

IMPIANTO PERCUTANEO DI PROTESI VALVOLARE AORTICA

A. Colombo, D. Tavano

Istituto Scientifico San Raffaele, Milano.

I pazienti sintomatici per stenosi aortica severa non sottoposti ad intervento chirurgico di sostituzione valvolare

La stenosi aortica è la patologia valvolare di più frequente riscontro nei paesi occidentali e la sostituzione valvolare aortica l'intervento di chirurgia valvolare più eseguito^{1,2}. La prevalenza di stenosi aortica incrementa con l'età: a 75 anni il 2.5% della popolazione e a 80 anni l'8.1% sviluppano una stenosi aortica di grado medio-severo³.

L'indicazione all'intervento viene posta nei casi di stenosi aortica severa sintomatica e in pazienti asintomatici con frazione di eiezione del ventricolo sinistro inferiore al 50%⁴. In assenza di sintomi la mortalità annua è inferiore all'1%, inferiore al rischio combinato dell'intervento e dalle complicanze da portatore di protesi valvolare. Nei pazienti sintomatici, al contrario, la sopravvivenza precipita a 2, 3 e 5 anni in caso rispettivamente di insufficienza cardiaca, sincope o angina pectoris; il 75% dei pazienti sintomatici andrà incontro a decesso in 3 anni. Nei pazienti asintomatici un'attenta anamnesi mirata al riconoscimento di sintomi meno evidenti, la valutazione ecocardiografica delle alterazioni morfofunzionali del ventricolo sinistro ed eventualmente anche un test ergometrico possono aiutare nell'individuare precocemente i pazienti cui indicare l'intervento.

Nei pazienti con funzione ventricolare sinistra conservata, il rischio operatorio della sostituzione valvolare aortica risulta compreso in molti centri tra il 2 e il 5%. Nei pazienti sotto i 70 anni di età, il rischio si riduce all'1%. L'età avanzata, il sesso femminile, un pregresso intervento cardiocirurgico, la coronaropatia, la disfunzione e l'ipertrofia ventricolare, le ridotte dimensioni del tratto di efflusso ventricolare e dell'anulus aortico sono alcuni dei fattori che incrementano il rischio operatorio. Ad esempio, in caso di rivascolarizzazione coronarica associata la mortalità peri-operatoria sale al 6-8%, in presen-

za di disfunzione ventricolare sinistra e di ridotta gittata cardiaca la mortalità può arrivare al 20%^{5,6}. Nell'anziano la decisione non può non confrontarsi con l'incremento di mortalità e morbilità legato all'età. Dopo gli 80 anni la mortalità peri-operatoria e a 30 giorni sale rispettivamente all'8% e 11%. Quando si associa la rivascularizzazione coronarica chirurgica, il rischio incrementa fino al 14.1%. Nei pazienti con età superiore a 80 anni emergono complicanze quali: l'incidenza post-operatoria di ictus (3.8-8%), di disfunzione renale (11%) e sindrome da bassa portata (16.5%). Ciononostante la sostituzione chirurgica rappresenta la sola terapia efficace. La sopravvivenza a lungo termine nei pazienti ottuagenari operati risulta migliore dei pazienti trattati in sola terapia medica^{7,8} (Figg. 1 e 2). L'opzione chirurgica non deve quindi essere esclusa a priori in base alla sola età anagrafica, bensì attraverso una valutazione globale del profilo di rischio. Per una più accurata stratificazione del rischio operatorio sono stati sviluppati degli score che considerano gli elementi predittori di successo post-sostituzione valvolare; il punteggio complessivo è rappresentativo del rischio operatorio (Fig. 3)¹⁻³.

Fino ad un terzo dei pazienti in cui la sostituzione risulta indicata, non verrà sottoposto all'intervento⁴⁻⁶ ed in considerazione dell'innalzamento della popolazione questa percentuale è verosimilmente destinata ad aumentare. La presenza di un numero considerevole di pazienti non candidabili all'intervento (o in cui comunque il rischio operatorio risulta eccessivamente elevato), ha promosso l'interesse verso un approccio alternativo.

La *valvuloplastica aortica percutanea* riveste un ruolo importante nel trattamento di adolescenti e giovani adulti⁹ con patologia valvolare non degenerativa, ma decisamente limitato nei pazienti di maggiore età. Nella stenosi degenerativa la procedura migliora la flessibilità delle cuspidi aortiche frammentando le calcificazioni e in parte dilata l'anulus; i risultati emodinamici immediati mostrano una riduzione del gradiente pressorio trans-valvolare, ma raramente l'area valvolare supera il centimetro quadrato. Quando l'anulus torna alle dimensioni originarie e le calcificazioni delle cuspidi si ripristinano, si esaurisce il seppur modesto beneficio emodinamico della valvuloplastica. In molti pazienti la restenosi ed il deterioramento clinico compaiono già nei primi mesi^{10,11}. Il trattamento è usualmente riservato agli adulti le cui comorbilità precludono l'intervento chirurgico. Sicuramente negli adulti la valvuloplastica aortica non rappresenta una valida alternativa alla sostituzione chirurgica. Molti pazienti con stenosi aortica asintomatica che necessitano un urgente intervento non cardiaco possono essere operati, ad un rischio ragionevolmente limitato, con uno scrupoloso controllo dell'anestesia e dei parametri emodinamici¹². In questi pazienti le linee guida⁴ considerano comunque la valvuloplastica aortica non indicata. Se la correzione pre-operatoria della stenosi aortica è necessaria, questi pazienti dovrebbero essere valutati per la sostituzione chirurgica.

Impianto di protesi aortica percutanea: risultati pubblicati

La possibilità di impiantare un sistema valvolare protesico aortico per via percutanea ha aperto nuovi orizzonti nel trattamento di quei pazienti non candidabili alla sostituzione valvolare aortica chirurgica.

Le prime esperienze nell'approccio percutaneo alla patologia valvolare risalgono al 1992, con l'impianto di una protesi biologica montata su uno stent

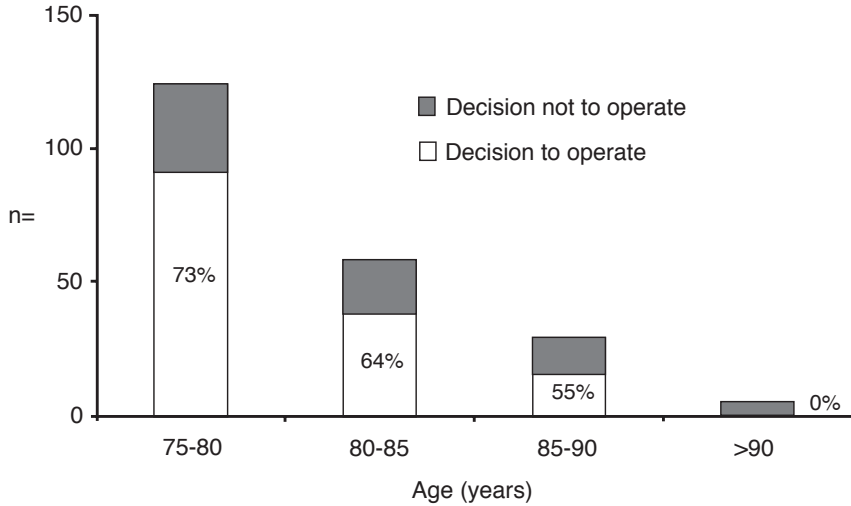


Fig. 1. Scelta operatoria nei pazienti con indicazione alla sostituzione valvolare aortica, indicati secondo l'intervallo di età.

