

MALFUNZIONAMENTO DELLA PROTESI AORTICA BIOLOGICA: SPAZIO ALLA TERAPIA PERCUTANEA CON TAVI?

C. I. Tamburino, S. Immè, M. Barbanti, G. Pilato, C. Sgroi, C. Tamburino

Ospedale Ferrarotto, Università degli Studi di Catania.

La stenosi aortica è la valvulopatia più frequente nei paesi industrializzati il cui unico trattamento di scelta, fino a circa 12 anni fa, era rappresentato dalla sostituzione valvolare chirurgica con protesi biologica o meccanica (fig. 1)¹. Le protesi meccaniche generalmente vengono scelte per pazienti con età <65 anni e in assenza di anamnesi positiva per sanguinamenti importanti, poiché richiedono l'assunzione di terapia anticoagulante orale a vita. Le protesi biologiche, invece, rappresentano una valida opzione terapeutica nei pazienti più anziani o ad alto rischio di sanguinamento². La maggior parte delle valvole biologiche vanno incontro ad un processo di degenerazione, nell'arco di circa 10-20 anni, esitando in stenosi, insufficienza o con meccanismo di disfunzione misto^{3,4}.

Per il sottogruppo di pazienti affetti da stenosi aortica severa e giudicati ad alto rischio operatorio, o inoperabili^{5,6}, da circa un decennio si è resa disponibile una strategia terapeutica alternativa alla chirurgia: la sostituzione valvolare aortica percutanea (Transcatheter Aortic Valve Implantation: TAVI). La TAVI si è ormai dimostrata una procedura sicura ed efficace, tanto da essere inserita nelle ultime linee guida, americane ed europee^{7,8}, sul trattamento delle valvulopatie cardiache.

In considerazione dell'aumento dell'età media della popolazione, e della tendenza ad impiantare protesi biologiche anche in individui meno anziani, nasce il problema del trattamento della disfunzione di tali protesi nei pazienti ad alto rischio chirurgico. Il gold-standard nel trattamento di tale problematica è rappresentato dal re-intervento chirurgico; tuttavia esso è caratterizzato da un alto tasso di morbilità e mortalità, anche in considerazione delle difficoltà tecniche dovute alle aderenze come esito del primo intervento, dell'età avanzata e delle comorbilità di tali pazienti⁹. Nei pazienti con disfunzione bioprotesica e ad alto rischio chirurgico, in passato, l'unica opportunità era rappresentata dalla terapia medica e/o dalla valvuloplastica aortica, con scarsi risultati a me-

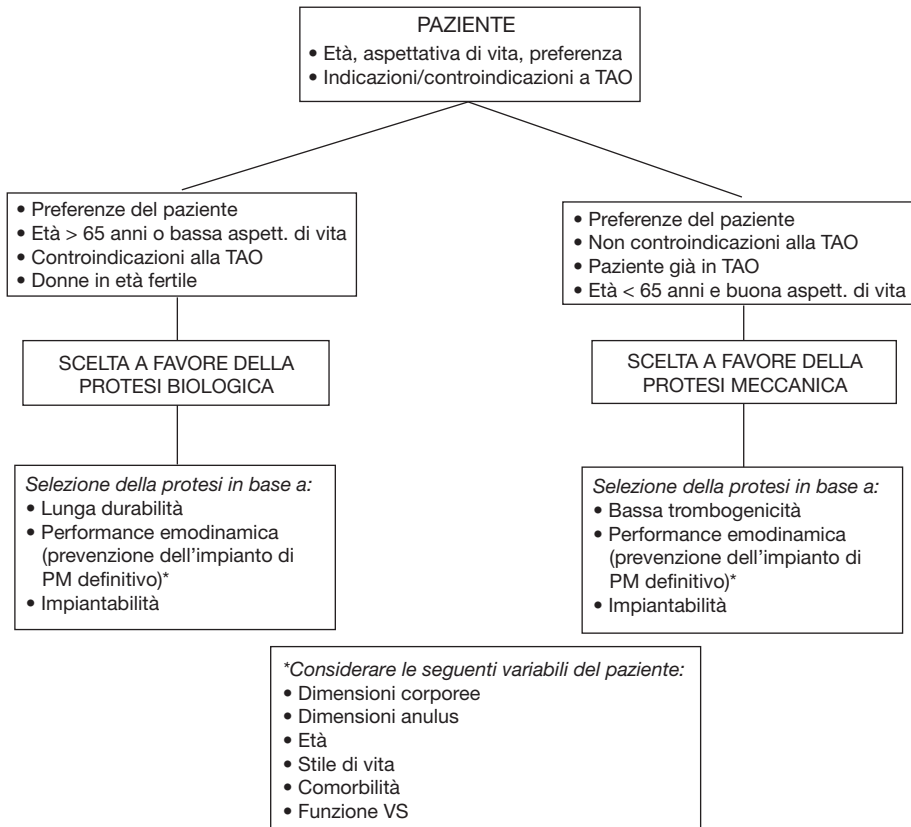


Fig. 1. Algoritmo per la selezione della protesi biologica o meccanica chirurgica. TAO: terapia anticoagulante orale; PM: Pace-Maker; VS: Ventricolo Sinistro.

dio-lungo termine². Oggi invece, in questo sottogruppo di pazienti, si sta sempre pi  affermando, come valida alternativa terapeutica, l'impianto transcateretere di una valvola all'interno della preesistente protesi biologica: la Valve-in-Valve (ViV) aortica¹⁰.

