

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CARDIO-NEFRO-TORACICHE**

Ciclo 35

Settore Concorsuale: 06/E1 - CHIRURGIA CARDIO - TORACO - VASCOLARE

Settore Scientifico Disciplinare: MED/23 - CHIRURGIA CARDIACA

**NUOVI APPROCCI AL TRATTAMENTO
DELLA VALVULOPATIA AORTICA**

Presentata da: Dott. Simone Calvi

Coordinatore Dottorato

Prof. Gaetano Domenico Gargiulo

Supervisore

Prof. Davide Pacini

Esame finale anno 2023

INDICE

ABSTRACT	6
INTRODUZIONE	6
1 ANATOMIA e FISIOLOGIA DELLA VALVOLA AORTICA	7
1.1 ANATOMIA FUNZIONALE e ISTOLOGIA	10
1.2 VARIANTI MORFOLOGICHE	16
2 PATOLOGIA DELLA VALVOLA AORTICA	19
2.1 STENOSI VALVOLARE AORTICA	19
2.1.1 EPIDEMIOLOGIA	19
2.1.2 EZIOPATOGENESI	20
2.1.3 FISIOPATOLOGIA	22
2.1.4 CLINICA	24
2.1.5 DIAGNOSI	26
2.1.6 INDICAZIONI ALL'INTERVENTO	30
2.2 INSUFFICIENZA VALVOLARE AORTICA	38
2.2.1 EPIDEMIOLOGIA	39
2.2.2 FISIOPATOLOGIA	40
2.2.3 CLINICA	41
2.2.4 DIAGNOSI	42
2.2.5 INDICAZIONI ALL'INTERVENTO	45
3 TRATTAMENTO DELLA VALVULOPATIA AORTICA	50
3.1 TRATTAMENTO CHIRURGICO	51
3.1.1 SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA	51
3.1.1.1 PROTESI VALVOLARI AORTICHE CHIRURGICHE	55
3.1.1.2 PROTESI SUTURELESS PERCEVALTM	69
3.1.1.3 TECNICHE CHIRURGICHE ALTERNATIVE	77
3.1.2 RIPARAZIONE VALVOLARE AORTICA	80
3.2 TRATTAMENTO TRANS-CATETERE	86
3.2.1 VALVULOPLASTICA AORTICA PERCUTANEA	86
3.2.2 IMPIANTO DI PROTESI VALVOLARE AORTICA TRANS-CATETERE	87

3.2.2.1	PROTESI VALVOLARI TRANS-CATETERE	87
3.2.2.2	INDICAZIONI e CONTROINDICAZIONI	92
3.2.2.3	TECNICHE DI IMPIANTO	96
3.2.2.4	VALVE-IN-VALVE	99
3.2.2.5	COMPLICANZE	100
4	RISULTATI DI TAVI e SAVR IN LETTERATURA	104
4.1	TAVI TRIALS e TRIALS DI CONFRONTO TAVR vs SAVR	104
4.2	TAVR vs SUTURELESS SAVR	111
5	PROGETTO DI RICERCA	
	L'ESPERIENZA DI MARIA CECILIA HOSPITAL	113
5.1	MATERIALI e METODI	115
5.2	RISULTATI	117
5.2.1	PROPENSITY SCORE MATCHING	117
5.2.1.1	RISULTATI A BREVE TERMINE	123
5.2.1.2	RISULTATI A MEDIO-LUNGO TERMINE	117
5.3	DISCUSSIONE	139
6	CONCLUSIONI	142
	INDICE DELLE FIGURE	143
	BIBLIOGRAFIA	145

ABSTRACT

Background

L'incidenza di malattie valvolari aortiche è in costante aumento. La terapia definitiva è chirurgica o interventistica, determinando un evidente miglioramento della qualità di vita, a fronte di un rischio operatorio ormai estremamente basso. Le linee guida internazionali più recenti pongono in classe I entrambe le procedure nella fascia di età fra 65 e 80 anni.

Materiali e metodi

È stata effettuata un'analisi retrospettiva dei pazienti di età compresa fra 65 e 80 anni, sottoposti a sostituzione valvolare aortica isolata chirurgica con bioprotesi sutureless (gruppo SU-AVR), oppure trans-catetere (gruppo TAVR), presso Maria Cecilia Hospital tra gennaio 2011 e dicembre 2021. Mediante propensity score matching sono stati analizzati, nei due gruppi risultanti, gli outcomes di mortalità e complicanze intraospedaliere, a 30 giorni, ad un anno e attuariale.

Risultati

Sono stati inclusi nello studio 638 pazienti, di cui 338 (52.98%) nel gruppo SU-AVR e 300 (47.02%) nel gruppo TAVR. Dopo propensity score matching, sono stati ottenuti due gruppi di pazienti (124 per gruppo) senza differenze statisticamente significative nelle comorbidità preoperatorie. La mortalità a 30 giorni è risultata sovrapponibile nei 2 gruppi. Il gruppo TAVR ha mostrato un'incidenza significativamente maggiore di impianto di pacemaker definitivo e di danni vascolari maggiori, mentre il gruppo SU-AVR ha mostrato una maggior incidenza di fibrillazione atriale, di trasfusioni e di insufficienza renale. La mortalità per tutte le cause a un anno è risultata significativamente maggiore per il gruppo TAVR e il divario continua ad aumentare con il tempo.

Conclusioni

La sostituzione valvolare aortica trans-catetere (TAVR) mostra risultati molto buoni nel breve termine nei pazienti fra 65 e 80 anni di età. Al follow-up a medio termine, tuttavia, i risultati preliminari mostrano un miglior outcome dei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare chirurgica, sia in termini di mortalità per qualsiasi causa che di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiori.

INTRODUZIONE

Le malattie valvolari determinano un importante contributo alla perdita della funzione fisica, della qualità della vita e della longevità. L'epidemiologia delle valvulopatie, e in particolare della valvulopatia aortica, varia sostanzialmente in tutto il mondo, con una predominanza di malattie cardiache reumatiche nei paesi a basso e medio reddito e una predominanza di malattie funzionali e degenerative nei paesi ad alto reddito, ove prevale la malattia degenerativa calcifica. La maggior parte della morbilità e mortalità attribuibili alle malattie della valvola aortica nel mondo è dovuta a malattie infettive, sia direttamente, come nell'endocardite infettiva, sia indirettamente, come nella febbre reumatica acuta (ARF), che è più comunemente osservata nei paesi a basso reddito. La malattia valvolare affligge gli anziani nei paesi sviluppati, ha un esordio insidioso ed è frequentemente associata ad altre comorbidità. Tuttavia, nei paesi a basso reddito la malattia valvolare si riscontra nei giovani, non di rado nei bambini in età scolare o nelle giovani femmine in età fertile, e con un decorso molto più rapido.

Il numero di casi di malattie valvolari aortiche aumenterà a causa della forte associazione tra malattia valvolare ed età, che, combinata con il rapido invecchiamento della popolazione in tutto il mondo [1], determinerà un sempre più forte impatto sulla salute pubblica e sui costi, a causa del declino funzionale dei pazienti e dell'aumentata necessità di ospedalizzazione. Infine, la malattia valvolare aortica severa non trattata si associa inevitabilmente ad una prognosi infausta.

Ad oggi non esiste una terapia medica efficace per la valvulopatia aortica. La terapia definitiva attuale è chirurgica o interventistica, determinando vantaggi evidenti in termini di miglioramento della qualità di vita, a fronte di un rischio operatorio ormai estremamente basso.

Il presente progetto di ricerca prevede un'analisi dei meccanismi alla base dell'eziologia della valvulopatia aortica e delle terapie attualmente disponibili, focalizzando poi l'attenzione sull'analisi di confronto dell'outcome a breve e medio termine di pazienti sottoposti presso il nostro centro a sostituzione valvolare aortica chirurgica (*Surgical Aortic Valve Replacement*, SAVR) con protesi sutureless (con approccio tradizionale o mini-

invasivo) o ad impianto di protesi valvolari aortiche trans-catetere (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*, TAVI o *Transcatheter Aortic Valve Replacement*, TAVR), tecniche che rappresentano attualmente le migliori strategie terapeutiche rispettivamente del cardiocirurgo e del cardiologo interventista.

1 - ANATOMIA e FISIOLOGIA DELLA VALVOLA AORTICA

Le prime descrizioni anatomiche della valvola aortica risalgono probabilmente al 300 a.C. circa ad Alexandria, dove fu fondata una famosa scuola di medicina. I due migliori insegnanti furono Herophilus, i cui manoscritti di anatomia potrebbero essere stati i primi nel loro genere, ed Erasistratus, considerato il fondatore della fisiologia. Quest'ultimo fu il primo a descrivere le tre membrane a livello degli orifizi polmonare ed aortico.

Il primo interesse documentato per l'anatomia del complesso valvolare aortico risale tuttavia al Rinascimento, con la descrizione e i disegni di Leonardo da Vinci [2] nel 1512-1513 d.C. (Figura 1). Leonardo da Vinci ebbe per tutta la vita un profondo interesse per l'anatomia umana. Dai suoi 50 anni in poi fu il cuore ad accendere più di tutto il suo interesse.

Figura 1. LEONARDO DA VINCI (VINCI 1452-AMBOISE 1519). *The aortic valve c.1512-13.*



Leonardo realizzò diversi disegni sfruttando la sua conoscenza relativa al mondo fisico: ciò che sapeva su fluidi, pesi e leve lo aiutò a capire il funzionamento del cuore. Molte delle conclusioni di Leonardo, ad esempio quelle che descrivevano il funzionamento delle valvole cardiache, sono ritenute valide ancora oggi. Scoprì che il cuore ha quattro camere, e associò il battito del polso alla contrazione del ventricolo sinistro. Studiò le proprietà idrauliche del flusso sanguigno attraverso il cuore e le sue valvole e fu il primo a identificare i vortici che favoriscono la chiusura delle valvole cardiache ad ogni battito. Il costante interesse di Leonardo per la valvola aortica viene dimostrato dalla frequente ricorrenza di disegni di una struttura tricuspide, indicando il fatto che era particolarmente attratto dalla sua simmetria (

Figura 2. Dettaglio della valvola aortica.).

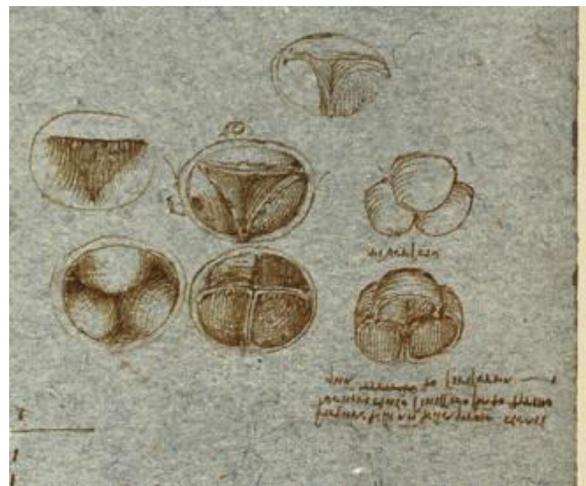


Figura 2. Dettaglio della valvola aortica.

Da Vinci introdusse il concetto di “Unità funzionale e morfologica” della valvola aortica. Affermò che i lembi valvolari aortici sono la miglior soluzione in termini di efficacia e durabilità perché la natura dispone un’estrema resistenza nella parte più bassa del cerchio e comprese chiaramente che la durabilità della valvola era in gran parte dipendente dal fatto che i lembi valvolari erano parte integrante della parete aortica avviando una personale valutazione anche della radice aortica e del flusso. Dall’osservazione dei suoi disegni risulta evidente che Da Vinci aveva anche capito che i lembi valvolari non si inserivano in maniera circolare, ma piuttosto a corona (lo scheletro fibroso) delimitando piccole strutture triangolari di ventricolo, che sono state rivalutate recentemente. È adesso noto, infatti, che i triangoli (“interleaflet”) rappresentano il cono cruciale nell’adeguato funzionamento della valvola aortica perché permettono l’azione indipendente dei seni [3]. Analizzando il flusso attraverso il vaso e i seni (Figura 3. Analisi del flusso a livello dei seni di Valsalva.) era stato in grado di intuire il fine contributo di ogni singolo elemento e come il compito della valvola aortica, all’interno di un gioco di equilibrio e simmetria, venisse svolto grazie all’apertura e alla chiusura dei lembi.

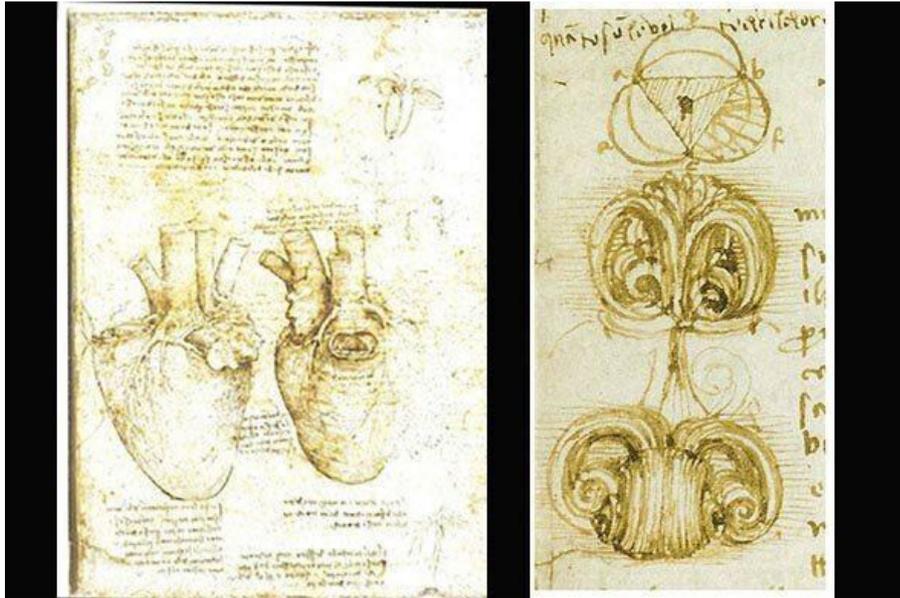


Figura 3. Analisi del flusso a livello dei seni di Valsalva.

