

I PRIMI RISULTATI DELLA SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA PER VIA PERCUTANEA

C. Tamburino, G. P. Ussia***

* Ospedale Ferrarotto, Università degli Studi di Catania.

** Cardiologia Interventistica Strutturale, Ospedale Ferrarotto di Catania.

Introduzione

La stenosi valvolare aortica (SVA) è una valvulopatia degenerativa molto comune nell'anziano ¹. L'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro determina un elevato post carico che si traduce in una ipertrofia concentrica del muscolo cardiaco con aumentato stress di parete e di consumo di ossigeno. Il quadro clinico è caratterizzato da scompenso cardiaco, lipotimie o sincopi, angina pectoris da discrepanza o da coronaropatia associata. La storia naturale è caratterizzata da un rapido peggioramento clinico con elevata mortalità dalla comparsa dei sintomi ². La terapia della SVA sintomatica è l'intervento cardiocirurgico di sostituzione valvolare aortica con protesi, biologica o meccanica ³.

Il paziente anziano spesso presenta patologie concomitanti che aumentano significativamente il rischio dell'intervento cardiocirurgico, sia come morbilità che come mortalità. L'Euro-Heart Survey, in uno studio epidemiologico condotto in 25 centri cardiologici europei, ha stimato che il 31% dei pazienti affetti da SVA con indicazione alla terapia cardiocirurgica non è stato trattato ⁴.

La sostituzione percutanea della valvola aortica è una tecnica innovativa di cardiologia interventistica descritta per la prima volta nel 2002 da Cribier ¹¹. Essa consiste nell'inserire, via percutanea con tecnica transcateretere, una valvola aortica biologica montata all'interno di uno stent, dentro la valvola aortica nativa stenotica. Attualmente esistono due tipologie di dispositivi che presentano differenze tecniche sostanziali: la valvola Sapien EdwardsTM (Edwards Inc) ¹² e la CoreValve Revalving SystemTM (CoreValve Inc) ⁷. La prima è una valvola in pericardio bovino suturata su uno stent in acciaio espandibile su pallone, la seconda è una valvola in pericardio porcino suturata all'interno di uno stent in nitinol autoespandibile. La nostra esperienza di sostituzione percutanea della valvola aortica è stata fatta con la CoreValve Revalving System, approvata per l'uso clinico con marchio CE nel maggio 2007.

Selezione dei pazienti

I criteri di inclusione utilizzati per i candidati alla SPVA sono stati i seguenti: (a) stenosi valvolare aortica degenerativa con area valvolare aortica $< 1 \text{ cm}^2$; (b) anulus valvolare aortico compreso tra 20 e 23 mm; (c) diametro dell'aorta ascendente $< 45 \text{ mm}$; (d) diametro delle arterie iliache e femorale $> 7 \text{ mm}$; (e) alto rischio cardiocirurgico o controindicazione alla chirurgia per patologie concomitanti. I criteri di esclusione sono stati: endocardite infettiva, ipersensibilità o controindicazione ad antiaggregante, anticoagulanti, Nitinol, mezzo di contrasto; infarto miocardico recente ($< 30 \text{ gg}$); PCI recente ($< 15 \text{ gg}$ pre procedura) o programmata nei successivi 30gg; trombo ventricolare o atriale.

L'indicazione clinica alla procedura di SPVA è stata decisa congiuntamente da un cardiocirurgo e da un cardiologo. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione ecocardiografica, cateterismo cardiaco destro e sinistro, aortografia e angiografia arterie periferiche, coronarografia ⁶⁻¹⁰.

Descrizione della protesi e della procedura

- Abbiamo utilizzato la protesi CoreValve Revalving System ⁷ costituita da:
- una protesi valvolare percutanea confezionata in pericardio porcino, con tre cuspidi suture su un supporto cilindrico, autoespandibile in nitinol, radiopaco, con configurazione delle celle a diamante con tre differenti livelli che esercitano tre diverse forze radiali: la parte superiore orienta il sistema ed ottimizza l'ancoraggio; la parte centrale è progettata per evitare di occludere le coronarie (forma convesso-concava tra frame e seno coronarico), eliminando così la necessità di ruotare la posizione del sistema, e contiene i 3 lembi valvolari; la parte inferiore comprime la valvola nativa contro l'anulus aortico per un ancoraggio sicuro della protesi ⁷;
 - un catetere trasportatore composto da una parte distale del diametro di 18 Fr, contenente la protesi valvolare; il corpo del catetere è di 12 Fr con una manopola prossimale, dotata di un sistema a vite per caricare e impiantare la valvola ⁷;
 - da un sistema di caricamento della valvola al momento dell'impianto ⁷.