Valvole biologiche

Le valvole biologiche sono costituite da cuspidi di tessuto animale (Xenograft), perlopi  valvola aortica porcina e pericardio bovino e, pi  raramente, le cuspidi originano da tessuto umano (Omograft). Le protesi biologiche vengono conservate in una soluzione contenente glutaraldeide, per ridurre l'antigenicit  del pericardio animale e per rallentare i meccanismi di degradazione dopo l'impianto; esse, inoltre, subiscono degli specifici trattamenti anti-calcificazione per aumentarne la durata¹¹.

Le bioprotesi sono disponibili in diverse misure; le indicazioni sulle misure fornite dalle aziende, presenti su ogni valvola, generalmente si riferiscono al diametro esterno della porzione di inflow e che corrisponde alla misura

che il chirurgo prende durante l'intervento¹². Tuttavia, nelle procedure di ViV, il diametro più rilevante è rappresentato dal diametro interno della valvola. Altre misure di rilievo includono l'altezza di impianto delle cuspidi e la posizione delle valvole nell'ambito della radice aortica.

Vi sono due tipi di valvole bio-protesiche (fig. 2):

- stented
- stentless.

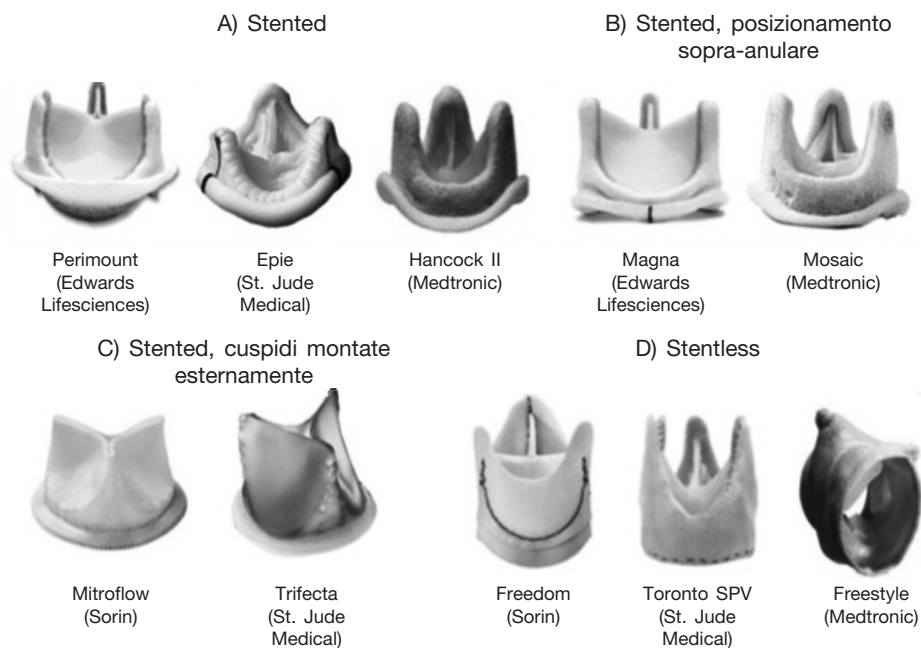


Fig. 2. A) Valvole stented a posizionamento intra-anulare; B) valvole stented con posizionamento sopra-anulare; C) valvole stented con cuspidi montate esternamente allo stent; D) valvole stentless.

Le varie protesi valvolari biologiche stented si differenziano in base al materiale di cui sono costituite le cuspidi, montate su un supporto metallico, e alla posizione delle stesse. La valvola protesica è connessa ad una struttura di supporto (frame o stent) costituito da materiali semirigidi che assorbono parte delle forze che si esercitano sulle cuspidi e che ha lo scopo dunque di prolungarne la durabilità. A sua volta, il telaio è collegato ad un anello radio-opaco di forma circolare o a sella, ricoperto da una cuffia di materiale biocompatibile (es. dacron) che ha anche lo scopo di facilitare la sutura della protesi ai tessuti circostanti. Nella maggior parte dei casi, le cuspidi sono suturate all'interno del telaio, solo in alcune protesi questi vengono suturati all'esterno (Mitroflow, Sorin; Trifecta, St. Jude Medical)¹³.

Per quanto concerne la tecnica d'impianto di tali protesi, inizialmente esse venivano posizionate sullo stesso piano dell'anulus aortico (impianto intra-anulare), successivamente, per ottenere una maggiore area funzionale valvolare, è prevalsa la tendenza all'impianto in posizione sopra-anulare.

Le protesi biologiche stentless (es. Biocor, Cryolife O'Brien, ecc.) sono invece costituite da tessuto porcino o umano e, come indica il nome, non presentano alcun telaio di supporto, essendo costituite unicamente da tessuti molli¹³. Queste valvole hanno il vantaggio di avere un'area valvolare effettiva di maggiori dimensioni rispetto alle valvole stented e di consentire un flusso più laminare rispetto alle precedenti, sebbene non sia ancora stato dimostrato un aumento di durabilità di tali protesi rispetto alle stented¹⁴.

La maggior parte dei casi di degenerazione di protesi biologica, sia stented che stentless, si prestano al trattamento percutaneo di ViV trans-catetere; tuttavia, l'impianto di una valvola transcattetere può risultare più indaginoso quando effettuato su protesi stentless.

Meccanismi di degenerazione delle bioprotesi

La degenerazione delle bioprotesi valvolari aortiche rappresenta un problema del quale è ancora poco chiara la tempistica ed il meccanismo di disfunzione. Si stima che la degenerazione delle valvole biologiche aortiche avvenga, nel 50% dei pazienti, tra i 10-15 anni dall'impianto¹⁴⁻¹⁵. Alcuni dei fattori di rischio identificati sono rappresentati dall'età di impianto, dall'insufficienza renale cronica, dall'ipertensione e dall'ipercalcemia.