Grazie all'analisi della relazione fra struttura anatomica e flusso di sangue che costantemente la attraversa, egli concluse che la chiusura della valvola aortica non era soltanto dovuta ad un reflusso del sangue ma anche ad un perfetto effetto emodinamico a livello della radice aortica e anticipava così l'importanza degli equilibri e della simmetria a livello della radice che veniva quindi già considerata come unità funzionale e le alterazioni in questo fine meccanismo che possono derivarne in presenza di un'alterazione morfologica come in una valvola aortica bicuspidale.

Un altro importante ragionamento è quello riguardo la coaptazione dei lembi aortici. Infatti, è chiaro che, per Leonardo, l'area di coaptazione era fondamentale nel mantenere le cuspidi chiuse, in modo tale che il sangue non refluisse in ventricolo. Compreso inoltre che la coaptazione non si verificava a livello del bordo libero ma a livello della "pancia" dei lembi. Il meccanismo funzionale della valvola aortica può essere spiegato dalla presenza di pieghe a livello della tunica arteriosa delle cuspidi aortiche. Con le sue semplici descrizioni, aveva spiegato elementi dimostrabili soltanto al microscopio. Dagli studi effettuati da Gross e Kugel [4], oggi sappiamo che i lembi aortici hanno tre tuniche istologiche: una nella parte ventricolare (inflow) chiamata "ventricularis", costituita da fibre elastiche; una seconda, centrale, chiamata "spongiosa", costituita da collagene e fibre elastiche in una rete di proteoglicani; una terza (outflow) chiamata "fibrosa", formata da fibre collagene disposte in maniera "corrugata". In presenza di pressione, questi solchi scompaiono, in quanto la lunghezza del lembo aumenta durante l'apertura, mentre la superficie di coaptazione si incrementa durante la chiusura. Questo è anche uno dei meccanismi grazie al quale la valvola

aortica riesce a mantenere una corretta coaptazione in determinate situazioni, specialmente quando la radice appare dilatata. Sappiamo ancora che, grazie a questo meccanismo, l'area di coaptazione aumenta del 40% durante la diastole con una conseguente riduzione del sovraccarico di pressione a livello del lembo. Come conseguenza della consapevolezza dell'importanza dell'area di coaptazione, è facile capire il perché Leonardo considerasse la configurazione tricuspide della valvola aortica quale quella più forte e più resistente allo stress immaginando come questa caratteristica possa essere alterata in una ipotetica conformazione bicuspide. Questo concetto successivamente venne riconosciuto come fondamento di grande importanza nello studio delle alterazioni morfologiche e della patologia ad esse correlata, nel disegno e costruzione di protesi biologiche e nella pianificazione e sviluppo delle tecniche di chirurgia conservativa della valvola aortica.

1.1 - ANATOMIA FUNZIONALE e ISTOLOGIA

La radice aortica è quella porzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro che supporta i lembi valvolari aortici ed è delimitata superiormente dalla giunzione sino-tubulare e inferiormente dalla base dei lembi valvolari [5]. È formata da quattro strutture che insieme contribuiscono al corretto funzionamento del meccanismo valvolare: i **lembi**, le **commissure**, i **seni di Valsalva** e i **trigoni intercommissurali**.

La valvola aortica è localizzata anteriormente, superiormente e leggermente a destra rispetto alla valvola mitralica. È in continuità con il lembo anteriore della valvola mitrale e con il setto interventricolare membranoso. La valvola aortica, e le sue strutture di supporto ventricolare, formano il punto centrale del cuore, poiché i lembi valvolari sono incorporati

direttamente nello scheletro fibroso della base del cuore e la valvola è direttamente in relazione a tutte le camere cardiache (Figura 4).



Figura 4. Base delle camere ventricolari esposta dopo la rimozione delle camere atriali.

È costituita normalmente da 3 *lembi* o *cuspidi* inseriti nella parete della radice aortica secondo linee di forma semilunare (

Figura 5). Il margine libero di ogni lembo è disposto in modo che, quando la valvola è chiusa, i lembo si trovano sovrapposti per alcuni millimetri.

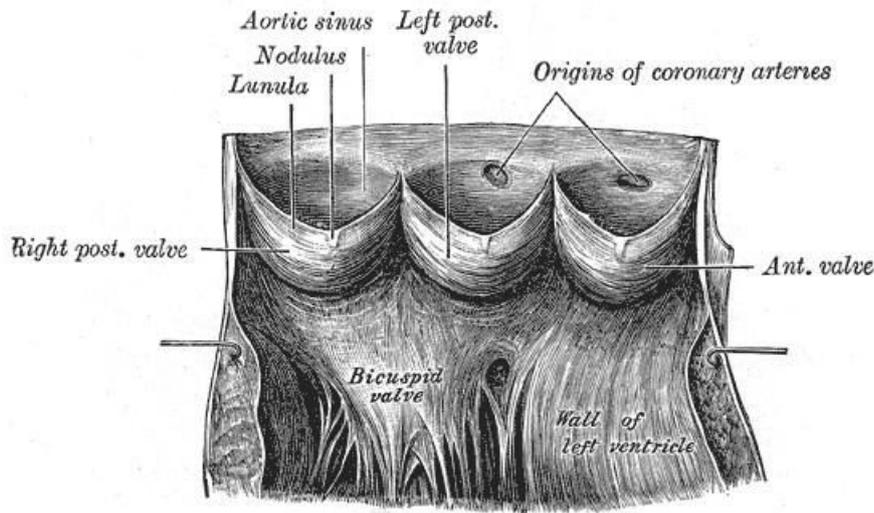


Figura 5. Anatomia della valvola aortica.

Nella maggior parte dei casi la valvola aortica è tricuspide, ovvero è formata da tre lembo o cuspidi (cuspidi coronarica destra, cuspidi coronarica sinistra e cuspidi non coronarica), raramente bicuspidi (circa 2% della popolazione), sporadicamente uni (0.02%) o quadricuspide (0.012-0.033%). La valvola tricuspide rappresenta la valvola ideale perché la lunghezza dei margini liberi dei lembo è circa $6R$ (R =raggio) e coincide con la circonferenza ($2\pi R$) dell'aorta. In questo modo si ottiene la completa apertura circolare nella sistole ed il flusso di sangue senza la distorsione dei lembo. Nelle valvole bicuspidi o quadricuspidi l'apertura circolare è possibile soltanto a scapito della grande alterazione della lunghezza del lembo e dello sviluppo dei carichi importanti che portano, con il tempo, all'usura e al precoce deterioramento valvolare. Gli osti coronarici sono collocati solitamente nei seni di Valsalva, al di sotto pertanto della giunzione sino-tubulare. Solitamente le cuspidi destra e sinistra hanno dimensioni simili, lievemente inferiori alla non coronarica, anche in considerazione dell'origine embriologica comune. Ogni cuspidi ha un margine libero (che aggetta nel lume), un margine aderente (cardine) che connette la cuspidi all'anulus ed un corpo (o ventre) con un versante ventricolare ed uno aortico. Al centro del margine libero vi è il nodulo di Aranzio, piccola protuberanza fibrosa il cui ruolo è facilitare la chiusura della valvola aortica. Il margine libero della cuspidi ha uno spessore diverso rispetto al ventre quasi trasparente. Inoltre, inferiormente al margine libero si differenzia una zona detta lunula (o margine di coaptazione). Quando la valvola è chiusa le cuspidi coaptano tra loro in corrispondenza delle

lunulae. Le cuspidi valvolari aortiche sono collegate in parte allo scheletro fibroso del cuore (prevalentemente il lembo non-coronarico) ed in parte alla porzione muscolare del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (lembo coronarico sinistro e parte del destro).

I lembi valvolari aortici consistono di 3 strati distinti di tessuto connettivo, rivestiti da uno strato endoteliale presente sia sul versante aortico che su quello ventricolare del lembo [6-7]. Questi 3 strati sono chiamati *lamina fibrosa*, posta subito al di sotto dello strato endoteliale sul versante aortico, *lamina spongiosa*, situata al centro del lembo valvolare e *lamina ventricolare*, che si localizza immediatamente sotto lo strato endoteliale sul versante ventricolare [8].

La lamina fibrosa è uno strato denso di fibre collagene che originano a livello delle commissure e decorrono in direzione circonferenziale verso il centro del lembo, dove si dividono in fibre più piccole formando una rete a maglie. Il margine libero del lembo valvolare è particolarmente ricco in fibre collagene. La lamina fibrosa supporta la maggior parte della pressione applicata al lembo in fase diastolica.

La lamina spongiosa è lo strato centrale, che agisce da “ammortizzatore” [9], poiché contiene solo una piccola quantità di fibre collagene, ma una grande quantità di tessuto connettivo lasso, costituito prevalentemente da proteoglicani. È relativamente spessa nella porzione centrale del lembo e si assottiglia verso il margine libero.

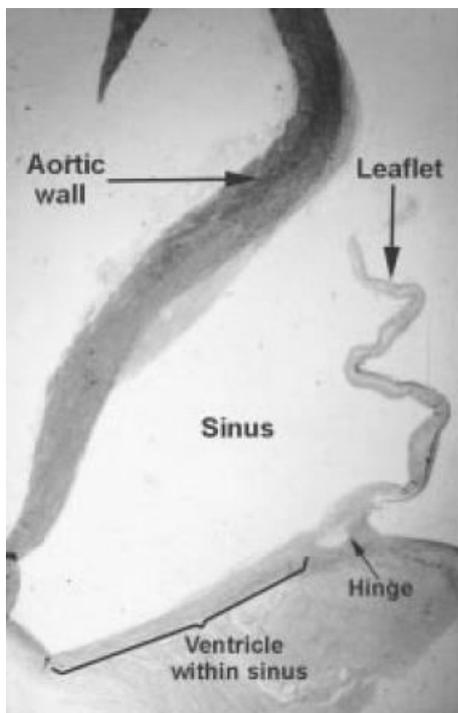
La lamina ventricolare è costituita da uno strato sottile consistente in fibre elastiche orientate in direzione radiale. Inoltre, questo strato contiene cellule muscolari lisce, ed è connesso al tratto di efflusso ventricolare sinistro.

Il tessuto dei lembi valvolari è in costante rigenerazione, con un turn-over cellulare che si presenta massimo nelle regioni dove lo stress è maggiore, ossia a livello della linea di distacco dalla parete aortica, ed è importante nel determinare la resistenza alla degenerazione [10].

Un recente studio ha dimostrato la vascolarizzazione della valvola aortica [11]: i vasi si trovano principalmente nel terzo basale delle cuspidi e si estendono dalle commissure fino quasi a livello del margine libero. È da notare una differenza significativa nella quantità di vasi sanguigni tra la base e le porzioni media e libera dei lembi. Non sono state riscontrate differenze fra le 3 cuspidi. L'innervazione della valvola aortica ha origine dal plesso endocardico ventricolare ed è localizzata nella lamina ventricolare [12]. L'intera cuspidi contiene fibre nervose, eccetto il margine di coaptazione. La cuspidi non-coronarica, che non

presenta sottostante endocardio ventricolare, riceve la sua innervazione dai lembi valvolari adiacenti, e questa si presenta comunque meno densa di quella presente nelle altre due cuspidi. La densità di innervazione complessiva si riduce con il passare dell'età. Non è chiaro se l'innervazione dei lembi giochi un ruolo nel corretto funzionamento valvolare.

L'istologia della radice aortica è caratterizzata da un graduale passaggio dalla muscolatura ventricolare al tessuto elastico presente nell'aorta. I seni di Valsalva sono in parte formati da tessuto simile a quello che costituisce la parete aortica, ma alla loro base incorporano tratti di muscolatura ventricolare a forma di semiluna, eccetto che nell'ambito del seno non coronarico, la cui base è completamente composta di tessuto fibroso, che si continua



con la giunzione mitro-aortica. Le strutture sottovalvolari sono principalmente costituite di tessuto ventricolare, ma si estendono come tessuto connettivo nei trigoni intercommissurali fino al livello della giunzione sinotubulare (Figura 6).

Figura 6. Sezione attraverso uno dei 2 seni coronarici destro e sinistro mostrando come il cardine del lembo valvolare è unito al miocardio ventricolare prossimalmente alla giunzione ventricolo-arteriosa anatomica.