Tutti i pazienti sono stati preparati con acido acetilsalicilico 100 mg e clopidigrel 300 mg il giorno precedente la procedura, hanno ricevuto una profilassi antibiotica ev e sono stati scoagulati con 5000 UI di eparina solfato durante l'impianto della protesi.

Le procedure sono state eseguite nel laboratorio di emodinamica, in anestesia generale nei primi casi ed in anestesia locale con sedazione profonda nei casi successivi. Dopo aver incannulato entrambe le arterie femorali e una vena femorale, veniva eseguita una aortografia basale, e dopo aver posizionato una guida da cambio in ventricolo sinistro si è eseguita una valvuloplastica percutanea con pallone durante stimolazione del ventricolo destro a 180 bpm per ottenere una stabilizzazione del pallone durante il gonfiaggio (Fig. 1).

Una volta effettuata la valvuloplastica, si è posizionata la protesi valvolare autoespandibile all'interno della valvola nativa, che veniva rilasciata sotto controllo fluoroscopico e angiografico. Dopo il rilascio della valvola è stato misurato un gradiente transvalvolare, ed è stata eseguita una aortografia finale (Fig. 2).

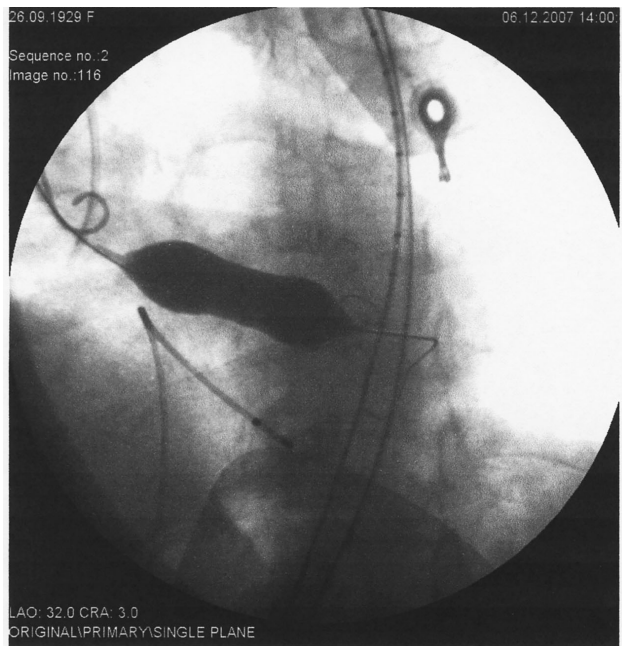


Fig. 1. Valvuloplastica aortica con pallone Nucleus (NuMed Inc), durante stimolazione del ventricolo destro con pace-maker a 180 bpm.



Fig. 2. Aortografia finale dopo impianto della protesi valvolata CoreValve Revalving System. La valvola è continente, gli osti coronarici sono pervi senza ostruzioni.

La chiusura degli accessi arteriosi femorali è stata effettuata con punti di sutura percutanei preimpiantati con sistema Prostar XL (Abbott Inc.).

Dopo la procedura, i pazienti sono transitati in terapia intensiva coronarica per 48 ore e successivamente in reparto. Il follow-up ambulatoriale è stato eseguito con visita cardiologia e ecocardiogramma transtoracico a 15 giorni, tre mesi e poi semestralmente.

Risultati

Abbiamo sottoposto a sostituzione valvolare aortica percutanea 10 pazienti consecutivi considerati ad alto rischio per intervento cardiocirurgico. Le caratteristiche anagrafiche e cliniche dei pazienti sono riportate nella tabella I.