La conservazione delle valvole bioprostatiche in gluteraldeide è intesa a ridurre l'antigenicità e a permettere una stabilizzazione chimica che possa permettere una maggiore durata nel tempo; tuttavia, secondo alcuni autori lo stesso processo di stabilizzazione chimica potrebbe rappresentare l'input per la formazione di nuclei di calcio che sarebbero destinati a crescere nel tempo¹¹. Sembra che il processo di degenerazione valvolare, più che un processo passivo, sia un processo in cui l'organismo svolga un ruolo attivo, con meccanismi immunologici e processi aterosclerotici^{9,16-18}.

Il meccanismo di degenerazione delle bioprotesi è più spesso rappresentato dalla stenosi aortica, ma è possibile che la disfunzione si manifesti con insufficienza aortica pura (meno frequentemente) o con un meccanismo misto di steno-insufficienza. Anche nel registro globale ViV, il meccanismo più comune di disfunzione è stato rappresentato dalla stenosi aortica (42%), con un tempo mediano di degenerazione dall'intervento chirurgico di 9 anni¹⁷. La stenosi è molto spesso il risultato della formazione di calcificazioni sulle cuspidi e meno frequentemente della formazione di panno sulla superficie delle cuspidi o dovuta a fenomeni trombotici. Le cuspidi delle protesi chirurgiche degenerate possono non presentarsi tanto calcifiche quanto lo sono le valvole aortiche native, ciò può portare a minori proprietà di ancoraggio di una protesi transcattetere. Le calcificazioni delle valvole chirurgiche stentless, come gli homograft, possono invece essere particolarmente estese a livello della radice, risparmiando invece le cuspidi protesiche¹⁰.

L'insufficienza delle bioprotesi sembra derivare da lacerazioni, calcificazioni e infezioni a carico delle cuspidi.

Valve-in-valve per il trattamento della disfunzione della bioprotesi aortica

Il gold-standard nella terapia della degenerazione della protesi aortica è il

re-intervento chirurgico, gravato però da un alto tasso di morbilità e mortalità⁹. Come già menzionato, in considerazione dell'aumento dell'età media della popolazione, e della tendenza ad impiantare protesi biologiche anche in individui meno anziani, ci troviamo oggi a dover affrontare il problema del trattamento della disfunzione di tali protesi, in pazienti anziani e ad alto rischio chirurgico. La valvuloplastica nelle protesi aortiche degenerate non si è dimostrata una terapia efficace e sicura, potendo esitare in complicanze quali l'insufficienza aortica severa ed emodinamicamente instabile, l'ictus o in condizioni che richiedono un intervento chirurgico in emergenza¹⁸.

Visti i risultati subottimali offerti dalla valvuloplastica aortica nel trattamento della stenosi della valvola aortica nativa e della degenerazione protesica e, in considerazione del fatto che le cuspidi protesiche presentano un alto rischio di lacerazione, non vi sono i presupposti per giustificare l'esecuzione di tale procedura su bioprotesi¹³.

È in questo scenario che si colloca dunque la ViV, una valida alternativa terapeutica nei pazienti ad alto rischio.

Nonostante la TAVI si sia dimostrata come procedura sicura ed efficace, tanto che ormai vi sono studi in corso (Notion trial ed Observant) nell'ottica di estenderne le indicazioni ai pazienti a rischio intermedio, non bisogna sottovalutare le possibili complicanze di tale procedura nel setting della ViV aortica.

Negli ultimi due anni, sono stati pubblicati diversi report sulla procedura di ViV, che ha sviluppato una sostanziale esperienza nel trattamento della degenerazione delle bioprotesi chirurgiche, perlopiù in posizione aortica e mitralica. L'area di applicazione della ViV continua a crescere rapidamente poiché, come già detto, tale procedura appare promettente se paragonata al re-intervento chirurgico, soprattutto per la sua natura meno invasiva. Le procedure di ViV sono state fino ad ora effettuate prevalentemente con l'utilizzo di due tipi di protesi valvolari transcateretere: Edwards SAPIEN e SAPIEN XT e CoreValve; meno frequentemente sono stati utilizzati altri dispositivi transcateretere quali Portico (St. Jude Medical), Melody (Medtronic), Engager (Medtronic), JenaValve (JenaValve), SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences)¹⁰.

Dopo i primi studi preclinici su animali di ViV aortica che hanno dimostrato risultati soddisfacenti in termini di efficacia e sicurezza¹⁹⁻²⁰, nel 2007 sono state eseguite con successo le prime procedure di ViV aortica nell'uomo. Il primo caso riguardava l'impianto di una valvola Medtronic Inc. CoreValve™ in un paziente con bioprotesi degenerata di tipo Mitroflow, il secondo invece, una SAPIEN in un paziente con una bioprotesi di tipo Carpentier-Edwards-Perimounts degenerata^{21,22}.

Sulla base di queste esperienze, negli anni a seguire sono nati diversi registri: uno canadese, dal 2007 al 2009, ha incluso 24 casi; un registro italiano che ha incluso 25 casi; due registri tedeschi (n = 20 e n = 47, rispettivamente) oltre ad altre numerose raccolte di casi, dimostrando l'efficacia e la sicurezza della ViV aortica in termini di riduzione del gradiente transvalvolare post-impianto e una riduzione del grado di insufficienza^{23,24}.