Si è soliti chiamare l'area di collagene, localizzata a livello della linea di giunzione dei lembi valvolari alla radice aortica, con il nome di "annulus" valvolare, ma questo implica una struttura circolare, un anello, così che questo termine risulta in realtà inappropriato. Esistono diverse teorie riguardanti la definizione di un "annulus" anatomico, ma probabilmente è più appropriato dire che l'"anello" prende la forma cilindrica della radice aortica, in cui i lembi valvolari sono disposti in modo tale da formare una corona [13]. Non è dunque possibile definire la presenza di un "annulus", ma è possibile descrivere almeno 3 anelli a livello del tratto di efflusso ventricolare sinistro (Figura 7). Questi sono costituiti dalla giunzione sinotubulare distalmente, dalla giunzione anatomica ventricolo-arteriosa nell'ambito del complesso valvolare e da un anello basale virtuale (*virtual basal ring*) definito unendo fra loro

i punti più bassi delle linee di distacco dei 3 lembi dalla parete [14].

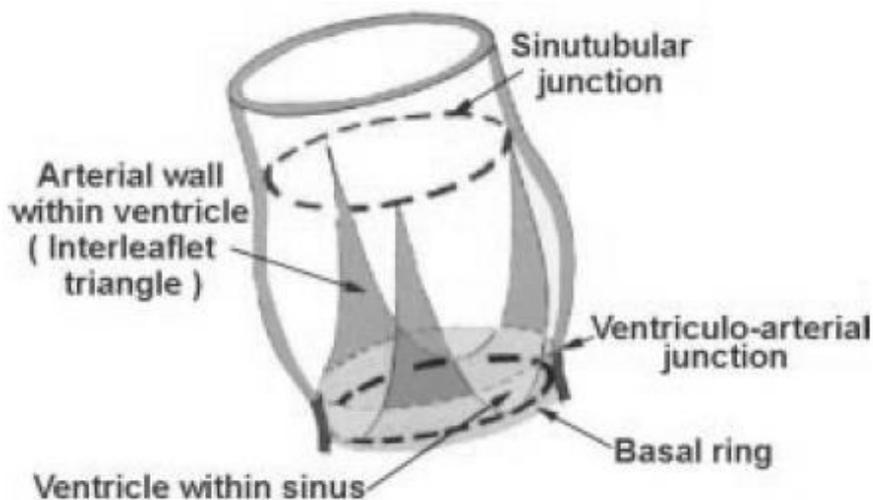


Figura 7. Diagramma della radice aortica che evidenzia la presenza di 3 anelli di riferimento.

La base della radice aortica è definita dalla congiunzione dei punti più bassi in cui i 3 lembi incontrano la parete aortica. Di conseguenza, la radice aortica costituisce un ponte interposto fra il ventricolo sinistro e l'aorta ascendente, dove il limite inferiore è proprio la giunzione anatomica ventricolo-arteriosa. Questa considerazione, tuttavia, implica l'esistenza di una giunzione ventricolo-arteriosa funzionale che, a differenza di quella anatomica, è rappresentata dalla base a forma semilunare dei lembi. La differenza risiede nel fatto che la porzione superiore della radice aortica, delimitata inferiormente dalla superficie superiore dei lembi, è esposta a modificazioni pressorie tipiche dell'aorta e si comporta dunque come il resto del vaso, espandendosi durante la sistole per permettere ai lembi di retrarsi e di aprire l'orifizio. Al contrario, la porzione prossimale della radice aortica è esposta a modificazioni pressorie tipiche del ventricolo, così che si espande durante il riempimento ventricolare e si contrae durante il picco sistolico, diminuendo così la distanza fra i lembi valvolari in modo da facilitare la successiva coaptazione.

Le *commissure* e i *triangoli intercommissurali*. La valvola aortica presenta tre commissure. Gli apici dei triangoli dell'annulus a forma di corona (*crown shaped*), nel punto in cui le lunulae di due cuspidi prendono contatto tra loro e con la parete aortica a livello della giunzione sino-tubulare, costituiscono le commissure. La loro funzione è quella di sospendere le cuspidi alla giunzione sino-tubulare. Al di sotto delle tre commissure, si estendono i triangoli intercommissurali, estensioni del tratto di efflusso del ventricolo sinistro. Ogni triangolo si estende dal virtual basal ring alla giunzione sino-tubulare. Il triangolo tra i seni coronarici si affaccia sulla valvola polmonare e la sua base risiede nella componente settale del tratto di efflusso del ventricolo destro. Il triangolo tra seno coronarico destro e non-

coronarico è affacciato sull'atrio destro ed è in stretta connessione con il trigono fibroso destro e il setto interventricolare membranoso. In questa sede si trova inoltre il fascio di His che penetra attraverso lo scheletro fibroso del cuore e si immette nel setto membranoso. Il triangolo tra seno coronarico sinistro e non-coronarico è in stretta correlazione con la giunzione mitro-aortica e il lembo anteriore della mitrale ed è posto inferiormente al triangolo fibroso sinistro.

Sopra le cuspidi la parete della radice aortica presenta tre dilatazioni che costituiscono i *seni di Valsalva*, i quali si estendono dal nadir delle cuspidi fino alla giunzione sinotubulare. I 3 seni di Valsalva sono porzioni allargate della radice aortica delimitate superiormente dalla giunzione sinotubulare e inferiormente dalla base dei lembi valvolari; vengono comunemente denominati destro e sinistro, secondo la coronaria a cui normalmente danno origine, e non-coronarico. La parete dei seni è considerevolmente più sottile della restante parete aortica. La porzione allargata dei seni di Valsalva fornisce uno spazio dietro i lembi valvolari, che permette la non occlusione degli osti coronarici quando la valvola è aperta e determina lo sviluppo di correnti vorticose fra i lembi e la parete, in modo che il flusso sanguigno faciliti la tempestiva chiusura della valvola alla fine della sistole. Inoltre le pareti dei seni di Valsalva si spostano lateralmente durante la diastole, diminuendo lo stress e il logoramento dei lembi valvolari [15], poiché se la tensione non fosse condivisa fra i seni e i lembi, questi verrebbero sottoposti ad uno stress 4 volte maggiore e la parete dei seni sarebbe trascinata verso l'interno durante la diastole. Durante la fase sistolica, l'area della radice aortica a livello delle commissure aumenta di circa il 16%, contribuendo in modo significativo al meccanismo di apertura valvolare [16]. Dal momento che i punti di giunzione periferici dei lembi valvolari alla parete aortica (commissure) si trovano a livello della giunzione sinotubulare, l'integrità di quest'ultima è parimenti importante per il meccanismo valvolare, tanto che una sua dilatazione può determinare un difetto di coaptazione dei lembi.

Un altro aspetto anatomico importante è la variazione di diametro che è possibile misurare nella radice aortica, molto superiore nel punto di mezzo dei seni di Valsalva rispetto alla giunzione sinotubulare e alla base di attacco dei lembi valvolari.

In conclusione, la radice aortica gioca il ruolo di un complesso sistema emodinamico.

La porzione superiore è esposta a pressioni aortiche e si comporta come il resto del vaso, espandendosi durante la sistole in modo tale da permettere la retrazione e l'apertura dei lembi valvolari. La porzione inferiore al contrario è esposta a pressioni ventricolari e si

espande durante il riempimento ventricolare, mentre si contrae durante la sistole, in modo da diminuire la distanza di coaptazione dei lembi e ridurre la tensione applicata sui lembi stessi [17]. Inoltre, la conformazione della radice aortica si modifica da conica a cilindrica, e di nuovo a cono rovesciato, durante il riempimento ventricolare e la successiva contrazione.

1.2 – VARIANTI MORFOLOGICHE

La valvola aortica bicuspidale (*Bicuspid Aortic Valve*, BAV) ha una prevalenza che varia dallo 0,5% al 2%. Secondo la classificazione di Shaefer si riconoscono tre tipi di valvole aortiche bicuspidali. Il tipo 1, caratterizzato dalla fusione della cuspidale coronarica destra con la cuspidale coronarica sinistra caratterizzando una valvola aortica antero-posteriore; è riportata nel 60% dei casi. Il tipo 2, caratterizzato dalla fusione della cuspidale coronarica destra con la cuspidale non coronarica o valvola latero-laterale; è presente nel 10-15% dei casi. Il tipo 3, molto raro, caratterizzato dalla fusione della cuspidale coronarica sinistra con la cuspidale non coronarica; è stata osservata nel 5% dei casi. In tutte e tre le forme si distinguono valvole bicuspidali con o senza rafe o cresta fibrosa, che rappresenta il sito di fusione congenita delle 2 parti della cuspidale congiunta.

Nel 2007 Sievers ha invece definito un sistema classificativo diverso, basato su categorie e sottocategorie (Figura 8). La presenza di rafe definisce la categoria principale detta tipo e definita come 0, 1 e 2 in relazione alla presenza di nessun, uno o due rafe. La prima sottocategoria definisce l'orientamento spaziale delle cuspidali: nel tipo 0 sono descritte le varianti antero-posteriore e latero-laterale, nel tipo 1 le varianti L-R, R-N ed N-L in relazione alle cuspidali interessate dalla fusione (dove R indica la cuspidale coronarica destra, L la coronarica sinistra ed N la non coronarica) e nel tipo 2 la variante L-R/R-N. La seconda sottocategoria definisce lo stato funzionale della valvola, indicando la condizione di insufficienza con la I, di stenosi con la S, di steno-insufficienza con la B (I + S) e di normale funzionamento con No. Ne risulta una definizione semplice e completa del sottotipo valvolare codificato in tre blocchi. I vari sottotipi descritti presentano una distribuzione epidemiologica differente, con l'88% dei soggetti portatori di bicuspidia valvolare aortica di tipo 1, di cui l'80% caratterizzati dalla variante LR seguita da quella R-N. Le categorie tipo 0 e tipo 2 costituiscono rispettivamente il 7% ed il 5%.

Categoria principale: numero di rafe		0 rafe - TIPO 0		1 rafe - TIPO 1			2 rafe - TIPO 2
							
		21 (7)		269 (88)			14 (5)
1ª sottocategoria: orientamento spaziale delle cuspidi		lat 13 (4)	ap 7 (2)	L - R 216 (71)	R - N 45 (15)	N - L 8 (3)	L - R / R - N 14 (5)
2ª sottocategoria: stato funzionale							
I	I	6 (2)	1 (0.3)	79 (26)	22 (7)	3 (1)	6 (2)
	S	7 (2)	5 (2)	119 (39)	15 (5)	3 (1)	6 (2)
	B (I+S)		1 (0.3)	15 (5)	7 (2)	2 (1)	2 (1)
	No			3 (1)	1 (0.3)		

Figura 8. Classificazione di Sievers.

Recentemente, è stato pubblicato un “*International consensus statement on nomenclature and classification of the congenital bicuspid aortic valve and its aortopathy, for clinical, surgical, interventional and research purposes*” [18], che ha ridefinito la classificazione della valvola aortica bicuspidale (

Figura 9). I tipi di BAV sono definiti come BAV fuso, BAV a due seni e BAV a fusione parziale (o forme fruste).

Il tipo BAV fuso è il più comune (~90-95% dei casi di BAV), ed è caratterizzato dalla fusione di due delle tre cuspidi entro tre seni distinguibili di Valsalva, frequentemente ma non sempre con una cresta fibrosa congenita (rafe) tra le cuspidi fuse.

- La fusione destra-sinistra è la più comune (70-80%). Il fenotipo destro-sinistro è anche più comune in tutte le variazioni di disfunzione della valvola aortica (stenosi o insufficienza) e fenotipi aortici (aorta normale, radice dilatata, aorta ascendente dilatata, arco dilatato).
- La fusione destra-non coronarica è la seconda più comune (20-30%) e negli adulti è associata a una maggiore prevalenza di stenosi aortica e di insufficienza aortica progressiva.
- La fusione sinistra-non coronarica è meno comune (3-6%).

Il tipo BAV a due seni è raro (~5-7% dei casi di BAV), con due cuspidi di dimensioni più o meno uguali all'interno di due seni di Valsalva.

- La BAV a due seni laterolaterali (da lato a lato) ha un'arteria coronaria che origina da ciascun seno.

- La BAV anteroposteriore (anteriore e posteriore) a due seni può avere un'arteria coronaria derivante da ciascun seno o entrambe le coronarie derivanti dal seno anteriore.

Il tipo BAV a fusione parziale (o forme fruste) è più recentemente riconosciuto e di ignota prevalenza. L'aspetto è simile a quello di una tipica valvola aortica tricuspide, ma con una fusione <50% tra due cuspidi alla base commissurale che formano un mini-rafe.