In tre pazienti era stata precedentemente eseguita angioplastica percutanea con stent medicati, 5 pazienti avevano ipertensione arteriosa polmonare.

Tutti i pazienti presentavano stenosi valvolare aortica severa, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro era normale in 8 pazienti; nei rimanenti due, con pregresso infarto miocardico, era del 30% e del 40% rispettivamente. L'EuroScore logistico, utilizzato per quantificare il rischio cardiocirurgico, era del 28±9%, controindicazione aggiuntiva all'intervento era l'aorta a "porcellana" in 4 pazienti (tabella I).

Tabella I - Caratteristiche anagrafiche e cliniche.

<i>Pz</i>	10
<i>Età (anni)</i>	77±3
<i>Sesso M/F</i>	4/6
<i>Peso (kg)</i>	60 ±10
<i>FA</i>	1
<i>IMA</i>	2
<i>BPAC</i>	5
<i>PCI</i>	3
<i>EuroScore (%)</i>	28±9
<i>Aorta a porcellana</i>	4
<i>Cirrosi epatica</i>	1
<i>Ictus</i>	1
<i>NYHA</i>	3±0.5
<i>AVA(cm²)</i>	0.6±0.1
<i>Δ Ao medio (mmHg)</i>	67±20
<i>FE Vsn (%)</i>	48±9

Legenda: FA: fibrillazione atriale; IMA: infarto miocardico acuto; BPAC: by-pass aortocoronarico; PCI: angioplastica coronarica percutanea; NYHA: New York Heart Association; AVA: area valvolare aortica; Δ Ao: gradiente aortico; FE Vsn: frazione di eiezione del ventricolo sinistro.

I primi due pazienti sono stati trattati con anestesia generale, intubazione endotracheale e monitoraggio con ecocardiogramma transesofageo. I successivi 8 pazienti in sedazione profonda.

Tutti i pazienti sono stati efficacemente trattati con sostituzione percutanea della valvola aortica (tabella II). Il tempo di procedura è stato di 65±16 minuti, il tempo di fluoroscopia di 15±3 minuti. Il gradiente transvalvolare

Tabella II - Dati emodinamici e procedurali.

<i>Tempo di procedura (min)</i>	65±16
<i>Tempo di fluoroscopia (min)</i>	15±3
<i>Δ PtP pre (mmHg)</i>	77±22
<i>Δ PtP post (mmHg)</i>	5±3
<i>Protesi Ø</i>	23
<i>IAo</i>	0
<i>Rigurgito paravalvolare</i>	3
<i>BAV III grado</i>	3
<i>BBsn</i>	3

Legenda: Δ PtP: gradiente aortico picco-picco; IAo: insufficienza valvolare aortica; BAV: blocco atrioventricolare; BBsn: blocco di branca sinistra.

aortico picco-picco era di 77±22 mmHg. In tutti i pazienti è stata eseguita una valvuloplastica aortica percutanea con pallone Nucleus (Numed Inc, Canada) durante stimolazione ventricolare destra con pace-maker a 180 bpm di frequenza.

La protesi valvolare aortica è stata posizionata in maniera efficace in tutti i 10 pazienti. Gli osti coronarici sono rimasti pervi, compresa l'anastomosi prossimale di un graft venoso coperto dal supporto della valvola.

Il gradiente transvalvolare finale picco-picco è stato di 5±3 mmHg.

Subito dopo l'impianto della valvola, tre pazienti hanno sviluppato un blocco completo di branca sinistra, tre pazienti hanno sviluppato blocco atrioventricolare (BAV) completo, trattati con impianto di PM definitivo. Durante la degenza in reparto, una paziente ha avuto un versamento pericardico emorragico da perforazione del ventricolo destro da elettrodo del PM temporaneo, con iniziali segni di tamponamento cardiaco, drenato con efficace pericardiocentesi percutanea. Due pazienti hanno presentato un pseudo-aneurisma in corrispondenza dell'arteria femorale utilizzata per l'introduzione della valvola, entrambi i casi sono stati trattati con efficace compressione arteriosa eco-guidata. Tre pazienti hanno presentato una insufficienza renale acuta transitoria. La degenza media in reparto è stato di 5±3 giorni.