Nel 2010 è stato introdotto il registro multicentrico ad oggi più numeroso, rappresentato dal "Global valve-in-valve registry" che include >600 pazienti trattati con ViV aortica per degenerazione della bioprotesi²⁵. Il tasso di mortalità per tutte le cause a 30 giorni dalla procedura di ViV è stato 9.4% (fig. 3), e l'84.1% dei pazienti era in classe NYHA I o II; la sopravvivenza ad

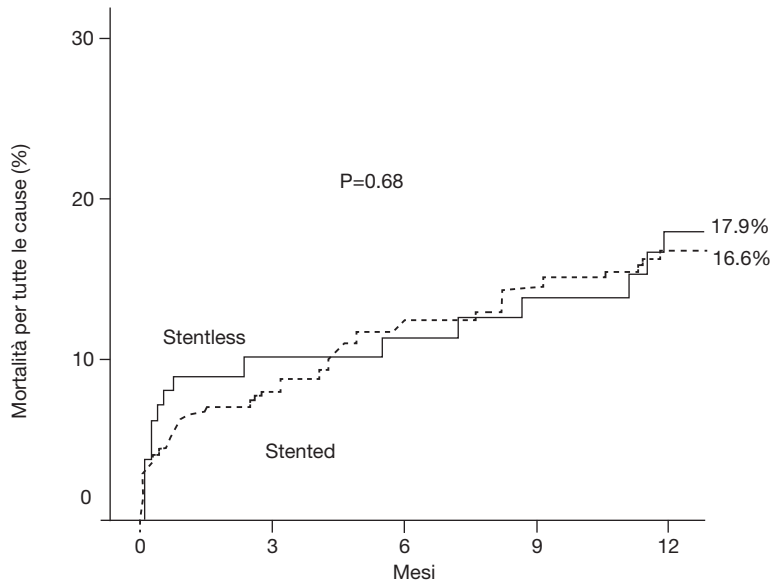


Fig. 3. Tassi di mortalità dopo procedura di valve-in-valve aortica secondo il registro global valve-in-valve.

un anno è stata dell'83.2%¹³. Un'analisi dei dati derivanti da procedure di ViV con protesi SAPIEN e CoreValve del registro globale ViV è stata pubblicata nel 2014²⁵ e ha mostrato promettenti risultati di tale terapia. I pazienti erano ad alto rischio chirurgico con un STS score di mortalità intraoperatoria medio del 10% (IQR, 6.2–16.1%); i tassi di mortalità per tutte le cause a 30 giorni dalla ViV erano 7.6%, la maggior parte dei pazienti sopravvissuti (92.6%) erano in classe NYHA I o II nell'immediato post-procedura.

Un'altra riflessione nasce dalla natura friabile delle cuspidi protesiche degenerate, che faceva temere il verificarsi di una severa complicanza durante ViV e che era rappresentata dal rischio di eventi neurologici. Fortunatamente, il rischio di tali eventi riscontrato è stato più basso di quello inizialmente atteso, con 2% di stroke, equivalente ai tassi della TAVI su valvola nativa. Infine, si attendono i risultati di un registro ViV incorporato nel trial PARTNER che nel 2014 ha completato l'arruolamento dei pazienti, caratterizzati da un alto rischio chirurgico (Euroscore logistico 31.1 ± 16.4 ; mortalità secondo STS score 11.8 ± 9.9)¹³.

Nonostante questi incoraggianti risultati, la procedura di ViV non è scevra da possibili complicanze, che si verificano con percentuali diverse rispetto a quanto non accada nella TAVI (tab. I)¹³. In particolare, recenti dati del registro globale ViV hanno sollevato dei dubbi circa l'utilità della ViV nel trattamento della degenerazione di alcune protesi chirurgiche di piccolo calibro¹⁷. Ciò è dovuto agli elevati gradienti residui che si osservano in valvole di misura <21 mm e che portano al mismatch paziente-protesi. È noto che il mismatch si associa ad una minore riduzione dei gradienti e a minori benefici in termini di funzione ventricolare sinistra sistolica e diastolica, oltre che a minore regressione della massa ventricolare sinistra; tali condizioni possono essere respon-

Tabella I - Eventi avversi dopo impianto di valvola percutanea: valve-in-valve versus sostituzione valvolare aortica su valvola nativa.

Complicanze più frequenti durante procedura di valve-in-valve

- Malposizionamento del dispositivo
 - Occlusione degli osti coronarici
 - Elevati gradienti transvalvolari post-procedurali
-

sabili di una potenziale ridotta durata della protesi, proprio a causa delle turbolenze secondarie alla sotto-espansione e dunque di una ridotta sopravvivenza a lungo termine. Lo stesso registro ha messo in evidenza un tasso di malposizionamento della protesi transcateretere del 15.3% e un'incidenza di occlusione coronarica del 15.3%¹⁷. Per le ragioni appena espresse, è generalmente controindicata la ViV in pazienti portatori di protesi con ID reale <18 mm.

Scelta della protesi per Valve-in-Valve aortica: diametro interno versus diametro intra-stent

La procedura di ViV non può prescindere dalla scrupolosa selezione del paziente e dalla conoscenza delle caratteristiche della protesi degenerata (modello, dimensioni, posizione di impianto, ecc.); una guida nell'analisi delle suddette caratteristiche è offerta da Bapat et al., che hanno condotto una dettagliata analisi di diverse protesi valvolari chirurgiche²⁶, che è doveroso consultare nello scegliere il dispositivo da impiantare.

Un'importanza determinante nel successo, immediato e a lungo termine, di questo "nuovo" trattamento risiede proprio nella scelta della corretta protesi trans-cateretere e della sua misura per una data bioprotesi chirurgica²⁶. Nel caso di una valvola aortica nativa, le misurazioni effettuate dal chirurgo che consentono la scelta della protesi da impiantare si effettuano a livello dell'anulus aortico²⁷. In previsione di sottoporre il paziente ad una procedura di ViV, la maggior parte degli operatori sceglie la protesi transcateretere da impiantare in base alla misura del diametro intra-stent (stent Internal Diameter; ID) della bioprotesi²⁸⁻³¹. Tuttavia, il disegno della bioprotesi potrebbe avere un impatto su tale misura per via della presenza del tessuto delle cuspidi, montate sullo stent. Come descritto da Bapat et al.²⁶, il reale ID delle valvole biologiche con pericardio porcino suturato internamente allo stent è inferiore rispetto al vero ID di 2-4 mm, mentre le valvole di pericardio bovino hanno un diametro vero di 1 mm più piccolo rispetto allo stent ID (fig. 4).

Dunque, viste le limitate misure a disposizione delle valvole trans-cateretere, bisogna scegliere attentamente la corretta misura da impiantare per ogni bioprotesi degenerata. È possibile che l'undersizing dia seguito o all'embolizzazione della protesi e/o alla presenza di grossi leak paravalvolari, mentre l'oversizing porterà all'incompleta espansione della protesi che può contribuire al suo improprio funzionamento e alla presenza di elevati gradienti residui¹⁷.

La maggior parte degli operatori di TAVI, tende ad applicare la strategia decisionale delle dimensioni della protesi da impiantare nella TAVI anche nella ViV; si basano cioè sulle misure dell'anulus ottenute dall'ecocardiogramma transesofageo o dall'angio-TC o dalla misura ottenuta con la valvuloplastica

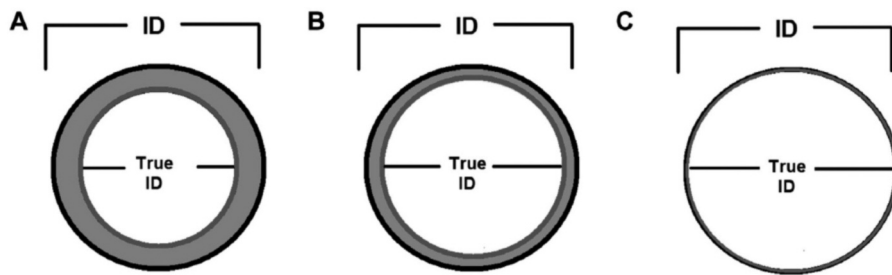


Fig. 4. Effetti sul diametro interno (ID) della protesi stented derivanti dal tipo e dalla modalità di montaggio delle cuspidi. A) Valvole porcine: il reale ID è almeno 2 mm meno dell'ID dello stent; B) Valvole in pericardio con cuspidi montate all'interno dello stent: il vero ID è almeno 1 mm meno del diametro dello stent; C) Valvole in pericardio con cuspidi montate all'esterno dello stent: il vero ID corrisponde all'ID dello stent.

durante la procedura²⁸⁻³⁷. Tuttavia, tra le diverse metodiche vi è una variabilità in termini di misurazioni; ciò può portare a variabilità nella misura del diametro interno della bioprotesi, che può quindi fornire un valore che non corrisponde né al diametro dello stent, né al reale diametro interno della valvola. Per tale ragione, si tiene in considerazione la misura del diametro intra-stent fornita dall'azienda produttrice²⁸⁻³¹.

In conclusione, le tabelle presenti nel lavoro di Bapat et al., che illustrano il reale ID delle diverse bioprotesi chirurgiche, forniscono una realistica misura per il trattamento di ViV aortica. Nel selezionare la protesi transcatteterica appropriata, bisognerebbe dunque rifarsi al reale ID della bioprotesi degenerata²⁴. Nel caso in cui non dovessero esservi riferimenti chiari circa il tipo di bioprotesi di un paziente, la fluoroscopia può essere utile nel chiarirne il modello ma non la misura³⁸. Come detto, le metodiche diagnostiche non invasive spesso forniscono informazioni diverse tra loro circa il reale ID: ciò le rende poco attendibili; per tale motivo appare indicata l'esecuzione di una valvuloplastica aortica con lo scopo di identificare la misura della bioprotesi³⁹.

Le complicanze della ViV

Lo spettro delle possibili complicanze che possono verificarsi in corso di ViV, riprende quello tipico della TAVI, sebbene ognuna di esse occorra in percentuale diversa; ciò è perlopiù dovuto alla presenza dell'anello della valvola protesica in sede aortica che, in parte, protegge il paziente dallo sviluppare alcune complicanze (impianto di pace-maker, rottura di anulus, leak paravalvolare, ecc.). D'altro canto, vi sono altre complicanze che si verificano con maggiore frequenza in caso di ViV: malposizionamento della protesi transcatteterica, occlusione degli osti coronarici ed elevato gradiente transvalvolare postprocedurale (tab. I)¹³.

Gradiente transvalvolare

Alcuni fattori sono stati identificati come possibili predittori della presen-

za di gradiente transvalvolare residuo dopo procedura di ViV. Tra questi annoveriamo: impianto basso della protesi transcateretere; stenosi della bioprotesi come meccanismo di degenerazione; impianto di una Edwards SAPIEN nel contesto di una valvola chirurgica di piccole dimensioni (ID ≤ 20 mm); bioprotesi di piccole dimensioni (diametro ≤ 21 mm); paziente con mismatch protesico di base. Infine, la quasi totale inestensibilità dell'anello protesico, spiega la possibile sottoespansione delle protesi transcateretere¹³.

È noto che, dopo TAVI, è prevista la presenza di un minimo gradiente residuo, circa 5-15 mmHg, ed è inoltre previsto che tale gradiente sia lievemente maggiore nei casi di ViV (10-25 mmHg); i dati provenienti dal registro globale, hanno inoltre evidenziato che il 28.4% dei pazienti sottoposti a ViV presentano gradienti >20 mmHg¹³.