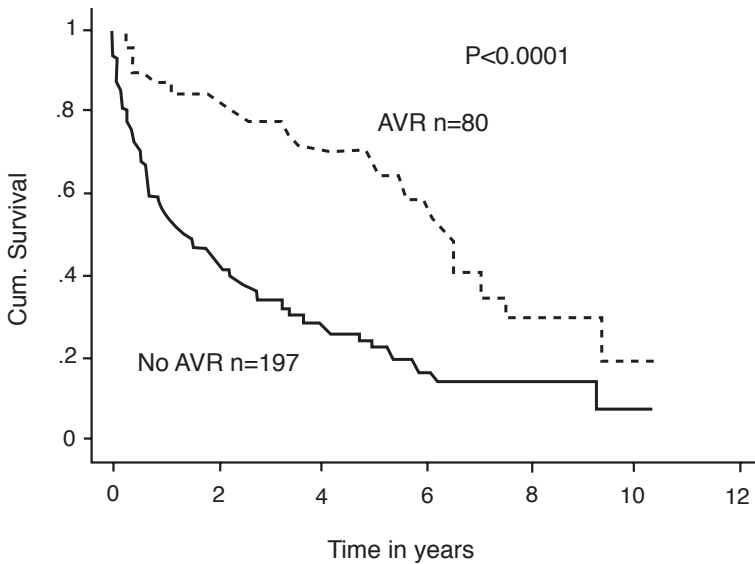


Fig. 2. Sopravvivenza dei pazienti di età superiore agli 80 anni sintomatici per stenosi aortica severa, trattati con (AVR) e senza (no AVR) sostituzione valvolare chirurgica.

nell'aorta di un maiale da parte di Andersen ¹³. I primi convincenti risultati nell'uomo sono stati ottenuti negli anni a seguire nel trattamento delle disfunzioni della valvola polmonare associate a patologie cardiache congenite. Nel 2000 Bonhoeffer ¹⁴, dopo l'impianto della prima bioprotesi polmonare nella

Parsonnet Score (Additivo)			EuroSCORE (Additivo o Logistico)		
Fattori correlati al paziente	Score		Fattori correlati al paziente	Score	Logistico
Sesso (Femminile)	1		Età	1	0.06
Obesità patologica (BMI>35)	3		Sesso	1	0.33
Diabete	3		Pneumopatia cronica	1	0.40
Iperensione	3		Malattia vascolare extra cardiaca	2	0.65
Età (anni)			Disfunzione neurologica	2	0.84
70-74	7		Precedente chirurgia card.	3	1.00
75-79	12		Creatinina sierica	2	0.65
>80	20		Endocardite attiva	3	1.10
Funzione ventricolare sinistra			Stato preoperatorio critico	3	0.90
Buona (<50%)	0		Fattori cardiaci		
Moderatam. depressa (30-40%)	2		Angina instabile	2	0.50
Scarsa (<30%)	4		Disfunzione ventricolare mod. (LVEF 30-50%)	1	0.41
Re-intervento			Disfunzione ventricolare severa (LVEF <30%)	3	1.09
Seconda operazione	5		Infarto miocardico recente	2	0.55
Terza (o oltre) operazione	10		Iperensione polmonare	2	0.77
Contropulsatore aortico	2		Fattori correlati all'intervento		
Aneurismectomia	5		Emergenza	2	0.71
Recente intervento fallito			Bypass coronarico associato ad altro	2	0.54
entro 24 ore dalla chirurgia	10		Chirurgia sull'aorta toracica	3	1.16
oltre 24 ore, nello stesso ricovero	5		Rottura postinfartuale del setto	4	1.46
Dialisi per insufficienza renale	10				
Stati "catastrofici"	10-50		Euroscore Standard (Additivo)		
Shock cardiogeno			I numeri nella colonna degli score sono sommati in modo da ottenere una stima semplificata del rischio di morte dopo chirurgia. Lo score può, tuttavia, sottostimare il rischio effettivo qualora fattori di rischio multipli coesistano in un particolare paziente.		
Difetti strutturali acuti, ecc			<i>Eur J Cardiovasc Surg 1999; 15(8):816-822</i>		
Altre situazioni rare:	2-10		<i>Eur J Cardiovasc Surg 2001; 20:961-6</i>		
paraplegia, dipendenza da pacemaker, malattie cardiache congenite, asma					
Fattori correlati alla chirurgia			Euroscore Logistico		
Chirurgia sulla valvola mitrale			Mortalità prevista = $e^{(\beta_0 + \beta_1 X_1)} / 1 + e^{(\beta_0 + \beta_1 X_1)}$		
Pressione sistolica <60mmHg	5		L'Euroscore logistico è un predittore di rischio più accurato per uno specifico paziente ad alto rischio; tuttavia, come si può evincere dalla formula sopra riportata esso non è semplice da calcolare come il modello di rischio additivo.		
Pressione sistolica >60mmHg	8		<i>Eur Heart J 2003; 24(9):882-3</i>		
Chirurgia sulla valvola aortica					
Gradiente <120mmHg	5				
Gradiente >120mmHg	7				
Bypass coronarico associato	2				
Stratificazione	Score	Mortalità prevista			
Basso rischio	0-4	1%			
Rischio elevato	5-9	5%			
Rischio molto elevato	10-14	9%			
Rischio oltremodo elevato	15-19	17%			
Rischio altissimo	>19	31%			
<i>Circulation 1989; Suppl. 1:3-12</i>					

Fig. 3. Il Parsonnet (<http://www.sfar.org/scores2/parsonnet2.html>) ed EuroSCORE Logistico (<http://www.euroscore.org/calcit.html>).

pecora, ha eseguito con successo il primo intervento nell'uomo e oggi in pazienti pediatrici già sottoposti a plurimi interventi cardiocirurgici per la patologia congenita di base, l'impianto percutaneo della valvola polmonare (già eseguito in più di 100 pazienti) è in grado di evitare il terzo o quarto intervento a cuore aperto.

Il gruppo francese di Alan Cribier, sfruttando l'esperienza decennale di valvuloplastiche aortiche, ha sviluppato una bioprotesi valvolare aortica (Cribier-Edwards Percutaneous Heart Valve, Edwards LifeSciences, Irvine, California) impiantabile per via percutanea. La protesi di pericardio equino (attualmente modificata a pericardio bovino) è montata su uno stent in acciaio inossidabile che viene espanso tramite un pallone. Il 16 aprile 2002 venne completato con successo il primo intervento in un paziente sintomatico per stenosi aortica severa non candidato alla sostituzione chirurgica a causa delle concomitanti comorbilità ¹⁵.