L'ecocardiogramma transtoracico pre-dimissione ha mostrato il buon funzionamento della protesi valvolare con un gradiente medio di 13±2 mmHg, riduzione significativa della pressione polmonare sistolica, 3 pazienti hanno avuto rigurgiti paravalvolari di lieve entità. Tutti i pazienti sono stati dimessi in terapia con clopidogrel 75 mg die per tre mesi, acido acetil-salicilico 100 mg die in cronico.

Il follow-up medio è stato di 3±2 mesi (range 1-6), non sono stati regi-

Tabella III - Follow-up immediato e a medio termine.

<i>Degenza (giorni)</i>	5±3
<i>PM definitivo</i>	3
<i>IRA</i>	3
<i>Pseudoaneurisma art. femorale</i>	2

Legenda: IRA: insufficienza renale acuta.

strati eventi avversi. Tutti hanno presentato un miglioramento della classe funzionale NYHA e riduzione della terapia farmacologica assunta precedentemente per lo scompenso cardiaco. L'ecocardiogramma eseguito a uno, tre e sei mesi, ha mostrato il corretto funzionamento della protesi valvolare aortica senza alcuna interferenza con le strutture cardiache adiacenti, in particolare con la valvola mitrale.

Discussione

La stenosi valvolare aortica degenerativa è una valvulopatia molto comune nell'anziano. In questa popolazione di pazienti, l'intervento cardiocirurgico presenta una percentuale più elevata di complicanze in termini di mortalità e morbilità, a causa di patologie concomitanti, per marcate calcificazioni vascolari e in particolare della parete aortica, per una maggiore fragilità globale del paziente geriatrico. La circolazione extracorporea utilizzata durante l'intervento cardiocirurgico di sostituzione valvolare aortica, determina uno stress dell'organismo in termini di riduzione delle difese immunitarie con maggiore tendenza all'infezione, sofferenza transitoria del parenchima polmonare e cerebrale. Inoltre, l'anziano sottoposto a intervento cardiocirurgico sviluppa una depressione reattiva nei primi mesi dall'intervento. Una procedura che risolve la valvulopatia con minore stress fisico e psicologico, come la tecnica percutanea transcateretere, sarebbe una valida alternativa terapeutica all'intervento cardiocirurgico.

La prima sostituzione percutanea della valvola aortica fu eseguita in un paziente inoperabile nel 2002 ¹¹. Da allora i dispositivi e la tecnica di impianto sono stati semplificati e perfezionati. Ad esempio, la prima procedura di sostituzione valvolare aortica nell'uomo, con la valvola autoespandibile CoreValve Revalving System ⁶, utilizzava un catetere di 25 F ed è stata eseguita in anestesia generale ed assistenza circolatoria, con esposizione chirurgica dell'arteria femorale. In meno di due anni, questa è diventata una pura procedura di cardiologia interventistica con riduzione del calibro del catetere a 18 F, con paziente sveglio, senza assistenza circolatoria ed introduzione e rimozione percutanea degli introduttori arteriosi ⁷⁻¹⁰.

La sostituzione percutanea della valvola aortica resta comunque una procedura complessa, con rischio più elevato di complicanze rispetto alle altre procedure di cardiologia interventistica: perforazione del ventricolo sinistro durante la valvuloplastica o il rilascio della valvola, tamponamento cardiaco, fibrillazione ventricolare, BAV completo, insufficienza valvolare aortica severa da malposizionamento, ostruzione degli osti coronarici, embolia cerebrale, lesioni dell'asse iliaco-femorale, trombocitopenia, insufficienza renale ⁶⁻¹⁰.

La complicanza più frequente, osservata nella nostra esperienza, è stato il BAV completo. L'incidenza di questa complicanza è alta nella esperienza di altri centri con elevato numero di procedure, non aumenta la mortalità e si tratta efficacemente con impianto di PM permanente.

Il BAV completo è descritto nella sostituzione valvolare aortica sia chirurgica che percutanea ¹³ ed il meccanismo fisiopatologico potrebbe essere l'espansione della protesi in una valvola molto calcifica con compressione meccanica del nodo atrio-ventricolare, situato nel lato destro del setto interventri-

colare in corrispondenza della cusvide aortica coronarica destra. Inoltre, nei pazienti anziani con stenosi valvolare aortica, sono state descritte alterazioni isto-patologiche degenerative che potrebbero comunque predisporre a sviluppare alterazioni della conduzione del nodo atrio-ventricolare ¹⁴.

L'insufficienza renale acuta transitoria è stata la seconda complicanza in ordine di frequenza. Questo fenomeno non è spiegabile come nefropatia da contrasto. Infatti, tutti i pazienti avevano una creatininemia nei limiti, solo due pazienti erano diabetici e tutti erano stati preparati con un protocollo di protezione renale nelle 24 ore precedenti. Inoltre, la dose di contrasto somministrata non ha mai superato i 140 ml. Possiamo ipotizzare un riadattamento del rene ad un regime emodinamico totalmente modificato, una volta che la valvola aortica non è più stenotica.

Il tamponamento cardiaco, descritto come complicanza procedurale, è occorso in una sola paziente per perforazione del ventricolo destro con il catetere del PM temporaneo, mantenuto per un periodo di 48 ore per un BAV completo. Il versamento pericardico è stato risolto con una efficace pericardiocentesi percutanea in urgenza.

Non si sono registrate insufficienze valvolari aortiche: solo tre pazienti hanno mostrato rigurgiti paraprotetici di nessun significato emodinamico.

Gli osti coronarici e l'anastomosi prossimale di un graft venoso aortocoronarico sono rimasti perfettamente pervi in tutti i pazienti trattati, senza alcun fenomeno di ischemia miocardica.

In conclusione, la nostra esperienza iniziale di sostituzione percutanea della valvola aortica è stata eccellente con un risultato clinico sorprendente e un'accettabile incidenza di complicanze minori.

Attualmente la procedura è indicata in pazienti con elevato rischio cardiocirurgico o controindicazione all'intervento per patologie concomitanti. È necessario un follow-up più lungo per validare l'efficacia della procedura e per verificare la longevità della valvola biologica, prima di estendere l'indicazione a tutti i pazienti con stenosi valvolare aortica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Varadarajan P et al.* Clinical profile and Natural history of 453 non surgically managed patients with sever aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:2111-5
- 2) *Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, Brinker JA, Diver D, Ferguson J, Holmes DR Jr.* Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty: insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation* 1994; 89:642-650
- 3) *Bonow et al.* ACC/AHA Practice Guidelines. *J Am Cardiol Coll* 2006; 48: e1-148
- 4) *Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang, OW, Tornos P, Vanovershelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravnaud 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
- 5) *Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L.* Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15:816-822

- 6) Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Bootsvelde A, Buellesfeld L, Iversen S. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 66:465-469
- 7) Laborde JC, Borenstein N, Behr L, Farh B, Fajadet J. Percutaneous implantation of the CoreValve aortic valve prosthesis for patients presenting high risk of surgical valve replacement, *EuroInterv* 2006; 1:472-474
- 8) Grube E, La borde 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
- 9) de Jaegere P, van Dijk LC, Laborde JC, Sianos G, Orellana Ramos FJ, Lighart J, Kappetein AP, vander Ent M, Serruys PW. True percutaneous implantation of the CoreValve aortic valve prosthesis by the combined use of ultrasound guided vascular access, Prostar XL, and the Tandem Heart. *EuroInterv* 2007; 2:550-505
- 10) La marche Y, Cartier R, Denault AY, Basmadjian A, Berry C, Laborde JC, Bonan R. Implantation of the CoreValve Percutaneous Aortic Valve- *Ann Thorac Surg* 2007; 83:284-7
- 11) 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; 106:3006-08
- 12) Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, Bash A, Nussimovici D, Litzler PY, Bessou JP, Leon MB. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:698-703
- 13) Koplán BA, Stevenson WG, Epstein LM, Aranki SF, Maisel WH. Development and validation of a simple risk score to predict the need for permanent pacing after cardiac valve surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:795-801
- 14) Fukuda T, Hawley RL, Edwards JE. Lesion of conduction tissue complicating aortic valve replacement. *Chest* 1976; 69:605-614