È stato inoltre dimostrato che, in seguito all'impianto ViV di una Edwards SAPIEN, i gradienti aumentano al diminuire delle dimensioni della protesi chirurgica. Altrettanto non è emerso nel caso di impianto di CoreValve. La percentuale di pazienti sottoposti a ViV in protesi di piccole dimensioni (ID <20 mm) con gradiente residuo >20 mmHg è del 58.8% nei pazienti con Edwards SAPIEN e 20% nei pazienti con CoreValve; tale dato non si traduce in dissimilarità nella sopravvivenza ad 1 anno dei pazienti. La ragione di tale differenza, in termini di emodinamica, dipende dalla diversa struttura delle due protesi. Le cuspidi della CoreValve sono localizzate in posizione più alta rispetto a quanto non avvenga nella Edwards SAPIEN; tale posizione sopraannulare consente di ottenere una maggiore area effettiva aortica⁴⁰.

Nel trattare un paziente con degenerazione bioprotesica, talvolta bisogna accontentarsi di un risultato subottimale, come una residua stenosi aortica moderata, che rappresenta un miglioramento rispetto allo status di partenza del soggetto (stenosi e/o insufficienza severa).

L'introduzione delle nuove protesi di dimensioni minori, come la 20 mm SAPIEN XT e SAPIEN 3 e la CoreValve Evolut 23 mm, potrebbe consentire un miglioramento delle condizioni emodinamiche in pazienti con bioprotesi chirurgiche di piccole dimensioni.

Leak paravalvolari

Tale complicanza si verifica meno frequentemente nelle ViV rispetto alla TAVI. A tal proposito, è importante studiare i pazienti con meccanismo di degenerazione legato all'insufficienza della bioprotesi per escludere (o identificare) eventuali leak periprotetici che potrebbero essere la causa della permanenza di un certo grado di insufficienza dopo la ViV aortica.

Ostruzione coronarica

L'ostruzione degli osti coronarici durante ViV aortica presenta un'incidenza più alta, circa 3.5%, rispetto alla percentuale registrata nella sostituzione percutanea di valvola biologica aortica su una valvola nativa (1%)^{17,41}; tuttavia, vi è un trend di miglioramento nei più recenti report²⁵. Tale complicanza riguarda più frequentemente l'ostio della coronaria di sinistra. Nel tempo sono stati identificati alcuni fattori predisponenti a questa evenienza (tab. II)

Tabella II - Possibili fattori di rischio per occlusione coronarica dopo valve-in-valve.

FATTORI ANATOMICI

Impianto basso delle coronarie.
Giunzione sino-tubulare stretta o bassa.
Seni di Valsalva stretti.
Pregressa riparazione della radice con re-impianto delle coronarie.

FATTORI LEGATI ALLA VALVOLA PROTESICA

Posizione sopra-anulare.
Elevato profilo delle cuspidi.
Stent interno (es. Mitraflow, Trifecta).
Assenza di stent (es. homograft, valvole stentless).
Cuspidi ingombranti.

FATTORI LEGATI ALLE VALVOLE TRANS-CATETERE

Estesa sealing cuff.
Impianto alto.

che si riconducono fondamentalmente a caratteristiche legate alla struttura della bioprotesi chirurgica, all'anatomia della radice aortica e a fattori legati a tutte le protesi transcateretere⁴². Il maggiore predittore di occlusione coronarica è rappresentato dell'origine bassa delle coronarie. I pazienti che più frequentemente vanno incontro a questa complicanza sono quelli con stenosi della bioprotesi, ed il meccanismo è solitamente legato al dislocamento delle cuspidi bioprotesiche degenerate, che si pongono a diretto contatto con gli osti coronarici o che si posizionano nella giunzione sino-tubulare, coprendo gli osti¹³.

È dunque importante sottoporre i pazienti ad un attento screening per minimizzare il rischio che si verifichi l'ostruzione coronarica. Il primo passo è quello della valutazione strumentale: ecocardiografica, eventualmente anche transesofagea; con angio-TC, che si è dimostrata in grado di ridurre l'incidenza di occlusione coronarica durante ViV⁴²; fluoroscopica o angiografica (la proiezione migliore per valutare il rischio di ostruzione coronarica è quella perpendicolare alla bioprotesi e agli osti). Tale valutazione è soprattutto importante nei pazienti con pregresso by-pass aortocoronarico, per l'identificazione dell'origine dei by-pass onde evitarne una compromissione a seguito della ViV.

Se, dopo tale valutazione, il rischio di ostruzione dovesse essere alto, è consigliabile rivalutare la sintomatologia del paziente e la possibilità di seguire altri iter terapeutici (terapia medica, re-intervento). Qualora non dovesse essere possibile trattare il paziente in altro modo, una strategia per meglio definire la probabilità di ostruzione coronarica, è l'esecuzione di un'aortografia durante valvuloplastica aortica con pallone delle dimensioni simili alla valvola trans-cateretere che si intende impiantare, simulando quindi l'impianto della stessa. Se il flusso attraverso le coronarie dovesse essere limitato, considerare la possibilità di proteggerle con il posizionamento di stent al loro interno, da impiantare qualora si dovesse realizzare una parziale o totale ostruzione delle coronarie⁴³.

L'utilizzo di valvole transcateretere ricatturabili (es. Medtronic Evolut R, St. Jude Medical Portico, Boston Lotus, ecc.), o l'impianto di valvole eseguendo un undersizing o un underfilling del pallone della valvola, riducono potenzialmente il rischio di questa complicanza.

Malposizionamento del device

Il malposizionamento della protesi transcateretere, in posizione o troppo aortica o troppo ventricolare, è più frequentemente osservato nel caso di ViV aortica, rispetto a quanto avvenga nell'impianto su valvola nativa (TAVI). Questa complicanza è in parte condizionata dall'esperienza dell'operatore ed è evidente l'effetto "curva di apprendimento". L'esperienza iniziale, nel registro global ViV, era gravata da un tasso di malposizionamento del 15%. Altri fattori determinanti nel malposizionamento sono quelli legati alla bioprotesi, come per esempio l'assenza di proprietà fluoroscopiche dell'anello basale (es. Mosaic, Medtronic), la presenza di una minima fluorescenza dei marker (es. Epic, St. Jude Medical) o totale assenza di markers fluoroscopici (es. homograft; valvole porcine stentless)¹⁰. La presenza di calcificazioni a livello della bioprotesi, soprattutto delle cuspidi, rappresenta un aspetto importante nel fissaggio della protesi transcateretere.

Come conseguenza del malposizionamento, sono stati registrati alti tassi di mancato impianto della protesi (8.9% nei casi con CoreValve) e di necessità d'impianto di una seconda protesi (8.4%).

L'ecocardiogramma transesofageo può fornire un supporto durante l'impianto della protesi, guidandone il posizionamento, soprattutto in pazienti con protesi stentless o con cuspidi non calcifiche o insufficienti.

Oltre alla buona conoscenza del tipo di protesi e della morfologia della stessa, durante l'impianto è importante ottenere un'adeguata proiezione di rilascio, allineando la protesi perpendicolarmente all'anello valvolare.

Conclusioni

La procedura di Valve-in-Valve in bioprotesi chirurgica degenerata si è dimostrata un'opzione valida nel trattamento di pazienti ad elevato rischio chirurgico. I dati in letteratura ci indicano un buon risultato, in termini di rischio periprocedurale e clinico a breve e medio termine; tuttavia, la durata a lungo termine dei dispositivi transcateretere impiantati in ViV aortica, non è ancora nota¹³. I dati preliminari del registro globale mostrano che i gradienti, la continenza della valvola e la classe funzionale NYHA si mantengono stabili al follow-up di 1 anno; ciò è vero sia per le procedure con impianto di CoreValve che con Edwards SAPIEN¹⁷. Sono stati inoltre riportati alcuni dati sulla durabilità al follow-up >3 anni di un limitato numero di protesi SAPIEN e CoreValve⁴⁴.

Ci si può aspettare che l'incompleta espansione della protesi transcateretere in tali procedure esiti in turbolenza di flusso e che questa, a sua volta, alteri i normali meccanismi di movimento delle cuspidi²⁵. Dunque, potremmo attenderci una riduzione in termini di durabilità a lungo termine delle protesi transcateretere nel setting della ViV, soprattutto nei casi in cui la sottoespansione della protesi è marcata¹³. Ci vorrà quindi del tempo prima di poter valutare realmente i benefici clinici e le conseguenze sulla durabilità di tali protesi impiantate in questa innovativa procedura, riservata a pazienti con protesi biologiche degenerate ad elevato rischio chirurgico.

Qualora i risultati a lungo termine dovessero dimostrarsi incoraggianti, con evidenza di lunga durabilità delle protesi transcateretere, potrebbe essere

considerata l'estensione della ViV anche a pazienti a rischio intermedio, dopo accurata selezione. Inoltre, alla luce dei dati che emergeranno negli anni futuri, alcune delle indicazioni sulla scelta della protesi chirurgica da impiantare, potrebbero subire delle modifiche. Potremmo quindi assistere ad un abbassamento dell'età di impianto delle protesi chirurgiche biologiche, forti della disponibilità di una tecnica, in futuro non più innovativa ma consolidata, quale la Valve-in-Valve.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Pibarot P, Dumesnil JG.* Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* 2009 Feb 24; 119(7):1034-48
- 2) *Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33:2451-96
- 3) *Jamieson WR, Munro AI, Miyagishima RT et al.* Carpentier-Edwards standard porcine prosthesis: clinical performance to seventeen years. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:999-1006
- 4) *Ruel M, Kulik A, Rubens FD, et al.* Late incidence and determinants of reoperation in patients with prosthetic heart valves. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25:364-70
- 5) *Mack MJ, Leon MB, Smith CR 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 Jun 20; 385(9986):2477-84. Epub 2015 Mar 15
- 6) *Kapadia SR, Leon MB, Makkar RJ 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 Jun 20; 385(9986): 2485-91. Epub 2015 Mar 15
- 7) *Vahanian A, Alfieri O et al.* Valvular Heart Disease (Management of). *Eur Heart J* 2012; 33:2451-96
- 8) *Nishimura RA, Otto CM, et al.* 2014 AHA/ACC Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(22):e57-e185
- 9) *Jones JM, O'Kane H, Gladstone DJ, et al.* Repeat heart valve surgery: risk factors for operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:913-8
- 10) *Dvir D, Webb J.* Transcatheter Aortic Valve-in-Valve Implantation for Patients With Degenerative Surgical Bioprosthetic Valves. *Circ J* 2015; 79:695-703
- 11) *Schoen FJ, Levy RJ.* Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:1072-80
- 12) *Christakis GT, Buth KJ, Goldman BS, et al.* Inaccurate and misleading valve sizing: a proposed standard for valve size nomenclature. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1198-203
- 13) *Dvir D, Barbanti M, Tan J et al.* Transcatheter Aortic Valve-in-Valve Implantation for Patients With Degenerative Surgical Bioprosthetic Valves. *Curr Probl Cardiol* 2014; 39:7-27
- 14) *Kallikourdis A, Jacob S.* Is a stentless aortic valve superior to conventional bioprosthetic valves for aortic valve replacement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6:665-672
- 15) *Jamieson WR, Miyagishima RT, Burr LH, Lichtenstein SV, Fradet GJ, Janusz MT.* Carpentier-Edwards porcine bioprostheses: clinical performance assessed by actual analysis. *J Heart Valve Dis* 2000; 9:530-5

- 16) Manji RA, Zhu LF, Nijjar NK, Rayner DC, Korbutt GS, Churchill TA, Rajotte RV, Koshal A, Ross DB. Glutaraldehyde-fixed bioprosthetic heart valve conduits calcify and fail from xenograft rejection. *Circulation* 2006; 114:318-327
- 17) Dvir D, Webb J, Brecker S, et al. Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: results from the global valve-in-valve registry. *Circulation* 2012; 126:2335-44
- 18) McKay CR, Waller BF, Hong R, Rubin N, Reid CL, Rahimtoola SH. Problems encountered with catheter balloon valvuloplasty of bioprosthetic aortic valves. *Am Heart J* 1988; 115:463-5
- 19) Boudjemline Y, Pineau E, Borenstein N, Behr L, Bonhoeffer P. New insights in minimally invasive valve replacement: description of a cooperative approach for the off-pump replacement of mitral valves. *Eur Heart J* 2005; 26:2013-7
- 20) Walther T, Falk V, Dewey T, et al. Valve-in-a-valve concept for transcatheter minimally invasive repeat xenograft implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:56-60
- 21) Wenaweser P, Buellesfeld L, Gerckens U, Grube E. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic regurgitation in degenerated bio-prosthesis: the first valve-in-valve procedure using the CoreVale revalving system. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70:760-4
- 22) Azadani AN, Jaussaud N, Matthews PB, et al. Transcatheter aortic valves inadequately relieve stenosis in small degenerated bioprostheses. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 11:70-7
- 23) Webb JG, Wood DA, Ye J, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves. *Circulation* 2010; 121:1848-57
- 24) Piazza N, Bleiziffer S, Brockmann G, et al. Transcatheter aortic valve implantation for failing surgical aortic bioprosthetic valve: from concept to clinical application and evaluation (part 1). *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4:721-32
- 25) Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S et al. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. Valve-in-Valve International Data Registry Investigators. *JAMA* 2014 Jul; 312(2):162-70
- 26) Bapat VN, Attia R, Thomas M. Effect of Valve Design on the Stent Internal Diameter of a Bioprosthetic Valve. A Concept of True Internal Diameter and Its Implications for the Valve-in-Valve Procedure. *JACC Interventions*, Feb 2014; 115-127
- 27) Ng AC, Delgado V, van der Kley F, et al. Comparison of aortic root dimensions and geometries before and after transcatheter aortic valve implantation by 2- and 3-dimensional transesophageal echocardiography and multislice computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3:94-102
- 28) Bapat V, Attia R, Redwood S, et al. Use of transcatheter heart valves for a valve-in-valve implantation in patients with degenerated aortic bioprosthesis: technical considerations and results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144:1372-9
- 29) Gurvitch R, Cheung A, Ye J, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation for failed surgical bioprosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:2196-209
- 30) Khawaja MZ, Haworth P, Ghuran A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for stenosed and regurgitant aortic valve bioprosthesis: CoreValve for failed bioprosthetic aortic valve replacements. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:97-101
- 31) Piazza N, Bleiziffer S, Brockmann G, et al. Transcatheter aortic valve implantation for failing surgical aortic bioprosthetic valve: from concept to clinical application and evaluation (part 2). *J Am Coll Cardiol Intv* 2011; 4:733-42
- 32) Latib A, Ielasi A, Montorfano M, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation with the Edwards SAPIEN in patients with bioprosthetic heart valve failure: the Milan experience. *Euro Intervention* 2012; 7:1275-84
- 33) Gotzmann M, Mugge A, Bojara W. Transcatheter aortic valve implantation for treatment of patients with degenerated aortic bioprostheses: valve-in-valve technique. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 26:1000-6

- 34) *Pasic M, Unbehaun A, Dreysse S, et al.* Transapical aortic valve implantation after previous aortic valve replacement: clinical proof of the “valve-in-valve” concept. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142:270-7
- 35) *Seiffert M, Franzen O, Conradi L, et al.* Series of transcatheter valve-in-valve implantations in high-risk patients with degenerated bioprostheses in aortic and mitral position. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76:608-15
- 36) *Cheung A, Soon JL, Webb JG, Ye J.* Transatrial transcatheter tricuspid valve-in-valve technique. *J Card Surg* 2012; 27:196-8
- 37) *Faza N, Kenny D, Kavinsky C, Amin Z, Heitschmidt M, Hijazi Z.* Single center comparative outcomes of the Edwards SAPIEN and Medtronic Melody transcatheter heart valves in the pulmonary position. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82:E535-41
- 38) *Bapat V, Chadalavada S, Tehrani H et al.* A guide to fluoroscopic identification and design of bioprosthetic valves: a reference for valve-in-valve procedure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 8:853-61
- 39) *Bapat V, Khaliel F, Ihleberg L.* Delayed migration of Sapien valve following a transcatheter mitral valve-in-valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 83:E150-4
- 40) *Webb JG.* Transcatheter valve in valve implants for failed prosthetic valves. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70:765-6
- 41) *Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, et al.* Predictive factors, management and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1552-62
- 42) *Suri R, Webb J, Mack M, et al.* TCT-688 One Year Results of Transcatheter Aortic Valve Therapy for Failed Surgical Bioprostheses - PARTNER II Valve-in-Valve Registry. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(II_S):doi:10.1016/J.JACC2014.07.760
- 43) *Dvir D, Leipsic J, Blanke P et al.* Coronary obstruction in transcatheter aortic valve-in-valve implantation: preprocedural evaluation, device selection, protection, and treatment. *Circ Cardiovasc Interv* 2015 Jan; 8(1)
- 44) *Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, et al.* 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:413-9