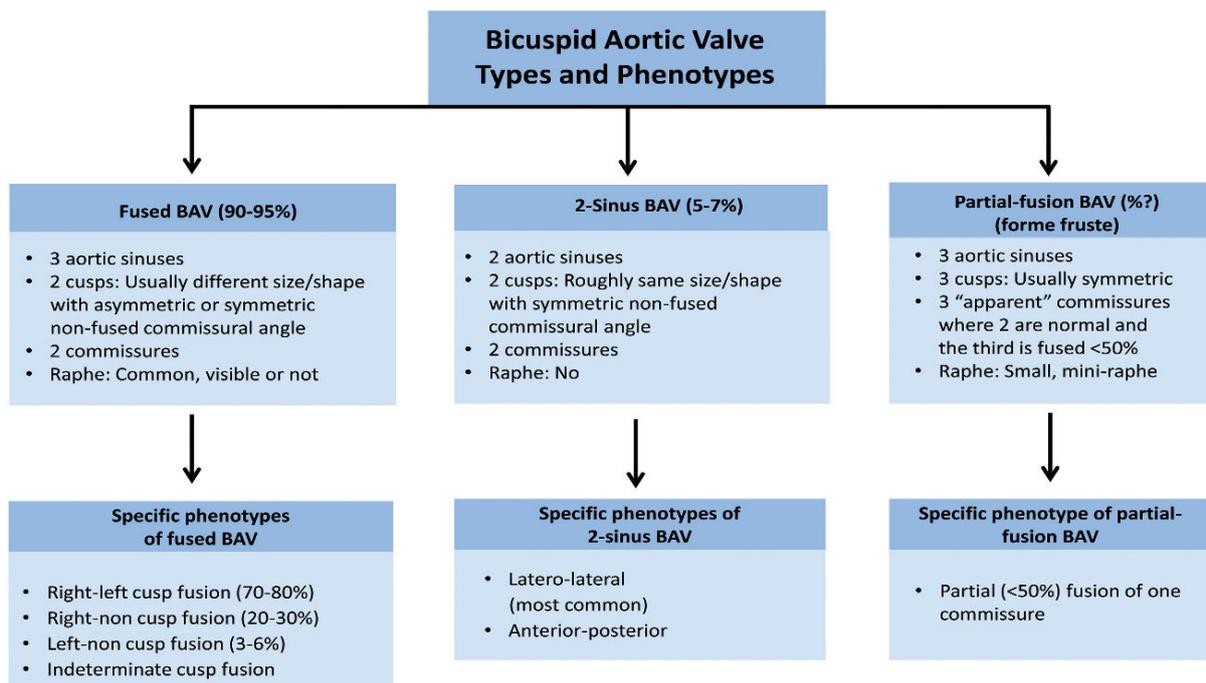


Figura 9. Nuova classificazione secondo l'"International consensus statement on nomenclature and classification of the congenital bicuspid aortic valve".

Le valvole unicuspidi e quadricuspidi sono rare e invariabilmente portano a stenosi funzionale severa nella seconda o terza decade di vita. La valvola unicuspidi si riscontra più frequentemente nella stenosi valvolare aortica nei bambini di età sotto di un anno.

2 – PATOLOGIA DELLA VALVOLA AORTICA

2.1 – STENOSI VALVOLARE AORTICA

Si definisce stenosi valvolare aortica (SAo) il vizio della valvola aortica caratterizzato da una riduzione dell'ostio valvolare con conseguente ostacolo al passaggio anterogrado di sangue, espulso dalla sistole del ventricolo sinistro. Le cause di SAo possono essere sia congenite sia acquisite. Negli adulti la più frequente alterazione congenita determinante SAo è rappresentata dalla valvola bicuspid, perché questa induce turbolenze responsabili della fibrosi e della calcificazione accelerata delle cuspidi. Le principali cause di stenosi acquisita includono la degenerazione calcifica e la malattia reumatica. La degenerazione calcifica è dovuta a progressiva calcificazione dei lembi valvolari, risultato di uno stress emodinamico di lunga durata. I depositi di calcio coinvolgono annulus, cuspidi, seni di Valsalva e a volte si possono estendere all'aorta ascendente. In alcuni casi è compromessa la continuità mitro-aortica e il fascio di His con i conseguenti difetti di conduzione che ne possono derivare. Altre cause di stenosi aortica includono: vegetazioni ostruttive, ipercolesterolemia familiare tipo II, morbo di Paget, malattia di Fabry, alcaptonuria, radioterapia e lupus eritematoso sistemico (endocardite di Libman-Sacks).

Al momento non esiste una terapia farmacologica disponibile, le sole strategie terapeutiche sono costituite dalla sostituzione valvolare, chirurgica o trans-catetere.

2.1.1 – EPIDEMIOLOGIA DELLA STENOSI VALVOLARE AORTICA

La SAo è la più frequente patologia valvolare cardiaca nei paesi sviluppati come diretta conseguenza dell'aumentata aspettativa di vita. L'incidenza è stimata di 5 per 1.000 per anno, con età media iniziale di 60 anni. È relativamente rara nei soggetti di età inferiore ai 65 anni in assenza di un'anomalia congenita, mentre costituisce la più frequente valvulopatia trattata in Europa e in Nord America, riscontrandosi nel 2-7% dei soggetti di età superiore ai 65 anni. Sembra essere lievemente più frequente nel sesso maschile, ma senza una vera

differenza statistica tra i due sessi.

Una metanalisi di studi prevalentemente più vecchi condotti in Europa, Stati Uniti e Taiwan ha rilevato una prevalenza nella popolazione di SAo del 12,4% e una prevalenza del 3,4% di SAo grave in quelli di età pari o superiore a 75 anni [19]. C'è un aumento esponenziale della prevalenza di SAo con l'età: 0,2% nel gruppo di 50-59 anni, 1,3% nel gruppo di 60-69 anni, 3,9% nel gruppo di 70-79 anni e 9,8% in quelli di età compresa tra 80 e 89 anni.

In Europa si stima che il numero di soggetti sintomatici per SAo aumenterà da 1.3 milioni nel 2025 a 2.1 milioni nel 2050. Di conseguenza la SAo ha e avrà un forte impatto sulla salute pubblica e sui costi, in correlazione a un declino funzionale dei pazienti e all'aumentata incidenza di ospedalizzazione. Se non trattata, la SAo severa si associa a prognosi infausta, con una sopravvivenza del 50% a 2 anni dall'insorgenza dei sintomi e del 20% a 5 anni [19-20]. Le donne affette da stenosi aortica hanno una mortalità più elevata rispetto agli uomini, a causa della diagnosi tardiva e della valutazione specialistica iniziale, con conseguente avvio all'intervento meno frequente e spesso ritardato.

2.1.2 – EZIOPATOGENESI DELLA STENOSI VALVOLARE AORTICA

Negli adulti la *degenerazione calcifica* rappresenta la principale causa di SAo. È caratterizzata da un rimodellamento fibro-calcico a lenta progressione dei lembi valvolari, con conseguente ridotta mobilità, graduale restringimento della valvola e progressiva ostruzione del flusso sanguigno. Per molto tempo è stato considerato un processo degenerativo legato all'età, causato dalla deposizione passiva di calcio nella valvola. Al giorno d'oggi, la sua fisiopatologia è stata ulteriormente studiata e la progressione della malattia è stata correlata a processi attivi che coinvolgono vie cellulari e molecolari.

La degenerazione calcifica della valvola aortica è una malattia a più stadi che può essere suddivisa in due fasi distinte: una fase di inizio precoce e una fase di propagazione successiva, ciascuna caratterizzata da meccanismi diversi. La fase di inizio, denominata sclerosi aortica, mostra somiglianze con l'aterosclerosi ed entrambe le condizioni condividono fattori di rischio comuni (età, sesso maschile, fumo, ipertensione, dislipidemia, sindrome metabolica) [21-22]. L'evento scatenante è rappresentato da un danno endoteliale sul versante

aortico della valvola, dovuto all'aumento delle sollecitazioni meccaniche. La perdita dell'integrità endoteliale facilita l'infiltrazione di monociti, mastociti, cellule T e lipoproteine (come lipoproteine a bassa densità (LDL), lipoproteine(a)), favorendo l'infiammazione e l'accumulo di lipidi [23]. Una volta nel subendotelio, i monociti vengono attivati a macrofagi, le cellule T rilasciano citochine pro-infiammatorie (interleuchina (IL)-1, IL-6, fattore di necrosi tumorale (TNF)- α) e le LDL subiscono l'ossidazione in LDL ossidato (oxLDL), che sono riconosciute dai recettori scavenger dei macrofagi e danno origine a cellule schiumose. Questi processi inducono ulteriore stress ossidativo e risposta infiammatoria. Sebbene l'infiammazione e il deposito di lipidi possano essere importanti nell'instaurazione della malattia, il loro ruolo diventa meno importante nella fase di propagazione, caratterizzata principalmente da fibrosi e calcificazione [24].

Le cellule interstiziali valvolari (VIC) distribuite nei tre strati della matrice extracellulare (ECM) sono la popolazione predominante di cellule nella valvola aortica e svolgono un ruolo nella progressione della degenerazione valvolare aortica [25]. Il tessuto è circondato da un monostrato di cellule endoteliali valvolari (VEC), che sembrano anche essere coinvolte nello sviluppo della malattia [26]. Fisiologicamente, le VIC sono in uno stato quiescente, ma possono essere attivate trasformando il fattore di crescita β (TGF- β) e le citochine pro-infiammatorie in un fenotipo simile al miofibroblasto [27]. L'attivazione dei VIC porta ad una maggiore produzione e deposizione dei componenti ECM, in particolare le fibre di collagene. L'eccessivo accumulo di fibre di collagene disorganizzate provoca un rimodellamento fibrotico del tessuto, aumentando la rigidità dei lembi [28]. In questa fase, le VIC possono anche subire l'apoptosi, rilasciando corpi apoptotici che fungono da siti di nucleazione per la microcalcificazione [29]. Un altro importante processo della fase di propagazione è la calcificazione valvolare, promossa da due diversi meccanismi: calcificazione distrofica e biomineralizzazione. Il primo processo consiste in una deposizione passiva di cristalli di idrossiapatite amorfa (HA), composti da ioni calcio e fosfato, su corpi apoptotici e nella ECM degradata. Il secondo processo è simile alla formazione dell'osso scheletrico ed è guidato dalla differenziazione osteogenica dei VIC, promossa da diverse vie di segnalazione, tra cui RANK/RANKL [30], ENPP1 [31] e Wnt/ β -catenina [32]. Il fenotipo simil-osteoblastico, caratterizzato da una maggiore espressione di marcatori osteogenici (come RUNX2, BMP, osteocalcina, osteopontina e sialoproteina ossea) [33], può rilasciare vescicole di matrice ricche di fosfato e calcio, che si aggregano progressivamente e fungono da scaffold per la deposizione di cristalli di HA [34]. Inoltre, queste vescicole contengono

ectonucleotidasi, che generano ioni fosfato inorganico da fonti endogene promuovendo un'ulteriore formazione di cristalli di HA. La calcificazione distrofica e la biomineralizzazione simultanee determinano una massiccia deposizione di minerali simili all'osso nell'ECM valvolare [35-36] (Figura 10).

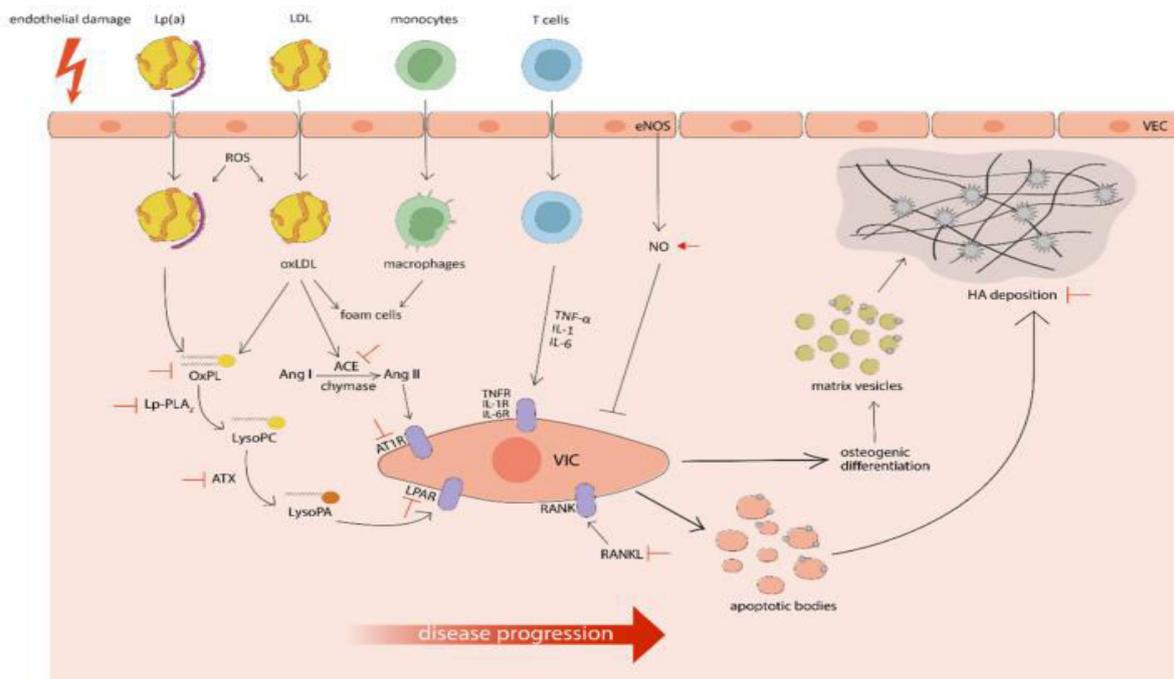


Figura 10. Rappresentazione schematica semplificata della fisiopatologia della stenosi della valvola aortica calcifica con obiettivi sotto indagine per trattamenti medici e potenziali interventi (in rosso). Freccia = attivazione, freccia a "T" = inibizione

2.1.3 – FISIOPATOLOGIA DELLA STENOSI VALVOLARE AORTICA

La stenosi valvolare aortica determina ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro (*Left Ventricular Outflow Tract, LVOT*), con conseguente sviluppo di gradiente trans-valvolare aortico ed ipertrofia ventricolare (Figura 11). Quest'ultima, che è caratterizzata da una maggiore espressione del gene per il collagene I e II e fibronectina ed è associata con l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, costituisce un meccanismo di "difesa" e "reazione", con cui il ventricolo nella fase iniziale tenta di aumentare la forza di contrazione per contrastare l'ostruzione all'efflusso. Con l'aumentare dell'ipertrofia, tuttavia, la compliance del ventricolo sinistro diminuisce, la gittata cardiaca diminuisce, si determina ipertensione polmonare e il ventricolo va incontro a scompenso con conseguente cardiomiopatia dilatativa [37] (Figura 12).

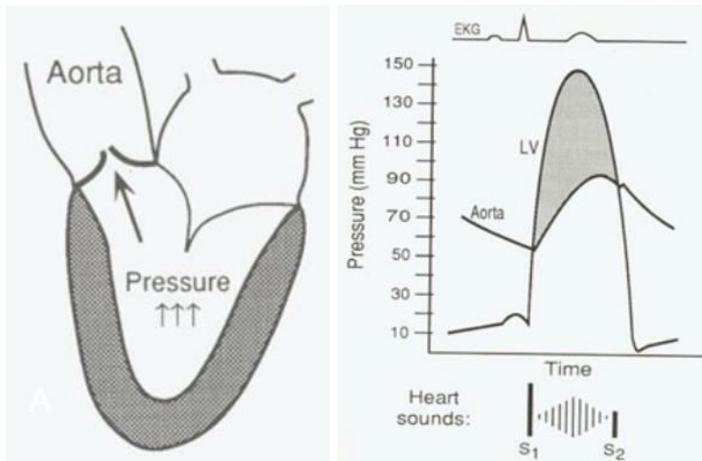


Figura 11. L'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro risulta in aumento delle pressioni intraventricolari, ampio gradiente sistolico fra ventricolo sinistro e aorta (area tratteggiata) e secondaria ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro.

Nelle fasi avanzate la sistole atriale diventa sempre più importante per mantenere la gittata cardiaca, tanto che l'insorgenza di fibrillazione atriale può provocare un peggioramento clinico e precipitare lo scompenso cardiaco.

Studi sperimentali hanno indicato un ruolo di meccanismi di apoptosi nella progressione dall'ipertrofia ventricolare allo scompenso cardiaco nei pazienti affetti da SAo. Il 50% dei pazienti che presentano sintomi di scompenso cardiaco congestizio mostra una sopravvivenza media inferiore a un anno.

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

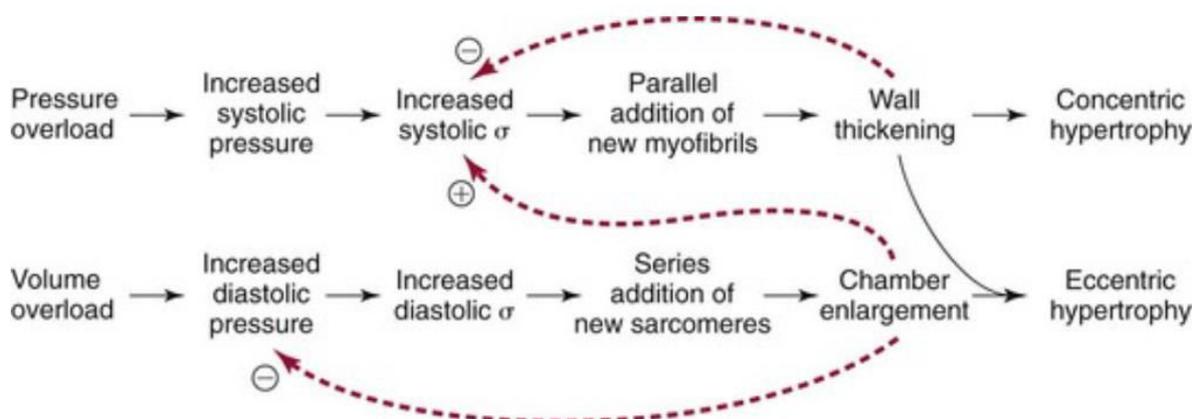


Figura 12. Effetto del sovraccarico di pressione e di volume sullo sviluppo dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Il diagramma mostra come lo stress meccanico (σ) viene trasdotto in ipertrofia da sovraccarico di pressione e volume. (Da Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975;53:332-41)

L'aumento delle pressioni all'interno del ventricolo sinistro sia in diastole che in sistole e la diminuzione della pressione aortica determinano un prolungamento del tempo di eiezione ventricolare sinistro (*Left Ventricular Ejection Time*, LVET), mentre diminuisce il tempo diastolico e quindi il tempo di perfusione miocardica. Inoltre, l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'aumento della pressione sistolica e l'aumento del tempo di eiezione ventricolare sinistra aumentano il consumo di ossigeno del miocardio. Ridotto flusso arterioso coronarico e aumentato consumo di ossigeno miocardico portano a carenza di ossigeno nel miocardio nei pazienti affetti da SAo anche in assenza di coronaropatia, determinando angina.

2.1.4 – CLINICA DELLA STENOSI VALVOLARE AORTICA

SINTOMI

La SAo è spesso asintomatica per lungo tempo. I pazienti con patologia congenita o reumatica presentano i sintomi più spesso nella quinta o sesta decade di vita, mentre nei pazienti con malattia degenerativa calcifica i sintomi si manifestano dalla settima alla nona decade. In tutte le forme, la stenosi aortica progressiva non trattata provoca alla fine dispnea da sforzo, angina pectoris e sincope (triade sintomatologica). Gli altri sintomi possono comprendere quelli dell'insufficienza cardiaca e delle aritmie, tra cui la fibrillazione ventricolare che porta a morte improvvisa.

La *dispnea è da sforzo* è dovuta ad un aumento della pressione interna alle arterie polmonari (ipertensione polmonare), aumento che è da imputarsi al restringimento della valvola aortica. Nelle fasi più severe della stenosi aortica, la dispnea non è più solo da sforzo, ma si presenta anche a riposo.

L'*angina pectoris* si verifica di solito in due terzi dei pazienti con stenosi aortica critica ed è precipitata da sforzo e alleviata dal riposo. L'angina da sforzo colpisce circa due terzi dei pazienti; circa la metà ha un'aterosclerosi coronarica significativa associata mentre l'altra metà ha coronarie sane. In questo caso è dovuta ad una sofferenza del cuore, il quale non riceve più un apporto di sangue ossigenato consono alle sue necessità. Tutto ciò accade a causa dell'ipertrofia ventricolare sinistra che caratterizza la stenosi aortica in fase avanzata: nel diventare ipertrofico, il ventricolo sinistro necessita di una maggiore irrorazione sanguigna; tuttavia, la rete vascolare che nutre il miocardio ventricolare sinistro non è in

grado di adattarsi alle maggiori richieste di sangue ossigenato e ciò fa sì che il tessuto muscolare del ventricolo sinistro soffra per una carenza di ossigeno (angina pectoris funzionale).

La *sincope* è la perdita di coscienza dovuta a una riduzione dell'apporto di sangue al cervello e si manifesta in seguito a una ridotta perfusione cerebrale solitamente durante lo sforzo. La sincope a riposo può essere dovuta anche ad aritmia transitoria tipo fibrillazione atriale con perdita del contributo atriale ('kick') al riempimento del ventricolo sinistro, con una conseguente diminuzione della gittata cardiaca, oppure può essere conseguenza di un blocco atrioventricolare transitorio causato dall'estensione della calcificazione al sistema di conduzione.

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

Alcuni pazienti possono presentare episodi di sanguinamento gastrointestinale secondari ad angiodisplasie, che si verificano prevalentemente nel colon destro, nonché nel piccolo intestino e nello stomaco (sindrome di Heyde). Questi sanguinamenti sono causati dalla coagulopatia risultante dalla degradazione dei multimeri del fattore di von Willebrand causata dall'elevato shear stress ("stress di taglio") attraverso la valvola aortica stenotica. Queste anomalie correlano con la gravità della stenosi aortica e sono solitamente risolte dopo sostituzione della valvola aortica.

SEGNI

La SAo è caratterizzata dalla presenza di un soffio eiettivo sistolico (

Figura II) audibile al focolaio aortico e che si irradia al collo, spesso accompagnato da un thrill. Un altro segno è costituito dal ritardo del secondo tono (S2), a causa del prolungamento del tempo di eiezione sistolica. Il S2 inoltre può essere singolo quando la componente aortica è assente, e se la componente aortica è udibile questo può dar luogo a uno sdoppiamento paradossale del S2.

Il classico *pulsus parvus*, o polso piccolo, è un segno di grave stenosi aortica scompensata e si verifica quando diminuiscono la gittata sistolica e quindi la pressione sistolica. Il polso ampio è un'altra caratteristica della stenosi aortica. Il prolungamento della

fase di espulsione, con lento aumento della pressione arteriosa, dà anche luogo al *pulsus tardus*. *Pulsus parvus e tardus* sono diagnosticabili con la palpazione, e sono dovuti al fatto che quando l'espulsione inizia, il lavoro si disperde a livello della valvola stenotica con una conseguente diminuzione in ampiezza e ritardata salita del sangue fino alle arterie carotidee.

Nella stenosi aortica severa scompensata con insufficienza ventricolare sinistra è possibile apprezzare l'itto puntale.

Altri segni significativi comprendono l'onda "a" giugulare prominente, causata da una diminuita compliance ventricolare destra correlata all'ipertrofia, così come la prominenza del "kick" dell'atrio sinistro.

2.1.5 – DIAGNOSI DELLA STENOSI VALVOLARE AORTICA

La stenosi aortica andrebbe presa in considerazione nei soggetti che presentano uno qualsiasi dei sintomi cardinali accompagnati da un soffio sistolico. Inoltre, i pazienti asintomatici che hanno soffi olosistolici e sistolici tardivi, soffi sistolici di grado 3 o più forti o soffi che si irradiano al collo devono essere valutati. Un soffio a bassa intensità da solo non esclude la stenosi aortica, soprattutto perché la funzione sistolica del ventricolo sinistro si deteriora. L'unico reperto dell'esame obiettivo che può escludere una grave stenosi aortica è un tono cardiaco normalmente frazionato. A volte la diagnosi viene fatta incidentalmente durante esami effettuati per altri motivi medici.

L'ECOCARDIOGRAFIA è l'esame fondamentale per confermare la diagnosi e definire la gravità della stenosi aortica, valutare la calcificazione della valvola, la funzione ventricolare sinistra e lo spessore della parete, rilevare altre patologie valvolari o patologie aortiche e fornire informazioni prognostiche [38]. La valutazione deve essere effettuata quando la pressione arteriosa (PA) è ben controllata per evitare gli effetti di flusso confondenti di un aumento del post-carico. Nuovi parametri ecocardiografici, lo stress-imaging e la TAC cardiaca ECG-gated (CCT) forniscono importanti informazioni aggiuntive quando la severità è incerta. L'algoritmo diagnostico per la stenosi aortica è riportato nella Figura 13.

Le attuali raccomandazioni internazionali per la valutazione ecocardiografica dei pazienti con stenosi aortica dipendono dalla misurazione dell'area valvolare anatomica

(*Aortic Valve Area*, AVA), della velocità trans-aortica massima (V_{\max}) e del gradiente di pressione medio (Δ_m).

L'AVA normale varia da 2,6 a 3,5 cm² negli adulti e viene meglio misurata mediante ecocardiogramma transesofageo (*Trans-Oesophageal Echocardiography*, TOE) e ancora più precisamente mediante esame TAC cardiaca ECG-gated (CCT).

I pazienti in genere rimangono asintomatici fino a quando la V_{\max} non è più di quattro volte la velocità normale o almeno 4,0 m/s. Tuttavia, la gravità della stenosi può essere più difficile da valutare in alcuni pazienti che hanno solo una velocità trans-aortica moderatamente elevata (3,0 a 4,0 m/s) ma un'area della valvola aortica inferiore a 1,0 cm². Se viene rilevata una concomitante disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione [*Ejection Fraction*, EF] inferiore al 50%), questi pazienti possono avere una stenosi aortica "a basso flusso" clinicamente significativa.

Posizionando un catetere nel ventricolo sinistro e un altro in aorta prossimale è possibile misurare il gradiente di pressione trans-valvolare mediante metodica invasiva, chiamato gradiente *peak-to-peak*, ottenuto dalla differenza tra il picco di pressione ventricolare sinistra e il picco di pressione aortica. Utilizzando invece la metodica Doppler durante ecocardiografia, la velocità viene convertita in gradiente secondo l'equazione di Bernoulli (Gradiente = 4 x V²).

Sebbene l'area della valvola sia la misura teoricamente ideale per valutare la gravità, esistono numerosi limiti tecnici. Il processo decisionale clinico in casi discordanti dovrebbe quindi tenere conto di parametri aggiuntivi: stato funzionale, gittata sistolica, indice di velocità Doppler, grado di calcificazione della valvola, funzione ventricolare sinistra, presenza o assenza di ipertrofia ventricolare sinistra, condizioni di flusso e adeguatezza del controllo pressorio. La presenza di basso flusso (low-flow) è arbitrariamente definita da un indice di gittata sistolica (SVi) ≤ 35 mL/m², una soglia attualmente oggetto di dibattito. Recentemente è stato proposto l'uso di soglie specifiche per sesso.

È possibile definire quattro grandi categorie:

- Stenosi aortica ad alto gradiente (***HIGH-GRADIENT***) [gradiente medio ≥ 40 mmHg, velocità di picco $\geq 4,0$ m/s, area della valvola ≤ 1 cm² (o $\leq 0,6$ cm²/m²)]. Una grave stenosi aortica può essere assunta indipendentemente dalla funzione ventricolare sinistra e dalle condizioni di flusso.
- Stenosi aortica a basso flusso e basso gradiente con frazione di eiezione ridotta

(LOW-FLOW-LOW-GRADIENT) (gradiente medio < 40 mmHg, area valvolare $\leq 1 \text{ cm}^2$, LVEF < 50%, SVi $\leq 35 \text{ mL/m}^2$). In questi casi è raccomandata l'ecocardiografia da stress con dobutamina (DSE) a basse dosi per distinguere tra stenosi aortica grave e pseudo-grave (aumento dell'area della valvola a $> 1,0 \text{ cm}^2$ con flusso aumentato) e identificare i pazienti senza riserva di flusso (o contrattilità). Tuttavia, l'utilità nei pazienti anziani è stata valutata solo in piccoli registri.

- Stenosi aortica a basso flusso e a basso gradiente con frazione di eiezione conservata (PARADOXICAL LOW-FLOW-LOW-GRADIENT) (gradiente medio < 40 mmHg, area della valvola $\leq 1 \text{ cm}^2$, LVEF $\geq 50\%$, SVi $\leq 35 \text{ mL/m}^2$). Tipicamente riscontrato in soggetti anziani ipertesi con piccole dimensioni del ventricolo sinistro e marcata ipertrofia. Questo scenario può anche derivare da condizioni associate a bassa gittata sistolica (ad es. rigurgito mitralico moderato/grave, grave rigurgito tricuspide, grave stenosi mitralica e ampio difetto del setto ventricolare e grave disfunzione del ventricolo destro). La diagnosi di stenosi aortica grave richiede un'attenta esclusione di errori di misurazione, altre cause per i risultati ecocardiografici, così come la presenza o assenza di sintomi tipici (senza altra spiegazione), ipertrofia ventricolare sinistra (in assenza di ipertensione coesistente) o deformazione longitudinale del ventricolo sinistro ridotta (senza altra causa). La valutazione mediante CCT del grado di calcificazione della valvola fornisce importanti informazioni aggiuntive [soglie (unità di Agatston) per stenosi aortica grave: uomini >3000, donne >1600 = altamente probabile; uomini >2000, donne >1200 = probabile; uomini <1600, donne <800 = improbabile].
- Stenosi aortica a flusso normale, a basso gradiente con frazione di eiezione conservata (NORMAL-FLOW-LOW-GRADIENT) (gradiente medio < 40 mmHg, area valvolare $\leq 1 \text{ cm}^2$, LVEF $\geq 50\%$, SVi $> 35 \text{ mL/m}^2$). Questi pazienti di solito hanno solo una stenosi aortica moderata.

Nei casi di dubbio diagnostico, alcuni parametri ed esami possono aiutare a definire la severità della stenosi aortica. Fra questi, l'indice di velocità Doppler a riposo (DVI, chiamato anche "indice adimensionale") - *il rapporto tra l'integrale tempo-velocità (TVI) del tratto di efflusso ventricolare sinistro (LVOT) e quello del jet della valvola aortica* - non richiede il calcolo dell'area LVOT e può aiutare la valutazione quando altri parametri sono dubbi (un

valore $< 0,25$ suggerisce che è altamente probabile una severa stenosi aortica).

La valutazione del *global longitudinal strain* fornisce ulteriori informazioni sulla funzione del ventricolo sinistro: una soglia del 15% può aiutare a identificare i pazienti con stenosi aortica asintomatica grave che sono a più alto rischio di deterioramento clinico o mortalità prematura.

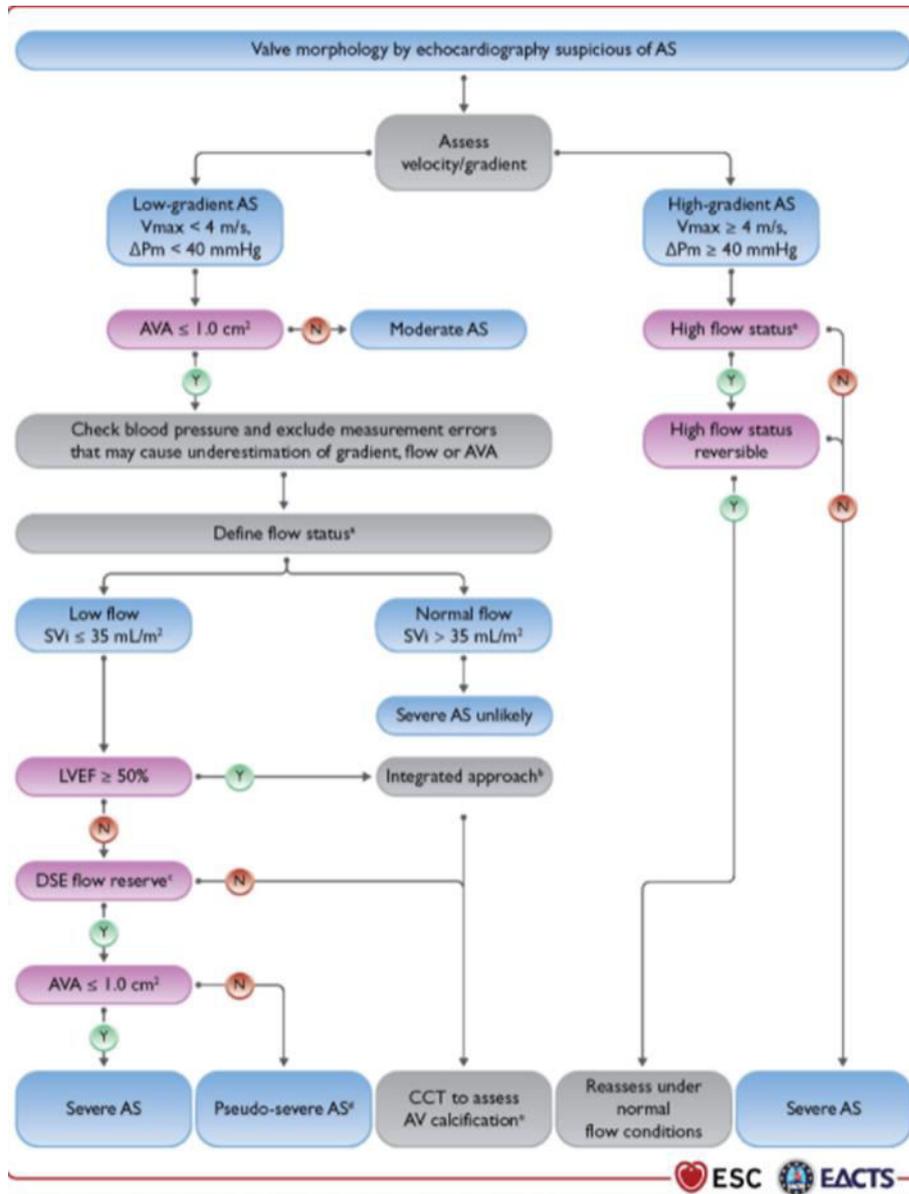


Figura 13. Valutazione integrata dell'imaging della stenosi aortica. AS, Aortic Stenosis; AV, Aortic Valve; AVA, Aortic Valve Area; CT, Computed Tomography; ΔP_m , Mean Pressure Gradient; DSE, Dobutamine Stress Echocardiography; LV, Left Ventricle / Left Ventricular; LVEF, Left Ventricular Ejection Fraction; SV_i , Stroke Volume Index; V_{max} , Peak Transvalvular Velocity.

Il peptide natriuretico di tipo B (BNP) e il frammento aminoterminale del pro-peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) sono piccole proteine o parti di esse (peptidi), normalmente prodotte nel cuore e rilasciate in caso di sollecitazioni cardiache. Il rilascio di queste proteine è conseguente alla ritenzione di liquidi, all'aumento del volume nelle arterie e nelle vene e alla sollecitazione e stiramento delle cellule muscolari cardiache. Sono esami

ematochimici utili per rilevare e valutare la presenza di scompenso cardiaco. I peptidi natriuretici predicono la sopravvivenza libera da sintomi e l'esito nella stenosi aortica grave normale e a basso flusso. Possono essere utilizzati per discriminare la fonte dei sintomi in pazienti con molteplici cause potenziali e identificare quelli con stenosi aortica asintomatica ad alto rischio che possono trarre beneficio da intervento precoce.

La fibrosi miocardica è uno dei principali fattori di scompenso del ventricolo sinistro nella stenosi aortica (indipendentemente dalla presenza o assenza di malattia coronarica), che può essere rilevata e quantificata mediante risonanza magnetica cardiaca (*Cardiac Magnetic Resonance*, CMR). L'amiloidosi è frequentemente associata a stenosi aortica nei pazienti anziani (incidenza 9-15%). Quando si sospetta clinicamente un'amiloidosi cardiaca, sulla base dei sintomi (neuropatia e dati ematologici), devono essere prese in considerazione la scintigrafia con difosfonato e/o la CMR. Entrambe le entità persistono dopo l'intervento di sostituzione valvolare e sono associate a una prognosi sfavorevole a lungo termine.

2.1.6 – INDICAZIONI ALL'INTERVENTO (CHIRURGICO o TRANS-CATETERE)

Le indicazioni all'intervento per il trattamento della stenosi valvolare aortica sono riassunte nella Figura 14 e nei paragrafi successivi e variano per la stenosi aortica sintomatica e asintomatica [40].

STENOSI AORTICA SEVERA SINTOMATICA

La stenosi aortica severa sintomatica ha una prognosi infausta e l'intervento precoce è fortemente raccomandato in tutti i pazienti. Le uniche eccezioni sono per coloro in cui è improbabile che l'intervento migliori la qualità della vita o la sopravvivenza (a causa di gravi comorbidità) o per quelli con condizioni concomitanti associate a sopravvivenza < 1 anno (ad esempio in caso di tumore maligno).

L'intervento è raccomandato nei pazienti sintomatici con stenosi aortica high-gradient, indipendentemente dalla LVEF. Tuttavia, la gestione dei pazienti con stenosi aortica a basso gradiente è più impegnativa (Figura 15). La funzione ventricolare sinistra di solito migliora dopo l'intervento nei pazienti con stenosi aortica low-flow-low-gradient, quando la frazione di

eiezione ridotta è principalmente causata da un postcarico eccessivo. Al contrario, il miglioramento è incerto se la causa principale della frazione di eiezione ridotta è la cicatrizzazione dovuta a infarto miocardico o cardiomiopatia. L'intervento è raccomandato quando una stenosi aortica grave è confermata dall'ecocardiografia da stress (vera stenosi aortica grave; Figura 14), mentre i pazienti con stenosi aortica pseudo-grave devono ricevere un trattamento convenzionale per l'insufficienza cardiaca. La presenza o l'assenza di riserva di flusso (aumento dello stroke volume $\geq 20\%$) non sembra influenzare la prognosi in serie contemporanee di pazienti sottoposti a sostituzione valvolare (sia chirurgica che trans-catetere), e sebbene quelli senza riserva di flusso mostrino una maggiore mortalità procedurale, entrambe le modalità di intervento migliorano la frazione di eiezione e gli esiti clinici. Il processo decisionale per tali pazienti dovrebbe tener conto delle comorbidità, del grado di calcificazione della valvola, dell'estensione della malattia coronarica e della fattibilità della rivascolarizzazione. I dati riguardanti la storia naturale della stenosi aortica low-flow-low-gradient e della frazione di eiezione conservata, e gli esiti dopo sostituzione chirurgica o trans-catetere rimangono controversi. L'intervento deve essere preso in considerazione solo in quelli con sintomi e ostruzione valvolare significativa. La prognosi dei pazienti con stenosi aortica normal-flow-low-gradient e frazione di eiezione conservata è simile a quella della stenosi aortica moderata; quindi, è raccomandata una sorveglianza clinica ed ecocardiografica regolare.

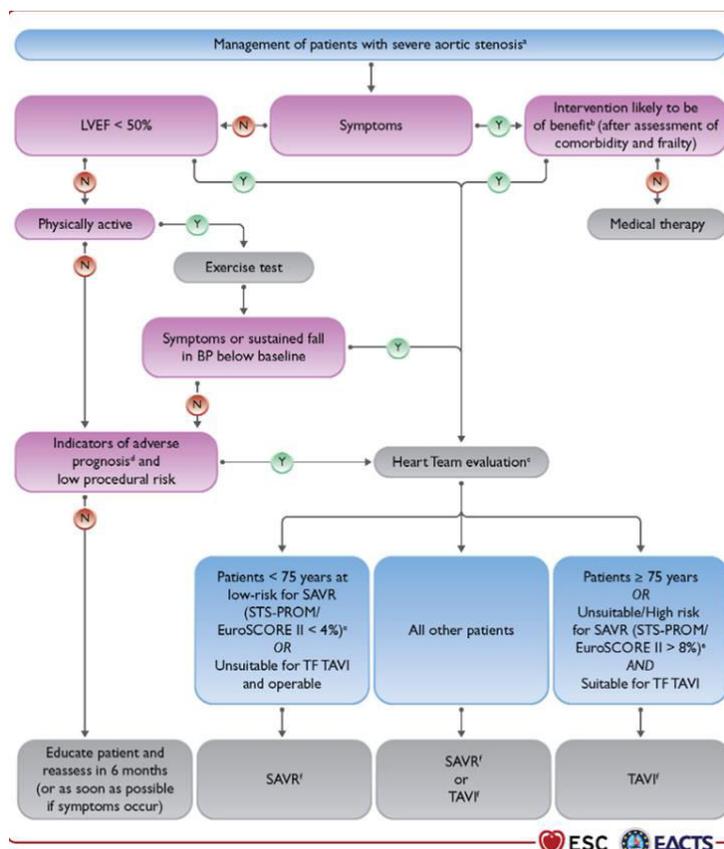


Figura 14. Gestione dei pazienti con stenosi aortica grave.

BP = pressione sanguigna;

EuroSCORE = Sistema Europeo per la Valutazione del Rischio Operatorio Cardiaco;

LVEF = frazione di eiezione ventricolare sinistra; SAVR = sostituzione chirurgica della valvola aortica;

STS-PROM = Society of Thoracic Surgeons

– rischio previsto di mortalità;

TAVI = impianto di valvola aortica trans-catetere; TF = trans-femorale.

A) Symptomatic aortic stenosis	Class^b	Level^c
Intervention is recommended in symptomatic patients with severe, high-gradient aortic stenosis [mean gradient ≥ 40 mmHg, peak velocity ≥ 4.0 m/s, and valve area ≤ 1.0 cm ² (or ≤ 0.6 cm ² /m ²)]. ^{235,236}	I	B
Intervention is recommended in symptomatic patients with severe low-flow (SVi ≤ 35 mL/m ²), low-gradient (< 40 mmHg) aortic stenosis with reduced ejection fraction ($< 50\%$), and evidence of flow (contractile) reserve. ^{32,237}	I	B
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient (< 40 mmHg) aortic stenosis with normal ejection fraction after careful confirmation that the aortic stenosis is severe ^d (Figure 3).	IIa	C
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient severe aortic stenosis and reduced ejection fraction without flow (contractile) reserve, particularly when CCT calcium scoring confirms severe aortic stenosis.	IIa	C
Intervention is not recommended in patients with severe comorbidities when the intervention is unlikely to improve quality of life or prolong survival > 1 year.	III	C

Figura 15. Raccomandazioni sulle indicazioni per l'intervento nella stenosi aortica sintomatica severa.

STENOSI AORTICA SEVERA ASINTOMATICA

L'intervento è raccomandato nei pazienti asintomatici con stenosi aortica severa e funzione ventricolare sinistra compromessa per nessun'altra causa e in quelli che sono asintomatici durante le normali attività ma sviluppano sintomi durante il test da sforzo (Figura 16. Raccomandazioni sulle indicazioni per l'intervento nella stenosi aortica asintomatica severa.). La gestione della stenosi aortica grave asintomatica è altrimenti controversa e la decisione di intervenire richiede un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi in un singolo paziente.

In assenza di caratteristiche prognostiche avverse, è stato generalmente raccomandato il follow-up, rimandando l'intervento all'esordio dei sintomi. I dati di un singolo studio randomizzato (*Randomized Controlled Trial*, RCT) hanno mostrato una riduzione significativa dell'endpoint primario (morte durante o entro 30 giorni dall'intervento chirurgico

o morte cardiovascolare durante l'intero periodo di follow-up) dopo la sostituzione valvolare chirurgica precoce rispetto alla gestione conservativa [1% vs. 15%; hazard ratio 0,09; intervallo di confidenza (CI) al 95%, 0,01–0,67; $p = 0,003$] [39]. Tuttavia, i soggetti sono stati selezionati in base ai criteri di inclusione (età mediana 64 anni, comorbidità minime, basso rischio operatorio) e il follow-up nel gruppo controllo è stato limitato. Ulteriori studi randomizzati [EARLY TAVR (NCT03042104), AVATAR (NCT02436655), EASY-AS (NCT04204915), EVOLVED (NCT03094143)] aiuteranno a determinare le raccomandazioni future.

B) Asymptomatic patients with severe aortic stenosis		
Intervention is recommended in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and systolic LV dysfunction (LVEF <50%) without another cause. ^{9,238,239}	I	B
Intervention is recommended in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and demonstrable symptoms on exercise testing.	I	C
Intervention should be considered in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and systolic LV dysfunction (LVEF <55%) without another cause. ^{9,240,241}	IIa	B
Intervention should be considered in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and a sustained fall in BP (>20 mmHg) during exercise testing.	IIa	C
Intervention should be considered in asymptomatic patients with LVEF >55% and a normal exercise test if the procedural risk is low and one of the following parameters is present: <ul style="list-style-type: none"> ● Very severe aortic stenosis (mean gradient ≥ 60 mmHg or $V_{max} > 5$ m/s).^{9,242} ● Severe valve calcification (ideally assessed by CCT) and V_{max} progression ≥ 0.3 m/s/year.^{164,189,243} ● Markedly elevated BNP levels ($> 3 \times$ age- and sex-corrected normal range) confirmed by repeated measurements and without other explanation.^{163,171} 	IIa	B

Figura 16.
Raccomandazioni sulle indicazioni per l'intervento nella stenosi aortica asintomatica severa.

I predittori dello sviluppo dei sintomi e degli esiti avversi nei pazienti asintomatici includono caratteristiche cliniche (età avanzata, fattori di rischio aterosclerotico), parametri ecocardiografici (calcificazione della valvola, velocità di picco del jet), LVEF, tasso di progressione emodinamica, aumento del gradiente medio > 20 mmHg con esercizio, grave ipertrofia ventricolare sinistra, gittata sistolica indicizzata, volume atriale sinistro, global longitudinal strain del ventricolo sinistro e livelli anormali di biomarcatori (peptidi natriuretici, troponina e fetuina-A). Un intervento precoce può essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con stenosi aortica grave e uno o più di questi predittori se il rischio procedurale è basso (sebbene la sostituzione valvolare trans-catetere in questo contesto non sia ancora stata formalmente valutata). In caso contrario, un attento follow-up è una strategia più sicura e appropriata.

MODALITA' DI INTERVENTO e WORKUP

L'angiografia coronarica (coronarografia), o in alternativa la coronaro-TC (la quale, tuttavia, se positiva o dubbia, richiede l'esecuzione della coronarografia), sono essenziali prima di qualsiasi intervento sulla valvola aortica per determinare la potenziale necessità di rivascolarizzazione concomitante. Il cateterismo ventricolare retrogrado non è raccomandato a meno che non vi siano sintomi e segni di stenosi aortica grave e le indagini non invasive non siano conclusive.

Prima della TAVI, la CCT è lo strumento di imaging preferito per valutare: (i) l'anatomia della valvola aortica, (ii) la dimensione e la forma dell'annulus, (iii) l'estensione e la distribuzione delle calcificazioni valvolari e vascolari, (iv) il rischio di ostruzione coronarica ostiale, (v) le dimensioni della radice aortica, (vi) le proiezioni fluoroscopiche ottimali per il rilascio della protesi e (vii) la fattibilità dell'accesso vascolare (femorale, succlavio, ascellare, carotideo, trans-cavale o trans-apicale). Reperti anatomici sfavorevoli possono suggerire che la sostituzione valvolare chirurgica sia un'opzione di trattamento migliore. Il TOE è più dipendente dall'operatore, ma può essere preso in considerazione quando la CCT è difficile da interpretare o relativamente controindicata (ad esempio in casi di insufficienza renale cronica).

La Figura 17 mostra i fattori a favore della decisione di sottoporre il paziente a TAVI o a sostituzione valvolare aortica chirurgica.

Le indicazioni all'intervento e le modalità di trattamento sono guidati dai risultati dei

trials clinici randomizzati (RCTs, Randomized Controlled Trials) ma richiedono un processo decisionale nell'ambito di un Heart Team, discussione collegiale effettuata sui singoli pazienti (molti criteri utilizzati in quest'ambito infatti non rientrano nei criteri di inclusione degli RCT), ove si tiene conto dell'età individuale e della stimata aspettativa di vita, delle comorbidità (inclusa la fragilità e la qualità complessiva della vita), delle caratteristiche anatomiche e procedurali, dei rischi relativi di SAVR e TAVI e dei loro esiti a lungo termine, della durabilità delle protesi valvolari aortiche, della fattibilità degli accessi percutanei o chirurgici, e dei dati sull'esperienza locale e sui risultati. Questi fattori dovrebbero essere discussi infine con il paziente e con i suoi familiari per consentire una scelta terapeutica adeguatamente informata.

	Favours TAVI	Favours SAVR
Clinical characteristics		
Lower surgical risk	-	+
Higher surgical risk	+	-
Younger age ^a	-	+
Older age ^a	+	-
Previous cardiac surgery (particularly intact coronary artery bypass grafts at risk of injury during repeat sternotomy)	+	-
Severe frailty ^b	+	-
Active or suspected endocarditis	-	+
Anatomical and procedural factors		
TAVI feasible via transfemoral approach	+	-
Transfemoral access challenging or impossible and SAVR feasible	-	+
Transfemoral access challenging or impossible and SAVR inadvisable	+ ^c	-
Sequelae of chest radiation	+	-
Porcelain aorta	+	-
High likelihood of severe patient-prosthesis mismatch (AVA < 0.65 cm ² /m ² BSA)	+	-
Severe chest deformation or scoliosis	+	-
Aortic annular dimensions unsuitable for available TAVI devices	-	+
Bicuspid aortic valve	-	+
Valve morphology unfavourable for TAVI (e.g. high risk of coronary obstruction due to low coronary ostia or heavy leaflet/LVOT calcification)	-	+
Thrombus in aorta or LV	-	+
Concomitant cardiac conditions requiring intervention		
Significant multi-vessel CAD requiring surgical revascularization ^d	-	+
Severe primary mitral valve disease	-	+
Severe tricuspid valve disease	-	+
Significant dilatation/aneurysm of the aortic root and/or ascending aorta	-	+
Septal hypertrophy requiring myectomy	-	+

Figura 17. Fattori clinici, anatomici e procedurali che influenzare la scelta della modalità di trattamento per un singolo paziente.

AVA = aortic valve area, BSA = body surface area, CAD = coronary artery disease; ESC = European Society of Cardiology; LV = left ventricle/left ventricular; LVOT = left ventricular outflow tract; SAVR = surgical aortic valve replacement; TAVI = transcatheter aortic valve implantation.

L'integrazione di questi fattori fornisce una guida per la decisione dell'Heart Team.

- a) L'aspettativa di vita dipende fortemente dall'età assoluta e dalla fragilità, differisce tra uomini e donne e può essere una guida migliore della sola età. Vi è un'ampia variazione in Europa e in altre parti del mondo.
- b) La presenza di una fragilità severa (= > 2 fattori secondo l'indice di Katz).
- c) Attraverso un approccio non trans-femorale.
- d) Secondo le Linee guida ESC 2019 per la diagnosi e la gestione delle sindromi coronariche croniche.

La durabilità delle valvole cardiache protesiche è una questione chiave nei pazienti più giovani (<75 anni) a basso rischio chirurgico. In questi casi la SAVR (se possibile) è quindi l'opzione di trattamento preferita. Al contrario, la durabilità è di priorità più bassa nei pazienti più anziani (>75 anni) o in quelli che sono inoperabili o ad alto rischio per la chirurgia. In questi casi la TAVI costituisce il trattamento preferito in questi gruppi (in particolare se fattibile tramite approccio transfemorale). L'Heart Team comunque dovrebbe formulare raccomandazioni su misura per i pazienti in base alle loro caratteristiche individuali. Quando saranno disponibili ulteriori dati riguardanti la durabilità a lungo termine delle protesi transcateretere queste indicazioni potrebbe dover subire variazioni.

La valvuloplastica aortica con palloncino (*Balloon Aortic valve Anuloplasty*, BAV) può essere considerata un ponte a TAVI o a SAVR in pazienti con stenosi aortica scompensata e (quando possibile) in quelli con stenosi aortica grave che richiedono chirurgia non cardiaca (NCS) urgente ad alto rischio. La procedura comporta un rischio significativo di complicanze e dovrebbe essere effettuata dopo discussione in Heart Team.

TERAPIA FARMACOLOGICA

Nessuna terapia medica influenza la storia naturale della stenosi aortica. Le statine (che hanno dimostrato effetti favorevoli in studi preclinici) non influiscono sulla progressione della malattia [41]. Sono in corso studi clinici mirati alle vie metaboliche del calcio.

Pazienti con scompenso cardiaco che non sono idonei (o sono in attesa di essere sottoposti) a SAVR o TAVI dovrebbero essere trattati secondo le linee guida per l'insufficienza cardiaca dell'European Society of Cardiology (ESC) [42]. Gli ACE-inibitori sono sicuri nella stenosi aortica (a condizione che la pressione arteriosa sia monitorata attentamente) e possono avere effetti benefici sul miocardio prima della comparsa dei sintomi, nonché dopo TAVI e SAVR [43-44].

L'ipertensione arteriosa coesistente dovrebbe essere trattata per evitare un postcarico aggiuntivo, nonostante i farmaci (in particolare i vasodilatatori) debbano essere titolati per evitare ipotensione sintomatica.

PATOLOGIE ASSOCIATE

La malattia coronarica (*Coronary Artery Disease*, CAD) e la stenosi aortica coesistono

frequentemente e la combinazione conferisce un rischio più elevato di eventi clinici, quindi la necessità di considerare la rivascolarizzazione in combinazione con l'intervento valvolare aortico è comune. Sia la SAVR che la rivascolarizzazione miocardica chirurgica (*Coronary Artery Bypass Graft*, CABG) simultanei, sia la SAVR tardiva dopo il CABG, comportano un rischio procedurale più elevato rispetto alla SAVR isolata. Tuttavia, dati retrospettivi indicano che i pazienti con stenosi aortica moderata in cui è indicato il CABG, beneficiano della SAVR concomitante. Pazienti di età <70 anni con progressione media del gradiente ≥ 5 mmHg/anno traggono beneficio dalla SAVR al momento dell'intervento di CABG quando il gradiente di picco basale supera i 30 mmHg [45]. Le decisioni per i singoli pazienti devono tenere conto di dati emodinamici, del tasso di progressione, dell'estensione delle calcificazioni dei lembi, dell'aspettativa di vita e delle comorbidità associate, nonché il rischio individuale di SAVR concomitante o di una TAVI differita [46].

La rivascolarizzazione coronarica percutanea (*Percutaneous Coronary Intervention*, PCI) e la TAVI possono essere intrapresi come procedure combinate o a stadi, a seconda della situazione clinica, del tipo di CAD e dell'estensione del miocardio a rischio [47]. Nello studio SURTAVI, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nell'endpoint primario (mortalità per tutte le cause o ictus a 2 anni di follow-up) in pazienti a rischio intermedio con stenosi aortica severa e CAD non complessa (punteggio SYNTAX <22) sottoposti a TAVI e PCI o a SAVR e CABG [16.0% (95% CI, 11.1-22.9) vs. 14% (95% CI, 9.2-21.1); P= 0.62] [48]. Alcuni studi RCT in corso hanno l'obiettivo di valutare il valore clinico di una PCI sistematica nei pazienti sottoposti a TAVI con una significativa CAD associata. Pazienti con stenosi aortica sintomatica grave e CAD diffusa non idonea alla rivascolarizzazione dovrebbero ricevere una terapia medica ottimale e sottoporsi a SAVR o TAVI in base alle caratteristiche individuali.

Nei pazienti con associata insufficienza valvolare mitralica, la gravità del rigurgito mitralico che accompagna una grave stenosi aortica può essere sovrastimata a causa di pressioni ventricolari sinistre elevate ed è necessaria pertanto un'attenta quantificazione. Nei pazienti con grave rigurgito mitralico primitivo (*Primary Mitral Regurgitation*, PMR), la correzione chirurgica della valvola mitrale è necessaria contestualmente alla SAVR. Nei pazienti con insufficienza mitralica secondaria (*Secondary Mitral Regurgitation*, SMR) grave, può essere preso in considerazione l'intervento chirurgico concomitante in presenza di dilatazione anulare significativa e marcata dilatazione ventricolare sinistra. In pazienti ad alto rischio o non operabili con grave stenosi aortica e grave rigurgito mitralico è possibile

considerare TAVI e trattamento transcateretere mitralico (*Transcatheter Edge-to-Edge Repair*, TEER) combinati (o più spesso sequenziali), ma vi sono insufficienti esperienze per consentire solide raccomandazioni [49-51]. Nei pazienti con PMR grave, la TEER dovrebbe essere considerata precocemente se il paziente rimane sintomatico e il rigurgito mitralico è ancora grave dopo TAVI. Nei pazienti con SMR grave, la TAVI deve essere seguita da attenta rivalutazione clinica ed ecocardiografica per determinare se è necessario un ulteriore intervento mitrale [52-53].

2.2 – INSUFFICIENZA VALVOLARE AORTICA

L'insufficienza valvolare aortica (IAo) è la inadeguata chiusura della valvola aortica durante la diastole che si traduce in un flusso sanguigno inverso attraverso la valvola stessa. Questa condizione può verificarsi come una malattia valvolare nativa o come risultato della dilatazione della radice aortica.

Le cause più comuni di insufficienza aortica primitiva includono la degenerazione calcifica della valvola aortica, che di solito è associata a stenosi, ma può essere associata a un certo grado di IAo; l'endocardite infettiva, che altera l'anatomia dei lembi; la lacerazione dell'aorta ascendente che porta al prolasso della cuspidi aortica a causa della perdita del supporto commissurale. La valvola aortica bicuspidi congenita può causare IAo a causa della chiusura incompleta o del prolasso della valvola, sebbene la stenosi aortica sia una complicanza più comune della bicuspidia. L'insufficienza aortica congenita dovuta a valvole monocuspidi o quadricuspidi o la rottura di una valvola fenestrata sono meno comuni. Il prolasso di una cuspidi aortica si verifica in alcuni pazienti con difetto del setto ventricolare (*Ventricular Septal Defect*, VSD). La malattia reumatica provoca l'infiltrazione fibrosa delle cuspidi, la quale porta alla retrazione che impedisce la corretta apertura durante la sistole e la chiusura durante la diastole. La fusione associata delle commissure può portare a stenosi e insufficienza combinate. La malattia reumatica della valvola aortica è spesso associata alla malattia reumatica della valvola mitralica. La degenerazione mixomatosa della valvola aortica può anche portare a insufficienza aortica progressiva. La stenosi subaortica, causata dalla presenza di una membrana fibrosa, può portare a ispessimento e cicatrizzazione dei lembi con conseguente IAo secondaria. L'insufficienza aortica può essere anche una complicanza della valvuloplastica percutanea con palloncino e della TAVI. Il deterioramento strutturale di una

bioprotesi aortica è una causa sempre più comune di insufficienza valvolare. La rottura traumatica o l'avulsione di una cuspidi aortica è una causa rara di insufficienza acuta. Altre cause meno comuni si verificano in associazione con lupus eritematoso sistemico, malattia di Takayasu, malattia di Whipple, artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artropatia di Jaccoud, sifilide, malattia di Crohn e farmaci che sopprimono l'appetito.

Per quanto riguarda invece l'insufficienza aortica secondaria, la dilatazione anulare aortica porta alla separazione dei lembi valvolari, che causa quindi insufficienza. Le modificazioni degenerative della radice aortica malata possono essere causate da cambiamenti legati all'età, alla necrosi cistica mediale spesso associata alla sindrome di Marfan o all'osteogenesi imperfetta. Numerosi disturbi infiammatori sono associati alla dilatazione della radice aortica come la spondilite anchilosante, la sindrome di Behcet, l'artrite psoriasica, l'artrite associata ad artrite reattiva, la colite ulcerosa, la policondrite recidivante e l'arterite a cellule giganti. Un'ipertensione sistemica grave e cronica può dilatare l'annulus aortico e portare a una insufficienza progressiva. La dissezione retrograda dell'aorta può coinvolgere e alterare l'annulus aortico e causare rigurgito.

2.2.1 – EPIDEMIOLOGIA DELLA INSUFFICIENZA VALVOLARE AORTICA

La prevalenza dell'IAo cronica e l'incidenza dell'IAo acuta non sono note con precisione [54]. Colpisce più uomini che donne (13% contro 8,5%). La prevalenza di IAo aumenta con l'età e si osserva principalmente dopo i 50 anni; negli Stati Uniti è compresa tra il 4,9% e il 10% [55], con un rigurgito di gravità moderata o maggiore che si verifica nello 0,5%.

Un ampio registro internazionale multicentrico ha riportato le differenze di sesso nei pazienti con valvola aortica bicuspidi: uomini e donne avevano una proporzione uguale di ciascun tipo di morfologia della valvola aortica bicuspidi. Gli uomini con una valvola aortica bicuspidi presentavano più frequentemente un rigurgito aortico moderato/grave alla prima presentazione rispetto alle donne, mentre le donne presentavano più spesso una stenosi aortica moderata/grave rispetto agli uomini [56].

2.2.2 – FISIOPATOLOGIA DELLA INSUFFICIENZA VALVOLARE AORTICA

L'insufficienza aortica provoca un sovraccarico di volume del ventricolo sinistro. Un aumento del volume telediastolico del ventricolo sinistro provoca dilatazione e ipertrofia eccentrica del ventricolo sinistro. Ciò consente l'espulsione di un volume di sangue maggiore. Nei pazienti con IAo, la gittata sistolica totale espulsa dal ventricolo sinistro è la somma della gittata sistolica effettiva e del volume di rigurgito [57]. Pertanto, l'IAo è associata ad un aumento del precarico. La dilatazione ventricolare sinistra aumenta la tensione sistolica ventricolare sinistra secondo la legge di Laplace. Questo, in combinazione con l'elevata pressione sanguigna sistolica che risulta dall'aumento della gittata sistolica totale anterograda, porta ad un aumento del postcarico. La funzione ventricolare sinistra è compensata dalla combinazione di dilatazione ventricolare sinistra e ipertrofia. Nel tempo, tuttavia, l'ispessimento delle pareti non riesce a tenere il passo con il carico emodinamico, determinando un calo della funzione sistolica e della frazione di eiezione.

Lo scompenso ventricolare sinistro determina una diminuzione della compliance e un aumento della pressione e del volume telediastolico del ventricolo sinistro. Nelle fasi avanzate, le pressioni atriale sinistra, di incuneamento (*wedge pressure*) polmonare, la arteriosa polmonare, ventricolare destra (VD) e l'atriale destra aumentano e la gittata cardiaca effettiva (anterograda) diminuisce. Si sviluppano sintomi di insufficienza cardiaca, tra cui dispnea, ortopnea e dispnea parossistica notturna dovuta a congestione polmonare.

Un aumento della massa ventricolare sinistra porta ad un aumento del fabbisogno di ossigeno del miocardio. Inoltre, la pressione di perfusione coronarica è ridotta. Ciò provoca ischemia miocardica e dolore toracico da sforzo.

Nei pazienti con IAo acuta grave, i meccanismi compensatori del ventricolo sinistro non si sviluppano abbastanza rapidamente per gestire il carico di volume del rigurgito. La pressione diastolica ventricolare sinistra aumenta rapidamente e può portare ad edema polmonare acuto e shock cardiogeno. Anche il rigurgito mitralico diastolico può verificarsi a causa dell'improvviso e grave aumento del volume e della pressione del ventricolo sinistro [58].

2.2.3 – CLINICA DELLA INSUFFICIENZA VALVOLARE AORTICA

SINTOMI

I sintomi dell'IAo cronica si sviluppano gradualmente, a volte nell'arco di decenni, e includono dispnea da sforzo, ortopnea, dispnea parossistica notturna, angina pectoris, palpitazioni e pulsazioni in testa. L'angina notturna si verifica a causa del rallentamento della frequenza cardiaca durante il sonno, provocando la caduta della pressione diastolica arteriosa a livelli estremamente bassi.

SEGNI

L'IAo è associata ad un aumento della pressione del polso a causa dell'ipertensione sistolica e della diminuzione della pressione diastolica. L'itot alla punta è iperdinamico e spostato lateralmente e inferiormente. Un tremito sistolico prominente può essere palpabile alla base del cuore o al giugulo e a livello delle arterie carotidi; è provocato dai grandi volumi della gittata anterograda e dalla bassa pressione diastolica in aorta, con conseguente aumento della pressione differenziale. Il tono S1 è normale, ma S2 è aumentato (con una radice aortica dilatata) o diminuito (quando i lembi aortici sono ispessiti). Si apprezza un soffio diastolico ad alta frequenza, soffiante, in decrescendo, nel terzo spazio intercostale lungo la parasternale sinistra. È più facilmente apprezzabile al termine dell'inspirazione mentre il paziente è proteso in avanti, aumenta con l'esercizio accovacciato o isometrico e diminuisce con le manovre che riducono la pressione sanguigna. Questo soffio è diastolico precoce con IAo lieve e diventa oloediolico con IAo severa.

Di seguito sono descritti i segni periferici di severa IAo cronica che derivano da una pressione del polso allargata:

- soffio di Austin Flint: soffio mesodiastolico con accentuazione presistolica che si ascolta all'apice del cuore; viene determinato dall'incontro durante la diastole di due correnti di sangue nel ventricolo sinistro: il flusso anterogrado normale atrio-ventricolare ed il flusso retrogrado di rigurgito aortico-ventricolare; si pensa che sia causato dalla chiusura prematura della valvola mitrale a causa del jet della IAo
- segno di Becker: presenza di pulsazioni visibili delle arterie retiniche attraverso un oftalmoscopio
- polso bisferiens: polso bifasico dovuto al riflusso del sangue nella diastole precoce

- segno di Corrigan: polso celere scattante con una fase sistolica rapida seguita da una discesa accelerata
- segno di de Musset: piccole scosse ritmiche del capo sincrone con il polso arterioso, e pertanto detto anche polso del capo
- segno di Duroziez: aumentando progressivamente la pressione del fonendoscopio applicato sull'arteria femorale nella piega dell'inguine, si ascolta un primo soffio e, con l'aumento della pressione, un secondo soffio, così da avere l'impressione di un soffio in due tempi
- segno di Gerhardt: si rilevano pulsazioni della milza in presenza di splenomegalia
- segno della collina: la pressione arteriosa agli arti inferiori è maggiore che nei superiori
- segno di Mayne: caduta nella pressione arteriosa diastolica > 15 mmHg con l'elevazione dell'arto
- segno di Muller: pulsazione sistolica dell'ugola
- segno di Quincke: pulsazione capillare a livello del letto ungueale a seguito di una piccola pressione
- segno di Rosenbach: pulsazione del fegato
- segno di Traube: suono acuto udibile sopra il polso femorale (suono a colpo di pistola)

Va notato che questi segni eponimi hanno sensibilità e specificità variabili. Le prove sull'impatto della gravità del rigurgito aortico sulla manifestazione di questi segni sono scarse.

Nell'IAo acuta i sintomi e i segni fisici sono correlati alla diminuzione della gittata sistolica. I pazienti presentano tachicardia, tachipnea ed edema polmonare. