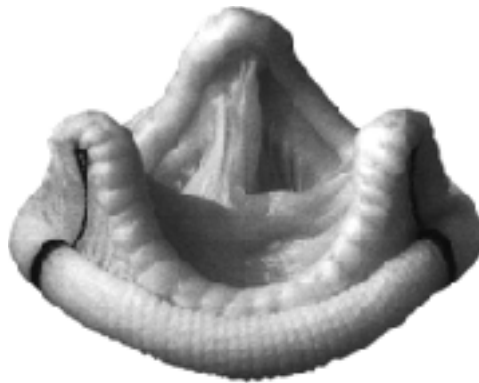


Figure 3-23. *The St. Jude Epic porcine aortic prosthesis. (Figure courtesy of St. Jude Medical Inc., Minneapolis, MN.)*

The Carpentier-Edwards Magna pericardial prosthesis (Edwards Life Sciences, Irvine, CA) è l'evoluzione della *the Perimount pericardial valve*, con un anello da sutura stretto e con il *scalloped design* per il posizionamento sovra-anulare (**Figure 3-24**). I lembi sono di pericardio bovino fissato a bassa pressione e trattati adeguatamente per eliminare fosfolipidi e instabile e residui molecola di glutaraldeide, che sono predisposti a calcificazioni.

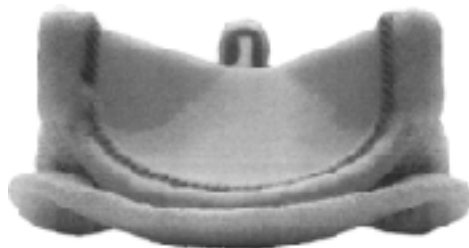


Figure 3-24. *The Carpentier-Edwards Magna pericardial prosthesis. (Figure courtesy of Edwards Life Sciences Inc., Irvine, CA.)*

The Mitroflow Pericardial aortic prosthesis (Carbomedics, Austin, TX) è una valvola pericardica unica in quanto il pericardio è collocato intorno allo *stent*, probabilmente permettendo un diametro di apertura maggiore (**Figure 3-25**). Anche se il modello attuale non è sottoposto al trattamento profilattico dell'anticalcificazione, questo tenderà a svilupparsi in futuro.

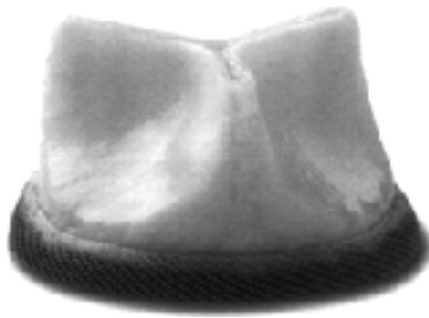


Figure 3-25. *The Mitroflow Pericardial aortic prosthesis (Figure courtesy of Carbomedics Inc., Austin, TX.)*

Risultati

Ci sono diversi studi di grandi dimensioni che descrivono il *follow-up* a lungo termine della prima e della seconda generazione delle valvole biologiche dotate di supporto. Queste serie non sono confrontabili tra di loro, poiché trattano le diverse popolazioni dei pazienti o di epoche diverse. Il deterioramento strutturale della valvola è la complicanza non fatale valvola-correlato più comune nel caso di bioprotesi valvolare aortica. **Tabella 3-1.** riassume i risultati a lungo termine delle comunemente usate bioprotesi dotate di supporto della prima e della seconda generazione. Il *follow-up* a lungo termine dell'attualmente disponibili bioprotesi *stented* della seconda generazione, compresa *Medtronic Hancock II* suina e valvola pericardica *Carpentier-Edwards*, mostra che queste protesi hanno un'assenza del deterioramento strutturale della valvola <90% a 12 anni di *follow-up*.¹⁶⁰⁻¹⁶² Comunque, oltre i 15 anni di *follow-up*, questo si diminuisce rapidamente.¹⁶³ Non vi è alcuna prova di suggerire che comparabili, ben consolidate protesi della seconda generazione sia la pericardica che la suina differiscono della longevità, e le decisioni di scegliere una protesi specifica dovrebbe essere effettuata sulla base di *comfort* chirurgo e la familiarità con la protesi e il suo dimensionamento e meccanismi di detenzione. Mentre la nuova terza generazione delle protesi sottoposte ai trattamenti dei tessuti avanzati possono eventualmente dimostrare di avere la longevità superiore, i dati su queste protesi sono attualmente limitati a 5, a 6 anni, che appaiono paragonabili ai quelli delle protesi della seconda generazione.¹⁶⁴

Vi è una predisposizione importante per il deterioramento strutturale precoce della bioprotesi valvolare nei pazienti più giovani, in particolare quelli di età inferiore ai 40 anni.^{165,166} **Tabella 3-2.** riassume l'effetto dell'età del paziente sulla protesi. Il deterioramento strutturale della valvola può essere meno frequente nei pazienti anziani a causa del diminuito stress emodinamico sulla valvola.

Patient's age (y)	Percentage (%) with valve failure after 10 years
<40	42
40–49	30
50–59	21
60–69	15
>70	10

Tabella 3-1. Il deterioramento della bioprotesi valvolare dopo i 10 anni (espresso in percenti) nei pazienti sottoposti alla sostituzione secondo la loro età nel momento del intervento. Source: Adapted from Vongpatanasin et al¹⁶⁶ based on data from Grunkemeier et al.¹⁶⁷

Study	Prosthesis	pts	age	Mean FU (months)	SVD (years)	Freedom from SVD	Actuarial freedom from reoperation
David et al	Hancock II Porcine	723	65 ± 12	68 ± 40	12	94 ± 2	89 ± 5
Dellgren et al	CE Pericardial	254	71 ± 9	60 ± 31	12	86 ± 9	83 ± 9
Poirier et al	CE Pericardial	598	65*	57.7	12	93 ± 2	91 ± 2
					14	80 ± 5	72 ± 6
Corbineau et al	Medtronic Intact	188	72 ± 8	86.4 ± 50.4	13	91 ± 3.3	
Jamieson et al	CE SA Porcine	1657	65.5 ± 11.9	70.8 ± 58.8	12	83.4 ± 2.1	
					14	57.4 ± 9.2	52.9 ± 2.8
Burdon et al	Hancock I and MO	857	59 ± 11	87.6	15	63 ± 3	57 ± 3

Tabella 3-2. Il deterioramento strutturale delle bioprotesi dotate di supporto nella posizione aortica: follow-up a lungo termine, durante il periodo di 12-15 anni.

CE = Carpentier-Edwards; MO = modified orifice; SA = supra-annular; SVD = structural valve deterioration

L'assenza del deterioramento strutturale può essere sottovalutata nella letteratura visto che nel trattamento dei dati si usa il metodo attuariale invece del metodo effettivo o di incidenza cumulativa.¹⁶⁷ L'analisi statistica attuariale sopravvaluta SVD nei pazienti più anziani in quanto essa presuppone che i pazienti che sono morti per altre cause continueranno ad essere a rischio di SVD.¹⁶⁸

3.2.2. Senza supporto (*Stentless*)

Storia

Il concetto di sostituzione della valvola aortica con un dispositivo senza supporto (*stentless*) non è nuovo. La prima sostituzione della valvola aortica in sede anatomica è stata fatta con un dispositivo *stentless*, ossia *homograft* aortico.¹ Tuttavia, a causa della scarsa disponibilità e la logistica della preservazione e distribuzione, valvole e tubi *homograft* (donatore umano) non erano una opzione pratica per la maggior parte dei pazienti che richiedevano la sostituzione della valvola aortica. Iniziali tentativi di ampliare le possibilità utilizzando xenotrapianto della valvola furono studiati sul *homograft freehand* modello sotto-coronarico.² I dispositivi per la sostituzione sia meccanici sia quelli biologici avevano un supporto strutturale in materiale artificiale (così erano più facili da impiantare), però impiantate nell'anulus aortico e di grandi dimensioni ostruivano lo spazio. Con questa storia in mente, *Tirone David* era il primo a dare la proposta e ha contribuito a sviluppare un moderno equivalente *heterograft* che è diventato il *Toronto SPV (stentless porcine valve)* (*St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN*).³ Fin dall'inizio, è stato apprezzato che l'eliminazione dello *stent*, struttura di supporto e l'anello di sutura sarebbe eliminato alcuni problemi e creare quelli nuovi. Però esisteva la necessità per le tecniche chirurgiche diverse e la necessità di affrontare i cambiamenti imprevedibili nella geometria della radice aortica in quanto questa influisce sulla competenza valvolare nel tempo.

Il punto d'inizio più logico era la conservazione in glutaraldeide della radice aortica suina e semplicemente l'estrazione di valvola dalla radice in un unico pezzo. *Scalloping* dei seni di Valsalva suini e assottigliamento di muscolo del setto suino lasciava in luogo una struttura friabile, che porta al rivestimento esterno in poliestere del tessuto che si estende dall'anello fino alla cima di ogni commessura della *SPV Toronto*. Il tessuto suino preparato in fabbrica ha tolto la necessità per una preparazione del muscolo da parte del chirurgo e ha dimostrato di essere molto meno "floppy" e più facile da gestire rispetto alla valvola *homograft*. Tuttavia, c'erano i problemi per standardizzare le dimensioni e l'influenza non

solo dell'anello per il supporto della sua funzione. L'importanza della giunzione sino-tubulare nativa (*sinotubular junction* - STJ) per la competenza della valvola *stentless* era imprescindibile; le dimensioni valvolari dipendevano più dalla STJ che dal diametro dell'anello nativo. I pazienti che avevano la discrepanza marcata tra l'anulus e la STJ divennero una sfida per la sostituzione con questo tipo di valvola, e richiedevano la modifica della STJ o l'uso di un dispositivo alternativo.

Riconoscendo il *range* di variabilità della radice aortica e la malattia della radice stessa, il concetto di sostituzione con una valvola *stentless* è stato ampliato per la sostituzione intera della radice aortica, insieme all'esperienza con *homograft*.⁴ Questo necessitava lo sviluppo delle nuove tecnologie per preparare e testare la radice aortica suina da usare per una sostituzione totale della radice aortica. *Medtronic Freestyle Aortic Root Bioprosthesis* (*Medtronic Inc., Minneapolis, MN*) and *Edwards Prima* (*Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA*) dotò le alternative che hanno permesso al chirurgo di utilizzare l'intero *root*, modificarlo per uso intra-aortico come un cilindro di inclusione (inclusione di *root*) o *scalloping* per un impianto sotto-coronarico. La tecnica sotto-coronarica poteva essere modificata lasciando intatta la parte della radice aortica che corrispondeva al seno non-coronarico, che ha reso più prevedibile il sostegno a due delle tre commessure.

La flessibilità di questi dispositivi gli rendeva utili e ampliava il loro uso, ma con la flessibilità viene inevitabilmente la complessità e l'iniziale entusiasmo è stato soppiantato dalla percezione del rischio e difficoltà tecnica. "*Early adopters*" per questi dispositivi usufruivano l'esperienza mentre gli scettici preferivano le protesi *stented* più semplici come l'alternativa alle nuove *stentless*. Con l'avvento della sostituzione della radice aortica intera con una bioprotesi, le questioni di emostasi e di reimpianto delle coronarie dominavano tutta la chirurgia della radice aortica. L'emodinamica e i potenziali vantaggi della durata già provata per *homograft* del *root* aortico⁵ sono stati previsti per la protesi suina *stentless* della radice, ma l'accettazione è stata rallentata dal rapporto rischio/beneficio. Un confronto anticipato tra l'omoinnesto della radice aortica intera insieme all'equivalente protesi suina *stentless* e le bioprotesi molto più disponibili a quel momento ha mostrato i risultati molto favorevoli.⁶ I chirurghi esperti in sostituzione di *root* aortico hanno trovato la radice suina senza supporto (*stentless*) una logica estensione del semplice *homograft* e una alternativa ai condotti valvolati meccanici o alle soluzioni poco maneggevoli come la sutura della valvola sia *stented* sia *stentless* all'interno di un innesto vascolare.

Modelli protesici

Toronto SPV (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN) è stata la prima protesi *stentless* moderna disponibile e ha posto le norme per i suoi successori. Si tratta di un valvola suina fissata in glutaraldeide, completamente *scalloped*, con l'esterno interamente coperto con un telo (**Figura 3-26**). Essa deve essere impiantata con la tecnica sotto-coronarica completa. Dato il suo sviluppo iniziale, non è sottoposta al trattamento anti-mineralizzante, così i suoi vantaggi clinici possono essere spiegati solo della sua progettazione *stentless*. *Follow-up* iniziale di un gruppo di 200 *Toronto SPV* pazienti a partire dal 1992 è stato riportato da David e colleghi nel 2004.⁴³ La mortalità operatoria è stata solo il 2,5% in questo gruppo con età media di 64,6 anni con il 34,5% che richiedevano CABG. La sopravvivenza a 5 e 10 anni era 89,2 e 62%, rispettivamente. L'assenza del deterioramento strutturale della valvola è stata il 98,5% a 5 anni, ma si voltò bruscamente verso il basso a 10 anni a soli 77,9%, con risultati peggiori nei pazienti con valvola aortica bicuspidale o una insufficienza aortica sottostante. Il comportamento è quello come delle valvole suine della prima generazione, ma rafforza anche il ruolo importante della giunzione sino-tubulare che, una volta dilatata nel tempo, ha la ripercussione negativa sia sulla competenza sia sulla durata della valvola *stentless* sotto-coronarica. Re-intervento era necessario in 12 pazienti (8 da deterioramento strutturale), ma l'incidenza totale di eventi negativi valvola-correlati era bassa. Sei pazienti hanno avuto l'episodio TE, cinque hanno sviluppato l'endocardite ed è stata verificata una trombosi della valvola. Il vero messaggio da questi dati è che il tessuto della specie suina può essere meno ostruttivo in forma *stentless*, ma proprio come suo "cugino" *stented*, deve essere trattato in diversi modi per ottenere una durabilità maggiore.



Figura 3-26. *Toronto SPV* (Used with permission of St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN.)

L'ultima innovazione di questo dispositivo (attualmente in sperimentazione clinica) è Toronto Root Bioprosthesis. Questa è sottoposta ai metodi moderni di anticalcificazione (BiLinx) e dà al chirurgo la libertà di decidere quale tecnica usare, dall'impianto sotto-coronarico alla sostituzione completa di root (Figura 3-27). Con il suo sviluppo, la protesi originale SPV probabilmente sarà soppiantata nell'uso clinico.

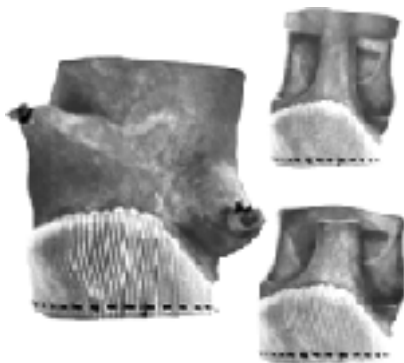


Figura 3-27. *Toronto Root. Questo può essere usato come una radice completa, nella tecnica d'inclusione della radice, oppure per l'impianto sotto-coronarico. (Used with permission of St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN.)*

Edwards Prima ed il suo successore Prima Plus (Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA) è una radice suina con un sottile rafforzamento in telo sopra la parte muscolare. Le coronarie suine erano asportate nella prima versione ma conservate senza legatura nella versione successiva. Una sutura fine segna i limiti per l'asportazione sicura del seno per evitare di ferire i lembi valvolari (Figura 3-28). Prima Plus è una valvola fissata a bassa pressione con il trattamento anti-mineralizzante speciale cosiddetto XenoLogiX. Sono stati riportati i otto anni di *follow-up* di questi dispositivi dalla Oxford Heart Centre in Inghilterra.⁴⁴ Pazienti con età media di 72 anni al momento della chirurgia avevano tassi di sopravvivenza di $82 \pm 5\%$ a 5 anni e $72 \pm 6\%$ a 8 anni. L'assenza del deterioramento strutturale della valvola era $97 \pm 2\%$, sia a 5 che a 8 anni. Il gradiente valvolare si è diminuito nel periodo successivo all'intervento e non ha mostrato alcun cambiamento dopo il terzo anno. Il gradiente medio di $9,7 \pm 6,2$ mm Hg è sceso a $6,8 \pm 4,4$ mm Hg con un corrispondente aumento dell'area valvolare dal $1,63 \pm 0,71$ all' $1,91 \pm 0,54$ cm². Il lieve rigurgito aortico è stato osservato nel 17%, ma non ha mostrato nessuna progressione con il passare del tempo, coerente con la stabilità documentata dalla geometria della radice aortica normale durante il periodo di osservazione di questi pazienti.

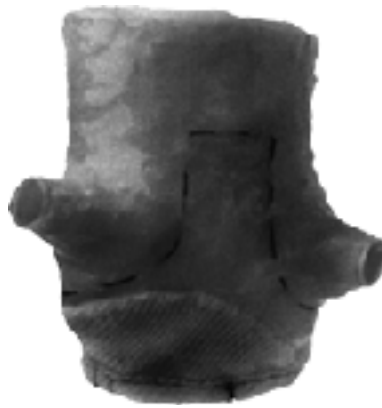


Figura 3-28. *Edwards Prima Plus. La linea tratteggiata è una sutura fine che segna i limiti per l'asportazione sicura del seno per evitare di ferire i lembi valvolari quindi questo può essere usato come una radice completa, nella tecnica d'inclusione della radice, oppure per l'impianto sotto-coronarico. (Used with permission of Edwards Lifesciences LCC, Irvine, CA.)*

L'indagine cliniche di Freestyle Aortic Root Bioprosthesis (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN) iniziarono nel 1992. Si tratta di una protesi suina della radice completa con coronarie legate e un tessuto sottile che funge da "vestito" sopra la parte che corrisponde al setto muscolare (**Figure 3-29.** e **3-30**). Il materiale è esteso verso la parte d'afflusso con la sutura come marker per l'orientamento commessurale. Il dispositivo è fissato a pressione fisiologica (40 mmHg) applicata alla parete aortica, ma la risultante delle forze è pari a zero a livello dei lembi. È trattata con acido *alfa-amino-oleico* come un'anti-mineralizzante. Questo dispositivo è stato il primo dispositivo *stentless xenograft* che era destinato per l'impianto compreso tutto il spettro delle tecniche, dall'impianto sotto-coronarico fino alla sostituzione isolata della radice aortica.

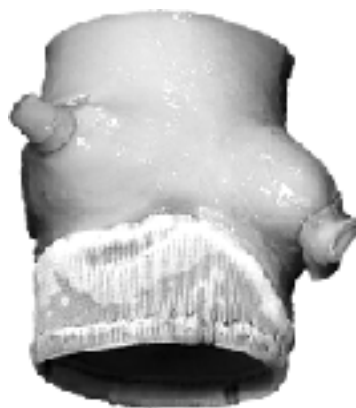


Figura 3-29. *Medtronic Freestyle Aortic Root Bioprosthesis. Il profilo della protesi mostra il rivestimento in tessuto della parte che corrisponde al setto muscolare e la posizione superiore del moncone della coronaria destra. (Photographed by Stelzer, P and used with permission of Medtronic, Inc., Minneapolis, MN.)*



Figura 3-30. *Top view of Medtronic Freestyle. Si osservano i seni sporgenti ed è evidente lo spessore del tessuto. (Photographed by Stelzer, P and used with permission of Medtronic, Inc., Minneapolis, MN.)*

Il gruppo originario d'investigatori *Freestyle* hanno riportato i risultati di 10 anni di *follow-up* in 725 pazienti (668 >60 anni di età). Di questi, 509 erano sottoposti all'impianto sotto-coronarico, 178 alla sostituzione completa del *root*, e 38 all'intervento d'inclusione della radice. Il gradiente medio era 10 mmHg o meno nel caso di tutti e tre metodi d'impianto, e sono stati i più bassi nel caso di sostituzione completa della radice aortica. L'assenza dell'insufficienza aortica significativa a 10 anni era migliore nel caso di sostituzione completa della radice ($97,7 \pm 1,6\%$) rispetto all'impianto sotto-coronarico ($87,2 \pm 2,8\%$) ($p < 0.005$).⁴⁵ La sopravvivenza a 10 anni era $94,5 \pm 2,9\%$, $92,9 \pm 5,8\%$, e il $97,8 \pm 12,5\%$ per l'impianto sotto-coronarico, la sostituzione completa della radice, e l'inclusione della radice, rispettivamente, ma nessuna di queste differenze non era statisticamente significativa. Non ci sono state le differenze significative nei tassi d'incidenza per le complicanze. Un totale di 33 pazienti era sottoposto al re-intervento di cui 10 per l'endocardite e 10 per il deterioramento strutturale (solo 3 con calcificazione dei lembi). Questi sono i dati incoraggianti che confermano i vantaggi del trattamento anti-mineralizzante dei tessuti valvolari paragonato con le protesi *stentless* non trattate.

In un rapporto importante, *Kon* e il suo team di *Wake Forest* ha dimostrato che l'intervento della sostituzione completa della radice aortica può essere eseguita in modo sicuro (la mortalità operatoria di 3,9%) con i risultati eccellenti a 8 anni con il 59,8% di sopravvivenza a quel punto.⁴⁶ Non ci sono stati re-interventi e non si è sviluppato nessun rigurgito siglificativo in queste valvole con il gradiente medio di soli 6 a 7 mmHg.

CryoLife-O'Brien Model 300 (*CryoLife International Inc., Kennesaw, GA*) è l'unica protesi *stentless* costruita combinando tre accuratamente abbinati seni non-coronarici con i loro

tre lembi, senza nessun rivestimento né biologico né artificiale (**Figura 3-31**). Il tessuto è fissato in glutaraldeide ma non esiste un trattamento specifico anti-mineralizzante della valvola presente. Il *design* consente l'impianto sopra-anulare con una sutura unica. È possibile il sovradimensionamento da 1 a 2 mm, ma sovradimensionamento eccessivo può causare la deformazione del tessuto con la conseguente ostruzione o rigurgito, o entrambi. La tecnica precisa d'impianto di questa valvola è stata delineata da *O'Brien* stesso.⁴⁷ Il dispositivo deve essere collocato al di sopra del anello aortico nativo con i punti profondi e ampi sulla parete aortica e il più vicino possibile ai lembi della valvola nativa, tutto per evitare di lasciare lo spazio sotto il dispositivo.



Figura 3-31. *CryoLife-O'Brien valve. Questo dispositivo non ha nessun rivestimento. Le suture che uniscono i tre segmenti sono evidenti ad ogni commessura. (Used with permission of CryoLife Inc., Kennesaw, GA.)*

Una serie di 206 pazienti di età media poco meno di 73 anni è stata studiata per più di 8 anni (media 56 mesi) al *Klinikum Krefeld* in Germania. La mortalità operatoria a 30 giorni era di 4,8% che è un dato realistico per questa fascia d'età con il 35% dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico concomitante per coronaropatia. Si nota che la maggior parte dei pazienti ha ricevuto la valvola di dimensione 25 mm o più grandi, però a causa del sovradimensionamento che ha dato un'insufficienza valvolare di grado severo sono stati ri-operati solo tre pazienti. È stata osservata la diminuzione precoce dei gradienti trans-valvolari, tipica nel caso d'impianto di valvole *stentless* collocate all'interno della radice aortica nativa e un significativo aumento dell'area valvolare nei primi 6 mesi. La sopravvivenza a 8 anni era 82% ± 3% con nessuna delle successive 12 morti valvola-correlate. Non c'erano i casi di endocardite e l'assenza di TE era del 93%.⁴⁸

Il progressivo miglioramento dell'area valvolare vale anche per le protesi di dimensioni più piccole. *Gelsomino* e colleghi a Udine, Italia, hanno seguito 62 pazienti che hanno ricevuto da 21- a 23-mm *CryoLife O'Brien* valvola per un periodo di 7 anni. Quasi l'80% dei pazienti erano di sesso femminile. Alla dimissione, 12 pazienti avevano l'area valvolare indicizzata

(*indexed effective orifice area* – IEOA) $<0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, ma solo i due valori persistevano a 6 mesi e nessun valore fino alla fine del *follow-up*. I pazienti con IEOA superiori dimostravano il rimodellamento precoce ma dopo 1 anno non c'era alcuna differenza. Ciò è coerente con il miglioramento del gradiente e l'aumento dell'area valvolare con il tempo e il suo impatto favorevole sulla regressione dell'ipertrofia ventricolare.⁴⁹

Va notato che la valvola *CryoLife-O'Brien 300* precedentemente si chiamava *Bravo Model 300* (*Bravo Cardiovascular Inc., Irvine, CA*) prima che i diritti sono stati ottenuti da *CryoLife*. Questa non deve essere confusa con la *Bravo 400*, che è costruita da *root* suino fornito da rinforzo dell'efflusso utilizzando il pericardio equino.⁵⁰ I diritti di questo dispositivo sono stati ottenuti anche da *CryoLife*, ma la sua produzione è stata interrotta.

Sorin Pericarbon Freedom valve (*Sorin Biomedica Cardio S.p.A., Saluggia, Italy*) è una valvola pericardica completamente *stentless* costruita da due pezzi di pericardio bovino suturati insieme e in modo da creare un tubo (***Figura 3-31***). Una parte del pericardio si trova all'interno e da medesimo si costruiscono i lembi valvolari, mentre la parte esterna funge da supporto per il fissaggio. Sono suturati insieme alle commessure sotto una tensione e con tecnica speciale cosiddetta *cross-stitch* utilizzando l'impregnazione in carbonio pirolite del materiale suturato (***Figura 3-32***). Come nel caso di tutte le protesi suine che s'impiantano nella posizione sotto-coronarica, è prevista la sutura "a doppia linea".



Figura 3-31. *Sorin Pericarbon Freedom Valve.* Questa è il modello completamente in pericardio bovino destinato a essere impiantato nella posizione sotto-coronarica con una doppia linea di sutura, ma può anche essere aggiustata per consentire una tecnica di linea di sutura unica. Il nuovo modello *Freedom Solo* è stato progettato specificamente per l'uso con una sola linea di sutura. (Modified and used by permission from Huysmans HA, David TE, Westaby S: *Stentless Bioprostheses*, 2nd ed. Oxford, UK, Isis Medical Media Ltd, 1999.)

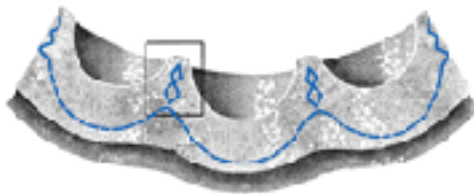


Figura 3-32. Costruzione della Sorin Pericarbon Freedom Valve. Due pezzi di pericardio bovino sono suturati insieme con la sutura unica e tecnica sotto tensione in modo da formare un cilindro. (Used with permission of Sorin Biomedica Cardio S.p.A., Saluggia, Italy.)

In Ungheria, un gruppo di 102 valvole *Pericarbon stentless* sono state impiantate nel periodo di 3 anni dal 2000 al 2002 ed i pazienti sono stati seguiti per una media di 26 mesi. La mortalità precoce era del 6,8% con nessuna di queste valvola-correlate. Analogamente alla valvola suina *stentless* impiantata nell'aorta nativa, queste valvole hanno dimostrato un calo di gradiente trans-valvolare nel corso del tempo. Il gradiente medio è sceso da $12,8 \pm 8,5$ a $9,1 \pm 2,3$ mmHg e il picco di gradiente è sceso da $22,5 \pm 13,9$ a $16,1 \pm 4,3$ mmHg. Per quanto riguarda le complicanze, non è osservato niente tranne che il rigurgito insignificante, ma un paziente ha sviluppato l'endocardite ed è stato ri-operato.⁵¹

Le questioni della tecnica d'impianto di questa valvola sono state indirizzate al Charité a Berlino, con una meta-analisi prospettiva (non randomizzata) di 139 pazienti per confrontare l'uso della sutura continua o sutura a punti staccati per il fissaggio della valvola *Sorin Pericarbon Freedom stentless* alla fine del tratto di afflusso. Non c'era alcuna differenza nel risultato tranne che il tempo di fissaggio un po' più corto per la tecnica in continuo.⁵²

La valvola *Sorin* può anche essere impiantata con una sola linea di sutura con la tecnica simile a quella utilizzata per la valvola *CryoLife O'Brien*. Il tessuto in eccesso viene tagliato dalla parte d'afflusso e del dispositivo e i seni sono completamente *scalloped*. Utilizzando questa tecnica in Bergamo, Italia, *Repossini* e colleghi hanno riportato 65 pazienti consecutivi operati tra il 2002 e il 2004.⁵³ Avevano una media dell'età di 69 anni e quasi la metà aveva le procedure concomitanti, con solo uno caso di mortalità precoce. I tempi del *clamp* erano in media 76 minuti. Nel momento dell'intervento il rigurgito era minimo solo in quattro pazienti e dopo 6 mesi è rimasto rilevabile in uno solo paziente. Il gradiente medio e del picco erano $10,2 \pm 7,1$ e $18,1 \pm 12,3$ mmHg, rispettivamente. Sono state impiantate le protesi con dimensioni dal 25 al 29. Le più usate erano 25 e 27. Esperienza come

questa ha portato alla produzione della valvola Sorin Freedom Solo che è specificamente progettata per l'impianto con la sutura in linea singola.

Biocor Stentless aortic valve (Biocor Industria e Pesquisas LTDA, Belo Horizonte, Brazil) è una valvola aortica suina trattata con il processo *No-React* (Shelhigh Inc., Union, NJ). L'esperienza iniziale di Hannover 1993-1995 in Germania ha mostrato che l'utilizzo di questa protesi può essere favorevole sia da un punto di vista emodinamico sia per i tempi d'impianto più brevi nel caso di radice aortica piccola rispetto alle procedure d'allargamento della radice e i gradienti più bassi rispetto ai dispositivi con supporto (*stented*).⁵⁴ In un gruppo di 247 pazienti operati dal 1990 al 2001 in Brasile, con un *follow-up* medio di quasi 6 anni, la valvola suina *Biocor Stentless* si è comportata molto bene, con il gradiente medio di 9 mmHg e di picco di 17 mmHg. L'assenza del re-intervento era il 99% e la sopravvivenza a 10 anni 91%.⁵⁵

Nell'arco di un periodo di 10 anni, 112 pazienti avevano la sostituzione della valvola aortica con la valvola *Biocor stentless* in Svezia.⁵⁶ L'età media era 78,5 anni e il 31% aveva una chirurgia coronarica concomitante. La mortalità precoce era il 7%. *Follow-up* era completo al 100% con una media di 66 mesi. Utilizzando le "tabelle di vita svedesi" per l'età e sesso, tali pazienti non avevano la sopravvivenza differente dal normale popolazione. Data l'età dei pazienti, tuttavia, la sopravvivenza a 5 e 9 anni era del $74 \pm 5\%$ e $38 \pm 7\%$, rispettivamente. L'assenza del re-intervento era pari all'assenza della degenerazione strutturale a 5 e 9 anni $96 \pm 2\%$ e $87 \pm 6\%$, rispettivamente. Anche se la dimensione media della protesi impiantata era solo 23 mm, il gradiente trans-valvolare medio a 9 anni era molto basso – $7,3 \pm 1,3$ mm Hg. Lenta progressione di rigurgito aortico è stata la causa di re-intervento in soli due pazienti.

Shelhigh Superstentless and Shelhigh Bioconduit è una valvola "sorella" al *Biocor* ed è sottoposta allo stesso trattamento tessutale, cosiddetto *No-React*. È disponibile in due forme, una valvola aortica suina isolata (**Figura 3-33**) e un condotto valvolato con una valvola suina racchiusa in tubo di pericardio bovino (**Figura 3-34**). La valvola di base è particolare perché ha una linea di sutura anulare con la semplice fissazione commessurale dei lembi, cioè senza una sutura distale. Questo la rende tecnicamente più semplice da impiantare. La parte dell'afflusso della valvola è rafforzata con il pericardio bovino e il *patch* commessurale ancora in pericardio bovino. Il modello del tubo valvolato è costituito con sospensione dei lembi valvolari suini in un lungo tubo di pericardio bovino. Esistono in dimensioni dal 21 al 31 mm. In Svizzera i 35 pazienti avevano la sostituzione completa della valvola aortica e della radice con reimpianto delle arterie coronarie usando questa

protesi.⁵⁷ C'era una sola morte precoce causata da sepsi persistente nell'infezione di meticillino-resistente *Staphylococcus aureus*. Si è rilevata la grande maneggevolezza del materiale in pericardio bovino per la sutura e conseguente buona emostasi. Gradienti erano molto bassi, con i valori che vanno dal 14,2 fino a 6 mmHg, corrispondenti alle dimensioni dal 21 al 29 mm. Solo uno paziente ha avuto il rigurgito minimo. *Follow-up* della dimensione aortica a un anno ha mostrato l'assenza della dilatazione del tubo pericardico in 15 pazienti. Il potenziale svantaggio di un tubo dritto senza seni di Valsalva per quanto riguarda il sostenere i lembi valvolari e sopportare le pressioni di chiusura, deve attendere la valutazione di un *follow-up* più lungo.



Figura 3-33. *The Shelhigh Superstentless valve. Questo dispositivo richiede solo una linea di sutura anulare e la fissazione di ogni commessura alla parete aortica. Piccoli patch di pericardio si trovano a ogni commessura per facilitare l'ancoraggio. (Used with permission of Shelhigh, Inc., Union, NJ.)*



Figura 3-34. *Questo mostra la valvola suina stentless all'interno di un tubo pericardico senza alcun materiale di rivestimento. (Used with permission of Shelhigh, Inc., Union, NJ.)*

The 3F Aortic Bioprosthesis (3F Therapeutics, Lake Forest, CA) è una struttura completamente maneggevole fatta da tre uguali pezzi di pericardio equino uniti con una

base circolare rinforzata e commessure dotate di piccoli *patch* tessutali per il fissaggio alla parete aortica (**Figura 3-34**). La prestazione clinica iniziale di questa valvola *stentless* è stata valutata a Francoforte, in Germania, in 24 pazienti. Contrariamente ad alcune protesi *stentless* di pericardio bovino, questi pazienti hanno mostrato le tipiche diminuzioni di gradiente trans-valvolare post-operatorio a una media di 10,3 mmHg e area valvolare di 1,7 cm². Pur pensando che la tecnica d'impianto di questa protesi sia paragonabile ad altre valvole senza supporto, gli autori hanno trovato il suo *design* unico un dono che facilita il suo impianto.⁵⁸ La natura "flessibile" di questa valvola ha contribuito inoltre alla performance e facilità d'impianto a Charité a Berlino, dove i 35 pazienti sono diventati i portatori di questo dispositivo. *Cross-clamp* medio era meno di un'ora e non c'erano i casi di morte.⁵⁹ Questo dispositivo non è trattato con il processo anti-mineralizzante e la durata del materiale equino rispetto al pericardio bovino deve ancora essere dimostrata.



Figura 3-35. 3F Aortic Bioprosthesis. Il dispositivo è composto di tre pezzi di pericardio equino, con la parte dell'afflusso coperta con tessuto sottile e i patch per ogni commessura. (Used with permission of 3F Therapeutics, Lake Forest, CA.)

Tecniche d'impianto

Sotto-coronarico e sotto-coronarico modificato

Può sembrare troppo semplice, ma l'uso di un'aortotomia trasversa rispetto a quella obliqua è un netto vantaggio nell'utilizzo delle valvole *stentless*. Le prime esperienze in Sud Africa con la valvola *Biocor stentless* ha dimostrato un innalzamento delle due commessure su entrambi i lati di un'aortotomia obliqua, portate al seno non-coronarico.³⁶

Chiusura del aortotomia ha causato una diminuzione della dimensione effettiva del seno non-coronarico spingendo le due commessure adiacenti suine una verso l'altra. Poiché la geometria tridimensionale della radice aortica nativa diventa una parte della geometria funzionale della valvola *stentless*, si cerca di lasciare questa struttura più intatta possibile.

Anche un aortotomia trasversale può essere un problema se fatta troppo vicino alla giunzione. Per l'impianto di una valvola *stentless* all'interno della radice c'è il bisogno di almeno 1 a 1,5 cm di *clearance* e ancora chiuderla sopra le commessure della valvola. Il taglio completo della circonduzione aortica è spesso utile alla fine di ottenere la massima visione sul campo operatorio per l'impianto.

La sutura prossimale è fatta di solito con la tecnica semplice di punti staccati con il filo intrecciato di 2-0 o 4-0. Secondo alla dimensione dell'anello si utilizzano circa i 20-30 punti di sutura (***Figura 3-36***). Le guide di sutura sono molto utili per mantenere in ordine tutti quanti i punti di sutura. La protesi è collocata giù nella sua posizione e le suture legate e tagliate. I seni di destra e di sinistra sono frastagliati o prima o dopo questa fase (***Figura 3-37***). La sutura distale è invece continua in polipropilene (4-0) di piccolo calibro e si esegue sotto le ostia coronarica facendo attenzione a non piegare il tessuto della protesi o distorcere la posizione delle commessure. Le suture di supporto possono essere immesse nella parte superiore di ogni commessura per aiutare a mantenere l'orientamento. Una sutura comincia dalla parte inferiore del seno coronarico sinistro e un'altra dalla parte inferiore del seno coronarico destro e scorre fino alla cima di ogni commessura (***Figura 3-38***). Il tessuto suino e in particolare il tessuto artificiale che copre alcune protesi non può invadere le ostia di una delle coronarie, siccome i medesimi sono suscettibili alle granulazioni ostruttive. La parte superiore della protesi è tagliata fino al livello dell'aorta nativa, avendo cura di stare sopra la cima di ogni commessura. Se il seno non-coronarico della valvola *stentless* è mantenuto intatto, la sutura distale lungo la parte superiore può essere completa per unire le due suture. L'aortotomia è chiusa con sutura continua che incorpora le cime delle commessure e il bordo del seno non-coronarico è conservato. L'esito completo della tecnica dell'impianto sotto-coronarico completo e quello modificato è mostrato nelle ***Figure 3-39*** e ***3-40***.

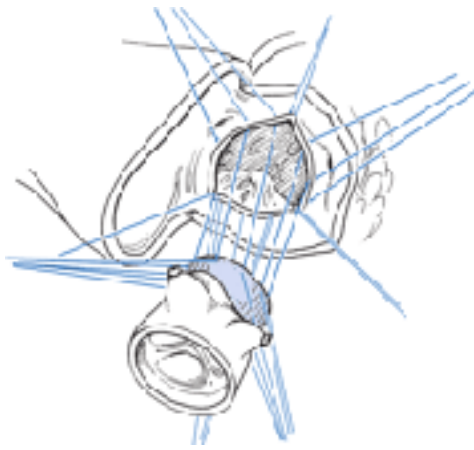


Figura 3-36. *Tecnica sotto-coronarica modificata – la sutura prossimale. I punti staccati sono passati attraverso l’anello nel punto più basso di ogni seno, ma ben al di sotto le commisure, tranne quella anteriore dove il sistema di conduzione può essere danneggiato. I punti sono organizzati utilizzando le guide di sutura alternando i colori, poi divisi in terzi e passati attraverso la parte dell’afflusso della valvola senza supporto. (Modified and reproduced with permission from Kon ND, Westaby S, Amarasena N, et al: Comparison of implantation techniques using Freestyle stentless porcine aortic valve. Ann Thorac Surg 1995; 59:857.)*

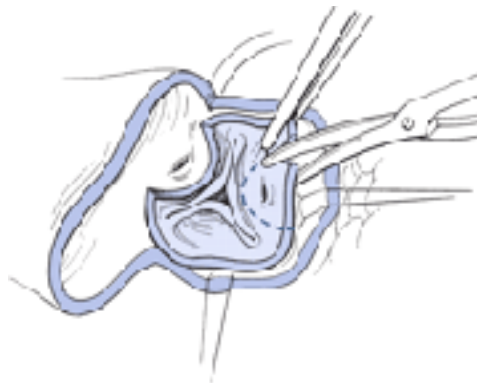


Figura 3-37. *Tecnica sotto-coronarica modificata – la preparazione dei seni. Prima o dopo che la protesi è “scivolata” verso il basso e la sutura prossimale legata, i seni della valvola protesica sono scalloped al di sotto del livello dei seni coronarici del ricevente. Si fa attenzione a evitare il taglio di qualsiasi tessuto di copertura o di avvicinarsi troppo ai lembi della valvola nuova. (Modified and reproduced with permission from Kon ND, Westaby S, Amarasena N, et al: Comparison of implantation techniques using Freestyle stentless porcine aortic valve. Ann Thorac Surg 1995; 59:857.)*



Figura 3-38. *Tecnica sotto-coronarica modificata – la sutura prossimale. Una sutura continua in polipropilene di 4-0 è iniziata nel fondo di ogni seno al di sotto del ostio coronarico. Questo è portato in giro e fino alla cima delle commessure adiacenti, dove la parte superiore della protesi è tagliata fino al livello dell'aorta nativa per consentire il completamento della sutura. La figura dimostra la linea di sutura distale completa e l'inizio della chiusura dell'aorta che ancora una volta incorpora le cime delle commessure ma questa volta anche la parte superiore del seno non-coronarico. (Modified and reproduced with permission from Kon ND, Westaby S, Amarasena N, et al: Comparison of implantation techniques using Freestyle stentless porcine aortic valve. Ann Thorac Surg 1995; 59:857.)*



Figura 3-39. *Tecnica sotto-coronarica – aspetto finale. (Used with permission of Medtronic Inc., Minneapolis, MN.)*



Figura 3-40. *Tecnica sotto-coronarica modificata – aspetto finale. (Used with permission of Medtronic Inc., Minneapolis, MN.)*

I metodi alternativi per attaccare l'estremità prossimale di un impianto sotto-coronarico sono stati esaminati in Ungheria con 102 valvole *Sorin Pericarbon stentless pericardial*. Loro preferivano utilizzare la sutura semplice a punti staccati invece della tecnica “a materasso” sia a punti staccati che quella continua, ma non c'era nessuna differenza nella mortalità operatoria o gradiente trans-valvolare durante il *follow-up*.³⁷

Un ematoma in espansione nello spazio tra il seno nativo non-coronarico e quello protesico non è auspicabile, ma una piccola quantità in questo settore riassorbe di solito nel corso del tempo. Una tecnica per ovviare questo problema è quello di ruotare la radice *Freestyle* per 120° per posizionare il moncone della coronario destra della valvola suina nel seno non-coronarico del paziente. Un piccolo taglio nel seno consente per il moncone della coronaria destra della protesi ad estrudere verso l'esterno del seno nativo, dove è fissato con una sutura “di materasso” in polipropilene di 4-0 *pledgeted*.

Il metodo d'impianto sotto-coronarico è stato preferito solo dagli adottanti più precoci prima che uscissi la prima valvola *stentless, Toronto SPV*, completamente preparata per l'impianto sotto-coronarico. Con l'esperienza si osservavano le specificità delle tecniche per affrontare la questione del dimensionamento, che è molto importante con queste valvole. Se la dimensione scelta è troppo piccola, la parte dell'afflusso protesico è inutilmente ostruttiva con la parte dell'efflusso che è al contatto con le commessure e a questo punto impediva la coaptazione dei lembi e causava un rigurgito. Dall'altra parte il sovradimensionamento per adattarsi a una giunzione sino-tubulare troppo grande può produrre sia una stenosi relativa sia un rigurgito, così come un flusso turbolento nocivo. In

breve, la scelta della dimensione della protesi influisce notevolmente sia sulla funzionalità della valvola sia sulla sua durata. Un tentativo per standardizzare alcune di queste variabili era lo sviluppo di un strumento rigido per *sizing* che potrebbe essere collocato nella radice per dimostrare con precisione quale valvola *Toronto* sarebbe opportuna.³⁸ Questo non è stato ampiamente adottato. I *sizers* in forma cilindrica che erano già disponibili in commercio si sono dimostrati più pratici perché così sono misurati sia l'anello sia la giunzione sino-tubulare. Parlando delle piccole diversità, la giunzione sino-tubulare dovrebbe dominare. Se vi è una differenza importante (>3 mm), deve essere considerata una tecnica alternativa (sostituzione di *root*) o un altro dispositivo (per esempio, stent valvolato) deve essere considerato.

Inclusione della radice

Nel tentativo di preservare la geometria tridimensionale delle bioprotesi della radice senza sostituire completamente la radice nativa, una minoranza di chirurghi ha scelto di impiegare il metodo d'inclusione della radice. Ciò comporta ad esecuzione di una sutura prossimale (continua o a punti staccati) come nella tecnica sotto-coronarica, cioè lungo la circonferenza dell'aorta al di sotto del piano delle commessure. Si fa l'apertura netta per asportare i seni che corrispondono alle ostia della coronaria destra e sinistra (***Figura 3-41***). Questi sono poi attaccati alla protesi come nella procedura di *Bentall* con la sutura continua in polipropilene di 4-0. L'aortotomia è quindi chiusa usando la tecnica standard dopo che è tagliata la parte superiore del dispositivo, se necessario per l'inclusione nella chiusura, assicurandosi che il giro completo della giunzione sino-tubulare è rimasto intatto. L'unica differenza tra il metodo d'inclusione della radice e della tecnica sotto-coronarica è la conservazione completa della giunzione sino-tubulare del dispositivo *stentless*, impedendo così qualsiasi possibilità di dilatazione a tale livello. La parte superiore del dispositivo è integrata nella chiusura dell'aortotomia (***Figura 3-42***). In pratica, questo metodo è più difficile e non dovrebbe essere usato salvo che la radice è sufficientemente larga per l'impianto della protesi di 23 mm o di più. Essa può tuttavia essere più probabile in un paziente giovane con una grande radice aortica. La giunzione sino-tubulare non andrà verso una dilatazione nel corso del tempo, e in una successiva operazione, dopo la delicata rimozione di questo dispositivo, l'intera radice aortica nativa sarà disponibile per una completa gamma di opzioni della sostituzione.

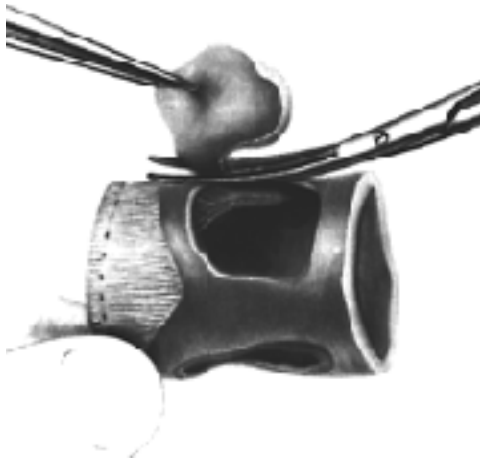


Figura 3-41. *Tecnica d'inclusione della radice – escissione dei seni della protesi. Sono realizzate le vaste aperture che corrispondono ai due seni di fronte alle coronarie native senza violare la giunzione sino-tubulare della valvola stentless. (Modified and reproduced with permission from Krause AH: Technique for complete subcoronary implantation of the Medtronic Freestyle porcine bioprosthesis. Ann Thorac Surg 1997; 64:1495.)*

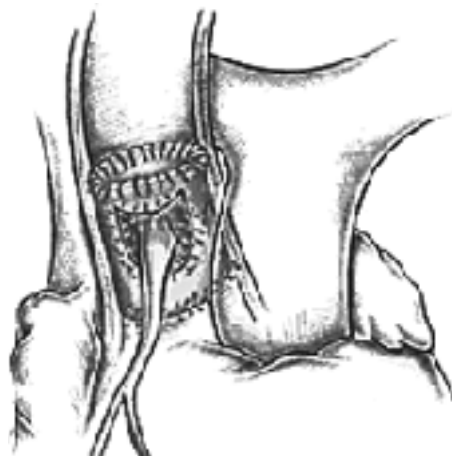


Figura 3-42. *Tecnica d'inclusione della radice - aspetto finale. (Used with permission of Medtronic Inc., Minneapolis, MN.)*

Sostituzione completa della radice

In ogni evenienza, la sostituzione completa della radice aortica nativa è il metodo più semplice per quei dispositivi che possono essere utilizzati in questo modo. Dal momento in cui la geometria tridimensionale della protesi non è alterata, la sua funzionalità non è condizionata dall'impianto. La tecnica dell'intervento è proprio quella utilizzata per la sostituzione della radice aortica con un *homograft* o un tubo valvolato. La valvola viene asportata e la radice accuratamente preparata. Se un *sizer* cilindrico di 23 mm corrisponde all'anello, può essere sempre usata la bioprotesi di 25 mm e anche la bioprotesi di 27 mm può essere impiantata con facilità. Mentre la valvola si risciacqua, le arterie coronarie sono separate dalla radice con escissione a "bottoni" della parete aortica (**Figura 3-43**). È utile

conservare un po' di più di tessuto aortico nella parte superiore di ciascun "bottone" da utilizzare per la sutura dell'aortotomia e per mantenere l'orientamento assiale.

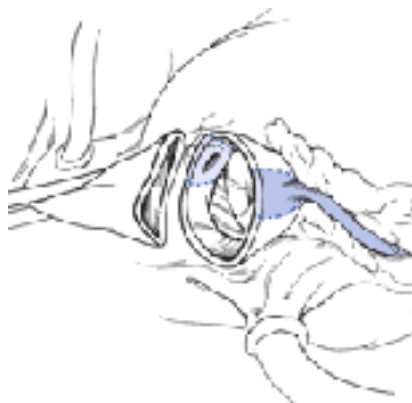


Figura 3-43. Sostituzione completa della radice – le incisioni iniziali. La transezione dell'aorta 1-1,5 cm distalmente alle ostie delle coronarie, che sono quindi escissi dalla radice con "bottoni" della parete aortica, come indicato dalle linee tratteggiate. (Modified and reproduced with permission from Kon ND, Westaby S, Amarasena N, et al: Comparison of implantation techniques using Freestyle stentless porcine aortic valve. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:857.)

Secondo l'altezza e la posizione dell'arteria coronaria destra nativa, la protesi può essere impiantata anatomicamente o ruotata per collocare il seno suino sinistro nella corrispondenza del seno di destra del paziente. La sutura prossimale è continua in polipropilene (3-0 o 4-0) che ha il suo inizio sotto la commessura destra-sinistra per assicurare un corretto allineamento delle coronarie. In alternativa possono essere messi i punti staccati e organizzati su guide di sutura per la distribuzione precisa dei fili intorno alla radice. Se lo si desidera, una striscia di pericardio autologo o di feltro può essere incorporata in questa sutura per aiutare l'emostasi (**Figura 3-44**). La sutura continua è ulteriormente rinforzata con i ganci e legata in modo sicuro se questo metodo è utilizzato.

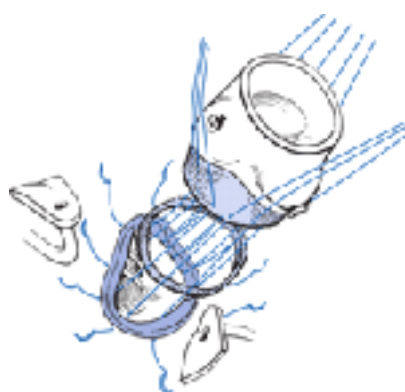


Figura 3-44. *Sostituzione completa della radice – la sutura prossimale. Questa è la tecnica a punti staccati con un anello rinforzante di tessuto pericardico o di stoffa. (Modified and reproduced with permission from Kon ND, Westaby S, Amarasena N, et al: Comparison of implantation techniques using Freestyle stentless porcine aortic valve. Ann Thorac Surg 1995; 59:857.)*

I “bottoni” delle coronarie vengono poi reimpiantati nei seni appropriati della radice *stentless*, tagliando un foro nella radice un po’ più piccolo siccome il tessuto da fissare non terrà la forza. Per questa anastomosi si usa la sutura continua in polipropilene (5-0). Deve essere presa estrema attenzione a mantenere la coronaria destra alta e sempre orientata sulla parte destra del paziente per evitare di piegarla quando il ventricolo destro si riempia. Il cono piccolo o i rami atriali possono richiedere il sacrificio per proteggere il corso di questo vaso. È quasi ironico che deve essere presa una maggiore cura se la coronaria destra è non-dominante, perché in quel caso è più piegabile. Il tessuto grasso alla base della coronaria destra deve essere completamente mobilitato prima di procedere all’impianto per lasciare medesima a muoversi liberamente.

L’estremità distale della bioprotesi è di solito più piccola dell’aorta distale ma questa differenza può essere risolta tagliando l’estremità distale della protesi in modo angolare più vasto sulla parte posteriore. La sutura distale è continua in polipropilene (**Figura 3-45**). Alcuni chirurghi hanno trovato un sottile strato di colla biologica a essere utile per evitare i problemi di sanguinamento di queste suture esposte alle pressioni arteriose alte. Un regime rigoroso per evitare l’episodi di ipertensione dopo l’intervento chirurgico è importante.



Figura 3-45. *Sostituzione completa della radice – aspetto finale. I “bottoni” delle coronarie sono reimpiantati alla protesi e l’estremità distale del dispositivo collegato all’aorta nativa. (Modified and reproduced with permission from Kon ND, Westaby S, Amarasena N, et al: Comparison of implantation techniques using Freestyle stentless porcine aortic valve. Ann Thorac Surg 1995; 59:857.)*

La sutura singola

Il ricorso a eseguire una sutura singola (comune per le protesi dotate di supporto) ha portato a due approcci distinti per permettere questo. La valvola *Shelhigh Superstentless* e *3F Therapeutics* possono essere impiantate con la tecnica di sutura singola prossimale che assomiglia a quella usata per una valvola *stented*. La parte superiore di ogni commessura è dotata di un piccolo *patch* che viene quindi fissato alla parete aortica in una posizione appropriata con le suture legate all'esterno. Le valvole *Sorin Freedom Solo* e *CryoLife O'Brien* sono impiantate con una tecnica più sofisticata; la sutura singola sopra-anulare pone l'anello della valvola *stentless* nettamente sopra l'anello della valvola nativa, lungo il bordo *scalloped* dell'aorta, sopra e intorno ad ogni commessura (**Figura 3-46**). Tre punti di sutura sono iniziati (al nadir di ogni seno) e portati progressivamente alla cima di ogni commessura con le estremità al di fuori dell'aorta per la legatura (**Figura 3-47**). (L'uso di una sutura di 3-0 in polipropilene con un piccolo V5 ago a semicerchio facilita l'attaccamento sicuro.)

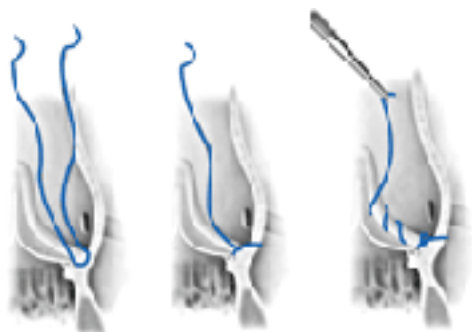


Figura 3-46. La tecnica a sutura singola – i punti sopra-anulari. I punti profondi sulla parete aortica appena sopra l'anello lo uniscono con l'intero spessore della parete aortica della protesi dalla profondità di ciascun seno. (Modified and used with permission of Sorin Biomedica Cardio S.p.A., Saluggia, Italy.)



Figura 3-47. *La tecnica a sutura singola – aspetto finale. Le commessure della protesi valvolare sono sovrapposte alle commessure della valvola nativa e i punti passati verso l'esterno dell'aorta per la legatura. (Modified and used with permission of Sorin Biomedica Cardio S.p.A., Saluggia, Italy.)*

La scelta della tecnica

In una radice aortica molto piccola è difficile da impiantare sia la valvola senza supporto sia quella dotata di supporto. *Petrachek* descrive un algoritmo della radice piccola basata sull'area valvolare indicizzata (IEOA) prevista per una determinata dimensione. L'emodinamica superiore (in contrasto con le valvole *stented*) lo porta a raccomandare una valvola *stentless* con l'impianto sotto-coronarico per la maggior parte dei pazienti sopra i 65 anni di età. Se questo è ostacolato per i ragioni anatomici, una valvola *stented* è accettabile se la IEOA è $>0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. La sostituzione della radice è la sua prossima scelta, ma vi è percepito un aumento del rischio operatorio.³⁹ Egli sottolinea inoltre la necessità di affrontare l'ostruzione sotto-valvolare nel paziente con la radice piccola.

Ci sono anche gli altri consigli clinici. Una radice di grandi dimensioni in un paziente giovane può salvare la sua valvola ed è ideale per la tecnica d'inclusione della radice, che conservando quella nativa rende più facile il re-intervento. Tuttavia, una radice severamente malata o aneurismatica necessita la sostituzione. Nel caso di una radice grande con dilatazione distale è certamente difficile eseguire la tecnica sotto-coronarica modifica ed è consigliata la sostituzione della radice con una grande protesi *stentless*. Se la sostituzione completa della radice è necessaria in un paziente molto giovane, tenendo i "bottoni" delle coronarie grandi permetterà la successiva sostituzione con maggiore sicurezza.

Calcificazione intorno alle ostie delle coronarie è una "bandiera di avvertimento". La calcificazione estensiva può interferire sia con la sutura del "bottone" alla radice sia, nel caso di impianto sotto-coronarico, quella distale della protesi. Questo può essere l'opportunità per l'impianto di uno stent valvolato o una valvola senza supporto che possono essere impiantati con una sola sutura poco sopra l'anello.

Le ostie delle coronarie collocate in basso rendono la valvola suina *stentless* (ma non necessariamente pericardica) molto difficile da impiantare nella posizione intra-aortica. Se solo l'ostio di destra è basso, ruotando la protesi si muove più in alto il seno destro della protesi suina e si colloca a corrispondenza del seno non-coronarico nativo, sfruttando il

seno di sinistra della protesi (che è più basso) da avvicinare all'ostio di coronaria destra. La sostituzione completa della radice consente lo spostamento di entrambi un po' in alto. La valvola bicuspidale si presenta con i soli due seni e le ostie di solito direttamente opposte. Questi sono i più difficili da intervenire con le tecniche intra-aortiche, ma possono essere gestite facilmente con la sostituzione e mobilizzazione completa della radice.

Le anomalie dell'origine coronarica presentano le sfide particolari e bisogna fare gran attenzione per evitare danni al vaso anomalo, siccome può essere a poca distanza dalla parete aortica. Se è stato fatto contemporaneamente un BPAC, il posto migliore per l'anastomosi prossimale è sulla parete aortica nativa, quando possibile. A faccia a faccia con una grave malattia dell'arteria principale sinistra o l'occlusione delle ostie di ognuna di due coronarie, il reimpianto può essere ignorato, l'ostio suturato, chiuso o legato, e la circolazione coronarica fornita dagli innesti appropriati.

Non vi è alcuna necessità di compromettere il tratto di efflusso con una valvola piccola o ricorrere alle procedure d'allargamento della radice. Le radici piccole (<23 mm) possono essere allargate per almeno una dimensione (2 mm) e di solito due dimensioni utilizzando il metodo di sostituzione della radice. In questi casi l'aorta distale è quasi sempre più grande della radice e sarà la più grande anche rispetto alla bioprotesi.

Il problema di *mismatch* protesi-paziente è stato studiato in un gruppo di 303 pazienti con la radice aortica piccola a *Lahr*, Germania, focalizzandosi sulla qualità di vita e sulla sopravvivenza. IEOA <0,75 cm²/m² era predittore di compromissione della qualità di vita ($p=0,016$) e nei pazienti con insufficienza aortica si è mostrato un impatto negativo sulla sopravvivenza ($p=0,017$).⁴⁰ Questo ha un senso fin quando un'insufficienza aortica correlata a una stenosi aortica non è ben tollerata perché vi è una limitata riserva contrattile di questi ventricoli. Gli autori sottolineano che la sostituzione della radice in questi pazienti è una buona scelta in quanto *mismatch* è estremamente raro con questa tecnica.

Risultati

Emodinamica, sopravvivenza e regressione della massa ventricolare sinistra

Mettendo la durata a parte, il grande potenziale vantaggio della valvola *stentless* è il raggiungimento quasi ottimale dell'emodinamica di una valvola umana normale. A 10 anni

di esperienza, con 321 pazienti è stato fatto un paragone tra l'impianto sotto-coronarico della *stentless* suina e del *homograft* valvolare aortico. Non ci sono state riscontrate le differenze durante una media di 4,9 anni in termini di sopravvivenza, re-intervento, endocardite o deterioramento strutturale.²² Sono evidenti gli effetti sulla ipertrofia ventricolare sinistra e la regressione di massa e il successivo vantaggio di sopravvivenza. È ben noto che praticamente tutte gli interventi della sostituzione di una valvola aortica con una stenosi grave risultano in una regressione della massa ventricolare sinistra (*left ventricular mass* - LVM).²³ In uno studio meta-analitico confrontando la prima esperienza con *Toronto SPV* e la valvola *Hancock II stented*, *David* ha trovato una sopravvivenza maggiore a 8 anni per il dispositivo *stentless*: 91 versus 69% ($p < 0,006$).²⁴ Lui ha collegato all'emodinamica migliore della valvola senza supporto.

Westaby e colleghi con l'aiuto statistico indipendente di *Grunkemeier* hanno paragonato la sopravvivenza in un gruppo di 160 pazienti consecutivi sottoposti all'impianto sotto-coronarico della protesi *Freestyle* con 247 pazienti scelti contemporaneamente per l'impianto della valvola *Carpentier-Edwards* suina. A 5 anni hanno trovato un significativo vantaggio nel gruppo *stentless Freestyle* con l'84% di sopravvivenza rispetto al 69% nel gruppo *stented*.²⁵

In una revisione retrospettiva di 10 anni in 145 pazienti con l'impianto della valvola *Toronto stentless* e 106 pazienti *Carpentier-Edwards stented*, *Van Nooten* e colleghi in Belgio hanno dimostrato la regressione di massa simile nei due gruppi, ma c'è stato un significativo vantaggio di sopravvivenza a medio termine nel gruppo *stentless* (84 versus 74% a 4 anni e 78 versus 68% a 6 anni; $p < 0,001$).²⁶ Nella pubblicazione che tratta quel argomento hanno riportato che la regressione di massa ha un nadir a 3 anni, dopo di che a 5 anni la medesima comincia ad aumentarsi, che è correlato con l'ipertensione sistemica presente in questa fascia di età.²⁷

A Lipsia uno studio leggermente più piccolo (ma prospettico randomizzato) fra 106 valvole aortiche *stentless* e 74 valvole aortiche *stented* per la stenosi aortica, la regressione dell'indice di LVM a 6 mesi è stata significativamente maggiore per il gruppo *stentless* ($p < 0,05$).²⁸ Gli autori hanno postulato che la differenza era dovuta ad una migliore emodinamica trans-valvolare.

Uno studio svolto a Londra ha dimostrato la valvola *stentless* suina (*Toronto SPV*) di essere equivalente al *homograft* aortica ed entrambi di essere, per quanto riguarda il recupero del ventricolo sinistro, migliori sia della valvola dotata di supporto sia dell'una protesi meccanica. Questi includono regressione della massa, ispessimento della parete,

accorciamento frazionale e anche rilassamento diastolico da una maggiore velocità di picco di allungamento dimensione.²⁹ Si è verificato il miglioramento significativo in tutti i pazienti, ma tale miglioramento è stato maggiore e più veloce nel gruppo *stentless/homograft*.

La risonanza magnetica del cuore (MRI) è più precisa per misurare LVM dell'ecocardiografia, ma è più difficile e costosa da eseguire. Un piccolo studio ma randomizzato prospettivamente di 39 pazienti ha trovato la riduzione significativa del LVM a 6 mesi dopo la sostituzione della valvola aortica (AVR) per stenosi aortica, con il grado di regressione indipendente dalla scelta del tipo di protesi comprese le valvole *stentless*, *stented* e meccaniche.³⁰

I confronti accuratamente documentati tra le valvole dotate o senza supporto sono scarsi in termini di emodinamica durante l'esercizio e di misurazioni della qualità di vita. Un piccolo studio a *St. Thomas' Hospital* a Londra ha messo in confronto i 21 paziente con l'impianto di *Toronto stentless* e i 29 pazienti con *Perimount (Edwards Lifesciences LLP, Irvine, CA) stented* utilizzando l'ergometria sulla bicicletta. Loro non potevano rilevare le differenze statisticamente significative tra i due tipi di valvole per quanto riguarda la velocità di picco, differenza media di pressione arteriosa o area valvolare indicizzata a riposo o durante picco dell'esercizio.³¹

Rischio operatorio e complicazioni a lungo termine

Alla fine di approfittare di eventuale vantaggio potenziale emodinamico e di sopravvivenza di un dispositivo senza supporto, il rischio operatorio ed il rischio delle complicanze devono essere ridotti, come tromboembolismo (TE), endocardite, deterioramento strutturale e re-intervento. In una grande esperienza (404 pazienti) a *Leicester*, in Inghilterra, con 11 tipi di valvole *stentless* (221 *Medtronic Freestyle*, 55 *Shelhigh*, 33 *Shelhigh Composite conduits*, 25 *Sorin*, 25 *CryoLife O'Brien*, 17 *Aortec-Elan*, and 5 others) da un unico chirurgo (*A. W. Sosnowski*) oltre i 5 anni hanno mostrato una mortalità complessiva precoce del soli 4,2%.³² Il rischio di AVR isolata era solo il 2,4%, di quelli con il concomitante CABG solo il 3,6%, mentre i tassi erano più alti per gli interventi chirurgici valvolari multipli o procedure Bentall. L'analisi di regressione ha rivelato i soliti predittori di morte operatoria – frazione di eiezione (EF) <30%, endocardite attiva, redo-chirurgia e shock cardiogeno. L'unico rischio connesso alla procedura era durante l'intervento di Bentall. L'assenza di endocardite, TE, emorragia e re-intervento variava dal 96 al 99%, con

sopravvivenza del 88%. Questi autori consideravano la valvola aortica senza supporto di essere l'intervento di scelta per i pazienti oltre i 60 anni di età.

È stato rilevato un tasso di sopravvivenza molto elevato da *O'Brien*, chi ha riportato una mortalità a 30 giorni di notevolmente basso tasso di solo 0,99% in una serie di 402 pazienti seguendogli più di 10 anni.³³ Questo era fatto in una popolazione tipicamente più anziani (età media di 73,5 anni) con quasi la metà (46%) che richiedeva un concomitante CABG. La sopravvivenza a 8 anni era $70,8 \pm 7,1\%$. L'incidenza di complicanze trombo-emboliche è stata documentata con attenzione (56 episodi in 40 pazienti), che ha portato a danni neurologici permanenti in solo 18 pazienti. Dei nove pazienti che hanno sviluppato endocardite, i cinque hanno tratto il beneficio dalla completa sostituzione della valvola e i tre erano curati di infezione senza chirurgia. L'assenza di re-intervento a 8 anni era $96,7 \pm 2,1\%$. Uno studio di risonanza magnetica di 10 pazienti diversi anni dopo l'intervento chirurgico ha mostrato i potenziali benefici di questa valvola particolare. È stato ripristinato il fisiologico allungamento sistolico dell'anello aortico.

L'uso della tecnica di completa sostituzione della radice è stato documentato con l'aumento dei tassi di mortalità operatoria in serie precoce.³⁴ Tuttavia, sotto la guida del famoso chirurgo dell'aorta *Hans Joachim Schäfers*, il team di *Homburg-Saar*, in Germania, aveva i risultati eccellenti, nonostante un ampio spettro di gravi problemi aortici e associati. La mortalità complessiva era di 6,7% in un gruppo di 149 che richiedeva la sostituzione non solo della radice, ma anche dell'aorta ascendente nel 22% e dell'arco nel 13% con il 32% che richiedeva *by-pass* coronarico. Il rischio di mortalità nel caso di malattia isolata era solo il 1,8%.³⁵

Il futuro delle valvole "stentless"

È quasi ironico che una delle più recenti valvole senza supporto è destinata per essere rimessa sul uno *stent* e rilasciata nella radice aortica tramite catetere. È anche evidente che la scelta di pericardio equino per questo scopo è stata fatta senza alcuna esperienza clinica o tentativi di ottimizzare la durata di questo tessuto con la fissazione o tecnologie di anti-mineralizzazione ora utilizzate per la preparazione di tanti altri impianti chirurgici.

È ovvio il fatto che l'adozione di valvole *stentless* è stato limitato, nonostante notevole entusiasmo e i dati incoraggianti di "*early adopters*". La percezione individuale di una maggiore complessità chirurgica e di un maggiore rischio tiene il chirurgo meno esperto "lontano" dall'utilizzo di queste protesi. Ove possibile, si potrebbe trarre beneficio dalla

consolidazione dell'esperienza ad un piccolo numero di chirurghi scelti alla fine di ottimizzare l'esperienza e i risultati. Le opportunità per la formazione devono essere fornite per rendere i vantaggi di questi dispositivi ampiamente accessibili ai pazienti. Con la presenza di tante informazioni liberamente accessibili al pubblico per via elettronica, il maggior numero di pazienti verrà a consultare un chirurgo conoscendo già la opzione d'impianto di una valvola *stentless*. Le loro domande non dovrebbero essere respinte ma discusse in modo intelligente. Si deve attentamente continuare con gli studi di molte alternative che devono essere incoraggiate con i dati da guidare questo processo decisionale. Le ultime scoperte non sono sempre la cosa migliore, ma a volte lo sono davvero. I chirurghi del ventunesimo secolo devono fornire le risposte a molte domande del novecento.

Sicuramente le protesi *stentless* sono diventate una soluzione chirurgica di nicchia nella pratica attuale, ma bisogna riconoscerne il merito di essere forse le uniche reali precursori delle attuali protesi *sutureless* e *transcatheter* (TAVI).

3.2.3. A espansione senza sutura chirurgica (*Sutureless*)

Storia

Nel corso degli anni le innovazioni tecnologiche hanno permesso di semplificare le tecniche chirurgiche a vantaggio della riduzione di tempi procedurali, della riduzione dell'invasività, e facilitando l'esecuzione dell'atto chirurgico in se. In campo cardiocirurgico i tempi operatori sono essenziali in considerazione del fatto che nella maggior parte degli interventi, il cuore subisce una ischemia di durata variabile. Lo studio di tecniche che possano abolire l'ischemia cardiaca o per lo meno ridurre i tempi di clampaggio è uno degli obiettivi della ricerca cardiocirurgica odierna.

Già 40 anni fa Macgovern propose l'utilizzo di una valvola aortica meccanica a palla impiantabile senza necessità di sutura all'anello aortico (*sutureless valve*). I risultati dell'utilizzo di questa protesi non furono ottimali e la protesi non raggiunse molto successo per l'elevata incidenza di eventi tromboembolici e *leak* periprotetici.

Oggi con l'avvento delle tecniche *trans-catheter* e con l'avanzare dell'età media della popolazione cardiocirurgica, l'idea di ridurre al minimo i tempi d'impianto in pazienti anziani e con numerose comorbidità o le patologie associate, ha fatto rinascere interesse nelle valvole *sutureless*.

Tipi di protesi

“3f Enable”

La protesi *3f Enable* è una valvola *sutureless* in pericardio equino con *stent* ad autoespansione in nitinolo, impiantata nell'uomo per la prima volta nel 2006 per via chirurgica mediante sternotomia mediana completa, in circolazione extracorporea ed arresto cardioplegico previa rimozione dei lembi valvolari aortici calcifici in pazienti con stenosi valvolare aortica calcifico degenerativa (**Figura 3-48**).

La valvola viene rilasciata all'interno dell'anello valvolare aortico sotto visione diretta e possono essere posizionate delle suture per allinearla correttamente ed evitare embolizzazioni e leak periprotetici.

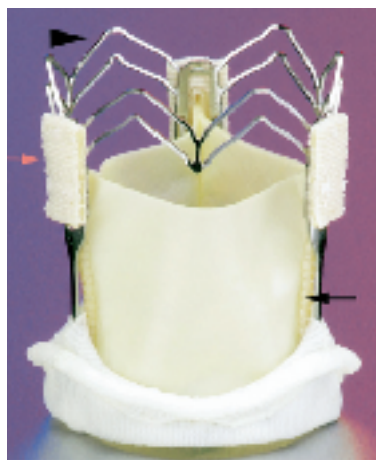


Figura 3-48. Protesi *3f Enable*.

Wendt riporta i risultati a un anno dell'impianto di 6 valvole *sutureless 3F Enable*. I tempi di clampaggio e d'ischemia erano ridotti relativamente poiché la tecnica operatoria non era familiare e in un paziente è stato necessario sostituire la valvola per un'insufficienza trans-valvolare severa dovuta a eccessivo *oversizing*. In due dei sei pazienti era presente un *leak* peri-protetico che in uno ha richiesto un re-intervento. Wendt propone l'utilizzo di un palloncino per incrementare l'aderenza della cuffia valvolare all'anello aortico e diminuire l'incidenza di *leak* peri-protetici; una cuffia valvolare in silicone potrebbe risolvere i problemi di “*sealing*” all'anello. Il vantaggio delle valvole a espansione senza sutura

chirurgica rispetto alle procedure trans-catetere in corso di *trial* clinici è senza dubbio la visione diretta del rilascio protesico e la possibilità di rimuovere senza rischio emboligeno i lembi calcifici dalla valvola. In caso di re-intervento però queste protesi potrebbero richiedere la sostituzione di tutta la radice aortica, inoltre non risolvono in pazienti anziani e con comorbidità la problematica di un accesso il meno invasivo possibile, e soprattutto richiedono clampaggio aortico e circolazione extracorporea.²⁷²

Stent valvolato (valvola di Anderson)

Questo sottocapitolo richiede un cenno sui tipi di valvole a espansione senza sutura chirurgica che sono destinate all'impianto percutaneo, che saranno descritte in dettaglio nel capitolo corrispondente. È ovvio che si sovrappone il rinascere di tutt'e due le tecniche. La forza per lo sviluppo di AVR percutanea è nata da una necessità di un intervento che è più durevole della valvuloplastica con palloncino (*balloon aortic valvuloplasty* - BAV) e che può essere utilizzato in pazienti che sono ad alto rischio per la sostituzione della valvola aortica tradizionale. Come nel trattamento percutaneo della malattia delle arterie coronarie (*coronary artery disease* - CAD) dove la semplice dilatazione con pallone è stata sostituita da impianto di *stent*, il concetto di base per la sostituzione percutanea della valvola e l'uso di una struttura *stentlike* per resistere alla tendenza dell'annulus aortico e i lembi nativi malati per retrocedere in seguito alla BAV. Inoltre, la struttura *stentlike* viene utilizzata per sostenere all'interno i tre lembi che insieme costituiscono una protesi valvolare funzionante. La prima valvola del genere era la valvola di Anderson, come descritto nel 1992⁷ (***Figura 3-49***).

Pur non inizialmente ottimizzata per la sostituzione valvolare tramite catetere in sede ortotopica, alla sua base fu nato il concetto di una valvola di tessuto montato all'interno di uno *stent* palloncino-espandibile. I perfezionamenti in questo concetto in ultima analisi hanno portato alla prima sostituzione percutanea della valvola aortica in essere umano, eseguito da Cribier in Francia nel mese di aprile 2002.⁸



Figura 3-49. La valvola di Anderson è costituita da una valvola suina con tre cuspidi montati in una struttura di acciaio. Lo stent potrebbe essere crimpato su un pallone per il rilascio percutaneo. L'uso iniziale era in sede eterotopica (vale a dire, Huffnagel) posizione.

I due dispositivi sono attualmente in uso clinico nell'AVR tramite catetere: la valvola palloncino-espandibile *Cribier-Edwards* e la protesi ad auto-espansione *CoreValve*. Un certo numero di altri dispositivi di seconda generazione è in vari stadi di sviluppo. Tutti, però, si trovano di fronte a una serie di sfide tecniche.

Perceval (Livanova)

La valvola Perceval (Gruppo Livanova, Saluggia, Italia) è una bioprotesi valvolare cardiaca (vd Fig. 3-49bis) in pericardio bovino che consente un impianto veloce attraverso una tecnica senza sutura. Livanova Perceval è uno dei modelli più promettenti in questo momento. L'azienda coinvolta nella produzione di questa protesi è quella che può dare un indirizzo a questa tecnica: sviluppo di dispositivi più avanzati transcateretere o migliorare significativamente la serie dei risultati chirurgici. (Shrestha M et al., 2009, Aymard T et al., 2010).

Tre studi clinici europei multicentrici prospettici consecutivi non randomizzati (Pilot, Pivotal e CAVALIER) sono stati progettati per valutare la protesi valvolare aortica Perceval nei pazienti anziani.

Perceval Pilot Trial

L'obiettivo dello studio Pilot è stato quello di valutare la sicurezza di sostituzione della valvola aortica con la valvola di sutureless Perceval in 30 pazienti sintomatici, di età compresa tra 75 anni e più. L'end point primario era la valutazione della sicurezza della protesi Perceval in termini di mortalità e morbilità a 30 giorni, correlato alle prestazioni della valvola protesica. Gli end point secondari erano la valutazione della mortalità e

morbilità, la valutazione dello stato clinico sulla base della New York Heart Association (NYHA) classificazione funzionale, e la valutazione della performance emodinamica a 1, 3, 6 e 12 mesi dalla impianto, rispettivamente. Un totale di 30 pazienti sono stati arruolati in questo studio e follow-up a 5 anni è stato completato.

Perceval Pivotal Trial

L'obiettivo primario dello studio Pivotal era di valutare le prestazioni della valvola Perceval a 3-6 mesi dopo l'impianto in 150 pazienti sintomatici di età ≥ 75 anni, richiedenti un intervento chirurgico per sostituire la valvola aortica. L'end point primario era la valutazione della protesi Perceval in termini di sicurezza e le prestazioni a 3-6 mesi dopo l'intervento chirurgico. Endpoint secondari includevano la valutazione della valvola Perceval in termini di miglioramento dello stato clinico, prestazioni emodinamiche mediante ecocardiografia, e valutazione dei tassi di mortalità e morbilità alla dimissione e 12 mesi dopo l'impianto, rispettivamente.

Questi due studi Perceval erano finalizzati ad ottenere l'iniziale Conformità Europea (CE) marchio di omologazione, anche se solo due dimensioni di protesi (Size S e la taglia M) erano disponibili. I risultati hanno mostrato adeguate sicurezza e prestazioni, e ha permesso a Perceval di ottenere il marchio CE nel gennaio 2011 (per le taglie S e M) sotto indicazioni limitate.

CAVALIER Trial

Il Trial CAVALIER è stato progettato per valutare la sicurezza e l'efficacia della valvola Perceval a 12 mesi dopo l'impianto quando viene utilizzato per sostituire una valvola aortica o una protesi valvolare malate o disfunzionanti nei pazienti sintomatici di età superiore ai 65 anni. L'end point primario era la valutazione della sicurezza e dell'efficacia della valvola Perceval a 12 mesi dopo l'impianto. Gli end point secondari della ricerca clinica sono stati la valutazione della sicurezza e l'efficacia al momento della dimissione e 3-6 mesi dopo l'intervento chirurgico e successivamente annualmente. Oltre ad abbassare il limite di età per i pazienti più giovani (65 anni o maggiore), questo studio ha incluso due formati protesi aggiuntivi: Taglia L (da febbraio 2010) e taglia XL (da luglio 2012).



Fig. 3-49bis. La valvola comprende un e una lega elastica per lo montanti verticali ricoperti

migliora la biocompatibilità. Lo stent ha il duplice compito di sostenere la valvola e tenendolo in posizione senza alcuna sutura permanente. Grazie alle sue proprietà elastiche, lo stent si adatta all'anatomia dell'aorta e segue i suoi movimenti. La valvola è compressa con un dispositivo di compressione atraumatico, assicurando che i veli valvolari non siano interessati.

Perceval è una bioprotesi cardiaca componente biologico di pericardio bovino stent Ni-Ti costituito da due anelli e nove da un sottile strato di Carbofilm™ che

Nei tre studi precedentemente citati, più del 40% dei pazienti era di 80 anni o più. I risultati a 5 anni da pazienti sottoposti a AVR con la valvola Perceval dimostrano che il dispositivo è sicuro e si comporta bene, anche in una popolazione anziana con comorbidità.

Studi precedenti hanno dimostrato che la durata del clampaggio aortico e CPB sono predittori indipendenti di sopravvivenza dopo operazioni o sostituzione della valvola aortica o valvola combinata con CABG. Ranucci et al. (J Heart Valve Dis 2012) hanno riportato che il tempo di clampaggio aortico è un predittore indipendente di grave morbidità cardiovascolare. Pertanto, una nuova tecnologia per accorciare il tempo di clampaggio aortico e, di conseguenza, il tempo di CPB è obbligatoria per ridurre ulteriormente la mortalità dopo l'intervento AVR, specialmente nei pazienti geriatrici.

La valvola Perceval presenta abbastanza elevata adattabilità ai diversi approcci chirurgici come dimostrato da questo studio. Gli impianti sono stati effettuati sia per via sternotomica completa che minimamente invasiva (ministernotomy o minitoracotomia anteriore destro) [10, 11].

Esperienze precedenti hanno dimostrato che l'AVR meno invasiva è stata associata con risultati eccellenti in termini di complicanze post-operatorie e degenza ospedaliera. Tuttavia, lo spazio di lavoro ridotto per l'esposizione e l'impianto delle valvole protesiche (specialmente in anelli aortici piccoli o calcificati) aumenta i tempi chirurgici. In tali casi l'adozione della tecnologia sutureless può facilitare l'approccio AVR meno invasivo. In

questo studio i ridotti tempi di clampaggio che sono stati ottenuti con entrambi gli approcci chirurgici dimostrano la facilità di impianto della valvola Perceval.

La possibilità di eseguire procedure concomitanti, in particolare CABG, con questo dispositivo rappresenta un vantaggio rispetto ad altre tecniche interventistiche, come le valvole aortiche transcaterete (Tavi). Questo è importante in quanto, secondo la STS, la percentuale di candidati che assumono CABG è salito dal 5 al 25% negli ultimi 20 anni.

I risultati clinici fino ai 5 anni di follow-up hanno riportato la conferma della sicurezza e dell'efficacia della valvola aortica senza sutura Perceval. I tassi di mortalità precoce e tardiva e complicazioni, come ictus e PVL sono comparabili con tassi riportati rispettivamente per AVR tradizionale. Anche nei casi che richiedono espanto della Perceval, la procedura è facile e la valvola Perceval è stata rimossa senza problemi tecnici, come precedentemente descritto.

Le nuove occorrenze di blocco AV di III grado precoce che porta a impianto di pacemaker nei pazienti con nessun precedente di storia di disturbi del ritmo cardiaco è stato del 6,0%, che è entro i limiti riportati in letteratura per AVR tradizionale. Questo tasso potrebbe anche essere correlato l'effetto iniziale curva di apprendimento.

Nessuna dislocazione della valvola o migrazione, trombosi o deterioramento strutturale della valvola è stata osservata anche dopo un follow-up di 5 anni.

L'impianto della valvola ha determinato un miglioramento significativo dei sintomi dei pazienti. Anche se la maggior parte dei pazienti era abbastanza piccolo in statura con un anello aortico piccolo e hanno ricevuto ridotte dimensioni di protesi, i gradienti transvalvolari postoperatori erano bassi e rimasti stabili nel tempo fino a 5 anni di follow-up. In pazienti con un piccolo annulus, questa valvola consente la massimizzazione del diametro bioprotesico. I dati emodinamici mostrano un miglioramento della funzione ventricolare sinistra.

Intuity (Edwards)

Il sistema INTUITY Valve (Edwards Life Sciences LLC, Irvine, in California) (vd Fig 3-49 tris) si basa sullo stesso sistema di rilascio ballon-expandable utilizzato nella valvola cardiaca transcaterete SAPIEN (Edwards Life Sciences LLC) incorporando il design e la ben provata

durabilità della bioprotesi Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna Ease pericardica aortica (Edwards life Sciences LLC).



Fig. 3-49tris. Il sistema INTUITY valvola è una bioprotesi Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna Ease Pericardica aortica (Modello 3300TFX) modificato con allegato un frame in acciaio inossidabile rivestito e balloon-expandable.

Il sistema di rilascio è costituito da un manico tubolare malleabile in cui è inserito un catetere a palloncino integrato. Dopo che la protesi è posizionata, il palloncino si espande nel telaio della valvola nell'efflusso del ventricolo sinistro (LVOT), stabilendo una tenuta tra annulus aortico e il telaio. La valvola è composta di pericardio bovino conservato in glutaraldeide montato su una forma flessibile in filo di cobalto cromo. Il telaio esterno è coperto con tessuto PTFE, e il telaio anulare è rivestita con polietilene tereftalato. La valvola è disponibile nelle misure 19, 21, 23, 25 e 27 mm.

Lo studio TRANSFORM (Trial Multicentrico con Rapid Deployment Edwards Valve System INTUITY per la sostituzione della valvola aortica) ha valutato le prestazioni del nuovo sistema di valvole INTUITY. TRANSFORM è uno studio clinico prospettico, non randomizzato, multicentrico, a braccio singolo.

Tra settembre 2012 e dicembre 2015, 889 pazienti sono stati arruolati in 29 siti di sperimentazione. Tra i pazienti arruolati, 839 sono stati impiantati con il sistema di valvole INTUITY. Il follow-up era completo al 96,3% a 1 anno e comprendeva 912.2 pazienti-anno e 844,5 LPY.

I pazienti avevano un'età media di 73,5 anni, il 24,6% erano 80 anni e più, e avevano una media di STS predetto rischio di mortalità del 2,5% e EuroSCORE logistica II del 3,3%, che erano coerenti con basso rischio operatorio. FS stato utilizzato nel 40% e superiore

mini-sternotomia o toracotomia anteriore destro nel 60%; entrambi gli approcci sono stati associati con un tasso di successo del 95% tecnica.

In questo studio, incisioni minimamente invasive sono stati utilizzati due volte più frequentemente come il tasso osservato il 20% nella grande registro multicentrico della Società tedesca per toracica e cardiovascolare Surgery.¹¹ La media XCT e CPBT per FS e superiore mini-sternotomia / anteriore destra toracotomia rispetto favorevolmente con STS adulti cardiache comparatori Chirurgia database. Il tasso di complicazioni chirurgiche a 30 giorni era eccezionalmente bassa, con mortalità, 0,8% (7 su 839); reintervento, 0,2% (2 su 839); espanto valvola, 0,1% (1 su 839); tromboembolia, 3,5% (29 su 839); e sanguinamento maggiore, 1,3% (11 su 839). Il tasso di maggiore PVL era 0,2% (2 su 839). Il tasso di nuovo impianto di pacemaker permanente è stata dell'11,9%. A 1 anno, maggior parte dei pazienti erano migliorati in modo sintomatico, con il 77,2% (424 su 549) in classe NYHA I, e il 19,5% (107 su 549) in classe NYHA II. prestazioni della valvola emodinamica era eccellente a 1 anno, con un'EOA media complessiva di 1,7 cm² e pendenza media del 10,3 mmHg. Considerate nell'insieme, questi dati dimostrano profili di prestazioni eccellenti del sistema valvolare INTUITY.

Tempi di clampaggio (XCT) prolungati correlano con esiti clinici peggiori, ma il rapporto è complicato e difficile da risolvere statisticamente. Negli studi che applicavano analisi non aggiustata, più XCT è stato associato ad un aumento della mortalità e morbilità operatoria. In relazione di Nissinen e coll. su 3280 pazienti sottoposti a una serie di operazioni cardiache, il receiver operating characteristic di incrementi di 30 minuti di XCT rivelato che l'area sotto la curva era significativamente correlata con mortalità e ictus a 30 giorni. Inoltre, gli autori hanno proposto un valore di soglia critico per XCT di 150 minuti, dove la mortalità osservata è stata del 1,8% rispetto al 12,2% (odds ratio 8,78, 95% intervallo di confidenza 4,64-16,61); tuttavia, numerosi fattori confondenti rappresentano aumenti sia XCT ed operativo mortalità, come ad alto rischio predetto operatorio, complessità tecnica e complicanze intraoperatorie.

Ad esempio, Doenst e coll. hanno studiato 27,215 pazienti sottoposti ad interventi cardiaci stratificati per frazione d'eiezione preoperatoria. L'analisi di regressione multivariata ha

rivelato che XCT era un predittore indipendente di mortalità nei pazienti con frazione di eiezione superiore al 40% (odds ratio 1,01 per minuto di XCT, 95% intervallo di confidenza 1,01-1,02), ma non per i pazienti meno del 40%. Gli autori hanno attribuito questo per l'elevato tasso di mortalità osservata nei pazienti con XCTs estremamente brevi (ad esempio, 30 minuti o meno). Tuttavia, altri ricercatori hanno riportato un'associazione indipendente tra XCT e mortalità operatoria e morbidity.^{14, 15}

Il sistema di valvole INTUITY è stata associata con una riduzione XCT e CPBT. In una recente pubblicazione randomizzato, controllato, Borger e coll. riferito che INTUITY (n = 46) ha portato ad una riduzione del 24% in XCT rispetto al gruppo trattato con una bioprotesi convenzionalmente impiantato (n = 48; 41,3 ± 20,3 minuti contro 54,0 ± 20,3 , P <0,001). L'attuale studio generalizza questo risultato a un chirurgo più grande coorte dimostrando che INTUITY è stata associata con XCTs inferiori e CPBTs confrontato con statistiche riassuntive non regolati riportati nel database STS. Inoltre, se la relazione causale tra XCT e gli eventi avversi diventa più forte come XCT supera un certo valore critico, allora può essere ragionevole assumere il vantaggio di INTUITY sarà maggiore il grado di complessità chirurgica aumenta. Quindi, come più pazienti vengono sottoposte AVR inclusa coronarico innesto di bypass, o chirurgia valvola tricuspide, o chirurgia fibrillazione atriale, la proposta di valore del sistema valvolare INTUITY può essere più convincente. Rispetto al database STS, INTUITY stato associato a riduzioni clinicamente significative in media XCT nei pazienti sottoposti a bypass coronarico ed AVR.

Il sistema di valvole INTUITY eseguita efficacemente con tassi clinicamente accettabile di PVL. Nello studio TRANSFORM, un laboratorio ecocardiografico nucleo centrale è stato usato per valutare tutti gli studi ecocardiografici. A 1 anno, il tasso di PVLS moderate e gravi è stata 1,2% (6 su 519) e 0,4% (2 di 519). Tale risultato si confronta favorevolmente con tassi PVL clinicamente evidenti riportati in letteratura per chirurgico AVR.^{17, 18, 19, 20, 21}

In questo studio, la velocità complessiva del nuovo impianto di pacemaker permanente in pazienti con AVR isolato era 11,9% (57 481); i tassi riportati nell'intervallo letteratura chirurgica tra 3,0% e il 11,8% .²² Il tasso di impianto attuale è in contrasto con il tasso osservato di circa il 5% come riportato negli studi INTUITY europei perisolato AVR, mentre i rimanenti endpoint erano simili overall.¹⁶ Questo può essere correlato alla elevata prevalenza (circa due terzi) delle anomalie di conduzione preoperatorie osservati nello

studio corrente. Tra i 342 pazienti sottoposti isolato AVR, Dawkins e colleagues²³ riportati fibrillazione atriale preoperatoria 12%, blocco anterior emi sinistra a 10%, blocco di branca sinistra a 7%, e blocco di branca destra 5%. Inoltre, hanno osservato che i pazienti con alterazioni della conduzione preoperatorie erano significativamente più probabile che richiedono un nuovo pacemaker permanente rispetto a quelli senza, 16% contro 6% ($p = 0,004$). Analogamente, nelle valvole suture, un maggior tasso di pacemaker (11 volte) è stata osservata in presenza di preoperatoria branca destro block. Il telaio a palloncino espandibile di INTUITY imprime una maggiore forza radiale all'interno del LVOT rispetto ad una valvola convenzionale e pertanto, predispone ad una maggiore probabilità di pacemaker nei pazienti con anomalie della conduzione basali. Il sistema Valvolare INTUITY sfrutta le prestazioni emodinamiche collaudate e la durevolezza della Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna Ease pericardica aortica. Recentemente, Johnston e coll. riportavano su 12.569 pazienti sottoposti a AVR con la valvola PERIMOUNT presso la Cleveland Clinic nel corso di un periodo di 27,5 anni. Nei pazienti di età inferiore ai 60 anni, le stime di Kaplan-Meier per SVD a 10 e 20 anni sono stati 5,6% e 45%, rispettivamente, e, nei pazienti da 60 a 80 anni, 1,5% e 8,1%, rispettivamente. Diversamente dalle valvole chirurgiche convenzionali, la presenza di una struttura in acciaio inossidabile a palloncino espandibile all'interno del LVOT può promuovere circolarità e creare caratteristiche di flusso ottimali all'ingresso della valvola. Questa caratteristica unica del sistema di valvole INTUITY può ridurre il rischio di mancata corrispondenza protesi-paziente, in particolare in quei pazienti con un piccolo root aortico.

“A cielo aperto” – Nuove tecniche chirurgiche: la sostituzione valvolare aortica a cuore battente

Un interessante sistema d'impianto di protesi valvolare aortica è il sistema *Cardious AVA Graft system* che riprende un vecchio concetto, quello del *by-pass* tra l'apice cardiaco e l'aorta toracica. Il *Cardious AVA Graft system* è infatti un sistema di impianto di protesi valvolare aortica all'interno di un *graft* interposto tra apice cardiaco e aorta toracica discendente. L'*AVA Aortic Valve Bypass Graft System* è composto da due *graft* in poliestere, un alloggiamento in titanio per la valvola e un device per l'impianto. L'intero device una volta impiantato lavora in parallelo con la valvola aortica nativa che è lasciata *in situ*. Riduce le resistenze all'efflusso valvolare senza compromettere il normale flusso coronarico e dei tronchi sopraortici. Questo sistema è impiantabile tramite toracotomia al 5° spazio intercostale e grazie a un sistema automatico il *graft* viene suturato all'aorta toracica discendente senza bisogno di clampaggio totale o parziale; un secondo *graft* è posizionato tramite un'introduttore in apice cardiaco e suturato chirurgicamente; a questo punto i due *graft* sono collegati interponendo tra di loro la valvola aortica selezionata e può essere sostituita quando necessario. Sono stati effettuati numerosi impianti su animali e la sperimentazione nell'uomo sembra la prossima. Questo tipo di device può essere molto interessante soprattutto in quei pazienti con valvola aortica bicuspidale su cui l'impianto valvolare aortico trans-catetere non è indicato (***Figura 3-50***).

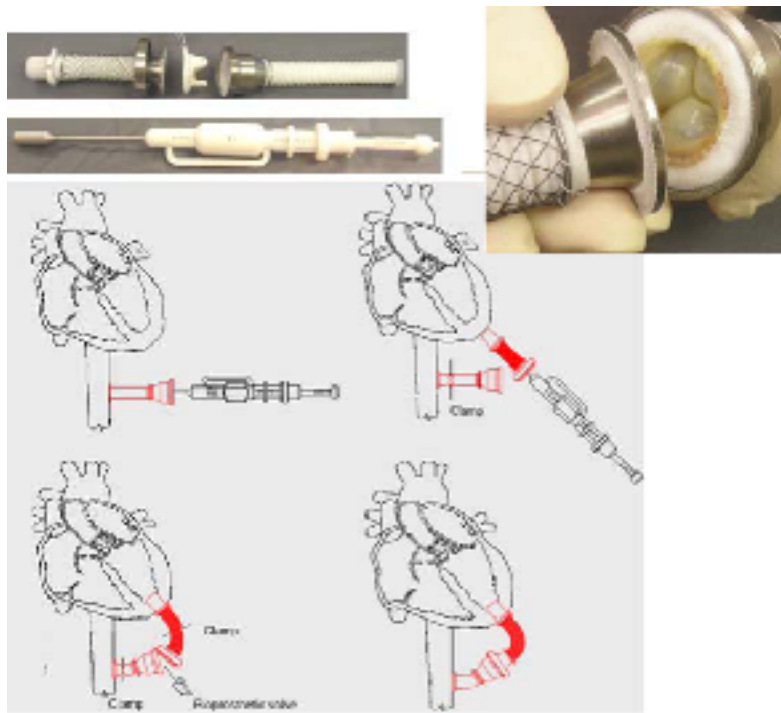


Figura 3-50. L'AVA Aortic Valve Bypass Graft System.

Nell'affrontare le nuove tecniche chirurgiche riguardanti la chirurgia valvolare aortica non possiamo non citare la chirurgia valvolare a cuore battente che in questi anni sta muovendo i suoi primi passi grazie agli studi di Salerno e Di Luozzo.³⁶⁸⁻³⁷⁰ Questa tecnica prevede una cannulazione aorto-cavale classica e la cannulazione retrograda del seno venoso coronarico, e il posizionamento di un vent in vena polmonare superiore destra. Una volta clampato il cuore si provvede alla perfusione degli osti coronarici e del seno coronarico con sangue caldo proveniente dalla circolazione extracorporea per via rispettivamente anterograda (tramite una via collegata direttamente alla cannula arteriosa) e retrograda (grazie ad una pompa cetrifuga) (**Figura 3-51**). Le pressioni da mantenere sono intorno ai 50 mmHg e 70 mmHg, rispettivamente per il seno coronarico e per gli osti.

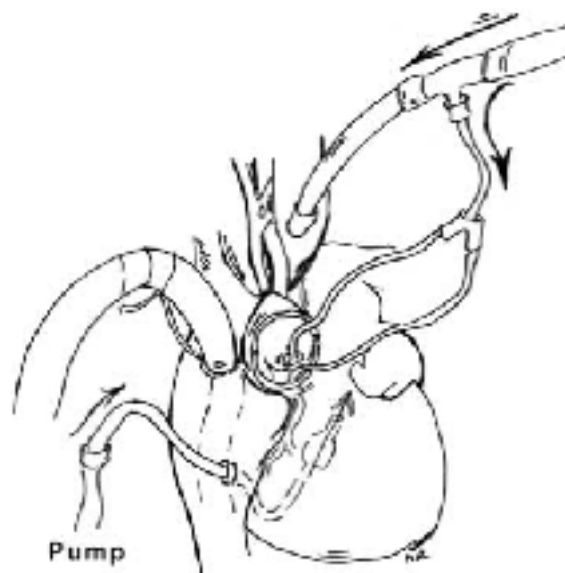


Figura 3-51. Schema della perfusione coronarica utilizzata da Salerno per la sostituzione valvolare aortica a cuore battente.³⁷¹

Salerno e Ricci riportano 520 interventi utilizzando questa doppia perfusione coronarica anterograda e retrograda con i risultati soddisfacenti e paragonabili a quelli della chirurgia tradizionale.³⁷¹ Matsumoto ha riportato i risultati di 50 pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica a cuore battente ma con l'utilizzo della sola perfusione retrograda, con risultati meno soddisfacenti.³⁷²

Risultati

Questa tecnica non ha avuto molto successo tra i cardiocirurghi visti i miglioramenti ottenuti negli ultimi anni nel campo dell'arresto cardioplegico, ma sembra essere particolarmente interessante soprattutto considerando pazienti ad alto rischio e con cuori ipertrofici a bassa frazione di eiezione (spesso pazienti anziani con stenosi valvolare aortica). Infatti ci permette di lavorare senza l'arresto cardioplegico iperkaliemico e in normotermia, evitando il rischio del danno da riperfusione e dell'edema miocardico e con documentati e ridotti livelli di troponina e creatinasi miocardica, soprattutto in quegli interventi che prevedono lunghi periodi di ischemia come nelle patologie valvolari multiple.

3.2.4. Allotrapianti (*Homograft*)

Storia

Gordon Murray era il primo che ha utilizzato un *homograft* aortico per il trattamento della malattia valvolare aortica.¹ Dopo aver eseguito con successo gli esperimenti in laboratorio sugli animali, *Murray* ha posizionato i segmenti di una valvola aortica omologa nell'aorta discendente per il trattamento di una grave insufficienza aortica (AI) con i buoni risultati fino a 4 anni post-operatori.² Successivamente, i benefici emodinamici del posizionamento eterotopico di un *homograft* aortico in aorta discendente per l'AI sono stati confermati da *Beall* e collaboratori, ancora una volta nel laboratorio sugli animali.³ *Kerwin* e colleghi di Toronto hanno esteso l'esperienza clinica di *homograft* eterotopico sui nove pazienti, con buoni risultati in sei pazienti fino a 6 anni dopo l'intervento.⁴ Quasi nello stesso periodo, *Bigelow* e collaboratori di Toronto hanno riportato il posizionamento dell'*homograft* aortico nella posizione ortotopica, ma il paziente ha deceduto entro un giorno per una trombosi coronarica.⁵ Il posizionamento ortotopico di un *homograft* aortico è stato eseguito col successo indipendentemente e quasi simultaneamente⁶ da *Donald Ross* in *Guy's Hospital* a Londra,⁷ *Barratt-Boyes* in *Green Lane Hospital* ad Auckland,⁸ seguito qualche mese dopo da *Paneth* ed *O'Brien* in *Brompton Hospital*. Nel 1964, *Barratt-Boyes* ha riportato la sua prime esperienze con allotrapianto aortico in 44 pazienti, con i buoni risultati in tutti tranne nei tre pazienti.⁸

Dato dagli sforzi iniziali di utilizzare omoinnesti nella posizione aortica, l'approvvigionamento e la conservazione di queste valvole biologiche ci sono notevolmente cambiati. Inizialmente, le valvole aortiche erano impiantate subito dopo la raccolta.⁹ Questa tecnica è abbandonata e rapidamente soppiantata dalle tecniche di sterilizzazione e preservazione per l'ulteriore utilizzo – la strategia fondamentale di banche di tessuti contemporanee. Le valvole sono state raccolte in modo pulito o sterile e poi sono sterilizzate con beta-propiolattone^{8,10} o clorexidina 0,02%,¹¹ seguita da ossido di etilene¹¹ o esposizione a radiazioni.¹² Dopo la sterilizzazione chimica, le valvole sono stati messe in *Hanks* soluzione salina bilanciata a 4 ° C per un massimo di 4 settimane, seguita da liofilizzazione.^{8,13} Riconoscendo che l'incidenza di rottura della valvola è stato elevato nel caso di valvole trattate chimicamente, *Barratt-Boyes* ha introdotto nel 1968 la sterilizzazione dei *homograft* con gli antibiotici.¹⁴ Crioconservazione del *homograft* è stato introdotto nel 1975 da *O'Brien* nel tentativo di aumentare la vitalità delle cellule del omoinnesto conservato.¹⁵ Crioconservazione continua ad essere il metodo più comunemente utilizzato per l'omoinnesto aortico.

Conservazione, aspetti cellulari e immunologici

Negli Stati Uniti, la maggior parte degli omoinnesti è ottenuta dal cuore battente dei donatori di organi in cui il cuore non è adatto per il trapianto. Omoinnesti ottenuti dalle persone decedute a meno di 24 ore costituiscono la seconda fonte principale. Il trattamento di tessuti da cadavere è sempre eseguito dai centri regionali dei tessuti che si specializzano in materia di appalti e la conservazione dei tessuti umani per l'allograpianto finale. La prevalenza di allograpianto cardiaco in aumento ha consentito l'uso di *homovital* omoinnesto,¹⁹ che probabilmente hanno migliorato la conservazione della vitalità cellulare. Idealmente, le valvole sarebbero impiantate entro le 24 ore, ma anche nei centri con l'esperienza significativa, l'intervallo tra la raccolta e l'impianto è fino a 60 giorni, con un intervallo medio di 3,9 giorni.¹⁹ Di conseguenza, la crioconservazione è la tecnica più comunemente utilizzata, che ottimizza la vitalità cellulare,¹⁵ che è un vantaggio evidente, considerata la carenza di donatori di organi.

Per la crioconservazione, il cuore si acquista nelle condizioni sterili (donatore multi-organo) o pulite (donatore cadavere) e viene delicatamente risciacquato con soluzione salina isotonica fredda (ad esempio, Ringer lattato) per rimuovere il sangue e i suoi elementi dalle camere cardiache. Il cuore viene poi messo in un sacchetto contenente soluzione *iceslush* e mantenuto a freddo fino a ulteriore trattamento. Tempo d'ischemia calda non superi le 12 ore, a meno che il donatore è in un ambiente con temperatura $\leq 8^{\circ}\text{C}$ entro 6 ore dalla morte, che può estendere il tempo d'ischemia "calda" a 24 ore. Il sangue dei donatori si ottiene per la cultura e test sierologici per gli agenti infettivi comuni (ad esempio, epatite B e C, virus dell'immunodeficienza umana, virus T-cell lymphoma umano, e *Treponema pallidum*). I seguenti dati si basano su protocolli procedurali del *Northwest Tissue Center, Seattle, WA*,²⁰ e sono simili a quelli di altre istituzioni.²¹ Una volta al centro del tessuto, il blocco aortico è dissezionato in un ambiente controllato (classe 100 d'ambiente *clean room*). Donatore dei tessuti e la soluzione di trasporto sono messi in coltura per microrganismi aerobi e anaerobi, funghi e bacilli acido-resistenti. L'estremo prossimale della dissezione comprende l'anello aortico e il lembo anteriore della valvola mitrale con una quantità variabile di muscolo ventricolare, e si estende distalmente alla succlavia sinistra, compresi i rami dell'aorta toracica. Si legano le ostia delle coronarie, permettendo una interposizione successiva *free-root* allogenico in caso di necessità. La base dell'innesto contiene una quantità variabile del muscolo ventricolare che può essere tagliato al momento dell'impianto dell'innesto. La valvola è ispezionata per l'eventuale fenestrazione dei lembi, ateroma o danni che possono renderla inutilizzabile per l'impianto. Di questi, ateroma della cuspidè controindica assolutamente l'uso dell'innesto allogenico, mentre la fenestrazione o altri danni sono controindicazioni relative e dipendono dalla loro

gravità e grandezza. Otturatori sono poi utilizzati per dimensionare sia la valvola sia l'aorta (**Figura 3-52**).



Figura 3-52. Homograft della valvola aortica, dopo la raccolta dal donatore. Il blocco comprende una quantità variabile di muscolo ventricolare e il lembo anteriore della valvola mitrale. È effettuato il taglio ulteriore al momento dell'impianto. (Reproduced with permission from The North-west Tissue Center, Puget Sound Blood Center.)

Dopo la raccolta, il blocco allogeneico subisce una serie di risciacqui e viene poi messo in un mezzo di nutrienti (ad esempio, RPMI-1640) con bassi livelli di antibiotici (polimixina B solfato 250.000 unità, sodio cefoxitina 60 mg, vancomicina HCl 12,5 mg, e lincomicina HCl 30 mg)²² per la sterilizzazione. Anche se questo regime originariamente includeva amfotericina B, spesso è omesso per ottimizzare la vitalità cellulare.²³ L'innesto allogeneico può quindi essere utilizzato per un trapianto *homovital* o preparato per la crioconservazione. Durante questo processo, le culture sono ottenute in serie per escludere la contaminazione che può precludere l'uso dell'innesto.

La condizione *sine qua non* della crioconservazione è il tasso controllato di congelamento, come introdotto dalla O'Brien e colleghi nel 1975.¹⁵ Prima al confezionamento, sia l'aria nella camera di imballaggio sia i guanti del tecnologo sono campionati per le particelle, e tre aree designate in campo dell'imballaggio sterile. L'innesto viene trasferito dal medium con gli antibiotici al sacchetto sterile contenente terreno di coltura (ad esempio, RPMI-1640), il 10% siero fetale vitellino, e del 7,5% Dimetilsolfossido DMSO (il crioprotettore). Questi substrati sono stati progettati per fornire un supporto nutritivo per l'innesto e ridurre al minimo la formazione di cristalli e danneggiamento dei tessuti durante il processo di congelamento. Si preleva un campione finale di soluzione dall'imballaggio per gli organismi aerobici ed anaerobici. Entro 2 ore di esposizione al DMSO, l'innesto è

congelato a -1°C per un minuto fino a -40°C e poi messo in fase vaporizzante di azoto liquido (circa -195°C) fino a quando non è utilizzato. Dopo che le colture di tessuti e risultati sierologici sono disponibili (da 4 a 6 settimane) e negativi, la valvola può essere utilizzata per l'impianto; se c'è positiva qualsiasi coltura o il risultato sierologico, la valvola viene scartata.

Dopo la richiesta del *homograft* dal centro dei tessuti, l'innesto è fornito in un contenitore abilitato per mantenere la temperatura al di sotto -100°C per 10 giorni. Due indicatori sensibili alla temperatura, che diventano rossi se la temperatura supera i -100°C , sono inclusi in ogni spedizione per garantire il mantenimento della temperatura. Al suo arrivo presso l'istituto dove dovrebbe essere utilizzato, il sacchetto di archiviazione viene rimosso dall'azoto liquido e messo in soluzione salina calda (37° a 42°). Sono confermati la dimensione e il numero dell'innesto. Dopo la rimozione dalla deposita custodia, l'innesto è sottoposto poi a una serie di risciacqui e allo scongelamento, in soluzioni che hanno sempre più diluito DMSO, seguita da un risciacquo finale in terreni di coltura puri prima dell'uso. L'innesto è quindi pronto per il taglio finale e l'impianto.

Aspetti cellulari e immunologici – Valvole normali comprendono nella sua ultrastruttura i componenti cellulari vitali, compreso endotelio, fibroblasti e cellule di muscolo liscio, e una matrice amorfa e fibrillare extracellulare, derivate principalmente dai fibroblasti e cellule muscolari lisce.²⁴ Negli stati non-patologici vi è uno stato di equilibrio tra la distruzione di questi elementi e il loro rimodellamento, che è alla base di struttura e funzione globale. Concordandosi con il paradigma che l'integrità strutturale e quindi la funzione dipende dalla viabilità cellulare dell'innesto, le tecniche di conservazione hanno tentato di ottimizzare la conservazione di elementi cellulari vitali per migliorare la funzione e la durevolezza.

Come detto in precedenza i metodi di sterilizzazione chimica e irradiazione hanno avuto una incidenza elevata di rottura delle cuspidi¹⁴ e l'analisi istologica di queste valvole dell'innesto rivela gli elementi cellulari non vitali.²⁵ Sterilizzazione antibiotica della protesi e la conservazione in una soluzione salina bilanciata o in medium dei nutrienti a 4°C non mantiene la vitalità cellulare al di là di un paio di giorni.^{26,27} La durata di queste valvole è migliorata con un'assenza del re-intervento per la degenerazione della valvola a 10 anni del 89%.¹⁵ La raccolta e crioconservazione dei *homograft* ha dimostrato il mantenimento della vitalità dei fibroblasti dei donatori fino a $9\frac{1}{2}$ anni dopo l'impianto in uno paziente, e i fibroblasti viabili sono stati dimostrati in un numero ristretto degli altri pazienti.¹⁵ Più recentemente è stata segnalata la persistenza di vitali, funzionanti fibroblasti del donatore

in un allotrapianto dopo i 70 mesi.²⁹ Inoltre, con l'utilizzo delle tecnologie di ibridazione *in situ*, è stato dimostrato che i fibroblasti vitali dell'innesto espantato sono di origine sia del donatore sia del ricevente. Altri investigatori hanno dimostrato l'assenza della vitalità cellulare nel *homograft* dopo il trattamento antibiotico²⁶ o dopo l'espanto.²⁸ Tuttavia, i metodi di conservazione valvolare nelle ultime investigazioni²⁸ non sono stati segnalati, e queste valvole sono stati espantati soprattutto per il deterioramento, contribuendo alla significativa influenza della selezione. Alla fine, il limite per la vitalità degli elementi cellulari durante una crioconservazione non è chiaro. Dati i risultati occasionali di cellule vitali, in particolare dei fibroblasti, fino a 9 anni dopo l'impianto,¹⁵ è probabile che alcune cellule vitali continuano ad esserci nell'innesto, almeno per qualche tempo. Inoltre, quando le cellule vitali sono presenti, sono molto probabilmente d'origine sia del donatore sia del ricevente.^{15,29} I risultati discrepanti per quanto riguarda la persistenza di cellule vitali nel trapianto innesto possono riferirsi a tempi variabili di ischemia calda o differenze nei metodi di raccolta e tecniche di conservazione. Ancora più importante, il limite fin qui questi fibroblasti restano funzionali e contribuiscono all'integrità strutturale del *homograft* non è noto.

Mentre modifiche di conservazione della valvola hanno tentato di mantenere la vitalità cellulare dell'innesto¹⁵ per migliorare integrità strutturale e la funzione a lungo termine,³⁰ la presenza delle cellule vitali del donatore può essere dannosa per l'incitazione d'una reazione del rigetto del *graft*.³¹ I molteplici studi hanno dimostrato la presenza delle generazione di allo-anticorpi specifici del donatore nei confronti di antigeni dei leucociti umani (*human leukocyte antigens* - HLA) di classe I (antigeni A e B) e II (DR antigeni) nei riceventi dell'innesto valvolare.^{32,33} Lo sviluppo di pannello degli anticorpi reattivi sembra aumentare con il tempo,³³ ravvicinandosi all'82% a 6 anni dopo l'impianto,³⁴ si verifica sia negli adulti sia nei bambini, ed è a prescindere del metodo di crioconservazione.³⁵ Nonostante le prove in linea della formazione di anticorpi diretti contro gli antigeni HLA della protesi, il significato clinico non è chiaro.

Dignan e collaboratori hanno riportato una significativa associazione tra il *mismatch* in HLA di classe II e di febbre post-operatoria e disfunzione del *homograft* nei riceventi degli innesti sottoposti alla crioconservazione.³⁶ In destinatari di allotrapianti *homovital*, Smith e colleghi non hanno riferito nessuna associazione significativa tra HLA di classe I o II e la funzionalità delle valvole lungo termine (6 anni),³⁴ sebbene vi fosse una prevalenza maggiore di degenerazione della valvola in quei pazienti con anticorpi HLA: nei pazienti HLA-anticorpi negativi l'assenza da degenerazione della valvola a 1, 5 e 10 anni era del

100%. Nei pazienti con un pannello di anticorpi reattivi <50% l'assenza della degenerazione valvolare a 1, 5 e 10 anni era del 100, 97 e 92%, e 98, 94 e 88% nei pazienti che sono stati altamente sensibilizzati.³⁴ Presi insieme, questi dati suggeriscono che l'allorreattività anticorpo-mediata può giocare un ruolo causale nella disfunzione valvolare del *homograft* nel corso del tempo, ma certamente vi è il bisogno per gli studi più grandi di potenza adeguata per rilevare piccole (ovvero il 5% a 10 anni) differenze tra i riceventi del trapianto che sono HLA *matched* o *mismatched*. Nel frattempo, fino a quando tali dati saranno disponibili, è stato suggerito che il *matching* prospettivo degli antigeni HLA può essere giustificato.³⁴ Riconoscendo che le indagini del *homograft* nell'uomo sono limitate d'analisi pre-impianto (cioè, nel corso di raccolta o di conservazione) o dal bisogno dell'espianto valvolare a causa d'insufficienza della valvola, dal trapianto di cuore del ricevente o dalla morte del ricevente, i ricercatori hanno sviluppato i modelli alternativi.

Di conseguenza, per comprendere meglio gli aspetti immunologici della disfunzione valvolare protesica, i numerosi ricercatori hanno utilizzato modelli animali. I molteplici studi d'impianto del *homograft* attraverso la barriera del complesso maggiore di istocompatibilità nei ratti dimostrano notevole infiltrazione cellulare in lembi valvolari ispessiti nei primi 28 giorni, che è successivamente seguita da degenerazione della valvola e l'insufficienza.³⁷⁻⁴⁰ L'infiltrazione cellulare può essere fasica, caratterizzata dall'infiltrazione iniziale dai monociti,³⁷ seguita da progressiva infiltrazione dai monociti/macrofagi e linfociti T, che è massima 7 giorni post-impianto.^{37,40} Vi è un calo della vitalità di cellule della protesi accompagnata da calo strutturale e funzionale della valvola.³⁷ Importante, nei ratti che presentano la deficienza T linfocitaria, questi eventi cellulari non si verificano e la funzione del innesto rimane conservata, fornendo un sostegno aggiuntivo per la distruzione valvolare immuno-mediata.³⁸ Inoltre, la modulazione immunitaria con la ciclosporina e terapia con molecole anti-adesione (anti - $\alpha 4/\beta 2$ integrina) attenuano l'infiltrazione cellulare dei lembi valvolari e prevengono l'insufficienza della protesi.⁴¹ Presi insieme, questi dati sostengono la teoria della reazione immunitaria donatore-specifica cellulo-mediata (principalmente i linfociti T) diretta contro gli allo-antigeni dei donatori, che è seguita dal fallimento strutturale presentando una cascata cellulare tipica del rigetto d'organo solido.

In sintesi, nonostante le investigazioni intense negli ultimi tre decenni sul contributo relativo della risposta immunitaria, le tecniche della conservazione e il tempo d'ischemia calda alla degenerazione del *homograft* (vale a dire, la sclerosi o calcificazioni), il motivo per questo non è ancora chiaro. Ancora più importante, dopo le considerazioni delle prestazioni strutturali e i rischi per la reazione immunitaria, il vantaggio netto di mantenere la viabilità

cellulare (in particolare dei fibroblasti) non è ben definito.³¹ Gli indagini in futuro dovrebbero tentare di chiarire ulteriormente i contributi relativi di questi fattori all'antigenicità, immunogenicità e durabilità del *homograft*. Inoltre, l'impatto del sistema immunitario sulla protesi a lungo termine giustifica i nuovi studi.

Tecnica operatoria

Valutazione pre-operatoria – La preparazione pre-operatoria per l'impianto del *homograft* aortico è simile a quella per le altre operazioni dell'AV. L'ecocardiografia trans-toracica (TTE) è un attrezzo diagnostico ed inapprezzabile per valutazione degli AV e strutture anatomiche associate, inclusi i lembi valvolari, anello, i seni, la giunzione sino-tubulare, LVOT sottovalvolare e l'aorta ascendente. In questo riguardo, il TTE pre-operatorio può predire il diametro di anulus aortico con la precisione millimetrica e quindi la dimensione dell'omoinnesto richiesta.⁴⁵⁻⁴⁷ L'ecografia trans-esofagea (TEE) dovrebbe essere usata per la conferma intra-operatoria dell'anatomia ed assistere con il determinare della grandezza dell'omoinnesto e stimare la funzione post-riparativa. L'accuratezza di TEE nello stimare la dimensione anulare è stata dimostrata.^{48,49} Mentre TTE e TEE possono accuratamente determinare le dimensioni dell'anello e del *homograft*, la misurazione chirurgica e diretta è l'imperativo.

Preparazione generale – La sternotomia mediana viene eseguita con le tecniche standard di *by-pass* cardio-polmonare (CPB). La cannulazione aortica si ottiene più distalmente possibile, vicino all'arteria anonima, e cannula a due fasi è inserita nell'auricola atriale destra. Il *vent* può essere inserito nella vena polmonare superiore destra. Sono avviate sia cardioplegia sanguigna anterograda sia retrograda. L'aortotomia può essere trasversale o obliqua orientata come rovesciata "S" che inizia al di sopra del ostio della coronaria di destra (**Figura 3-53**). Dopo la ritrazione dell'aorta, facilitata con punto di sostegno in seta, la valvola viene asportata. La radice aortica e anulus vengono poi attentamente esaminati; la geometrica e simmetria indicano la fattibilità di un buon risultato con un *homograft*. Successivamente, l'anello aortico è misurato con otturatori o *Hagar* dilatatori. Poiché questo rappresenta un diametro esterno del ricevente, e omoinnesto è dimensionato sulla base interna, si ottiene una protesi da 2 a 4 mm più piccola di quella misurata in ricevente. L'innesto di dimensioni adeguate può in seguito essere scongelato. Se il trapianto è stato selezionato sulla base di precise misurazioni TTE o TEE, dovrebbe già essere scongelati. Il *graft* viene poi tagliato e aggiustato per l'impianto.

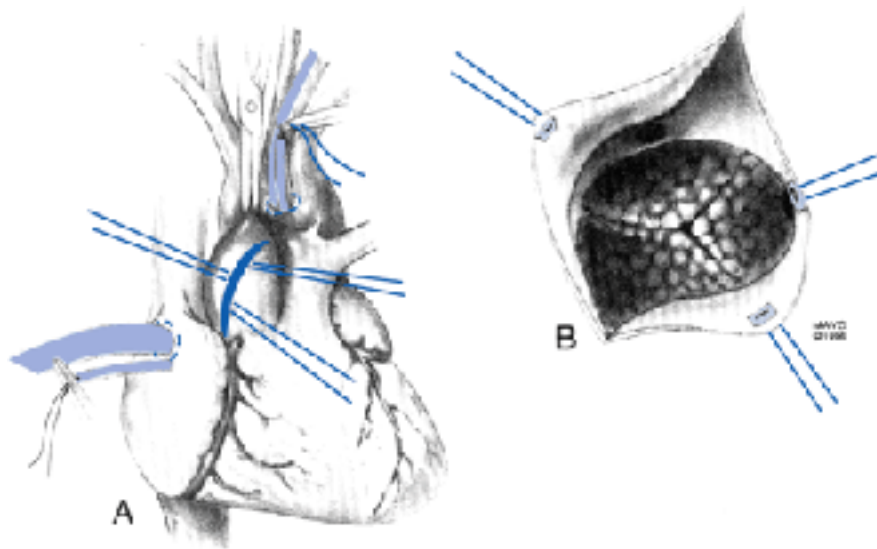


Figura 3-53. Si esegue lo standard by-pass cardio-polmonare, l'aortotomia a "S" rovesciata o obliqua all'inizio di sopra la cuspidi coronarica destra con la parte trasversale appena craniale alla cuspidi non-coronarica. Questa incisione prevede l'esposizione ideale della valvola aortica e radice in tutte le tecniche della sostituzione. (Reproduced with permission from Schaff HV, Cable DG: Aortic valve replacement with homograft, in Kaiser LR, Kron IL, Spray TL (eds): *Mastery of Cardiothoracic Surgery*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.)

Poiché il blocco allogenico contiene una quantità variabile del muscolo ventricolare, il lembo mitrale e l'arco, l'obiettivo del taglio è per rimuovere il tessuto in eccesso e adeguare l'innesto per il posizionamento a seconda della tecnica d'impianto prevista. A tal fine, il lembo della mitrale è rasato e tagliato e il setto ventricolare asportato. Il margine inferiore, che conterrà la linea di sutura in basso, è creato dritto da 2 a 3 mm al di sotto del nadir di ogni cuspidi aortica. Se si usa la tecnica *scalloped* a meno libera (vale a dire, *scalloped* o il seno non-coronarico intatto), i seni sono rimossi dall'aorta ascendente, lasciando i tre pilastri dell'aorta ascendente a sostenere ogni commessura delle cuspidi. Nella tecnica del seno non-coronarico intatto, il seno non-coronarico viene risparmiato (**Figura 3-54**). Infine, nei casi di endocardite attiva con ascesso anulare, il tessuto in eccesso dell'innesto può essere utilizzato per ricostruire l'anello dopo *debridement* adeguato.



Figura 3-54. Preparazione di un homograft aortico dal blocco aortico. Il muscolo ventricolare e il lembo della mitrale vengono rimossi. (A) La tecnica a mano libera d’inserimento sottocoronarico porta alla rimozione dei seni aortici entro 5 mm dell’inserzione sinusale fino a 3 mm dalla base delle cuspidi, eliminando così tutti e tre i seni. (B) La tecnica del seno non-coronarico intatto porta alla conservazione del seno non-coronarico. (C) Per la sostituzione della radice aortica, l’intera parete aortica può essere mantenuta e poi essere impiantata come una “inclusione di cilindro” o l’inserzione “mini-radice”. (Reproduced with permission from Schaff HV, Cable DG: Aortic valve replacement with homograft, in Kaiser LR, Kron IL, Spray TL (eds): *Mastery of Cardiothoracic Surgery*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.)

Le tecniche d’impianto del homograft – Ci sono molte tecniche per l’impianto di un homograft nella posizione aortica e le strategie continuano ad evolvere nel corso del tempo. Ross⁷ e Barratt-Boyes⁵⁰ inizialmente descrissero la tecnica *scalloped* a mano libera con rotazione a 120°. I numerosi gruppi hanno successivamente modificato questa tecnica, in cui i seni coronarici destro e sinistro erano asportati, ma con il risparmio del seno non-coronarico – la tecnica del seno non-coronarico intatto. In seguito questa tecnica è stata ulteriormente modificata per conservare tutti i seni del donatore e inserire l’innesto in un cilindro all’interno della radice aortica^{del} ricevente con il reimpianto delle coronarie, se necessario. Più recentemente, il homograft è stato impiantato con la tecnica di interposizione della “mini-radice” mentre la radice aortica gravemente ammalata deve essere asportati in toto. Quindi, ci sono essenzialmente quattro tecniche per l’impianto di un homograft aortico: (1) *scalloped* a mano libera con rotazione a 120°, (2) *scalloped* con il seno non-coronarico intatto, (3) “inclusione di cilindro” della radice aortica, con il reimpianto delle coronarie se necessario e (4) la sostituzione “mini-radice” aortica con interposizione del homograft.

1. La tecnica scalloped a mano libera con rotazione a 120° – Rimozione dei seni aortici entro 5 mm dell'inserzione sinusale fino a 3 mm dalla base delle cuspidi, eliminando così tutti e tre i seni.⁵⁰ La valvola viene quindi ruotata a 120° in senso antiorario, in modo che il seno coronarico destro del donatore si trova sotto il sinistro del ricevente (**Figura 3-55**). Questa manovra porta la parte più debole del muscolo del *homograft* posteriormente vicino al trigono fibroso e lembo anteriore della valvola mitrale.^{50,51} Per questa tecnica sono necessarie due linee di sutura. La sutura in basso può essere continua o semplice a punti staccati, di solito di 4-0 o 5-0 in polipropilene (**Figure 3-56**, fino a **3-58**). Per l'esecuzione della sutura continua, il *homograft* può essere rovesciato per facilitare quella in basso. Nella zona del setto membranoso, suture sono poste più superficialmente per evitare il danneggiamento del sistema di conduzione.



Figura 3-55. Per la tecnica scalloped a mano libera con rotazione a 120° l'innesto è ruotato a 120° in senso antiorario in modo che il seno destro del donatore si trova sotto il sinistro del ricevente. Tre punti di sostegno sono posti al di sotto del punto più basso di ogni cuspidi.

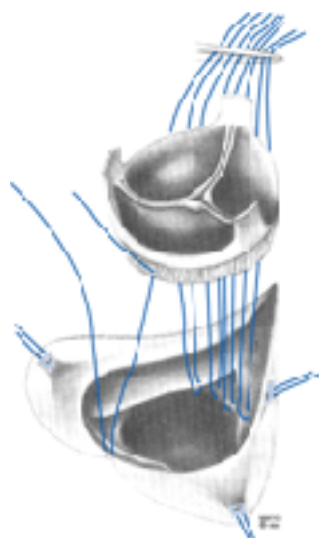


Figura 3-56. La sutura inferiore eseguita con semplici punti staccati. (Reproduced with permission from Schaff HV, Cable DG: Aortic valve replacement with homograft, in Kaiser LR, Kron IL, Spray TL (eds): *Mastery of Cardiothoracic Surgery*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.)

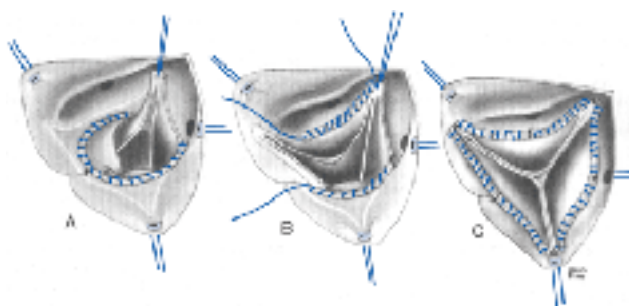


Figura 3-57. La sutura continua a valle. (A) L'innesto è rovesciato dopo il completamento della sutura inferiore, applicando la trazione sulle commessure. (B) Una sutura continua completa l'impianto. (C) La linea di sutura completa. (Reproduced with permission from Schaff HV, Cable DG: Aortic valve replacement with homograft, in Kaiser LR, Kron IL, Spray TL (eds): *Mastery of Cardiothoracic Surgery*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.)

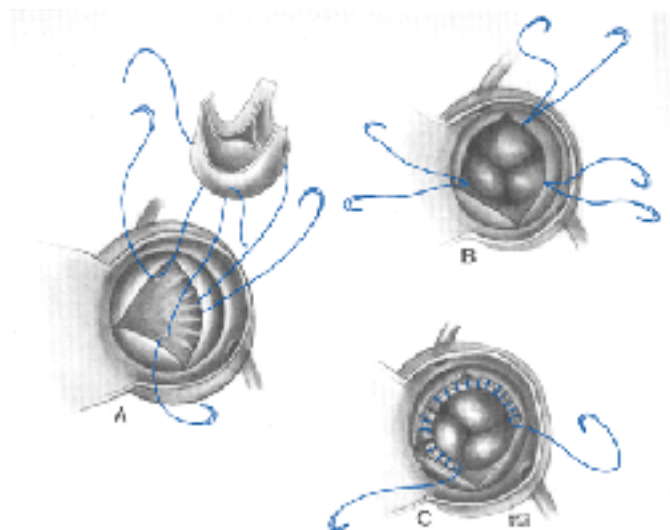


Figura 3-58. La sutura inferiore continua. (A) Il doppio orientamento del braccio della suture di sostegno facilita il posizionamento. (B) L'innesto è rovesciato nel ventricolo e sono legate le suture di sostegno. (C) Le suture di sostegno sono poi girate in senso orario per completare la linea di sutura inferiore. (Reproduced with permission from Schaff HV, Cable DG: Aortic valve replacement with homograft, in Kaiser LR, Kron IL, Spray TL (eds): *Mastery of Cardiothoracic Surgery*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.)

Come Dearani,⁵¹ McGiffin,⁵² e altri^{53,54} hanno sottolineato, l'allineamento corretto delle commessure della radice aortica è assolutamente critico per coaptazione corretta dei lembi dell'AV per garantire il buon funzione dell'innesto a lungo termine. Di conseguenza, se le commessure sono mal allineate o storte, i lembi non si chiuderanno correttamente e ne deriva il rigurgito della valvola. Inoltre, se vi è inizialmente solo un lievi mal allineamento con una valvola competente, i bordi della cuspidè libera possono essere sottoposti a sollecitazione aumentata nel corso del tempo, a che segue il prematuro deterioramento strutturale e il rigurgito aortico (AR).⁵¹ Allo stesso modo, la differenza di dimensioni tra l'innesto del donatore e la giunzione sino-tubulare del ricevente è suscettibile di provocare un'insufficienza aortica.⁵⁵ Per questi motivi, la tecnica *scalloped* a mano libera con rotazione a 120° è considerata più esigente delle altre tecniche di posizionamento del *homograft* e possono avere i risultati meno favorevoli a lungo termine rispetto agli altri metodi.^{44,51-54} Riconoscendo tutti questi aspetti tecnici e fisiologici della tecnica *scalloped* ed impianto protesico sottovalvolare, e da considerarsi una buona scelta per i pazienti con la radice aortica e giunzione sino-tubulare piccola e simmetrica, mentre non lo è per coloro che hanno la radice dilatata, asimmetrica o gravemente malata.

2. La tecnica a mano libera con il seno non-coronarico intatto – *Scalloping* dei seni coronarici di destra e sinistra e la preservazione di quello non-coronarico è una estensione della tecnica dell'impianto sottocoronarico a 120° (**Figura 3-59**). Questa modifica permette di migliorare la stabilità del *homograft* e mantenere la simmetria più facilmente. Inoltre, il rischio di prolasso della cuspidi non-coronarica è ridotto nei pazienti con la giunzione sino-tubulare dilatata o anormale.⁵⁶ Di conseguenza, si tratta di una scelta ragionevole per i pazienti con lieve dilatazione o asimmetria della radice aortica e quelli con AI. Nella tecnica con il seno non-coronarico intatto l'innesto è preparato come sopra descritto, ad eccezione che il seno non-coronarico è conservato. L'innesto viene poi inserito nella radice aortica mantenendo a questo punto l'allineamento anatomico senza nessuna rotazione e viene suturato come descritto sopra. Inoltre, sutura da materasso è messa attraverso l'aorta nativa e il seno non-coronarico dell'innesto per obliterare lo spazio tra il seno non-coronarico e l'aorta nativa.

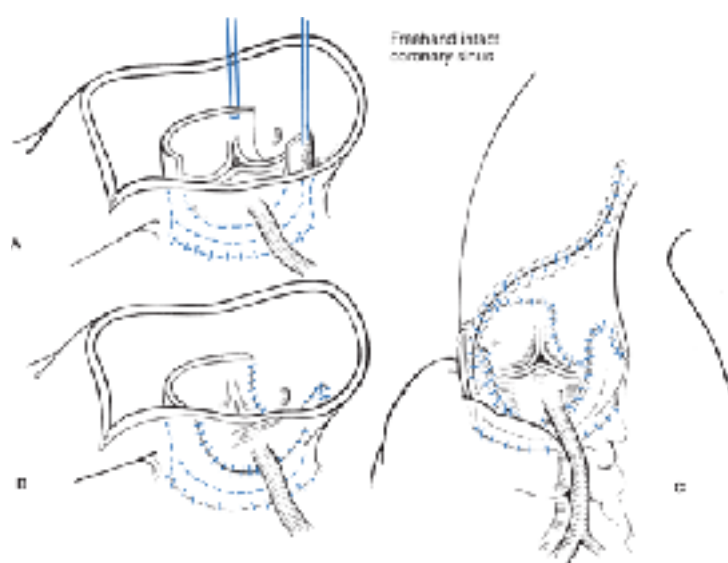


Figura 3-59. La tecnica della preservazione del seno non-coronarico. (A) Questa tecnica è quasi identica alla tecnica scalloped a mano libera, salvo l'allineamento anatomico dell'innesto. (B) Il seno non-coronarico è suturato alla parete aortica corrispondente dopo la chiusura parziale della aortotomia. Ciò garantisce la tensione minima su questa linea di sutura. (C) lo spazio dietro il seno non-coronarico è cancellato con un punto a "U" e l'aortotomia è chiusa.

La sostituzione della radice aortica – Nei pazienti che hanno la radice aortica dilatata o geometricamente distorta, le tecniche di sostituzione della radice sono la scelta giusta. In molti modi queste tecniche sono tecnicamente più semplici da eseguire rispetto alle tecniche a mano libera sopra descritte. Inoltre, una disparità

della misura donatore-ricevente di 2 o 3 mm è tollerata ragionevolmente bene, il che aumenta il pool di donatori validi e riduce la probabilità di non avere un allotrapianto disponibile. Nonostante le preoccupazioni espresse in precedenza su una maggiore morbidità peri-operatoria con tecniche di sostituzione della radice, i recenti rapporti degli chirurghi esperti non supportano questa.^{51,57} La sostituzione del *root* aortici è diventata la tecnica più comunemente usata per l'impianto di un *homograft* in posizione aortica.

3. La tecnica di "inclusione di cilindro" della radice aortica – Ross e altri hanno modificato le tecniche summenzionate in modo d'impiantare l'innesto come un manicotto o un cilindro all'interno della radice aortica. La tecnica di impianto è molto simile a quelle sopra citate. Nella tecnica d'inclusione del cilindro i seni sono conservati e i rapporti tra le cuspidi e i seni sono conservati (**Figura 3-60**). Secondo la lunghezza del cilindro, le coronarie del ricevente potrebbero essere reimpiantate in un occhiello a fianco del *homograft* o direttamente nelle ostia del donatore. Al contrario, se la porzione distale dell'innesto è caudale o vicino alle ostia del ricevente, un minimo *scalloping* della parete della protesi sarà sufficiente a garantire il flusso coronarico. Abbiamo creato la linea di sutura prossimale alla rovescia, orizzontale *pledgeted* a materasso di 2-0 in Ticon, e abbiamo utilizzato un 4-0 in polipropilene per la linea di sutura distale. I bottoni delle coronarie sono reimpiantati con la sutura di 5-0 in polipropilene.

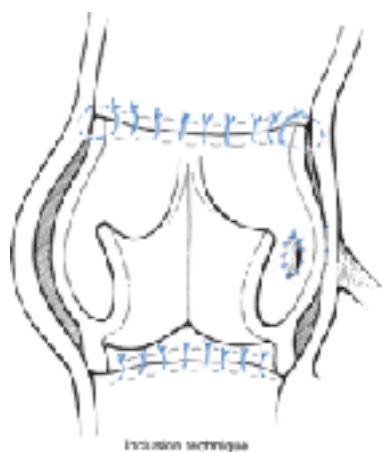


Figura 3-60. La tecnica di "inclusione di cilindro" per la sostituzione della radice aortica. Il cilindro supporta la forma anatomica dell'innesto aortico. Secondo la lunghezza del cilindro, le ostie coronariche del ricevente possono richiedere reimpianto.

4. La tecnica della sostituzione "mini-radice" aortica con interposizione del *homograft* – Le tecniche summenzionate sono state ulteriormente modificate per consentire

completa o mini-sostituzione della radice aortica, oggi la tecnica più comunemente usata per quanto riguarda il *homograft*. A tal fine, la radice aortica è completamente asportata e il *homograft* si frappono come un cilindro tra la LVOT e l'aorta ascendente. Ancora una volta, usiamo sutura a materasso rovesciata orizzontale *pledgeted* in Ticon di 2-0 per la linea di sutura prossimale e una continua in polipropilene di 4-0 per la sutura distale. Le arterie coronarie sono reimpiantate al fianco della protesi con un 5-0 in polipropilene. In tutte le tecniche sopra menzionate l'aortotomia è chiusa con una sutura continua in polipropilene di 4-0.

Valutazione post-riparazione – TEE intra-operatorio che consente la misurazione del flusso con color-Doppler è il più accurato strumento di valutazione, dopo che il paziente è stato scollegato dal CPB. L'accuratezza della valutazione TEE può essere ulteriormente migliorata aumentando il volume e amministrando Fenilefrina per l'effetto di vasocostrizione. Inoltre, il gradiente trans-valvolare, area dell'orifizio, strutture sotto-valvolari e la presenza di rigurgito possono tutti essere accuratamente valutati con TEE. Aumentando il volume, l'AI da moderata a grave consente il ri-avviamento della CPB con l'ispezione e la revisione del *graft*, se necessario. L'AI lieve è di solito ben tollerata e non necessita la riesplorazione.

La gestione post-operatoria – Il *management* post-operatorio dopo l'impianto del *homograft* è simile a quello delle altre sostituzioni della valvola aortica ed è dettato dalla fisiologia antecedente che è risultata dalla stenosi aortica (AS) o il rigurgito che richiedeva l'intervento. Stenosi aortica produce un'ipertrofia ventricolare che perde la *compliance* e a questo punto richiede l'adeguato pre-carico e mantenimento del ritmo sinusale per un adeguata gittata cardiaca.

Al contrario, il risultato dell'AI è una dilatazione del ventricolo sinistro che casualmente può essere ipertrofico. Ancora una volta, la garanzia di un adeguato pre-carico e l'aggressivo trattamento delle aritmie è imperativo. Poiché i pazienti con l'AI sono cronicamente vasodilatati, per mantenere la perfusione sistemica può essere richiesta la terapia con gli agenti vasocostrittori dopo che il paziente è normotermico nel reparto di terapia intensiva (*intensive care unit-ICU*).

In entrambi i gruppi, l'ipertensione sistolica dovrebbe essere trattata aggressivamente per proteggere la linea di sutura aortica. A parte le aritmie atriali, che sono trattate in modo aggressivo per ripristinare la sincronia atrio-ventricolare, questi pazienti sono anche suscettibili di blocco cardiaco, poiché il nodo atrio-ventricolare e il fascio sinistro giacciono nel setto membranoso sotto l'anello della coronaria di destra. Quando si verifica questo, si

usa *pacing* epicardico se necessario, e se persistesse dopo un paio di giorni, potrebbe essere posizionato un *pacemaker* permanente.

Non c'è la necessità per la terapia anticoagulante a lungo termine ed è sufficiente l'Aspirina una volta al giorno.

Risultati

Complicanze peri-operatorie – Nei pazienti senza l'endocardite al momento dell'intervento di sostituzione, la mortalità operatoria è di 1 a 5%.^{43,44,57} In particolare, i numerosi gruppi stimati di esperti hanno riferito che la sostituzione della radice tecnica non incide con la mortalità precoce.^{44,57} Al contrario, i pazienti con endocardite al momento del posizionamento del *homograft* hanno una mortalità precoce molto più elevata, dall'8 al 16%.^{19,44,59-61} In questi pazienti, la mortalità precoce è stata più elevata nei pazienti con shock cardiogeno,⁶¹ o con l'endocardite della protesi valvolare (18,8%) rispetto all'endocardite della valvola nativa (10%).⁵⁹

L'AI post-operatoria si verifica raramente e più spesso è il risultato dei fattori tecnici, come il dimensionamento impreciso dell'innesto o la distorsione della valvola durante l'impianto, in particolare con la tecnica *scalloped* sotto-coronarica. Questa complicazione dovrebbe essere valutata intra-operatoriamente con manovre dell'aumento di volume e TEE intra-operatorio, come accennato in precedenza.

Emorragia, blocco cardiaco, ictus, infarto miocardico e complicanze infettive si verificano con frequenza simile a quelle altre AVR e non presentano le specificità nel caso di *homograft*.

I risultati a lungo termine – Come già accennato, la mortalità a 30 giorni dopo l'impianto di un *homograft* è inferiore al 5% nei pazienti senza endocardite. La sopravvivenza pura a 10 e 20 anni risulta essere di 67 e 35%, rispettivamente,⁴⁴ mentre in altri studi la sopravvivenza attuariale a di 10, 20 e 25 anni 81,⁴³ 58,⁴³ e il 19%⁵⁷.

La durata del *homograft* è limitata. Il deterioramento strutturale della valvola (per esempio, l'insufficienza primaria della valvola) aumenta con il tempo e si avvicina a 19-38% a 10 anni e il 69 a 82% a 20 anni.^{43,44} Deterioramento strutturale appare di essere legato all'età, con il fallimento precoce nei recipienti più giovani,⁵⁷ mentre *Lund* e collaboratori hanno scoperto che l'età >65 anni del ricevente e l'età dei donatori aumenta può aumentare un cedimento strutturale.⁴⁴ L'assenza dell'AVR ripetuto, per qualsiasi motivo, accompagna il deterioramento strutturale della valvola ed è 86,5% e 38,8% a 10 e 20 anni, rispettivamente.⁴³

È importante il fatto che quando accada un deterioramento strutturale della valvola hanno trovato un nuovo intervento e l'escissione della valvola/radice del *homograft* di essere tecnicamente molto esigente. Grossolanamente, l'innesto diventa gravemente calcificato, che rende la dissezione circonferenziale molto impegnativa in particolare nella zona dei bottoni delle coronarie. Mentre le arterie coronarie sono di solito di normale qualità del tessuto, il bordo prossimale del bottone è spesso calcificato rendendo la rimozione e il reimpianto più impegnativo. Inoltre, poiché alla base della protesi ci sia anche una forte calcificazione, hanno spesso trovato l'anello di essere danneggiato e calcificato, e successivamente stenotico. Tenendo presente il concetto di *mismatch* paziente-protesi e l'obiettivo d'avere un'area dell'orifizio indicizzata adeguata ($> 0,75 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), abbiamo avuto una bassa soglia per l'esecuzione di una procedura di allargamento anulare (sia anteriore e posteriore). Insieme alla durata limitata, rispetto alle altre opzioni ora disponibili con adattabilità paragonabile, non usiamo quasi mai il *homograft* come la scelta per la sostituzione delle valvole aortiche malate.

Il performance emodinamico a breve e medio termine di *follow-up* del omograft è eccellente, sia a riposo che durante l'esercizio.^{62,63} Tuttavia, la disfunzione dell'innesto si sviluppa progressivamente nel tempo che coincide con il deterioramento delle prestazioni emodinamiche di una valvola progressivamente anormale.

L'incidenza dell'infezione dell'homograft è bassa, con l'assenza dell'endocardite a 10 anni del 93 al 98%,^{43,44} e a 20 anni di 89-95%.^{43,44,57} Così pure, l'assenza del tromboembolia a 15 e 20 in paziente sottoposti ad AVR più l'intervento di *by-pass* coronarico (CABG) è il 92 e 83%, rispettivamente.⁵⁷ O'Brien e colleghi hanno constatato che né i metodi di conservazione né le tecniche di sostituzione completa influenzano i tassi di tromboembolismo, endocardite o deterioramento strutturali della valvola durante il periodo di 20 anni.⁵⁷

Nei pazienti con endocardite attiva che richiedono l'AVR, i risultati sono molto più scarsi. La mortalità operatoria è quasi doppia rispetto a quella nei pazienti senza l'endocardite, dall'8 al 17%,⁵⁹⁻⁶¹ ed è più elevata nei pazienti con l'endocardite della protesi valvolare.⁶⁰ Il *range* della sopravvivenza tardiva dal 58% a 5 anni⁵⁹ al 91% a 10 anni,⁶¹ ed è significativamente più bassa nei pazienti con l'endocardite della protesi valvolare (*prosthetic valve endocarditis-PVE*).⁶⁰ Soprattutto, il rischio per l'endocardite ricorrente è $<4\%$ fino a 4 anni dopo l'intervento.^{51,60,61} Come il risultato di questi esiti è accettabile in un gruppo di pazienti ad alto rischio, molti considerano l'omograft la scelta preferita per la sostituzione della valvola aortica nei pazienti con l'endocardite attiva.

Conclusioni – La sostituzione di una valvola aortica con l'omograft è diventata meno comune con la maggiore disponibilità delle altre bioprotesi valvolari. Il *homograft* è una valvola aortica “multiforme” che può consentire sia la sostituzione di una valvola sia della radice, che è tra l'altro la tecnica d'inserzione più comunemente usata. Ha gli attributi molto favorevoli compreso il basso tasso di mortalità operatoria, eccellente prestazione emodinamica a breve e medio termine, bassa trombogenicità, basso rumore valvola-correlato e l'incidenza per l'infezione bassa. Il difetto primario, e significativo, dell'omograft è il progressivo deterioramento strutturale e funzionale della valvola nel corso del tempo, che limita il suo uso nei pazienti più giovani con la lunga speranza di vita. La disponibilità limitata e le competenze tecniche per l'impianto sono ancora i fattori che limitano l'utilizzo più diffuso di questa protesi. Per i pazienti con l'endocardite attiva sia della valvola nativa che della protesi valvolare aortica, l'uso dell'omograft è una opzione ragionevole. Inoltre, per quanto riguarda la sostituzione della radice aortica con una protesi biologica, un *follow-up* più lungo è necessario per determinare la relativa durabilità dei xenotrapianti attualmente a disposizione e paragonargli con l'esito della tecnica dell'allotrapianto.

3.2.5. Intervento di Ross (*Autograft*)

Storia

Riconoscendo che l'omoinnesto può provocare la reattività, è stato suggerito che le valvole biologiche autologhe dovrebbero diminuire quel rischio, pur mantenendo il profilo emodinamico superiore. L'uso della valvola polmonare per la sostituzione di un'altra valvola è stata svolta la prima volta nel 1961, quando *Lower* e colleghi dalla *Stanford* trasposero la valvola polmonare in posizione della valvola mitrale nel cane.¹⁶ Poco tempo dopo in un sperimento *Pillsbury* e *Shumway*, anche dalla *Stanford*, hanno trasposto la valvola polmonare autologa nella posizione di una valvola aortica malata.¹⁷ *Donald Ross* estese questo lavoro agli esseri umani, riportando nel 1967 una serie di 14 pazienti in cui ha sostituito una valvola aortica malata (AV) con una valvola autologa polmonare.¹⁸ Da quel momento, questa procedura portare il suo nome – la procedura di Ross – anche descritta come l'autograft polmonare. La diffusione entusiasmata di questa procedura all'inizio del suo procedimento è stata temperata rapidamente quando i chirurghi valutarono le sue esigenze tecniche come pure ritenendo che si tratti di una “doppia sostituzione” per il problema valvolare “singolo”. Mentre c'è stato un aumento d'interesse per la procedura di Ross nel 1990, questo è diminuito negli ultimi anni. Attualmente, oltre i

240 chirurghi di tutto il mondo hanno eseguito la procedura di Ross, come riportato nel *Ross Procedure International Registry*, che è stato fondato all'inizio degli anni 1990 per catalogare queste procedure e seguire i risultati.

La sostituzione di una valvola aortica malata con un *autograft* polmonare ha una serie di vantaggi tra cui: (1) l'assenza di tromboembolia senza la necessità di una terapia anticoagulante; (2) buona emodinamica attraverso l'orifizio della valvola, senza ostruzione o turbolenza; (3) la crescita della protesi con il tempo, particolarmente vantaggioso per i pazienti giovani che continuano a crescere dopo aver ricevuto la protesi aortica;⁶⁴ e (4) l'ipotesi che la sostituzione delle AV con tessuti "naturali" aploghi è preferenziale rispetto alle protesi xenogeniche o di materiale artificiale.

Tecnica operatoria

Dopo la descrizione iniziale da *Ross* della tecnica *scalloped* sotto-coronarica, sono state descritte una serie di modifiche, tra cui la tecnica d'inclusione di cilindro e la tecnica di sostituzione della radice. Queste tecniche vengono eseguite in modo identico a quelli descritti sopra per il *homograft* aortico. Secondo il *Ross Procedure International Registry*, la tecnica di sostituzione della radice è la modifica più comunemente usata a causa della sua versatilità superiore e possibile minor incidenza di deterioramento protesico precoce e tardivo.⁶⁵

L'intervento prosegue simile a quello dell'impianto del *homograft*. Si utilizza il CPB completo con l'incannulazione dell'aorta distale. Ancora una volta, il *vent* è posizionato nella vena polmonare superiore destra. Cardioplegia viene avviata per via anterograda e retrograda, attraverso il catetere del seno coronarico. Viene eseguita un'aortotomia trasversale o obliqua a "S", analogo a quella nel caso dell'allograft. Dopo l'esposizione dell'aorta, facilitata dalle suture di sostegno, l'AV e la radice vengono ispezionati e viene confermata l'idoneità del autograft polmonare per la riparazione. L'AV è quindi asportata, insieme con le ostie coronarica a bottone. Quando si utilizza la tecnica di sostituzione della radice, l'intervento prosegue come descritto in precedenza per l'allograft. L'attenzione è poi rivolta all'arteria polmonare (*pulmonary artery* - PA) e valvola polmonare.

La PA è mobilizzata fino alla sua biforcazione. La PA è quindi nettamente divisa trasversalmente appena prossimale alla biforcazione (***Figura 3-61***). Questo permette l'ispezione endoluminale della valvola polmonare che è normalmente tricuspide, senza fenestrazione o ateroma (***Figura 3-62***). La scoperta di una valvola bicuspidale o

quadricuspide o la presenza di fenestrazioni grandi o ateroma preclude l'uso della valvola come un autotrapianto. La mobilizzazione della PA inizia poi distalmente, vicino all'arteriotomia trasversale, e continua prossimalmente verso la valvola. La dissezione inizia posteriormente restando molto vicino alla PA, facendo attenzione a non "ferire" il muro (**Figura 3-63**). L'arteria coronaria sinistra principale e la sua biforcazione nella discendente anteriore sinistra (LAD), con i rami settali perforanti, e nell'arteria circonflessa dovrebbero essere identificati ed evitati. Quando questi non sono facilmente visualizzabili, una piccola guida può essere immessa nel sistema della coronarica sinistra, attraverso l'aortotomia, per agevolare l'identificazione della coronaria sinistra principale e dei suoi rami. La dissezione continua prossimalmente fino alla muscolatura del setto, avendo cura di non ledere il ramo conale dell'arteria coronaria destra. È identificato un punto 3 a 4 mm sotto l'anello polmonare, spesso agevolato passando una guida attraverso la valvola polmonare, e il tratto di efflusso ventricolare destro (*right ventricular outflow tract* - RVOT) è diviso (**Figura 3-64**). La dissezione deve essere mantenuta superficiale dove il RVOT incontra il setto (vale a dire, sul lato del ventricolo destro) al fine di evitare il danneggiamento dei rami settali perforanti dell'arteria LAD. L'avventizia dell'*autograft* è conservata. Dopo la divisione completa, l'*autograft* viene poi accuratamente dimensionato alla sua base, così come il RVOT, e si ottiene la dimensione adeguata del *homograft*.

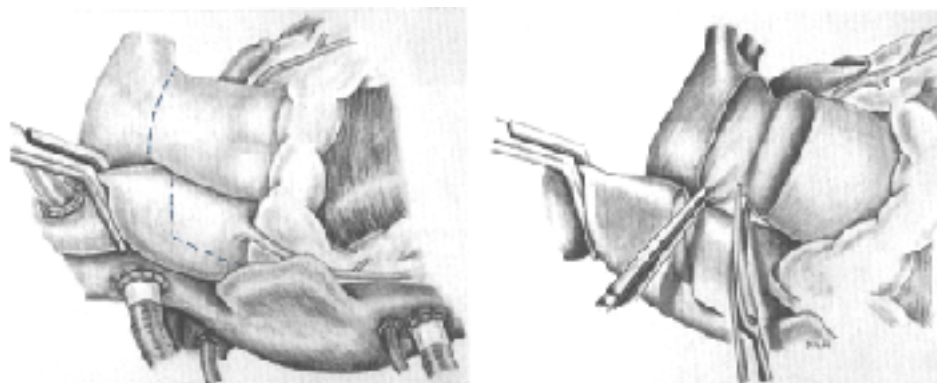


Figura 3-61. L'arteria polmonare distale è incisa all'origine dell'arteria polmonare destra. È eseguita un'arteriotomia trasversale per permettere l'ispezione accurata dell'arteria polmonare. Dimostrato dalla posizione del chirurgo come se fosse sul lato destro del paziente. (Reproduced with permission from Elkins RC: Aortic valve: Ross procedure, in Kaiser LR, Kron IL, Spray TL (eds): *Mastery of Cardiothoracic Surgery*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.)

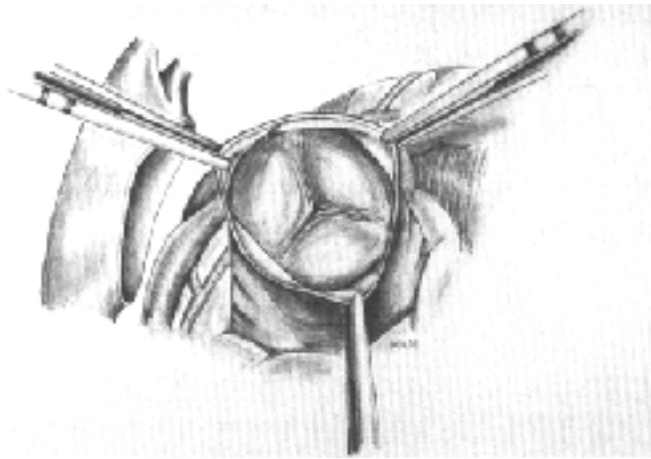


Figura 3-62. La valvola polmonare tricuspide normale con i tre seni uguali e senza fenestrazioni o altre anomalie. (Reproduced with permission from Schaff HV, Cable DG: Aortic valve replacement with homograft, in Kaiser LR, Kron IL, Spray TL (eds): Mastery of Cardiothoracic Surgery. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.)

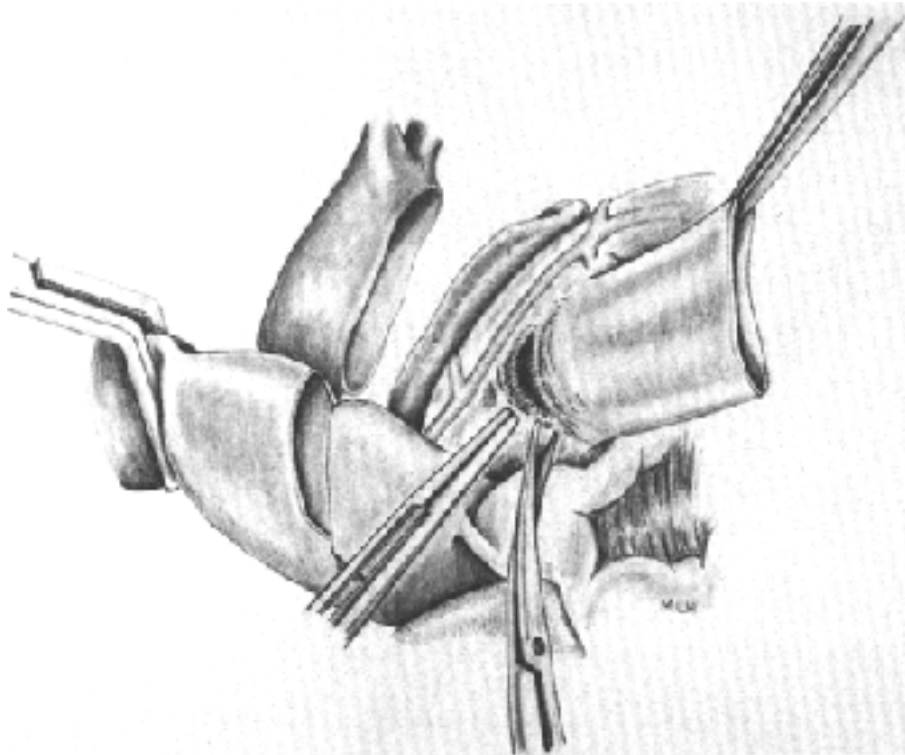


Figura 3-63. La dissezione dell'autograft polmonare comincia sulla faccia posteriore dell'arteria polmonare prossimale. Dissezione è continuata in questo piano, adiacente all'arteria polmonare, fino a quando si raggiunge il miocardio del setto. L'arteria coronaria sinistra principale e l'arteria discendente anteriore sinistra sono protette. (Reproduced with permission from Schaff HV, Cable DG: Aortic valve replacement with homograft, in Kaiser LR, Kron IL, Spray TL (eds): Mastery of Cardiothoracic Surgery. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.)

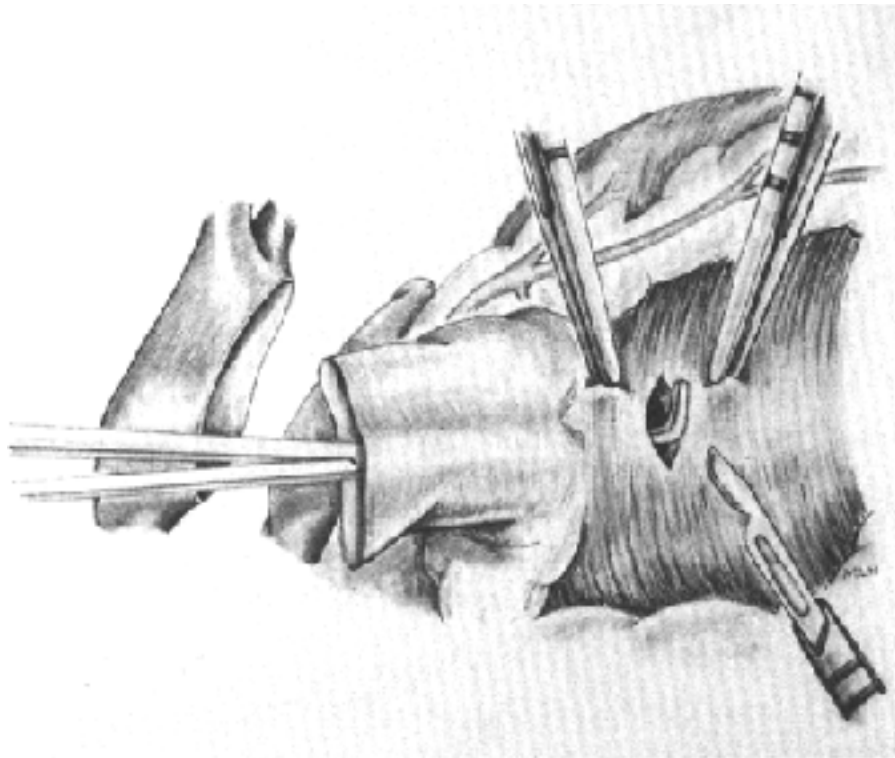


Figura 3-64. L'identificazione della ventricolotomia anteriore destra è facilitata dal posizionamento di un clamp destro-angolato attraverso la valvola polmonare e il rientro nel miocardio 3 a 4 mm sotto dell'anello della valvola polmonare. (Reproduced with permission from Schaff HV, Cable DG: Aortic valve replacement with homograft, in Kaiser LR, Kron IL, Spray TL (eds): *Mastery of Cardiothoracic Surgery*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.)

Tecnica di sostituzione della radice – L'*autograft* è orientato in modo che il seno polmonare posteriore diventa non-coronarico. Per primo viene eseguita la linea di sutura prossimale. Negli adulti, questa è effettuata con la sutura rovesciata orizzontale *pledgeted* a materasso di 2-0 in Ticron o una continua in polipropilene di 4-0 o 5-0. Nei bambini e negli adolescenti è utilizzata una sutura monofilamento assorbibile (ad esempio, *Maxon, Davis & Geck, Manati, Puerto Rico*), considerando la crescita della protesi con il paziente nel futuro.⁶⁴ L'arteria coronaria sinistra viene poi impiantata al seno coronarico sinistro, come descritto in precedenza. Ancora una volta, un 5-0 in polipropilene è usato negli adulti e 6-0 Maxon nei bambini. La linea di sutura distale viene eseguita, dopo che l'*autograft* viene tagliato 4 a 5 mm al di sopra della giunzione sino-tubulare della protesi. Una sutura continua di 4-0 o 5-0 in polipropilene è utilizzato negli adulti, mentre Maxon è usato nei bambini. Recentemente è stata suggerita l'importanza di dimensioni simili della valvole aortica e polmonare.⁶⁶ Se le dimensioni o la geometria delle valvole non corrispondono, il diametro dell'anello aortico o della giunzione sino-tubulare può essere ridotto chirurgicamente, con un'aortoplastica riduttiva, come svolto dal *Elkins*.⁶⁷ Inoltre, se l'aorta

ascendente è aneurismatica, questa parte può essere sostituita con una protesi di Dacron interposta tra l'*autograft* distale e l'aorta ascendente appena prossimale dall'arteria anonima. Poi segue il reimpianto dell'arteria coronaria destra, simile a quello descritto per la coronaria sinistra. Dopo che le linee di sutura sono ispezionate, il *cross-clamp* viene rimosso e l'intervento è completato nel corso del riscaldamento del paziente.

Si ottiene quindi il *homograft* polmonare di dimensione aumentata da 4 a 6 mm. La protesi viene tagliata e l'anastomosi prossimale si esegue al RVOT con la sutura in polipropilene di 4-0. Ancora una volta, la coronaria sinistra e i suoi rami si trovano vicino alla parte posteriore dell'anastomosi e suture devono essere eseguite nell'endocardio per evitare il *kinking* o il danneggiamento di queste strutture. La linea di sutura distale viene poi completata con una sutura continua di 4-0 o 5-0 in polipropilene. De-aerazione e l'uscita dal CPB sono eseguiti in modo standard.

Tecnica di "inclusione di cilindro" – Questa tecnica è quasi identica a quella descritta in precedenza per l'allograft (Figure 3-65. e 3-66).

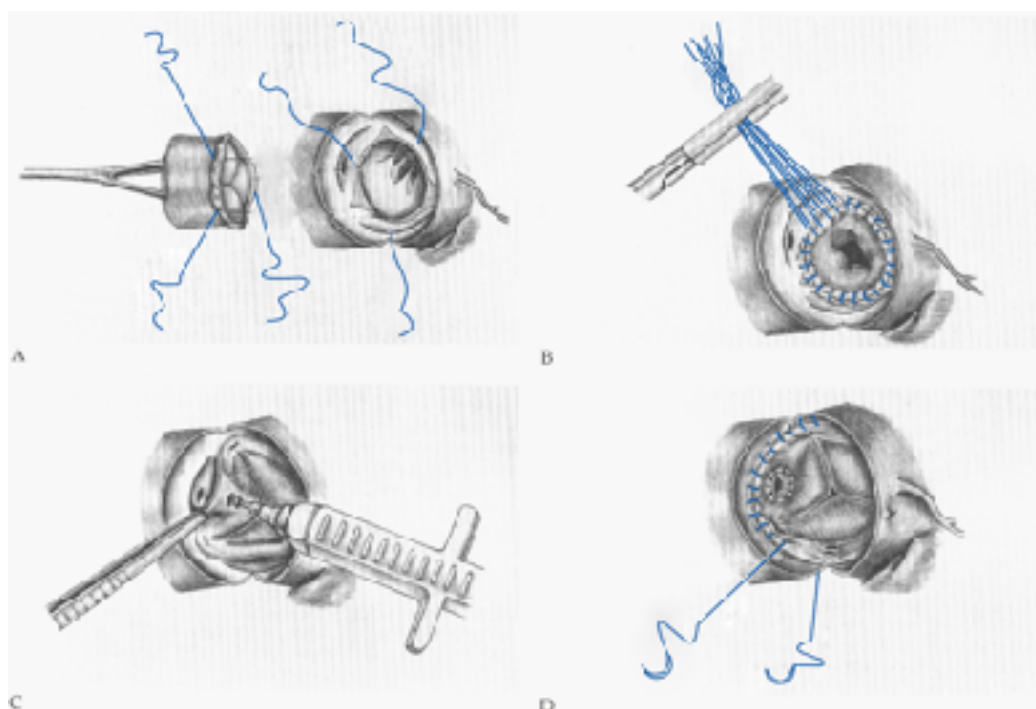


Figura 3-65. Tecnica d'inclusione di cilindro. (A) Collocamento di tre punti di sutura in polipropilene per orientare l'*autograft* polmonare. Il seno posteriore dell'*autograft* polmonare diventa il seno coronarico di sinistra nuovo. (B) La protesi è rovesciata nel ventricolo sinistro e le suture prossimali sono legate e divise. (C) L'*autograft* polmonare è re-invertito. Sutura orizzontale a materasso è in grado di garantire l'altezza e la posizione dell'*autograft* (ma non viene legato fino a quando le coronarie destra e sinistra sono impiantate). Si crea un forame sulla parete protesica (4 o 5 mm) per permettere il fissaggio dell'ostio coronarico. (D) Il completamento di anastomosi coronarica. Suture commessurali di sostegno sono legate e divise, e la linea di sutura distale è

iniziata in corrispondenza della commessura tra l'arteria coronaria destra e sinistra. Questo è continuato lungo l'estensione dell'aortotomia fino al seno non-coronarico. Questa parte del aortotomia è chiusa con la sutura che comprende tutto il spessore del seno non-coronarico del autograft polmonare. (Reproduced with permission from Schaff HV, Cable DG: Aortic valve replacement with homograft, in Kaiser LR, Kron IL, Spray TL (eds): *Mastery of Cardiothoracic Surgery*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.)

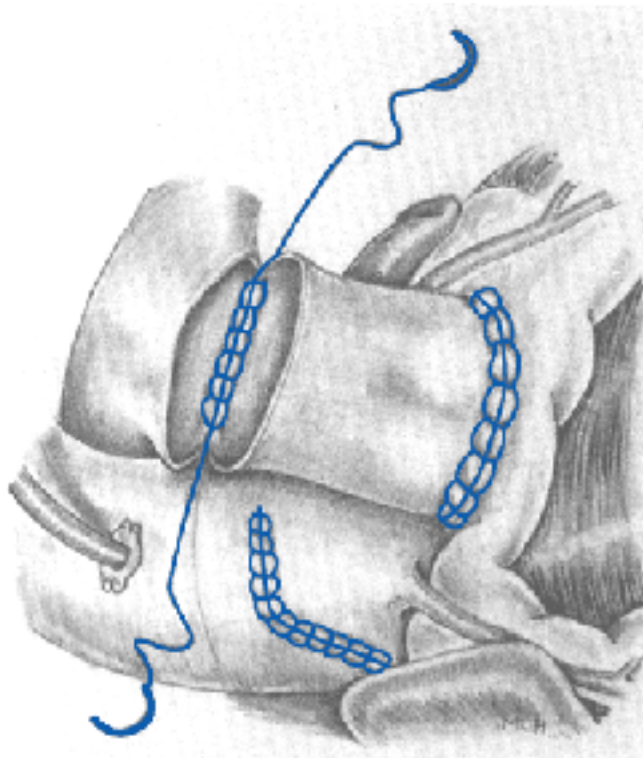


Figura 3-66. Completamento della chiusura dell'aortotomia nella tecnica d'inclusione di cilindro. Il cross-clamp aortico viene rimosso. La ricostruzione del homograft polmonare del tratto di efflusso è compiuto con due suture continue in polipropilene. La sutura prossimale è completata prima. (Reproduced with permission from Schaff HV, Cable DG: Aortic valve replacement with homograft, in Kaiser LR, Kron IL, Spray TL (eds): *Mastery of Cardiothoracic Surgery*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.)

Risultati

Ross inizialmente riferì i suoi risultati nel 1991, l'impostazione standard per i risultati dopo la procedura di Ross.⁶⁸ Ha riportato il *follow-up* in 339 pazienti fino a 24 anni con una sopravvivenza dell'80% e un 85% d'assenza da re-intervento. Più di recente, un *follow-up* più lungo è riportato in questa prima serie di 131 pazienti (sopravvissuti a lungo termine) con un *follow-up* medio di 20 anni (range: 9-26 anni).⁶⁹ In questa rapporto, l'assenza del re-intervento era 76 e 62% a 10 e 20 anni, rispettivamente. L'assenza della sostituzione dell'*autograft* è stata dell'88 e del 75% a 10 e 20 anni, rispettivamente. L'indicazione

principale che esige la sostituzione dell'*autograft* era il grave rigurgito in 28/30 pazienti. A 25 anni, non c'era il bisogno per la sostituzione del *homograft* polmonare nel 69% dei pazienti. Infatti, questi risultati sono il punto di riferimento per le riparazioni dell'AV dove si utilizza una valvola polmonare autologa. Vale la pena notare che la maggior parte dei pazienti nella serie di Ross è stata operata utilizzando la tecnica *scalloped* sotto-coronarica, mentre la sostituzione della radice è la tecnica più comunemente eseguita in giorno d'oggi.

I dati attuali del *Ross Registry* assomigliano ai risultati iniziali di Ross con una sopravvivenza del 68%, l'84% dell'assenza di RVOT riparazione/sostituzione e un'assenza di 82% di espianto dell'*autograft* oltre i 25 anni.

Il rischio operatorio – Con l'aumentare dell'esperienza e il miglioramento dell'assistenza peri-operatoria, il rischio operatorio si è diminuito da quando Ross descrisse per la prima volta questa procedura. Secondo l'*International Ross Registry*, la mortalità peri-operatoria complessiva (vale a dire, <30 giorni) è ora il 4,1% (129 morti in gruppo di 3.922 pazienti). Sebbene il 4,1% di mortalità peri-operatoria è accettabile per alcune interventi cardiocirurgici, molti ritengono che sia eccessivamente elevata per i pazienti più giovani che sono più spesso sottoposto alla procedura di Ross. Questo punto controverso pone la necessità di una terapia individualizzata, per quanto riguarda la sostituzione della valvola, attraverso la considerazione di tutti i rischi e i benefici associati con le opzioni disponibili. Noi non crediamo che i rischi della procedura di Ross siano proibitivi nei pazienti opportunamente selezionati. Inoltre, con l'aumentare dell'esperienza in questa procedura un rapporto benefico volume-risultati può diventare evidenti.

Disfunzione dell'*autograft* polmonare – La disfunzione precoce dell'*autograft* avviene raramente. *Elkins* ha segnalato la disfunzione precoce (<6 mesi) in 3/195 pazienti (1,5%).

64

La disfunzione dell'*autograft* tardiva è un fenomeno sempre più osservato nella procedura di Ross, ma pochi studi hanno seguito longitudinalmente i pazienti con le valutazioni di *routine*. Un recente rapporto di *follow-up* a medio termine (in media 2,47 anni) in 132 pazienti consecutivi sottoposti a valutazioni ecocardiografiche di *routine* dell'*autograft* polmonare ha rilevato una lieve insufficienza aortica (classificata 1/4) nel 39,2 al 53,6% dei pazienti, secondo al intervallo del *follow-up*.⁷⁰ Tre per cento dei pazienti presentava l'insufficienza moderata subito dopo l'intervento, con l'aumento al 14,3% a 5 anni. Il gradiente medio trans-valvolare attraverso l'AV è stata minima (3 mmHg) all'inizio ed è rimasta stabile durante il *follow-up*.

In serie di *Elkins* di 289 pazienti, il 6% dei pazienti (16 pazienti) richiedeva il re-intervento dell'*autograft*.⁶⁴ Nei pazienti che hanno ricevuto una protesi nel corso di sostituzione della radice, il 97% non aveva alcun cambiamento nella funzione della protesi nel corso del *follow-up*, mentre solo l'1% ha avuto l'insufficienza severa (3+). Al contrario, i coloro che sono stati operati utilizzando la tecnica *scalloped* sotto-coronarica o l'inclusione di cilindro, l'86% non aveva alcun cambiamento in funzione autologo, mentre l'8% aveva sviluppato un'insufficienza severa (3+).

David e collaboratori hanno fatto un ulteriore passo per quanto riguarda la valutazione della disfunzione dell'*autograft* nella procedura di Ross, stimando la dilatazione del *autograft* polmonare dopo la procedura di Ross.⁷¹ Dal 1990 al 1997, i 118 pazienti con una età media di 34 anni (da 17 a 57) è stato sottoposto alla procedura di Ross. È da notare: se ci fosse ≥ 2 mm di *mismatch* in dimensioni della giunzione sino-tubulare o l'anello tra l'aorta e l'arteria polmonare, le medesime sono state ridotte chirurgicamente prima di procedere all'impianto. La tecnica di sostituzione della radice è stata utilizzata più comunemente (71/118, 60%), seguita dalla tecnica d'inclusione della radice (45/118, 38%), e l'impianto sotto-coronarico meno comunemente (2/118, 1,7%). Il *follow-up* era da 12 a 96 mesi (media 44 mesi) compresa l'ecocardiografia annuale. Durante il periodo di osservazione il diametro dei seni di Valsalva aveva un significativo aumento da 31,4 a 33,7 mm. Inoltre, rispetto alle tecniche usate, la sostituzione della radice aortica è stata significativamente correlato al risultato positivo nel caso di aumentato rischio di dilatazione. Non sono state osservate le modifiche significative nell'anello aortico. Tuttavia, il diametro della giunzione sino-tubulare era aumentato in pazienti sottoposti alla sostituzione della radice aortica ed era diminuito in quelli sottoposti alla tecnica d'inclusione della radice. Durante il periodo d'osservazione, solo il 5,9% (7/118) dei pazienti ha sviluppato l'AI moderata. Tuttavia, tutti i pazienti con l'AI avevano dilatazione dell'anello valvolare aortico e/o della giunzione sino-tubulare.

Presi insieme, questi dati indicano che la valvola polmonare autologa in posizione aortica è abbastanza resistente ed è in grado di resistere allo stress aumentato in questa posizione. Inoltre, anche se l'EOA della valvola non sembra cambiata, fino al 50% dei pazienti può sviluppare una lieve AI che sembra d'aumentare con il tempo, probabilmente come la conseguenza di dilatazione della giunzione sino-tubulare e/o seni di Valsalva dell'*autograft*. Sebbene si suggerisca che questo può essere influenzato dalla tecnica chirurgica, non è chiaro se l'uso della tecnica di sostituzione della radice o quella d'inclusione ha la sua ripercussione allo sviluppo di disfunzione tardiva della protesi

autologa polmonare. Le successive indagini sono necessarie per chiarire i fattori di rischio per questa complicanza e proporre la manovra chirurgica che può attenuare la sua frequenza (ad esempio, l'aortoplastica riduttiva o la protesi di Dacron dell'anello aortico e giunzione sino-tubulare).

Disfunzione del *homograft* – Anche se il *homograft* crioconservato ha i molti vantaggi per i un ventricolo destro come un condotto dell'arteria polmonare, è sempre più chiaro che esso è suscettibile a stenosi, degenerazione e calcificazione. Dal momento che le tecniche di crioconservazione influenzano in grado variabile sulla vitalità delle cellule del donatore, questi effetti possano essere di natura immunologica, anche se questo rimane controverso.⁷² Ancora una volta, l'esatta incidenza di questo fenomeno è probabilmente sottovalutata a causa della mancanza di *routine screening* ecocardiografico.

I risultati del *follow-up* ecocardiografico a medio termine in 132 pazienti (*follow-up* medio 2,47 anni) dopo la procedura di Ross ha dimostrato il minimo grado del gradiente trans-valvolare precoce (3 ± 4 mmHg) con significativo peggioramento ($+ 6 \pm 8$ mmHg) nel corso del tempo.⁷⁰ Inoltre, vi era una diminuzione dell'EOA ($- 0,74 \pm 0,82$ cm²), la maggior parte entro i primi 6 mesi. Ciò ha portato ai risultati in 19,3% di EOA indicizzata di $<0,85$ cm²/m² a 1 anno di *follow-up*. In altre parole, dopo i 2 anni l'EOA della valvola polmonare era, in media, il 31% minore rispetto a quella subito dopo l'intervento chirurgico. Attraverso l'analisi multivariata, solo un *homograft* di dimensioni piccole e l'ipertensione sono stati trovati a essere i predittori significativamente negativi di EOA a 1 anni di *follow-up*.

Raanani e colleghi hanno seguito i 109 pazienti consecutivi, dopo la procedura di Ross per individuare l'incidenza e i fattori di rischio per la stenosi del *homograft*.⁷³ Il *follow-up* ecocardiografico (media 39 ± 20 mesi) era disponibile in 105 (97%) pazienti. L'anormalità subito identificata era una stenosi del *homograft*. In supporto, hanno identificato un gradiente di picco sistolico trans-valvolare di >20 mmHg nel 28,5% (30/105) dei pazienti e >40 mmHg nel 3,8% (4/105) dei pazienti. Questa ostruzione si è verificata a tutti i livelli della protesi, piuttosto che semplicemente presso le anastomosi, ed è stata associata con l'ispessimento del *homograft*. L'AI moderata o grave era identificata nel 9,5% (10/105) dei pazienti. Attraverso l'analisi multivariata, i soli predittori significativi indipendenti di stenosi del *homograft* erano la durata della crioconservazione <20 mesi, l'età del donatore <30 anni e la dimensione del *homograft* piccola. I dati hanno raggiunto il significato statistico.

Presi insieme, questi dati indicano che la stenosi del *homograft* polmonare può svilupparsi in fino al 30% dei pazienti sottoposti all'intervento di Ross. Ancora più importante, il significato clinico di questi dati non è chiaro. Ad esempio, nel contesto della stenosi

polmonare congenita, sembra che i gradienti di picco trans-valvolare <50 mmHg sono generalmente ben tollerati.⁷⁴ Tuttavia, sarebbe errato di estrapolare questi dati demograficamente, in quanto molti di questi pazienti sono in età adulta quando sono sottoposti a tale procedura. Inoltre, simile alla situazione in cui si trova l'*autograft* polmonare autologo in posizione aortica, l'incidenza e la gravità dell'insufficienza polmonare sembra aumentare con il tempo. Chiaramente, questi dati suggeriscono che gli sforzi futuri per migliorare la procedura di Ross devono essere indirizzati a chiarire i meccanismi che stanno alla base della stenosi polmonare del *homograft* e verso la terapia per ridurre al minimo questi effetti indesiderati.

La procedura di Ross resta una soluzione ragionevole per la sostituzione dell'AV malata, in particolare nei bambini e nei giovani adulti. Per gli adulti, poiché ci sono le scelte varie per la sostituzione dell'AV e della radice, l'utilità dell'*autograft* polmonare è più limitata. I successivi rapporti di *follow-up* caratterizzeranno meglio i rischi e i benefici di questa procedura rispetto alle altre possibilità per il trattamento dell'AV malata.

3.2.6. Le valvole biologiche autologhe extracardiache

Inizialmente vennero utilizzate differenti strutture del corpo umano per costruire le protesi biologiche, specialmente il pericardio e la fascia lata. La fascia lata o fascia femorale è la fascia della coscia che riveste a guisa di manicotto i muscoli superficiali della coscia. Ha la forma di cilindro cavo, le cui circonferenze superiore ed inferiore sono puramente convenzionali e corrispondono ai limiti della coscia stessa. In alto la fascia si fissa in avanti al legamento inguinale, al corpo del pube e alla branca ischiopubica, in dietro e lateralmente continua senza interruzione con la fascia glutea, in basso si fissa alla fibula, sui due condili della tibia, sulla faccia anteriore della patella e continua poi nella fascia della gamba.

Senning, a Zurigo, ha probabilmente la più vasta esperienza con le protesi valvolari aortiche costruite utilizzando la fascia lata. Egli in un periodo di 10 anni eseguì 206 interventi di sostituzione valvolare aortica con questo tipo di protesi, che nel *follow-up* a breve termine si dimostrò molto vantaggiosa. Presentava infatti una facile disponibilità, eccellenti prestazioni emodinamiche e di flusso trans-valvolare, e assenza di complicanze tromboemboliche. Inoltre non era necessaria la terapia anticoagulante. In un *follow-up* a 5 anni però, il 60% dei pazienti presentava un deterioramento della funzione valvolare. L'analisi al microscopio delle cuspidi valvolari di fascia lata mostrava l'assenza di una superficie endoteliale e la presenza di una superficie di copertura amorfa. Il tessuto era

vitale ma mostrava foci necrotici e aree di proliferazione. Queste alterazioni morfologiche causavano l'ispessimento e la sclerosi delle cuspidi valvolari responsabili del deterioramento.¹⁶⁶ Inoltre la stessa struttura del tessuto non era adeguatamente resistente per sopportare gli elevati stress pressori a cui era sottoposta durante il ciclo cardiaco.¹⁷⁵

3.3. Selezione dei pazienti – Scelta della protesi

Come in ogni terapia medica, l'AVR con una protesi meccanica non è indicata per tutti i pazienti. I diversi studi prospettici randomizzati non hanno mostrato alcuna differenza nella sopravvivenza in pazienti con la protesi valvolare biologica o meccanica o tra le varie protesi meccanici per sé.¹⁸⁻²² Tuttavia, *follow-up* era limitato. Al contrario, in altri studi non randomizzati di pazienti seguiti durante i periodi più lunghi, l'assenza di tutte le complicanze valvola-correlate e del re-intervento sono state migliorate in pazienti con la valvola meccanica rispetto ai pazienti con la protesi biologica.^{8,23}

Mentre i vantaggi del flusso effettivo tra l'orifizio grande e la durata di una valvola meccanica sono fondamentali, continuano i effetti derivanti dalla necessità di terapia anticoagulante continua. Pazienti che sono fragili, *noncompliant* o incapaci di gestire la terapia farmacologica non sono buoni candidati per la terapia anticoagulante cronica a lungo termine, neppure sono quelli con un pericoloso stile di vita o *hobby*.²⁴ Pazienti con i livelli più elevati di istruzione, e quelli provenienti dalle aree geografiche con una infrastruttura medica sofisticata e una popolazione statica, hanno una migliore *compliance* con i farmaci necessari e il monitoraggio d'anticoagulazione.²⁵

Una protesi meccanica valvolare si raccomanda ai pazienti che hanno il re-intervento a prescindere della natura della valvola impiantata nella prima procedura, siccome i rischi del re-reintervento sono notevoli.^{26,27} Alcuni studi riportano una bassa mortalità per il re-operazione dei pazienti con le valvole biologiche, ma gli errori possono verificarsi improvvisamente, creando il rischio più elevato.²⁸ Il rischio del re-intervento è ancora maggiore in questi pazienti sottoposti alle procedure combinate^{26,29} o dopo il *by-pass* coronarico precedente.

I molti chirurghi optano per una età di >70 anni come l'indicazione per l'AVR con una bioprotesi, sulla base dei dati da parte di *Akins*.²⁶ Nei pazienti di età inferiore ai 60 anni di età, la maggior parte opta per una protesi meccanica basandosi sulla durata della protesi.

³⁰ Nel età tra i 60 e 70 anni, altri fattori devono essere presi in considerazione.^{31,32}

3.3.1. La sopravvivenza a lungo termine

Un'analisi longitudinale dimostra che non vi è alcuna differenza nella sopravvivenza tra i pazienti trattati con le valvole meccaniche e le bioprotesi quando sono impiantati in coorti di età simile entro i 10 anni di *follow-up*.¹³⁹ Tuttavia, a 15 anni di *follow-up* il deterioramento strutturale delle bioprotesi porta a una sopravvivenza più lunga per i pazienti con le valvole meccaniche. In uno studio prospettico da *Hammermeister* e colleghi, la mortalità a 11 anni era del 62 e 57% per le bioprotesi e le valvole meccaniche, rispettivamente.¹⁴⁰ A 15 anni, la mortalità nel gruppo delle bioprotesi è salito al 79% mentre la mortalità nel gruppo delle valvole meccaniche è salito al 66%.¹⁴⁰ Ci sono stati sostanzialmente più eventi emorragici nei pazienti con le valvole meccaniche. È importante da notare che l'effetto del deterioramento strutturale delle bioprotesi sulla mortalità in questa serie era influenzata dal tipo di protesi utilizzato nel momento dello studio (*Medtronic Hancock* suina). Questa è una protesi della prima generazione ed è più soggetta a un deterioramento strutturale rispetto ai dispositivi più recenti.^{141,142}

Nella maggior parte delle serie pubblicate, la sopravvivenza dopo l'AVR è prevista di circa l'80-85% a 5 anni, da 65 a 75% a 10 anni, e il 45-55% a 15 anni.¹⁴³⁻¹⁴⁶ I risultati di AVR sono fortemente dipendenti dallo stato funzionale, comorbidità e dall'età di ogni singolo paziente.^{146,147} L'effetto di età al momento dell'intervento chirurgico sulla mortalità tardiva in una serie di protesi è rappresentato nella **Figura 3-67**. *Cohen* e colleghi hanno studiato l'impatto di età, concomitante CAD, LVD e povero stato funzionale sulla sopravvivenza a medio e a lungo termine dopo l'AVR con una bioprotesi. I loro risultati, presentati in **Tabella 3-3**, mostrano un rischio additivo per ciascuno di questi fattori di comorbidità.¹⁴⁸ Altri studi hanno dimostrato che la malattia renale concomitante, il sesso femminile, le procedure cardiache o vascolari concomitanti e la fibrillazione atriale sono anche fattori di rischio per la mortalità tardiva.¹⁴⁹⁻¹⁵⁴ Gli studi delle valvole meccaniche spesso mostrano la sopravvivenza a lungo termine superiore, in quanto questi pazienti sono significativamente più giovani al momento dell'operazione. Non esistono i studi prospettivi che mostrano alcun beneficio nella sopravvivenza dei pazienti sottoposti all'AVR con una valvola suina o pericardica nella stessa fascia di età.

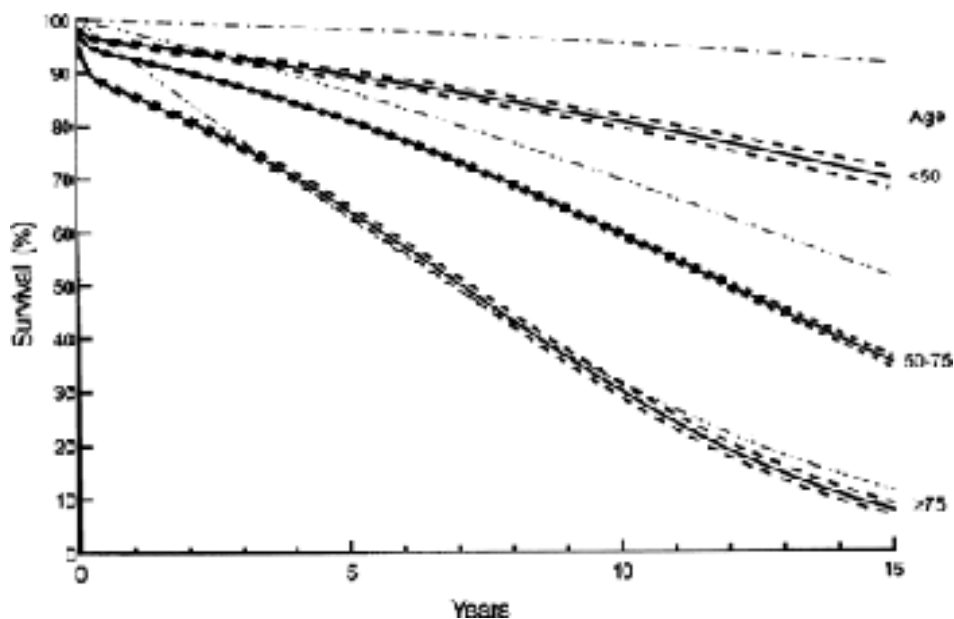


Figura 3-67. La sopravvivenza a lungo termine dopo la sostituzione della valvola aortica suddivisa in base all'età al momento della chirurgia. Per ogni fascia di età la popolazione è assortita per età, razza ed etnia, e la curva di sopravvivenza è indicata come un punto-linea. Nota bene che i pazienti più giovani mostrano la partenza più marcata dalla speranza di vita normale. (*Reproduced with permission from Blackstone et al.*)³⁴

3.3.2. La libertà da re-intervento

L'assenza del re-intervento per le valvole meccanica attualmente disponibili è >95% a 10 anni e >90% a 15 anni.¹⁷⁴⁻¹⁸⁰ Le bioprotesi hanno un tasso significativamente più alto di re-intervento a causa del deterioramento strutturale della valvola. In grande serie, l'assenza del re-intervento è >95% a 5 anni, >90% a 10 anni, ma <70% a 15 anni.¹⁸¹⁻²⁰⁰ L'assenza del re-intervento a lungo termine per le protesi diverse comunemente disponibili è presentato in **Tabella 3-2.**

3.3.3. Mismatch protesi-paziente

Definizione – La termine *mismatch* protesi-paziente si applicata alle situazioni cliniche diverse. È stato usato per descrivere la dimensione assoluta di una valvola piccola (cioè, <21 mm), la dimensione valvolare piccola in un paziente con la superficie del corpo grande, eccessivo gradiente trans-valvolare post-impianto, un aumento del gradiente trans-valvolare durante l'esercizio fisico, l'area valvolare indicizzata e altre varie combinazioni di queste variabili.

Rahimtoola ha definito il *mismatch* protesi-paziente come una condizione che si verifica quando l'area della protesi valvolare è minore dell'area presupposta di una valvola normale del paziente.³¹⁰ Ha descritto una condizione clinica in cui il paziente non aveva le manifestazioni né di rilievo né di peggioramento dei sintomi a causa della natura ostruttiva della protesi, che crea una stenosi residua dando un gradiente trans-valvolare aumentato. Tutte le protesi meccaniche e le protesi *stented* o *stentless* biologiche impiantate con la tecnica sotto-coronarica o l'inclusione della radice sono sostanzialmente "stenotiche".³¹¹ La presenza di anelli da sutura rigidi e, nel caso delle bioprotesi dotate di supporto, i supporti commessurali, causa l'ostruzione al tratto di deflusso e pertanto provoca un gradiente residuo, nonostante che la funzione della protesi sia normale. È giusto menzionare tutto ciò parlando delle protesi della prima generazione utilizzate nel 1970, quando queste condizioni furono descritte. Il problema è aggravato dalla fibrosi anulare, calcificazione anulare, e LVH, come si è visto in AS, che causano la contrazione dell'anello nativo, seguito dall'impianto di una protesi più piccola. I due termini diversi sono comunemente usati per descrivere la dimensione di una protesi valvolare cardiaca: area effettiva dell'orifizio e area dell'orifizio geometrica.

Area effettiva dell'orifizio – La definizione più comunemente usata di *mismatch* protesi-paziente è un'area valvolare indicizzata piccola (*indexed effective orifice area* - IEOA). La IEOA è calcolata dividendo l'area effettiva dell'orifizio misurata ecograficamente (*effective orifice area* - EOA) e la superficie corporea. EAO è calcolata da una riconfigurazione dell'equazione:

$$EOA = (CSA_{LVOT} \times TVI_{LVOT}) / TVI_{AO}$$

dove EOA è l'area effettiva dell'orifizio in centimetri quadrati, CSA_{LVOT} è la sezione trasversale (*cross-sectional area*) del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT) in centimetri quadrati, come determinato dalla misurazione bidimensionale del diametro del LVOT, TVI_{LVOT} è il momento di velocità integrante (*velocity time integral*) del flusso sanguigno gettato in centimetri, come determinato dal pulse-Doppler nel LVOT, e TVI_{AO} è il momento di velocità integrante del flusso sanguigno gettato in centimetri, come determinato dalla integrazione di *software* del Doppler continuo trans-valvolare.³¹² L'EOA e il gradiente sistolico medio (*mean systolic gradient* – MSG) delle bioprotesi comunemente usate sono mostrati in **Tabella 3-3**.

Prosthesis and references 19 mm										
	EOA (cm ²)		MSG (mm Hg)		EOA (cm ²)		MSG (mm Hg)		EOA (cm ²)	
	MSG (mm Hg)	EOA (cm ²)	MSG (mm Hg)	EOA (cm ²)	MSG (mm Hg)	EOA (cm ²)	MSG (mm Hg)	EOA (cm ²)	MSG (mm Hg)	EOA (cm ²)
Hancock Standard	1.0	25	1.0–1.3	13–17	18–30	1.3–1.5	7–24			
Hancock Modified Orifice	0.9		12–19	10–12	1.4	10–17	1.4	11–16	1.7	
Hancock II			1.2		1.3		1.5		1.6	
Medtronic Intact			1.5	17	1.6	19	17	1.9	15	
Medtronic Mosaic	1.2	16	1.3	14–15	2.0	9–10	1.5	12–13	1.8	11–12
CE Standard	0.85	26	1.3–1.4	1.2–2.1	13–21	18–21	1.3–1.6	15–30		
CE Supra-annular		17	1.2	11	1.4	12	2.1	16	9	
CE Pericardial	0.95	18–19	1.1	1.6	10	13–14	1.5	11–14	1.4	10–11
Mitroflow Pericardial		1.3	1.4			1.7				
Toronto SPV		8	1.6–1.8	3–5	3–7	1.4–1.9	3.5–7	1.7–2.3		
Medtronic Freestyle		1.0–1.4	18–22	5–9	2.0–2.3	1.3–1.4	7–13	1.4–1.5		
		7–14	1.7–2.0			5–7				
Edwards Prima Valve		1.3–1.6	9	2.4	1.6	5	9	1.9	6	2.1
										6

Tabella 3-3. L'area effettiva dell'orifizio (EOA) e il gradiente sistolico medio (MSG) delle bioprotesi comunemente usate.

CE = Carpentier-Edwards; SPV = stentless porcine valve.

I diversi autori suggeriscono che il *mismatch* protesi-paziente si verifica quando l'IEOA è di $<0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.^{313,314} *Dumesnil* e *Pibarot* hanno ridefinito il termine come segue, "il *mismatch* protesi-paziente si verifica quando l'EOA della protesi è troppo piccola in relazione alle dimensioni del corpo del paziente, che come la conseguenza dà' un gradiente trans-valvolare post-operatorio troppo alto".³¹⁴ Questa definizione si basa sull'ipotesi che il gradiente trans-valvolare comincia ad aumentarsi in modo sostanziale con l'IEOA al di sotto di questo valore, e questo provoca un aumento di lavoro del ventricolo sinistro che impedisce un'adeguata regressione di LVH.³¹⁵

L'EOA è, *in vivo*, la stima funzionale di *sezione trasversale* dell'area minima del getto trans-valvolare a valle della valvola (**Figura 3-68**). L'EOA dipende da diversi fattori tra cui l'area geometrica della protesi, la forma e le dimensioni del LVOT e dell'aorta ascendente, la pressione del sangue e la gittata cardiaca. Gli studi hanno dimostrato che l'EOA valutato con Doppler ha la correlazione migliore con l'EOA misurata con il cateterismo (come determinato dalla formula di Gorlin) quando il diametro dell'aorta ascendente è di 4 cm, e tende a sottovalutare l'EOA nei pazienti con i diametri dell'aorta piccoli.³¹⁶ L'EOA non può essere conosciuto per una valvola specifica in uno paziente specifico fino a quando la valvola è impiantati. Negli studi che hanno trattato l'effetto di IEOA bassa sull'esito post-operatorio (a base di cui sono costruite le apposite tabelle), si usavano i risultati clinici ricavati dai controlli anamnestici, invece di utilizzare le misure vere prese *in vivo*. Inoltre, queste tabelle sono state ottenuti da un numero relativamente ridotto di valvole in per ogni dimensione, per ogni produttore, con ampia variabilità tra gli studi. L'EOA è stato dimostrato di essere correlato con il gradiente trans-valvolare post-operatorio.³¹⁷ I gradienti e le EOA sono, di fatto, matematicamente correlate. Il gradiente di picco e il gradiente medio misurati con l'ecografia sono calcolati in base all'equazione di Bernoulli:

$$\text{Peak gradient (mm Hg)} = 4 \times (V_{AV\text{max}}^2 - V_{LVOT\text{max}}^2)$$

$$\text{Mean gradient (mm Hg)} = 4 \times (V_{AV\text{mean}}^2 - V_{LVOT\text{mean}}^2)$$

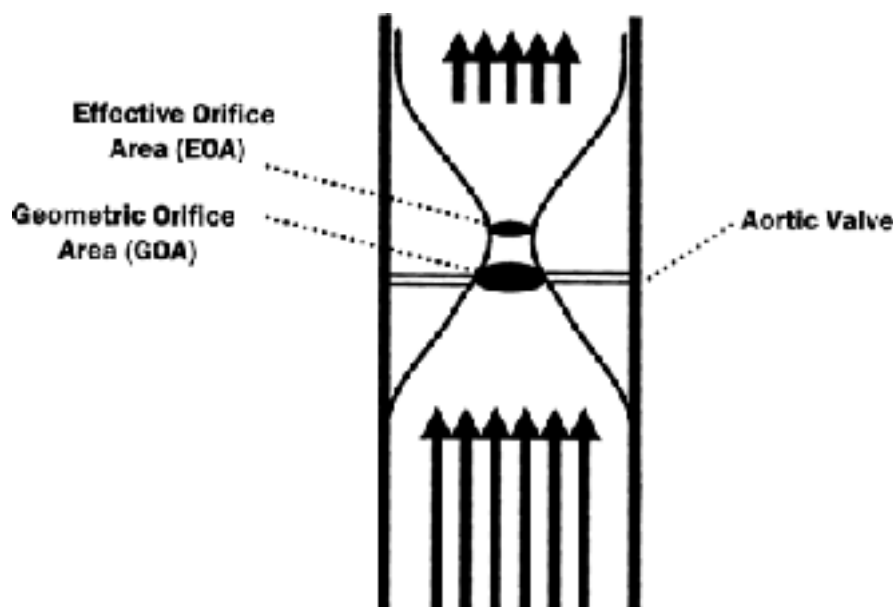


Figura 3-68. Rappresentazione schematica della zona dell'area effettiva dell'orifizio e dell'area dell'orifizio geometrica in relazione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro e della radice aortica.

Area dell'orifizio geometrica – L'area dell'orifizio valvolare geometrica (*geometric orifice area* - GOA) (nota anche come l'area geometrica interna) è la sezione trasversale dell'area massima dell'apertura valvolare che non varia significativamente tra stesse le protesi delle stesse dimensioni dello stesso produttore. Si tratta di una misura statica che si conosce in fase pre-operatoria per ogni protesi, basandosi sulle specificazioni del produttore. Come si vede in **Figura 3-68**, la GOA ha sempre la misura più grande dell'EOA per la determinata protesi.

Il significato clinico

Il significato di *mismatch* protesi-paziente è controverso poiché vi sono le prove contrastanti che la IEAO bassa causa la diminuzione dei risultati clinici a breve e lungo termine.

Pibarot e *Dumesnil* hanno studiato i 1.266 pazienti sottoposti all'AVR in una sola istituzione. Loro consideravano il *mismatch* moderato quando la IEAO era $<0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e grave quando la IEAO era $<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Hanno trovato che il *mismatch* era moderato o grave nel 38% dei pazienti. L'analisi multivariata ha mostrato che il *mismatch* moderato era associato a un raddoppio della mortalità peri-operatoria e quello grave a un aumento di 11 volte della mortalità peri-operatoria. Nota bene, i risultati peggiori nel gruppo con il

mismatch grave erano basati soltanto sui 27 pazienti con le 7 mortalità peri-operatorie. Inoltre, questi pazienti avevano i tempi di CPB sostanzialmente più lunghi e una chirurgia coronarica concomitante. Rao e colleghi hanno studiato il *mismatch* protesi-paziente in uno studio retrospettivo nei pazienti sottoposti all'AVR in due grandi centri.³¹⁸ Un totale di 2.154 pazienti era esaminati, compreso 227 pazienti con *mismatch* protesi-paziente e 1.927 pazienti senza *mismatch* protesi-paziente. La mortalità globale è risultata simile in entrambi i gruppi, ma la mortalità valvola-correlata a 10 anni è stata più alta nel gruppo con il *mismatch* protesi-paziente. Le mortalità valvola-correlate non erano sostanzialmente connesse al *mismatch* protesi-paziente (ictus embolico, deterioramento della valvola, endocardite, sanguinamento e re-intervento) e i dati ecocardiografici di supporto non sono stati forniti. L'EOA è stata ottenuta dai dati *in vitro* forniti dai produttori in base alla dimensione della valvola impiantata.

Ruel e colleghi hanno rappresentato l'analisi di un unico centro di 1.563 valvole aortiche meccanica e biologiche impiantate e hanno constatato che il valore della IEOA $<0,8 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ era associata ad una maggiore prevalenza d'insufficienza cardiaca a un *follow-up* medio di 4,3 anni.³¹⁴ Il valore della IEOA $<0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ non gli ha portato alla medesima conclusione. In quest'analisi il *mismatch* protesi-paziente non era associato alla mortalità precoce o tardiva. Ruel e colleghi in una successiva analisi hanno mostrato che l'effetto di *mismatch* protesi-paziente era limitato ai pazienti con una disfunzione del ventricolo sinistro pre-operatoria (*left ventricular dysfunction* - LVD).³²⁰ Utilizzando i metodi multivariati, hanno determinato che la sopravvivenza globale e la regressione della massa ventricolare sinistra (*left ventricular mass* - LVM) era più scarsa nei pazienti con il *mismatch* e la LVD rispetto a quelli che avevano una LVD senza il *mismatch* protesi-paziente. Un fattore confondente in questo studio era che i pazienti con il *mismatch* e la LVD avevano 12 anni in più ed avevano le comorbidità significative, compresa la concomitante malattia coronarica, che erano indipendentemente destinati a una sopravvivenza e regressione della massa ventricolare sinistra peggiore.

Mohty-Echahidi e colleghi hanno studiato il *mismatch* protesi-paziente nei pazienti sottoposti a sostituzione della valvola aortica con una protesi meccanica di dimensioni tra i 19 mm e 21 mm e hanno constatato che il *mismatch* grave, definito come la IEOA $<0,60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, era associato a un aumento della mortalità tardiva (*hazard ratio* 2,18) e un'aumento frequenza dei sintomi di CHF (*congestive heart failure* - CHF) (*hazard ratio* 3,1) rispetto ai pazienti senza il *mismatch*. In una serie di 1.400 pazienti, Moon e colleghi

hanno riportato che il *mismatch* protesi-paziente aveva un effetto sulla sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con meno di 60 anni, ma non in pazienti più anziani.³²¹

I diversi studi hanno anche dimostrato che il *mismatch* protesi-paziente non ha l'effetto sui risultati clinici. *Medalion* e colleghi studiarono le 892 AVR e hanno dimostrato che, nonostante che il 25% dei pazienti abbiano sottoposto all'impianto della protesi con la dimensione dell'orifizio indicizzato interno inferiore di due deviazioni standard al di sotto della dimensione normale prevista della valvola aortica, non esistevano le differenze riguardo la sopravvivenza a 15 anni tra i pazienti con o senza il *mismatch* protesi-paziente.

322

Hanayama e colleghi hanno recentemente riportato lo studio di un'unica istituzione con *mismatch* protesi-paziente nel 1.129 pazienti che sono stati seguiti per un periodo di 10 anni.³²³ Loro hanno definito il *mismatch* protesi-paziente con le due definizioni: (1) la IEOA inferiore al 90-mo percentile della popolazione in studio; e (2) il gradiente valvolare in 90-mo percentile più alto della popolazione in studio. Il valore *cut-off* per la IEOA per definire il *mismatch* protesi-paziente era del $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, che sarebbe considerato molto grave dalla maggior parte dei gruppi. Il valore *cut-off* del gradiente di picco e medio erano del 38 mmHg e 21 mmHg. In questo studio, la dimensione media della valvola impiantata nel caso della IEOA bassa e del gradiente alto erano 22,4 mm e 23 mm, rispettivamente. Non c'erano le differenze riguardo all'indice della massa ventricolare sinistra (*left ventricular mass index* - LVMI) o alla sopravvivenza in *follow-up* a medio termine tra i pazienti con i gradienti normali e non. L'unico predittore multivariato d'un gradiente elevato nel post-operatorio era la dimensione della valvola. Così, sebbene che la dimensione della valvola sia un predittore del gradiente post-operatorio anomalo, non ci sono le evidenze cliniche significative che potrebbe essere correlate con questa osservazione. La **Figura 3-69** dimostra che non vi erano le differenze nel LVMI o nella sopravvivenza in *follow-up* a medio termine tra i pazienti con o senza il *mismatch* definito come IEOA $<0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

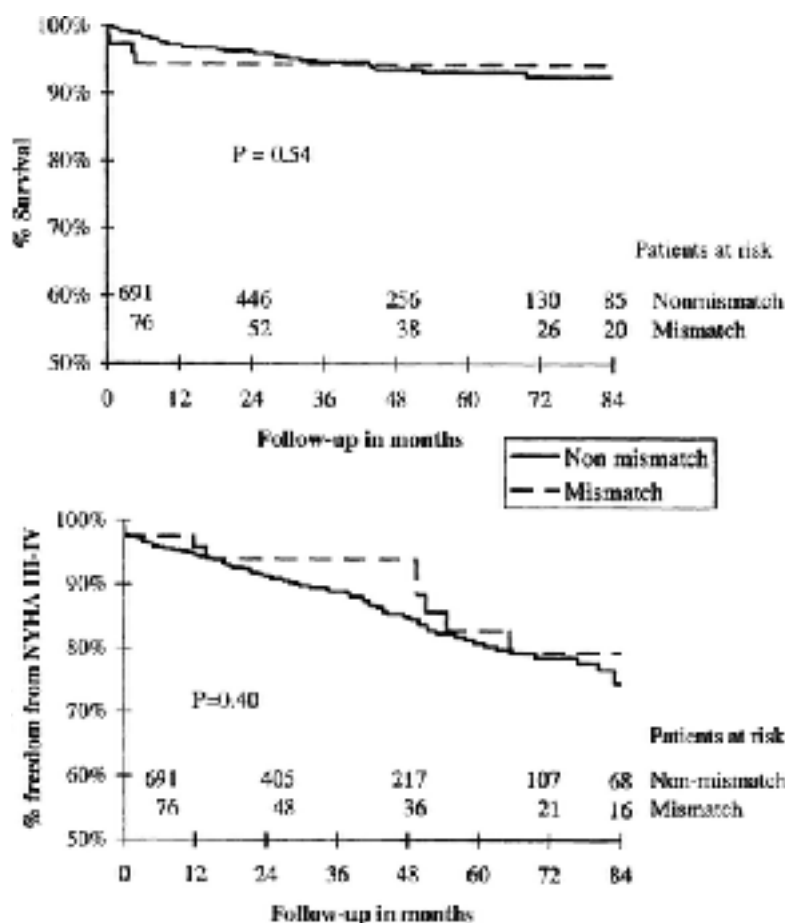


Figura 3-69. La sopravvivenza attuariale e l'assenza della classe NYHA III o IV in pazienti con e senza il mismatch protesi-paziente. Non ci sono state le differenze significative nei due gruppi. (Reproduced with permission from Hanayama et al.³²⁴)

Più di recente, *Blackstone* e colleghi hanno compilato il più grande e il più "risuonata" analisi statistica che riguarda il *mismatch* protesi-paziente sottolineando i risultati a breve a lungo termine.³²⁴ In uno studio multi-istituzionale di oltre 13.000 protesi aortiche, la presenza di un indice della GOA nel 10-mo percentile più basso era associato ad 1 a 2% di aumento della mortalità peri-operatoria (a 30 giorni) e non aveva l'effetto sulla sopravvivenza a medio o a lungo termine (**Figura 2-70**). Un importante rilievo in questo studio era il fatto che praticamente non c'era nessuna bioprotesi nel gruppo dei pazienti del 10-mo percentile di GOA indicizzata, che prevalentemente hanno ricevuto una protesi meccanica. In uno studio successivo dello stesso gruppo, *Koch* e colleghi hanno esaminato in uno studio prospettico lo stato funzionale utilizzando il *Duke Activity Status Index* nel 1.108 pazienti sottoposti all'AVR ed non hanno trovato nessuna relazione tra la GOA indicizzata e lo stato funzionale ad un *follow-up* medio di 8,3 mesi.

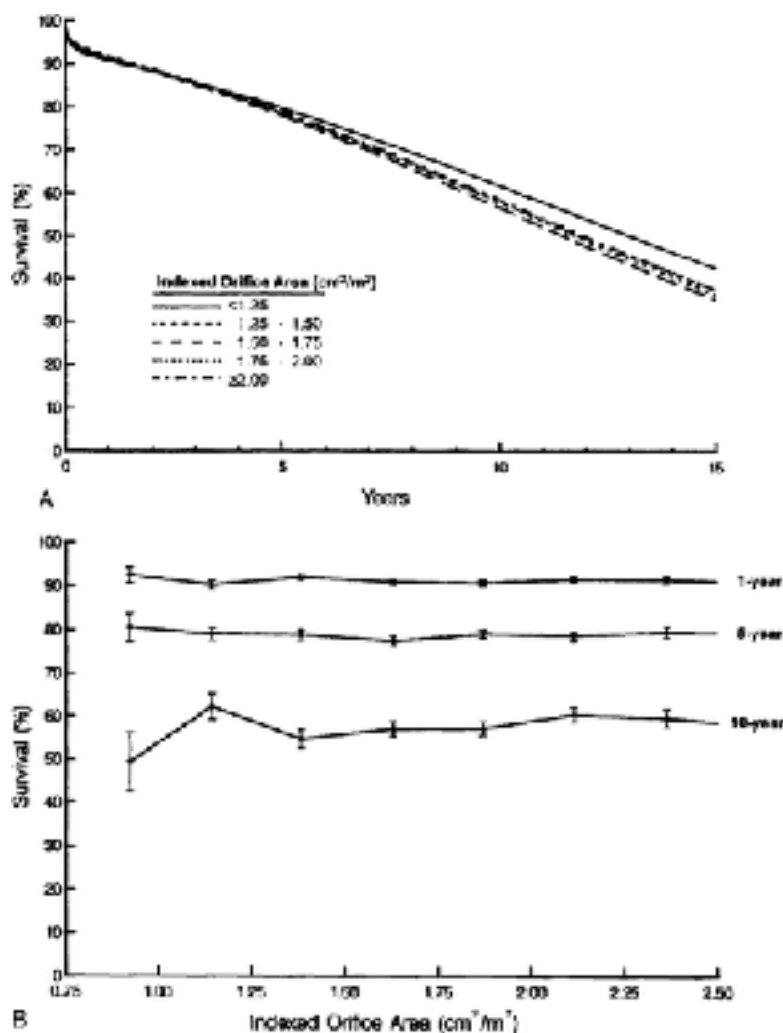


Figura 3-70. (A) L'effetto della superficie dell'orifizio indicizzati sulla sopravvivenza senza il rischio ponderante. (B) La sopravvivenza tempo-correlata stratificata per l'area dell'orifizio indicizzata. Queste sono le stime di Kaplan-Meier a 1-, 5- e 10-anni di sopravvivenza nei livelli dell'area dell'orifizio indicizzata delicatamente raggruppati. (Reproduced with permission from Blackstone et al.³⁴⁴)

Piccola radice aortica – I molti chirurghi hanno segnalato la loro preoccupazione per l'esito post-operatorio nei pazienti con la radice aortica piccola, in cui possono essere impiantate solo le protesi molto piccole (19 mm o più piccoli). Adams e colleghi hanno riportato significativamente elevato tasso di mortalità peri-operatoria, ma non ritardata, tra gli uomini, ma non nel gruppo delle donne, che ricevono protesi di 19 mm.³²⁵ Al contrario, Sawant e colleghi hanno dimostrato che nei pazienti con la radice aortica piccola, la superficie corporea e la dimensione della valvola non erano i determinanti della sopravvivenza a lungo termine.³²⁶ Studi da parte di DePaulis e colleghi hanno dimostrato che non vi era alcuna differenza della LVM regressione fra i pazienti trattati con la valvola meccanica di 19 mm e 21 mm rispetto a quelli con la protesi di 23 mm o 25 mm.³²⁷ Foster e colleghi hanno dimostrato che nei pazienti con la protesi di 17 mm e 19 mm che avevano

il gradiente trans-valvolare a riposo >30 mmHg, il 93% erano in classe NYHA I fino alla fine del *follow-up*.³²⁸ *Kratz* e collaboratori anche hanno segnalato che la piccola dimensione della valvola non era il fattore predittivo della CHF o della morte tardiva.³²⁹ *Khan* e colleghi hanno studiato le protesi *Carpentier-Edwards* pericardiche da 19 mm a 23 millimetri ed hanno trovato la regressione significativa della LVM con ogni dimensione della valvola, compresa quella di 19 mm.³³⁰

Dati di sintesi – Mentre la letteratura per quanto riguarda il significato clinico di *mismatch* protesi-paziente rimane divisa, i suggerimenti sostengono il concetto dell'uso di protesi meccaniche, che sono presumibilmente meno ostruttive rispetto alle bioprotesi dotate di supporto, tecniche d'allargamento della radice aortica e valvole *stentless* impiantate nella posizione sotto-coronarica e della sostituzione completa della radice per realizzare una migliore emodinamica. Le protesi meccaniche non sono in grado di attenuare il *mismatch* protesi-paziente rispetto alla generazione attuale di valvole biologiche. Le valvole meccaniche possono anche essere più spesso associate con *mismatch* protesi-paziente.³³¹ Le procedure d'allargamento della radice aortica richiede una esperienza operatoria significativa riguardo la radice aortica e può portare ad una mortalità eccessiva. *Sommers* e *David* hanno segnalato un raddoppiamento della mortalità peri-operatoria nei pazienti trattati con le procedure di allargamento anulare insieme all'AVR.³³² Tuttavia, *Castro* e colleghi non hanno riportato nessun aumento della mortalità peri-operatoria nei pazienti sottoposti alle procedure di allargamento anulare, il che implica che vi sia un'ampia variabilità in esiti chirurgici, anche fra i centri con una grande esperienza.³³³

L'utilizzo di una protesi *stentless* nella posizione sotto-coronarica richiede l'ulteriori perizia tecnica e i tempi di *cross-clamp*. *Rao* e colleghi confrontarono i dati emodinamici dopo l'impianto della valvola pericardica *stented Carpentier-Edwards* e la valvola suina *Toronto stentless* equivalenti in diametro e non hanno trovato nessuna differenza emodinamica riguardo il gradiente di picco o quello medio.³³⁴ Inoltre, le preoccupazioni circa la durata della protesi rende la bioprotesi senza supporto impiantata con la tecnica sotto-coronarica meno agevole per i pazienti con la valvola bicuspidale.

La sostituzione della radice aortica nei pazienti senza la patologia dell'aorta ascendente solo per diminuire gli effetti del potenziale *mismatch* protesi-paziente a lungo termine, è una strategia potenzialmente ad alto rischio. Le segnalazione recenti dalla banca dati della *Society of Thoracic Surgeons* su oltre 200.000 pazienti suggeriscono una mortalità di 9,5% nel caso di sostituzione della radice aortica versus 5,7% per l'AVR isolata.^{138,335} La

presente relazione scoraggia alquanto l'uso di sostituzione della radice aortica per questa indicazione.

Di fronte ad un *mismatch* potenziale nella sala operatoria, la decisione di effettuare un intervento più complesso, con il più alto rischio procedurale deve essere equilibrata con i potenziali benefici dell'impianto di una protesi più grande. Alcuni rapporti hanno mostrato che il gradiente trans-valvolare si aumenta sostanzialmente durante l'esercizio nei pazienti con la IEOA più bassa.^{336,337} Sebbene la maggioranza dei pazienti sottoposti ad AVR sono anziani ed è improbabile che sentono la limitazione funzionale per questa situazione, i pazienti più giovani, molto più attivi, con basso gradiente trans-valvolare, possono trarre il beneficio funzionale anche dall'intervento di allargamento della radice o dall'impianto di una protesi *stentless*. Nei casi rari di un *mismatch* anticipato estremo (vale a dire, la IEOA $<0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) l'allargamento della radice è un approccio accettabile nelle mani di un chirurgo esperto. A prescindere delle circostanze summenzionate, la scarsa disponibilità dei dati a lungo termine per sostenere gli interventi più complessi e un rischio aumentato ben documentato, rendono accettabile e preferibile l'AVR di *routine* con le protesi standard

3.3.4. Scelta della protesi

Una protesi aortica ideale sarebbe semplice da impiantare, ampiamente disponibile, in possesso di lunga durata, non avrebbe alcuna trombogenicità intrinseca, non avrebbe una predilezione per l'endocardite e non avrebbe alcun gradiente trans-valvolare residuo. Una valvola come tale non esiste al momento. Ora sono disponibili le possibilità che includono le valvole meccaniche, valvole *heterograft* biologica dotate di supporto, valvole *heterograft* biologiche senza supporto, valvole *allograft* e valvole *autograft* polmonari. Tra queste scelte la protesi polmonare autologa e allogenica sono le protesi più fisiologiche. Sono meno soggetti a trombosi o endocardite e hanno le caratteristiche emodinamiche eccellenti.³³⁸⁻³⁴⁶ La longevità di tale valvole dipende dai fattori del paziente, della preparazione della valvola e la capacità tecnica del chirurgo. Nonostante i loro potenziali benefici, queste protesi non sono prontamente disponibili e possono essere tecnicamente molto impegnative per l'impianto rispetto alle bioprotesi *stented* o valvole meccaniche standard. I bambini e i giovani adulti traggono il maggior beneficio dal loro impianto. L'allotrapianto valvolare può anche dare i buoni risultati dell'AVR nel caso di endocardite attiva.³⁴⁷

Meccanica vs biologica

Quando si parla di selezione tra una valvola cardiaca meccanica e biologica, il chirurgo ed il paziente devono bilanciare i rischi e benefici di ciascuna scelta. Le valvole meccaniche sono molto meno propense al deterioramento strutturale che le valvole biologiche, e re-intervento per il deterioramento strutturale della valvola è più comune nei pazienti portatori delle bioprotesi. Le valvole meccaniche sono più trombogéniche e richiedono una terapia anticoagulante regolare con Warfarina per via orale. Il paziente anticoagulato ha un significativo aumento del rischio per le complicanze emorragiche. Il paziente con protesi valvolare meccanica e una terapia anticoagulante adeguata non ha significativamente maggior rischio per gli eventi tromboembolici rispetto a quello con l'impiantata bioprotesi.³⁴⁸ Non vi è alcuna differenza nell'assenza attuariale dall'endocardite batterica tra la protesi meccanica e biologica. Negli ultimi anni c'è una tendenza rilevante verso l'uso aumentato delle bioprotesi nel Nord America.

I due studi randomizzati che hanno confrontato l'uso della protesi valvolare aortica meccanica e biologica effettuati negli anni settanta, hanno mostrato la sopravvivenza equivalente tra i due tipi di valvole a 12 anni di *follow-up*.^{349,350} Sopravvivenza a lungo termine oltre i 15 anni era superiore nel gruppo sottoposto all'impianto della valvola meccanica a causa del rischio maggiore per il deterioramento strutturale e maggior frequenza del re-intervento nel caso d'impianto di una bioprotesi valvolare.³⁵¹

In questi studi, il rischio di sanguinamento era significativamente più elevato rispetto allo standard attuale nel gruppo di terapia con anticoagulanti a causa del monitoraggio del tempo di protrombina al posto dell'INR. Anche, il tasso di deterioramento strutturale della valvola era superiore a quello attualmente previsto, dal momento che la prima generazione di protesi era utilizzata in questi studi. Non sarebbe pratico o etico di condurre un simile studio randomizzato oggi con le protesi disponibili al momento. Analisi basate sulla modellazione matematica dei dati storici suggeriscono che attualmente i pazienti dell'incirca 60 anni traggono la miglior aspettativa di vita senza le complicanze, a prescindere della necessità per una chirurgia coronarica concomitante.³⁵²⁻³⁵⁴

Gruppi speciali di pazienti – I pazienti con un bisogno assoluto per la terapia anticoagulante a lungo termine nel caso di fibrillazione atriale, precedenti eventi tromboembolici, stato d'ipercoagulabilità, grave LVD, protesi meccanica valvolare in un'altra sede o trombosi intracardiaca, dovrebbero essere sottoposti all'impianto di una valvola meccanica a prescindere dell'età.

I pazienti in cui l'anticoagulazione con Warfarina è controindicata, come le donne in età fertile che desiderano una gravidanza, pazienti con gli altri disturbi emorragici o che rifiutino la terapia anticoagulante, dovrebbero ricevere una bioprotesi. C'è in aumento un interesse a utilizzare le protesi meccaniche nelle donne in età fertile e fare l'anticoagulazione per via sottocutanea iniettando l'Eparina a basso peso molecolare.

Si credeva che i pazienti con l'insufficienza renale allo stadio terminale ebbero il rischio significativamente più elevato per il deterioramento strutturale della bioprotesi. Tuttavia, l'aumentata probabilità per le complicanze connesse all'anticoagulazione sono molto più probabile in questo gruppo, e le linee guida attualmente disponibili di ACC/AHA sconsiglia l'uso *routine* delle protesi meccaniche in questi pazienti.

Età considerazioni – Le bioprotesi attualmente disponibili, come il *Medtronic Hancock II* suina e *Carpentier-Edwards* valvola pericardica, hanno >90% dell'assenza riguardo il deterioramento strutturale e >90% dell'assenza riguardo il re-intervento a 12-year di *follow-up*.³⁵⁵⁻³⁵⁷ Il tasso di deterioramento strutturale è più basso nei pazienti di oltre i 65 a 70 anni.

Quindi, i pazienti di più di 65 anni al momento della chirurgia devono ricevere una valvola biologica. I pazienti al di sotto di 60 anni dovrebbero essere sottoposti all'impianto di una protesi meccanica per ridurre al minimo il rischio di deterioramento strutturale e il re-intervento d'AVR in un ottuagenario. Il gruppo di pazienti tra i 60 e 65 anni rappresenta ancora un notevole dibattito in materia. Quei pazienti che hanno le comorbidità come la CAD grave, potrebbero avere una minore probabilità di vivere più a lungo della durata di loro protesi purché di solito ricevono una bioprotesi. Una discussione dettagliata sui rischi e benefici della selezione di protesi dovrebbe avvenire con tutti i pazienti e le loro famiglie prima dell'entrata in sala operatoria.

“Stented” vs “stentless”

La valvola suina senza supporto ha guadagnato la popolarità in chirurgia cardiaca grazie al lavoro pionieristico del *Dott. Tirone David* in *Toronto General Hospital* nel 1988.³⁵⁸ Poiché manca lo *stent* e i ponti di sostegno potenzialmente ostruttivi, la valvole *stentless* fornisce i gradienti residui che sono simili a quelli di un allograft “a mano libera”. Le valvole *stentless* sono, tuttavia, più difficili da impiantare e richiedono i tempi di *cross-clamp* più lunghi; in tal modo i rischi di un intervento più complesso devono essere abbinati a un vantaggio specifico dell'impianto della valvola *stentless*. *Cohen* e colleghi hanno randomizzato i

pazienti per ricevere la *Carpentier-Edwards* valvola pericardica e *Toronto stentless* valvole suina e hanno confrontato i risultati clinici.³⁵⁹ Non c'erano le differenze nella dimensione della radice aortica tra i due gruppi. L'ecocardiografia post-operatoria ha dimostrato che non vi era alcuna differenza nell'EOA indicizzata o la LVM regressione tra i gruppi (**Figura 3-71**). Inoltre non hanno trovato nessuna differenza riguardo al risultato funzionale tra le valvole a 1 anno di *follow-up* (**Figura 3-72**). Questi risultati sfidano l'idea che la valvola suina *stentless* possa offrire una maggiore IEQA o i benefici sull'emodinamica o clinicamente significativi. In uno studio randomizzato che confrontava *Sr. Jude Toronto stentless* valvola suina e *Carpentier-Edwards* valvola pericardica, *Chambers* e colleghi non hanno trovato alcuna differenza in funzione emodinamica compresi gradienti o IEQA, regressione della LVM o mortalità tra i gruppi. *Arenaza* e colleghi hanno anche effettuato uno studio multicentrico randomizzato confrontando la valvola *Medtronic Freestyle* e *Medtronic Mosaic* e hanno trovato la IEQA maggiore nel gruppo *stentless*, ma non le differenze di regressione della LVM o dei risultati clinici a 1 anno.

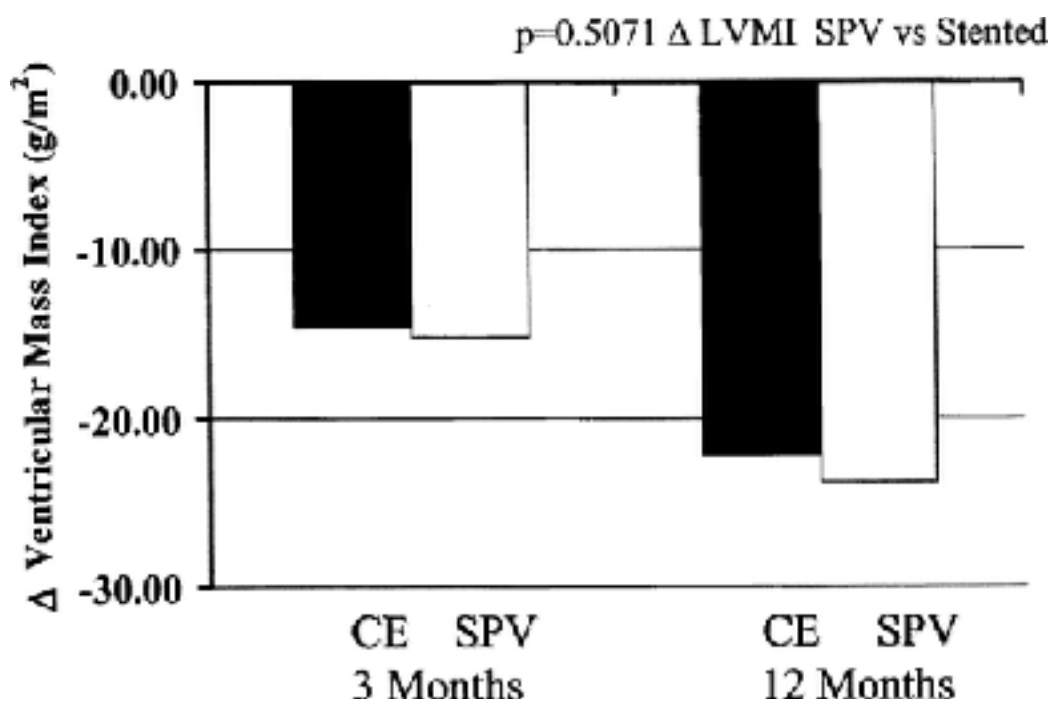


Figura 3-71. La regressione della massa ventricolare indicizzata nei pazienti con valvola *stentless* e *stented*, a funzione del tempo. Non c'erano le differenze significative nei due gruppi. CE = *Carpentier-Edwards stented valve*; LVMI = *left ventricular mass index*; SPV = *Toronto stentless porcine valve*. (Reproduced with permission from Cohen et al.³⁵⁹)

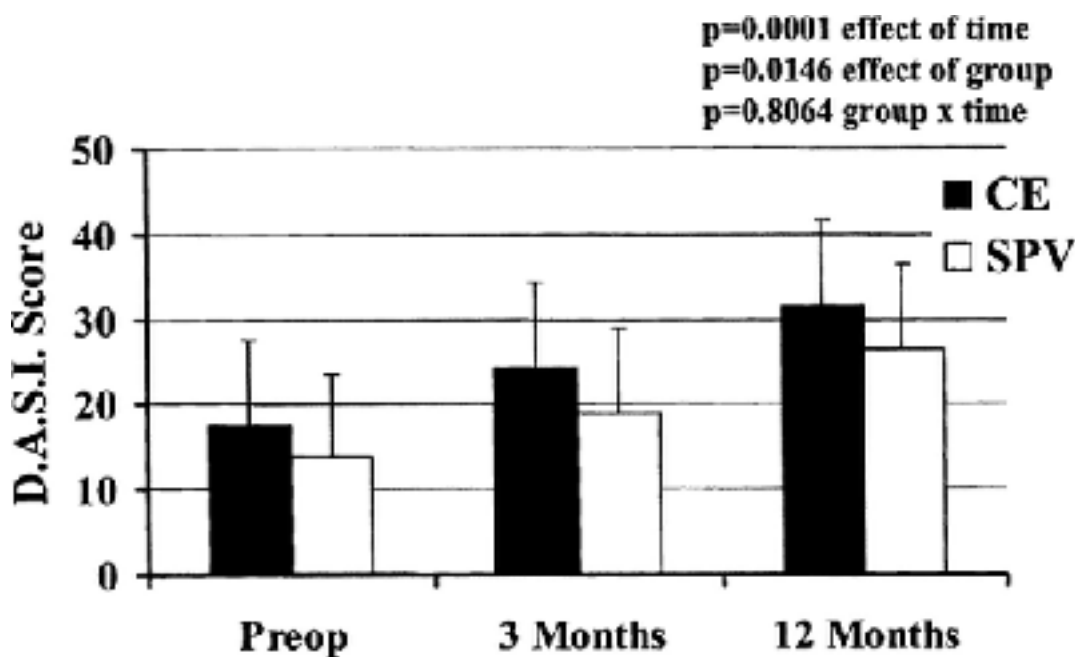


Figura 3-72. *Variazione dello score di Duke Activity Status Index (DASI) nei pazienti con valvola stentless e stented, a funzione del tempo. Non c'erano le differenze significative nei due gruppi. CE = Carpentier-Edwards stented valve; SPV = Toronto stentless porcine valve; Preop = preoperative. (Reproduced with permission from Cohen et al.³⁵⁹)*

Walther e colleghi hanno effettuato uno piccolo studio randomizzato confrontando la capacità della valvola *stented* o *stentless* suina a causare la regressione della LVH.³⁶⁰ Ne è emerso che, nonostante le dimensioni anulari siano state equivalenti nei gruppi, era impiantata la valvola più grande (dalla dimensione "etichettata") nel gruppo *stentless*. I pazienti che riceverono la valvola *stentless* hanno avuto leggermente più alto il grado di regressione della LVM da quelli con la valvola *stented* impiantata. Non era riportato il *follow-up* clinico. Berger e colleghi hanno dimostrato modestamente più basso il gradienti nel gruppo *stentless* vs *stented* (9 mmHg rispetto a 15 mmHg) e LVMI (100 g/m² rispetto a 107 g/m²) nel loro studio non randomizzato.³⁶¹ Tuttavia, non era osservata nessuna differenza nella sopravvivenza a medio termine (adattata al rischio) tra i gruppi.

Quindi, ci sono le evidenze contrastanti che l'uso delle valvole *stentless* si traduce necessariamente in un miglioramento clinico o una regressione della LVM rispetto alle bioprotesi dotate di supporto. I diversi studi hanno dimostrato un'adeguata LVM regressione in pazienti che hanno ricevuto anche una bioprotesi *stented* piccola. Ci sono le evidenze che anche i piccoli miglioramenti di regressione della LVM forniscono un ulteriore beneficio clinico. Così, l'uso *routine* delle bioprotesi senza supporto non può essere raccomandato per la maggior parte dei pazienti con la radice aortica piccola sulla base dei

dati ora disponibili. In questo momento, la valvola suina *stentless* è più utile in un paziente relativamente giovane, con una piccola radice aortica, che è attivo e può essere limitato dal gradiente residuo elevato che una valvola piccola dotata di supporto può creare. Ci sono le segnalazioni di diminuita probabilità delle complicanze tromboemboliche nel caso d'impianto di una valvola *stentless*.³⁶²

Homograft

La sostituzione della valvola aortica con un allograft ha una serie di vantaggi compresi l'eccellente profilo emodinamico con un basso gradiente trans-valvolare e eventualmente migliorata la regressione della massa ventricolare sinistra (LVM),⁴² il basso rischio di tromboembolia senza la necessità di terapia anticoagulante e il basso rischio di infezione della protesi valvolare. La durata di un allograft è, però, limitata con un'assenza di re-intervento a 20 anni da 38 a 50% e un'assenza di deterioramento strutturale della valvola a 20 anni da 18 a 32%.^{43,44} L'incidenza di deterioramento strutturale dipende dall'età sia del ricevente sia del donatore. La probabilità del deterioramento aumenta con il diminuire dell'età del ricevente e la durata è migliorata nei riceventi più anziani. Inoltre, il fallimento dell'allograft aumenta con l'aumentare dell'età del donatore. Tenendo conto di questi dati che sottolineano la durata dell'innesto, crediamo che l'indicazioni attuali per un allotrapianto aortica sono limitati. L'indicazione primaria negli adulti è per il trattamento dell'endocardite AV attiva. Tuttavia, non siamo a conoscenza dei dati che indicano la superiorità di un allotrapianto rispetto ad altre possibilità e la scelta ideale per la sostituzione della valvola nel caso di un'infezione della AV non è tutt'oggi definita. L'allograft aortico può essere considerata anche per i pazienti che hanno bisogno di una sostituzione composita, cioè valvola/radice, che non possono essere anticoagulati.

Autograft

In aggiunta alle esperienze individuali del chirurgo, un certo numero dei fattori del paziente influenza sulla considerazione della procedura di Ross per la sostituzione di una AV malata.

Tabella 3-4. riassume i fattori importanti del paziente da tenere in mente quando si considera la procedura di Ross. Le controindicazioni assolute sono la malattia significativa della valvola polmonare, le anomalie valvolari congenite (ad esempio, la valvola bi- o quadricuspide), la sindrome di Marfan, l'anatomia delle arterie coronarie insolita e le probabilmente coesistente malattia autoimmune grave, soprattutto se questa è la causa di

malattia della valvola aortica. Nota bene, l'endocardite batterica non è una controindicazione per la procedura di Ross; anche se presente, detta di solito l'utilizzo della tecnica di sostituzione della radice aortica. Le ulteriori considerazioni minori che spesso entrano in gioco sono anche l'età del paziente, le condizioni mediche associate, la riserva fisiologica, la possibilità per la terapia anticoagulante, e sottolineando la funzione ventricolare purché i tempi del CPB sono potenzialmente lunghi.

FAVORABLE	UNFAVORABLE
Young Age <1 or >70 years	
Anticoagulation contraindicated	No contraindications to anticoagulation
Good left ventricular function	Severe left ventricular dysfunction
Aortic stenosis	Aortic insufficiency
Small-normal aorta and aortic annulus	Larger than normal or dilated aorta or annulus
No pulmonic valve pathology	Pulmonic valve pathology
>20 Years life expectancy	Limited life expectancy
No other valvular disease	Other valvular disease present (e.g., mitral)
No systemic autoimmune disease present	Autoimmune disease

Tabella 3-4. I fattori del paziente che influenzano sulla scelta dell'intervento di Ross.

Dopo il 1988, fu un aumento costante del numero delle procedure di Ross eseguite fino a quando la frequenza ha raggiunto il picco nel 1996, poi un calo costante e piccolo fino al 2000 (**Figura 3-73**). La recente diminuzione del numero delle procedure di Ross effettuate coincide con il rilievo maggiore del flusso dinamico anomalo attraverso i componenti della riparazione, in particolare attraverso il condotto ventricolo destro-arteria polmonare.

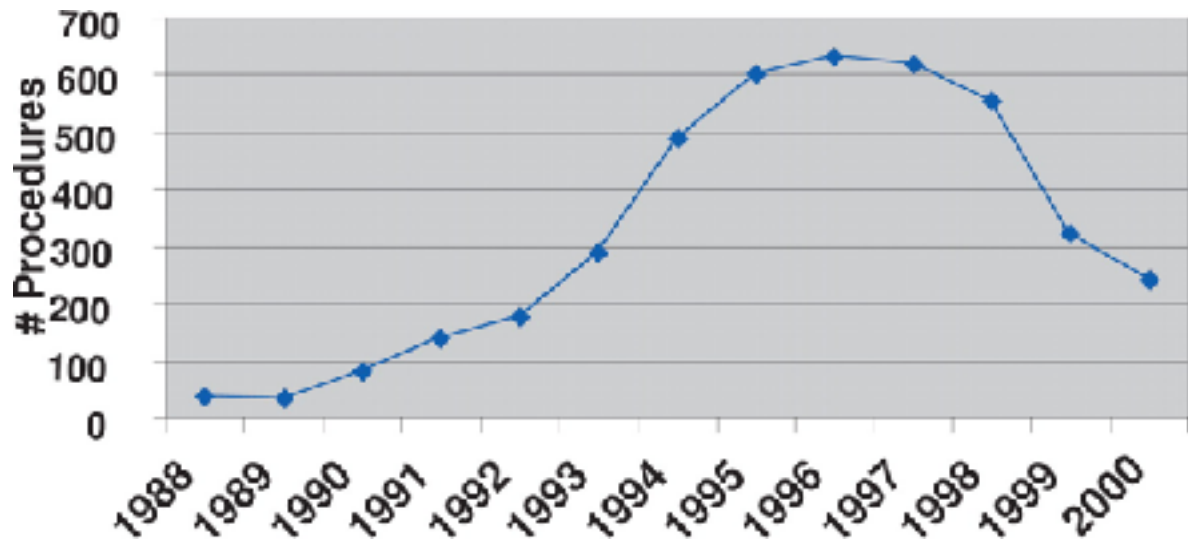


Figura 3-73. Le procedure di Ross eseguite secondo il Registro di Ross 1988-2000. (Adapted from the Ross Procedure International Registry; <http://www.rossregistry.com>.)

4. APPROCCIO CHIRURGICO

4.1 Convenzionale

Sternotomia mediana

L'approccio chirurgico più comunemente usato per le operazioni sul cuore e sull'arco aortico è la sternotomia mediana. L'incisione cutanea è fatta dal giugulo fino al processo xifoideo. Lo strato tessutale sottocutaneo e fascia presternale sono incisi per esporre lo sterno. Lo sterno è diviso longitudinalmente lungo la linea mediana. Dopo il posizionamento di un divaricatore sternale, il grasso timico è spostato fino al livello della vena brachiocefalica. Un piano avascolare della linea mediana s'identifica facilmente, ma è attraversata da alcune vene del timo che sono suddivise con i fili di seta o chiuse con le *hemoclips*. A volte il lobo destro o il lobo sinistro o tutta la ghiandola del timo vengono rimossi nei lattanti e nella prima infanzia per migliorare l'esposizione e ridurre al minimo la compressione sui vasi extracardiaci. Se una parte della ghiandola del timo è stata rimossa, l'eccessiva trazione può causare lesioni al nervo frenico. Il pericardio è aperto anteriormente per esporre il cuore. Attraverso questa incisione può essere eseguita l'operazione all'interno di ciascuna camera del cuore o sulla superficie del cuore, e gli interventi che coinvolgono l'aorta prossimale, il tronco polmonare e i loro rami principali. L'estensione dell'incisione all'estremo superiore lungo il margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo destro prevede ulteriormente l'esposizione dell'arco aortico e dei suoi rami per le procedure che coinvolgono queste strutture. L'esposizione di parte prossimale dell'aorta toracica discendente è facilitata da un'estensione perpendicolare all'incisione di sternotomia mediana attraverso il terzo spazio intercostale.

Circolazione extracorporea (CEC)

La circolazione extracorporea (CEC) è una tecnica che permette di sostituire la funzione di pompa del cuore e di ossigenazione dei polmoni, per determinati tempi, al di fuori dell'organismo (**Figure 4-1. e 4-3**).

Il sangue venoso viene convogliato all'interno delle cannule venose (**Figura 4-2**) e successivamente nella linea venosa (base artificiale) sino a raggiungere il filtro del cardioto – il *reservoir* venoso. Tale filtro è costituito da una spugna di poliuretano

trattato, il cui scopo è di bloccare eventuali emboli gassosi, più una rete filtrante di diverso micronaggio. Infine il sangue venoso viene stoccato all'interno del *reservoir*. Il sangue degli aspiratori è un miscuglio di sangue, aria, coaguli e pezzi di tessuto; viene anch'esso convogliato all'interno del *reservoir*, passa attraverso uno strato di poliuretano trattato e un filtro (di superficie rappresentato da una rete) e poi attraverso una rete di diverso micronaggio che convoglia anch'esso all'interno del *reservoir*. Utilizzando una pompa *roller* o centrifuga (**Figura 4-5.** e **Tabella 4-1**) che fungono da cuore artificiale, il sangue all'interno della riserva viene aspirato (connessione riserva-aspiratore) e inviato allo scambiatore di calore, successivamente alla camera ossigenante (polmone artificiale) in cui avviene l'ossigenazione della massa ematica, attraversandola e sottraendole in questo modo anidride carbonica; dopodiché, sempre attraverso i tubi di connessione (vasi artificiali) attraversa il filtro arterioso e cannula arteriosa la quale permette il rientro del sangue arterioso nell'aorta del paziente.

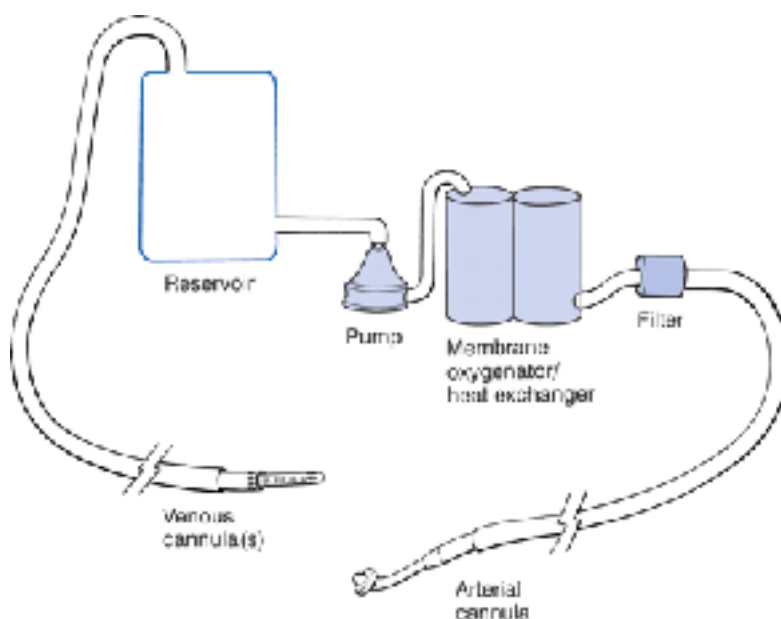


Figura 4-1. Il circuito di by-pass cardio-polmonare di base con ossigenatore a membrana e pompa centrifuga.

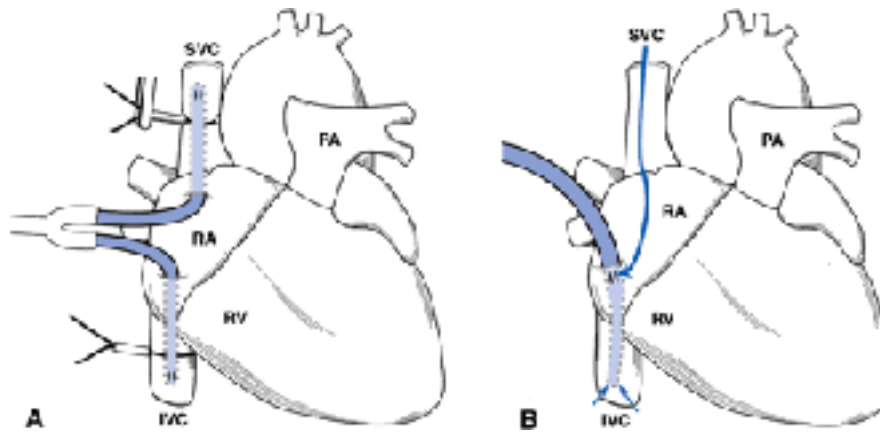


Figura 4-2. Il posizionamento di cannule venose. (A) L'incannulazione di entrambe le vene cave dalla incisioni nell'atrio destro. (B) L'incannulazione utilizzando la cannula "in doppio stadio". Il sangue è catturato dall'atrio destro dal vent collocato diversi centimetri dalla punta del catetere IVC. IVC = inferior vena cava; PA = pulmonary artery; RA = right atrium; RV = right ventricle; SVC = superior vena cava.

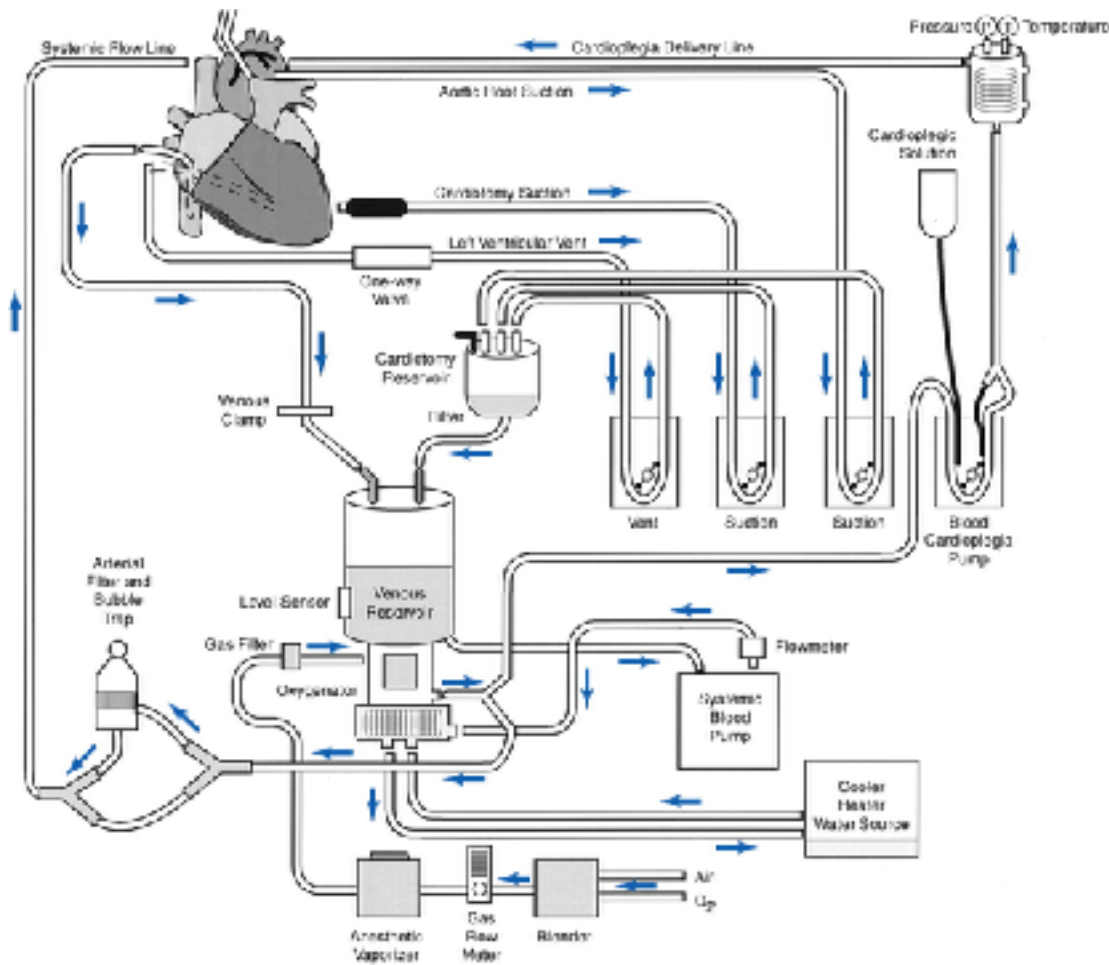


Figura 4-3. Lo schema di un tipico circuito di by-pass cardio-polmonare con il vent, aspirazione di campo, aspirazione della radice aortica e il sistema di cardioplegia. Il sangue è drenato da un unico catetere venoso "in doppia fase" nel serbatoio, che fa parte dell'unità ossigenatore a

membrana/scambiatore di calore. Il sangue venoso esce dall'unità e viene pompato attraverso lo scambiatore di calore e quindi l'ossigenatore. Il sangue arterioso esce dall'ossigenatore e passa attraverso un filtro/trappola per bolle per la cannula aortica, che è messa di solito nell'aorta ascendente. Il sangue aspirato dai vent e dei sistemi di aspirazione entra in un serbatoio separato, che contiene un microfiltro, prima di entrare nel serbatoio venoso. La soluzione cardioplegica è aggiunta alla linea arteriosa e quindi pompata attraverso uno scambiatore di calore nel catetere anterogrado o retrogrado. Il gas per l'ossigenatore e acqua per lo scambiatore di calore sono forniti da fonti indipendenti.

Gli ossigenatori dal punto di vista della struttura sono suddivisibili in due gruppi fondamentali in base alle modalità secondo le quali avviene lo scambio dei gas:

- ossigenatori ad esposizione diretta → il sangue viene messo direttamente a contatto con la miscela del gas di ossigenazione, senza l'interposizione di una membrana o altri elementi,
- ossigenatori ad esposizione indiretta → l'ossigenazione delle emazie avviene attraverso l'interposizione tra sangue e ossigeno di una membrana di materiale sintetico permeabile agli scambi gassosi.

L'entità degli scambi è proporzionale alla superficie della membrana, al tempo di transito, alla solubilità e alla pressione parziale dei gas sulle due superfici della membrana.

Il circuito della CEC è dotato, inoltre, di uno scambiatore di calore, oggi giorno inserito all'interno degli ossigenatori (**Figura 4-4**), al fine di mantenere costante la temperatura del sangue di perfusione o di indurre un certo grado d'ipotermia corporea, raffreddando il sangue di perfusione per riportarlo successivamente a temperatura normale. Questi ossigenatori sono costruiti in modo tale che una parte dello spazio è riservata al mezzo di raffreddamento o riscaldamento, cioè l'acqua, e l'altra al liquido da raffreddare, cioè il sangue. Gli scambi termici avvengono attraverso una parete metallica per conduzione. A questo punto il sangue esce dall'ossigenatore a una determinata temperatura e ossigenato, prende la linea arteriosa passando attraverso un filtro a intercettazione diretta, prima del ritorno definitivo al paziente (260).

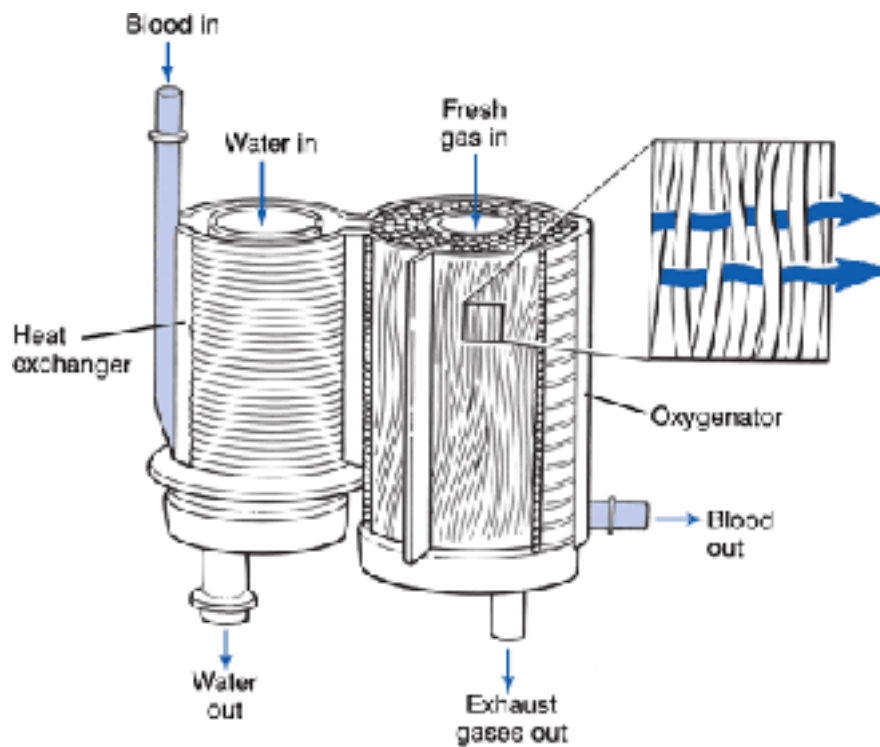


Figura 4-4. Lo schema dell'unità di un ossigenatore a membrana e dello scambiatore di calore. Il sangue prima entra nello scambiatore di calore ed è soggetto ai flussi di acqua fredda o calda e poi entra nell'ossigenatore per passare tra i fili del tessuto in fibre cave. L'ossigeno entra in una delle estremità dei fasci in fibre cave ed esce nella parte opposta. I fasci in fibre cave sono "in scatolati" a ogni fine per separare il sangue e compartimento del gas. L'ossigeno e anidride carbonica escono in direzione opposta su tutta la superficie totale di grandi dimensioni delle fibre cave.



Figura 4-5. Lo schema di diagrammi delle pompe di sangue. (A) La pompa a rulli con due cilindri, a 180° l'uno dall'altro. La compressione dei rulli contro il condotto del circuito è regolabile ed è stabilito per non essere occlusivo. Il sangue è spinto in direzione di rotazione. (B) La pompa "impeller" utilizza le palette montate su un manico in rotazione centrale. (C) La pompa centrifuga

utilizza i tre coni concentrici in rapida rotazione per spingere il sangue in avanti con la forza centrifuga.

	Roller pump	Centrifugal pump
Description	Nearly occlusive	Nonocclusive
	Afterload independent	Afterload sensitive
Advantages	Low prime volume	Portable, position insensitive
	Low cost	Safe positive and negative pressure
	No potential for backflow	Adapts to venous return
	Shallow sine-wave pulse	Superior for right or left heart bypass
	Preferred for long-term bypass	
	Protects against massive air embolism	
Disadvantages	Excessive positive and negative pressure	Large priming volume
	Spallation	Requires flowmeter
	Tubing rupture	Potential passive backward flow
	Potential for massive air embolism	Higher cost
	Necessary occlusion adjustments	
	Requires close supervision	

Tabella 4-1. *La pompa a rulli vs la pompa centrifuga.*

La tecnica della circolazione extracorporea, pur avendo compiuto innumerevoli progressi in ogni sua componente e metodica dai suoi esordi fino ad oggi, rimane comunque una pratica estremamente traumatizzante per tutti gli elementi cellulari e non, presenti nel sangue.

Le conoscenze disponibili sino ad oggi permettono di classificare i seguenti effetti/reazione dei vari materiali con il sangue: reazione infiammatoria, danno alle cellule del sangue (eritrociti, piastrine, componenti umorali del sangue), cascata coagulativa, attivazione del complemento, denaturazione proteica.

Il *by-pass* cardio-circolatorio provoca una risposta infiammatoria (definita S.I.R.S. - systemic inflammatory response syndrome) sul sangue che può avere ripercussioni cliniche a diversi livelli: polmonari, renali, intestinali, sul sistema nervoso centrale, disfunzioni del miocardio, coagulopatie, vasocostrizione, alterazioni della permeabilità capillare, vasodilatazione, accumulo di liquidi interstiziali, emolisi, febbre, incremento della suscettibilità alle infezioni e leucocitosi.

Gli elementi che rappresentano sicuramente un fattore capace di innescare uno stato infiammatorio sono essenzialmente il traumatismo della pompa a rulli sugli eritrociti, l'aggressiva suzione da parte del cardiologo e la cavitazione all'interno della cannula arteriosa. La maggior causa di attivazione del sistema infiammatorio rimane comunque il ripetuto passaggio del sangue del paziente attraverso una superficie estranea come quella del circuito extracorporeo. Il contatto con queste superfici di materiale plastico determina un'attivazione da contatto del sistema infiammatorio. Oltre alle reazioni infiammatorie sul sangue la circolazione extracorporea provoca notevoli danni non solo agli eritrociti, ma anche agli elementi figurati come le piastrine con conseguente alterazione del sistema coagulativo del sangue; viene inoltre attivata una massiccia risposta immunitaria.

La principale fonte di danneggiamento immediata per i globuli rossi rimane essenzialmente, come già accennato, lo stress da traumi dovuto all'azione dei rotori della pompa a rulli sull' "sottopompa". A ciò si aggiungono i danni provocati dall'attivazione del complemento in seguito al contatto sangue-circuito.

L'emodiluizione incide sulla quantità di piastrine circolanti riducendone di circa il 50% la quantità rispetto ai valori pre-operatori, sebbene di solito il loro numero non si abbassi in CEC mai meno di 100.000/μl. Oltre ai cambiamenti funzionali piastrinici dovuti al contatto tra sangue e il circuito per la CEC, si assiste anche a cambiamenti morfologici come aggregazioni e attivazione piastriniche e infine alla generale diminuzione della quantità di antigeni di membrana per le glicoproteine (I b, II b, III a).

Si è comunque generalmente d'accordo che la principale causa di attivazione piastrinica rimanga l'aderenza a superfici estranee, quelle cioè di cui è costituito il circuito per la CEC.

^{261,262,263} Gli effetti dannosi della CEC sul sangue e su tutti i suoi componenti sono dovuti non solo ad una componente macroscopica di attrito meccanico, ma anche al contatto ematico con una superficie “non endotelizzata” come quella del circuito per il *by-pass* cardio-circolatorio. Questa condizione provoca una risposta infiammatoria del sangue la quale scatena a sua volta un’attivazione della coagulazione, fibrinolisi e attivazione del complemento.^{264,265,266}

Uno dei più importanti meccanismi immunologici implicati nel processo infiammatorio del sangue riguarda appunto l’attivazione del complemento. Esistono numerose conseguenze date dall’attivazione del complemento durante una circolazione extracorporea. Innanzitutto la produzione di anafilotossine, le quali sono implicate nella degranolazione delle *mast-cells* e dei basofili, e il successivo rilascio di un ampio spettro di mediatori dell’infiammazione oltre ad una certa variazione sensibile della permeabilità vascolare. Inoltre il rilascio di mediatori di enzimi lisosomiali, di ossigeno altamente reattivo e di molti altri mediatori infiammatori vanno sicuramente a peggiorare il quadro della situazione generale.²⁶⁷ Durante il *by-pass* cardio-circolatorio, l’attivazione del complesso del complemento è dimostrata soprattutto dal graduale consumo dei componenti che lo costituiscono; la sua attivazione, in ultima analisi, è meglio spiegata dalla scarsa biocompatibilità delle superfici che il sangue va a bagnare durante la circolazione extracorporea.^{268,269,270}

Un altro tipo di danno ematico è quello che va a coinvolgere direttamente i lipidi e le proteine. Un notevole grado di denaturazione proteica si ha sempre con qualsiasi tipo di ossigenatore impiegato, sia con quelli a bolle sia con quelli ad esposizione indiretta (anche se comunque in maniera molto inferiore).

Il denominatore comune del danno proteico è rappresentato dallo stress meccanico creato dalla pompa a rulli o centrifuga e dalla fluidodinamica nell’attraversare cannule, tubi e dispositivi della CEC. Ciò comporta una distruzione dei legami reattivi delle molecole proteiche per passaggio della loro normale e fisiologica conformazione globulare a una lineare per azione della tensione superficiale. I grassi legati alle proteine vengono così liberati dando luogo ad aggregati lipidici via via sempre più grandi, costituendo tra l’altro anche una grave sorgente di emboli (***Tabella 4-2***). Le proteine rese così reattive, hanno la tendenza dimostrata sperimentalmente a depositarsi attorno agli eritrociti, accentuando in tal modo la tendenza già innescata di queste cellule ad aggregarsi le une alle altre provocando il fenomeno detto “*sludging*” ovvero agglutinazione patologica. Numerosi studi

sembrano confermare inoltre che le cause principali di questi fenomeni sono da ricercarsi nelle forze della tensione superficiale nelle superfici di scambio tra gas e sangue e, ancora una volta, dal contatto anormale tra le superfici artificiali del circuito e la massa ematica circolante.²⁷¹

Membrane oxygenator, centrifugal arterial pump

Cardiotomy reservoir filter (≤40 μm)

Arterial line filter/bubble trap (≤40 μm)

Keep temperature differentials <8–10°C

Prime with carbon dioxide flush; recirculate with saline and filter (5 μm)

Prevent air entry into the circuit

- Snug purse-string sutures
- Three-way stopcocks on all sampling ports
- Meticulous syringe management
- Adequate cardiotomy reservoir volume (for debubbling)
- Avoid excessive suction on vents
- One-way valved purge lines for bubble traps
- Use transesophageal echocardiography to locate trapped intracardiac air;

de-air thoroughly

Wash blood aspirated from the surgical field

Prevent thrombus formation with adequate anticoagulation

Assess inflow cannulation site by epiaortic ultrasound imaging

Cannulate distal aorta or axillary artery

Consider use of special aortic cannulas

Tabella 4-2. *Minimizzare la microembolizzazione.*

4.2. Mini-invasivo

La cura delle valvulopatie ha dominato la cardiocirurgia fin dal suo inizio insieme al confezionamento di *by-pass* coronarico con un innesto venoso/arterioso (CABG). Tradizionalmente, la cardiocirurgia valvolare è stata generalmente eseguita tramite un'incisione di sternotomia completa con Circolazione Extra-Corporea (CEC). Tuttavia, l'aumentato numero dei pazienti anziani e pazienti con comorbidità multiple ha scatenato la necessità di sviluppare tecniche meno invasive, al fine di accelerare il recupero post-operatorio, ridurre l'incisione, il dolore, migliorare la funzione respiratoria e produrre una riduzione generale del trauma. Infatti, l'emergere di possibili tecniche percutanee per la gestione delle malattie delle valvole cardiache ha richiesto lo sviluppo di tecniche chirurgiche più attraenti.

C'è una serie di ragioni per eseguire l'accesso mini-invasivo nella chirurgia della valvola aortica:

1. Si riduce il dolore post-operatorio.
2. Più veloce il recupero post-operatorio.
3. Migliore funzione respiratoria post-operatoria a causa della conservazione di una parte sternale e dell'integrità del margine costale.
4. Rispetto alla miniinvasiva mitralica, richiede una curva di apprendimento inferiore per essere eseguita al pari di un'operazione convenzionale, con nessuna differenza della mortalità.
5. Esso prevede l'accesso alle parti cardiache dell'interesse e riduce la dissezione di altre aree.
6. Facilita un possibile re-intervento perché rimane chiusa la parte inferiore del pericardio.
7. Vantaggio estetico.

Il principio di questi accessi è sempre lo stesso:

1. La capacità ad applicare in modo sicuro è stabile il *clamp* aortico.

2. La capacità di visualizzare completamente la valvola aortica ed eseguire una successiva sostituzione con tecniche standard.
3. La capacità di raggiungere lo stesso grado di protezione del miocardio come nel caso d'approccio di sternotomia mediana.
4. La capacità di maneggiare le parti della radice aortica, la parte ascendente e l'arco dell'aorta con relativa facilità e senza conversione.
5. La capacità di convertire rapidamente a una sternotomia mediana completa se avvengano situazioni compromesse.

La chirurgia mini-invasiva della valvola aortica può essere eseguita in modo sicuro se vengono rispettati i seguenti criteri:

1. Disponibilità di cardio-anestesisti esperti.
2. Ecocardiogramma trans-esofageo (TEE) sempre disponibile con ecografista (cardiologo o anestesista) in grado di interpretarlo.
3. (Facoltativo) Elettrodo per il *pacing* temporaneo in ventricolo destro (epicardico) o catetere trans-giugulare/transfemorale nel seno coronarico (endocavitario).
4. (Facoltativo) Cannulazione percutanea femorale artero-venosa per il *by-pass* cardio-polmonare.
5. (Facoltativo) La capacità di utilizzare il drenaggio venoso *vacuum-assisted* per il *by-pass* cardio-polmonare.
6. Divaricatori sternali per l'accesso mini-invasivo e strumenti pertinenti che facilitano questo tipo di chirurgia.
7. Competenza chirurgica della chirurgia valvolare aortica sia nelle tecniche convenzionali sia nell'accesso mini-invasivo.

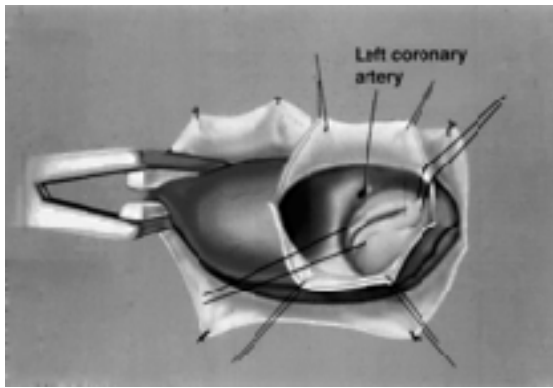
Ci sono almeno quattro approcci diversi mini-invasivi nella chirurgia della valvola aortica: (1) mini-sternotomia superiore, (2) approccio parasternale destro, (3) approccio toracotomico anteriore destro, e (4) sternotomia trasversale.

Incisioni

Mini-sternotomia superiore

Questo è senza dubbio il più popolare di tutti gli approcci mini-invasivi d'accesso alla valvola aortica ed è stato reso popolare da parte di chirurghi del *Cleveland Clinic* e *Brigham and Women's Hospital*.^{1,2}

È eseguito
verticale di 6-10
sulla parte
partire o appena
manubrio-
standard è
sternale fino al
intercostale. Poi



attraverso un'incisione
cm lungo la linea mediana
superiore dello sterno, a
sopra il livello dell'angolo
sternale. La sternotomia
eseguita dal livello dell'incavo
terzo o quarto spazio

l'incisione continua a destra o
a sinistra nel terzo o quarto spazio intercostale utilizzando una sega oscillante *narrowblade*, facendo attenzione a non tagliare troppo in profondità per evitare di ledere le strutture del mediastino o del pericardio (**Figura 4-6**). La decisione di tagliare nel terzo o nel quarto spazio intercostale può essere fatta prima dell'intervento con l'aiuto di radiografia del torace come una guida alla larghezza d'esposizione necessaria. Noi preferiremmo l'incisione del quarto spazio intercostale perché questo dia una visione migliore. È molto importante garantire che la sternotomia è assolutamente fatta sulla linea mediana e che la medesima non è eseguita oltre il livello della parte trasversale. Non vi è alcuna necessità per la interruzione profilattica dell'arteria mammaria interna.

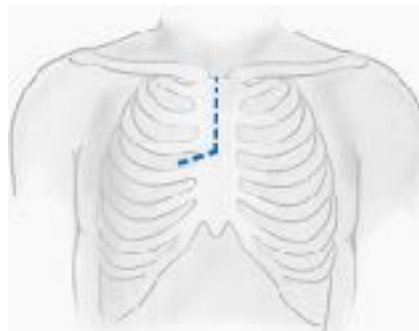


Figura 4-6. Incisione mini-invasiva nella chirurgia della valvola aortica attraverso mini-sternotomia superiore.

Figura 4-7. *L'esposizione del campo operatorio attraverso un'incisione di mini-sternotomia superiore.*

L'incannulazione dell'aorta ascendente è standard, mentre la cannulazione venosa può essere percutanea tramite la vena femorale destra o sinistra o centrale: la scelta del sito di cannulazione dipende dall'esperienza del chirurgo e dal livello di esposizione della radice aortica. Anche se routinariamente si utilizza un ventricolare sinistro trans-aortico, il posizionamento del vent nella vena polmonare superiore o nella cupola dell'atrio sinistro può essere eseguita con facilità.

La sostituzione della valvola aortica attraverso l'approccio in mini-sternotomia superiore è stata originariamente sviluppata da *Cosgrove* e *Sabik* alla *Cleveland Clinic*¹ e subito dopo da *Cohn* e colleghi della *Brigham and Women's Hospital* a Boston.² *Gillinov* e colleghi hanno riferito i loro eccellenti risultati in 365 casi entro il 2000³ e la mini-sternotomia superiore è oggi presso *Cleveland Clinic* l'approccio di scelta per la chirurgia isolata della valvola aortica. *Mihaljevic*⁴ e colleghi del *Brigham* gruppo hanno riportato la loro esperienza con 1.000 interventi mini-invasivi sulla valvola tra il 1996 e il 2003, di cui 526 sono state le procedure che riguardavano la valvola aortica. Hanno segnalato i bassi livelli di morbilità e di mortalità che sono stati uguali o migliori a quelli osservati con tecniche convenzionali.

Recentemente, numerosi autori hanno pubblicato i loro risultati con la mini-sternotomia superiore come l'accesso nella sostituzione della valvola aortica. La maggior parte, se non tutti, riferiscono i risultati eccellenti. Nella loro esperienza, *Liu* e collaboratori⁵ segnalano quest'approccio come uno più facile accesso chirurgico, con il minor dolore, il più breve tempo per il supporto respiratorio, la perdita di sangue più bassa, la diminuzione dell'incidenza d'infezione e deiscenza sternale e inferiore degenza. In uno studio prospettico randomizzato, *Bonacchi* e colleghi⁶ riportano i risultati simili nel 2002. *Sharony* e collaboratori⁷ hanno segnalato la loro esperienza con la chirurgia mini-invasiva della valvola aortica nei pazienti anziani e sono stati in grado di dimostrare la sua sicurezza in questa popolazione fragile con la morbilità e la mortalità paragonabili a quelle di tecniche standard.

Approccio parasternale destro

Era il primo approccio nel mondo nella chirurgia mini-invasiva della valvola aortica. Sembrava a essere il più logico ed elegante in un momento in cui il focus era sulla morbilità della sternotomia.

Era eseguito tramite un'incisione parasternale verticale in alto a destra. La seconda, terza e quarta cartilagine costale erano rimosse e i vasi mammari interni erano di solito legati e divisi. Prevede l'approccio standard alla valvola aortica e le stesse tecniche di incannulazione, *by-pass* cardio-polmonare, protezione miocardica e la sostituzione della valvola. Uno dei problemi associati all'approccio parasternale destro era l'alta incidenza d'ernia del polmone (pneumatocele), che spesso richiedeva una seconda operazione e la chiusura a rete del difetto.

Cohn e colleghi⁸ e *Minale* e collaboratori⁹ hanno descritto la loro esperienza nel 1998 con l'incisione parasternale destra per la sostituzione della valvola aortica. Hanno segnalato una bassa mortalità e morbilità e la raccomandavano come l'approccio mini-invasivo nella chirurgia della valvola aortica.

Approccio toracotomico anteriore destro

Questa incisione è di solito eseguita nel secondo spazio intercostale destro. A causa della posizione toracotomica relativamente alta, il taglio non si prolunga mai intorno a diventare una vera toracotomia antero-laterale. È poco attraente per un paziente di sesso femminile perché l'incisione attraversa orizzontalmente la parte superiore del seno destro. L'incisione è effettuata al bordo destro dello sterno e attraverso questa incisione il lato destro dell'aorta è facilmente visualizzato e, messe le suture di retrazione del pericardio strategicamente, l'area d'interesse può essere facilmente visualizzata. La cannulazione aortica e venosa può essere eseguita a livello centrale o periferico. Il resto dell'intervento è abbastanza di routine come per qualsiasi altro accesso mini-invasivo nella chirurgia della valvola aortica. I *clamp* speciali possono essere richiesti per facilitare la procedura sull'aorta.

Quest'approccio è utile per i pazienti che necessitano l'intervento chirurgico isolato della valvola aortica in cui la sternotomia deve essere evitata ad ogni costo. Un particolare sottogruppo di questi pazienti sono quelli che sono disabili e deambulano normalmente con l'uso di stampelle. Questi pazienti possono deambulare precocemente con le stampelle senza il rischio di deiscenza sternale. Un altro sottogruppo di pazienti può comprendere quelli con uno sterno molto irradiato.

Nel caso in cui ci sia una scarsa esposizione attraverso questa incisione, può essere ottimizzata con allungamento come una sternotomia trasversale appena sotto l'angolo

manubrio-sternale. La chirurgia re-operativa nella sostituzione della valvola aortica è particolarmente difficile attraverso questa incisione e diversi autori sconsigliano fortemente questo approccio per un re-intervento.

Yakub e collaboratori¹⁰ e *Benetti* e colleghi¹¹ hanno segnalato i loro risultati sulla sostituzione della valvola aortica attraverso l'approccio toracotomico anteriore destro. Hanno segnalato eccellente esposizione operatoria e bassa mortalità e morbilità. *Minale* e collaboratori¹² segnalano una piccola serie di pazienti femmine sottoposte all'approccio sottomammario di toracotomia destra per la sostituzione della valvola aortica con ottimi risultati, soprattutto da un punto di vista estetico.

Sternotomia trasversale

Ci sono rapporti aneddotici d'utilizzo di questa incisione come accesso mini-invasivo nella chirurgia della valvola aortica.

In genere un'incisione trasversale di 8-10 cm è fatta sopra l'angolo manubrio-sternale per estendersi su entrambi i lati. La seconda cartilagine costale è rimossa bilateralmente ed entrambe le arterie mammarie interne sono legate e sezionate. Una sternotomia trasversale è eseguita sopra l'angolo sternale. Il divaricatore è posto ai bordi sternali e il ritiro si esegue in direzione cranio-caudale. Attraverso questa incisione un'adeguata esposizione si ottiene per permettere la cannulazione centrale dell'aorta e la sostituzione di routine della valvola aortica. Tuttavia, la cannulazione venosa, il posizionamento del catetere retrogrado nel seno coronarico e del *vent* ventricolare sinistro (tranne del trans-aortico) potrebbero richiedere la via percutanea. Siccome le arterie mammarie sono sacrificate, questa incisione non ha mai guadagnato molta popolarità.

Lee e soci,¹³ *De Amicis* e colleghi,¹⁴ e *Aris* e collaboratori¹⁵ hanno riferito che la loro piccola serie dei casi con l'approccio di sternotomia trasversale ha dato buoni risultati. Tuttavia, *Bridgewater* e colleghi¹⁶ riportano la loro esperienza con quest'approccio con un'incidenza troppo elevata di morbilità (ad esempio, ri-esplorazione per sanguinamento, *leak* para-valvolare e la degenza più lunga) e di mortalità.

4.2.2. Tecnica mini-invasiva nei re-interventi

Brigham and Women's Hospital svolge regolarmente come re-intervento la sostituzione della valvola aortica in pazienti sottoposti in precedenza a *by-pass* coronarico o agli altri interventi cardiocirurgici.

Secondo la banca dati dello STS (*The Society of Thoracic Surgeons*) i pazienti che richiedono una sostituzione della valvola aortica già operati con *by-pass* coronarico hanno un rischio di mortalità di circa l'8-12% con questa procedura. Gli elevati rischi sono connessi con l'esecuzione di un re-intervento in un paziente più anziano con le comorbidità o un'ulteriore malattia a carico dell'innesto del *by-pass*.

Ci sono diverse indicazioni per quest'intervento:

1. Pazienti anziani e con comorbidità.
2. Intervento semplice, sicuro ed efficace.
3. La dissezione chirurgica del resto del cuore e dei *by-pass* non forniscono alcun ulteriore beneficio e possono essere potenzialmente dannose.

Strategia operatoria – Nella fase pre-operatoria si esegue una tomografia computerizzata del torace con l'angiografia e ricostruzione tri-dimensionale per accertare l'esatta posizione degli innesti vecchi del *by-pass* e la loro posizione rispetto allo sterno (in particolare LIMA).

¹⁸ L'angiografia delle coronarie e l'intervento sulle coronarie o sull'innesto con *stent* medicati e' indicato al fine di ottimizzare la rivascularizzazione per quanto possibile.

In tutti i casi e' necessario il TEE intra-operatorio. Il posizionamento accurato delle piastre del defibrillatore esterno è necessario perché in questi casi le piastre interne non possono essere introdotte.

In tutti i casi sarà necessario l'uso di cannule periferiche per il *by-pass* cardio-polmonare. L'accesso ascellare destro e la cannulazione della vena femorale per via percutanea e' un setup particolarmente indicato. Il posizionamento adeguato della linea arteriosa è necessario per facilitare l'arresto circolatorio e la perfusione cerebrale anterograda se necessario.¹⁹ È eseguita una mini-sternotomia superiore standard che si estende in quarto spazio intercostale destro (**Figura 4-8**). Per la sternotomia si utilizza una sega oscillante, Non è necessario visualizzare la LIMA graft.

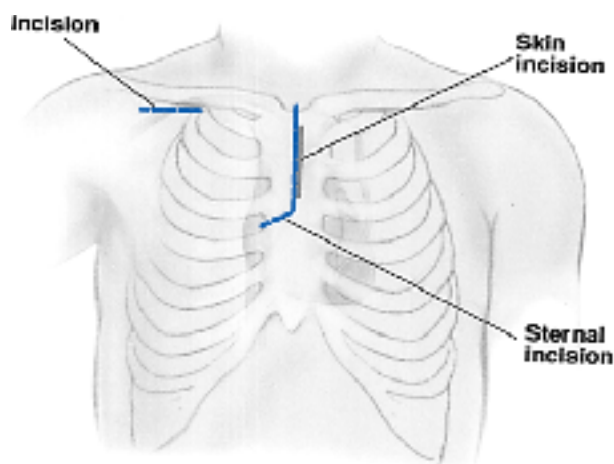


Figura 4-8. *Mini-incisioni per il re-intervento della sostituzione valvolare aortica.*

E' consigliata l'ipotermia a 25-28°C per ridurre la domanda miocardica d'ossigeno, visto che la LIMA rimane pervia durante l'intervento. Dopo il clampaggio aorico si perfonde con cardioplegia anterograda ematica ipotermica attraverso la radice aortica (**Figura 4-9**). Contemporaneamente, si ottiene iper-kaliemia sistemica instillando 40 mEq di potassio nel *by-pass* cardio-polmonare. L'iper-kaliemia sistemica compierà l'arresto diastolico nel territorio dell'arteria discendente anteriore sinistra che è perfusa dal LIMA distalmente al clampaggio aortico. Durante l'intervento sono avviate le dosi solite di cardioplegia anterograda attraverso le coronarie e gli innesti con cannule di perfusione. L' Iper-kaliemia sistemica è mantenuta a un livello di 6,0 a 7,0 mEq/L. Ciò manterrà il miocardio piuttosto quiescente durante la procedura. È inutile confermare che le dosi troppo alte di potassio possono lasciare il paziente con iper-kaliemia grave che non può essere tollerata ne controllata nel caso in cui vi è una disfunzione renale. In ogni evenienza, i perfusionisti dovrebbero essere in grado d'eseguire ultrafiltrazione se necessario.

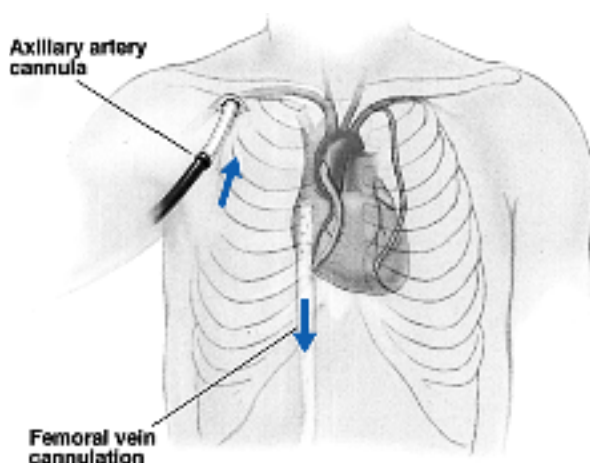


Figura 4-9. Il posizionamento delle cannule durante la sostituzione della valvola aortica con l'accesso mini-invasivo.

L'aortotomia sarà condizionata dalla posizione dell'innesto del precedente *by-pass*. In alcuni casi un'aortotomia standard obliqua può essere fatta, ma nella maggior parte dei casi sarà necessaria un'aortotomia modificata a "S" o un'aortotomia verticale laterale. L'esposizione deve essere adeguata e una rapida sostituzione della valvola è la chiave del successo. Ci sarà il flusso continuo attraverso l'orifizio principale sinistro a causa della perfusione della LIMA. Durante *débridement* e posizionamento della sutura nella zona coronarica sinistra, il flusso può essere ridotto o interrotto per poco tempo per facilitare l'esposizione. Il riscaldamento inizia dopo che la valvola è collocata nella sua posizione. L'aortotomia è chiusa in maniera standard e l'ago per la deaerazione è posto prima del ritiro del *cross-clamp* aortico.

Byrne e soci^{20,21} hanno pubblicato per la prima volta la *Brigham experience* con la sostituzione della valvola aortica con l'accesso mini-invasivo nei pazienti che erano precedentemente sottoposti al CABG o altro intervento cardiocirurgico. Questi risultati erano migliori rispetto alle statistiche sui pazienti sottoposti a re-intervento della sostituzione della valvola aortica utilizzando le tecniche standard.

Conclusione – La sostituzione della valvola aortica con l'approccio mini-invasivo è un intervento più sicuro, più efficace e riproducibile, e deve essere considerato in particolare nei pazienti anziani senza CAD o dopo il precedente *by-pass* coronarico con innesti intatti.

4.2.3. Mini-circolazione extracorporea (mini-CEC)

La chirurgia coronarica a cuore battente (*off-pump*) ha dimostrato come, per un intervento di rivascolarizzazione miocardica, evitare l'impiego della CEC sia importante, specialmente per quella categoria di pazienti considerati ad alto rischio a causa di particolari condizioni cliniche come: età avanzata, severa vasculopatia centrale (aorta a porcellana) e periferica, insufficienza renale, fragilità neurologica multifattoriale.

I dati forniti dagli studi sui fenomeni e sulle dinamiche dell'attivazione ematica a contatto con superfici "non biologiche" e con l'aria hanno dimostrato come queste due condizioni rappresentino l'innescò per quella serie di reazioni culminanti con l'instaurarsi di una condizione flogistica sistemica (SIRS).

E' inevitabile che durante un intervento in circolazione extracorporea a circuito aperto il sangue venga costantemente a contatto con aria (cavità pleuriche, *reservoir* del circuito) e superfici estranee (tubi, scambiatore di calore, filtri, trappola per bolle, fibre cave dell'ossigenatore).

Se da un lato è vero che la risposta infiammatoria alla CEC (attivazione piastrinica, attivazione dei neutrofilo, dei mastociti, del sistema complementare) sia un evento difficilmente prevedibile, è altrettanto vero che l'entità di questa risposta sia fortemente variabile ed influenzabile da diversi fattori come il tipo e la durata dell'intervento, la gestione del *by-pass* cardio-polmonare, le condizioni globali del paziente all'ingresso nella sala operatoria, per citarne alcuni. In questo senso le sequele post-operatorie correlabili all'impiego della CEC e della conseguente SIRS possono figurare tra le cause di un allungamento dei tempi di degenza e più in generale di un non ottimale *outcome* post-operatorio. Tuttavia le numerose pubblicazioni effettuate nel corso degli anni hanno piuttosto ridimensionato l'entusiasmo per la "tecnica a cuore battente" portando alla conclusione che un tra un intervento di chirurgia coronarica *off-pump* e il medesimo eseguito in CEC non esistono differenze così significative da giustificare l'impiego di una metodica rispetto ad un'altra. Tale risultato si è raggiunto anche e grazie a un costante sviluppo in termini qualitativi dei materiali impiegati per il *by-pass* cardio-polmonare che ha visto dapprima l'impiego di superfici inerti come il PVC (polivinilcloruro), il polipropilene, successivamente trattate con eparina e più recentemente con la Fosforicolina, mimando di fatto alcune caratteristiche dell'endotelio vasale tra cui la tromboresistenza. Questa considerazione ci spinge inevitabilmente nel campo della biocompatibilità che in circolazione extracorporea si estrinseca attraverso delle direttive ben definite:

SANGUE < > SUPERFICE DI CONTATTO < > FLUSSO

I confini che separano questi tre temi sono estremamente sottili o meglio, parlando di sangue, qualità delle superfici estranee e flusso che viene sviluppato attraverso esse, possiamo trovare soluzione di continuità. Tuttavia un ulteriore passo in avanti si è compiuto, tentando infatti di abbattere uno dei principali determinanti dell'attivazione ematica, di cui si è accennato prima: l'aria. A questo punto appare del tutto naturale l'ulteriore sconfinamento in un nuovo campo o forse sarebbe più corretto dire in un nuovo concetto, quello della circolazione extra-corporea a circuito chiuso o mini-circolazione extracorporea (mini-CEC) in cui probabilmente vi è rinchiusa la sintesi estrema del concetto di biocompatibilità:

- sistema miniaturizzato;

- superfici bioattive;
- riduzione della superficie di contatto sangue-biomateriale;
- eliminazione del contatto aria-sangue;
- riduzione dell'emodiluzione;
- riduzione eparinizzazione;
- separazione sangue proveniente dagli aspiratori con sangue del *by-pass* cardiopolmonare.

Vale la pena a questo punto fare alcune considerazioni. Teoricamente l'impiego della mini-CEC è in grado di offrire diversi indiscutibili vantaggi:

1) MINIATURIZZAZIONE CIRCUITO > RIDUZIONE EMODILUZIONE > MANTENIMENTO % Hct ↑

La miniaturizzazione del sistema permette di ridurre sensibilmente il *priming* consentendo il mantenimento dell'Hct del paziente su valori ottimali e quindi una pressione di perfusione ed un apporto di O₂ dei tessuti costantemente adeguati.

2) SUPERFICI BIOLOGICAMENTE ATTIVE > ↓ATTIVAZIONE DELLA COAGULAZIONE > ↓EPARINIZZAZIONE SISTEMICA

In questo caso l'impiego di materiali bioattivi sperimentato già nei circuiti aperti ha ampiamente dimostrato come i fenomeni di assorbimento proteico (fibrinogeno, albumina, gamma-globulina) e sequestro piastrinico siano sensibilmente ridotti. Considerando inoltre la drastica diminuzione delle superfici a contatto con il sangue per la natura stessa del sistema si può intuire come l'entità di questi fenomeni sia fortemente ridimensionata.

3) ELIMINAZIONE CONTATTO ARIA-SANGUE > SEPARAZIONE SANGUE-ASPIRATORI > ↓↓ FENOMENI D'ATTIVAZIONE EMATICA (↓ENDOTOSSINE; ↓COMPLEMENTO)

Eeguire un intervento in mini-CEC richiede un grande sforzo di coordinazione da parte dell'equipe operatoria, questo perché l'approccio chirurgico, la gestione farmacologica e della perfusione stessa sono sensibilmente differenti di quanto non sia impiegato in un tradizionale sistema aperto. Per comprendere al meglio ciò, è necessario anteporre una considerazione su tutte: mini-CEC vuol dire impiegare un sistema chiuso (*no reservoir*), separato dagli aspiratori di campo, bassa emodiluzione ed eparinizzazione, che richiede alcuni presupposti fondamentali:

- accurata emostasi;

- appropriate e corrette sedi di cannulazione;
- non eccessive somministrazioni di liquidi paziente pre-CEC;
- coagulazione bilanciata;
- attenta gestione assetto pressorio del paziente durante CEC;
- impiego sistemi per il recupero sangue-aspiratore.

Si tratta quindi di una serie di specifiche accortezze senza il rispetto delle quali l'intervento può seriamente complicarsi, ragion per cui una sbagliata cannulazione, specialmente nel drenaggio venoso o nella sede del *vent*, può essere causa di un eccessivo ingresso d'aria nel circuito, vanificando in partenza il presupposto chiave di eliminazione del contatto sangue-aria; un'emostasi approssimativa può provocare sanguinamento talora eccessivo e quindi costringere il perfusionista a recuperare e processare grosse quantità di sangue con conseguente perdita di plasma. Ugualmente la gestione anestesiológica del paziente nelle fasi preliminari all'ingresso in CEC richiede un giusto mantenimento del bilancio idrico e dell'assetto pressorio. Iniziare il *by-pass* cardio-polmonare col paziente in forte bilancio idrico negativo comporta per il perfusionista inevitabilmente delle grandi problematiche per portare i flussi a regime di perfusione totale e sovente ci si trova costretti a reinfondere quantità di liquidi non indifferenti per far fronte a fenomeni di cavitazione o di eccessiva pressione negativa all'interno del circuito. Similmente questa condizione può manifestarsi a fronte di una non controllata vasodilatazione sistemica con fenomeni di furto della massa. Anche in questo caso un'eccessiva reinfusione di liquidi può compromettere un altro punto cardine della mini-CEC: l'abbattimento dell'emodiluzione. A fronte di tutto ciò, si deve tener comunque conto che i vantaggi della mini-CEC nascono proprio dalle sue caratteristiche:

MINIATURIZZAZIONE SISTEMA > ↓EMODILUZIONE > ↓RICHIESTA DI TRASFUSIONI >
 ↓COMPLICANZE DEGLI ORGANI > ↓TEMPI DEGENZA

anche se, di fatto, i benefici dovranno essere dimostrati da una maggiore quantità di studi prospettici randomizzati, comparando i sistemi aperti con quelli chiusi; inoltre per la (relativa) complessità e per l'innovazione che reca il sistema, l'equipe operatoria: cardiocirurghi, perfusionisti ed anestesisti, necessita di quella che viene definita come "*learning curve*", ossia di quel percorso di apprendimento ma soprattutto di assorbimento della tecnica, al fine di esprimerne al massimo le potenzialità ed i benefici ad essa associati³⁶⁵.

5. NUOVE FRONTIERE NELLA CHIRURGIA SOSTITUTIVA DELLA VALVOLA AORTICA

5.1. Storia – Dalla valvuloplastica aortica percutanea all'impianto trans-catetere di protesi valvolare aortica

La stenosi valvolare aortica rappresenta un'importante causa di morbilità e di mortalità. La sua incidenza aumenta con l'aumentare dell'età e la sua prevalenza è in crescita nei paesi industrializzati, soprattutto a causa dell'incremento della speranza di vita. È stato stimato che circa il 3% degli individui con età superiore ai 75 anni è affetto da stenosi aortica di grado severo.¹ L'evoluzione clinica della stenosi aortica di grado severo non sottoposta ad intervento chirurgico prevede una progressiva accentuazione della sintomatologia che inevitabilmente porta ad uno stato di completa disabilità con una sopravvivenza media a 2 e 5 anni del 50% e del 20%, rispettivamente.²⁻⁴ Per decenni l'intervento di sostituzione valvolare aortica effettuato per via chirurgica (*Surgical Aortic Valve Replacement* - SAVR) costituisce il trattamento di scelta per questa patologia sia in termini di beneficio sintomatologico che prognostico, con rischio peri-operatorio stimabile tra il 2-7%.^{5, 6} L'esperienza clinica, tuttavia, insegna come numerosi siano i pazienti che, a causa dell'età avanzata o della presenza di gravi co-morbilità quali insufficienza renale cronica, bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) severa, scompenso cardiocircolatorio, vengono giudicati ad alto rischio chirurgico e pertanto non operabili. Dati recenti riportati dai registri dell'*Euro Heart Survey* mostrano come circa il 30% di pazienti anziani con stenosi aortica severa non vengano sottoposti ad intervento chirurgico.⁷ La necessità di terapie alternative

per il trattamento di tali pazienti ha portato, nel corso di diversi anni, allo sviluppo di metodiche percutanee alternative all'intervento di SAVR e, solo recentemente, all'impiego di protesi valvolari aortiche impiantate per via percutanea. I primi ed incoraggianti risultati ottenuti mediante trattamento con valvuloplastica aortica non sono stati successivamente supportati dalla possibilità di ottenere i risultati a lungo termine. I pazienti trattati nell'iniziale esperienza del *dr. Alan Cribier a Rouen* in Francia mostravano co-morbilità così severa da limitare la aspettativa di vita a lungo termine. La sostituzione della valvola aortica per via percutanea (*Percutaneous Aortic Valve Replacement - PAVR*) costituisce, allo stato attuale, una nuova e meno invasiva alternativa all'intervento chirurgico per i pazienti ad elevato rischio operatorio con stenosi aortica. L'esperienza clinica di tale procedura è già arrivata a dispositivi di 3^a generazione" e, recentemente, si sta dimostrando l'utilità clinica dell'estensione a pazienti in categorie di rischio intermedio³⁷.

In seguito al successo nella dilatazione percutanea della valvola polmonare e della valvola mitrale, la prima BAV nell'adulto è stata eseguita da *Alain Cribier* nel 1985.⁶² Successivamente, nel 1986, il gruppo di *Cribier* in Francia⁶² e quello di *Mackay* in America⁸⁰ riportavano i primi risultati incoraggianti, in favore di tale tecnica, ottenuti in pazienti ad alto rischio operatorio. Dal 1991, l'intervento di valvuloplastica aortica per via percutanea è stato eseguito in migliaia di pazienti giudicati inoperabili. Le prime esperienze hanno dimostrato che BAV era un intervento sicuro, ma hanno anche dimostrato che con questa tecnica si fornisce un piccolo incremento dell'area valvolare aortica (AVA) (vale a dire, da 0,6 a 0,9 cm²) rispetto a quanto previsto dalla sostituzione chirurgica della valvola.^{2,3} La tecnica di base non è cambiata in modo significativo fino adesso, ma la procedura è facilitata dall'uso dei dispositivi di guida e dai nuovi *design* dei palloncini, nonché dalle modalità di *imaging* più recenti quali l'ecocardiografia trans-esofagea e intracardiaca. L'approccio retrogrado classico è stato usato più spesso, ma può presentare difficoltà nell'attraversare una valvola gravemente stenotica o le complicazioni causate al sito d'ingresso arterioso dei dispositivi di grande calibro. L'approccio anterograde è un'alternativa più recente, in cui l'accesso atriale sinistro è ottenuto attraverso la vena femorale utilizzando la puntura standard del setto, dopo di che un catetere per gonfiare il palloncino e la guida apposita sono avanzati attraverso la valvola mitrale, all'apice del ventricolo sinistro, e poi attraverso la valvola aortica.

Una volta che una guida di 0,035-0,038 pollici è stata posizionata correttamente utilizzando uno dei due approcci sopramenzionati, un palloncino per la valvuloplastica di 18-23 mm è avanzato usando il filo di guida attraverso la valvola stenotica, ed è gonfiato

con il mezzo di contrasto diluito (**Figura 5-1**). La stimolazione ventricolare rapida (*rapid ventricular pacing*, ad esempio, da 180 a 200 battiti al minuto) è usata per diminuire transitoriamente la gittata cardiaca e consentire il gonfiaggio del palloncino senza il rischio della sua migrazione. L'idea principale era di riaprire le commessure fuse, ma le indagini sulla patologia della stenosi valvolare hanno rilevato non tanto la fusione dei lembi valvolari, ma innanzitutto i noduli calcificati che a punto di una dilatazione fratturano.⁴ Mentre la frattura del nodulo di calcio permette inizialmente la mobilità migliore della cuspidi, l'effetto a lungo termine è modesto e relativamente di breve durata.

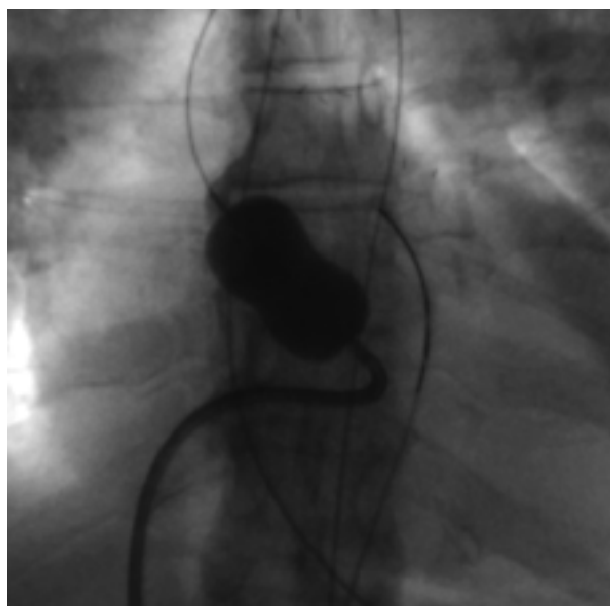


Figura 5-1. Valvuloplastica aortica percutanea con un approccio anterogrado trans-settale. La valvola aortica nativa calcifica è visibile a livello di “vita” del pallone.

L'entusiasmo per la tecnica ai suoi inizi era giustificato dalla sua parente facilità rispetto alla sostituzione chirurgica della valvola, ed alcuni proponenti speravano che BAV possa soppiantare molte sostituzioni valvolari in elezione. Tuttavia, in media l'aumento dell'AVA era soltanto da 0,6 a 0,9 cm² e la valvola spesso tornò a una stenosi severa nell'arco di mesi. La sopravvivenza a 1 anno in toto era del 65%, e la sopravvivenza a 1 anno in assenza di morte, sostituzione della valvola aortica (AVR) o BAV ripetuta era del 40%.⁵ Inoltre, data la popolazione selezionata di pazienti, la mortalità ospedaliera può essere molto alta del 14%, con un terzo con le complicazioni peri-procedurali,³ compreso i problemi del sito dell'accesso vascolare, aritmie, arresto cardiaco e ictus. Al momento, quindi, BAV è indicato solo in pazienti selezionati con una grave AS e senza le opzioni chirurgiche. Se la stenosi è ricorrente, può essere eseguita una BAV ulteriore.⁶ BAV può anche essere usato come un “ponte” per l'AVR in pazienti emodinamicamente instabili o in

quelli che richiedono un intervento chirurgico d'urgenza non cardiaco,⁷ in accordo con le linee guida dell'ACC/AHA (indicazione IIb, livello di evidenza C). A seguito dei primi lavori pionieristici, eseguiti da *Anderson e Pavcnick*¹³ su modelli animali, nel 2002 *Cribier* e coll.⁶⁹ eseguirono il primo intervento di sostituzione valvolare aortica per via percutanea (PAVR) in un uomo in fase di scompenso cardiocircolatorio terminale con stenosi aortica severa, affetto da numerose co-morbilità. Il paziente sopravvisse all'impianto della valvola per via percutanea, con significativa riduzione del gradiente trans-valvolare, morendo, tuttavia, alcuni mesi dopo, a causa di una delle sue co-patologie. In seguito a questo storico intervento, numerosi altri pazienti (stimabili in più di 1.000) sono stati trattati con tale metodica utilizzando diversi tipi di protesi valvolari percutanee. Questo capitolo ha lo scopo di presentare quelle che sono le valvole percutanee attualmente utilizzate nella pratica clinica, le loro caratteristiche tecniche e le metodiche di impianto. Vengono, inoltre, riportati i risultati dei primi studi clinici, sottolineando i limiti e le possibili complicanze procedurali e quelli che potranno essere i futuri campi di applicazione. Nella **Tabella 5-1** sono elencati in ordine cronologico gli studi riguardo alle protesi valvolari dal 1992 fino al 2004.

Investigator/Year	Experimental Subjects	Stent System	Delivery Technique	Major Complications
Anderson et al 1992 [1]	Short-term study in pigs.	Porcine aortic valve mounted from an expandable stent	Retrograde delivery through the suprarenal aorta into the ascending aorta for sub- and suprarenary implantation	Restenosis of coronary flow and mitral regurgitation
Pavcnik et al 1992 [5]	Short-term study in dogs.	Self-expanding cage-ball aortic valve	Retrograde delivery through the carotid into the ascending aorta for suprarenary implantation.	Significant aortic regurgitation. System dis-assembly with escaping of the ball out of cage.
Hentricher et al 2000 [2]	Long-term study in lambs.	Bovine jugular vein valves sutured into an expandable stent	Antegrade delivery through the jugular vein into the native pulmonary valve position.	Papillary formation of valve leaflets.
Lutter et al 2001/2002 [4,10]	Short-term study in pigs.	Porcine aortic valves or pericardium sutured into a self-expanding stent	Retrograde delivery through the iliac artery or infrarenal aorta for descending or ascending implantation.	Restriction of coronary flow. Twisting of stents leading to high grade regurgitation. Rhythm disturbances.
Doujamine et al 2002 [6]	Short term study in lambs.	Bovine jugular vein valves sutured into an expandable stent	Retrograde delivery through the carotid into the aortic valve annulus, trapping native leaflets between the outer nitinol stent and the inner platinum sheath.	Obstruction of coronary arteries, mitral valve insufficiency, and premature stent migration.
Boulhofer et al 2002 [8]	Seven children and one adult with significant PA and/or EV outflow obstruction.	Commercial biological valve sutured into a platinum stent	Antegrade delivery through femoral vein into the pulmonary position.	Possible valve degeneration.
Cribier et al 2002 [3]	57 year old man with calcific aortic stenosis and no other treatment option.	Commercially available bovine pericardial leaflets mounted within a balloon expandable stent	Antegrade transapical approach with implantation into the diseased native aortic valve	Mild paravalvular regurgitation. Non-rare complications leading to patient's death 17 weeks after valve implantation
Cribier et al 2004 [28]	Six patients with calcific aortic stenosis	Commercially available bovine pericardial leaflets mounted within balloon expandable stent	Antegrade transapical approach with implantation within the diseased native aortic valve.	Early migration with subsequent death in one patient. Mild paravalvular regurgitation.

Tabella 5-1. Studi riguardo alle protesi valvolari eseguiti nel periodo dal 1992 fino al 2004.

5.2. Tipi di protesi e relativi sistemi di rilascio

Attualmente la tecnologia delle protesi transcaterere ha portato allo sviluppo di diversi dispositivi ad applicazione clinica certificata. Per semplicità di catalogazione, si possono distinguere in due grossi Gruppi: (1) protesi valvolari ad impianto con pallone espandibile (“*balloon expandable*”) e (2) autoespandibili. Il primo gruppo è rappresentato da un unico modello protesico, la protesi Sapien (Edwards Lifesciences, Irvine, CA), arrivato ormai alla terza generazione (Sapien 3). Il secondo gruppo, invece, presenta diversi modelli che si possono a loro volta, sinteticamente, distinguere in (a) parzialmente recuperabili (“*partially retrievable*”) e (b) totalmente recuperabili (“*totally retrievable*”). I dispositivi del secondo gruppo hanno design e caratteristiche diverse che saranno brevemente riassunti a seguire.

CoreValve Revalving System e Evolut pro

Il sistema *Core Valve Re-valving*, dopo la *Sapien*, è quello che ha avuto il maggior numero di applicazioni cliniche. Il *device* di prima generazione è costituito da una valvola di pericardio porcino montata su di uno *stent* di nitinolo auto-espandibile (**Figura 5-2**).



Figura 5-2. *Core Valve System* è costituito dai lembi pericardici fissati al interno di una struttura ad auto-espansione in nitinolo. Il sistema dopo il rilascio. La parte più larga si ancora nell’aorta ascendente. Lo *stent* copre le ostia coronarica, ma la dimensione delle cellule è progettata per consentire la cateterizzazione coronarica nel futuro.

Lo *stent* ha una forma caratterizzata da una prima porzione tubulare prossimale, che aderisce all’anulus aortico, e da una seconda porzione più larga e distale, che serve per ottenere la massima aderenza a livello dell’aorta ascendente. La porzione prossimale è coperta da pericardio bovino che consente di abolire i *leaks* peri-valvolari. Il *device* è costituito quindi in modo tale da consentire il fissaggio della valvola su due livelli, quello anulare e quello sopra-anulare. Inoltre, proprio per la particolare configurazione, tale

valvola si presta bene sia all'impianto in caso di stenosi sia in caso d'insufficienza aortica che nelle forme miste. Il sistema per il rilascio è di diametro di 21 Fr (French) e si utilizza per via retrograda attraverso l'esposizione chirurgica di un'arteria iliaca, arteria femorale o ascellare. La presenza di uno *stent* auto-espandibile potrebbe favorire una minor frequenza di *leaks* para-valvolari. Tuttavia, i primi dati clinici sembrano riportare una frequente insorgenza di blocco atrio-ventricolare dopo impianto di questo *device* (13%). Il blocco atrio-ventricolare potrebbe essere determinato dal trauma sul setto interventricolare del segmento di *stent* auto-espandibile. Al momento, il vantaggio maggiore di questa valvola è dato dalla possibilità di usufruire, nella versione più recente (Evolut Pro) (**Figura 5-3**), di un sistema di rilascio che utilizza introduttori di 18 Fr il quale consente di eseguire la procedura mediante approccio retrogrado anche in pazienti con alterazioni di calibro a carico dell'asse iliaco-femorale, senza la necessità di ricorrere alla chiusura dell'accesso arterioso per via chirurgica. L'impianto di tale valvola non richiede il *pacing* ventricolare rapido che viene utilizzato solo durante la predilatazione della valvola aortica.

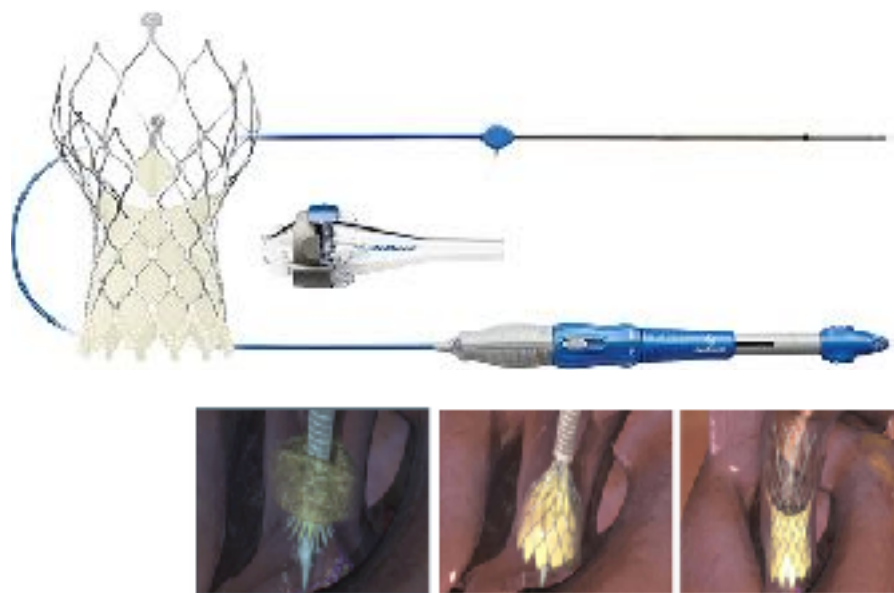


Figura 5-3. CoreValve Evolut pro, sistema di rilascio e rappresentazione schematica del suo impianto.

Secondo Medtronic, l'Evolut Pro presenta un involucro esterno che aggiunge superficie di contatto tra la valvola e l'anello nativo aortico per migliorare ulteriormente la tenuta

anulare. L'involucro di tessuto pericardico porcino biocompatibile, in aggiunta ad altri elementi di design, riduce il rischio di perdite (*leaks*) perivalvolari.

Il sistema Evolut Pro è indicato per i vasi di calibro inferiore fino a 5,5 mm. Viene rilasciata attraverso il sistema di rilascio transcateretere EnVeo R e presenta una guaina InLine. Le misure 23-, 26-, e 29 mm del sistema Evolut Pro sono disponibili, ad oggi, per l'uso negli Stati Uniti. Non è disponibile per l'uso in paesi al di fuori degli Stati Uniti.

La società ha dichiarato che i dati clinici di 30 giorni hanno mostrato elevata sopravvivenza, bassi tassi di ictus, il minimo di perdite paravalvolare (PVL), ed eccellenti emodinamica per la valvola auto-espandibile. I dati sono stati annunciati alla ACC.17, l'American College of 66th sessione scientifica annuale di Cardiologia, che si è tenuta 17-19 marzo 2017 a Washington, DC.

Lo studio clinico Evolut Pro (N = 60) ha raggiunto il suo endpoint primario a 30 giorni con alti tassi di sopravvivenza (98,3%); bassi tassi di ictus disabilitante (1,7%). La valvola Evolut Pro ha anche mostrato ottime prestazioni emodinamiche con ampie aree valvolari ($2,0 \pm 0,5 \text{ cm}^2$) e gradienti medi molto contenuti ($6,4 \pm 2,1 \text{ mmHg}$) a 30 giorni. La maggior parte dei pazienti nello studio (72,4%) non ha avuto alcun/tracce PVL, e non sono stati osservati episodi di PVL moderato o grave a 30 giorni. Inoltre, il tasso di nuovo impianto di pacemaker è stata del 10%. Il che è un miglioramento sui tassi osservati in studi clinici Evolut R e TVT del mondo reale e registro FORWARD.

Cribier-Edwards/Edwards SAPIEN

La prima protesi transcateretere ad essere impiantata sull'uomo e con attualmente il maggior numero di impianti nel mondo è quella prodotta dall'azienda Edwards Lifescience (Irvine, CA) ed impiantata per la prima volta in Francia da *Alain Cribier* utilizzando il primo prototipo *Cribier-Edwards 23 mm balloon-expandable aortic valve prosthesis*^{9,14,15} (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) (**Figura 5-4**). La valvola, nel suo disegno originario (Sapien) era costituita da tre lembi di pericardio (originariamente equino, ora bovino) fissati all'interno di una struttura *stentlike* in acciaio inossidabile. La porzione inferiore della protesi è coperta con polietilene tereftalato (*polyethylene terephthalate* – PET). La valvola era depositata aperta per evitare i danni ai lembi e doveva essere “crimpata” su di un pallone per valvuloplastica aortica (**Figura 5-5**) appena prima dell'inserimento. All'inizio erano disponibili solo due misure: quella da 23 mm di diametro x 14 mm di altezza e quello da 26 mm x 16 mm (misure riferite alla massima apertura) che

richiedevano rispettivamente un catetere introduttore del 22 Fr e del 24 Fr. La durabilità della protesi confermata ripetutamente *in vitro* era di più di 200 milioni di cicli cardiaci, corrispondenti a più di 5 anni di vita. L'impianto della valvola avveniva mediante l'utilizzo di 3 metodiche: approccio anterogrado (vena femorale), approccio retrogrado (arteria femorale) ed approccio trans-apicale.

L'approccio iniziale nella serie più recente dalla Francia quasi esclusivamente era anterogrado transvenoso, la cui metodica è riassunta brevemente a seguire.

Viene eseguita la puntura trans-settale e una guida rigida è passata attraverso il ventricolo di sinistra, attraverso la valvola aortica e l'aorta discendente, che poi è esternalizzata attraverso una guaina femorale arteriosa. Dopo un iniziale BAV anterogrado guidato, la valvola *Cribier-Edwards* è montata su un pallone di rilascio e avanzata per via anterograda fino a quando non si trova a livello della valvola aortica nativa calcificata. Durante la stimolazione ventricolare rapida, il palloncino è gonfiato e sgonfiato rapidamente, lasciando la protesi a livello dell'anello aortico (una volta che la valvola è posizionata, non può essere recuperata o riposizionata). L'iniezione del mezzo di contrasto nella radice aortica conferma la competenza della valvola (**Figura 5-7**). Nella **Figura 5-6** sono mostrati i sistemi per il rilascio di prima generazione durante l'approccio retrogrado (*Retroflex System*) e durante l'approccio trans-apicale descritto in seguito (*Ascendra System*).

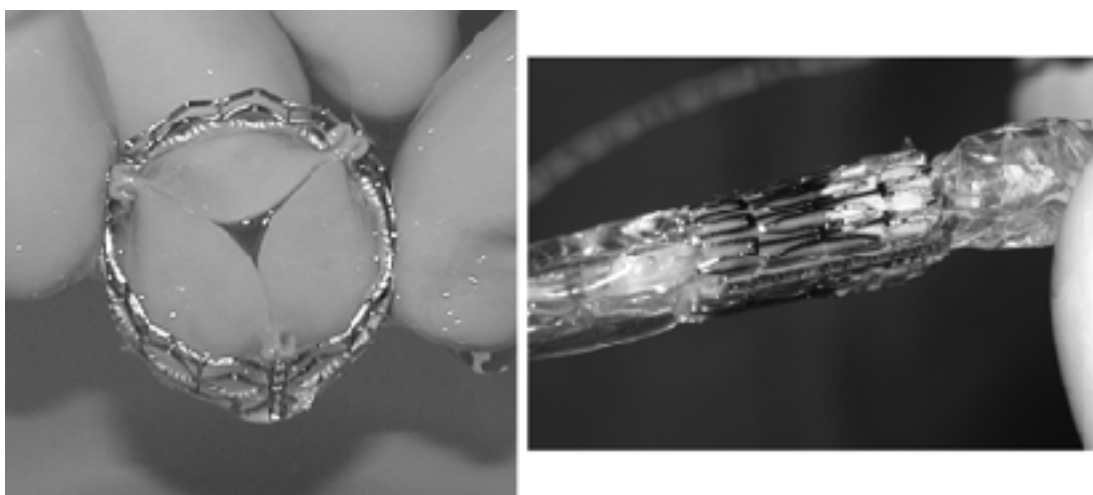


Figura 5-4. La valvola *Cribier-Edwards* è costituita da tre lembi di pericardio fissati all'interno di uno stent di acciaio. La valvola è depositata aperta per evitare i danni ai lembi (riquadro a sinistra) e deve essere crimpata manualmente su un catetere a palloncino (riquadro a destra) appena prima di procedere con l'impianto.

Edwards Sapien THV



• Trileaflet design for superior forward flow



• Balloon-expandable stainless steel stent for seamless implantation

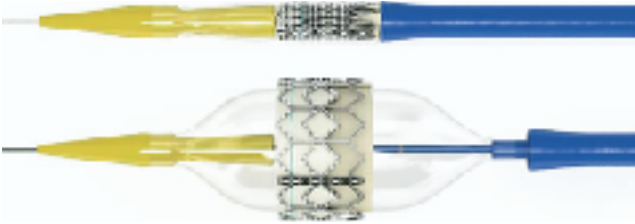
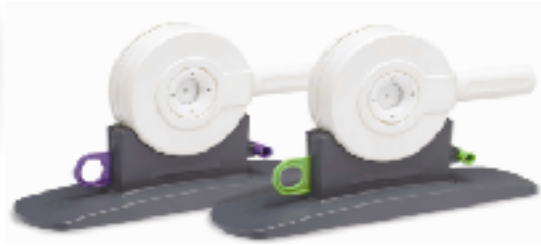


Figura 5-5. Device per la preparazione della valvola intorno al palloncino (“crimper device”).

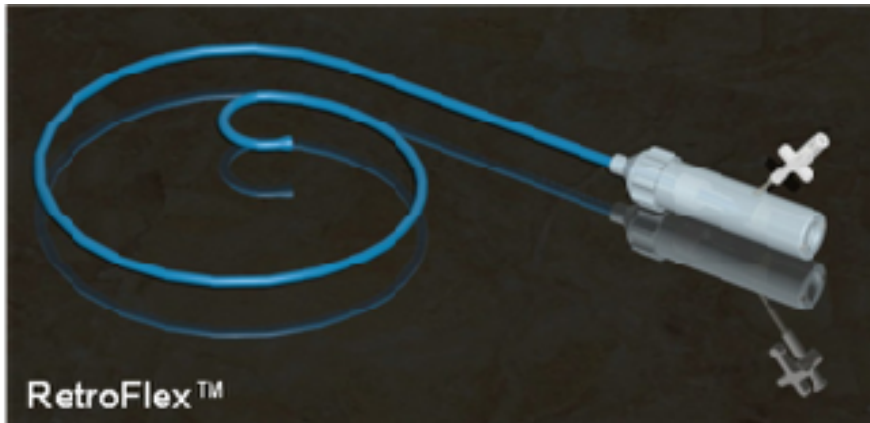


Figura 5-6. Retroflex (sopra) ed Ascendra System (sotto).

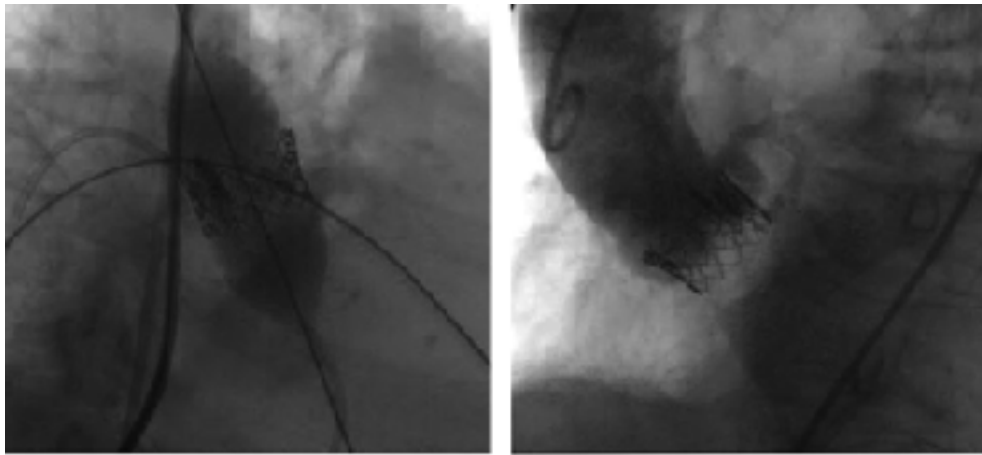


Figura 5-7. L'aspetto fluoroscopico di posizionamento della valvola Cribier-Edwards. Lo stent si espande gonfiando il palloncino a livello della valvola aortica nativa (riquadro a sinistra). La stimolazione ventricolare rapida consente il posizionamento accurato della valvola. Iniezione del contrasto e visualizzazione della radice aortica dopo il posizionamento della valvola (riquadro a destra).

Passando attraverso un modello evolutivo intermedio (Sapien XT) che ha consentito di allargare il panorama delle indicazioni all'impianto (i.e. Valve-in Valve), l'attuale modello di terza generazione e' la Sapien 3 (vd fig. 5-7 bis) le cui caratteristiche di impianto sono simili ai modelli precedenti, ma presenta alcune migliorie strutturali che hanno consentito di ridurre molto il tasso di complicanze (i.e. pacemaker rate, PVL, stroke, etc.).

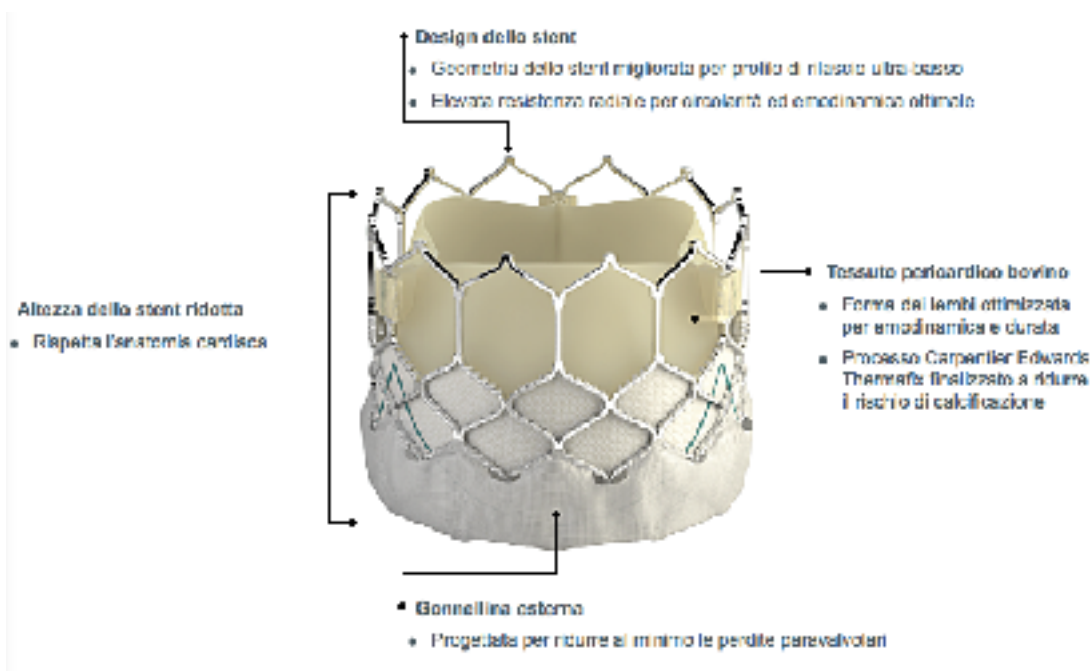


Figura 5-7 bis. La valvola Edwards Sapien 3.

Anche i sistemi di rilascio sia p e r l'accesso periferico

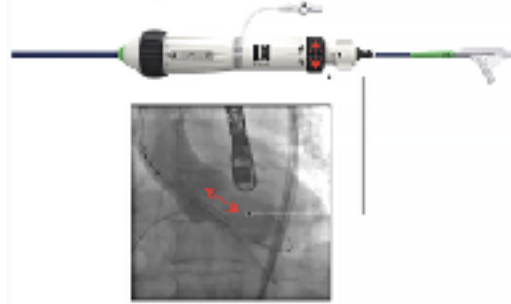
(transfemorale, transsuscclavio) che centrale (transapicale, transaortico) sono stati

Giuntura di rilascio Edwards Commander

Progettata per assicurarsi contro i cosiddetti "anastomosi affili"



Mecanismo affidabile di azionamento della valvola con pallone con migliore controllo del posizionamento



decisamente migliorati (vd Fig. 5-7 questo ha consentito di ridurre significativamente il tasso di complicanze vascolari e di aumentare l'impiego dell'accesso transfemorale come preferenziale.

t r i s) :

Possibilità di flessione del catetere
 - Per facilitare il posizionamento vascolare

Impugnatura con design ergonomico

Pusher integrato
 - Semplifica le operazioni

28 mm	29 mm
14F	16F
6.5 mm	6.0 mm

Figura 5-7 tris. Caratteristiche principali dei sistemi di rilascio Transfemorale (in alto) e TransApicale (in basso).

Altri Modelli

Nelle Tabelle 1 e 2 sono elencati gli altri modelli di protesi transcatetere che si sono sviluppati sulla scia dell'esperienza CoreValve e Sapien (comunque rappresentate in tabella per utilità di confronto). Per poter ottenere uno spazio nel mercato, le aziende produttrici hanno cercato di sviluppare tecnologie e requisiti che li rendessero attraenti per l'applicazione clinica: le tabelle rappresentano quindi anche le caratteristiche principali per ogni protesi valvolare.

Tabella 1.

	<p>Repositionable Retrievable after being fully deployed Low frame height designed to minimise conduction disturbances Bovine pericardial leaflets for increased durability</p>
	<p>Repositionable Anchoring system that facilitates optimal deployment Tactile feedback during deployment Low placement of the leaflets of the valve to minimise frame protrusion in the left ventricular outflow tract Large stent design to reduce the risk of coronary ostium obstruction Markers to facilitate device deployment</p>
	<p>Repositionable Anchoring system that facilitates optimal deployment Tactile feedback during deployment Markers to facilitate device deployment Bovine pericardial leaflets and anticalcification technology for increased durability</p>
	<p>Repositionable Low placement of the leaflets of the valve to minimise frame protrusion in the left ventricular outflow tract Large stent design to reduce the risk of coronary ostium obstruction Markers to facilitate device deployment Bovine pericardial leaflets and anticalcification technology for increased durability</p>
	<p>Repositionable Retrievable after being fully deployed Low delivery profile Large stent design to reduce the risk of coronary ostium obstruction Markers to facilitate device deployment Extended exit and modified cell geometry to reduce the risk of paravalvular leak Anticalcification technology for increased durability</p>
	<p>Incorporates a distal flex mechanism and fine positioning control for accurate placement Low delivery profile Low frame height designed to minimise conduction disturbances Circular deployment at the annulus for optimal haemodynamics Additional cuff to reduce the risk of paravalvular leak Bovine pericardial leaflets and anticalcification technology for increased durability</p>
	<p>Repositionable Retrievable after being fully deployed Tactile feedback during deployment Low placement of the leaflets of the valve to minimise frame protrusion in the left ventricular outflow tract Additional cuff to reduce the risk of paravalvular leak Markers to facilitate device deployment Bovine pericardial leaflets and anticalcification technology for increased durability</p>
	<p>Repositionable Low delivery profile Worlsec handle with touch deployment allows precise device placement Contoured frame designed for optimal seating and sealing in the annulus Low frame height designed to minimise conduction disturbances Bovine pericardial leaflets and anticalcification technology for increased durability</p>
	<p>Repositionable Markers to facilitate device deployment Additional cuff to reduce the risk of paravalvular leak</p>

Tabella 2.

Ognuna di queste protesi ha superato,

ovviamente,

i trial clinici richiesti per l'applicazione estensiva sull'uomo. In generale i risultati sono buoni per tutte le protesi, il che rinforza la bontà del concetto, cioè che il trattamento della

Stenosi Aortica per via TransCatetere e' una realta' e consente di offrire un grande beneficio soprattutto a pazienti che correrebbero un rischio chirurgico di livello medio-alto.

1. Selezione dei pazienti

1.1. Indicazioni e controindicazioni

La selezione dei pazienti è di cruciale importanza per il successo della procedura, ma è anche oggetto di attenta valutazione da parte di cardiocirurghi, cardiologi, anestesisti e radiologi, visto che la sostituzione valvolare aortica trans-catetere è una tecnica di recente applicazione e tutt'altro che standardizzata, in cui i *follow-up* clinici a lungo termine non sono ancora disponibili.

L'impianto trans-catetere di valvola aortica è riservato ai pazienti con stenosi aortica calcifica severa sintomatica che hanno controindicazioni all'intervento chirurgico o in cui l'intervento chirurgico sarebbe ad elevato rischio di mortalità e morbidità. Ovviamente la procedura dovrebbe essere eseguita comunque in pazienti in grado di ricevere un potenziale miglioramento funzionale dall'impianto della valvola.

La selezione dei pazienti per la *European Association of Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) e per la *European Society of Cardiology* (ESC) deve avvenire secondo i seguenti *step*:^{33,34}

- conferma della severità della stenosi aortica;
- valutazione dei sintomi;
- analisi del rischio chirurgico e valutazione dell'aspettativa di vita e della qualità di vita;
- accertamento dell'eseguibilità della procedura ed esclusione delle controindicazioni.

La conferma della severità della stenosi aortica avviene ovviamente con metodica ecocardiografica attraverso la misurazione dell'area valvolare, dei gradienti e degli altri indici "flusso-dipendenti".

La valutazione del rischio chirurgico è basata sulla valutazione di fattori cardiaci ed extracardiaci attraverso *risk scores* come l'*EuroSCORE*, l'*STS-PROM* o l'*Ambler score*. L'inadeguatezza di questi *scoring system* sarà analizzata nel prossimo sottocapitolo. Attualmente nella valutazione del rischio chirurgico è consigliato l'utilizzo del "buon vecchio" giudizio clinico, associato alla combinazione di più di uno *scoring system* (per esempio mortalità attesa > del 20% con l'*EuroSCORE*, e > del 10% con l'*STS score*). Ciò permette di prendere in considerazione fattori di rischio che non sono valutati dagli *scoring system* attuali ma che sono frequenti nella pratica clinica in questa popolazione di pazienti: "*frailty*" (che in italiano potrebbe essere tradotto come fragilità, la caduta del paziente anziano), irradiazione pregressa del mediastino, aorta a porcellana, pregresse mediastiniti, anomalie della parete toracica, patologia epatica, capacità di mobilitazione del paziente, qualità di vita pre-operatoria, supporto familiare, integrazione sociale, e il cosiddetto "*eyeball test*" di un chirurgo esperto.

Un altro fattore da tenere in considerazione secondo l'EACTS è anche la realtà in cui si opera, ovvero i risultati ottenuti su quel tipo di paziente e per quella data procedura nel centro dove il paziente è affetto.³³

Un punto di fondamentale importanza è che l'età non è di per se sufficiente ad escludere un paziente dalla chirurgia, o a proporlo per un impianto trans-catetere, tanto più che l'impianto di valvola aortica non è proponibile per pazienti con aspettativa di vita inferiore ad un anno, che deve essere invece gestito conservativamente con la terapia medica.³³ I pazienti con frazione di eiezione bassa ed insufficienza respiratoria severa sembra che traggano il maggior beneficio dall'approccio mini-invasivo.¹

L'accertamento dell'eseguitabilità della procedura e l'esclusione delle eventuali controindicazioni deve tenere conto di numerose variabili e necessita della disponibilità di una valida diagnostica per immagini.

L'anatomia coronarica e la posizione delle arterie coronarie riguardo le cuspidi aortiche può essere valutata con angiografia, ecocardiografia e TC multistrato, così come l'eventuale presenza di patologia coronarica, suscettibile o meno di rivascolarizzazione.³⁴

La presenza di coronaropatia non aggredibile per via percutanea (stenosi prossimali severe) non raccomanda l'esecuzione dell'impianto trans-catetere di valvola aortica anche se un approccio ibrido (TAVI e CABG off-pump) può essere preso in considerazione.

L'ecocardiografia è importante per la valutazione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro e del *root* aortico, tuttavia non è il *gold standard* per la misurazione dell'anulus aortico. La misurazione dell'anulus e della radice aortica è fondamentale per la scelta della protesi e per minimizzare la presenza di *leak* para-valvolari o prevenire l'eventuale migrazione della protesi dopo l'impianto. Con l'ecocardiogramma trans-esofageo si sono riportati valori più elevati di misurazione rispetto al trans-toracico ed è necessaria una curva di apprendimento anche per l'ecografista. L'ecocardiogramma inoltre permette la valutazione della funzione ventricolare sinistra che se ridotta potrebbe essere causa d'instabilità emodinamica durante il rilascio; l'ecocardiografia permette anche la valutazione di altre valvulopatie, soprattutto dell'insufficienza mitralica; la presenza d'ipertrofia ventricolare sinistra con eventuale stenosi sub-aortica o la presenza di trombi atriali o ventricolari che potrebbero essere mobilizzati dai cateteri. Anche la TC multistrato o la Risonanza Magnetica possono essere utilizzate per la misurazione dell'anulus così come le misurazioni angiografiche eseguite durante la valvuloplastica a palloncino che precede la procedura, ma solamente la TC permette una visualizzazione ottimale delle calcificazioni anulari e dei lembi valvolari.

Sia la TC multistrato, la Risonanza Magnetica che l'angiografia sono importanti per la valutazione dell'anatomia del root aortico e dei rapporti tra anulus e aorta ascendente (angolo anulus-aorta) per evitare le complicazioni quando la protesi verrà rilasciata e la valvola nativa calcifica verrà schiacciata contro la parete aortica. La presenza di calcificazioni voluminose e la loro distribuzione deve essere valutata con la TC multistrato e il rischio di compressione delle arterie coronarie con il rilascio della protesi può essere "anticipato" durante la precedente valvuloplastica a palloncino e grazie all'angiografia.

Le principali valutazioni e misurazioni che si possono eseguire con la TC multistrato a livello del *root* aortico per il corretto posizionamento della valvola trans-catetere sono (dalla **Figura 5-8**, alla **Figura 5-11**):

- valutazione della quantità e posizione delle calcificazioni a livello dei lembi, dell'anulus aortico, e dell'aorta ascendente;
- misura del diametro dell'anulus aortico in sistole e in diastole;
- misura del massimo diametro dei seni di Valsalva, della giunzione sino-tubulare e misurazione della loro distanza dall'anello valvolare;
- misura della distanza tra l'anulus e gli osti coronarici;
- misura della lunghezza dei lembi valvolari coronarici destro e sinistro;
- valutazione della differenza tra la lunghezza dei lembi coronarici e la distanza tra anulus e osti coronarici;
- misura della distanza tra il margine di coaptazione dei lembi e gli osti coronarici in sistole e diastole;

- misura del diametro del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, dello spessore del setto interventricolare e valutazione dell'aspetto del setto interventricolare (normale o sigmoide) a fine diastole;
- valutazione dei rapporti tra anulus e aorta ascendente (angolo anulus-aorta) e valutazione dell'aorta ascendente (aorta a porcellana; aorta ascendente orizzontale).

Tops ha eseguito una ricerca con Tomografia Assiale Computerizzata Multistrato su 169 pazienti sottoposti a coronaro-TC, volta alla valutazione anatomica del *root* aortico e dei rapporti dei suoi componenti tra di loro (**Tabella 5-1**)⁹⁶. Nello studio l'autore rileva come il lembo coronarico sinistro sia più lungo della distanza tra anulus e ostio coronarico sinistro nel 46% dei pazienti senza stenosi aortica, e addirittura nel 76% dei pazienti con stenosi aortica (in media in questi pazienti il lembo era più lungo di 2,5 mm). Ciò era indipendente dall'altezza del paziente e si è verificato per il lembo coronarico destro solo nel 10% dei pazienti. La distanza tra anulus e osti coronarici variava tra i 7 mm e i 22 mm (in media 14 mm), e se ad esempio consideriamo che la protesi *Edwards SAPIEN* da 23 mm ha un'altezza di 14,5 mm e per due terzi è coperta da una cuffia in tessuto, è evidente che non tutti i pazienti sono adeguati ad essere sottoposti ad impianto di valvola trans-catetere e che il rischio di occlusione coronarica non è da sottovalutare.

A questo proposito *Akhtar* mette in evidenza come il *root* aortico misurato alla TC sia "accorciato" nei pazienti con stenosi valvolare aortica calcifica rispetto ai pazienti sani con riduzione della distanza tra osti coronarici ed anello valvolare⁹⁵.

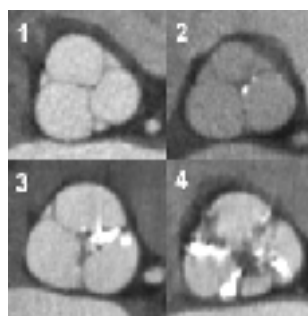


Figura 5-8. Tomografia assiale computerizzata per lo studio del *root* aortico: la valutazione delle calcificazioni valvolari.

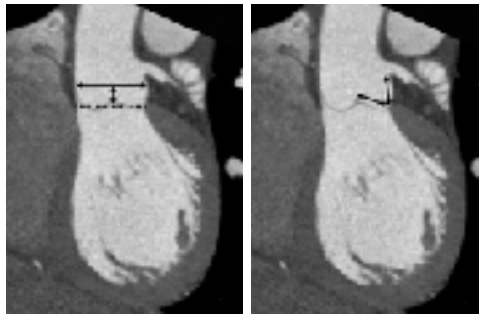


Figura 5-9. Tomografia assiale computerizzata per lo studio del root aortico: analisi di anulus e seni di Valsalva e della distanza tra di loro; valutazione della relazione tra lunghezza del lembo coronarico e distanza anulus-ostio coronarico.

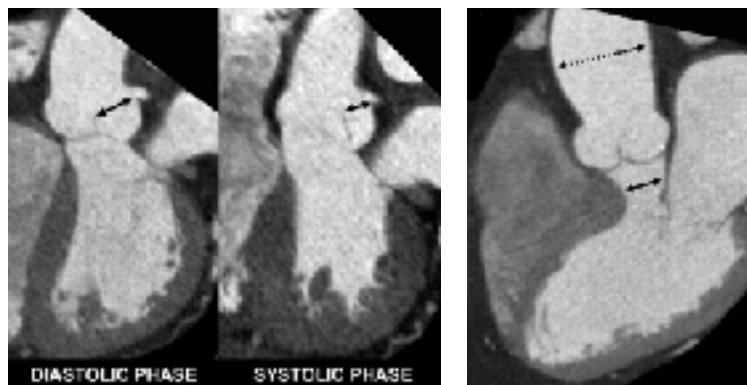


Figura 5-10. Tomografia assiale computerizzata per lo studio del root aortico: distanza tra ostio coronarico sinistro e margine libero del lembo coronarico sinistro in diastole e in sistole; valutazione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, del setto interventricolare (esempio di setto sigmoideo) e dell'aorta ascendente (dilatazione post stenotica).

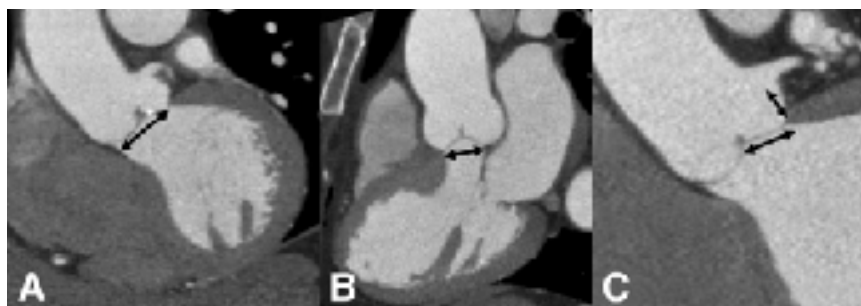


Figura 5-11. Tomografia assiale computerizzata per lo studio del root aortico: esempi di root a rischio di insuccesso con posizionamento di protesi aortica trans-catetere (anulus ovale evidente nei due tagli A. coronale e B. sagittale, e C. il lembo sinistro più lungo della distanza anulus-ostio).

Variable	Patients Without AS (n = 150)	Patients With AS (n = 17) ^a	p Value
Aortic annulus diameter			
Coronal view, diastole (mm)	25.3 ± 2.6	26.7 ± 3.9	0.6
Sagittal view, diastole (mm)	23.4 ± 2.7	24.2 ± 3.9	0.2
Coronal view, systole (mm)	25.4 ± 2.8	27.3 ± 3.7	0.3
Sagittal view, systole (mm)	23.0 ± 2.6	24.1 ± 3.8	0.4
Sinus of Valsalva			
Diameter (mm)	32.3 ± 3.9	33.4 ± 4.6	0.2
Distance between annulus and sinus of Valsalva (mm)	17.2 ± 2.7	17.3 ± 3.9	0.9
Relation aortic annulus, coronary leaflet, ostium coronary artery			
Distance between annulus and ostium left coronary artery (mm)	14.4 ± 2.8	14.0 ± 3.3	0.6
Length of left coronary leaflet (mm)	18.1 ± 1.7	18.1 ± 2.4	0.4
Distance between annulus and ostium right coronary artery (mm)	17.2 ± 3.3	17.2 ± 3.6	0.9
Length of right coronary leaflet (mm)	13.1 ± 1.7	14.1 ± 2.9	0.2
Distance between tip of left coronary leaflet and ostium left coronary artery, diastole (mm)	17.6 ± 2.7	17.1 ± 2.9	0.4
Distance between tip of left coronary leaflet and ostium left coronary artery, systole (mm)	11.6 ± 3.1	12.1 ± 2.4	0.9
Sinotubular junction			
Diameter (mm)	28.1 ± 4.1	28.9 ± 4.7	0.4
Distance between annulus and sinotubular junction (mm)	20.3 ± 3.1	20.7 ± 4.6	0.8

^aFor the anatomical analysis, 2 patients with a bicuspid aortic valve were excluded.
AS = aortic stenosis.

Tabella 5-1. Alcune delle misurazioni eseguite sulla radice aortica tramite Tomografia Assiale Computerizzata per la valutazione del paziente candidato all'impianto trans-catetere di valvola aortica.⁹⁶

Bisogna sottolineare anche l'importanza dello studio del tratto di efflusso del ventricolo sinistro: sappiamo quanto sia importante il corretto posizionamento della protesi a livello anulare poiché un rilascio troppo basso a livello del tratto di efflusso del ventricolo potrebbe provocare un blocco atrio-ventricolare mentre un rilascio troppo alto potrebbe dare embolizzazione della protesi, *para-valvular leak*, o peggio ancora l'occlusione degli osti coronarici. *Akhtar* sottolinea l'importanza della valutazione dell'anatomia dell'anulus e del *root* aortico combinando l'utilizzo dell'ecocardiografia che misura un'area funzionale tramite velocità e gradienti, e della TC che invece misura un anello anatomico planimetrico.⁹⁵ *Cribier*, nella sua esperienza ha riscontrato che anulus misurati con ecocardiogramma trans-toracico risultano inferiori rispetto a quelli calcolati con l'ecocardiogramma trans-esofageo, e ancora più piccoli rispetto alla TC multistrato, quindi: TTE < TEE < TC, con la differenza media tra TTE e TEE di circa 1 mm, e tra TEE e TC di circa 3 mm.

L'angiografia è il migliore strumento per la valutazione degli accessi periferici e di tutto il decorso dell'aorta, tuttavia può essere utilizzata anche la TC multistrato e in pazienti con insufficienza renale anche la Risonanza Magnetica. È fondamentale la valutazione di

calcificazioni, tortuosità, ulcerazioni e stenosi che possano compromettere la procedura, e la valutazione delle calcificazioni all'interno del lume è fatta accuratamente solo con la TC.

Esistono delle controindicazioni generali all'impianto trans-catetere di valvola aortica, e altre invece che dipendono dall'approccio o dallo specifico *device* utilizzato. L'EACTS ha individuato le seguenti controindicazioni "generali", valide per tutte le procedure trans-catetere:

- Anulus aortico < 18 mm o > di 25 mm per *balloon-expandable devices* o anulus aortico < 20 mm e > 27 mm per *self-expandable devices*.
- Dimensioni dell'*aortic root* < 45 mm per le valvole *self-expandable*.
- Valvola aortica bicuspidale (controindicazione relativa), che comporta il rischio d'incompleta espansione della protesi all'interno dell'orifizio valvolare nativo che risulta ellittico e può quindi predisporre a *leak* para-valvolari, e che può comportare l'occlusione degli osti coronarici, che spesso nelle valvole bicuspidali sono in posizione anomala.³¹³
- Presenza di calcificazioni voluminose e asimmetriche che possono occludere le arterie coronarie all'espansione della valvola.
- Presenza d'ipertrofia settale importante (SIV > 1,7 cm) che può interferire con il rilascio della valvola e favorirne la sua migrazione.
- Presenza di trombi o vegetazioni apicali in ventricolo sinistro che possono essere mobilizzati durante la procedura.
- Presenza di endocardite attiva o sepsi.
- Recente infarto miocardico (da meno di un mese).

Controindicazioni "specifiche" per le procedure percutanee retrograde o trans-apicali anterograde non sono state stabilite in modo univoco; l'EACTS riporta le seguenti controindicazioni per le procedure percutanee retrograde:

- Arterie periferiche severamente calcifiche o tortuose o con diametro < 6 mm – 7 mm (a seconda del *device* di rilascio utilizzato), o pregresso *by-pass* aorto-femorale.

- Aorta addominale aneurismatica con trombi protrudenti a rischio di distacco, coartazione aortica, angolazione severa dell'aorta (solitamente al passaggio toraco-addominale).
- Aorta ascendente o arco aortico con severa aterosclerosi ("*bulky atherosclerosis*").
- Aorta ascendente trasversa soprattutto per i *balloon-expandable devices* che hanno sistemi di rilascio più rigidi.

L'EACTS riporta le seguenti controindicazioni per le procedure trans-apicali anterograde:

- Aneurismi dell'apice cardiaco e pregressa chirurgia del ventricolo sinistro (aneurismectomie, ecc).
- Pericarditi, severe calcificazioni o aderenze pericardiche, pregresse toracotomie e terapie radianti che renderebbero rischiosa l'esposizione dell'apice cardiaco.
- Insufficienza respiratoria severa (controindicazione relativa), in quanto questi pazienti necessitano di intubazione tracheale e subiscono un accesso chirurgico toracico.

La presenza di concomitante insufficienza aortica non è una controindicazione alla procedura quando la lesione predominante è comunque la stenosi, quando il meccanismo dell'insufficienza non è la dilatazione anulare, e quando la misura dell'anello rispetta i requisiti richiesti all'impianto.

Pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e una stenosi aortica con basso gradiente trans-valvolare possono essere sottoposti ad impianto trans-catetere di valvola aortica, tuttavia ancora non è chiaro quanto essi possano giovare di questa procedura in termini di sopravvivenza a lungo termine; il PARTNER US *trial* (*Placement of AoRTic TraNscathetER Valve Trial*) potrebbe chiarire il ruolo della procedura trans-catetere in questa porzione di pazienti. L'esperienza su pazienti con valvole aortiche degenerative non calcifiche, come le stenosi aortiche reumatiche, è tutt'ora limitata e non è ancora raccomandabile l'utilizzo delle procedure trans-catetere su questa tipologia di pazienti.

Nella valutazione del paziente è importante rilevare sia l'eventuale presenza di disordini della coagulazione per prevedere eventuali sanguinamenti dai siti di accesso, sia un'insufficienza renale pre-procedurale in considerazione dell'ipotensione che si viene a generare durante la procedura con ipoperfusione renale e soprattutto in considerazione

del mezzo di contrasto che necessariamente viene utilizzato e che è notoriamente nefrotossico, con la conseguente nefropatia acuta che può innescarsi.

Utilità degli *scoring system* attuali

In considerazione dell'invecchiamento della popolazione e delle comorbidità presenti nella popolazione anziana che sempre più spesso si presenta con patologia valvolare aortica al cospetto del cardiocirurgo, si è sviluppato un acceso dibattito sull'effettiva predittività dell'*EuroSCORE* e di altri *scoring system* come metodi di stratificazione del rischio per quanto riguarda la popolazione anziana e ad elevato rischio, sottoposta a chirurgia valvolare.

Alcuni studi su popolazioni di pazienti con elevato rischio chirurgico sottoposti a sostituzione valvolare aortica riportano una sopravvalutazione del rischio di mortalità da parte del sistema *EuroSCORE* (**Figura 5-12**).⁹⁷⁻⁹⁸

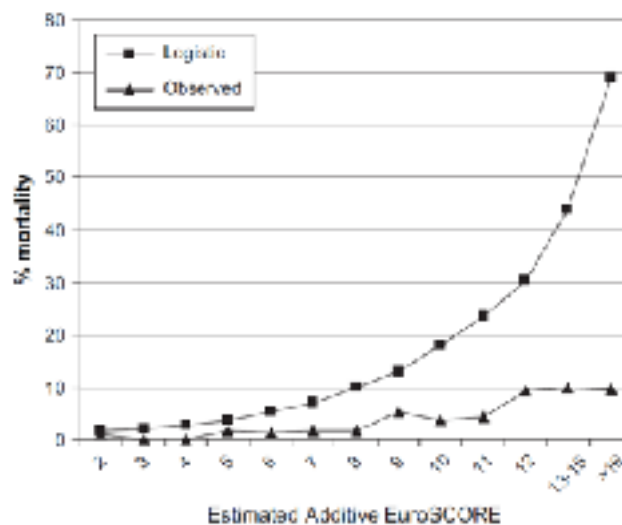


Figura 5-12. Mortalità osservata e predetta in pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica; le due curve si allontanano al crescere del rischio chirurgico calcolato con l'Addictive EuroSCORE.

L'European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (*EuroSCORE*) è un sistema di stratificazione del rischio attualmente usato per valutare la mortalità peri-operatoria di pazienti adulti sottoposti ad intervento cardiocirurgico. Dalla sua introduzione nel 1999 si è dimostrato utile anche nella valutazione dei tempi di degenza in terapia intensiva, dei costi, delle complicanze post-operatorie e dei risultati a medio e lungo termine. *Geissler* e collaboratori hanno riportato come, tra i sei modelli di stratificazione del rischio utilizzati

maggiormente, l'*EuroSCORE* sia il migliore. Il *Logistic EuroSCORE* si è dimostrato un sistema migliore nella valutazione del rischio di mortalità rispetto all'*Addictive EuroSCORE* nella popolazione ad alto rischio chirurgico (**Figura 5-13**). Tuttavia questo sistema fu introdotto per la valutazione di pazienti da sottoporre a chirurgia coronarica e attualmente è applicato in maniera sistematica a tutta la cardiocirurgia, quindi il *risk scoring system* ottimale per la chirurgia valvolare non è ancora stato definito. Inoltre è ancora basato su una mortalità cardiocirurgica datata al 1995 che non è ancora stata "ricalibrata".

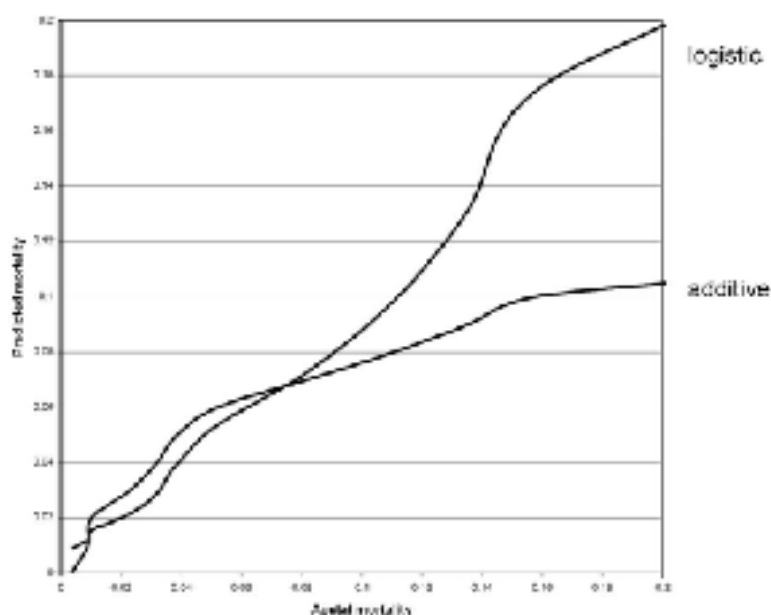


Figura 5-13. *Logistic e Addictive EuroSCORE a confronto.*

Dewey e collaboratori hanno riportato una grossa discrepanza tra la mortalità peri-operatoria osservata (15,6%) e quella predetta (50,9%) nei pazienti ad alto rischio sottoposti a sostituzione valvolare aortica; nello stesso studio *Dewey* individua l'*STS scoring system* come più accurato nel predire la mortalità peri-operatoria e la mortalità a lungo termine. *Leontyev* ha recentemente riportato una sovrastima del rischio da parte dell'*EuroSCORE* nella valutazione peri-operatoria, mentre ne documenta una maggiore accuratezza nel predire la mortalità a medio e lungo termine (**Figura 5-14**).⁹⁸

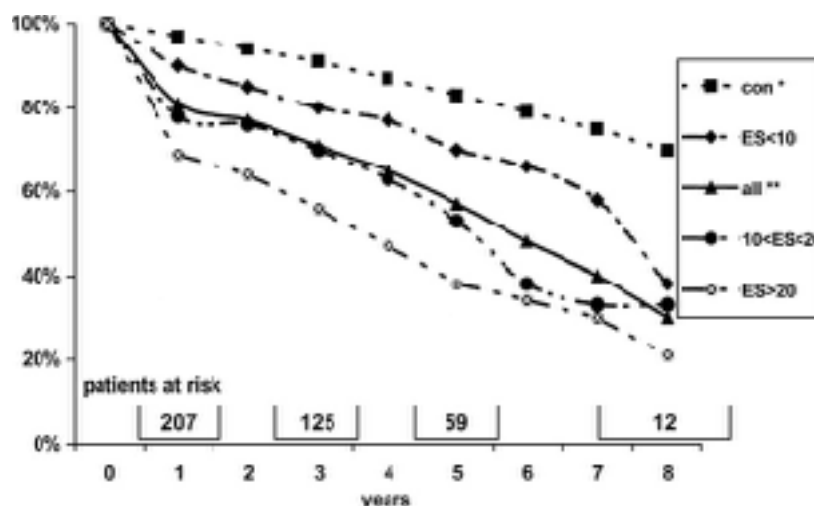


Figura 5-14. Sopravvivenza a lungo termine di tre gruppi di pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica nello studio di Leontyev. È evidente come la curva dei pazienti a basso rischio abbia un andamento (nel medio e lungo termine) che rispecchia quello della popolazione generale (con = controllo) confrontata per sesso ed età, se si esclude il 7,5% di mortalità peri-operatoria.

La nascita delle nuove tecniche d'impianto percutaneo e trans-apicale di valvole aortiche in una popolazione ad alto rischio cardiocirurgico, ha posto il problema della reale selezione dei pazienti ad alto rischio, che nella maggior parte dei casi, anche se non necessariamente, sono ultraottantenni: se la valutazione con il *Logistic EuroSCORE* di pazienti con stenosi valvolare aortica tende a sovrastimare il rischio di mortalità peri-operatoria, si rischia di escludere dalla sostituzione valvolare aortica pazienti che in realtà oggi potrebbero essere sottoposti con un rischio accettabile ad intervento cardiocirurgico.

Wendt paragona gli *scoring system* attualmente più utilizzati (*STS-PROM*, *Logistic* e *Addictive EuroSCORE*, *Logistic* e *Addictive Parsonnet score*) su 652 pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica. I risultati sono deludenti: tutti gli *scoring system* sovrastimano il rischio di mortalità, tuttavia l'*STS-PROM* sembrava il più accurato, soprattutto nella valutazione della mortalità dei pazienti ad altissimo rischio con un *Logistic EuroSCORE* maggiore del 20% (**Figura 5-15**).⁹⁹

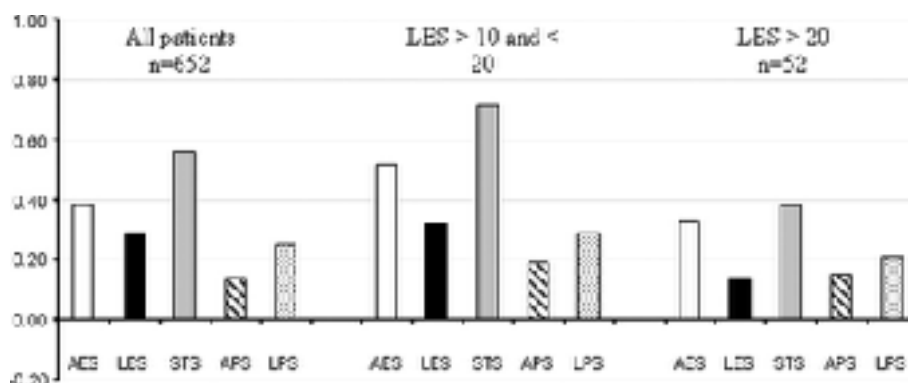


Figura 5-15. Rapporto tra mortalità osservata e attesa con differenti scoring system (Addictive EuroSCORE; Logistic EuroSCORE; STS score; Addictive Pearsonnet Score; Logistic Pearsonnet Score).

Wendt sottolinea come i pazienti da sottoporre ad impianto percutaneo o trans-apicale di valvola aortica, costituiscano una popolazione molto diversa dalla ben definita popolazione “chirurgica”; essa è portatrice di fattori di rischio che non sono presi in considerazione dagli *scoring system* oggi utilizzati in cardiocirurgia, e andrebbero valutati insieme a molti altri parametri prima di porre indicazione a qualsiasi procedura non chirurgica: fragilità, irradiazione pregressa del mediastino, aorta a porcellana, pregresse mediastiniti, anomalie della parete toracica, patologia epatica, capacità di mobilitazione del paziente, qualità di vita pre-operatoria, supporto familiare, integrazione sociale, e il cosiddetto “*eyeball test*” di un chirurgo esperto.

L’*STS-PROM (Predicted Risk of Mortality)* si è dimostrato adeguato nel predire la mortalità dei pazienti sottoposti ad impianto trans-catetere di valvola aortica, ma non può essere utilizzato per la selezione dei pazienti da sottoporre a questa procedura.

Brown in un recente studio sull’effettiva predittività della mortalità peri-operatoria del *Logistic EuroSCORE* sottolinea la necessità di ulteriori studi e approfondimenti per valutare quale sia il migliore *scoring system* che permetta di individuare con maggiore accuratezza all’interno della popolazione anziana con numerose comorbidità i pazienti ad alto rischio da escludere dalla chirurgia, sottolineando in modo provocatorio che molti pazienti indirizzati alle procedure percutanee interventistiche sono stati convertiti a chirurgia tradizionale con successo in caso di fallimento della procedura.¹⁰⁰

5.4. Tecniche d’impianto

La procedura di PAVR viene eseguita in anestesia locale per gli approcci femorali o in anestesia generale per l'approccio trans-apicale, senza l'utilizzo di un *by-pass* cardio-polmonare. I pazienti possono essere premedicati con Ac. Acetilsalicilico, Clopidogrel e terapia antibiotica. Viene, quindi, posizionato un *pace-maker* temporaneo in ventricolo destro che consente, mediante un *pacing* ad alta frequenza (circa 180-200 bpm) (**Figura 5-16**), di stabilizzare il pallone, durante la predilatazione della valvola nativa e durante l'impianto della protesi, riducendo la gittata cardiaca e permettendo in tal modo l'adeguato posizionamento ed il successivo rilascio della valvola. Prima dell'impianto del *device*, la valvola nativa viene predilatata secondo la tecnica della valvuloplastica aortica percutanea, sempre utilizzando un breve ciclo di *pacing* ventricolare. Il corretto posizionamento della valvola avviene mediante controllo radiologico (utilizzando come punto di repere le calcificazioni della valvola), aortografia (iniettando circa 20 cc del contrasto) ed, in alcuni casi, anche sotto guida ecocardiografica (ecocardiogramma trans-esofageo). Nella **Figura 5-17** sono rappresentati i possibili accessi attualmente utilizzati per l'impianto trans-catetere di protesi aortica.

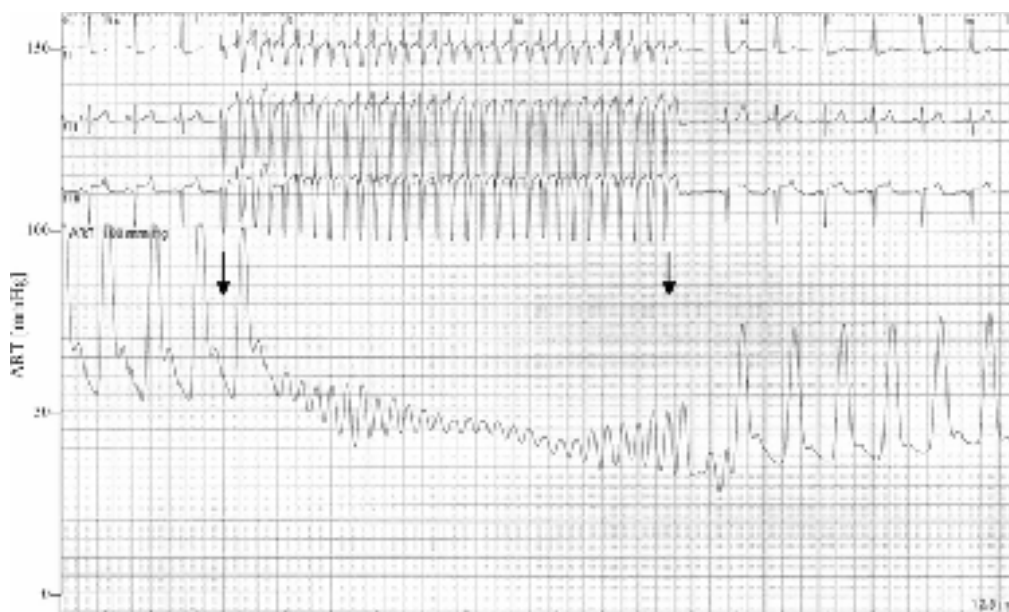


Figura 5-16. Esempio di *rapid ventricular pacing* con monitoraggio elettrocardiografico e pressorio.

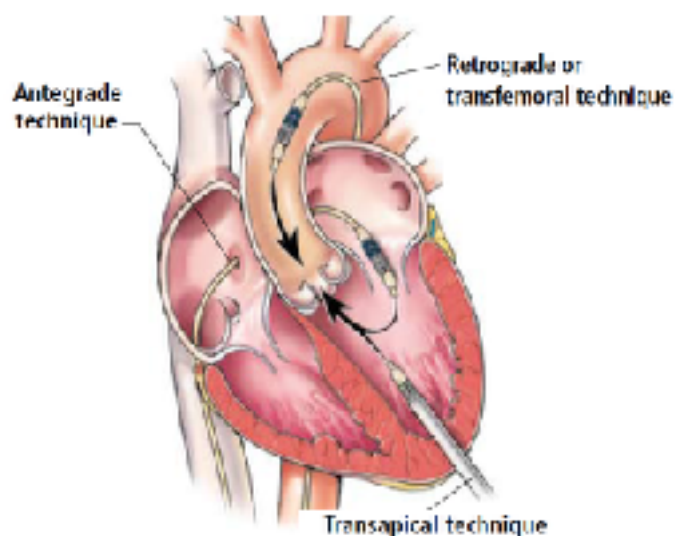


Figura 5-17. Rappresentazione di alcuni dei possibili accessi attualmente utilizzati per l'impianto trans-catetere di protesi aortica.

Retrogrado

Per approccio retrogrado si intende l'inserimento della protesi valvolare transcattetere controcorrente rispetto al flusso sanguigno. Le attuali vie di accesso percorribili con i sistemi di rilascio che abbiamo a disposizione sono: transfemorale, trans-succlavio, transcarotideo e transaortico. Ad eccezione del transaortico, che richiede un accesso chirurgico toracotomico (ministernotomia o minitoracotomia) con relativa anestesia generale, tutti gli altri accessi possono essere eseguiti a paziente sveglio e/o in blanda sedazione.

L'approccio retrogrado per via femorale e' generalmente percutanea e richiede l'introduzione di introduttori di calibro crescente in arteria femorale fino al raggiungimento del calibro desiderato. Al termine della procedura l'arteria femorale viene chiusa attraverso l'utilizzo di sistemi di sutura per via non chirurgica (per es. *Perclose*, *Proglide*, *StarClose*, *ProStar*). L'accesso attraverso l'arteria femorale costituisce la limitazione principale per tale tipo di approccio in quanto non consente il trattamento di quei pazienti che presentano severe tortuosità o calcificazioni a livello delle arterie iliache oppure di quei pazienti con arterie femorali di ridotto calibro (< 5 mm). In questi casi si possono prendere in considerazione gli altri accessi periferici (succlavia e carotide) o centrali (aorta ascendente), che pero' richiedono tutti l'isolamento chirurgico.

Anterogrado

Per approccio anterogrado si intende l'inserimento della protesi valvolare transcatetere secondo corrente rispetto al flusso sanguigno. Questa manovra si puo' effettuare per via periferica tramite un accesso venoso transfemorale o, piu' tipicamente, mediante accesso centrale attraverso l'apice del ventricolo sinistro (Transapicale).

Trans-femorale

L'approccio anterogrado transfemorale prevede l'inserimento della valvola attraverso la vena femorale mediante un introduttore 14-16 Fr come per l'accesso arterioso. Successivamente la procedura prevede l'esecuzione di una puntura trans-settale ed il passaggio della valvola protesica, mediante l'utilizzo di una guida di supporto *stiff* (per 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 quelli della necessità di puntura trans-settale, possibili danni permanenti o temporanei alla valvola mitrale causati dalla guida rigida che la attraversa e la generale complessità della metodica. Allo stato attuale tale approccio è stato quasi del tutto abbandonato in favore dell'approccio retrogrado.

Trans-apicale

L'approccio trans-apicale (***Figura 5-18***) e' l'approccio anterogrado di prima scelta in caso di accesso periferico non permittente. Una piccola toracotomia anteriore sinistra viene eseguita, e un'introduttore (*sheath*) è inserito nell'apice del ventricolo sinistro fissato con una borsa di tabacco. Una guida viene fatta passare attraverso la valvola nativa sotto il controllo fluoroscopico, e il resto della procedura viene eseguito in un modo simile a quello dell'approccio trans-femorale. Questo approccio è stato provato inizialmente in un modello animale e, prima di essere validato, è stato utilizzato in clinica in almeno 50 pazienti utilizzando la valvola *Cribier-Edwards*. Questo approccio è necessariamente più invasivo

rispetto a quello trans-femorale, però la lunghezza del catetere minore e l'approccio anterogrado permettono il controllo più accurato riguardo al rilascio del dispositivo.

L'approccio trans-apicale viene riservato a quei pazienti che presentano controindicazioni all'approccio precedentemente descritto (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. Dopo aver ottenuto l'esposizione dell'apice cardiaco mediante minitoracotomia antero-laterale, viene eseguita una incisione a livello dell'apice cardiaco, inserito un introduttore emostatico. La valvola viene quindi posizionata (**Figura 5-19**) secondo l'approccio anterogrado sotto la stimolazione ventricolare rapida e, al termine della procedura, dopo che si è sicuri della posizione ottimale della protesi, che consente approssimativamente 2/3 sotto ed 1/3 sopra il piano anulare (**Figura 5-20**), il ventricolo sinistro viene suturato chirurgicamente ed il paziente monitorato in terapia intensiva post-cardiochirurgica per il tempo necessario ad ottenere una definitiva stabilità emodinamica.

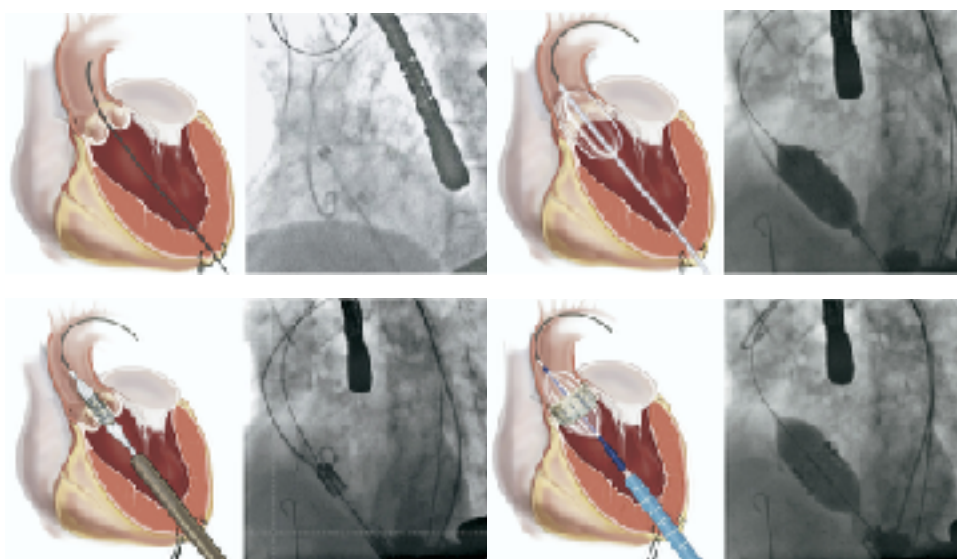


Figura 5-18. Fasi salienti della procedura trans-apicale: inserimento della guida in ventricolo sinistro e attraverso l'orifizio aortico; valvuloplastica con palloncino; inserimento del catetere di rilascio e del sistema Ascendra; rilascio della protesi.

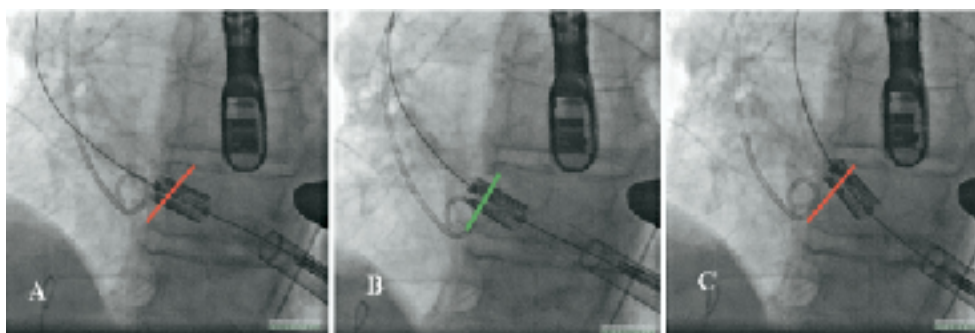


Figura 5-19. Posizioni della valvola rispetto all'anulus aortico: A) protesi posizionata verso destra; B) protesi posizionata correttamente, perpendicolare all'anulus; C) protesi troppo a sinistra.

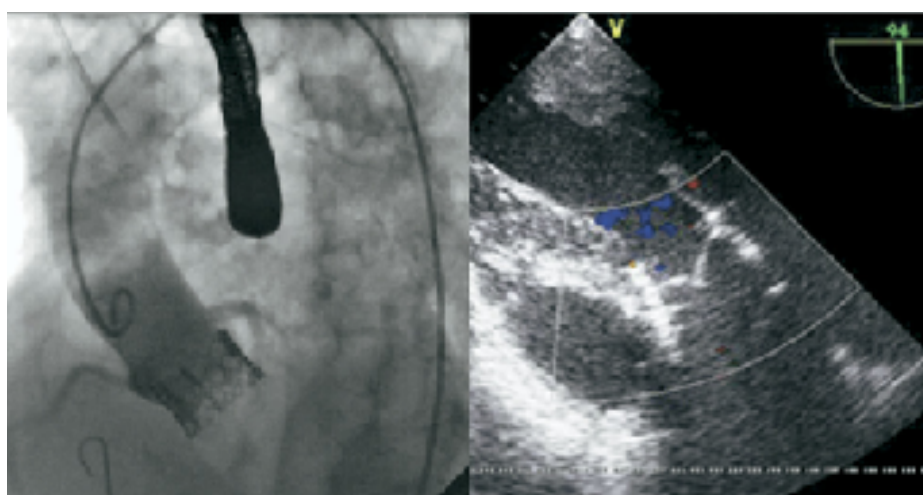


Figura 5-20. Angiografia ed ecocardiogramma di controllo.

5.5. Complicanze

Come ogni procedura più o meno invasiva, al di là dei pregi, bisogna considerare anche le complicanze legate principalmente all'accesso vascolare/chirurgico ed alle complessità anatomiche della radice aortica relazionate al fatto che la protesi valvolare viene posizionata in visione indiretta e la valvola nativa rimane in sede. Fin dai primi risultati pubblicati risultavano evidenti i “vizi” e i “pregi” di protesi e procedure, e questi si sono rapidamente ridimensionati grazie all'evolversi di tecniche e tecnologie, con l'aumentare del numero di procedure ed il superamento della *learning curve* a cui ogni nuova tecnica deve pagare “dazio”. Qui di seguito saranno prese in considerazione le cause delle complicanze più frequenti; saranno analizzati anche i risultati e la reale incidenza di queste complicanze.

Una complicanza verificatasi nelle prime serie di pazienti trattati è stata l'embolizzazione della valvola o il suo dislocamento; ciò è stato causato da un *mismatch* tra anulus nativo e

protesi, o da una pre-dilatazione eccessiva dell'anulus, o ancora da un posizionamento della protesi eccessivamente alto. *Webb* riporta due casi di embolizzazione della protesi che successivamente è stata spostata durante la procedura grazie al pallone in aorta discendente e in arco aortico, lontano da arterie coronarie e tronchi sopra-aortici. L'embolizzazione della protesi è stata riportata nelle varie casistiche con una percentuale variabile tra il 2% e il 6% ed è stata correlata con anulus larghi e scarsamente calcifici.

Nelle procedure trans-apicali *Webb* non riporta embolizzazioni della protesi, mentre *Svensson* riporta un'incidenza di 0,5% di embolizzazione in aorta ascendente e in ventricolo sinistro; la seconda è stata causata da una giunzione sino-tubulare calcifica che non si è espansa e durante il gonfiaggio del palloncino ha dislocato il sistema verso il basso (**Figura 5-21**).¹⁰¹

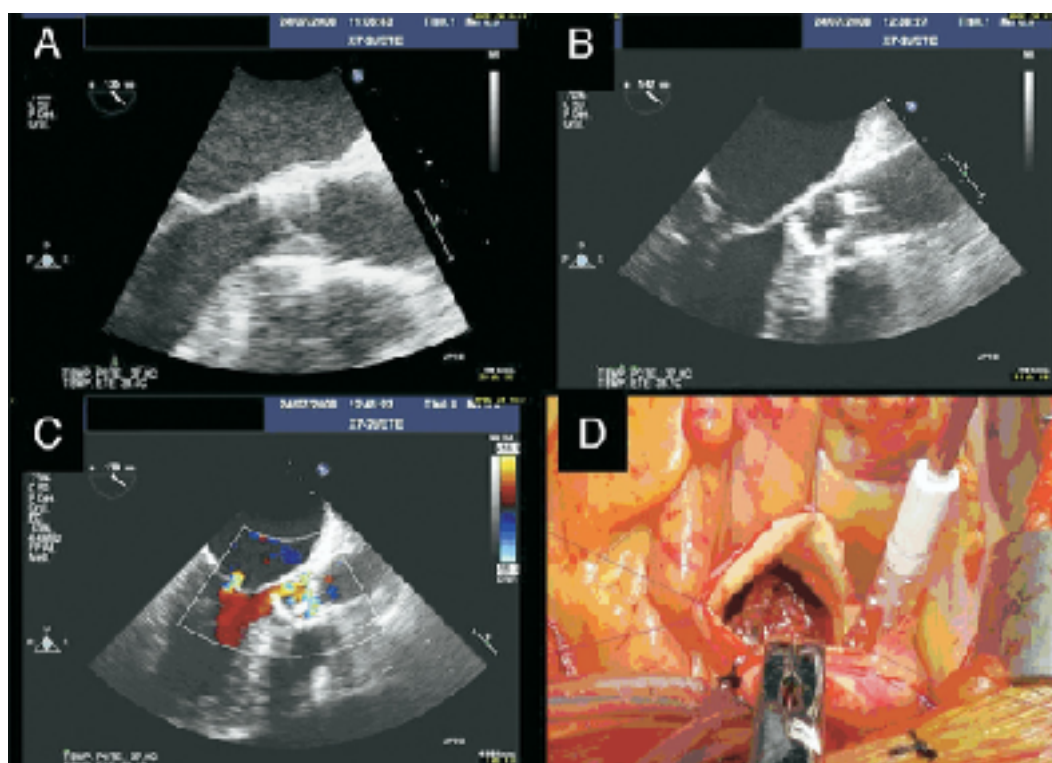


Figura 5-21. Dislocazione della valvola Edwards SAPIEN che ostruisce l'anulus aortico. ¹⁰¹

Una certa quota di perdita para-valvolare è comune a tutte le procedure di impianto trans-catetere; la maggior parte dei *leak* è lieve e ben tollerato. Le perdite di entità maggiori solitamente sono dovuti a malposizionamento della valvola, utilizzo di misure protesiche

troppo piccole, espansione asimmetrica della valvola; la percentuale di *leak* para-valvolare superiore al grado 3+/4+ varia nelle diverse casistiche tra lo 0%, il 7%, e il 15%. Ad oggi tuttavia non c'è stata alcuna evidenza di emolisi clinicamente significativa dovuta a *leak* para-valvolare dopo l'impianto di protesi aortica. In uno studio di Moss l'88% dei pazienti che sono stati sottoposti ad impianto di protesi aortica trans-catetere, aveva una insufficienza aortica di grado variabile, che nella maggior parte dei casi era para-valvolare, e che nel *follow-up* non sembrava avere un significato clinico rilevante. Bisogna però considerare che solitamente questi pazienti anziani hanno una ipertrofia ventricolare sinistra con una disfunzione diastolica associata, per cui riescono a tollerare insufficienze lievi visto la diminuzione del post-carico che si verifica dopo l'impianto della protesi, ma non possono tollerare insufficienze valvolari acute moderato-severe. L'insufficienza trans-valvolare è una evenienza che può essere causata da perforazione o danneggiamento della valvola durante la sua preparazione e rilascio, dalla deformazione dello *stent* da parte di un anulus calcifico che può aver bloccato la valvola in posizione aperta, dalla protrusione di un lembo nativo che può bloccare il corretto funzionamento della valvola, ancora dal posizionamento eccessivamente basso della protesi per cui un lembo nativo può sporgere al di sopra dello *stent* e interferire con la chiusura diastolica della valvola e infine da una eccessiva espansione della protesi con il palloncino (***Figura 5-22***, e ***5-23***). Nella ***Figura 5-24***. E' piu' frequente l'insufficienza para-valvolare rispetto a quella trans-valvolare come misurato con TEE e TTE¹⁰².

Bisogna sottolineare che il nitinolo che compone lo *stent* della *CoreValve* è auto-espandibile e tende ad espandersi anche nei giorni successivi all'impianto. *Grube* riporta in alcuni pazienti un miglioramento dei *leak* para-valvolari a distanza di qualche giorno dalla procedura.

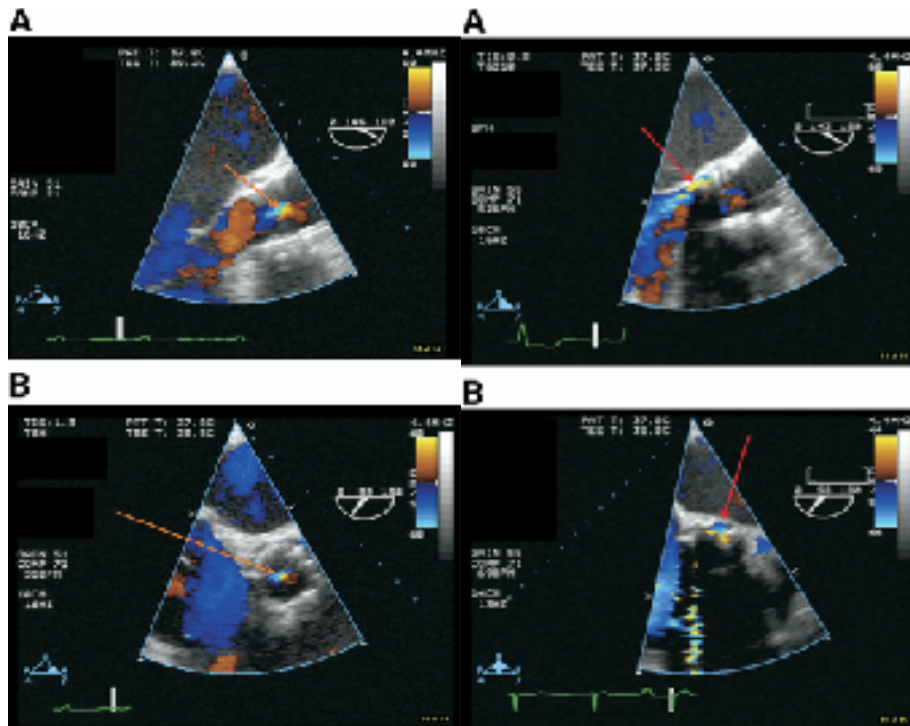


Figura 5-22. *Insufficienza lieve-moderata trans-valvolare (ecocardiogramma a sinistra) e para-valvolare (ecocardiogramma a destra) dopo l'impianto di valvola aortica trans-catetere.*

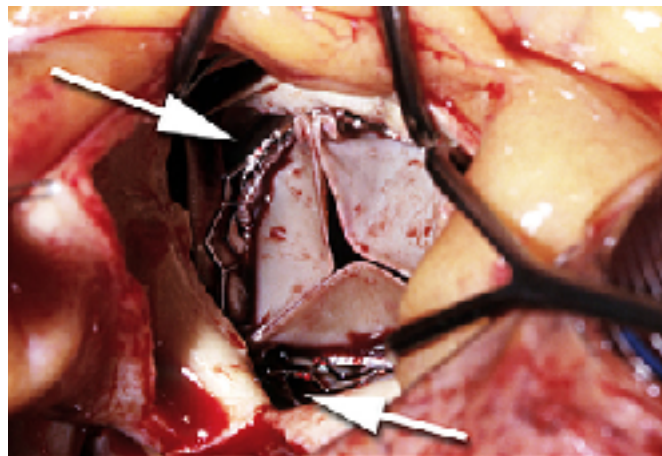


Figura 5-23. *Nella foto intra-operatoria le frecce indicano i siti di non perfetta aderenza all'anulus, responsabili del leak para-valvolare, ed è evidente anche la causa di un leak trans-valvolare causato dal non perfetto accostamento dei lembi per distorsione dello stent da parte delle calcificazioni.*

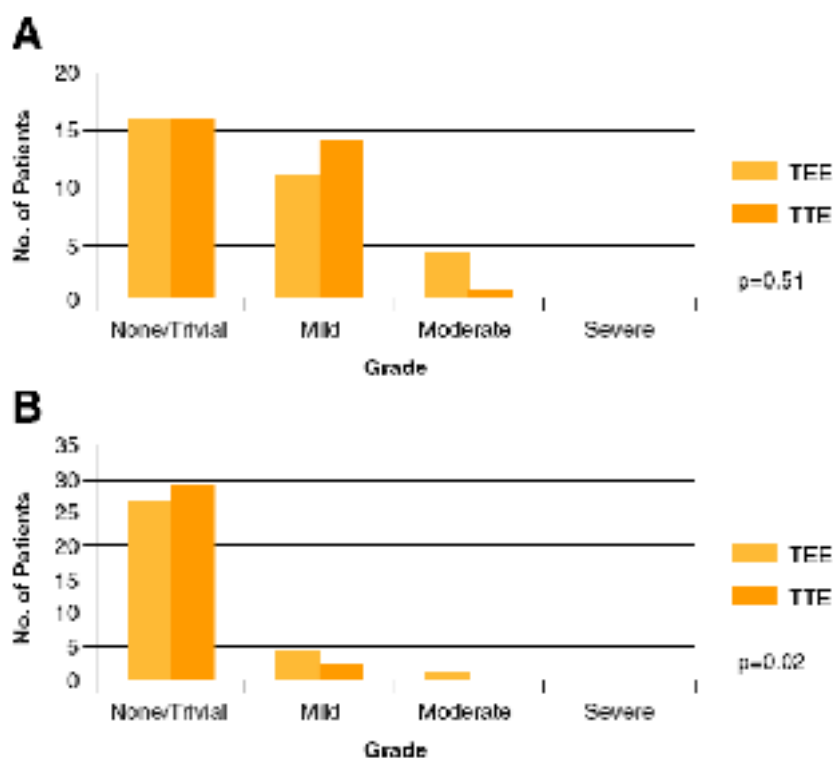


Figura 5-24. La comparazione tra l'insufficienza para- e trans-valvolare misurata con TEE e TTE. Il grado dell'insufficienza tende ad essere più grave nell'immediato post-operatorio, comunque questo era significativo solo nel caso di perdita trans-valvolare ($p = 0,02$). A) Insufficienza para-valvolare stimata con TEE e TTE; B) Insufficienza trans-valvolare stimata con TEE e TTE.¹⁰²

La dilatazione con palloncino di una protesi con *leak* para-valvolare non accettabile (da moderato a severo) può essere una soluzione al problema dell'espansione asimmetrica della valvola e della mancata aderenza della protesi all'anulus aortico. *Piazza* riporta il 21% di procedure in cui si sono rese necessarie delle dilatazioni aggiuntive con palloncino nelle protesi *CoreValve*. In caso di malposizionamento della protesi l'unica soluzione accettabile è l'impianto di una seconda valvola all'interno della prima. *Ruiz* riporta un ottimo risultato a 3 anni del primo posizionamento percutaneo di *CoreValve* impiantata in un'altra *CoreValve* nel corso della stessa procedura per insufficienza severa della prima protesi.³¹⁸ Anche per le protesi *Edwards SAPIEN* è possibile l'impianto di una seconda valvola una nell'altra (**Figura 5-25**).



Figura 5-25. Valvole Edwards SAPIEN impiantate una nell'altra.

Piazza riporta 5 casi di *Valve-in-Valve* procedure con *CoreValve* eseguiti per malposizionamento della protesi precedente. La maggior parte dei casi erano dovuti a un impianto troppo alto o troppo basso della protesi. Un impianto troppo basso di *CoreValve* avviene quando la protesi è impiantata con la porzione inferiore ad una distanza maggiore di 12 mm dall'anulus valvolare aortico; in questo caso la porzione intermedia della protesi, non coperta dal pericardio bovino, viene a localizzarsi in ventricolo creando insufficienza (***Figura 5-26***). Nel *CoreValve Registry* l'impianto di una seconda valvola è stato eseguito nel 2,6% dei pazienti; resta tuttavia ancora da chiarire se questi pazienti in futuro potranno essere sottoposti a cannulazione degli osti coronarici per coronarografie o procedure diagnostiche coronarografiche.

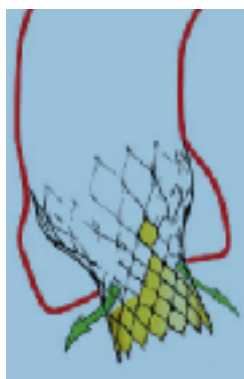


Figura 5-26. Esempio di malposizionamento di una protesi CoreValve (troppo bassa).

L'ostruzione al flusso coronarico è una evenienza rara ma gravissima che può avvenire durante l'impianto trans-catetere della valvola aortica. Recentemente è stata riportata la morte di un paziente in cui è avvenuta l'occlusione dell'ostio coronarico sinistro. Ciò può essere causato dallo schiacciamento, spostamento di uno dei lembi coronarici calcifici della valvola nativa contro l'ostio coronarico. In uno studio *in vitro*, *Flecher* dimostra come le differenti dimensioni dei lembi aortici e l'eccesso o scarsità di calcificazione su di un lembo siano da tenere in considerazione nella futura progettazione di nuove valvole trans-catetere. Una valvola con calcificazione eccentrica molto grande può comprimere la coronaria una volta dislocata, così come una valvola non calcifica può distendersi e aprirsi totalmente contro l'ostio coronarico, occludendolo.

Sia il *leak* para-valvolare che l'embolizzazione della valvola, assieme all'ostruzione coronarica o alla rottura dell'anulus aortico possono essere causati dall'*undersizing* o dall'*oversizing* eccessivo della protesi rispetto al reale anulus valvolare e alla radice aortica. La misurazione di anulus e radice aortica è solitamente effettuata con l'ecocardiogramma e con la TC multistrato pre-operatoriamente. *Babaliaros* propone intra-operatoriamente in aggiunta all'ecocardiogramma trans-esofageo anche una misurazione dell'anulus valvolare aortico per mezzo del pallone della valvuloplastica, il quale viene utilizzato come i *sizer* chirurgici (solamente nelle valvole tricuspidi); ciò sarebbe di aiuto per una misurazione ancora più accurata dell'anulus visto che nello studio riportato dal suo gruppo, l'ecocardiografia trans-esofagea sottostimava la reale misura dell'anulus di circa 1 mm – 3 mm

(Figura 5-27).

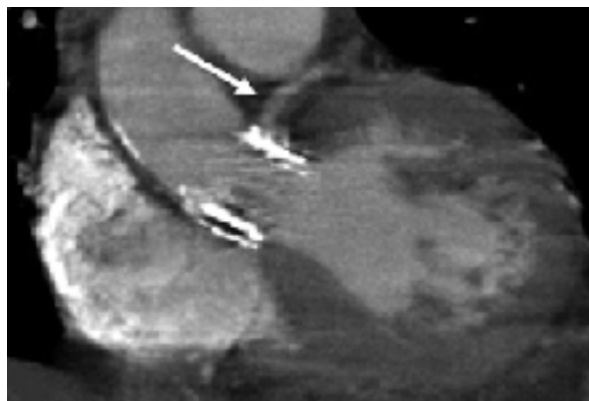


Figura 5-27. TC che mostra l'occlusione del tronco comune da parte di una protesi Edwards SAPIEN.

L'utilizzo di introduttori vascolari di diverso frenchaggio è necessariamente accompagnato da lesioni iatrogene ai vasi arteriosi, venosi, o alle strutture cardiache a seconda della tecnica utilizzata (retrograda o anterograda). Si sono verificati ematomi dall'aorta discendente e successiva rottura aortica o perforazione cardiaca da parte del catetere posizionato troppo in profondità rispetto all'anulus aortico, entrambe purtroppo fatali. Le procedure trans-apicali inoltre possono portare a complicanze correlate con la puntura del ventricolo sinistro, che sono ben conosciute fin da quando si utilizzava il *venting* ventricolare sinistro durante la chirurgia cardiaca.³⁹² Possono verificarsi aneurismi o pseudo-aneurismi del ventricolo sinistro, o addirittura la rottura di cuore durante l'inserimento o la rimozione del catetere da 26 Fr. *Rodés-Cabau* e coll.¹⁰³ consigliano l'esecuzione di stimolazione ventricolare rapida durante la rimozione dell'introduttore ventricolare, per evitare di legare le "borse di tabacco" sotto la tensione ventricolare e conseguentemente minimizzare il rischio per la fissurazione e "*tearing*" ventricolare.

La lesione vascolare periferica nell'impianto trans-catetere retrogrado di valvola aortica è un'evenienza possibile e frequente soprattutto nelle prime procedure, dove erano utilizzati dei *devices* piuttosto "ingombranti" (**Figura 5-28**). Il *SOURCE Registry* riporta il 7,4% di complicanze vascolari con protesi *Edwards SAPIEN*, mentre l'incidenza con il sistema *CoreValve* è intorno all'1,9%. Nella valutazione del paziente è molto importante l'indagine e lo studio della vascolarizzazione periferica sia con angiografia che con angio-TC per prevenire lesioni vascolari periferiche, ma anche ai vasi iliaci e all'aorta dovuti al passaggio dei *devices* di rilascio, ed eventualmente scegliere il giusto approccio alternativo (percutaneo, femorale/iliaco chirurgico, iliaco attraverso interposizione di un *graft*, trans-apicale, retrogrado tramite l'aorta in sternotomia parziale superiore). In uno studio di *Kurra* si valuta tramite angio-TC la prevalenza di patologia vascolare periferica su 100 pazienti proposti per impianto percutaneo di protesi aortica. Il 35% di questi pazienti risultava avere almeno una caratteristica che li esponeva ad un rischio elevato di danno vascolare durante la procedura. La maggior parte di questi pazienti erano caratterizzati da un diametro del lume arterioso femorale, iliaco esterno o iliaco interno minore di 8 mm (valore limite per il passaggio del catetere 22 Fr della valvola *Edwards SAPIEN*). Il 34% dei pazienti aveva invece delle calcificazioni di biforcazione iliaca superiori al 60% della circonferenza, e l'11% aveva un angolo tra arteria iliaca comune e iliaca esterna inferiore ai 90°. Il 15% di questi pazienti aveva inoltre una patologia aneurismatica, ulcerativa dell'aorta addominale o una sua estrema tortuosità. Il fatto che un terzo della popolazione

candidata ad impianto trans-catetere di valvola aortica abbia delle caratteristiche anatomiche o una patologia vascolare che controindica la procedura non deve stupirci. Il sovrapporsi di fattori di rischio ed eziopatogenetici tra la patologia vascolare e la stenosi aortica è un dato di fatto: la popolazione candidabile a procedura trans-catetere è anziana, frequentemente ipertesa e spesso diabetica e con storia di tabagismo alle spalle.

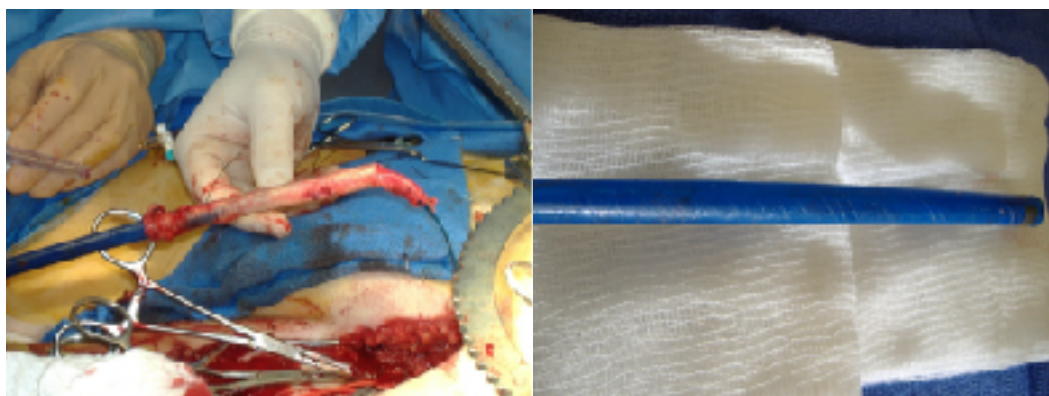


Figura 5-28. *Disastrosa avulsione dell'arteria iliaca e tracce di "raschiamento" causate dall'arteria calcifica sul catetere.*

L'angiografia è importante nella valutazione del circolo vascolare periferico in vista di un accesso percutaneo, tuttavia l'angio-TC permette una visione tridimensionale del decorso delle arterie e una precisa localizzazione della calcificazioni. Non bisogna però dimenticare che per entrambe queste procedure si rende necessario l'utilizzo del mezzo di contrasto e che la popolazione da esaminare è una popolazione anziana che nell'11% dei casi è risultata affetta da patologia renale cronica. Il futuro ci riserva dei *devices* sempre più piccoli e la possibilità di una diagnostica per immagini sempre più accurata, ma anche la possibilità di differenti approcci in pazienti in cui l'accesso percutaneo femorale periferico non è attuabile.

Lo stroke è una complicanza ben conosciuta nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca e di conseguenza in quelli sottoposti a sostituzione valvolare aortica che in studi su pazienti ad alto rischio è risultato essere tra l'1,88% e il 3%. Nelle procedure trans-catetere esso è dovuto prevalentemente a materiale valvolare distaccatosi al momento della valvuloplastica o dell'espansione della valvola, oppure a materiale ateromatoso distaccatosi dall'aorta con il passaggio dei cateteri e dei vari *devices* (**Figura 5-29**), o ancora alla liberazione intra-arteriosa di aria con i cateteri e i palloncini. Come vedremo in

seguito l'incidenza di *stroke* varia dal 1,9% (*Piazza*) al 4% (*Webb*) e al 10% (*Grube*) nelle diverse casistiche. Per quanto riguarda le procedure trans-apicali l'incidenza di *stroke* peri-operatorio è risultata di molto inferiore rispetto alle procedure percutanee (0% - 3% per le procedure trans-apicali contro il 4% - 10% delle procedure percutanee); ciò è spiegabile considerando che nella tecnica trans-apicale non c'è passaggio di cateteri ed introduttori in aorta ascendente e arco, e che la valvola è attraversata molto più facilmente in senso anterogrado e non dal lato aortico dei lembi valvolari, contro il flusso sanguigno, dove la superficie è solitamente più degenerata e calcifica.

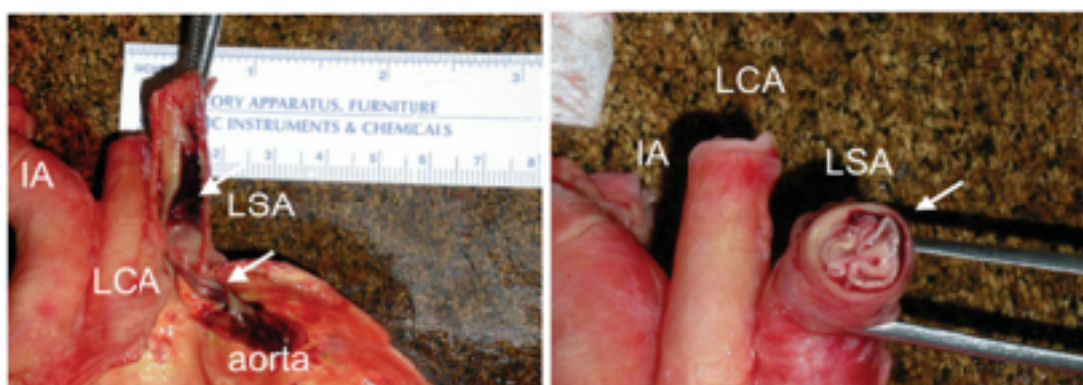


Figura 5-29. Arteria succlavia sinistra completamente occlusa da materiale intimale ateromasico iliaco distaccatosi durante il passaggio dei cateteri nel sistema arterioso e trasportato in arco dai devices.

L'impianto di valvola aortica trans-catetere è spesso associato a instabilità emodinamica; l'ipotensione dovuta agli anestetici, al *rapid ventricular pacing* (che può anche innescare aritmie ventricolari), al gonfiaggio del pallone, all'ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro può facilmente condurre questi pazienti spesso già emodinamicamente compromessi ad una ischemia miocardica e conseguente *shock* cardiogeno durante la procedura, che può essere esacerbato dalla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e dalla eventuale presenza di coronaropatia. Tipicamente, i pazienti che avevano un'emodinamica pre-operatoria stabile e rispondevano bene a basse dosi di Noradrenalina aumentando la pressione arteriosa sistolica, hanno tollerato la stimolazione ventricolare rapida senza le difficoltà. *Zierer* e coll. riportano la loro esperienza utilizzando Noradrenalina a basse dosi prima dell'esecuzione di *rapid ventricular pacing*. Eseguendo questo "*priming*" emodinamico dei pazienti, si osserva l'aumento della pressione arteriosa sistemica, con il loro obiettivo ideale di 120-140 mmHg.¹⁰⁴

Per quanto concerne il deterioramento strutturale della protesi, test *in vitro* hanno dimostrato l'affidabilità delle valvole attualmente in uso per più di 400 milioni di cicli cardiaci ovvero circa 10,4 anni, ma i *follow-up* sui pazienti sono ancora troppo brevi: la valvola *Cribier-Edwards* ha una documentata longevità *in vivo* a 4 anni senza deterioramento strutturale, mentre la *CoreValve* di soli due anni. Non è chiaro tuttavia se a lungo termine i complessi movimenti del *root* aortico e dell'anulus valvolare possano portare a deterioramento strutturale; sono state riportate delle fratture dello *stent* di protesi posizionate in posizione polmonare. Non si conoscono neanche gli effetti che lo *stent* può produrre sui lembi con il continuo sfregamento sisto-diastolico.

Il blocco atrio-ventricolare post-operatorio è una complicanza frequente dopo impianto di valvola aortica trans-catetere. In alcune casistiche si arriva sino al 19,7% di impianto di *pace-maker* post-procedurale. Spesso ciò è dovuto all'*oversizing* della valvola aortica che da un lato abbassa il rischio di *leak* para-valvolare ma dall'altro incrementa la probabilità di blocco atrio-ventricolare. La stenosi valvolare aortica stessa è associata ad anomalie della conduzione, così come l'intervento di sostituzione valvolare aortica è associato ad un 3%-8% di incidenza di impianto di *pace-maker* post-operatorio. Nell'anziano sottoposto a sostituzione valvolare aortica, l'impianto di *pace-maker* permanente è stato riportato con una incidenza del 6%-6,5%. Fattori di rischio per la necessità di *pace-maker* post-operatorio sono, infatti, l'età avanzata, storia d'infarto miocardico, calcificazioni mitraliche, chirurgia valvolare multipla. La frequenza di difetti della conduzione non può meravigliarci visto la vicinanza anatomica del sistema di conduzione con la valvola aortica e considerando il trauma chirurgico e l'ischemia miocardica a cui il sistema di conduzione è sottoposto durante l'intervento. *Webb* riporta un'incidenza di impianto di *pace-maker* post-procedurale con valvola *Edwards SAPIEN* pari all'1,9%. *Sinhal* riporta il 6,6% di blocco atrio-ventricolare completo, con una percentuale del 5,7% di impianti di *pace-maker* dopo il rilascio trans-catetere *Edwards SAPIEN*. Uno studio di *Piazza* riporta una incidenza di blocco di branca sinistro dopo procedura di impianto di *CoreValve* pari al 40% con una incidenza di impianto di *pace-maker* temporaneo pari al 20%, e definitivo pari al 18% dei pazienti. L'incidenza di difetti della conduzione aumenta più la valvola è posizionata in basso nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro (maggiore distanza dal punto più basso della cuspidè non coronarica); ciò può essere dovuto alla posizione anatomica della branca sinistra del tessuto di conduzione posta 2 o 3 mm al di sotto del triangolo *inter-leaflet* tra cuspidè destra e cuspidè non coronarica, per cui la porzione inferiore della valvola può andare a danneggiare questa zona provocando una elevata incidenza di

blocco di branca sinistra. *Koplan* riporta come il blocco di branca destro sia un forte fattore predittivo per impianto di *pace-maker* dopo intervento di sostituzione valvolare aortica. Altre plausibili spiegazioni dei frequenti difetti della conduzione possono essere la calcificazione del sistema di conduzione, gli effetti meccanici della valvulotomia pre-procedurale, o addirittura il contatto con guide e cateteri durante l'impianto della protesi. Gran parte dei difetti di conduzione si risolvono a distanza di mesi, e ciò è stato attribuito alla risoluzione della infiammazione, edema e ischemia peri-procedurali.

Una complicanza riportata da *Nataf* dopo l'impianto trans-apicale di valvola aortica è stato uno pseudo-aneurisma dell'apice del ventricolo sinistro a livello del sito di inserimento dei *device* di rilascio della protesi, che comunicava con una "tasca" a livello della parete toracica sinistra (***Figura 5-30***).



Figura 5-30. Pseudo-aneurisma dell'apice del ventricolo sinistro comunicante con una tasca a livello della parete toracica sinistra.

2. Risultati

PARTNER Trial (NCT00530894)

Il trial “Placement of AoRTic TraNscathetER Valve” (PARTNER) con al protesi Edwards SAPIEN è uno studio prospettico randomizzato che ha diviso i pazienti in 2 coorti: Partner A e B. La coorte del PARTNER A confrontava TAVR versus SAVR in pazienti ad alto rischio chirurgico, definito come il rischio predetto di morte operatoria $\geq 15\%$. Il PARTNER B ha incluso pazienti che non sono stati considerati candidati idonei per la chirurgia a causa del rischio combinato di morte o di comorbidità irreversibile di oltre il 50%, come concordato da 2 cardiocirurghi.

Il PARTNER A comprendeva 351 pazienti sottoposti a SAVR e 348 in fase di TAVR. Il tasso di mortalità a 30-giorni per TAVR è stata del 3,4% e per SAVR era del 6,5%. Il tasso di mortalità ad 1 anno è stata del 24,2% e del 26,8% per TAVR e SAVR, rispettivamente ($p = 0,001$ per non inferiorità).

Sono stati riportati anche i risultati a 5 anni che erano pure comparabili, con tassi di mortalità segnalati al 67,8% nel gruppo TAVR contro il 62,4% nel gruppo SAVR ($p = 0,76$).¹⁰⁷

Il processo PARTNER B confrontava TAVR contro la terapia medica, con i risultati che favoriscono in modo significativo il gruppo TAVR. Il tasso di mortalità ad 1 anno per TAVR era 30,7%, contro il 50,7% per la terapia medica convenzionale ($P < 0.001$). I vantaggi di TAVR sono stati sostenuti a 5 anni con un tasso di mortalità significativamente inferiore ai trattamenti medici (71,8% vs 93,6%; $p < 0,0001$).¹⁰⁸

CoreValve US Pivotal Trial (NCT01240902)

Il “CoreValve US Pivotal Trial” è uno studio multicentrico di non inferiorità eseguito in 45 siti clinici negli Stati Uniti, che confronta SAVR con TAVR utilizzando CoreValve in pazienti che avevano grave Stenosi Aortica (AS) e aumento del rischio di morte per chirurgia.¹⁰⁹ I criteri di inclusione erano

classe funzionale New York Heart Association (NYHA) II o superiore, grave AS con area della valvola aortica ≤ 0.8 cm² o indice sezione della valvola aortica ≤ 0.5 cm² / m² e un gradiente medio > 40 mmHg o un picco di velocità > 4 m / s sia a riposo o durante test eco alla dobutamina e ad aumentato rischio chirurgico. L'endpoint primario era la morte per tutte le cause ad un anno, e 795 pazienti sono stati sottoposti randomizzazione

negli Stati Uniti. La mortalità per tutte le cause a un anno nel gruppo TAVR è stato del 14,2% contro il 19,1% nel gruppo SAVR ($p < 0.001$ per inferiorità e $P = 0,04$ per la superiorità). I risultati di mortalità a 2 anni sono stati congruenti con i risultati a 1 anno: un tasso di mortalità per tutte le cause a 22,2% nel gruppo TAVR e del 28,6% nel gruppo SAVR. La performance emodinamica è stata superiore nel gruppo TAVR in ogni momento.

Ci sono stati risultati promettenti dallo studio CoreValve Australia-Nuova Zelanda, il Registro italiano CoreValve ed il UK TAVI Registry.

I risultati del registro italiano hanno dimostrato dei buoni dati durabilità di CoreValve a 5 anni di follow-up, con solo 5 pazienti (1,4%) che presentavano failure della protesi. L'esperienza spagnola ha prodotto un tasso di mortalità a 30 giorni del 7,4% in 108 pazienti che sono stati sottoposti TAVI.^{110,111}

CoreValve contro Edwards Sapien

Il Confronto randomizzato di Valvole cardiaca transcateretere in pazienti ad alto rischio con grave stenosi aortica: Medtronic CoreValve Versus Edwards Sapien XT (CHOICE) Trial (NCT01645202) è stato il primo confronto testa a testa di una valvola TAVR *balloon expandable* contro una protesi autoespandibile.¹¹²

A 30 giorni, si è verificato successo di impianto del dispositivo in 116 su 121 pazienti (95,9%) nel gruppo *balloon expandable* ed in 93 di 120 pazienti (77,5%) nel gruppo auto-espandibile ($p < 0.001$). Ciò è stato attribuito ad una frequenza significativamente inferiore di rigurgito aortico e la rara necessità di impiantare più di una valvola nel gruppo *balloon expandable*. Nonostante il maggiore successo procedurale nel gruppo *balloon expandable*, i tassi di mortalità in questi gruppi erano comparabili sia a 30-giorni che a 1-anno di follow-up. Una recente metanalisi di questi 2 gruppi ha mostrato un rischio simile di morte e ictus a entrambi i livelli. Tuttavia, l'incidenza di nuovo impianto di pacemaker, insufficienza aortica, embolizzazione della valvola, e la necessità di più di una valvola erano risultati superiori con l'impianto della valvola autoespandibile che con impianto della valvola *balloon expandable*.

Quattro registri -registro UK TAVI, la Pooled- Rotterdam-Milano-Tolosa In Collaboration (PRAGMATIC Plus Initiative), il Registro Nazionale spagnolo TAVI, ed il Registro TAVI belga- segnalano risultati comparabili per Edwards Sapien e la CoreValve.

5.7. Re-interventi, procedure associate e *Valve-in-Valve* procedure (“*Russian Doll Concept*”)

Un'importante applicazione delle procedure trans-catetere e' senz'altro l'impianto di valvola aortica in pazienti anziani, ad alto rischio chirurgico che hanno già subito un intervento cardiocirurgico. *Walther* riporta 25 casi di impianto trans-apicale di valvola aortica su pazienti anziani sottoposti a pregressa rivascolarizzazione miocardica, chirurgia valvolare mitralica o aortica. La mortalità a 30 giorni fu del 12% con una sopravvivenza ad un anno del 72%. In considerazione dell'anzianità dei pazienti e dell'alto rischio chirurgico calcolato all'*EuroSCORE* e allo *STS score*, i risultati sono stati molto incoraggianti. In due pazienti la lisi delle aderenze pericardiche formatesi dalla pregressa sternotomia non è stata possibile, per cui le procedure sono state eseguite attraverso il pericardio adesso all'epicardio, con l'unico inconveniente di non poter visualizzare la coronaria sinistra. Nel caso di pazienti con pregressa rivascolarizzazione miocardica e *graft* perfusi, si è evitato l'elevato rischio chirurgico associato alla lesione dei *graft* e alla difficoltà nell'ottenere una buona protezione miocardica. Inoltre l'occlusione degli osti coronarici in pazienti con pregresso *by-pass* aorto-coronarico è sicuramente un evento meno “catastrofico” rispetto a pazienti non rivascolarizzati.

L'aumentare del numero di pazienti affetti da stenosi valvolare aortica e l'aumentare dell'età di questi pazienti, assieme all'incremento della durata nel tempo delle protesi biologiche e all'aumento vertiginoso del loro impiego negli ultimi 10 anni, porterà al cospetto del cardiocirurgo dei pazienti anziani con associate comorbidità e alto rischio chirurgico che necessitano di re-intervento di sostituzione di protesi valvolare aortica biologica precedentemente impiantata, che è andata incontro a deterioramento nel corso degli anni. Quando il re-intervento chirurgico ha un rischio troppo elevato, o addirittura le comorbidità e lo stato clinico del paziente non consigliano il trattamento chirurgico, l'impianto trans-catetere di valvola aortica potrebbe rivelarsi risolutivo. L'idea di poter intervenire con procedure percutanee in pazienti non sottoponibili a chirurgia tradizionale per l'elevato rischio chirurgico non è nuova: molti cardiologi interventisti hanno tentato di dilatare protesi stenotiche degenerate con risultati mediocri.

Wenaweser e *Grube* hanno riportato nel 2007 il primo impianto retrogrado di valvola *CoreValve* in una donna di 80 anni con numerose comorbidità portatrice di protesi valvolare aortica biologica (*Mitroflow* 23 mm), impiantata 7 anni prima, e che aveva già subito anche un intervento di rivascolarizzazione miocardica. La procedura d'impianto di

una valvola nell'altra (*Valve-in-Valve* procedure) è stata eseguita con l'ausilio della circolazione extracorporea e a un anno dalla procedura la paziente è in classe NYHA I con un gradiente trans-valvolare di 12 mmHg (**Figura 5-31**).

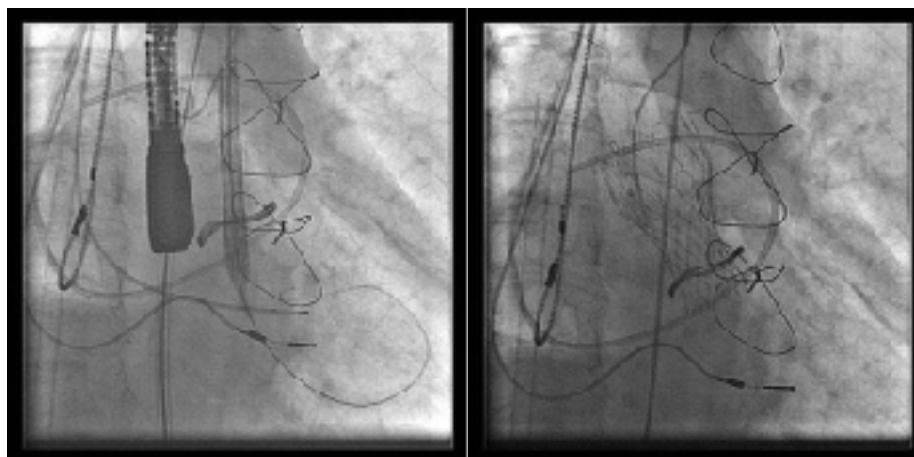


Figura 5-31. Rilascio della protesi CoreValve nella protesi Mitroflow.

Sono evidenti i vantaggi che si hanno da questa procedura in un paziente ad alto rischio chirurgico in quanto non vi è necessità di cardioplegia e circolazione extracorporea, né di lunghe e rischiose lisi delle aderenze che i re-interventi richiedono.

Nel caso riportato da *Grube*, la paziente era affetta da un'insufficienza per degenerazione protesica; ciò apre le porte ad un nuovo promettente utilizzo dell'impianto di valvole trans-catetere. Infatti, a dispetto di quanto ci si possa aspettare, *Grube* riporta che la procedura è stata estremamente semplice e fluida, in quanto la valvola non era né calcifica né stenotica per cui non c'è stata necessità di utilizzare la predilatazione con valvuloplastica, il sito di rilascio era chiaramente localizzabile dallo *stent* valvolare della protesi impiantata; non c'era rischio di embolizzazione del calcio nel sistema arterioso, l'anello era simmetrico senza calcificazioni localizzate, e i lembi non creavano problemi di occlusione degli osti coronarici.

Sempre nel 2007 il gruppo di Lipsia (*Walther*) aveva eseguito uno studio di fattibilità su maiale 7 procedure *Valve-in-Valve* con impianto di protesi trans-apicale *Edwards SAPIEN* all'interno di protesi biologiche *Perimount*. I risultati furono ottimi: non vi furono casi di *para-valvular leak* né di ostruzione di arterie coronariche. Ciò perché all'interno di una protesi biologica, lo *stent* della *Edwards SAPIEN* si allineava facilmente e si fissava solidamente. Inoltre la nuova protesi rimaneva completamente all'interno dello *stent* della *Perimount* con una scarsa probabilità di ostruzione coronarica (**Figura 5-32**). *Walther* raccomandava inoltre che nel futuro, come nel caso *Perimount*, saranno prodotti tutti i

xenograft con una linea radioopaca sull'anello, per facilitare in questo modo l'eventuale impianto della seconda protesi se quella prima fallisce.

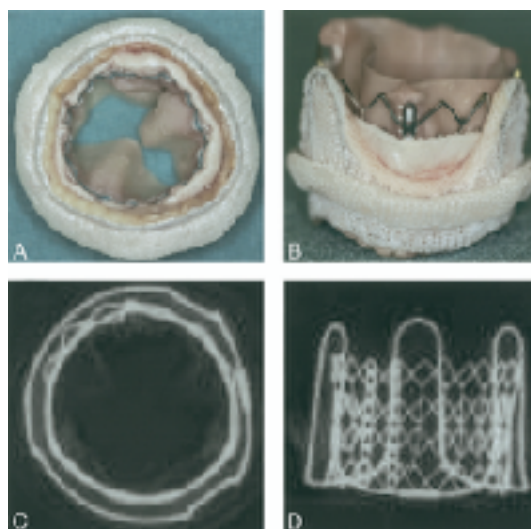


Figura 5-32. Valve-in-Valve procedura eseguita con tecnica percutanea con valvola Edwards SAPIEN impiantata su valvola biologica Perimount in maiali da esperimento con tecnica percutanea; aspetto macroscopico e radiologico di una valvola percutanea Edwards SAPIEN 23 mm all'interno di una Perimount 23 mm.

Il gruppo di Lipsia (Walther) nel 2008 ha riportato una Valve-in-Valve procedura con impianto di una protesi Edwards SAPIEN 23 mm in una paziente portatrice di una protesi Perimount (21 mm) degenerata a 9 anni dall'impianto, con stenosi sintomatica severa. L'impianto trans-apicale è avvenuto posizionando la porzione inferiore della protesi Edwards SAPIEN circa 2 mm al di sotto dello stent della Perimount.³⁶⁵ Il follow-up di questa paziente a 16 mesi di distanza conferma il buon risultato della procedura come funzionalità valvolare e stabilità. L'impianto della valvola però avveniva su protesi pericardica degenerata che aveva meno calcificazioni di una valvola nativa con stenosi degenerativa; l'“atterraggio” della protesi trans-catetere inoltre doveva essere molto preciso dato che il rilascio prevedeva che la porzione ventricolare dell'Edwards SAPIEN venisse posizionata appena al di sotto dello stent della Perimount, che è più sottile rispetto alla “landing zone” di un anello valvolare calcifico nativo.

Klaaborg riportava in Danimarca un altro caso di procedura Valve-in-Valve con protesi Edwards SAPIEN in un paziente con degenerazione di una protesi aortica Mitroflow (21 mm) impiantata 5 anni prima, con degenerazione protesica stenotizzante. Dopo valvuloplastica della protesi Mitroflow, l'impianto della protesi Edwards SAPIEN è avvenuto posizionando la porzione inferiore della protesi Edwards SAPIEN

immediatamente sotto l'anello radioopaco della *Mitroflow*. Immediatamente dopo l'impianto si è rilevato un restringimento della protesi *Edwards SAPIEN* a livello dello *stent* della *Mitroflow*. Nel post-operatorio gli autori hanno rilevato un gradiente di 40 mmHg e un'area valvolare di 1 cm². Probabilmente in caso di *Valve-in-Valve* procedure, l'*oversizing* di 2 o 3 mm che solitamente si applica alla protesi da impiantare rispetto all'anulus misurato, non è necessario.

Attualmente i *follow-up* sono troppo brevi per trarre delle conclusioni, ma i risultati a breve termine sono soddisfacenti, ed è allettante poter fornire un'opzione terapeutica percutanea o trans-apicale a pazienti portatori di protesi biologica, anziani e con comorbidità che per l'elevato rischio chirurgico non potrebbero essere sottoposti ad intervento tradizionale. In questo caso le procedure trans-catetere permettono di evitare le difficoltà tecniche dei re-interventi, i lunghi tempi operatori, la circolazione extracorporea e la cardioplegia a pazienti che difficilmente per età e comorbidità sopporterebbero un re-intervento di sostituzione valvolare aortica.

Se questo tipo di procedura si rivelerà efficace anche a lungo termine si potrà pensare di incrementare l'utilizzo delle protesi biologiche ed estenderne l'impianto anche a pazienti più giovani che successivamente potranno beneficiare di un impianto *Valve-in-Valve* trans-apicale.

In futuro si dovrà chiarire se tenere in considerazione le diverse modalità di degenerazione delle valvole biologiche: i lembi di pericardio bovino tendono ad irrigidirsi e stenotizzare la valvola, mentre le cuspidi porcine tendono a sviluppare calcificazioni severe che con l'impianto trans-catetere potrebbero essere un potenziale rischio di embolizzazione.

Alla popolazione di pazienti con degenerazione della protesi biologica impiantata chirurgicamente, si potrebbero aggiungere quelli già sottoposti a sostituzione trans-catetere di valvola aortica dei quali non si conoscono ancora i risultati a lungo termine, e che potrebbero necessitare precocemente di re-impianto di valvola aortica trans-catetere.

Per quanto riguarda il trattamento della stenosi valvolare aortica nell'anziano associata ad altre patologie cardiache come la valvulopatia mitralica o più frequentemente la coronaropatia, l'utilizzo di procedure percutanee associate o di procedure ibride percutanee e chirurgiche non è stato ancora approfondito. Non ci sono ancora studi sufficienti per valutare l'impatto di una coronaropatia su pazienti da sottoporre a sostituzione valvolare aortica trans-catetere; tuttavia *Zajaras* riporta il successo di una

procedura di rivascularizzazione percutanea alcuni mesi dopo l'impianto di valvola aortica *Edwards SAPIEN*; *Geist* riporta l'impianto di uno *stent* coronarico dopo impianto di una *CoreValve*³⁴⁷, e *Piazza* riporta 3 casi di impianto percutaneo di valvola aortica e di *stent* coronarico nella stessa seduta, con assistenza ventricolare sinistra *Tandem Heart*.

5.8. Nuove frontiere – protesi e *devices* proposti, sperimentati o tuttora in sperimentazione

Oltre alle limitazioni legate alle dimensioni dei cateteri necessari per posizionare la valvola, un importante potenziale problema presente nelle due valvole sopradescritte è che per nessuna di esse esiste la possibilità di riposizionarle o rimuoverle una volta che sono state rilasciate. Inoltre l'occasionale presenza di insufficienza aortica residua costituisce una potenziale limitazione. Quest'ultima problematica tende comunque a ridursi nel tempo dopo l'impianto e complessivamente appare meno frequente dopo l'introduzione di valvole di dimensioni maggiori che si adattano meglio ad anulus che in passato erano probabilmente di dimensioni eccessive per le valvole a quell'epoca disponibili. La necessità di poter disporre di *devices* riposizionabili/rimuovibili e capaci di garantire una migliore "adesione" all'anulus aortico, riducendo l'incidenza di *leak* peri-valvolari, ha motivato la ricerca verso nuovi *devices*.

Accesso vascolare

La prima sfida riguarda la procedura di accesso vascolare. Gli *stent* valvolati sono, per necessità, significativamente più grandi rispetto alla maggior parte degli esistenti cateteri e dispositivi cardiaci percutanei. La prima generazione dei sistemi di rilascio erano di diametro da 22 Fr a 24 Fr, che richiedono l'accesso arterioso femorale o iliaco attraverso l'esposizione chirurgica se parliamo dell'approccio retrogrado. Mentre un approccio anterogrado trans-settale può consentire un accesso venoso femorale percutaneo con alcuni dispositivi di grande calibro, questi possono ancora predisporre a lesione vascolare. Mentre i dispositivi della seconda generazione sono di dimensioni ridotte fino a 14 Fr (utilizzando i modelli a basso profilo ad auto-espansione e modificando i lembi valvolari), i problemi riguardo all'anatomia aortica, delle arterie iliache e femorali possono ancora

limitare l'introduzione retrograda anche di questi dispositivi più piccoli. Le altre opzioni includono l'impianto retrogrado attraverso l'arteria ascellare o l'aorta toracica discendente o anterogrado mini-invasivo o toracoscopico per via trans-apicale ventricolare sinistra. Superare i problemi di accesso vascolare è sicuramente una preoccupazione centrale per lo sviluppo futuro dei dispositivi.

Interferenze con le altre strutture cardiache

Una seconda sfida nella progettazione di questi dispositivi sono le potenziali interferenze con le altre strutture cardiache. La combinazione di ecocardiografia trans-esofagea e fluoroscopia fornisce le informazioni limitanti per il controllo completo del sistema di rilascio e rende il posizionamento preciso tridimensionale (3-D) difficile. Può essere regolata soltanto la posizione sopra-anulare della protesi senza il controllo dell'orientamento cuspidale rispetto alle commessure della valvola nativa. A differenza della valvola polmonare una protesi aortica all'interno dell'anello ha le complicanze potenziali come: impedimento del flusso coronarico, interferenza sulla mobilità del lembo anteriore della valvola mitrale e compromissione del sistema di conduzione atrio-ventricolare nella parte superiore del setto ventricolare. Al momento il concetto per evitare le interferenze con gli osti coronarici si basa sulle calcificazioni dei lembi valvolari aortici nativi che fungono da "*stand-off*" dall'ostio coronarico, vale a dire conservano lo spazio tra la parete dello *stent* e dei seni di Valsalva, in cui il sangue può scorrere dall'aorta ascendente fino all'ostia coronarica. Sono pochi i casi descritti, tuttavia, dove un grande nodulo di calcio blocca un ostio coronarico o chiude l'arteria coronarica con i frammenti di calcio (embolo). Ci sono gli *stent* con l'architettura tale da estendersi sopra i seni aortici cioè nell'aorta ascendente e a questo punto potenzialmente interferiscono col futuro accesso tramite catetere per eseguire una semplice coronarografia o posizionare lo *stent* nelle arterie coronarie. D'altro lato il posizionamento della protesi valvolare troppo basso nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT) può impedire la mobilità del lembo anteriore della mitrale o causare un blocco cardiaco perché preme il sistema di conduzione. Inoltre, i dispositivi della prima generazione sono le protesi *single-shot*, cioè senza alcuna possibilità di riprenderla e riposizionarla, se necessario. Nella seconda

generazione, invece, si sottolinea la capacità di recuperare e riposizionare il dispositivo durante il rilascio, se necessario. In aggiunta, le modalità di *imaging* più recenti, compresa la tomografia computerizzata *real-time* (TC) e la risonanza magnetica (MRI) e la ecocardiografia 3-D possono essere d'aiuto nello posizionamento più preciso dei dispositivi.

Posizionamento

La terza sfida che si affronta per questi dispositivi è quella del posizionamento sicuro all'interno della anulus aortico. In primo luogo, la valvola deve essere collocata a cuore battente. L'approccio prevede la stimolazione ventricolare rapida (fino a 220 battiti al minuto). Tutte queste manovre possono portare a instabilità emodinamica, ma i dispositivi di nuova generazione consentono il posizionamento stabile senza la diminuzione della gittata cardiaca. Una volta che la valvola è posizionata deve rimanere all'interno della anulus senza il rischio di embolizzazione. A questo punto, la valvola non è più recuperabile e se necessario bisogna posizionare un'altra nella sede non anatomica (per es., nell'aorta discendente) come una manovra di salvataggio. Inoltre, la superficie irregolare calcificata dei lembi aortici nativi può prevedere un vantaggio nel servire come "distanziatore" dalle ostia coronarica, ma anche predisporre al *leak* para-valvolare (**Figura 5-33**). In questo senso, AVR percutanea differisce dalla sostituzione "a cielo aperto" dove si esegue la decalcificazione completa prima di impiantare la protesi al fine di garantire il posizionamento *in situ* preciso. Le opzioni per migliorare la tenuta comprende l'uso di dispositivi più grandi di diametro (ossia, 26 mm piuttosto che 23 mm) a sopravanzare la radice aortica in una configurazione tonda o l'uso di sigilli statici o dinamici sulla parte esterna del supporto *stent* per bloccare la potenziale perdita para-valvolare.



Figura 5-33. Il modello post mortem a seguito d'impianto della valvola Cribier-Edwards. Questo paziente aveva una grave perdita para-valvolare e l'insufficienza aortica conseguente. La valvola è posizionata correttamente, ma si vede lo spazio presente tra lo stent e i lembi della valvola nativa.

Durata

Infine, la durata di questi dispositivi deve essere indagata accuratamente prima della loro diffusione. Mentre l'iniziale applicazione era solo per i candidati non-chirurgici con una limitata aspettativa di vita, queste valvole possono trovare impiego in una popolazione più ampia. I biomateriali utilizzati per la costruzione dei lembi limitano spesso l'applicazione clinica; questi materiali includono il pericardio equino e suino, la vena giugulare bovina e i tessuti artificiali. Inoltre, gli effetti a lungo termine dei lembi attaccati al metallo rigido della protesi non sono stati stabiliti. L'esperienza con la sostituzione della radice aortica suggerisce che si verifica un'accelerata degradazione dei lembi quando questi sono al contatto ripetuto con una superficie estranea. Inoltre, se questi nuovi dispositivi tendono ad essere impiantati al di là dei candidati non-chirurgici, un inevitabile incorporamento dello *stent* nella parete aortica può precludere un intervento chirurgico semplice nel futuro e invece di sottoporre il paziente alla sostituzione della valvola sarà necessaria la sostituzione della radice completa.

I successi clinici iniziali di tali dispositivi, per quanto limitati, hanno dimostrato che l'AVR percutanea è possibile e quindi hanno generato un impulso professionale e commerciale enorme per superare le sfide appena descritte. La seconda e la terza generazione dei dispositivi attualmente a disposizione tendono ad affrontare i molti dei problemi incontrati dai primi progetti, e il ritmo di innovazione in questo campo si sta accelerando.

Valvole espandibili con palloncino

Gli ulteriori dispositivi dotati di supporto espandibili con palloncino sono stati sviluppati, ma non sono ancora entrati nell'uso clinico.¹⁸ *Bonhoeffer* e colleghi – i primi da utilizzare *stent valvolato* con successo negli esseri umani – hanno modificato la valvola di vena giugulare bovina utilizzata nella posizione polmonare per l'uso aortico (**Figura 5-35. C**) e sono in fase di sperimentazione pre-clinica.¹¹ Gli altri *stent* valvolati *balloon*-espandibili probabilmente entreranno nella sperimentazione pre-clinica, ma l'accento di progettazione si è spostato verso il *design* dello *stent* ad auto-espansione a causa del potenziale profilo più basso.

Valvole auto-espandibili

Un certo numero di altri dispositivi che utilizzano il concetto ad auto-espansione sono in varie fasi di sviluppo e sperimentazione pre-clinica ma devono ancora essere impiantati in esseri umani (**Figura 5-35**). Questo nuovo *design* delle valvole cerca di superare alcune delle limitazioni che avevano le protesi della generazione precedente, tra cui l'embolizzazione, la perdita peri-valvolare, il posizionamento impreciso e la durata non dimostrata. Nella produzione della Sadra Lotus valvola (**Figura 5-35. A**) si utilizza una struttura in nitinolo di cui l'auto-espansione intrinseca può essere migliorata dalle forze attive riducendo la lunghezza assiale per generare una notevole forza radiale che aiuterà l'ancoraggio *in situ*. Ciò può essere sfruttato per l'eventuale recupero e riposizionamento durante il rilascio, e ancora la protesi include un sistema esterno dinamico di sigillatura che riduce le perdite para-valvolari. Il *design* AorTx (**Figura 5-35. B**) ha i lembi valvolari pericardici al interno di una struttura triangolare di nitinolo che funge da cornice che srotola in una forma cilindrica per l'ancoraggio nell'anello valvolare nativo. Questo *design* è anche riposizionabile e recuperabile e può conferire un vantaggio per la durabilità dei lembi poiché i lembi della valvola non sono in contatto con la struttura protesica durante l'apertura della valvola. Un altro *design* raggiunge anche questo obiettivo ma evita del tutto l'utilizzo della struttura metallica – il *Direct Flow Medical device* utilizza un supporto gonfiabile di forma cilindrica che ancora all'interno della valvola aortica nativa. Le ulteriori valvole ad auto-espansione destinate all'impianto in posizione aortica sono state sviluppate per l'approccio ventricolare diretto per via trans-apicale attraverso toracotomia sinistra o toracosopia.¹⁰ Queste valvole non sono attualmente adattate per l'impianto trans-catetere, ma è probabile che tutte le protesi *balloon*-espandibili saranno modificate per l'approccio percutaneo. Infine, mentre il concetto per l'AVR percutaneo sottintendeva fin'adesso l'uso delle protesi con i lembi biologici, ci sono i primi tentativi pre-clinici per impiantare una protesi meccanica per via percutanea.²⁶

“Lotus Valve”

La Lotus Valve (*Lotus Valve, Sadra Medical, Ca*) è un nuovo *device* che consente di valutare il funzionamento della valvola ed il successivo riposizionamento adeguato prima dell'impianto definitivo. La valvola presenta un complesso sistema di rilascio che consente

di valutare, in antepresa, il posizionamento della valvola ed il suo funzionamento; quindi, una volta stabilita la corretta posizione il *device*, già ancorato alla parete aortica, viene definitivamente rilasciato in sede. Inoltre, tale valvola è ricoperta esternamente da una membrana flessibile che consente di colmare la presenza di *leaks* peri-valvolari presenti in seguito al mal posizione del *device* contro la valvola nativa.

È di recente pubblicazione il primo impianto nell'uomo della *Lotus Valve* avvenuto con successo clinico e procedurale in un uomo di 93 anni, con significativa riduzione del gradiente valvolare medio da 32 mmHg a 9 mmHg ed incremento dell'area valvolare aortica da 0,6 cm² a 1,7 cm² al termine della procedura.^{2,19} L'ospedale di *Siegburg* (*Prof. Eberhard Grube*) rappresenta attualmente il centro pilota per la valutazione di questa valvola.

Valvola "Direct Flow"

La valvola *Direct Flow* (*Direct Flow Medical, Inc. Santa Rosa, CA, CA*)²⁰ costituisce una soluzione innovativa per l'impianto percutaneo di protesi valvolari. Tale valvola è costruita con 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 (***Figura 5-34.***) 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) ed immettere la soluzione polimerizzante permanente solo quando si è ottenuta la posizione ottimale. La presenza di due anelli sopra e sotto-valvolari dovrebbe ridurre il rischio di insufficienza peri-valvolare. Attualmente questa valvola è disponibile in Europa in 2 misure (23 e 25 mm) compatibili con un diametro del ring aortico di 27 e 29 mm, rispettivamente. Sono stati eseguiti 11 impianti in pazienti ad alto rischio (*Euroscore* Logistico superiore a 20) dal gruppo del *Prof. Joachin Schofer* ad Amburgo con i risultati ottimali. In un solo paziente è stata necessaria la conversione chirurgica ed in tutti i pazienti trattati il gradiente residuo è stato inferiore a 20 mmHg (comunicazione personale del *dr. Joachin Schofer* al *dr. Antonio Colombo*).

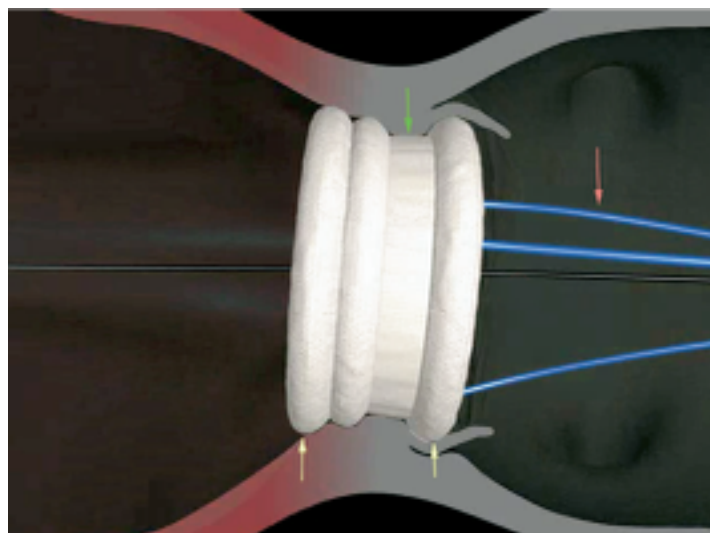


Figura 5-34. La valvola *Direct Flow*.

Altri concetti

Uno dei progetti più radicali è quello da *Palmaz* e *Bailey* che utilizza *nano-processing* per creare una valvola composta unicamente (compresi i lembi) in nitinolo (***Figura 5-35. D***). Ciò potrebbe consentire il rapido attecchimento dell'endotelio nativo e ha il vantaggio di rilascio attraverso uno *sheath* di 10Fr.

Il più recente intervento percutaneo è quello concepito a *Corazon*, che utilizza la demineralizzazione chimica dei lembi piuttosto che la sostituzione della valvola. Il concetto è di far "bagnare" la valvola aortica in acido cloridrico ad un pH pari a 1 per 30 minuti per consentire la decalcificazione dei lembi. Questo è stato testato in esseri umani durante la chirurgia cardiaca concomitante, e adesso è in fase di sviluppo l'applicazione percutanea.

Il posizionamento di protesi valvolari aortiche per via percutanea rappresenta uno dei più importanti traguardi che la cardiologia interventistica ha raggiunto dopo l'introduzione della angioplastica coronarica e dello *stent*. Se i risultati a lungo termine confermeranno la durabilità di tali impianti, vi sono valide ragioni per pensare che tale approccio potrà diventare la metodica della prima scelta anche per i pazienti considerati a basso rischio per la sostituzione valvolare chirurgica.

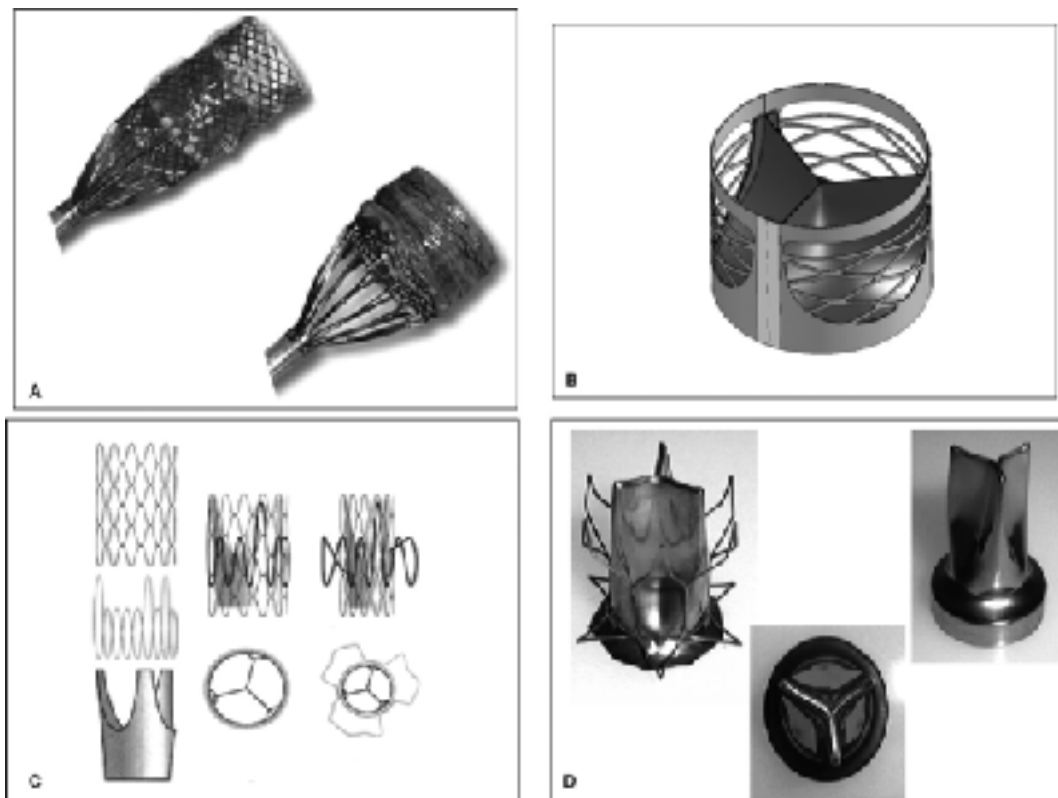


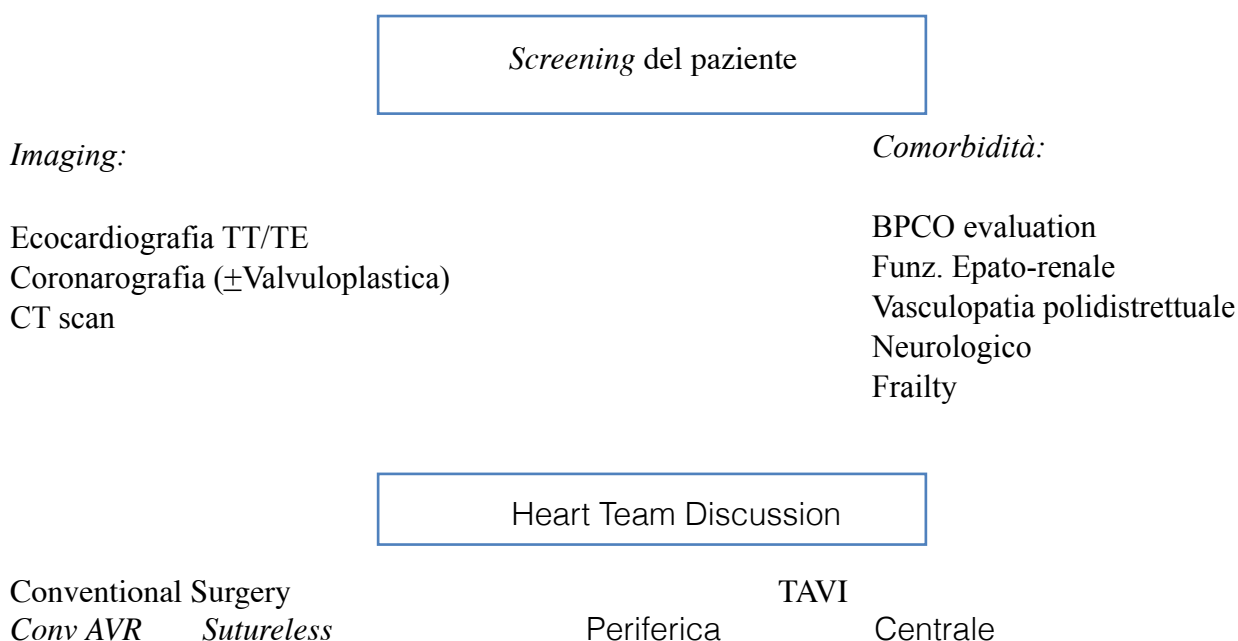
Figura 5-35. I dispositivi per la sostituzione percutanea della valvola aortica in fase di sperimentazione pre-clinica: A) The Sadra self-expanding Lotus valvola utilizza la struttura in nitinolo che si accorcia dopo il rilascio, generando una forza radiale per l'ancoraggio; B) La valvola AorTx utilizza una struttura solida piuttosto che l'architettura tradizionale dello stent per evitare i danni ai lembi biologici; C) La valvola di Bonhoeffer utilizza sia il nitinol ad auto-espansione sia le componenti in platino-iridio balloon-espandibili per realizzare l'ancoraggio nell'anello; D) La membrana sottile in nitinolo della PercValve la rende completamente meccanica siccome i lembi sono tutti in nitinolo che potrebbero essere coperti con l'endotelio nativo.

6. Nuove Tecnologie nel trattamento della Stenosi Aortica – L'esperienza del Dipartimento CardioToracoVascolare dell'Azienda Ospedaliera Sant'Orsola-Malpighi, Università di Bologna.

6.1. Casistica

Caratteristiche della popolazione e risultati essenziali

A partire dal 1 Gennaio 2014 fino al 31 Dicembre 2015 nel Dipartimento CardioToracoVascolare dell'Azienda Ospedaliera Sant'Orsola Malpighi, Università di Bologna, sono stati trattati i pazienti con Stenosi Aortica Severa nelle diverse modalita' a disposizione a seconda del rapporto rischio/beneficio ritenuto piu' idoneo dall'Heart Team locale secondo il seguente schema:



Nel periodo Gennaio 2014-Dicembre 2105 periodo sono stati trattati 511 pazienti consecutivi con Stenosi Aortica severa isolata.

I pazienti sono stati trattati con le seguenti modalita':

CHIRURGIA CONVENZIONALE			
TOT: 412 pts	Mecc-AVR	Stented-AVR	SU-AVR
STANDARD	67	302	3
MINIINVASIVA	2	21	17
	69	323	20

Mecc-AVR=Sostituzione valvolare aortica con protesi meccanica; Stented-AVR=Sostituzione valvolare aortica con protesi biologica stented; SU-AVR=Sostituzione valvolare aortica con protesi sutureless.

TRANS-CATETERE				
TOT: 99 pts	TF	TSuccl	TA	TAo
CoreValve	9	-	-	-
Sapien XT	10	2	-	-
Symetis	-	-	4	-
Portico	2	-	-	-
Sapien 3	43	-	6	7
CoreValve Evolut R	12	-	-	-
Jena Valve	-	-	4	-
	76	2	14	7

TF=TransFemorale; TSuccl=TransSucclavio; TA=TransApicale; TAo= TransAortico.

L'impianto di protesi *CoreValve* è stato effettuato in 21 pazienti sempre con accesso trans-femorale. Nello stesso periodo sono state impiantate 68 protesi valvolari aortiche *Edwards SAPIEN* di cui 12 XT e 56 Sapien 3 con le modalita' di accesso descritte sopra.

Le caratteristiche demografiche e risultati per mortalita' della popolazione TAVI sono riassunte in **Tabella 6-1.**

	Tot THV	TF - TAsc	TA-TAo
Pazienti (n°)	99	78 (76/2)	21 (14/7)
Pazienti (%)	100%	78,7%	21,2%
Età media	82,0 ± 7,7	82,2 ± 6,2	81,5 ± 4,8
Sesso maschile	49 (49,4%)	36 (36,3%)	13 (13,1%)
Mortalità 30 gg	3 (3.0%)	1/78 (1,2%)	2/21 (9.5%)
Mortalità 1 anno	5 (5,0%)	5/78 (6.4%)	0 (0%)

Tabella 6-1. Caratteristiche demografiche di 99 pazienti trattati con impianto trans-catetere di valvola aortica (THV = trans-catetere; TF = trans-femorale; TAsc = trans-ascellare; TA = trans-apicale; TAo = Trans-Aortico).

Le caratteristiche demografiche della popolazione Chirurgica Convenzionale e risultati per mortalità sono riassunte in **Tabella 6-2.**

	Tot SVAo	SVAo Mecc	SVAo Bio	SUAVR
Pazienti (n°)	412	69	323	20
Pazienti (%)	100%	16,7%	79,0%	4,2%
Mini	40/412 (9,7%)	2/69 (2,8%)	38/323 (11,7%)	17/20 (85%)
Età media	74,4 ± 12,3	58,3 ± 13,7	77,8 ± 8,7	80,8 ± 4,2
Sesso maschile	217 (52,6%)	-	-	-
Mortalità 30 gg	10 (2,4%)	0 (0%)	8/323(2,4%)	2/20 (10%)
Mortalità 1 anno	8 (1.9%)	0 (0%)	8/323(2,4%)	0 (0%)

Tabella 6-2. Caratteristiche demografiche di 412 pazienti trattati con impianto di protesi valvolare aortica per via chirurgica (SUAVR = protesi Stentless; Mecc = protesi meccanica; Bio = protesi biologica; Mini = Ministernotomia; SVAo = Sostituzione Valvolare Aortica).

La scelta iniziale dei pazienti da sottoporre a *screening* pre-procedurale per impianto trans-catetere di valvola aortica doveva rispettare i seguenti criteri:

1. stenosi valvolare aortica calcifica severa sintomatica (AVA < 0,8 cm²);
2. rifiuto dello specialista cardiocirurgo a sottoporre il paziente ad intervento di sostituzione valvolare aortica per via di comorbidità, instabilità emodinamica o comunque eccessivo rischio di mortalità operatoria calcolata con gli *scoring*

system attuali (*Logistic EuroSCORE* > 20%, STS score > 10%).

Venivano inoltre valutati dei criteri che non sono inclusi nella valutazione che si ottiene con gli *scoring system* attuali del rischio operatorio: capacità di mobilitazione del paziente, qualità di vita pre-operatoria, supporto socio-familiare, integrazione sociale, adeguata aspettativa di vita, “*eyeball test*” di un cardiocirurgo esperto.

I pazienti che afferivano per patologia valvolare aortica severa sintomatica, senza possibilità di un’opzione chirurgica di sostituzione valvolare aortica, sono stati sottoposti a *screening* tramite ecocardiogramma trans-toracico, coronarografia, angiografia e angio-TC per la valutazione dei criteri anatomici di eseguibilità della procedura, di patologie associate, di malattie coronariche, della qualità e quantità delle calcificazioni aortiche, delle dimensioni di *root* aortico e valvola aortica, della vascolarizzazione periferica, e per effettuare un’adeguata pianificazione dell’intervento (vedi **Capitolo 5**).

I pazienti una volta accettati per impianto trans-catetere venivano prima candidati ad impianto trans-femorale, e se le caratteristiche degli accessi periferici o dell’aorta non permettevano l’impianto retrogrado, allora venivano arruolati per impianto trans-apicale anterogrado o TransAortico retrogrado.

Se invece i pazienti venivano giudicati idonei per l’intervento chirurgico, veniva lasciato al chirurgo prima operatore la scelta dell’opzione chirurgica piu’ idonea: si evince facilmente gia’ dai dai semplici dati anagrafici che le protesi *sutureless* venivano piu’ spesso assegnate a pazienti piu’ anziani per la rapidita’ d’impianto e l’estensione delle calcificazioni.

L’approccio chirurgico miniinvasivo e’ gia’ stato descritto dettagliatamente nei capitoli precedenti: qui a seguire viene meglio descritto l’approccio transcatetere.

Tecnica d’impianto delle procedure Transcatetere

Approccio periferico

Le procedure trans-femorali e trans-ascellari sono state eseguite in laboratorio di emodinamica, inizialmente in anestesia generale con intubazione tracheale, e nei casi successivi con sedazione ed analgesia a meno di una procedura prevedibilmente complessa.

Pre-operatoriamente i pazienti sono stati premedicati con doppia antiaggregazione (Clopidogrel e Cardioaspirina) e viene fatta una profilassi antibiotica. Prima della procedura i pazienti sono stati monitorati con rilevazione cruenta della pressione arteriosa; sono state applicate le piastre del defibrillatore esterno, ed è stato posizionato un catetere venoso centrale. È stata somministrata Eparina per raggiungere un *activated clotting time* di almeno 200 s.

L'accesso trans-femorale è stato sempre percutaneo, con le protesi *CoreValve Revalving System*, *Edwards Sapien e Portico*, mentre l'accesso trans-ascellare è stato eseguito con isolamento chirurgico dell'arteria ascellare. La procedura è stata condotta con l'ausilio di ecocardiografia e fluoro-angiografia. Dopo l'iniziale angiografia di controllo, per confermare la misura della protesi da utilizzare e per verificare l'attuabilità della procedura pianificata, è stata preparata la protesi comprimendola (*crimping*) attorno al sistema di rilascio. Dopo l'inserimento delle guide attraverso l'orifizio valvolare aortico è stata effettuata la valvuloplastica con palloncino quando indicato. Successivamente è stato inserito il *sistema di rilascio* sino alla valvola aortica e la protesi è stata rilasciata, sotto controllo fluoro-angiografico. Dopo il rilascio è stata effettuata un'angiografia di controllo e sono stati misurati i gradienti trans-valvolari. In caso d'insufficienza valvolare aortica peri-protetica superiore a 3+/4+ è stata eseguita una dilatazione ulteriore della protesi con palloncino. Infine sono stati rimossi guide, cateteri ed introduttori e l'accesso è stato suturato chirurgicamente o mediante *preclosure devices*.

Approccio trans-apicale

Le procedure trans-apicali sono state eseguite nelle sale operatorie della Cardiochirurgia con l'ausilio di unità angiografica mobile e dell'ecocardiogramma trans-esofageo (dalla ***Figura 6-3***, alla ***6-5***). Le procedure sono state condotte in anestesia generale con intubazione a singolo lume (tranne che il quattordicesimo caso, ***Figura 6-6***) e una macchina per la circolazione extracorporea è sempre stata a disposizione all'interno della sala operatoria in caso di necessità. Il paziente è stato posizionato in decubito supino con emitorace sinistro sollevato e gli arti superiori posti longitudinalmente al corpo (vedi ***Figura 6-4***). Dopo la classica monitorizzazione cruenta della pressione arteriosa e il posizionamento delle piastre del defibrillatore esterno e del catetere venoso centrale, è stata posizionata la sonda ecocardiografica trans-esofagea. La posizione dell'apice cardiaco è stato individuato mediante lo studio ecocardiografico trans-toracico (vedi ***Figura 6-4***).

Dopo aver provveduto al posizionamento di un *pig-tail* da 6 Fr in arteria femorale sinistra per l'angiografia, è stata somministrata Eparina (100 IU/kg). Solitamente il braccio della fluoro-angiografia è stato posizionato alla destra del paziente e indicativamente orientato in proiezione obliqua anteriore sinistra a 10°, con una angolazione craniale di altri 10° circa ma ovviamente è stato ri-orientato in ogni procedura e per ogni paziente per ottenere il perfetto allineamento dei tre seni di Valsalva e delle tre cuspidi in un unico piano. L'incisione è stata effettuata a livello del 5° o 6° spazio intercostale sinistro, con posizionamento di un *soft tissue retractor* e di un "divaricatore" (**Figure 6-7**, e **6-8**). Dopo aver inciso il pericardio e individuato l'arteria discendente anteriore è stato posizionato un elettrodo epicardico per il *rapid ventricular pacing*. Sono state confezionate due "borse di tabacco" in Prolene di 3/0 con *pledgets* di circa 1 cm a livello dell'apice cardiaco e lateralmente all'arteria discendente anteriore (**Figura 6-9**). Le suture sono state trazionate con 2 *tourniquet* e l'apice cardiaco è stato punto con un ago da 18 Ga e successivamente è stato inserito un introduttore da 16 Fr con tecnica di *Seldinger*. È stato quindi inserito un pallone per valvuloplastica *Ascendra* che è stata effettuata durante l'attivazione del *rapid ventricular pacing* a 180-220 battiti per minuto. Durante la dilatazione con il palloncino è stata sospesa la ventilazione per minimizzare i movimenti della valvola. La preparazione del sistema *Ascendra* con la protesi è stata eseguita previo lavaggio della protesi in soluzione fisiologica per 3 volte, da un minuto ciascuna. Il sistema di rilascio è stato "debullato", il palloncino è stato tarato nel *crimper* e successivamente la protesi è stata "crimpata" attorno al palloncino. Dopo la rimozione del palloncino per valvuloplastica è stato inserito il catetere di rilascio da 26 Fr sotto controllo angiografico, e le borse di tabacco sono state poste in tensione attorno ad esso. Il sistema *Ascendra* è stato posizionato nel ventricolo e la protesi è stata spinta sino all'anulus aortico e il catetere di rilascio è stato reintrodotto per permettere al palloncino di gonfiarsi in modo simmetrico. Il posizionamento della valvola nell'anulus è stato realizzato con l'utilizzo simultaneo di angiografia ed ecocardiografia. La protesi è stata rilasciata durante *rapid ventricular pacing* tramite gonfiaggio del palloncino. Al termine del rilascio e del *pacing*, sono stati rimossi i cateteri e le guide dall'orifizio valvolare ed è stata effettuata sia un'angiografia che un ecocardiogramma trans-esofageo di controllo per valutare i *leak* para-protesici e il corretto posizionamento della protesi rispetto alle strutture circostanti. Dopo la rimozione di tutti i *devices* dal ventricolo, sono state legate le borse di tabacco apicali ed è stata somministrata la Protamina. Dopo un accurato controllo dell'emostasi, il pericardio è stato suturato con filo riassorbibile 2/0, ed è stato posizionato un drenaggio toracico (n°28) con sistema *Pleurevac* e successivamente è stato iniettato dell'anestetico locale a livello

dell'incisione. La sintesi degli strati muscolari è stata effettuata con filo riassorbibile di 2/0 e quella degli strati cutanei è stata effettuata con filo riassorbibile di 0/0 e 3/0. L'arteria femorale sinistra è stata chiusa con sistema *Angioseal*, e se l'arteria femorale destra è stata isolata chirurgicamente, allora viene sottoposta a sintesi chirurgica.

Il paziente viene seguito nell'immediato post-operatorio in terapia intensiva Cardiochirurgica con un monitoraggio classico dei valori emodinamici, elettrocardiografici, della diuresi e delle perdite ematiche dai drenaggi. Il paziente viene dimesso con terapia con anticoagulanti orali (valori di INR tra 2,5-3,5) che dopo vengono sospesi e sostituiti con terapia antiaggregante a meno di evidenti controindicazioni (pregressi eventi cerebrovascolari emorragici, sanguinamenti gastrointestinali, ecc).



Figura 6-3. Disposizione della sala operatoria Cardiochirurgica.



Figura 6-4. Sala operatoria Cardiochirurgica con l'ausilio di unità angiografica mobile (a sinistra) e dell'ecocardiogramma trans-esofageo e trans-toracico (in esecuzione).



Figura 6-5. L'equipe durante l'intervento.

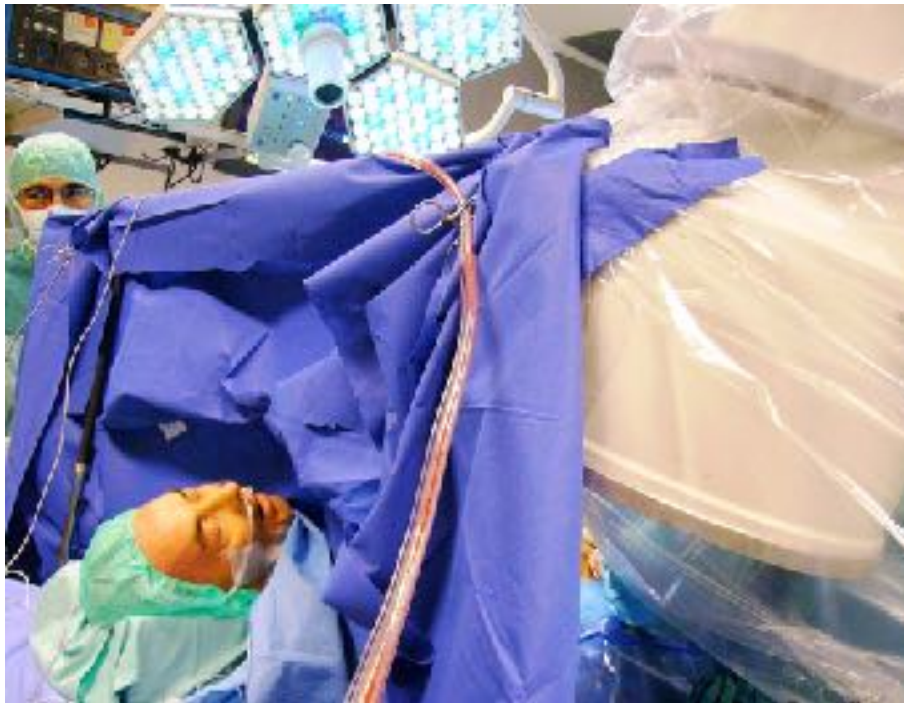


Figura 6-6. Intervento eseguito senza l'intubazione tracheale.

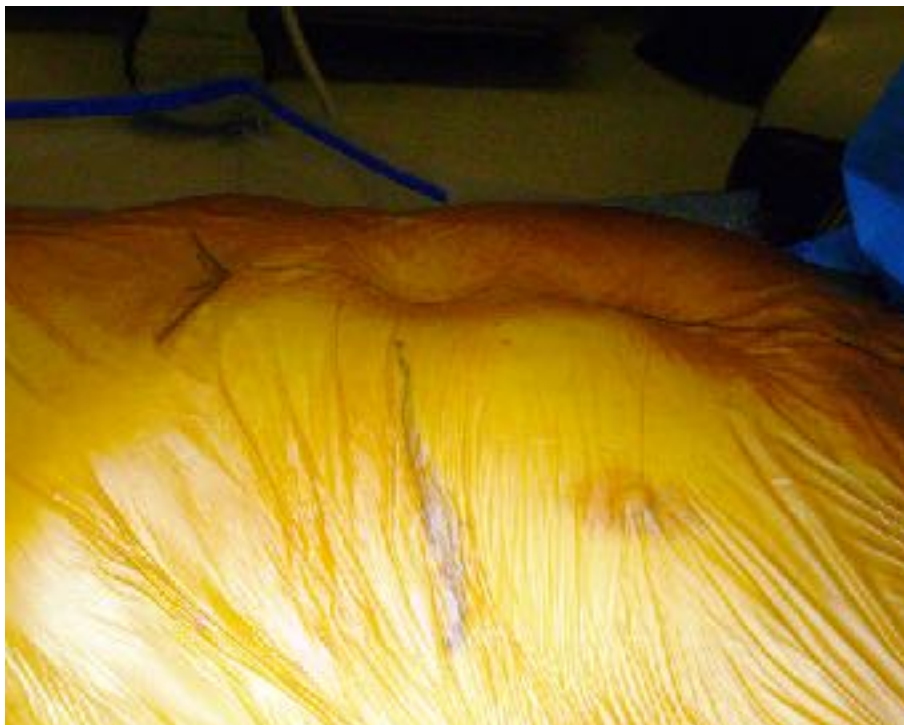


Figura 6-7. L'incisione effettuata a livello del 5° spazio intercostale sinistro.



Figura 6-8. Posizionamento di un *soft tissue retractor* e di un “divaricatore”.



Figura 6-9. Due “borse di tabacco” in Prolene di 3/0 con *pledgets* di circa 1 cm a livello dell’apice cardiaco e lateralmente all’arteria discendente anteriore.

6.2. Progetto di ricerca

L'analisi dei dati della casistica di Bologna e' stata utilizzata per meglio definire i criteri di selezione per il trattamento della valvulopatia aortica.

In ogni anno del progetto di Dottorato sono state presi in considerazione alcuni aspetti piu' specifici della problematica avvalendosi anche della collaborazione con altri centri per ottenere dati e conclusioni statisticamente piu' significativi.

I paragrafi a seguire rappresentano appunto il lavoro svolto anno per anno durante il periodo di Dottorato.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche della popolazione prima del “propensity matching”

	Totale	AVR	LAVI	P
Numero pazienti	169	93 (55%)	76 (45%)	
Marca	83 (49.11%)	43 (51.8%)	40 (48.2%)	0.402
Età media (anni)	81.51 ± 5.44	81.13 ± 3.97	81.99 ± 6.82	0.002
Range età (anni)	57 – 92	65 – 89	57 – 92	
BSA (m ²)		1.74 ± 0.18	1.77 ± 0.21	0.727
FIUROSORF logistico (%)		13.04 ± 6.92	16.81 ± 10.14	0.004
SIS score (%)		3.79 ± 2.33	6.20 ± 4.91	0.0002
Iperensione	144 (86.2%)	73 (50.7%)	71 (49.3%)	0.014
Diabete	36 (21.6%)	15 (41.7%)	21 (58.3%)	0.081
Deficit polmonare restrittivo moderato	10 (6%)	6 (60%)	4 (40%)	0.718
BPCO ≥ moderata	33 (19.76%)	12 (36.4%)	21 (63.7%)	0.020
Creatinina (mg/dl)		1.13 ± 0.73	1.67 ± 1.44	0.002
Creatinemia ≥ 2 mg/dl	20 (12%)	5 (23%)	15 (73%)	0.005
Dialisi	5 (3%)	1 (20%)	4 (80%)	0.116
Abitudine tabagica	48 (28.7%)	21 (38.8%)	27 (41.2%)	0.077
Patologia coronarica	66 (39.3%)	31 (47%)	35 (53%)	0.115
Angioplastica coronarica	48 (28.4%)	15 (31.2%)	43 (68.8%)	.000
Fibrillazione atriale	36 (21.4%)	15 (41.7%)	21 (58.3%)	0.075
NYHA > II	75 (44.6%)	19 (25.3%)	56 (74.7%)	.000
Reintervento (non valvola aortica)	22 (13%)	11 (11.8%)	11 (14.5%)	1.000
Reintervento valvolare aortico	9 (5.3%)	5 (5.4%)	4 (5.3%)	1.000
Endocardite su valvola aortica	5 (3%)	5 (5.4%)	0	0.065
Gradiente valvolare aortico max (mmHg)		67.27 ± 23.39	69.52 ± 19.79	0.626
Gradiente valvolare aortico medio (mmHg)		40.65 ± 14.65	41.79 ± 12.73	0.696
FE Ventricolo Sinistro (%)		59.60 ± 10.46	57.07 ± 13.45	0.175
Approccio chirurgico:				
Stenotomia completa		69 (67.7%)		
Ministernotomia		30 (32.3%)		
Transapicale			27 (55.5%)	
Transfemorale			49 (64.5%)	

BSA, body surface area, BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva, FE, frazione d'ieiezione del ventricolo sinistro

In questa prima fase del progetto di ricerca, abbiamo analizzato retrospettivamente i risultati del trattamento chirurgico tradizionale e delle tecniche TAVI nei pazienti con valvulopatia aortica ad alto rischio chirurgico. Abbiamo utilizzato il propensity score per ottenere due gruppi di pazienti con simile profilo di rischio ed analizzato il loro outcome in relazione al tipo di trattamento ricevuto.

Metodi

Nel nostro centro un "Heart Team" composto da un cardiologo clinico, un cardiologo interventista ed un cardiocirurgo valuta i pazienti a rischio medio-alto e decide per la migliore opzione terapeutica. Se si opta per la strategia TAVI, l'accesso transfemorale é la prima scelta, mentre si usa l'accesso centrale (Transapicale o TransAortico) qualora gli accessi periferici non siano idonei.

Popolazione

Abbiamo analizzato in maniera retrospettiva i pazienti con età > 80 anni o EuroSCORE logistico > 10% con stenosi valvolare aortica di grado severo, che sono stati sottoposti a sostituzione valvolare aortica presso il nostro istituto tra gennaio 2011 e dicembre 2013.

La stenosi valvolare aortica severa é stata definita in presenza di un'area valvolare aortica < 0.8 cm², un gradiente medio transvalvolare aortico > 40 mmHg o un picco di velocità di flusso transvalvolare ≥4 m/s. I pazienti che hanno subito procedure concomitanti, quali bypass aortocoronarici, procedure sulla valvola mitrale, sostituzione dell'aorta ascendente, trattamento per la fibrillazione atriale, sono stati esclusi dalla selezione.

Dei 169 pazienti totali selezionati, 93 sono rientrati nel gruppo AVR, mentre 76 nel gruppo TAVI. Nel gruppo AVR l'approccio con ministernotomia é stato utilizzato in 30 pazienti (32.3%), l'utilizzo di protesi sutureless in 17 (18.3%) e il circuito MECC in 8 (8.6%). Nel gruppo TAVI l'accesso transapicale é stato utilizzato in 27 pazienti (35.5%) mentre l'accesso transfemorale nei restanti 49 pazienti (64.5%). I reinterventi valvolari aortici sono stati 5 nel gruppo AVR (5.4%) e 4 nel gruppo TAVI (5.3%), con 3 procedure "valve-invalve" per via transfemorale e 1 per via transapicale. I pazienti operati per endocardite infettiva su valvola aortica sono stati 5, appartenenti al gruppo AVR (5.4%).

Le caratteristiche demografiche della popolazione prima del "propensity score matching" sono riassunte nella tabella 1.

Tecniche chirurgiche

Chirurgia tradizionale

Nel gruppo AVR la tecnica chirurgica maggiormente utilizzata é stata la sostituzione valvolare aortica mediante sternotomia longitudinale completa (67.7%), con l'impianto di una protesi valvolare aortica biologica stented (81.7%). La circolazione extracorporea con ipotermia moderata (32 °C), con cannulazione centrale (aorta-atrio destro) e clampaggio aortico sono stati utilizzati in tutti gli interventi. Il ventaggio del ventricolo sinistro é stato ottenuto mediante posizionamento di un vent ventricolare attraverso la vena polmonare superiore destra. La cardioplegia é stata somministrata per via anterograda (direttamente nel bulbo aortico o per via selettiva negli osti coronarici) oppure per via retrograda, ed é stata di tipo ematica o cristalloide. I lembi della valvola aortica nativa sono stati rimossi e l'annulus aortico é stato decalcificato secondo le tecniche tradizionali. Nel caso di protesi stented si é proceduto quindi all'impianto mediante punti singoli ad U con pledget sul versante ventricolare, mentre nel caso di protesi sutureless si é proceduto all'impianto secondo le tecniche relative al tipo di protesi utilizzata.

Nei casi di ministernotomia (32.3%) l'approccio chirurgico é consistito in un'emisternotomia a J con estensione verso il terzo-quarto spazio intercostale. La cannulazione arteriosa é stata di tipo standard in aorta ascendente, mentre la cannulazione venosa é stata di tipo centrale (attraverso l'auricola dell'atrio destro) oppure di tipo periferica (attraverso la vena femorale destra) nel qual caso l'approccio miniinvasivo precludesse una buona

visualizzazione dell'atrio destro. Il ventaggio del ventricolo sinistro é stato ottenuto mediante posizionamento di un vent attraverso la vena polmonare superiore destra o, qualora non ben raggiungibile, attraverso l'arteria polmonare.

Procedure TAVI

Le TAVI transapicali sono state 27 (35.5%). Tutte le procedure sono state eseguite mediante minitoracotomia sinistra in quinto spazio intercostale per accedere all'apice del ventricolo sinistro.

Dopo il confezionamento di una duplice borsa di tabacco con "corona" di pledgets di rinforzo si é proceduto all'inserimento del device di rilascio della protesi attraverso l'apice del ventricolo sinistro. La protesi valvolare biologica é stata quindi rilasciata in posizione aortica sotto guida ecocardiografica e sotto controllo radiologico durante una breve fase di "rapid pacing" ventricolare. Prima di effettuare la sintesi della toracotomia é stato posizionato un drenaggio toracico sinistro.

Le TAVI transfemorali sono state 49 (64.5%). Tutte le procedure sono state effettuate in sala di emodinamica, sotto controllo radiologico e l'accesso femorale é stato utilizzato per via percutanea.

Protesi utilizzate

Nel gruppo della chirurgia tradizionale sono state utilizzate le seguenti protesi: 31 Magna Ease (EdwardsLifesciences, Irvine, Calif), 18 Mosaic (Medtronic Inc, Minneapolis, MN), 17 Perceval (Sorin Group, Saluggia, Italy), 9 Trifecta (St Jude Medical, St Paul, Minn), 5 Mitroflow (Sorin Group, Milan, Italy), 4 Epic (St Jude Medical, Inc, St Paul, Minn), 3 Soprano (Sorin Group, Saluggia, Italy), 3 ATS (ATS Medical, Inc.; Minneapolis, Minn), 2 Carbomedics (CarboMedics Inc, Austin, TX), 1 St Jude Mechanical Valve (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota).

Nel gruppo TAVI sono state utilizzate le seguenti protesi: 48 Sapien XT (Edwards Lifesciences Corp, Irvine, CA), 21 Corevalve (Medtronic, Minneapolis, MN), 4 Symetis Acurate (Symetis SA, Ecublens, Switzerland), 1 Jenavalve (JenaValve Technology, GmbH, München, Germany). In due casi di conversione da TAVI ad intervento tradizionale sono state utilizzate 1 Magna Ease (EdwardsLifesciences, Irvine, Calif) e 1 Mitroflow (Sorin Group, Milan, Italy).

Analisi statistica

Le variabili continue sono espresse indicando la media + DS (o errore standard, se indicato), range o conteggi e frequenze, e sono state analizzate con test non parametrico di Wilcoxon per campioni indipendenti. I parametri di tipo categorico sono stati confrontati tramite test χ^2 o test esatto di Fisher. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di $p < 0.05$.

Per il propensity score é stato utilizzato un modello di regressione logistica a pi. variabili, considerando 10 fattori preoperatori tra cui: eta', area di superficie corporea, ipertensione, diabete, patologia polmonare restrittiva di grado almeno moderato, patologia polmonare ostruttiva di grado almeno moderato, creatinina preoperatoria, coronaropatia, fibrillazione atriale, STS score. Abbiamo quindi confrontato i pazienti dei due gruppi eseguendo un "one-to-one matching", prendendo per ogni paziente TAVI un paziente AVR con il propensity score pi. simile.

Per l'esecuzione dell'analisi statistica é stato utilizzato il software Stata/SE 12.1 (College Station, TX 77845 USA).

Risultati

Analisi statistica prima del "propensity score matching"

All'analisi statistica effettuata prima del calcolo del propensity score (Tabella 1) si é riscontrato che il gruppo TAVI aveva un'eta' media maggiore rispetto al gruppo AVR (81.99

Tabella 2. Risultati postoperatori prima del "propensity score matching"

	Totale	AVR	TAVI	p
Media della durata totale procedura (minuti)	183.61 ± 78.8	221.45 ± 80.43	136.69 ± 44.06	.000
N pz che hanno ricevuto RBC	102	79 (77.5%)	23 (32.5%)	0.502
N pz che hanno ricevuto PLT	10	7 (70%)	3 (30%)	0.007
N pz che hanno ricevuto FFP	58	29 (75.5%)	9 (23.7%)	0.111
Picco di Creatinina postoperatoria (mg/dl)	1.66 ± 1.29	1.31 ± 0.71	2.09 ± 1.67	.000
Intubazione > 72h	10 (6%)	4/92 (4.3%)	6/76 (7.9%)	0.351
Tracheostomia	2 (1.2%)	0	2/76 (2.6%)	0.203
Dialisi temporanea	4 (2.4%)	0	4/76 (5.3%)	0.040
Dialisi definitiva	6 (3.6%)	1/92 (1.1%)	5/76 (6.6%)	0.092
Ictus	1 (0.6%)	0	1/76 (1.3%)	0.452
Leak valvolare aortico all'ecocardiogramma postoperatorio	40 (24.2%)	3/91 (3.3%)	37/71 (50%)	.000
Gradiente valvolare aortico max (mmHg)		75.42 ± 10.42	19.71 ± 9.54	0.001
Gradiente valvolare aortico medio (mmHg)		13.80 ± 5.70	11.83 ± 5.19	0.062
Septi	5 (3%)	2/92 (2.2%)	3/76 (3.9%)	0.659
Impianto PM	13 (7.7%)	6/92 (6.5%)	7/76 (9.2%)	0.571
Media durata degenza nel reparto della procedura	11.40 ± 10.21	10.31 ± 5.39	12.70 ± 13.89	0.133
Media degenza ICU	2.42 ± 7.83	2.20 ± 1.66	2.68 ± 10.91	0.631
N pz dimessi a casa	70 (44%)	16/90 (17.8%)	54/69 (78.3%)	.000
Decessi intraospedalieri	10 (5.9%)	3/93 (3.2%)	7/76 (9.2%)	0.115

RBC, unità di globuli rossi concentrati; PLT, unità di piastrine; FFP, unità di plasma; ICU, Unità di terapia intensiva cardiocirurgica; PM, Pacemaker

+6.82 vs 81.13 anni + 3.97, P=0.002), così come i valori di EuroSCORE logistico (16.81 + 10.14 vs 13.04 + 6.92, P=0.004) e di STS score (STS score 6.20 + 4.91 vs 3.79 + 2.33, P=0.0001). Inoltre nel gruppo TAVI erano maggiormente presenti pazienti ipertesi, con patologia polmonare cronica ostruttiva di grado almeno moderato, con elevati livelli di creatinina preoperatoria, con classe NYHA > II e con storia di pregresse angioplastiche coronariche.

L'analisi dei risultati postoperatori sono riassunti nella Tabella 2. La durata totale della procedura è stata inferiore nelle TAVI rispetto alla chirurgia tradizionale (136.69 + 44.06 vs 221.46 + 80.43 minuti, P=.000), anche confrontando le sole TAVI transapicali con il gruppo AVR in toto (145 + 60.92 vs 221.46 + 80.43 minuti, P=.000) o con il sottogruppo AVR con protesi sutureless (145 + 60.92 vs 180.58 + 3.71 minuti, P=0.031). Nell'immediato postoperatorio il rialzo maggiore dei livelli di creatinina è stato riscontrato nel gruppo TAVI (2.09 + 1.67 vs 1.31 + 0.71 mg/dl, P=.000), così come il numero di pazienti che hanno necessitato di dialisi temporanee durante la degenza in terapia intensiva (4 TAVI vs 0 AVR, P=0.040). Un punto a favore del gruppo TAVI è il maggiore tasso di dimissione rispetto ai pazienti operati per via tradizionale, che sono stati più frequentemente trasferiti in un altro reparto di degenza prima della dimissione (54/69 TAVI vs 16/90 AVR dimessi, pari a 78.3% vs 17.8%, P=.000).

La mortalità globale intraospedaliera è stata del 5.9% (3/93 AVR vs 7/76 TAVI, pari a 3.2% vs 9.2%, P=0.115): 5 decessi per cause cardiache, 4 per insufficienza d'organo ed 1 per

ischemia intestinale. Vi sono state 2 diastasi sternali nel gruppo AVR (2.2%), trattate chirurgicamente nel postoperatorio, mentre 7 complicanze all'accesso transfemorale del gruppo TAVI (9.2%) di cui 5 hanno necessitato del posizionamento di uno stent vascolare. Tra i pazienti del gruppo AVR che hanno ricevuto una ministernotomia vi é stato un caso di conversione a sternotomia completa (3.3%) a causa del sanguinamento dall'atrio sinistro avvenuto dopo il declampaggio aortico. In 3 TAVI transapicali (11.1%) l'intervento é stato convertito a chirurgia tradizionale con sternotomia completa: in un caso per rottura aortica dopo impianto della protesi valvolare, in un altro per embolizzazione della protesi in aorta ascendente, e nell'ultimo caso a causa del sanguinamento dell'apice del ventricolo sinistro al suo isolamento prima dell'inizio della procedura. Nell'ultimo caso l'intervento é stato convertito in una procedura TAVI transaortica con l'utilizzo della circolazione extracorporea, quale supporto emodinamico.

Tabella 3. Risultati dopo "propensity score matching"

	Totale (n = 102)	AVR (n = 51)	TAVI (n = 51)	p
Dati preoperatori				
EUROSCORE logistico %		13.92 ± 7.18	14.43 ± 8.03	0.319
SIS score %		4.50 ± 2.65	4.53 ± 2.29	0.800
NYHA > II		9 (17.6%)	36 (70.6%)	.000
Van FE %		59.01 ± 10.01	56.03 ± 14.21	0.226
Dati Postoperatori				
Media della durata totale procedura (minuti)		219.92 ± 87.14	140.01 ± 47.45	.000
Picco di Creatinina postoperatoria (mg/dl)		1.46 ± 0.84	1.80 ± 1.30	0.123
Intubazione > 72h	8 (7.8%)	3/51 (5.9%)	5/51 (9.8%)	0.715
Tracheostomia	2 (2%)	0	2/51 (3.9%)	0.485
Dialisi temporanea	3 (2.9%)	0	3/51 (5.9%)	0.245
Dialisi definitiva	3 (2.9%)	1/51 (2%)	2/51 (3.9%)	1.000
Ictus	1 (1%)	0	1/51 (2%)	1.000
Leak valvolare aortico all'ecocardiogramma postoperatorio	27 (26.2%)	2/51 (3.9%)	25/51 (49%)	.000
Gradiente valvolare aortico max (mmHg)		25.92 ± 10.13	20.59 ± 9.23	0.024
Gradiente valvolare aortico medio (mmHg)		14.32 ± 5.87	11.91 ± 4.04	0.053
Sepsi	3 (2.9%)	0	3/51 (5.9%)	0.243
Impianto PM	11 (10.8%)	5/51 (9.8%)	6/51 (11.8%)	1.000
Media durata degenza nel reparto della procedura		10.76 ± 6.80	13.25 ± 16.18	0.314
Media degenza ICU		2.63 ± 4.74	3.41 ± 13.28	0.692
N pz dimessi a casa	45 (47.4%)	8/49 (16.3%)	37/46 (80.4%)	0.000
Decensi intraospedalieri	7 (6.9%)	2/51 (3.9%)	5/51 (9.8%)	0.436

Van FE, Frazione d'iezione del Ventricolo sinistro, PM, Pacemaker, ICU, Unità di terapia intensiva cardiocirurgica

Analizzando i dati del gruppo AVR e confrontando i pazienti che hanno subito un approccio con sternotomia totale rispetto a coloro che hanno ricevuto una ministernotomia, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di: tempi chirurgici, sanguinamento nelle prime 12 ore post-intervento, numero di pazienti che hanno necessitato di trasfusioni, durata del ricovero totale e durata della degenza in terapia intensiva. I tempi chirurgici sono risultati statisticamente inferiori confrontando invece i pazienti che hanno ricevuto una protesi sutureless rispetto ad una stented, in termini di durata totale dell'intervento (180.58 + 30.71 vs 230.60 + 85.27 minuti, P=0.020), tempo di clampaggio (53.58 + 12.99 vs 71.75 + 30.22 minuti, P=0.018) e tempo di CEC (79.29 + 17.08 vs 103.76 + 45.54 P=0.032).

Analisi statistica dopo il "propensity score matching".

Il propensity score ha fornito due gruppi di 51 pazienti con simile profilo di rischio preoperatorio, con un valore di C-statistic pari a 0.760 ed un Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test pari a P=0.291, indicando una buona validità dello score (Tabella 3).

Analizzando le caratteristiche preoperatorie dopo il "propensity score matching" è stato riscontrato che nel gruppo TAVI era presente un numero maggiore di pazienti con classe NYHA III o IV al momento del ricovero (70.6% TAVI vs 17.6% AVR, P=.000). Considerando i dati postoperatori è emerso nuovamente che la durata totale della procedura è risultata minore nel gruppo TAVI rispetto al gruppo AVR (140.04 + 47.45 vs 219.92 + 87.14 minuti, P=.000), mentre la presenza di leak paravalvolare aortico postintervento è stata maggiore nel gruppo TAVI (49% vs 2.9%, P=.000). Al controllo ecocardiografico inoltre i pazienti TAVI hanno registrato gradienti valvolari aortici di grado inferiore rispetto ai pazienti AVR (Gradiente max 20.59 + 9.23 vs 25.92 + 10.13 mmHg, P=0.014; gradiente medio 11.94 + 4.04 vs 14.32 + 5.87 mmHg, P=0.053, rispettivamente) ed il tasso di dimissione è stato maggiore (80.4% TAVI vs 16.3% AVR dimessi, P=.000).

Tabella 4. EUROSCORE logistica, STS score, NYHA e FE Vsa dopo il "propensity score matching"

	SU-AVRK (n=41)	SU-AVRK (n=10)	TA-TAVI (n=18)	TF-TAVI (n=33)	P		
					SU-AVRK vs TA-TAVI	SU-AVRK vs TF-TAVI	TA-TAVI vs TF-TAVI
EUROSCORE logistica %	14.12 ± 1.55	11.55 ± 2.90	17.42 ± 0.60	14.34 ± 0.77	0.184	0.165	0.182
STS score %	4.48 ± 1.91	4.80 ± 1.70	1.75 ± 2.95	4.20 ± 2.10	0.774	0.455	0.157
NYHA > II	0 (0%)	0	11 (61.1%)	35 (75.8%)	0.006	0.003	0.141
FE Vsa %	67.75 ± 11.81	81.70 ± 5.98	69.72 ± 11.97	59.72 ± 17.90	0.038	0.007	0.017

Vsa, Ventricolo Sinistro

La mortalità globale è stata del 6.9% con 5 decessi nel gruppo TAVI e 2 nel gruppo AVR (9.8% vs 3.9%, P=0.436). Mettendo a confronto la mortalità intraospedaliera con il tipo di procedura effettuata, la chirurgia tradizionale appare lievemente più protettiva, ma il dato non è statisticamente significativo (OR 0.48; P=0.093; IC 95% 0.001 – 1.663). Tra i dati intraoperatori e postoperatori gli unici due fattori correlati ad un'aumentata mortalità nei due gruppi sono stati la durata totale della procedura (OR 1.020, P=0.015; IC 95% 1.003 – 1.036) ed il picco di creatininemia postoperatoria (OR 2.68; P=0.005; IC 95% 1.356 – 5.315), indipendentemente dal tipo di intervento effettuato.

Abbiamo quindi suddiviso il gruppo AVR sulla base del tipo di protesi impiantata, ottenendo il gruppo AVR stented (ST-AVR, 41 pazienti) ed il gruppo AVR sutureless (SU-AVR, 10 pazienti). Allo stesso modo abbiamo suddiviso il gruppo TAVI sulla base del tipo di accesso, ottenendo il gruppo TAVI transapicale (TA-TAVI, 18 pazienti) ed il gruppo TAVI transfemorale (TF-TAVI, 33 pazienti). L'analisi statistica di questi sottogruppi (Tabella 4) ha evidenziato che il gruppo TA-TAVI possedeva il maggior numero di pazienti con

classe NYHA III o IV rispetto ai gruppi ST-AVR e SU-AVR (61.1% TA-TAVI vs 22% ST-AVR, P=0.006; 61.1% TA-TAVI vs 0 SU-AVR, P= 0.002). Inoltre la media delle frazioni d'eiezione del ventricolo sinistro dei pazienti TA-TAVI risultava assai inferiore rispetto a quella di tutti gli altri sottogruppi (49.27 + 15.47 TA-TAVI vs 57.75 + 10.64 ST-AVR, P=0.018; 49.27 + 15.47 TA-TAVI vs 64.20 + 5.45 SU-AVR, P=0.007; 49.27 + 15.47 TA-TAVI vs 59.72 + 12.20 TF-TAVI, P=0.011).

L'analisi statistica dei risultati operatori (Tabella 5) ha evidenziato che la mortalità intraospedaliera é stata maggiore nel gruppo TA-TAVI, in misura significativa se confrontata con il gruppo TF-TAVI (22.2% vs 3%, P=0.047). Il gruppo TA-TAVI inoltre ha avuto un maggior rialzo dei livelli di creatinina postoperatoria rispetto agli altri gruppi, risultando significativo se confrontato con il gruppo ST-AVR (2.08 + 1.34 vs 1.47 + 0.91 mg/dl, P=0.048). Il leak paravalvolare aortico all'ecocardiogramma di controllo postintervento é stato maggiormente presente nel gruppo delle TAVI transfemorali (TF-TAVI), soprattutto se confrontato con il gruppo ST-AVR. Tuttavia l'entità dell'insufficienza valvolare aortica non é risultata significativa in nessuno dei gruppi che hanno presentato dei leaks paravalvolari all'ecocardiogramma post-intervento (con un picco massimo del

18.2% di rigurgito periprotesico aortico di grado almeno moderato nel gruppo TF-TAVI). Ne il gruppo TA-TAVI 4 pazienti (22.2%) hanno

Tabella 6. Confronto risultati postoperatori dei sottogruppi di AVR e TAVI dopo "propensity score matching"

Outcome	ST-AVR (n=11)	SU-AVR (n=10)	TA-TAVI (n=10)	TF-TAVI (n=10)	P		
					ST-AVR vs TA-TAVI	SU-AVR vs TA-TAVI	TA-TAVI vs TF-TAVI
Decessi intraospedalieri	2/41 (4.9%)	0	4/10 (40.0%)	1/10 (10%)	0.054	0.265	0.047
ICa	0	0	0	1/10 (10%)			1.000
Picco di creatinina postoperatoria (mg/dl)	1.47 ± 0.91	1.48 ± 0.44	2.08 ± 1.34	1.44 ± 0.78	0.048	0.142	0.759
Dialisi impendeva	0	0	2/10 (20.0%)	1/10 (10%)	0.080	0.521	0.382
Dialisi permanente	1/11 (9.1%)	0	1/10 (10%)	1/10 (10%)	0.571	1.000	1.000
Leak valvolare	2/41 (4.9%)	0	6/10 (60.0%)	8/10 (80.0%)	0.007	0.082	0.144
MDL: risultato postop	0	0	1/10 (10.0%)	6/10 (60.0%)	1.000	1.000	0.437
Durata totale procedura	229.18 ± 49.69	193.2 ± 34.4	201.60 ± 72.59	156.0 ± 29.98	0.008	0.252	0.071
Intubazione > 72h	1/11 (9.1%)	0	4/10 (40.0%)	1/10 (10%)	0.184	0.785	0.647
Sequel	0	0	2/10 (20.0%)	1/10 (10%)	0.089	0.574	0.787
Impianto SRA	4/41 (9.8%)	1/10 (10%)	1/10 (10%)	2/10 (20.0%)	1.000	1.000	0.460
Gradiente valvolare aortico medio (mmHg)	26.36 ± 10.91	21.33 ± 7.05	22.73 ± 8.25	19.78 ± 9.57	0.501	0.195	0.318
Gradiente valvolare aortico medio (mmHg)	14.09 ± 0.11	15 ± 3.49	12.77 ± 2.48	11.09 ± 4.98	0.598	0.480	0.478
Tasso di sopravvivenza medio nel seguito della procedura	10.85 ± 7.11	10.7 ± 7.45	16.87 ± 26.57	11.67 ± 5.71	0.748	0.495	0.748
N° di ricoveri a casa	2/10 (20.0%)	1/10 (10%)	5/10 (50.0%)	3/10 (30.0%)	0.259	0.311	.999
Media degenza in ICU	2.91 ± 1.74	1.4 ± 0.69	5.71 ± 3.48	0.77 ± 1.16	0.117	0.707	0.004

ICa, Insufficienza cardiaca congestiva; MDL, Media di tempo trascorso in cardiologia; TAVI, Percutaneous

necessitato di un periodo di ventilazione assistita superiore alle 72 ore; tale dato é risultato significativo se confrontato con il gruppo TFTAIVI (22.2% vs 3%, P=0.047) anche se si deve considerare che i pazienti che ricevono una procedura TAVI per via transfemorale non vengono intubati di routine presso il nostro centro. Tale dato si riferisce ad un paziente che ha avuto un episodio di bradicardia e desaturazione subito dopo il rilascio della protesi valvolare, con necessita' di intubazione.

Discussione

L'introduzione delle protesi TAVI da un lato e delle sutureless dall'altro, ha ulteriormente esteso il ventaglio terapeutico per il trattamento della stenosi valvolare aortica anche ai pazienti ad alto rischio chirurgico. Il lavoro eseguito dall'Heart team risulta essere di fondamentale importanza per scegliere la migliore strategia terapeutica per ogni singolo paziente ad alto rischio^{12,13}. In questa analisi, da considerarsi preliminare, abbiamo

analizzato l'outcome a breve termine di 169 pazienti con stenosi valvolare aortica severa, sottoposti ad impianto di protesi valvolare aortica sia per via chirurgica tradizionale, sia tramite tecniche TAVI. Data la diversità delle due popolazioni in esame abbiamo eseguito un "propensity score matching" che ci ha permesso di selezionare due gruppi di pazienti con simile rischio preoperatorio. Da questi abbiamo poi discriminato dei sottogruppi sulla base del tipo di protesi impiantata nel gruppo tradizionale e sul tipo di accesso (centrale o periferico) nel gruppo TAVI. Ad una prima analisi empirica la mortalità intraospedaliera non è risultata statisticamente significativa al confronto tra il gruppo TAVI rispetto al gruppo AVR (9.8% vs 3.9%, $P=0.436$). Questo dato sembrerebbe in contrasto con il risultato di altri studi, quali ad esempio quello proposto da D'Onofrio et al.¹⁴, nel quale è dimostrato un tasso di mortalità ospedaliera minore nella chirurgia tradizionale. Il motivo di questa differenza è legato al fatto che nel gruppo TAVI da noi considerato sono comprese sia le TAVI transapicali che quelle transfemorali. La bassa mortalità delle TAVI transfemorali del nostro studio (3%), ha influito sulla mortalità del gruppo TAVI in toto. Confrontando infatti i due sottogruppi si evince come la mortalità ospedaliera delle TAVI transapicali sia superiore a quella delle TAVI transfemorali in maniera significativa (22.2% vs 3%, $P=0.047$). Ricalcolando quindi la mortalità ospedaliera del gruppo AVR e confrontandola con quella del solo gruppo TAVI transapicali si ottiene un risultato in accordo con D'Onofrio et al.¹⁴ (3.9% AVR vs 22.2% TA-TAVI, $P=0.036$).

La maggiore mortalità del gruppo TA-TAVI rispetto agli altri sottogruppi si riconduce al fatto che questi pazienti presentano condizioni cliniche preoperatorie peggiori rispetto agli altri. Infatti, nonostante la popolazione in studio sia stata suddivisa in maniera sufficientemente omogenea dal "propensity score matching", è emerso come nel gruppo TA-TAVI fosse presente il maggior numero di pazienti con classe NYHA più alta e con frazione d'eiezione del ventricolo sinistro più bassa.

La presenza di leak paravalvolare post-procedura è risultata maggiore nel gruppo TAVI rispetto al gruppo AVR (49% vs 3.9%, $P=.000$). Confrontando i due sottogruppi dei pazienti TAVI, non si riscontra invece una differenza significativa (33.3% TA-TAVI vs 57.6% TFTAVI, $P=0.144$).

La chirurgia tradizionale, anche nell'impianto di una protesi sutureless, ha indubbi vantaggi rispetto alla tecnica TAVI: la rimozione dei lembi valvolari, la decalcificazione dell'annulus aortico, la misurazione diretta per la scelta della protesi più accurata. Inoltre qualora il risultato non sia soddisfacente è possibile ricorrere ad un nuovo clampaggio per reimpiantare una nuova protesi nella stessa seduta chirurgica. Proprio grazie a questi vantaggi la presenza di insufficienza valvolare aortica periprotetica di grado \geq moderato è stata riscontrata nel solo gruppo TAVI (16.7% TA-TAVI vs 31.6% TF-TAVI, $P=0.637$). Sarà importante verificare l'outcome a lungo termine, considerando quanto è emerso dallo studio PARTNER trial¹⁵ che riporta una riduzione della sopravvivenza nei primi due anni dall'intervento anche in presenza di insufficienza valvolare aortica non più che lieve.

Lo stroke postintervento è avvenuto in un solo caso, nel gruppo TAVI transfemorale, e per tale motivo non abbiamo ottenuto dati statisticamente significativi a riguardo, come invece riportato da altre casistiche^{16,17}. La necessità di impianto di un Pacemaker definitivo per l'insorgenza di un blocco atrio-ventricolare di terzo grado è stata lievemente maggiore nel gruppo TAVI rispetto al gruppo AVR, ma non in misura significativa (11.8% vs 9.8%, $P=1.000$). In particolar modo confrontando tutte le protesi Edwards Sapien XT (ESXT; Edwards Lifesciences Corp, Irvine, CA) con le protesi Corevalve (CV; Medtronic, Minneapolis, MN) impiantate nel gruppo TAVI, non abbiamo riportato una differenza significativa nell'incidenza di impianto di Pacemaker (2/21 CV 9.5% vs 4/48 ESXT 8.3%, $P=1.000$) come invece risulta in altre casistiche^{18,19}.

Come riportato da altri studi²⁰ il picco di creatinina postoperatoria è correlato ad un aumentato rischio di mortalità intraospedaliera (OR 2.68; $P=0.005$; IC 95% 1.356 – 5.315). Tale dato è stato maggiormente riscontrato nella popolazione TA-TAVI, soprattutto se

confrontata con il gruppo ST-AVR (2.08+1.34 vs 1.47 + 0.91 mg/dl, P=0.048). Il mezzo di contrasto iodato, necessario alle procedure TAVI, potrebbe essere in parte responsabile di questo risultato. Infatti anche la durata totale della procedura, anch'essa risultata fattore di rischio per mortalità ospedaliera (OR 1.020, P=0.015; IC 95% 1.003 – 1.036), potrebbe correlarsi con la somministrazione di quantità maggiori di mezzo di contrasto durante l'impianto TAVI.

Il tasso di dimissione dei pazienti è stato molto maggiore nel gruppo TAVI rispetto al gruppo AVR (80.4% vs 16.3%, P=.000). Tale dato è correlato alla minore invasività delle procedure TAVI rispetto alla chirurgia tradizionale. In particolare il gruppo TAVI transfemorale ha avuto un tasso di dimissione pari al 100% di contro alla chirurgia tradizionale (16.3%). Il paziente sottoposto ad impianto di TAVI per via transapicale o ad intervento chirurgico tradizionale necessita di un periodo di degenza in terapia intensiva, che allunga i tempi di riabilitazione postoperatoria e di ospedalizzazione, con i costi sanitari connessi.

Al controllo ecocardiografico prima della dimissione si sono registrati gradienti valvolari aortici inferiori nel gruppo TAVI rispetto al gruppo AVR (Grad. Max 20.59 + 9.23 TAVI vs 25.92 +10.13 AVR mmHg, P=0.014; Grad. Medio 11.94 + 4.04 TAVI vs 14.32 + 5.87 AVR, P=0.05) come riportato da altri autori^{14,16}. Tali dati sono da confermare al follow-up a lungo termine.

In conclusione, i nostri dati non mostrano significative differenze nei risultati tra i gruppi ST-AVR, SU-AVR, TA-TAVI e TF-TAVI. Le procedure TAVI hanno il vantaggio di essere meno invasive rispetto alla chirurgia tradizionale. I pazienti operati di TAVI per via transfemorale non necessitano di degenza in terapia intensiva e vengono dimessi direttamente con ridotti tempi di riabilitazione. D'altro canto la chirurgia tradizionale continua ad avere maggiori vantaggi rispetto alle procedure TAVI. La rimozione dei lembi valvolari aortici e la decalcificazione dell'annulus aortico, associate alla misurazione diretta per avere un più accurato "sizing" della protesi, forniscono una maggiore sicurezza di impianto, riducendo significativamente l'insorgenza di leaks paravalvolari aortici. Le nuove protesi sutureless riducono i tempi chirurgici e gli effetti dannosi della circolazione extracorporea, garantendo un impatto negativo minore sul paziente. Inoltre l'introduzione dei sistemi MECC e degli accessi miniinvasivi stanno presentando ottimi risultati nella chirurgia tradizionale anche nei pazienti ad alto rischio.

Sono necessari ulteriori studi, di tipo prospettico, con popolazioni più grandi, e che valutino anche il follow up a lungo termine per confermare questi dati preliminari.

BIBLIOGRAFIA

1. Cheitlin MD, Gertz EW, Brundage BH, Carlson CJ, Quash JA, Bode RS Jr. Rate of progression of severity of valvular aortic stenosis in the adult. *Am Heart J* 1979;98:689-700
2. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2 — isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88:Suppl:S23-S42
3. Svensson LG, Adams DH, Bonow RO, Kouchoukos NT, Miller DC, O'Gara PT, et al. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures: executive summary. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:1491-505
4. Davis JP, LaPar DJ, Crosby IK, Kern JA, Lau CL, Kron IL, Ailawadi G. Nonagenarians undergoing cardiac surgery. *J Card Surg*. 2014 Sep;29(5):600-4.
5. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Trans-catheter aortic valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-607.
6. Smith CR, Leon MB, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Trans-catheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187-98.

7. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2012;366:1705-15.
8. Merk DR, Lehmann S, Holzhey DM, Dohmen P, Candolfi P, Misfeld M, Mohr FW, Borger MA. Minimal invasive aortic valve replacement surgery is associated with improved survival: a propensity-matched comparison. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Mar 5.
9. D'Onofrio A, Messina A, Lorusso R, Alfieri OR, Fusari M, Rubino P, et al. Sutureless aortic valve replacement as an alternative treatment for patients belonging to the "gray zone" between transcatheter aortic valve implantation and conventional surgery: a propensity-matched, multi center analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:1010-6
10. J.P. Remadi, Z. Rakotoarivello, P. Marticho, F. Trojette, A. Benamar, H. Poulain, C. Tribouilloy, Aortic valve replacement with the minimal extracorporeal circulation (Jostra MECC System) versus standard cardiopulmonary bypass: A randomized prospective trial, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Volume 128, Issue 3, September 2004, Pages 436-441, ISSN 0022-5223
11. Yilmaz A, Sjatskig J, van Boven WJ, Waanders FG, Kelder JC, Sonker U, Kloppenburg GT. Jshaped versus median sternotomy for aortic valve replacement with minimal extracorporeal circuit. *Scand Cardiovasc J*. 2011 Dec;45(6):379-84
12. Hong SJ, Hong MK, Ko YG, Choi D, Hong GR, Shim JK, Kwak YL, Lee S, Chang BC, Jang Y. Multidisciplinary team approach for identifying potential candidate for transcatheter aortic valve implantation. *Yonsei Med J*. 2014 Sep;55(5):1246-52.
13. Martinez GJ, Seco M, Jaijee SK, Adams MR, Cartwright BL, Forrest P, Celermajer DS, Vallely MP, Wilson MK, Ng MK. Introduction of an interdisciplinary heart team-based transcatheter aortic valve implantation programme: short and mid-term outcomes. *Intern Med J*. 2014 Sep;44(9):876-83
14. D'Onofrio A, Rizzoli G, Messina A, Alfieri O, Lorusso R, Salizzoni S, Glauber M, Di Bartolomeo R, Besola L, Rinaldi M, Troise G, Gerosa G. Conventional surgery, sutureless valves, and transapical aortic valve replacement: what is the best option for patients with aortic valve stenosis? A multicenter, propensity-matched analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Nov;146(5):1065-70; discussion 1070-1
15. Smith CR, Leon MB, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter **versus** surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187-98
16. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364(23):2187-98
17. Miller DC, Blackstone EH, Mack MJ, Svensson LG, Kodali SK, Kapadia S, Rajeswaran J, Anderson WN, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Leon MB, Smith CR; PARTNER Trial Investigators and Patients; PARTNER Stroke Substudy Writing Group and Executive Committee. Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Apr;143(4):832-843.e13
18. Steinberg BA, Harrison JK, Frazier-Mills C, Hughes GC, Piccini JP. Cardiac conduction system disease after transcatheter aortic valve replacement. *Am Heart J*. 2012 Nov; 164(5):664-71
19. Ramazzina C, Knecht S, Jeger R, Kaiser C, Schaer B, Osswald S, Sticherling C, Kühne M. Pacemaker Implantation and Need for Ventricular Pacing during Follow-Up after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014 Sep 16
20. D'Onofrio A, Rubino P, Fusari M, Salvador L, Musumeci F, Rinaldi M, Vitali EO, Glauber M, Di Bartolomeo R, Alfieri OR, Polesel E, Aiello M, Casabona R, Livi U, Grossi C,

Cassese M, Pappalardo A, Gherli T, Stefanelli G, Faggian GG, Gerosa G. Clinical and hemodynamic outcomes of "all-comers" undergoing transapical aortic valve implantation: results from the Italian Registry of Trans-Apical Aortic Valve Implantation (I-A). J Thorac Cardiovasc Surg. 2011 Oct;142(4):768-75

Anno II

La valvola aortica transcateretere ha ormai consolidato degli ottimi risultati sia in termini clinici che emodinamici a più di cinque anni di distanza dall'impianto nei pazienti ad alto rischio e/o inoperabili. Sulla base delle attuali linee guida l'utilizzo di valvola aortica per via transcateretere (TAVI) e' attualmente raccomandato sui pazienti considerati inoperabili o con un rischio proibitivo, ma può essere considerata anche una ragionevole scelta in pazienti ad alto rischio.

Adesso si sta indagando sulla utilità della TAVI nei pazienti a rischio intermedio come trend verso l'estensione delle indicazioni.

Le protesi aortiche sutureless consentono la sostituzione della valvola aortica malata dopo resezione delle cuspidi e completa decalcificazione dell'annulus aortico senza la necessità di suture anulari per l'ancoraggio della protesi. Questo favorisce un più' rapido posizionamento nella valvola riducendo i tempi di clampaggio e di circolazione extracorporea e consente anche un approccio semplificato per le tecniche minimamente invasive. Infatti molti autori hanno riportato le loro esperienze con le protesi Sutureless (SU-AVR) attraverso ministernotomia o minitoracotomia destra.

In sintesi, quindi, TAVI e SU-AVR sono da ritenersi una valida alternativa nel trattamento della stenosi aortica severa.

Durante il secondo anno accademico la mia attività si e' concentrata soprattutto ad incrementare la casistica di pazienti con stenosi aortica severa trattati con dispositivi di ultima generazione sia TAVI che SU-AVR ed accessi chirurgicamente mini-invasivi.

I risultati continuano ad essere eccellenti e la collaborazione scientifica con altri centri cardiocirurgici che portano avanti lo stesso programma ha prodotto importanti considerazioni relative alle indicazioni terapeutiche per la valvulopatia aortica.

TAVI - Valvola Aortica Transcatetere

Il nostro centro quest'anno ha collaborato al registro italiano ITER (Italian Transcatheter balloon Expandable Registry): un registro spontaneo che punta a descrivere tutti i pazienti (all comers) che arrivano al trattamento con le protesi balloon expandable Sapien e Sapien XT (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). I dati provengono da 33 centri italiani per pazienti trattati nel periodo 2007 - 2012.

SU-AVR - Protesi aortiche sutureless.

Abbiamo collaborato alla raccolta dati per il gruppo di studio multicentrico europeo che include pazienti trattati con la protesi sutureless Perceval (Sorin Biomedica, Saluggia, Italy) tra il 2010 ed il 2014.

Analisi Statistica

I dati continui sono presentati come media e deviazione standard (SD) o mediana e range interquartile (IQR); i dati categorici sono presentati come la frequenza e la percentuale. I confronti tra i gruppi sono stati realizzati con il t-test, il test di Wilcoxon-Mann-Whitney, il test Chi-quadro, il test esatto di Fisher a seconda dei casi. Tutti i test sono stati 2-tailed. Al fine di bilanciare i due gruppi è stata effettuata una analisi propensity score. Abbiamo identificato una selezione preventiva dei covariate che presume essere associata con la decisione di TAVI o SU-AVR e questi sono stati inclusi in un'analisi multivariata di regressione logistica con l'intervento come variabile dipendente per determinare il propensity score. Le covariate indipendenti selezionati sono stati: età, sesso, diabete, arteriopatia cardiaco in più, malattia polmonare cronica, cardiocirurgia precedente, insufficienza renale, ipertensione polmonare e frazione di eiezione ventricolare sinistra, come per le definizioni EuroSCORE II; indice di massa corporea; storia di malattia coronarica (definito come precedente intervento coronarico o bypass al momento dell'intervento). Nel propensity score matching ogni paziente trattato TAVI è stato abbinato con un paziente SU-AVR con la propensione più vicina al punteggio selezionato utilizzando un algoritmo Greedy. La bontà delle coppie abbinato è definita come quelli con la differenza meno assoluto in abbinamento propensity score. Il Matching e' stato calcolato senza sostituzione. L'equilibrio tra TAVI pazienti trattati e abbinati SU-AVR pazienti trattati è stata valutata mediante test di Wilcoxon-Mann-Whitney ed è stato segnalato per lo stesso numero di pazienti provenienti dai registri, prima e dopo l'abbinamento con il propensity score. Per verificare se il tipo di accesso trans-apicale (TA-TAVI) e TAVI transfemorale (TF-TAVI) potrebbe confondere le principali conclusioni abbiamo ripetuto tutti analizzati separatamente. Tutti i test statistici erano a due code e p-value di 0,05 o meno sono stati considerati statisticamente significativi. Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il pacchetto software SAS (SAS Institute, Cary, NC; versione 9.3).

Lo scopo primario di questo studio era la valutazione dei risultati 30 giorni dopo la procedura di indice (o più, se il paziente non è stato dimesso dall'ospedale di trattamento o da un impianto di convalescenza secondaria), considerando i risultati come definito nella Valve Academic Research Consortium (VARC-2): la mortalità per tutte le cause; successo del dispositivo; ictus; sanguinamento (in pericolo di vita o maggiore); pace-maker permanente (PM); qualsiasi infarto del miocardio; perdite paravalvolari (PVL). Gli obiettivi secondari sono stati la valutazione di: mortalità a un anno, gradienti trans-aortici post-operatori,

frazione di eiezione ventricolare sinistra, ore di intubazione, e durata del soggiorno in unità di terapia intensiva e in ospedale.

RISULTATI

I pazienti TAVI e SU-AVR sono stati 1.885 (86,6%) e 292 (13,4%), rispettivamente. Le due coorti erano significativamente differenti in termini di caratteristiche preoperatorie, come indicato nella Tabella 1. I pazienti TAVI erano più anziani ($81,7 \pm 6$ vs $76,8 \pm 5$ anni, $p < 0.01$) e con più probabilità di soffrire di arteriopatia extra-cardiaca (34,9 % vs 17,1%, $p < 0.01$), malattia polmonare cronica (24,5% vs 14,0%, $p < 0.01$), insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare < 51 ml / min in 58,5% vs 23%, $p < 0.01$), e grave ipertensione polmonare (10,8% vs. 0,3%, $p < 0,01$). Inoltre i pazienti TAVI hanno avuto una classe significativamente peggiore New York Heart Association funzionale (NYHA III o IV: 80,7% vs 72,3%, $p < 0.01$). Di conseguenza, i pazienti TAVI avevano un EuroSCORE significativamente maggiore logistica ($21,1 \pm 13,6\%$ vs. $9,5 \pm 6\%$, $p < 0,01$). Dopo propensity matching abbiamo ottenuto: 1) l'analisi complessiva TAVI contro SU-AVR, 214 coppie appaiate di pazienti; 2) in pazienti con accesso trans apicale vs. SU-AVR, 105 coppie appaiate; 3) nei pazienti trans-femorale vs SU-AVR, 206 coppie corrispondenti. La tabella 2 mostra che le coorti abbinata erano ben bilanciate e nessuna differenza in qualsiasi variabile è stata trovata dopo la corrispondenza. La tabella 3 mostra il bilanciamento del post-incontro tra le altre variabili di base non inclusi nell'analisi propensity score, come Logistic EuroSCORE che era simile tra abbinata TAVI e coorti SU-AVR ($12,4 \pm 9,1\%$ vs $10,5 \pm 6,2\%$; $p = 0.09$). La Tabella 4 e la Figura 1 mostrano i risultati e l'effetto di scala, secondo criteri VARC-2, prima e dopo corrispondenza. In particolare, la figura 1 mostra l'impatto sui risultati delle due procedure e dei due diversi accessi TAVI.

La Tabella 5 descrive gradienti post-operatorie, frazione di eiezione ventricolare sinistra, tempo intubazione e durata del soggiorno, prima e dopo la corrispondenza.

Unmatched TAVI vs. SU-AVR

I pazienti TAVI avevano una mortalità a 30 giorni significativamente superiore ai pazienti SU-AVR in prima corrispondenza (7% vs. 2%, $p < 0,01$). Anche a un anno la mortalità era significativamente più alta nel gruppo TAVI unmatched (12,9% vs 4,6%, $p < 0.01$). I pazienti TAVI hanno avuto un successo inferiore del dispositivo (88,1% vs 98,6%, $p < 0.01$) e più alta incidenza di sanguinamento maggiore o pericoloso per la vita (20,4 vs 15,1, $p = 0,03$). Un severo PVL (5,2% vs. 0,3%, $p < 0,01$), così come qualsiasi PVL erano maggiori nei pazienti sottoposti a TAVI (37,3 vs. 2,0%; $p < 0.01$). Non ci sono state differenze significative nelle coorti unmatched in termini di ictus o infarto del miocardio. È stata trovata una tendenza verso un tasso di impianto PM più elevata nei pazienti SU-AVR (8,9% vs 6,2%, $p = 0,08$).

Matched TAVI vs. SU-AVR

Dopo aver abbinato tutti i pazienti TAVI con i pazienti SU-AVR non abbiamo osservato differenze significative nella 30 giorni e un anno la mortalità, ictus, emorragie o infarto del miocardio. Pazienti TAVI avevano un tasso significativamente più basso di successo del dispositivo (88,8% vs 98,6%, $p < 0.01$) e impianto PM (2,8% vs 9,4%, $p < 0.01$). Un severo PVL (5,1% vs. 0,5%), così come qualsiasi PVL (35,3 vs. 2,8%; $p < 0.01$) era maggiore nei pazienti TAVI.

Matched TA-TAVI vs. SU-AVR

I pazienti TA-TAVI e SU-AVR non hanno mostrato differenze significative nei 30 giorni ed a un anno nella mortalità, nel successo del dispositivo, ictus, emorragie, impianto PM, infarto del miocardio e grave PVL. L'unica differenza significativa è stata trovata in lieve PVL che

era significativamente più alta nei pazienti TA-TAVI (36,1% vs 2,9%, $p < 0.01$), ma non nel severo PVL (1,0% vs 1,0%, $p > 0,99$).

Matched TF-TAVI vs. SU-AVR

I pazienti TF-TAVI hanno mostrato un tasso più basso di successo del dispositivo (85,9 vs 98,1%, $p < 0.01$) rispetto a SU-AVR. Inoltre, nella coorte TF-TAVI abbiamo osservato una maggiore incidenza di PVL grave (6,3% vs. 0,5%, $p = 0,01$), così come di qualsiasi tipo (33,5 vs 3,4%; $p < 0.01$). Non ci sono state differenze significative tra i gruppi in termini di mortalità a 30 giorni e un anno, ictus, emorragie, impianto PM e infarto del miocardio.

Risultati emodinamici e degenza ospedaliera

La Tabella 5 mostra i risultati emodinamici e degenza postoperatoria in unità di terapia intensiva (ICU) per i pazienti TAVI e SU-AVR. Le protesi TAVI hanno significativamente più bassi gradienti trans-aortici sia nella unmatched e nelle coorti corrispondenti (TAVI contro SU-AVR gradienti media: 11.0 ± 4.6 mmHg vs 13.7 ± 6.6 mmHg; $p < 0.01$). La frazione di eiezione ventricolare sinistra non differiva tra i due gruppi. La ICU postoperatoria nonché la permanenza in ospedale è risultata significativamente maggiore nei pazienti SU-AVR sia nel senza pari e nelle coorti corrispondenti.

Le caratteristiche preoperatorie e gli esiti dei pazienti esclusi dalla corrispondenza sono riportati nell'appendice 3 e 4, rispettivamente.

DISCUSSIONE

I principali risultati di questo studio sono che TAVI e SU-AVR hanno risultati simili in termini di mortalità a 30 giorni, di mortalità ad 1 anno, ictus, sanguinamento e infarto del miocardio. Tuttavia, la TAVI mostra una maggiore incidenza di PVL post-procedurale e una tendenza verso un tasso più basso di pacemaker permanente. Inoltre, la TAVI offre bassi gradienti trans-aortici e degenze più brevi in ospedale e in terapia intensiva.

Popolazione in studio

Questi dati provengono da due grandi esperienze multicentriche di TAVI e SU-AVR che includono globalmente oltre 2000 pazienti. Questi registri sono basati su una descrizione di "mondo reale", "all-comers" e, guardando le caratteristiche basali delle due coorti, è evidente che queste procedure sono state eseguite in due popolazioni diverse. Infatti, i pazienti TAVI sono anziani e hanno caratteristiche al basale significativamente peggiori con il risultato di un EuroSCORE logistico che è quasi il doppio rispetto ai pazienti SU-AVR. Di conseguenza, la più alta mortalità dei pazienti TAVI in prima corrispondenza riflette queste differenze preoperatorie. Dopo aver fatto la corrispondenza, l'EuroSCORE logistico dei pazienti TAVI è significativamente ridotto, mentre quello dei pazienti SU-AVR è rimasto invariato (Logistic EuroSCORE dopo la corrispondenza: TAVI: $12,4 \pm 9,1\%$, SU-AVR: $10,5 \pm 6,2\%$, $p = 0,09$). Ciò significa che il processo di matching ha selezionato, tra la coorte TAVI, i pazienti con il profilo di rischio più basso preoperatorio. Anche se questi pazienti hanno ancora un profilo di rischio intermedio elevato, non hanno un rischio chirurgico molto alto / proibitivo e appartengono alla cosiddetta "zona grigia" che identifica una popolazione di pazienti che può essere trattata con AVR, SU-AVR o TAVI. Questo è il motivo per cui la differenza nella mortalità a 30 giorni non è stata osservata. È difficile definire rigorosamente una zona grigia in quanto non esistono linee guida specifiche per TAVI e SU-AVR e di conseguenza qualsiasi asserzione sarebbe arbitraria. Lo studio PARTNER 2 tiene conto del rischio intermedio, un punteggio STS tra il 4% e l'8%, ma, dal momento che il punteggio STS non è ampiamente utilizzato in Europa, questo non è applicabile alla nostra popolazione di studio. Ci sono molte ragioni per cui un paziente nella "zona grigia" subisce TAVI anziché SU-AVR o la chirurgia convenzionale: la

preferenza del paziente, la preferenza del chirurgo, la politica centrale e, in un numero ridotto di pazienti, ragioni anatomiche. In un recente articolo di Makkar con i dati dello studio PARTNER, solo il 23% dei pazienti sono stati sottoposti a TAVI per inoperabilità tecnica a causa di aorta a porcellana (40%), irradiazione del mediastino, deformità della parete toracica e chirurgia precedente (soprattutto CABG). Tuttavia, con l'esclusione dell'aorta porcellana e grave deformità della parete toracica che sono le uniche vere controindicazioni assolute per SU-AVR e chirurgia convenzionale, le altre condizioni anatomiche aumentano il rischio di un approccio "chirurgico", ma in realtà non controindicano esso e quindi questi i pazienti potrebbero essere inclusi in una categoria speciale di "zona grigia anatomica".

Risultati: la mortalità.

Nell'analisi TAVI contro SU-AVR, la mortalità nei pazienti SU-AVR è stata del 2,3% e questo è simile a esperienze precedentemente pubblicati. Nel gruppo TAVI, la mortalità è stata del 3,7%, molto inferiore a quello riportato nella precedente serie TAVI, ma simile alla mortalità di altre serie di pazienti TAVI a rischio intermedio. Ciò significa che la TAVI, nell'area "zona grigia", sembra fornire risultati analoghi non solo a SU-AVR ma anche per AVR, confermando i risultati di uno studio propensity matching precedentemente pubblicato confrontando AVR, TA-TAVI e SU-AVR.

Un altro aspetto importante da discutere è legata all'approccio TAVI. TAVI è fondamentalmente eseguita attraverso un trans apicale o un accesso trans-femorale che hanno differenze significative: TA-TAVI richiede l'anestesia generale, intubazione e una incisione chirurgica, mentre TF-TAVI può essere facilmente eseguito in modo totalmente percutaneo su un paziente sveglio solo utilizzando la sedazione. D'altra parte, poiché la lunghezza del sistema di erogazione trans-apicale è più breve del trans-femorale, l'impiego della valvola durante TA-TAVI può essere più precisa rispetto al TF-TAVI. Anche se non è stato chiaramente dimostrato che questi due approcci hanno risultati significativamente differenti si sceglie di abbinare pazienti SU-AVR con una coorte tutta TAVI ma anche separatamente con pazienti TF-TAVI, TA-TAVI, per evitare le differenze correlate all'accesso.

Risultati: il successo dell'impianto del dispositivo e perdita paravalvolare.

Il successo nell'impianto del dispositivo è un endpoint composito definito da VARC come assenza di mortalità procedurale e corretto posizionamento di una singola valvola nella posizione anatomica corretta e buone prestazioni della protesi valvolare (che include non PVL moderata/grave e un gradiente medio <20 mmHg). Abbiamo osservato un tasso significativamente più basso di successo dispositivo in TAVI rispetto ai pazienti SU-AVR principalmente per l'incidenza non trascurabile di PVL moderato/grave e la necessità di una seconda valvola quando la prima è posizionata erroneamente nella coorte TAVI. Mentre il tasso più basso di successo procedurale è presente in tutta la coorte TAVI e anche nella coorte TF-TAVI, il successo procedurale dei pazienti TA-TAVI è simile a SU-AVR e ciò è confermato anche dalla simile incidenza di PVL grave/moderato in TA-TAVI e SU-AVR. Questi risultati sono probabilmente a causa di una maggiore stabilità e precisione durante l'impianto trans-apicale. Blackstone ha recentemente riportato una incidenza significativamente minore di PVL in TA-TAVI rispetto ai pazienti TF-TAVI con dati dello studio PARTNER. Il PVL è stato direttamente associato con la mortalità tardiva, questo aspetto deve essere attentamente valutata soprattutto nei pazienti appartenenti alla "zona grigia" che hanno diverse opzioni terapeutiche disponibili. Tuttavia, l'introduzione di dispositivi di generazione TAVI nuovi specificamente progettati per aumentare la tenuta tra anulus aortico e la valvola TAVI, probabilmente diminuirà in modo significativo l'incidenza di PVL dopo TAVI. Rapporti recenti suggeriscono che la nuova

valvola Sapien-3 riduce significativamente PVL rispetto al Sapien-XT. Quindi è probabile che in futuro sarà ridotto il "gap" tra la TAVI e SU-AVR in termini di PVL.

Risultati: pacemaker permanente

L'incidenza di pacemaker permanente era maggiore nei pazienti che ricevevano un bioprotesi sutureless, anche se la significatività statistica è stata raggiunta soltanto in SU-AVR vs all-TAVI analisi ($p < 0.01$) vi è una tendenza visibile negli altri gruppi. Infatti, prima corrispondenza e dopo aver confrontato per TA-TAVI e TF-TAVI, il tasso di impianto PM è stato sempre superiore, anche se non statisticamente significativo, nei pazienti sottoposti a SU-AVR. Altri autori hanno trovato risultati simili in un'analisi di TAVI rispetto SU-AVR. Il più alto tasso di impianto PM nel gruppo SU-AVR può essere probabilmente dovuto alla natura autoespandibile dei dispositivi utilizzati che portano ad una compressione persistente e danneggiamento del sistema di conduzione atrioventricolare e blocco di branca sinistra. Un recente rapporto con i dati del Perceval studio multicentrico europeo (prova Cavalier) mostra che l'incidenza di blocco AV completo, in pazienti senza anomalie pre-operatorie del ritmo cardiaco in pazienti sottoposti a isolato SU-AVR è stato del 7,5%, e questo è coerente con il tasso di impianto osservato nel nostro studio. La valvola transcateretere utilizzata in questo studio è un dispositivo a palloncino espandibile con un basso profilo che durante e dopo l'impianto di solito non interferisce con il setto membranoso e con il sistema di conduzione del cuore. Tuttavia, un tasso di impianto PM alto è stato descritto anche per le valvole auto-espandibile TAVI e, di conseguenza questo risultato dovrebbe essere attentamente valutato al momento di scegliere tra diverse strategie di trattamento.

Risultati emodinamici.

I dati emodinamici pre-dimissione mostrano gradienti medi e massimi significativamente più bassi nel gruppo TAVI, ma il reale impatto clinico di questo dato è sconosciuto e dovrebbero essere ulteriormente studiati. I Gradienti transaortici, soprattutto se misurati subito dopo l'intervento, potrebbero essere influenzati dalla diversa tecnica chirurgica tra TAVI e SU-AVR. Infatti nel postoperatorio, anemia, emodiluizione e l'infiammazione potrebbero avere un ruolo nel all'aumento gradienti di pre-dimissione del gruppo SU-AVR. Il tempo di intubazione significativamente più breve e la durata di degenza, sia in ICU e in ospedale, dei TAVI possono essere facilmente spiegati, dalla natura meno invasiva di queste procedure, in particolare l'assenza di circolazione extracorporea. Tuttavia, l'impatto della breve durata del ricovero sui risultati precoci e a lungo termine, nonché il costo-efficacia, devono essere ulteriormente studiati. Inoltre, la degenza in ospedale può essere diversa tra i centri a causa di differenti condizioni e indipendentemente dal decorso postoperatorio dei pazienti; ci sono centri che effettuano la riabilitazione durante lo stesso ricovero della procedura (con il risultato di un soggiorno prolungato) e ci sono centri che non inviano i pazienti a strutture di riabilitazione e di conseguenza dimettono i pazienti più tardi al fine di monitorare le possibili complicanze tardive che non sono infrequenti in tali pazienti delicati.

Pertanto, durante il processo di valutazione dei pazienti con grave sintomatica stenosi valvolare aortica che appartengono alla cosiddetto "zona grigia", diversi aspetti devono essere attentamente considerati: tasso di successo dispositivo, tasso di impianto PM, l'incidenza e la gravità delle perdite paravalvolari, le prestazioni emodinamiche e la durata del ricovero postoperatorio. La combinazione di tutte queste variabili insieme potrebbe aiutare l' "Heart-team" a selezionare il trattamento più appropriato per ogni singolo paziente.

TABELLA 1. Caratteristiche preoperatorie

	SU-AVR n=292	TAVI n=1885	<i>p-value</i>
Age	76.8±5	81.7±6	<0.01
Female gender	188(64.4)	1139(60.4)	0.20
Body Mass Index	27.7±4.7	25.8±4.5	<0.01
Diabetes	77(26.4)	483(25.6)	0.79
Arterial hypertension	263 (90.1)	1537 (81.5)	<0.01
Extracardiac arteriopathy ¹	50(17.1)	657(34.9)	<0.01
Chronic lung disease ¹	41(14.0)	462(24.5)	<0.01
Previous cardiac surgery ¹	29(9.9)	348(18.5)	<0.01
Renal impairment ¹			
>85 ml/min	107(36.6)	97(5.2)	<0.01
84-51 ml/min	117(40.1)	618(33.2)	
<51 ml/min	67(23)	1090(58.5)	
Dialysis	1(0.3)	59(3.2)	
Pulmonary hypertension ¹			
No	246(84.3)	742(39.4)	<0.01
31-55 mmHg	45(15.4)	939(49.8)	
>55 mmHg	1(0.3)	204(10.8)	
History of coronary artery disease ³	12(4.1)	767(40.7)	<0.01
Left Ventricular Ejection Fraction (%)	58.4±9.0	53.6±12.3	<0.01
Neurological dysfunction ²	0	170 (9.0)	<0.01
Logistic EuroSCORE ²	9.5±6	21.1±13.6	<0.01
Aortic valve area (cm²)	0.45±0.16	0.46±0.14	0.26
Peak aortic gradient (mmHg)	87.4±22.8	81.3±22.5	<0.01
Mean aortic gradient (mmHg)	52.3±15.1	50.3±15.0	0.05
NYHA Functional Classification			<0.01
I	6 (2.1)	50 (2.7)	
II	75 (25.7)	315 (16.7)	
III	192 (65.8)	1285 (68.2)	
IV	19 (6.5)	235 (12.5)	

Only variables with less than 1% missing values were included in the analysis.

¹ as for EuroSCORE II definition; ² as for EuroSCORE definition; ³ previous CABG or PTCA ± stenting and/or coronary disease (as for STS definition) at the moment of intervention

Table legend. SU-AVR: Sutureless aortic valve replacement; TAVI: Trans-catheter aortic valve implantation; NYHA: New York Heart Association; CABG: Coronary artery bypass grafting; PTCA: Percutaneous trans-luminal coronary angioplasty.

	SU-AVR	TAVI	<i>P-value</i>
Before matching ^a	76.8±5	81.7±6	<0.01

Age	After matching ^b	77.4±5.4	77.7±7.9	0.08
	After matching in TA ^c	78.3±5.3	78.5±8.7	0.18
	After matching in TF ^d	77.7±5.0	77.7±7.0	0.57
Female gender	Before matching ^a	188(64.4)	1139(60.4)	0.20
	After individual matching ^b	138 (64.5)	139 (65.0)	0.92
	After matching in TA ^c	69 (65.7)	69 (65.7)	>0.99
	After matching in TF ^d	139 (68.0)	131 (64.0)	0.41
Body Mass Index	Before matching ^a	27.7±4.7	25.8±4.5	<0.01
	After individual matching ^b	27.5±4.7	27.6±5.2	0.99
	After matching in TA ^c	26.9±4.6	26.8±4.8	0.76
	After matching in TF ^d	27.5±4.6	27.7±5.5	0.93
Diabetes	Before matching ^a	77(26.4)	483(25.6)	0.79
	After individual matching ^b	59 (27.6)	58 (27.1)	0.91
	After matching in TA ^c	27 (25.7)	28 (26.7)	0.88
	After matching in TF ^d	55 (26.7)	56 (27.2)	0.91
Extracardiac arteriopathy	Before matching ^a	50(17.1)	657(34.9)	<0.01
	After individual matching ^b	46 (21.5)	48 (22.4)	0.82
	After matching in TA ^c	33 (31.4)	37 (35.2)	0.56
	After matching in TF ^d	38 (18.5)	38 (18.5)	>0.99
Chronic lung disease	Before matching ^a	41(14.0)	462(24.5)	<0.01
	After individual matching ^b	39 (18.2)	36 (16.8)	0.70
	After matching in TA ^c	20 (19.1)	20 (19.1)	>0.99
	After matching in TF ^d	36 (17.5)	38 (18.5)	0.80
Previous cardiac surgery	Before matching ^a	29(9.9)	348(18.5)	<0.01
	After individual matching ^b	22 (10.3)	21 (9.8)	0.87
	After matching in TA ^c	15 (14.3)	12 (11.4)	0.54
	After matching in TF ^d	19 (9.2)	22 (10.7)	0.62
Renal impairment	Before matching ^a			
	>85 ml/min	107(36.6)	97(5.2)	<0.01
	84-51 ml/min	117(40.1)	618(33.2)	
	<51 ml/min	67(23)	1090(58.5)	
	dialysis	1(0.3)	59(3.2)	
	After individual matching ^b			
	>85 ml/min	46(21.5)	42(19.6)	0.97
	84-51 ml/min	101(47.2)	102(47.6)	
	<51 ml/min	66(30.8)	69(32.2)	
	dialysis	1(0.5)	1(0.5)	
	After matching in TA ^c			
	>85 ml/min	10 (9.5)	12 (11.4)	0.66
84-51 ml/min	45 (42.9)	49 (46.7)		
<51 ml/min	49 (46.7)	44 (41.9)		
dialysis	1 (1.0)	0		

Pulmonary hypertension	After matching in TF ^d			
	>85 ml/min	45 (21.8)	40 (19.4)	
	84-51 ml/min	94 (45.6)	104 (50.5)	0.70
	<51 ml/min	66 (32.0)	60 (29.1)	
	dialysis	1 (0.5)	2 (1.0)	
	Before matching ^a			
	No	246(84.3)	742(39.4)	<0.01
	31-55 mmHg	45(15.4)	939(49.8)	
	>55 mmHg	1(0.3)	204(10.8)	
	After individual matching ^b			
	No	168(78.5)	170(79.4)	0.60
	31-55 mmHg	45(21.0)	44(20.6)	
>55 mmHg	1(0.5)	1(0.5)		
After matching in TA ^c				
No	71 (67.6)	75 (71.4)		
31-55 mmHg	33 (31.4)	28 (26.7)	0.65	
>55 mmHg	1 (1.0)	2 (1.9)		
After matching in TF ^d				
No	160 (77.7)	158 (76.7)		
31-55 mmHg	45 (21.8)	48 (23.3)	0.57	
>55 mmHg	1 (0.5)	0		
History of CAD	Before matching ^a	12(4.1)	767(40.7)	<0.01
	After individual matching ^b	12(5.6)	11(5.1)	0.83
	After matching in TA ^c	12 (11.4)	15 (14.3)	0.54
	After matching in TF ^d	12 (5.8)	15 (7.3)	0.55
Left Ventricular Ejection Fraction (%)	Before matching ^a	58.4±9.0	53.6±12.3	<0.01
	After individual matching ^b	57.7±9.3	58.2±10.2	0.41
	After matching in TA ^c	57.3±10.6	57.3±11.2	0.88
	After matching in TF ^d	57.6±9.3	57.7±9.5	0.82

Only variables with less than 1% missing values were included in the analysis.

TABELLA 2. Characteristics of SU-AVR and TAVI patients before and after matching

Data are expressed in numbers (percentage) or mean ± standard deviation.

^a There were 292 patients for the SU-AVR treated group and 1885 patients for the TAVI treated group

^b There were 214 patients for the SU-AVR treated group and 214 patients for the TAVI treated group

^c There were 105 patients for the SU-AVR treated group and 105 patients for the TAVI treated group

^d There were 206 patients for the SU-AVR treated group and 206 patients for the TAVI treated group

Comparisons between groups are made using the Wilcoxon-Mann-Whitney test.

Table legend. SU-AVR: Sutureless aortic valve replacement; TAVI: Trans-catheter aortic valve implantation; TA: Trans-apical; TF: Trans-femoral; CAD: Coronary artery disease

CONCLUSIONI

TAVI e SU-AVR sono entrambi ragionevoli strategie terapeutiche nei pazienti con grave stenosi valvolare aortica sintomatica. Dopo il matching, non abbiamo osservato differenze nella mortalità a 30 giorni e ad 1 anno, ictus, emorragie o infarto del miocardio. I pazienti TAVI sono più propensi a mostrare meno successo procedurale e più PVL post-operatorio, anche se questo è meno evidente

nei TA-TAVI. D'altra parte la SU-AVR sembra fornire elevati gradienti trans-aortici, più lunghezza di ricovero postoperatorio e una tendenza verso una maggiore percentuale di impianto di pacemaker. La scelta del trattamento più appropriato per i pazienti con stenosi valvolare aortica appartenenti alla "zona grigia" dovrebbe essere adattata in funzione delle caratteristiche cliniche e anatomiche al fine di fornire la soluzione ottimale per ogni singolo paziente.

TABELLA 3. Pre-operative variables not considered for matching.

	BEFORE MATCHING			After matching (SU-AVR vs. TAVI)			After matching (SU-AVR vs. TA-TAVI)			After matching (SU-AVR vs. TF-TAVI)		
	SU-AVR (292)	TAVI (1885)	<i>p-value</i>	SU-AVR (214)	TAVI (214)	<i>p-value</i>	SU-AVR (105)	TAVI (105)	<i>p-value</i>	SU-AVR (206)	TAVI (206)	<i>p-value</i>
Logistic EuroSCORE	9.5±6	21.1±1	<0.01	10.5±6	12.4±	0.09	12.6±7.2	14.7±9	0.11	10.5±6	11.8±	0.05
Functional aortic valve area (cm ²)	0.45±	0.46±0		0.43±0	0.46±	0.12	0.42±0.1	0.47±0	0.04	0.44±0	0.44	0.99
Peak aortic gradient (mmHg)	87.4±	81.7±2	<0.01	87.5±2	84.5±	0.22	86.7±25	80.6±2	0.22	85.6±21	88.2	0.27
Mean aortic gradient (mmHg)	52.3±	50.3±1		53.2±1	52.3±	0.51	53.0±17	49.7±1	0.35	52.2±15	54.5	0.07
Neurological dysfunction disease	0	170 (9.0)	<0.01	0	21 (9.8)	<0.01	0	10 (9.5)	<0.01	0	23 (11.0)	<0.01
Arterial hypertension	263 (90.1)	1537 (81.5)	<0.01	190 (88.8)	160 (74.8)	<0.01	93 (88.6)	84 (80.0)	0.09	181 (87.9)	150 (73.0)	<0.01
NYHA functional class	6 (2.1)	50 (2.7)	<0.01	5 (2.3)	5 (2.34)	0.60	1 (0.9)	2 (1.9)	0.03	3 (1.5)	38 (9)	0.38
I	75 (25.7)	315 (16.7)	1	134 (62.6)	52 (24.3)		66 (62.0)	70 (66.7)		130 (63.1)	50 (24.3)	
II	192 (65.8)	1285 (68.2)		15 (7.0)	135 (63.1)		16 (15.2)			14 (6.8)	133 (64.6)	
III	19 (6.5)	235 (12.5)									15 (7.3)	
IV												

Table legend: SU-AVR: Sutureless aortic valve replacement; TAVI: Trans-catheter Aortic Valve Implantation; TA: Trans-apical; TF: Trans-femoral; NYHA: New York Heart Association

		SU-AVR	TAVI	<i>P-value</i>
30-day Mortality	Before matching ^a	6 (2)	134 (7)	<0.01
	After matching ^b	5 (2.3)	8 (3.7)	0.401

	After matching in TA ^c	3 (2.9)	4 (3.8)	>0.99
	After matching in TF ^d	5 (2.4)	9 (4.4)	0.28
1-year Mortality	Before matching ^a	13 (4.6) 7mis**	242 (12.9) 7mis	<0.01
	After matching ^b	12 (5.8) 6mis	20 (9.4) 1mis	0.16
	After matching in TA ^c	8 (8.0) 5mis	11 (10.5)	0.54
	After matching in TF ^d	12 (6.0) 6mis	15 (7.4) 2mis	0.59
Device Success	Before matching ^a	288 (98.6)	1661 (88.1)	<0.01
	After individual matching ^b	211 (98.6)	190 (88.8)	<0.01
	After matching in TA ^c	103 (98.1)	99 (94.3)	0.28
	After matching in TF ^d	202 (98.1)	177 (85.9)	<0.01
Any Stroke	Before matching ^a	6 (2.1)	52 (2.8)	0.49
	After individual matching ^b	4 (1.9)	4 (1.9)	>0.99
	After matching in TA ^c	2 (1.9)	1 (1.0)	>0.99
	After matching in TF ^d	2 (1.0)	3 (1.5)	>0.99
Bleeding (life threatening or major)	Before matching ^a	44 (15.1)	381 (20.4)	0.03
	After individual matching ^b	40 (18.7)	34 (16.1)	0.48
	After matching in TA ^c	21 (20.0)	13 (13.0)	0.18
	After matching in TF ^d	39 (19.0)	32 (15.0)	0.36
PM implantation	Before matching ^a	26 (8.9)	116 (6.2)	0.08
	After individual matching ^b	20 (9.4)	6 (2.8)	0.01
	After matching in TA ^c	10 (9.5)	4 (3.8)	0.10
	After matching in TF ^d	19 (9.2)	12 (5.8)	0.19
Any Myocardial Infarction	Before matching ^a	1 (0.3)	28 (1.5)	0.17
	After individual matching ^b	1 (0.5)	2 (0.9)	>0.99
	After matching in TA ^c	1 (1.0)	2 (1.9)	>0.99
	After matching in TF ^d	1 (0.5)	1 (0.5)	>0.99
Severe Paravalvular Leak	Before matching ^a	1 (0.3)	98 (5.2)	<0.01
	After individual matching ^b	1 (0.5)	11 (5.1)	0.06
	After matching in TA ^c	1 (1.0)	1 (1.0)	>0.99
	After matching in TF ^d	1 (0.5)	13 (6.3)	<0.01
	Before matching ^a			
	No	286 (98.0)	1125 (62.7)	<0.01
	Mild	5 (1.7)	571 (31.8)	
	> Mild	1 (0.3)	98 (5.5)	

Paravalvular Leak	After individual matching ^b			
	No	208 (97.2)	134 (64.7)	<0.01
	Mild	5 (2.3)	62 (30.0)	
	> Mild	1 (0.5)	11 (5.3)	
	After matching in TA ^c			
	No	101 (96.1)	66 (62.9)	<0.01
	Mild	3 (2.9)	38 (36.1)	
	> Mild	1 (1.0)	1 (1.0)	
	After matching in TF ^d			
No	199 (96.6)	137 (66.5)	<0.01	
Mild	5 (2.4)	56 (27.2)		
> Mild	2 (1.0)	13 (6.3)		

TABELLA 4. Outcomes according to VARC-2 definitions in SU-AVR and TAVI patients before and after matching.

**mis=missing

Data are expressed in number (percentage)

^a There were 292 patients for the SL treated group and 1885 patients for the TAVI treated group

^b There were 214 patients for the SL treated group and 214 patients for the TAVI treated group

^c There were 105 patients for the SL treated group and 105 patients for the TAVI treated group

^d There were 206 patients for the SL treated group and 206 patients for the TAVI treated group

Comparisons between groups are made using the Wilcoxon-Mann-Whitney test.

Table legend. VARC: Valve academic research consortium; SU-AVR: Sutureless aortic valve replacement; TAVI: Trans-catheter aortic valve implantation; TA: Trans-apical; TF: Trans-femoral; PM: Pacemaker

TABELLA 5: Post-operative data before and after matching

	BEFORE MATCHING			After matching (SU-AVR vs. TAVI)			After matching (SU-AVR vs. TA-TAVI)			After matching (SU-AVR vs. TF-TAVI)		
	SU-AVR (292)	TAVI (1885)	<i>p</i> -value	SU-AVR (214)	TAVI (214)	<i>p</i> -value	SU-AVR (105)	TAVI (105)	<i>p</i> -value	SU-AVR (206)	TAVI (206)	<i>p</i> -value
Peak aortic gradient (mmHg)	27.2±11.7	20.0±7.8	<0.01	26.7±12.1	20.3±8.1	<0.01	26.0±10.3	18.0±6.9	<0.01	26.7±11.8	20.8±8.7	<0.01
Mean aortic gradient (mmHg)	13.8±6.3	10.8±4.5	<0.01	13.7±6.6	11.0±4.6	<0.01	13.2±5.5	10.3±4.2	<0.01	13.6±6.4	11.3±4.8	<0.01
Left Ventricular Ejection Fraction (%)	56.5±7.9	54.5±1.1	0.23	56.8±7.8	57.5±8.6	0.42	56.5±7.3	56.6±9.7	0.80	55.9±7.4	57.1±9.5	0.08
Hours of intubation since the end of the procedure	18 [8-30]	2 [0-10]	<0.01	18 [8-36]	2 [0-7]	<0.01	22 [8-46]	6 [2-13]	<0.01	19 [8-36]	0 [0-4]	<0.01
Post-operative ICU stay (days)	2 [1-3]	1 [1-3]	<0.01	2 [1-3]	1 [1-3]	<0.01	2 [1-3]	2 [1-3]	<0.01	2 [1-3]	1 [0-1]	<0.01
Post-operative hospitalization (days)	11 [8-15]	7 [5-11]	<0.01	11 [8-16]	7 [5-9]	<0.01	11 [8-17]	8 [6-9]	<0.01	11 [8-17]	6 [5-8]	<0.01

Data are expressed in numbers (percentage) or median [IQ].

Table legend. SU-AVR: Sutureless aortic valve replacement; TAVI: Trans-catheter aortic valve implantation; TA: Trans-apical; TF: Trans-femoral

Institution	Components of the TAVI Team	Patients
Centro Cardiologico Monzino, Milan	M. Agrifoglio, A. Bartorelli	358
San Raffaele Hospital, Milan	A. Chieffo, A. Colombo, G. Giustino, O. Alfieri, M. Montorfano	248
University of Padua	G. Gerosa, A. D'Onofrio, C. Tessari, G. Tarantini, V. Gasparetto, L. Besola	184
IRCCS San Martino-IST, Genova	T. Regesta, F. Repetto, G. Passerone, V. Boasi, M. Vischi	126

Sant'Anna, Catanzaro	M. Cassese*, G. Martinelli*, B. Missiroli	122
University of Turin	M. Rinaldi, S. Salizzoni, M. La Torre, M. D'Amico, C. Moretti, M. Lupo	80
Hesperia Hospital, Modena	D. Gabbieri, A. Benassi, G. D'Annibale	77
AOU S. Orsola, Bologna	F. Saia, C. Savini, A. Marzocchi, R. Di Bartolomeo	72
Ferrarotto Hospital, Catania	C. Tamburino, S. Immè, C. Sgroi, AS. Rubino	71
AOU Integrata Verona	F. Ribichini, G. Faggian, F. Onorati	59
AO Papa Giovanni XXIII, Bergamo	D. Cugola, A. Terzi, O. Valsecchi	52
IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia	M. Aiello, M. Ferrario	49
AO Brotzu, Cagliari	E.M. Cirio, G. Lixi, F. Sanna, A. Boi, B. Loi	42
AOU Policlinico Le Scotte, Siena	A. Iadanza, C. Pierli, G. Sincropi	36
AOU S. Maria Misericordia, Udine	U. Livi, E. Pompei, E. Mazzaro, A. Proclemer, L. Spedicato, G. Bernardi	34
AOU Careggi, Firenze	P. Stefàno, M. Stolcova, G. Santoro	33
Humanitas Research Hospital, Rozzano	D. Ornaghi, A. Cappai	28
Ospedale Cattinara, Trieste	A. Minati, A. Salvi, A. Pappalardo	22
Ospedale Maggiore, Parma	A. Agostinelli, D. Ardissino, T. Gherli	22
Clinica S. Maria, Bari	M. Cassese*, G. Martinelli*	20
AO San Camillo-Forlanini, Roma	F. Musumeci, R. Violini, C. Boschetti, R. Fiorilli, G. Luzi, V. Polizzi	20
AO Cesare Biagio e Arrigo, Alessandria	A. Audo, C. Cavoza, M. Reale G. Ballestrero	18
San Donato, Milano	F. Casilli, L. Inglese, C. De Vincentis, A. Garatti	17
Istituto Clinico Sant'Ambrogio, Milano	F. Bedogni, N. Brambilla, P. Panisi	16
AOU Federico II, Napoli	R.A. Mozzillo, V. De Amicis, C. Vosa, C. Rapacciuolo	14
AOU Pisana, Pisa	S. Petronio, E. Giannini, A. Pieroni, G. Sciotti	14
Ospedale S. Chiara, Trento	M. Dallago, R. Bonmassari, A. Graffigna	12
Clinica Mediterranea, Napoli	C. Briguori, G. Di Maio, L. Marino	11
Città di Lecce, GVM Care & Research	A. Liso, R. Gregorini	10
Casa di cura Columbus, Milano	A. Colombo	9
Niguarda, Milano	G. Bruschi, L. Martinelli, F. De Marco, S. Klugman	4
Policlinico Umberto I, Roma	F. Miraldi, G. Sardella	4
Spedali Civili, Brescia	C. Fiorina, F. Etori	1

Appendix 1. Participating study sites of the ITER, components of the TAVI team and number of patients enrolled

* M. Cassese and G. Martinelli moved to Bari in July 2012

BIBLIOGRAFIA prodotta attinente alla progetto di ricerca

1. A comparison of conventional surgery, transcatheter aortic valve replacement, and sutureless valves in "real-world" patients with aortic stenosis and intermediate- to high-risk profile.

Muneretto C, Alfieri O, Cesana BM, Bisleri G, De Bonis M, Di Bartolomeo R, **Savini C**, Folesani G, Di Bacco L, Rambaldini M, Maureira JP, Laborde F, Tespili M, Repossini A, Folliguet T.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2015 Aug 24. pii: S0022-5223(15)01515-9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.052.

2. Trans-subclavian versus transapical access for transcatheter aortic valve implantation: A multicenter study.

Ciuca C, Tarantini G, Latib A, Gasparetto V, **Savini C**, Di Eusanio M, Napodano M, Maisano F, Gerosa G, Sticchi A, Marzocchi A, Alfieri O, Colombo A, Saia F.

Catheter Cardiovasc Interv. 2015 May 22.

3. Safety of single-dose histidine-tryptophan-ketoglutarate cardioplegia during minimally invasive mitral valve surgery.

Savini C, Murana G, Di Eusanio M, Suarez SM, Jafrancesco G, Castrovinci S, Castelli A, Di Bartolomeo R.

Innovations (Phila). 2014 Nov-Dec;9(6):416-20.

4. When does transapical aortic valve replacement become a futile procedure? An analysis from a national registry.

D'Onofrio A, Salizzoni S, Agrifoglio M, Lucchetti V, Musumeci F, Esposito G, Magagna P, Aiello M, **Savini C**, Cassese M, Glauber M, Punta G, Alfieri O, Gabbieri D, Mangino D, Agostinelli A, Livi U, Di Gregorio O, Minati A, Faggian G, Filippini C, Rinaldi M, Gerosa G. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Sep;148(3):973-9; discussion 979-80.

5. Medium term outcomes of transapical aortic valve implantation: results from the Italian Registry of Trans-Apical Aortic Valve Implantation.

D'Onofrio A, Salizzoni S, Agrifoglio M, Cota L, Luzi G, Tartara PM, Cresce GD, Aiello M, **Savini C**, Cassese M, Cerillo A, Punta G, Cioni M, Gabbieri D, Zanchettin C, Agostinelli A, Mazza E, Di Gregorio O, Gatti G, Faggian G, Filippini C, Rinaldi M, Gerosa G. *Ann Thorac Surg.* 2013 Sep;96(3):830-5; discussion 836.

Anno III

La tecnologia protesica transcateretere in quest'ultimo anno ha prodotto risultati sempre più convincenti, fino ad arrivare ad ottenere l'autorizzazione clinica per l'indicazione all'impianto anche in pazienti a rischio intermedio (*N Engl J Med* 2016;374:1609-20).

Parallelamente, nel nostro ambito, l'acquisizione, da Gennaio 2016, di un ambiente di lavoro di alto livello come le nuove sale operatorie ibride in dotazione al nuovo Polo CardioToracoVascolare del Policlinico S.Orsola-Malpighi hanno consentito di ottimizzare le tecniche di impianto e, di conseguenza, i risultati clinici.

Le sale ibride, inoltre, grazie ai software di fusione di immagini (HeartNavigator and EchoNavigator by Philips) hanno permesso l'impiego della tecnologia transcateretere anche in casi estremamente impegnativi e con anatomie ostili alla chirurgia convenzionale.

In quest'ultimo anno, quindi, il progetto di ricerca in oggetto si è focalizzato soprattutto sull'analisi dei risultati in condizioni di rischio particolare come la Frazione di Eiezione Ventricolare sinistra ridotta³, i reinterventi¹, la disfunzione renale severa (under evaluation for publication) ed applicazioni particolari off-label⁴.

1. L'impianto delle protesi aortiche transcateretere (TAVI) è una valida opzione nel paziente con Frazione d'eiezione ventricolare sinistra severamente compromessa (Dati pubblicati in collaborazione al registro nazionale ITER)³.

I due accessi più utilizzati per le TAVI sono il TransFemorale (TF-TAVI) e il transapicale (TA-TAVI). Sono stati espressi dei dubbi sul rischio di utilizzare l'accesso transapicale in caso di funzione ventricolare sinistra compromessa. Noi siamo andati ad analizzare in maniera retrospettiva i nostri dati nell'ambito dello studio multicentrico ITER per confrontare i risultati nei due tipi di accesso TA-TAVI e TF-TAVI nei pazienti con Frazione d'Eiezione Ventricolare Sinistra (LVEF) ridotta.

Sono stati inclusi nell'analisi tutti i pazienti con LVEF $\leq 35\%$. I dati sono stati ottenuti dal Registro Italiano Transcatheter Balloon-Expandable (ITER) che arruola pazienti sottoposti a TAVI con la bioprotesi Edwards Sapien in 33 centri nazionali. I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi a seconda dell'accesso: TA o TF. È stato utilizzato un modello di rischio di sopravvivenza proporzionale per identificare i fattori predittivi preoperatori di mortalità.

Nel periodo compreso tra il 2007 ed il 2012, 1882 pazienti sono stati arruolati nel registro. 208 pazienti (11%) avevano una LVEF $\leq 35\%$. TA-TAVI e TF-TAVI sono state effettuate rispettivamente in 69 (33.2%) e 139 (66.8%) pazienti. La mortalità globale a 30 giorni è stata del 11.6% e del 7.9% nei pazienti TA e TF rispettivamente ($p=0.4454$). La mortalità globale a 1 anno è stata del 29% e

del 20.9% nei pazienti TA e TF rispettivamente ($p=0.1937$). Creatininemia (HR: 1.430, $p=0.0007$); la presenza preparatoria di un PaceMaker permanente (HR: 6.143, $p<0.0001$) e la classe NYHA IV (HR: 8.299, $p=0.0171$) sono stati identificati come fattori predittivi indipendenti della mortalità a 1 anno. L'approccio TA non è risultato un fattore predittivo significativo di mortalità.

Quindi, in conclusione, la TAVI offre nel complesso dei buoni risultati nei pazienti con LVEF compromessa e l'accesso TransApicale non risulta essere rilevante nel determinare la mortalità sia a breve che a lungo termine, dove invece intervengono altri fattori come l'insufficienza renale ed il grado di compenso.

2. L'insufficienza renale, in particolare, è legata a pessimi risultati nella sostituzione valvolare aortica per via convenzionale, mentre il suo ruolo nella TAVI non è ancora perfettamente definito. Quindi, sempre nell'ambito dello studio ITER, abbiamo analizzato 1904 pazienti consecutivi in 33 centri nel periodo che va dal 2007 al 2012. L'insufficienza renale di grado severo è stata definita sulla base del GFR: 15-29 ml/min/1.73 m² per lo stadio 4 (S4), <15 mL/min/1.73m² per lo stadio 5 (S5). L'end-point primario è stata la mortalità per tutte le cause nel periodo di follow-up. Gli end-points secondari sono stati eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) a 30 giorni nel follow up sulla base dei criteri VARC-2. Dei 1904 pazienti, 421 sono stati classificati in classe S5 ($n=74$) o S4 ($n=347$). I pazienti S5 erano più giovani, avevano più frequentemente aorta a porcellana e una più bassa incidenza di stroke precedente alla procedura. Durante 670 (\pm 466) giorni di follow-up, i pazienti S5 hanno sofferto una mortalità più alta (69% vs 39%, $p<0.01$) e morte cardiaca (19% vs. 9%, $p=0.02$) paragonati con gli S4. Il sesso maschile (HR 1.6, 95%CI 1.2-2.2), la LVEF<30% (HR 2.3, 95% CI: 1.3-4), la fibrillazione atriale (HR 1.4, 95%CI: 1.0-1.9) ed S5 CKD (HR 1.5, 95%CI: 1.0-2.1) sono stati fattori predittivi indipendenti di morte.

Quindi, in conclusione, la TAVI in pazienti con insufficienza renale severa in dialisi o pre-dialisi (i.e. S5) è stata associata in maniera indipendente a dei risultati inaccettabili pari a più del doppio di rischio morte rispetto ai pazienti in funzione renale al IV stadio. Mentre, nei pazienti con insufficienza renale al IV stadio è assolutamente necessaria un'accurata stratificazione del rischio per evitare una procedura futile.

3. Un altro scenario dove la TAVI ha dimostrato degli interessanti risultati è quello dei reinterventi, in particolare nei pazienti sottoposti in precedenza bypass aortocoronarico. In questi casi, l'approccio cardiocirurgico transapicale rimane ancora una delle prime scelte.

In questo caso abbiamo selezionato dal registro ITER 113 pazienti ottuagenari sottoposti a TAVI transapicale (TA-TAVI) confrontati con 126 pazienti pari età sottoposti a chirurgia convenzionale di sostituzione valvolare aortica (R-AVR), in entrambi i casi con precedente intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico (CABG).

Si è guardato in primo luogo la mortalità a 30 giorni e gli indicatori di risultato secondo i criteri VARC-2. I due gruppi sono stati sottoposti ad un'analisi di propensity - matching.

I pazienti TA-TAVI hanno dimostrato una più alta incidenza di mortalità a 30 giorni ($p = 0.03$), stroke ($p = 0.04$), sanguinamento ($p = 0.03$), peggiore 'early safety' ($P = 0.04$) ed una più bassa incidenza di impianto di pacemaker ($p = 0.03$). I pazienti TA-TAVI hanno dimostrato un più alto rischio in tutte le cause di mortalità [hazard ratio (HR) 3.15, 95% confidence interval (CI) 1.28–6.62; $p < 0.01$] e mortalità cardiovascolare (HR 1.66, 95% CI 1.02–4.88; $P = 0.04$). I pazienti sottoposti al propensity match hanno dimostrato risultati paragonabili in termini di sopravvivenza, morbidità maggiori e "early safety", con solo una più bassa incidenza di trasfusioni nei TA-TAVI (10.7% vs R-AVR: 57.1%; $p < 0.01$). Sempre nei pazienti TA-TAVI, si è osservato un trend verso un minore danno renale secondo la Acute Kidney Injury Network Classification (3.6% vs RAVR 21.4%; $P = 0.05$) e verso una migliore libertà da tutte le cause di mortalità al follow-up (TA-TAVI:

44.3 ± 21.3% vs R-AVR: 86.6 ± 9.3%; p = .08), sebbene la mortalità cardiovascolare era paragonabile (TA-TAVI: 86.5 ± 9.7% vs R-AVR: 95.2 ± 4.6%; p = 0.52).

Al follow up, le libertà da stroke, insufficienza cardiaca acuta, reintervento sulla protesi aortica e tromboembolia sono risultate simili nei due gruppi. Le principali condizioni determinanti mortalità per qualsiasi causa al follow up sono state l'EuroSCORE II (p=0.02), lo stroke perioperatorio (p=0.01) ed il tempo di ospedalizzazione (p=0.02), mentre lo stroke perioperatorio (p=0.03) ed il tempo di ospedalizzazione (p=0.04) hanno avuto un impatto significativo anche sulla mortalità cardiovascolare al follow up.

In conclusione, le differenze di mortalità e morbidità dopo TA-TAVI e R-AVR riflettono le differenze nei profili di rischio basali. La maggiore incidenza di complicanze nel perioperatorio dei pazienti riflette sicuramente il profilo di rischio più alto in termini di fragilità complessiva dei pazienti TAVI. Visti i buoni risultati nelle complicanze renali, i pazienti a più alto rischio in questo senso dovrebbero essere indirizzati comunque con preferenza a TAVI.

4. Sicuramente in quest'ultimo anno dove abbiamo trovato maggiore soddisfazione dall'impiego della tecnologia valvolare transcaterete è stato in casi anatomicamente "estremi" dove la chirurgia convenzionale tipicamente espone ad un rischio molto elevato.

Per esempio, la chirurgia sostitutiva convenzionale della valvola mitralica può talora presentare delle controindicazioni legate ad estese calcificazioni dell'anulus valvolare, ad una precedente sternotomia o ad una elevata fragilità del paziente. Questi rappresentano alcuni dei motivi per i quali le protesi transcaterete possono offrire una valida alternativa. In particolare in quest'ultimo anno si sono presentati alla nostra attenzione tre casi clinici in cui la sostituzione della valvola mitrale è stata eseguita con tecnica transcaterete sotto visione diretta a cuore aperto.

I tre pazienti erano portatori di una valvulopatia mitro-aortica di grado severo in due casi e solo mitralica in un caso. Due pazienti presentavano estese calcificazioni dell'anulus mitralico coinvolgenti, in un caso, anche il muscolo cardiaco (cuore di porcellana). La terza paziente di 83 anni, portatrice di un severo malfunzionamento di protesi mitralica biologica associato a stenosi valvolare aortica severa, presentava anch'essa diverse comorbidità associate.

Le pazienti con patologia mitroaortica sono state sottoposte per via sternotomica a sostituzione valvolare aortica tradizionale con protesi biologica stentless nel primo caso e stented nel secondo. Durante la stessa procedura, la valvola mitrale è stata sostituita rispettivamente con impianto transcaterete di TAVI mod. Edwards Sapien XT 26mm e 29mm sotto visione diretta attraverso atriotomia sinistra. La terza paziente con solo patologia mitralica ha impiantato una protesi mod. Edwards Sapien 3. Nei pazienti in cui l'impianto è avvenuto su valvola nativa, è stato inoltre suturato un patch di pericardio bovino tra la parete atriale e la protesi lungo tutto il perimetro valvolare in modo da ridurre al minimo il rischio di leak paravalvolare. In entrambi i casi il controllo ecocardiografico post-operatorio ha mostrato un buon funzionamento delle protesi valvolari mitro-aortiche, l'assenza di leak e soddisfacenti gradienti trans-protesici. I pazienti sono stati dimessi in tempi di degenza contenuti ed in buone condizioni cliniche generali. Al follow up ad un mese si segnalava una riduzione della classe funzionale NYHA.

Questa esperienza ci ha dimostrato che in caso di severe calcificazioni mitraliche ed in pazienti ad elevato rischio chirurgico l'impianto di protesi mitralica transcaterete può rappresentare una valida alternativa alla chirurgia conservativa, riducendo gli elevati rischi correlati al processo di decalcificazione o alla procedura di smontaggio della precedente protesi.

CONCLUSIONI

L'utilizzo di nuove tecnologie nel trattamento della valvulopatia aortica rimane focalizzato soprattutto sulle protesi transcaterete: in questo ambito l'evoluzione della ricerca ci offre in dotazione dispositivi che hanno migliorato molto la facilità di impianto e, di conseguenza, il campo

di applicazione. La nostra attenzione si è rivolta quindi nel meglio caratterizzare i risultati in particolari condizioni di rischio per meglio definire i confini tra utilità e futilità del trattamento. Le nostre esperienze, in sintesi, ci confortano sulla bontà del trattamento transcatheter, seppure ci indicano anche che in alcune condizioni di particolare rischio/fragilità del paziente (i.e. la severa insufficienza renale) non sono la soluzione di tutti i problemi e spetta sempre al clinico verificare che le cure e le risorse siano impiegate in modo appropriato.

BIBLIOGRAFIA prodotta attinente alla progetto di ricerca

1. Results of surgical aortic valve replacement and transapical transcatheter aortic valve replacement in patients with previous coronary artery bypass grafting. Onorati F, D'Onofrio A, Biancari F, Salizzoni S, De Feo M, Agrifoglio M, Mariscalco G, Lucchetti V, Messina A, Musumeci F, Santarpino G, Esposito G, Santini F, Magagna P, Beghi C, Aiello M, Ratta ED, **Savini C**, Troise G, Cassese M, Fischlein T, Glauber M, Passerone G, Punta G, Juvonen T, Alfieri O, Gabbieri D, Mangino D, Agostinelli A, Livi U, Di Gregorio O, Minati A, Rinaldi M, Gerosa G, Faggian G; RECORD- & ITA-investigators. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016 Jun;22(6):806-12.
2. The rise of new technologies for aortic valve stenosis: A comparison of sutureless and transcatheter aortic valve implantation. D'Onofrio A, Salizzoni S, Rubino AS, Besola L, Filippini C, Alfieri O, Colombo A, Agrifoglio M, Fischlein T, Rapetto F, Tarantini G, Dalèn M, Gabbieri D, Meuris B, **Savini C**, Gatti G, Aiello ML, Biancari F, Livi U, Stefano PL, Cassese M, Borrello B, Rinaldi M, Mignosa C, Gerosa G; Italian Transcatheter Balloon-Expandable Registry and the Sutureless Aortic Valve Implantation Research Groups. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Jul;152(1):99-109.e2.
3. Transapical Aortic Valve Replacement Is A Safe Option In Patients With Poor Left Ventricular Ejection Fraction. Results From the ITER registry. Augusto D'Onofrio¹, Stefano Salizzoni², Claudia Filippini², Marco Agrifoglio³, Ottavio Alfieri⁴, Alaide Chieffo⁴, Francesco Santini⁵, Giuseppe Tarantini¹, Davide Gabbieri⁶, **Carlo Savini**⁷, Sebastiano Immè⁸, Flavio Ribichini⁹, Diego Cugola¹⁰, Eliana Raviola¹¹, Bruno Loi¹², Esmeralda Pompei¹³, Antioco Cappai¹⁴, Mauro Cassese¹⁵, Giampaolo Luzi¹⁶, Marco Aiello¹¹, Mauro Rinaldi² and Gino Gerosa¹ *This paper has been presented at the 30th EACTS Annual Meeting, Barcelona (Spain), 1-5 October 2016*
4. Transcatheter Mitral Valve Implantation and AVR in Open Heart Surgery: off-label technique. **C. Savini** *This paper has been presented at the SICCH Annual Meeting, ROME (Italy), 25-27 November 2016*
5. A comparison of conventional surgery, transcatheter aortic valve replacement, and sutureless valves in "real-world" patients with aortic stenosis and intermediate- to high-risk profile. Muneretto C, Alfieri O, Cesana BM, Bisleri G, De Bonis M, Di Bartolomeo R, **Savini C**, Folesani G, Di Bacco L, Rambaldini M, Maureira JP, Laborde F, Tespili M, Repossini A, Folliguet T. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Aug 24. pii: S0022-5223(15)01515-9.
6. Trans-subclavian versus transapical access for transcatheter aortic valve implantation: A multicenter study. Ciuca C, Tarantini G, Latib A, Gasparetto V, **Savini C**, Di Eusanio M, Napodano M, Maisano F, Gerosa G, Sticchi A, Marzocchi A, Alfieri O, Colombo A, Saia F. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015 May 22.
7. Safety of single-dose histidine-tryptophan-ketoglutarate cardioplegia during minimally invasive mitral valve surgery. **Savini C**, Murana G, Di Eusanio M, Suarez SM, Jafrancesco G, Castrovinci S, Castelli A, Di Bartolomeo R. *Innovations (Phila).* 2014 Nov-Dec;9(6):416-20.
8. When does transapical aortic valve replacement become a futile procedure? An analysis from a national registry. D'Onofrio A, Salizzoni S, Agrifoglio M, Lucchetti V, Musumeci F, Esposito G, Magagna P, Aiello M, **Savini C**, Cassese M, Glauber M, Punta G, Alfieri O, Gabbieri D, Mangino D, Agostinelli A, Livi U, Di Gregorio O, Minati A, Faggian G, Filippini C, Rinaldi M, Gerosa G. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Sep;148(3):973-9; discussion 979-80.
9. Medium term outcomes of transapical aortic valve implantation: results from the Italian Registry of Trans-Apical Aortic Valve Implantation. D'Onofrio A, Salizzoni S, Agrifoglio M, Cota L, Luzi G, Tartara PM, Cresce GD, Aiello M, **Savini C**, Cassese M, Cerillo A, Punta G, Cioni M, Gabbieri D, Zanchettin C, Agostinelli A, Mazza E, Di Gregorio O, Gatti G, Faggian G, Filippini C, Rinaldi M, Gerosa G. *Ann Thorac Surg.* 2013 Sep;96(3):830-5; discussion 836.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

REFERENCES

1. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844-53.
2. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve stenosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142-7.
3. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, et al. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med* 1982;307:1362-7.
4. Hess OM, Ritter M, Schneider J, Grimm J, Turina M, Krayenbuehl HP. Diastolic stiffness and myocardial structure in aortic valve disease before and after valve replacement. *Circulation* 1984;69:855-65.
5. Huber D, Grimm J, Koch R, Krayenbuehl HP. Determinants of ejection performance in aortic stenosis. *Circulation* 1981;64:126-34.
6. McCrindle BW. Independent predictors of immediate results of percutaneous balloon aortic valvotomy in children. *Am J Cardiol* 1996;77:286-93.
7. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty: insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation* 1994;89:642-50.
8. ACC/AHA 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 (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1486-588.
9. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:Suppl V: V-61–V-67.
10. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1012-7.
11. Schwarz E, Baumann P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 1982;66:1105-10.
12. Lindblom D, Lindblom U, Qvist J, Lundstrom H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1990;15: 566-73.
13. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1988; 61:123-30.
14. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, et al. Natural history of 610 adults with asymptomatic hemodynamically significant aortic stenosis over prolonged follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:Suppl A:489A. abstract.
15. Thai HM, Gore JM. Prosthetic heart valves. In: Alpert JS, Dalen JE, Rahimtoola SH, eds. *Valvular heart disease*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:393-407.
16. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262-70.
17. Linderholm H, Osterman G, Teien D. Detection of coronary artery disease by means of exercise ECG in patients with aortic stenosis. *Acta Med Scand* 1985;218:181-8.
18. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977;297: 845-50.

19. Carabello BA, Green LH, Grossman W, Cohn LH, Koster JK, Collins JJ Jr. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation* 1980;62:42-8.
20. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis: reasons for earlier operative intervention. *Circulation* 1990;82:124-39.
21. Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation* 2000;101:1940-6.
22. Brogan WC III, Grayburn PA, Lange RA, Hillis LD. Prognosis after valve replacement in patients with severe aortic stenosis and a low transvalvular pressure gradient. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1657-60.
23. Cannon JD Jr, Zile MR, Crawford FA Jr, Carabello BA. Aortic valve resistance as an adjunct to the Gorlin formula in assessing the severity of aortic stenosis in symptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1517-23.
24. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol* 1995;75:191-4.
25. Burwash IG, Pearlman AS, Kraft CD, Miyake-Hull C, Healy NL, Otto CM. Flow dependence of measures of aortic stenosis severity during exercise. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1342-50.
26. Monin JL, Monchi M, Gest V, Duval-Moulin AM, Dubois-Rande JL, Gueret P. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients: risk stratification by low-dose dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2101-7.
27. Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. Progression of valvular aortic stenosis in adults: literature review and clinical implications. *Am Heart J* 1996;132:408-17.
28. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:545-50.
29. Nestico PF, DePace NL, Kimbiris D, et al. Progression of isolated aortic stenosis: analysis of 29 patients having more than 1 cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 1983;52:1054-8.
30. Das P, Rimington H, McGrane K, Chambers J. The value of treadmill exercise testing in apparently asymptomatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:Suppl A:489A. abstract.
31. O'Keefe JH Jr, Shub C, Rettke SR. Risk of noncardiac surgical procedures in patients with aortic stenosis. *Mayo Clin Proc* 1989;64:400-5.
32. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001;104:2205-9.
33. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42(4):S1-44.
34. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, 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. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148(1):e1-e132.

35. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9986):2477-84.
36. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9986):2485-91
37. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016;374(17):1609-20.
38. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016;387(10034): 2218-25.
39. Rosenbaum PR, Dubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effect. *Biometrika* 1983; 70:41-55.
40. Rosenbaum PR, Dubin DB. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Stat Assoc* 1984;79: 516-524.
41. Blackstone E. Comparing apples and oranges. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Jan; 123(1):8-15.
42. Drake C. Effects of misspecification of the propensity score on estimators of treatment effects. *Biometrics* 1993;49:1231-1236.
43. Freemantle N, Marston L, Walters K, Wood J, Reynolds MR, Petersen I. Making inferences on treatment effects from real world data: propensity scores, confounding by indication, and other perils for the unwary in observational research. *BMJ* 2013;347:f6409.
44. Rosenbaum PR. Optimal matching for observational studies. *J Am Stat Assoc* 1989;84:1024-1032.
45. D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;17(19):2265-81.
46. Xie Y1, Brand JE, Jann B. Estimating Heterogeneous Treatment Effects with Observational Data. *Sociol Methodol* 2012;42(1):314-347.
47. Rubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med* 1997;127(8 Pt 2):757-63.
48. Kodali S, Thourani VH, White J, Malaisrie SC, Lim S, Greason KL, et al. Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 2016;37(28):2252-62.
49. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2—isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1 Suppl):S23–42.
50. Shahian DM, He X, Jacobs JP, Rankin JS, Welke KF, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons Isolated Aortic Valve Replacement (AVR) Composite Score: A Report of the STS Quality Measurement Task Force. *Ann Thorac Surg* 2012;94(6):2166-71.
51. Barili F, Pacini D, D'Ovidio M, Ventura M, Alamanni F, Di Bartolomeo R, et al. Reliability of Modern Scores to Predict Long-Term Mortality After Isolated Aortic Valve Operations. *Ann Thorac Surg* 2016;101(2):599-605.
52. Barili F, Pacini D, Capo A, Ardemagni E, Pellicciari G, Zanobini M, et al. Reliability of new scores in predicting perioperative mortality after isolated aortic valve surgery: a comparison with the society of thoracic surgeons score and logistic EuroSCORE. *Ann Thorac Surg* 2013;95(5):1539-44.

53. Eleid MF, Goel K, Murad MH, Erwin PJ, Suri RM, Greason KL, et al. Meta-Analysis of the Prognostic Impact of Stroke Volume, Gradient, and Ejection Fraction After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2015;116(6):989-94.
54. Sannino A, Losi MA, Schiattarella GG, Gargiulo G, Perrino C, Stabile E, et al. Meta-analysis of mortality outcomes and mitral regurgitation evolution in 4,839 patients having transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2014;114(6):875-82.
55. Schubert SA, Yarboro LT, Madala S, Ayunipudi K, Kron IL, Kern JA, et al. Natural history of coexistent mitral regurgitation after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151(4):1032-9.
56. Tan TC, Flynn AW, Chen-Tournoux A, Rudski LG, Mehrotra P, Nunes MC, et al. Risk Prediction in Aortic Valve Replacement: Incremental Value of the Preoperative Echocardiogram. *J Am Heart Assoc* 2015;4(10):e002129.
57. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3--valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1 Suppl):S43-62.
58. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(4):734-44.
59. Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J* 2013;34(1):22-9.
60. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(15):1438-54.
61. Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(4):732-8.
62. Cribier A, Savin T, Saondi N, et al. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet*. 1986;1:63-67.
63. Safian RD, Berman AD, Driver DJ, et al. Balloon aortic valvuloplasty in 170 consecutive patients. *N Engl J Med*. 1988;319:125-130.
64. O'Neill WW, for the Mansfield Scientific Aortic Valvuloplasty Registry Investigators. Predictors of long-term survival after percutaneous aortic valvuloplasty registry. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:193-198.
65. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, et al. Three year outcome after balloon aortic valvuloplasty: insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1994;89:642-650.
- 66.5. Eltchaninoff H, Cribier A, Tron C, et al. Balloon aortic valvuloplasty in elderly patients at high risk for surgery or inoperable. Immediate and mid-term results. *Eur Heart J*. 1995;16:1079-1084.
67. Pedersen WR, Klaassen PJ, Boisjolie CR, et al. Feasibility of transcatheter intervention for severe aortic stenosis in patients > 90 years of age: aortic valvuloplasty revisited. *Cathet Cardiovasc Interv*. 2007;70:149-154.
68. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005-1011.
69. 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.

70. Webb JG, Pasupati SJ, Humphries K, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high risk patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2007;226:755-763.
71. Zajarias A, Cribier AG. Outcomes and safety of percutaneous aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1829-1836.
72. Huber C, Feldman T. Clinical results of aortic transcatheter valve therapies. In: Huber C, Feldman T, eds. *Transcatheter Valve Therapies*. New York, NY: Informa Healthcare USA, Inc.; 2010: 185-213. 12. Rajani R, Buxton W, Haworth P, et al. Prognostic benefit of transcatheter aortic valve implantation compared with medical therapy in patients with inoperable aortic stenosis. *Cathet Cardiovasc Interv*. 2010;75:1121-1126.
73. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al; for the American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). 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. *JACC*. 2006;48:e1-148.
74. Agarwal A, Kini AS, Attanti S, et al. Results of repeat balloon valvuloplasty for treatment of aortic stenosis in patients aged 59 to 104 years. *Am J Cardiol*. 2005;95:43-47.
75. NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry Participants. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty: acute and 30 day follow-up results in 674 patients from NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. *Circulation*. 1991;84:2383-2397.
76. Ussla GP, Capodanno D, Barbanti M, et al. Balloon aortic valvuloplasty for severe AS a bridge to high-risk transcatheter aortic valve implantation. *J Invas Cardiol*. 2010;22:161-166.
77. Hamid T, Eichoffer J, Clarke B. Aortic balloon valvuloplasty: is there still a role in high risk patients in the era of percutaneous aortic valve replacement? *J Interv Cardiol*. In press.
78. Hura H, Pedersen WR, Ladich E, et al. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty revisited: time for a renaissance? *Circulation*. 2007;115:e334-e338.
79. Letac B, Gerber L, Koning R. Insight in the mechanism of balloon aortic valvuloplasty of aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1988;62:1241-1247.
80. McKay RG, Safian RD, Lock JE, et al. Balloon dilatation of calcific aortic stenosis in elderly patients: post mortem, intraoperative, and percutaneous valvuloplasty studies. *Circulation*. 1986;74:119-125.
81. Sakata Y, Syed Z, Salinger MH, et al. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty: antegrade transseptal vs. conventional retrograde transarterial approach. *Cathet Cardiovasc Interv*. 2005;64:314-321.
82. Feldman T. Balloon aortic valvuloplasty: current techniques and clinical utility. In: Huber C, Feldman T, eds. *Transcatheter Valve Therapies*. New York, NY: Informa Healthcare USA, Inc.; 2010: 40-57.
83. Anderson M, Schwartz RS, Pedersen C, et al. Severity of aortic stenosis, not STS score, predicts procedural mortality in elderly patients undergoing balloon aortic valvuloplasty [abstract]. *Cardiovasc Revasc Med*. 2009;10:207.
84. Pedersen CW, Schwartz RS, Anderson M, et al. Probability of improvement in severe left ventricular systolic dysfunction following balloon aortic valvuloplasty for aortic stenosis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2009;10:206.
85. Pedersen W, Klassen P, Pedersen C, et al. Comparison of outcomes in high risk patients > 70 years of age with aortic valvuloplasty and percutaneous coronary intervention versus aortic valvuloplasty alone. *Am J Cardiol*. 2008;101:1309-1314.

- 86.Rahimtoola S. Catheter balloon valvuloplasty for severe calcific aortic stenosis: a limited role. *JACC*. 1994;23:1076-1078.
- 87.Agatiello C, Eltechaninoff H, Tron C, et al. Balloon aortic valvuloplasty in the adult: immediate results and in hospital complications in the latest series of 141 consecutive patients at the University Hospital of Rouen (2002-2005). *Arch Mal Coeur*. 2006;99:195-200.
- 88.Jabbour R, Dick R, Walton A. Aortic balloon valvuloplasty: review and case series. *Heart, Lung Circ*. 2008;17S:S73-S81.
- 89.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.
- 90.McKay R. The Mansfield Scientific Aortic Valvuloplasty Registry: overview of acute hemodynamic results and procedural complications. *JACC*. 1991;17:485-491.
- 91.Solomon LW, Fusman B, Jolly N, et al. Percutaneous suture closure for management of large French size arterial puncture in aortic valvuloplasty. *J Invas Cardiol*. 2001;13:592-596.
- 92.Babaliaros V, Liff D, Chen E, et al. Can balloon aortic valvuloplasty help determine appropriate transcatheter aortic valve size? *JACC: Cardiovasc Interv*. 2008;1:580-586.
- 93.Babaliaros V, Junagadhwalla Z, Lerakis S, et al. Use of balloon aortic valvuloplasty to size the aortic annulus before implantation of a balloon-expandable transcatheter heart valve. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2010;3:114-118.
- 94.Cribier A, Eltechaninoff H. Preimplantation percutaneous aortic balloon valvotomy (retrograde approach). In: Huber C, Feldman T, eds. *Transcatheter Valve Therapies*. New York, NY: Informa Healthcare USA, Inc.; 2010:161-170.
- 95.Akhtar M, Tuzcu EM, Kapadia SR, et al. Aortic root morphology in patients undergoing percutaneous aortic valve replacement: evidence of aortic root remodeling. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:950-6.
- 96.Tops LF, Wood DA, Delgado V, et al. Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography implications for transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:321-30.
- 97.Piazza N, Wenaweser P, van Gameren M, Pilgrim T, Tzikas A, Otten A, Nuis R, Onuma Y, Cheng JM, Kappetein AP, Boersma E, Juni P, de Jaegere P, Windecker S, Serruys PW. Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving System—a Bern-Rotterdam study. *Am Heart J* 2010;159: 323e329.
- 98.Ben-Dor I, Gaglia MA Jr, Barbash IM, Maluenda G, Hauville C, Gonzalez MA, Sardi G, Laynez-Carnicero A, Torguson R, Okubagzi P, Xue Z, Goldstein SA, Suddath WO, Kent KM, Lindsay J, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Comparison between Society of Thoracic Surgeons Score and logistic EuroSCORE for predicting mortality in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Revasc Med* 2011;12:345e349.
- 99.Daniel Wendt, MD, Matthias Thielmann, MD, Philipp Kahlert, MD, Svea Kastner, MD, Vivien Price, MS, Fadi Al-Rashid, MD, Polykarpos Patsalis, MD, Raimund Erbel, MD, and Heinz Jakob, MD
- 100.Morgan L. Brown, MD,^a Hartzell V. Schaff, MD,^a Maurice E. Sarano, MD,^b Zhuo Li, MS,^c Thoralf M. Sundt, MD,^a Joseph A. Dearani, MD,^a Charles J. Mullany, MBMS,^a and Thomas A. Orszulak, MD. Comparison Between Different Risk Scoring Algorithms on Isolated Conventional or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* 2014;97:796–802. Is the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation model valid for estimating the operative risk of patients considered for percutaneous aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:566-71.

101. Svensson L.G., Tuzcu M., Kapadia S., et al. (2013) A comprehensive review of the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* **145**(Suppl 3):S11–S16.
102. Moss R.R. e coll. Role of Echocardiography in Percutaneous Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol Img* 2008; 1:15-24.
103. Rodés-Cabau J. e coll. Feasibility and Initial Results of Percutaneous Aortic Valve Implantation Including Selection of the Transfemoral or Transapical Approach in Patients With Severe Aortic Stenosis, *Am J Cardiol* 2008; 102:1240-1246.
104. Zierer A. e coll. The transapical approach for aortic valve implantation, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136:948-53. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW,
105. Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364 (23):2187-98.
106. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363(17):1597-607.
107. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9986):2477-84.
108. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9986):2485-91.
109. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ. Transcatheter aortic valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;371(10):967-8.
110. Barbanti M, Petronio AS, Ettori F, Latib A, Bedogni F, De Marco F, et al. 5-Year outcomes after transcatheter aortic valve implantation with CoreValve prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8(8):1084-91.
111. Avanzas P, Muñoz-García AJ, Segura J, Pan M, Alonso-Briales JH, Lozano I, et al. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding aortic valve prosthesis in patients with severe aortic stenosis: early experience in Spain [in Spanish]. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(2):141-8.
112. Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Mehilli J, Frerker C, Richardt D, Landt M, et al. 1-Year outcomes after transcatheter aortic valve replacement with balloon-expandable versus self-expandable valves: results from the CHOICE randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(7):791-800.