I risultati dei primi 33 pazienti arruolati negli studi I-REVIVE (Initial Registry of Endovascular Implantation of Valves in Europe trial) e RECAST (Registry of Endovascular Critical Aortic Stenosis Treatment trial) sono stati pubblicati nel 2006 ¹⁶. L'età media in questi pazienti era 80 ± 7 anni, il 57% di sesso femminile, il 70% con una frazione di eiezione $\leq 50\%$ (il 28% $\leq 30\%$), il Parsonnet's score di 47 ± 9 . L'impianto, eseguito in 4 pazienti per via retrograda e in 25 per via anterograda, è stato completato con successo nell'82% dei casi. Nei 21 pazienti seguiti ad un follow-up medio superiore ai 2 mesi si è osservato un miglioramento clinico significativo (valutato come classe funzionale NYHA). L'incremento nell'area valvolare ottenuto con la protesi (da 0.60 ± 0.09 cm² a 1.7 ± 0.11 cm², $p < 0.0001$) si è mantenuto nei mesi successivi e così pure la riduzione nel gradiente trans-valvolare medio (da 37 ± 13 mmHg a 9 ± 2 mmHg, $p < 0.0001$) (Fig. 4). Il miglioramento della funzione ventricolare sinistra risulta particolarmente marcato nei pazienti con frazione di eiezione depressa (da $45 \pm 18\%$ a $53 \pm 14\%$ nel totale dei casi, nei pazienti con frazione di eiezione depressa da $35 \pm 10\%$ a $50 \pm 16\%$ ad 1 settimana dall'impianto). L'intervento non risulta tuttavia scevro da difficoltà procedurali e complicanze gravi. Gli insuccessi nell'impianto (18%) dipendevano dal mancato attraversamento della valvola nativa con lo stent, dall'insufficienza mitralica indotta dalla presenza della guida rigida non tollerata emodinamicamente dal paziente (quando si usava l'approccio anterogrado) o dalla migrazione dello stent (nei 2 casi la protesi migrata è stata schiacciata sulle pareti aortiche senza compromettere né il flusso aortico, né dei suoi rami). Sei dei 27 pazienti (22%) sono deceduti a seguito di complicanze intra e post-procedurali, quali tamponamento cardiaco (perforazione cardiaca da elettrocatteter di pace-maker e in corso di puntura trans-settale), sepsi, stroke e shock cardiogeno. Anche l'incidenza di eventi maggiori cardiaci e cerebrovascolari a 6 mesi (escludendo i casi occorsi nei primi 30 giorni) è risultata elevata (37%); gli ulteriori 10 decessi si sono verificati a seguito di insufficienza renale terminale, embolia polmonare, polmonite, carcinoma del seno metastatico e complicanze di interventi chirurgici non cardiaci. In nessun caso si è però riscontrato un malfunzionamento della protesi.

Successivamente, il gruppo canadese di John Webb ha descritto la sua esperienza nell'impianto percutaneo della bioprotesi Cribier-Edwards con approccio retrogrado ¹⁷ e trans-apicale ¹⁸.

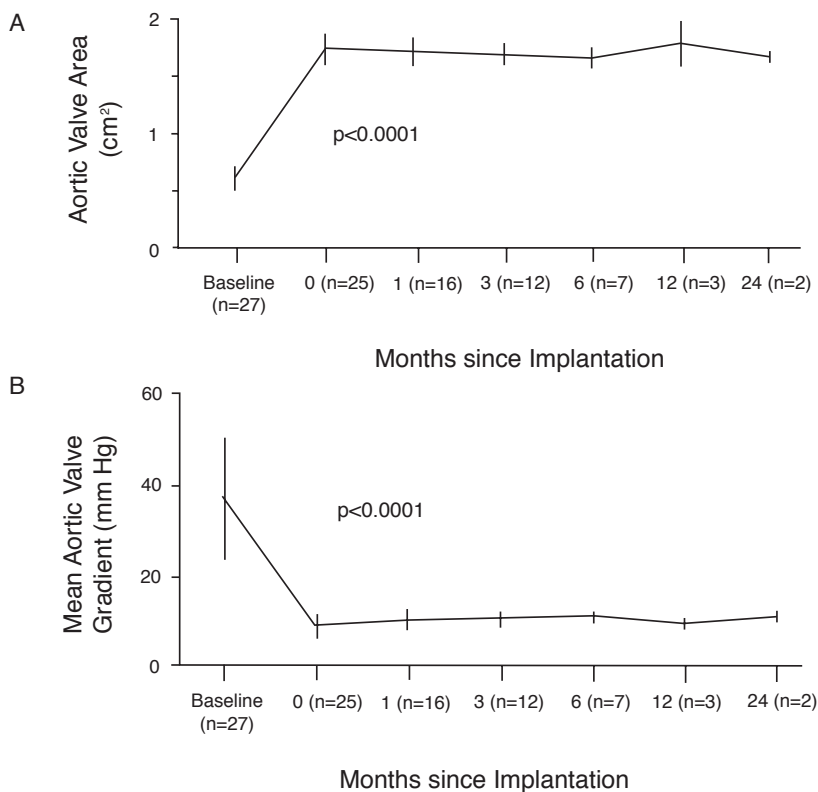


Fig. 4. A. Miglioramento dell'area valvolare aortica a 24h, 1, 3, 6, 12, e a 24 mesi dopo l'impianto.

B. Diminuzione del gradiente aortico a diversi intervalli di tempo: 24 ore, 1, 3, 6, 12 e 24 mesi.

Diciotto pazienti non candidabili alla sostituzione chirurgica sono stati arruolati per l'impianto con approccio retrogrado con indicazione compassionevole. I pazienti avevano un'età media di 81 ± 6 anni ed un rischio di mortalità operatoria derivato dal EuroSCORE Logistico del $26 \pm 13\%$. Nel 78% dei pazienti l'impianto è stato completato con successo e l'89% dei pazienti era vivo ad un follow-up superiore ai 2 mesi. Anche in questo caso l'aumento dell'area valvolare (1.6 ± 0.4 cm² da 0.6 ± 0.2 cm²), la riduzione del gradiente (13 ± 6 mmHg da 50 ± 12 mmHg) e l'insufficienza aortica parapotesica (di grado moderato) sono rimasti invariati dopo 1 mese. I 4 insuccessi procedurali erano conseguenti alle difficoltà di accesso iliaco-femorale, all'impossibilità di attraversamento della valvola aortica e alla migrazione della protesì. Non vi sono stati comunque decessi intra-procedurali, mentre 2 pazienti sono deceduti durante il ricovero per disfunzione multi-organo a seguito di infezione polmonare. L'approccio transapicale è stato utilizzato in 7 pazienti in cui l'ateromasia e le dimensioni dei vasi iliaco-femorali non consentivano l'avanzamento del catetere per via retrograda (22 o 24 French in diametro). L'impianto della valvola è stato eseguito

con successo in tutti i pazienti, senza complicanze né decessi intra-procedurali. Un paziente è deceduto dopo 12 giorni per infezione polmonare. Ad un follow-up medio di 87 ± 56 giorni i 6 pazienti erano in condizione di salute stabile.

Fino ad oggi la valvola è stata impiantata complessivamente in più di 250 pazienti. In nessun caso le protesi impiantate hanno mostrato segni di degenerazione a distanza.

I lavori pionieristici di Cribier ed i risultati ottenuti con gli impianti della valvola "balloon-expandable" Cribier-Edwards hanno promosso una fervida attività sperimentale nella ricerca e sviluppo di nuove valvole e nuovi sistemi di impianto.

Alla valvola Cribier-Edwards si è affiancata la valvola CoreValve (Core-Valve, Paris, France) di pericardio bovino inserito in uno stent autoespandibile di nitinolo. L'esperienza descritta da Eberhard Grube et al. in "The Sieburg First-In-Man Study"¹⁹ si riferisce all'impianto della CoreValve in 25 pazienti di età media di 80 ± 5 anni di cui il 96% era in classe funzionale NYHA III-IV; l'EuroSCORE Logistico mediano calcolato era di 10,97 (range interquartile 19.9-9.2). L'impianto è stato eseguito con successo in 21 pazienti (84%); in 2 casi il non corretto posizionamento della valvola e l'insufficienza aortica derivante hanno reso necessario l'intervento chirurgico in urgenza, in un caso non si è riusciti ad attraversare la valvola nativa ed un paziente è deceduto il giorno successivo alla procedura per una perforazione del ventricolo sinistro ad opera della guida rigida. L'incidenza di complicanze intra-ospedaliere nei casi di impianto riuscito è stata del 32% (8 casi) di cui 5 (20%) hanno provocato la morte del paziente. I decessi sono stati causati da: un caso di tamponamento dopo perforazione del ventricolo sinistro, due casi di insufficienza ventricolare acuta, un quadro di coagulazione intravasale disseminata e una sepsi con conseguente disfunzione multi-organo. Nei pazienti in cui l'impianto è stato eseguito con successo si è assistito ad un notevole miglioramento clinico ed emodinamico, e nessuno dei 18 pazienti dimessi dopo l'impianto ha sviluppato un evento avverso nel mese successivo la dimissione. Il gradiente medio trans-valvolare si è ridotto dopo la procedura di impianto della valvola da valori di 44 ± 11 mmHg basali a 12 ± 3 mmHg post-impianto ($p<0.0001$), mantenendosi stabile ad 1 mese (12 ± 3 mmHg, $p=0.83$). In nessun caso l'insufficienza aortica para-protetica è risultata di grado medio o severo (nessun caso di rigurgito 2° e 3°).

La valvola Cribier-Edwards

La valvola sviluppata dalla collaborazione della Edwards con il gruppo francese di Alan Cribier è formata da una protesi di pericardio bovino, montato su uno stent di acciaio inossidabile dilatabile con un pallone (Fig. 5). Una fascia di tessuto è cucita nel terzo inferiore dello stent (lato ventricolare) e ricopre le celle dello stent; nella parte superiore le celle non sono ricoperte. Lo stent è dilatato da un pallone (Z-MED II, NuMed, Inc., Hopkinton, New York). Il diametro della prima protesi valvolare prodotta misurava 23 mm, con 14.5 mm in altezza; il catetere guida che monta il sistema necessita in sede di accesso di un introduttore 22 French. Attualmente esiste anche una protesi con diametro di 26 mm che richiede un introduttore di 24 French (già utilizzato nell'uomo).

Attualmente la protesi valvolare viene montata su un catetere a pallonci-

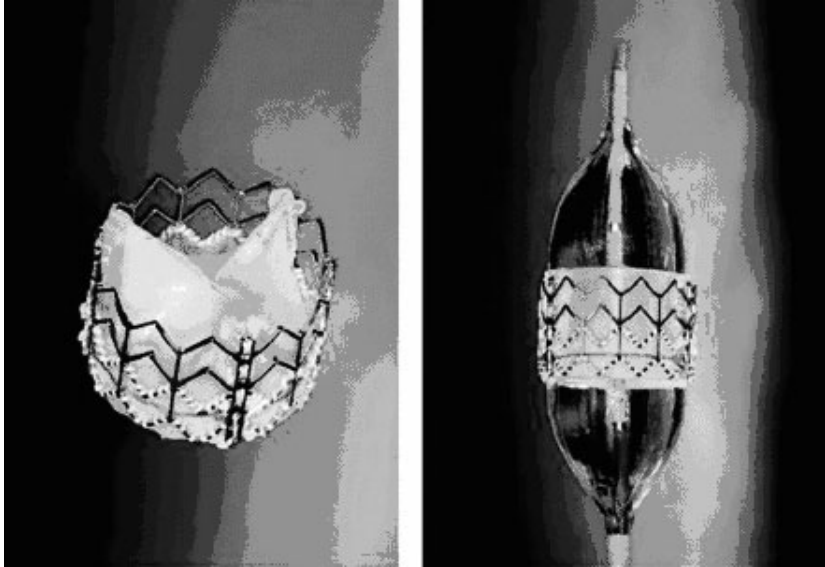


Fig. 5. La valvola Cribier-Edwards. La bioprotesi inserita in uno stent di acciaio inossidabile (a sinistra) montata su un pallone per valvuloplastica (a destra).

no inserito in un lungo introduttore direzionabile nel suo segmento distale per mezzo di una manopola esterna (Fig. 6). Tale dispositivo ha semplificato enormemente, nell'approccio retrogrado, sia l'avanzamento della protesi attraverso l'arco aortico che l'attraversamento della valvola aortica nativa.

Attualmente solo l'approccio retrogrado o trans-apicale sono le vie utilizzate per l'impianto della valvola aortica. L'impianto segue sempre la valvuloplastica convenzionale. Subito prima del posizionamento della valvola si procede ad una stimolazione del ventricolo sinistro a frequenze superiori ai 220 battiti per minuto attraverso un elettrocatetere posizionato in apice del ventricolo destro. Il pacing minimizza il flusso pulsatile trans-aortico facilitando il preciso posizionamento della valvola. L'impianto viene guidato dalle immagini radiosopiche del calcio valvolare e dalle immagini ecografiche trans-esofagee (Fig. 7). In molti casi si posiziona un secondo catetere subito sopra alla valvola aortica per meglio valutare il corretto posizionamento della nuova valvola. Il sistema viene dilatato rapidamente sia per ridurre al minimo il rischio di movimenti che provochino un impianto fuori posizione, sia per limitare il tempo di ipotensione indotto nel paziente. Lo stent impiantato schiaccia lateralmente le cuspidi native, mentre quelle della bioprotesi si attivano immediatamente nella loro funzione valvolare. Il paziente viene trattato, prima dell'intervento, con acido acetilsalicilico e clopidogrel. La tienopiridina verrà continuata 6 mesi e l'aspirina a tempo indeterminato.

Le dimensioni della protesi. Basilare per un corretto posizionamento e funzione della bioprotesi è la scelta delle sue dimensioni. La valvola di diametro 23 mm può essere utilizzata per anulus di 21 mm (o meno); la valvola di 26 mm per anulus fino a 24 mm. La misurazione può essere eseguita con un ecocardiogramma trans-esofageo o con una angio-TC e riconfermata in corso di in-

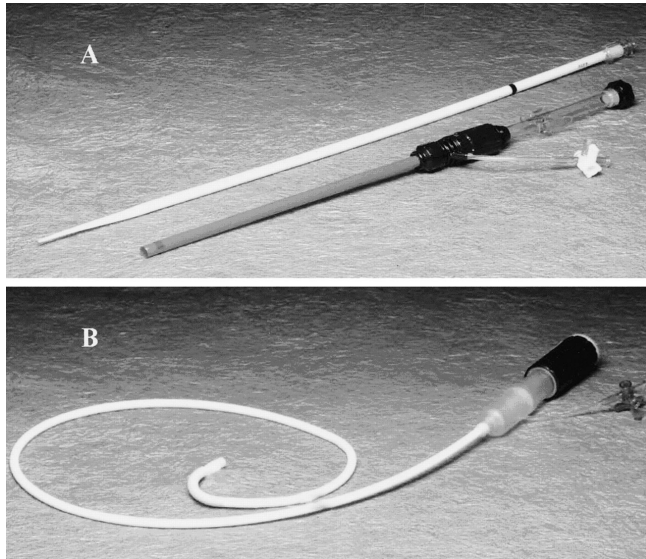


Fig. 6. Il dilatatore e l'introduttore femorale (A) e il catetere flessibile (B).

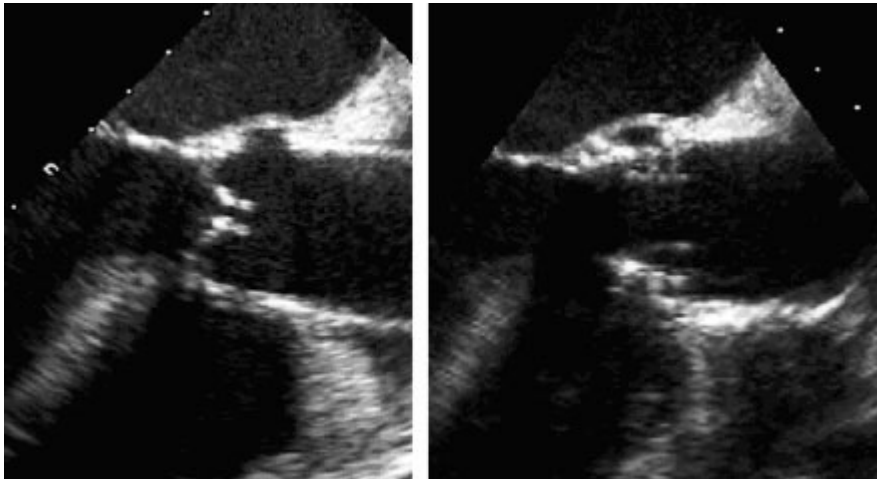


Fig. 7. Immagini ecocardiografiche trans-esofagee. Stenosi aortica severa con ipomobilità e calcificazioni delle cuspidi valvolari native (a sinistra). Protesi aortica di Cribier-Edwards dopo l'impianto; le cuspidi protesiche sono mobili e di modesta ecorifrangenza (a destra).

tervento per mezzo del pallone utilizzato per la valvuloplastica pre-impianto.

La scelta di una protesi sottodimensionata espone il paziente a 2 problemi, la migrazione dello stent e l'insufficienza protesica. Nelle esperienze di Cribier¹⁶ e Webb¹⁷ sono stati descritti 4 casi di migrazione di protesi; in tut-

ti questi la valvola posizionata era più piccola di 23 mm. In uno dei casi, la precoce interruzione del pacing (prima dello sgonfiaggio del pallone dello stent) ha favorito la mobilitazione della protesi verso l'aorta. Le protesi dislocate sono state schiacciate contro le pareti aortiche, senza che né l'aorta né i suoi rami venissero ostruiti. Non sono stati osservati, invece, casi di migrazione tardiva della protesi.

Il rigurgito aortico post-impianto è di frequente riscontro. Nei risultati di Cribier un rigurgito di grado medio-severo è presente nel 20% dei casi, mentre nei lavori successivi del gruppo di Webb non vi sono casi riportati di insufficienza medio-severa. L'insufficienza è il risultato di un rigurgito singolo o multiplo a morfologia semi-lunare, presente tra l'anulus nativo e lo stent. Non sono stati osservati fino ad ora significativi rigurgiti intra-protetici. Il rigurgito è riconducibile ad un'inadeguata apposizione della protesi all'anulus aortico ed è favorito da una protesi sottodimensionata, da una incompleta e irregolare espansione o da un errato posizionamento dello stent. La protesi sottodimensionata è un fattore dirimente nella genesi del rigurgito paraprotetico; l'adozione degli stent di 26 mm ha ridotto infatti i casi di rigurgito medio-severo post-impianto¹⁶. In caso di insufficienza medio-severa post-impianto si può procedere ad una post-dilatazione, efficace nel ridurre il rigurgito peri-protetico senza per questo favorire la comparsa di insufficienza intra-protetica.

Lo stent presenta nel terzo inferiore (versante ventricolare) una fascia intessuta che oblitera le celle degli struts; l'assenza nei due terzi superiori garantisce la perfusione coronarica anche nei casi in cui la loro origine sia particolarmente bassa. Un posizionamento troppo basso della protesi (e quindi la presenza di celle non ricoperte all'altezza dell'anulus nativo) può invece favorire il rigurgito para-protetico.

In corso di follow-up l'insufficienza non mostra, nella maggior parte dei casi, variazioni di entità, e nei pochi casi in cui questa variazione è presente si discosta di un solo grado dall'insufficienza post-procedurale.

Gli *approcci anterogrado, retrogrado, trans-apicale*. L'approccio anterogrado è stato il primo ad essere utilizzato da Cribier; tecnicamente più difficoltoso, oggi risulta utilizzato dal solo gruppo francese.

L'*accesso anterogrado* prevede l'inserimento dei cateteri e della protesi attraverso la vena femorale. L'intervento implica la puntura trans-settale, la transizione di una guida rigida (Amplatz Extra Stiff Guidewire) attraverso atrio destro - atrio sinistro - ventricolo sinistro - aorta e l'esternalizzazione della guida attraverso l'arteria femorale comune. Ai rischi associati alla puntura trans-settale (cui segue una dilatazione del setto con un pallone di diametro 12 mm) si aggiungono le insufficienze valvolari funzionali aortiche e/o mitraliche indotte dalla presenza della guida rigida. Questi rigurgiti possono deteriorare l'equilibrio emodinamico del paziente e non essere tollerati. In rari casi la guida rigida e la transizione dei materiali possono causare vere e proprie lesioni strutturali dell'apparato mitralico.

I vantaggi dell'approccio anterogrado sono dati dalla necessità della sola anestesia locale (in sede di accesso) e da un più semplice approccio vascolare: l'introduttore 24 French è posizionato in vena femorale, mentre in arteria femorale l'introduttore è di soli 7 French. Non si rende quindi necessaria la legatura chirurgica dell'arteria al termine dell'intervento. Inoltre la protesi e i cateteri transitano con più facilità attraverso queste vene di grosso calibro e la stessa protesi

attraversa con maggior facilità la valvola aortica nativa, favorita sia dalla direzione del flusso che dalla fisiologica apertura delle cuspidi valvolari (Fig. 8).

L'*approccio retrogrado* è il più utilizzato in quasi tutti i centri e molti dei problemi che ne limitavano l'impiego ed il successo nelle prime fasi sono stati (e saranno sempre più) ridotti grazie alla miniaturizzazione dei materiali e all'esperienza acquisita dagli operatori (Fig. 9). La procedura risulta complessivamente meno articolata e più veloce.

Il posizionamento della protesi avviene attraverso un accesso arterioso. Questo (più frequentemente femorale) viene ottenuto attraverso puntura percutanea, mentre per la chiusura è necessaria la sutura chirurgica (recentemente è stato utilizzato anche un sistema di sutura percutanea). Una limitazione è rappresentata dall'accesso vascolare; l'introduttore arterioso dovrà infatti essere 22 o 24 French (a seconda delle dimensioni della valvola scelta). Importanti complicanze vascolari (dissezioni, occlusioni e rotture) sono state descritte a livello dei vasi iliaci nei primi interventi eseguiti. L'esperienza ha dettato alcune regole fondamentali nello studio pre-operatorio del paziente. Un esame eco-doppler dei vasi iliaco-femorali combinato allo studio angiografico (o an-

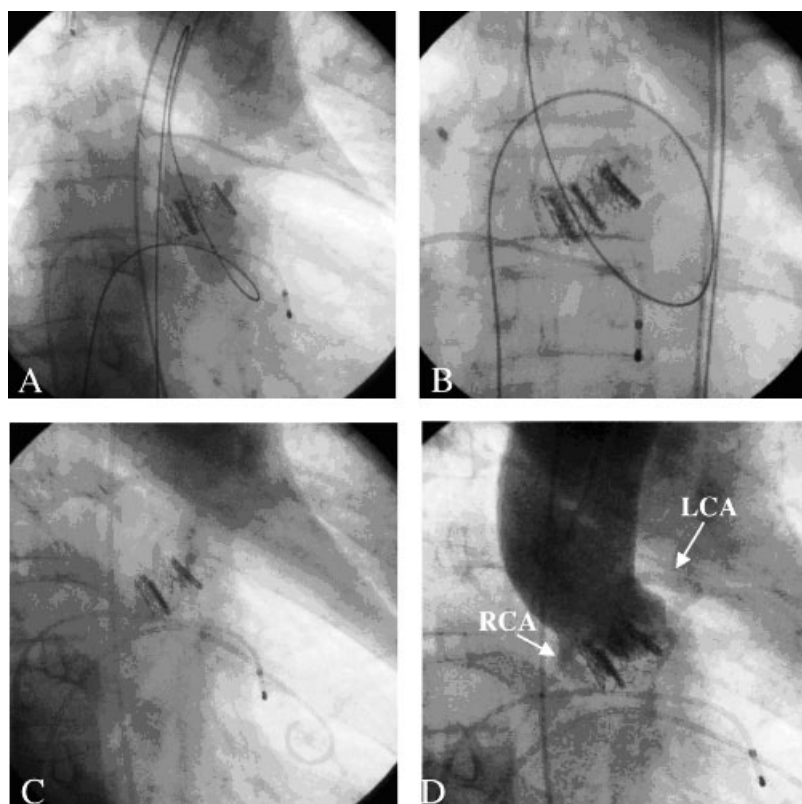


Fig. 8. Impianto della valvola Cribier-Edwards (approccio anterogrado) e successiva aortografia ascendente. RCA: coronaria destra; LCA: coronaria sinistra.

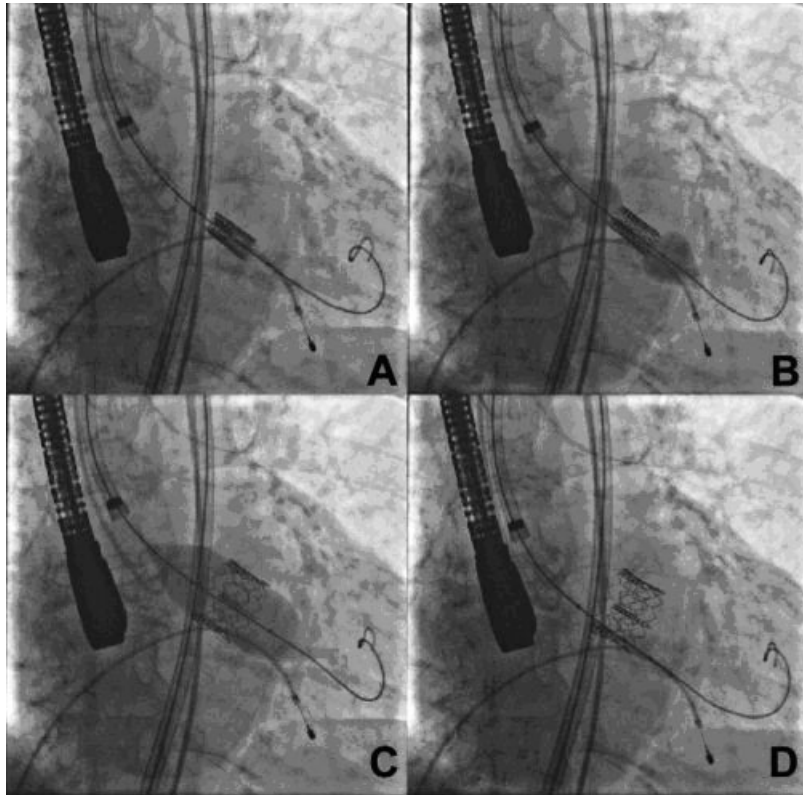


Fig. 9. Impianto della valvola di Cribier-Edwards (approccio retrogrado).

gio-TC) permetterà di escludere sia i pazienti con ateromasi critica estesa dell'asse iliaco-femorale, sia i pazienti con vasi di calibro inferiore agli 8-9 mm. Queste caratteristiche per ora suggeriscono il cambio di approccio verso il retrogrado o il trans-apicale. Tuttavia sono in fase di sviluppo (e di prossimo utilizzo) protesi con accesso vascolare 16-18 French, che ridurranno le difficoltà di accesso ed eviteranno la necessità del chirurgo per la chiusura del vaso. Per facilitare l'avanzamento dei materiali in vasi calcifici e tortuosi, gli introduttori della lunghezza di 18 cm, usati all'inizio, sono stati sostituiti da quelli di 25 cm.

A causa delle dimensioni e della rigidità dei cateteri, in alcuni casi l'insuccesso procedurale è conseguito alla difficoltà di avanzamento della protesi e del catetere in archi aortici particolarmente tortuosi e ateromasici e attraverso la valvola nativa. Rispetto all'approccio anterogrado, il posizionamento della bioprotesi all'interno della valvola è più difficoltoso perché in opposizione al flusso trans-aortico e all'apertura delle cuspidi valvolari. L'evoluzione tecnica che ha reso molto più semplice e maneggevole la via retrograda è stata lo sviluppo di un catetere flessibile e direzionabile su cui montare lo stent (Flex Catheter, Edwards LifeSciences, Irvine, California). Ciononostante, in alcuni

casi (circa il 10% nell'esperienza descritta dal gruppo canadese di Webb) la procedura non è stata completata per l'impossibilità di inserire la protesi all'interno della valvola nativa.

Tra le complicanze, qui riportate in quanto verificatesi in corso di impianto della valvola Cribier-Edwards con approccio retrogrado, ma verosimilmente indipendenti dal tipo di approccio usato, si registra l'ostruzione coronarica post-impianto. Cause potenziali sono l'embolizzazione di materiale in corso di intervento o l'ostruzione dopo posizionamento dello stent errato o comunque troppo alto. Il caso riportato nell'esperienza di Webb descrive invece l'ostruzione dell'ostio del tronco comune secondaria alla dislocazione di una cusvide aortica nativa particolarmente voluminosa, che l'autore indica quindi come una controindicazione relativa all'impianto dello stent ¹⁷.

I dati relativi all'*approccio trans-apicale* derivano principalmente dall'esperienza del gruppo di Webb ¹⁸. L'équipe canadese, dopo risultati sperimentali in animali di laboratorio, ha adottato l'approccio trans-apicale in 7 pazienti in cui la tortuosità e aterosmasia dei vasi iliaco-femorali aveva controindicato l'intervento per via retrograda. La via trans-apicale, eseguita a cuore battente, prevede, dopo toracotomia, la puntura apicale, l'inserzione dell'introduttore 24 French e l'impianto della protesi. La procedura è stata completata con successo in tutti i pazienti trattati.

Esperienze cliniche con la valvola Cribier-Edwards

Il primo studio in assoluto, I-REVIVE, è un registro prospettico multicentrico. Sono stati complessivamente arruolati 22 pazienti non candidati alla sostituzione valvolare chirurgica (oltre a 6 casi con indicazione compassionevole). Sedici procedure (73%) hanno utilizzato l'approccio anterogrado, 6 (27%) il retrogrado. In 7 pazienti (32%) l'impianto non è stato completato. Solo 5 (21%) dei pazienti arruolati sono all'ultimo follow-up vivi, ma solo 5 (29%) dei 17 decessi verificatisi sono legati alla procedura e alla protesi dello studio. Dei pazienti trattati con indicazione compassionevole nessuno è ad oggi sopravvissuto; nella metà dei casi il decesso è seguito a complicanze procedurali, in metà correlato alle comorbidità.

Il registro monocentrico RECAST ha arruolato 24 pazienti non candidati alla sostituzione valvolare chirurgica. L'impianto della valvola è stato eseguito per via anterograda in 20 (83%) pazienti, 5 dei quali (42%) sono deceduti a seguito di complicanze legate alla procedura e alla valvola.

Lo studio randomizzato REVIVAL-1 ha messo a confronto il trattamento con valvuloplastica convenzionale all'impianto della bioprotesi aortica Cribier-Edwards in pazienti anziani ad alto rischio chirurgico per la sostituzione valvolare (pazienti di età superiore ai 70 anni fortemente sintomatici per stenosi aortica severa con un rischio operatorio valutato dal cardiologo e dal chirurgo superiore al 20%). Dei 7 pazienti arruolati nel braccio sottoposto ad impianto valvolare, 3 (43%) sono deceduti per complicanze legate alla procedura eseguita.

Le esperienze recenti (via retrograda)

Nello studio prospettico multicentrico REVIVAL-2 sono stati arruolati finora 54 pazienti di età superiore a 70 anni considerati ad elevato rischio chi-

rurgico o per un EuroScore Logistico $\geq 20\%$ o per la presenza di aorta a porcellana, pregressa irradiazione toracica o grave quadro respiratorio restrittivo; tutti i casi sono stati eseguiti per via retrograda. Nel 93% dei casi si è riusciti ad impiantare la protesi all'interno della valvola nativa. In 9 casi (16.6%) si sono registrate complicanze procedurali e in 7 casi (13%) il decesso del paziente. Nello studio multicentrico REVIVE i pazienti arruolati (27) sono stati trattati per via retrograda od anterograda. L'impianto è stato eseguito in 20 pazienti (77.7%); 2 decessi (7.4%) sono stati correlati alla procedura eseguita.

Lo studio multicentrico TRAVERCE ha utilizzato per l'impianto della protesi l'approccio trans-apicale. In tutti i 44 pazienti arruolati la protesi è stata impiantata, sono stati registrati 109 eventi avversi (in media 2.5 per ogni paziente) e 10 decessi (23%).

Il Canada Special Access è uno studio monocentrico che ha incluso esclusivamente pazienti con indicazione compassionevole, trattando complessivamente 55 pazienti per via retrograda e 19 per via trans-apicale. In caso di approccio retrogrado, l'impianto è riuscito con successo in 47 pazienti (85%), in caso di approccio trans-apicale in tutti i 19 pazienti trattati (Tabella I).

Tabella I

Studio	Soggetti arruolati	Soggetti cui è stata impiantata la valvola	Viventi dopo l'impianto	Decessi	Viventi a*
I-REVIVE	22	17	5	17	1114 gg
RECAST	24	20	8	12	564 gg
REVIVAL-1	7	7**	3	4	570 gg
REVIVAL-2	54	49	47	7	254 gg
REVIVE	29	25	20	6	497 gg
TRAVERCE#	44	44	34	10	60 gg
Uso compassionevole	Soggetti trattati	Soggetti cui è stata impiantata la valvola	Viventi dopo l'impianto	Decessi	Viventi a*
I-REVIVE	6	6	0	6	119 gg
REVIVAL-1	2	2	1	1	285 gg
REVIVAL-2	2	2	2	0	57 gg
Canada accesso retrogrado	55	48	45	5	605 gg
Canada accesso transapicale	19	18	10	7	288 gg
TOTALE	264	238	175	75	

* Dati aggiornati al 1° Ottobre 2006

** Ad un paziente la valvola è stata espantata un mese dopo l'impianto

Studio di fattibilità transapicale

La valvola auto-espandibile CoreValve

La valvola CoreValve è stata la seconda bioprotesi percutanea aortica impiantata nell'uomo. La protesi è montata su uno stent auto-espandibile in niti-nolo; il diametro interno della valvola è di 21 mm (Figg. 10 e 11).

Nelle prime valvole a disposizione la bioprotesi era di pericardio bovino, l'estremità superiore dello stent era meno ampia e l'intervento necessitava, in sede di accesso, di un introduttore 24 French.

La valvola di seconda generazione ha sostituito la bioprotesi originaria con una seconda di pericardio suino: essa mostra nel segmento superiore dello stent una superficie più ampia (che meglio stabilizza il dispositivo con le pareti del segmento tubulare dell'aorta ascendente) e necessita di un accesso arterioso 21 French.

Attualmente è disponibile e già impiantata sull'uomo (dal gruppo di Eberhard Grube a Siegburg in Germania) una valvola di terza generazione che utilizza un accesso arterioso di 18 French. L'intervento viene eseguito con approccio retrogrado, in anestesia generale e in circolazione extracorporea per garantire una maggiore sicurezza e permettere il rilasciamento lento della valvola autoespandibile.

La conformazione e le proprietà strutturali del sistema autoespandibile in nitinolo offrono, rispetto ad una valvola espandibile con il pallone, alcuni vantaggi. In primo luogo, il segmento inferiore della struttura possiede un'elevata forza radiale che fissa lo stent all'anulus e lo adatta alla valvola nativa. Le proprietà dello stent permettono un'ulteriore espansione nei giorni successivi con una riduzione degli eventuali gap para-protetici responsabili di rigurgito. L'insufficienza valvolare post-impianto, presente in meno della metà dei pazienti, è andata ulteriormente riducendosi nel follow-up. In 18 pazienti valutati ad 1 mese dall'impianto della valvola, solo 1 ha mostrato un rigurgito più che lieve, e addirittura in 9 pazienti non era riscontrabile all'esame ecocardiografico alcuna insufficienza¹⁹.

In secondo luogo, l'assenza del trauma indotto dal pallone in corso di dilatazione può teoricamente incrementare la durata delle cuspidi della bioprotesi.

In terzo luogo, nel segmento superiore lo stent, che si dilata fino al contatto con l'aorta sovracoronarica, possiede una limitata forza radiale che facilita l'adattamento al vaso e non è stato segnalato alcun caso di mobilizzazione e migrazione della valvola.

A differenza dell'impianto della valvola Cribier-Edwards, il sistema CoreValve prevede l'utilizzo della circolazione extracorporea.

Tutti i pazienti trattati nel "The Sieburg First-In-Man Study" hanno sviluppato trombocitopenia nei giorni successivi l'intervento (possibile complicanza della stessa circolazione extracorporea e dell'attivazione piastrinica attraverso il sistema valvolare). Il disturbo ematologico, risultato di grado lieve e transitorio nella maggior parte dei casi, ha indotto i ricercatori, in una fase dello studio, a non somministrare clopidogrel al fine di ridurre il rischio emorragico. In 3 pazienti non trattati con tienopiridine, tuttavia, si è sviluppata una grave trombocitopenia ed un caso è esitato in coagulazione intravasale disseminata e nel decesso del paziente, per cui il trattamento di doppia antiaggregazione (con l'utilizzo combinato di acido acetilsalicilico e clopidogrel) è stato ripristinato in tutti i pazienti.

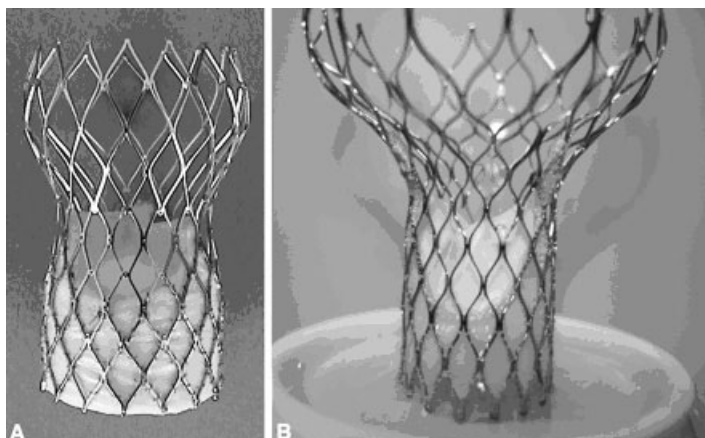


Fig. 10. La valvola auto-espandibile CoreValve di prima (A) e seconda generazione (B).

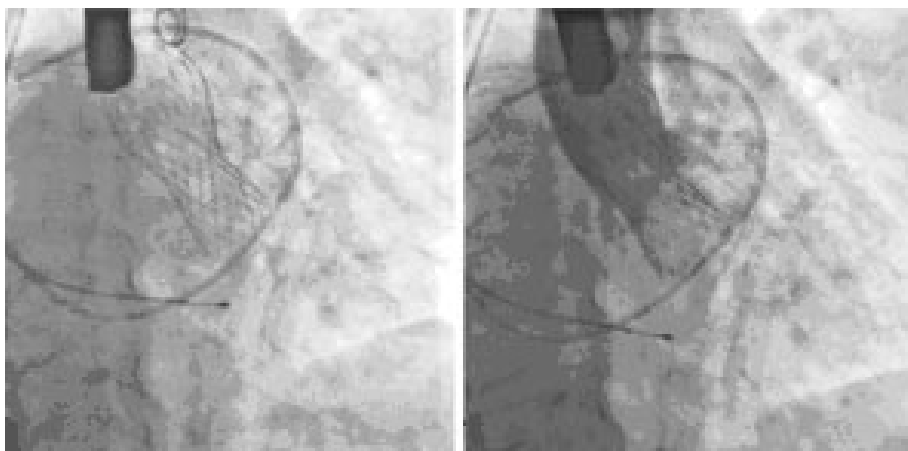


Fig. 11. La valvola auto-espandibile CoreValve dopo l'impianto: immagine radioscopica (a sinistra) ed angiografica dell'aorta ascendente (a destra).

Prospettive

I risultati fino ad ora ottenuti attraverso i 2 sistemi di impianto percutaneo di valvola aortica sono fortemente incoraggianti e destinati a migliorare. Non bisogna dimenticare che queste protesi e questi sistemi di impianto, ancora in fase di perfezionamento, sono stati impiegati nei pazienti ad alto rischio e con patologie multiple associate, inclusa un'anatomia vascolare spesso sfavorevole. La prognosi di tali pazienti, trattati con terapia medica, o il rischio chirurgico, erano sufficientemente alti (in genere una mortalità operatoria superiore al 20%) da giustificare tale linea di azione. L'inclusione nei registri di pazienti clinicamente

meno compromessi, l'innovazione e la miniaturizzazione dei materiali e l'esperienza acquisita prospettano un continuo miglioramento nei risultati.

Caratteristiche dei pazienti. Il gruppo di pazienti cui la procedura si rivolge è in espansione. Nelle esperienze iniziali l'impianto è stato eseguito con indicazione compassionevole; sono stati arruolati solo pazienti rifiutati dal chirurgo per la grave compromissione del quadro clinico globale. La fragilità dei pazienti ha necessariamente reso più complesso l'intervento e penalizzato i risultati. L'indicazione compassionevole è stata ampliata con l'arruolamento di pazienti considerati ad elevato rischio chirurgico.

Evoluzione tecnologica. Esiste una fervida attività di ricerca e sviluppo tecnologico, guidata dalle prime esperienze, finalizzata sia alla miniaturizzazione dei materiali già utilizzati nei primi studi, sia all'ideazione di nuovi sistemi di protesi ed impianto.

Per la valvola Cribier-Edwards è oggi disponibile, oltre al diametro 23 mm, anche il diametro 26 mm. Il catetere guida della protesi è divenuto direzionabile attraverso la manopola esterna. La bioprotesi equina è stata sostituita da una seconda di materiale bovino.

La valvola autoespandibile CoreValve è stata già più volte modificata; lo stent nelle valvole di seconda generazione risulta più ampio nel terzo superiore per meglio adattarsi al segmento tubulare dell'aorta ascendente. L'accesso arterioso femorale di 25 French è stato ridotto a 21 per le valvole di seconda generazione e ulteriormente ridotto a 18 French per i dispositivi di terza generazione, che permetterà di fare a meno della chiusura chirurgica dell'accesso arterioso.

Numerosi altri sistemi di bioprotesi sono in fase di studio e di prossima sperimentazione sull'uomo.

La protesi aortica Paniagua (Endoluminal Technology Research, Miami, Florida) dopo i primi test eseguiti in sistemi di simulazione ed in animali di laboratorio, ha visto il suo primo impianto nell'uomo in un paziente di 65 anni il cui quadro cardiovascolare e sistemico aveva escluso l'intervento di sostituzione valvolare aortica. La protesi biologica, montata su uno stent balloon-expandable e posizionata per via retrograda femorale, può avvalersi di un sistema di accesso percutaneo 16 French. In corso di impianto il paziente ha sviluppato un arresto cardiaco (correlato all'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro) ed un successivo blocco atrio-ventricolare completo; nonostante ciò, la valvola è stata impiantata con successo e ha mostrato un corretto funzionamento alle valutazioni ecocardiografiche eseguite nei 5 giorni successivi, fino al decesso del paziente.

La valvola ad impianto percutaneo prodotta dalla Sadra Inc. monta una bioprotesi suina. Lo stent auto-espandibile è disponibile in 2 misure, 22 e 25 mm. Il sistema di rilascio permette di impiantare e poi recuperare la protesi in caso di errato posizionamento, prima di procedere al rilascio definitivo. In corso di posizionamento il sistema non interferisce col flusso trans-aortico. Queste proprietà permettono di evitare sia la stimolazione ventricolare con il pacemaker temporaneo in corso di rilascio dello stent, sia la circolazione extracorporea utilizzata per il sistema autoespandibile della CoreValve. L'accesso arterioso per il catetere guida, oggi di 21 French, sarà disponibile in futuro per 18 French.

La bioprotesi aortica ENTRATA (3F Therapeutics, Lake Forest, Califor-

nia) è una protesi in pericardio equino inserita in uno stent balloon-expandable. Il dispositivo di impianto valvolare prevede l'approccio trans-apicale e finora sono stati eseguiti nel suino 15 impianti acuti, 6 sub-cronici e 6 cronici; in nessun caso sono stati registrati migrazioni della valvola, disfunzione della protesi, trombosi ed insufficienza peri-valvolare.

Conclusioni

I risultati ottenuti con le prime esperienze nell'impianto percutaneo di protesi valvolare aortica sono fortemente incoraggianti e propongono un'alternativa per i non pochi pazienti che oggi, pur in presenza di indicazione, non sono sottoposti alla sostituzione valvolare aortica.

I progressi tecnologici e l'esperienza in via di acquisizione hanno permesso di ottenere, rispetto ai primi tentativi, migliori risultati con una minore invasività.

Gli studi in corso ed i prossimi lavori sperimentali saranno dirimenti nel definire la popolazione di pazienti cui indicare l'intervento percutaneo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A.* A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24:1231-43
- 2) *Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A.* Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005; 26:2714-20
- 3) *Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R.* Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1220-5
- 4) *Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Page RL, Riegel B.* 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. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:e1-148
- 5) *Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Jamieson WR, Shroyer ALW, Grover FL.* Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:885-92
- 6) *Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG, Stahle E.* Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:747-56
- 7) *Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG.* Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: results

- from a cohort of 277 patients aged ≥ 80 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006
- 8) *Sundt TM, Bailey MS, Moon MR, Mendeloff EN, Huddleston CB, Pasque MK, Barner HB, Gay WA, Jr.* Quality of life after aortic valve replacement at the age of ≥ 80 years. *Circulation* 2000; 102:III70-4
 - 9) *Galal O, Rao PS, Al-Fadley F, Wilson AD.* Follow-up results of balloon aortic valvuloplasty in children with special reference to causes of late aortic insufficiency. *Am Heart J* 1997; 133:418-27
 - 10) *Letac B, Cribier A, Koning R, Bellefleur JP.* Results of percutaneous transluminal valvuloplasty in 218 adults with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1988; 62:598-605
 - 11) *Block PC, Palacios IF.* Clinical and hemodynamic follow-up after percutaneous aortic valvuloplasty in the elderly. *Am J Cardiol* 1988; 62:760-3
 - 12) *Torsher LC, Shub C, Rettke SR, Brown DL.* Risk of patients with severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 1998; 81:448-52
 - 13) *Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM.* Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J* 1992; 13:704-8
 - 14) *Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Kachaner J.* Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation* 2000; 102:813-6
 - 15) *Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002; 106:3006-8
 - 16) *Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, Tapiero S, Litzler PY, Bessou JP, Babaliaros V.* Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1214-23
 - 17) *Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, Buller CE, Pasupati S, Lichtenstein S.* Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006; 113:842-50
 - 18) *Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S, Webb JG.* Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation* 2006; 114:591-6
 - 19) *Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, Mueller R, Menichelli M, Schmidt T, Zickmann B, Iversen S, Stone GW.* Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation* 2006; 114:1616-24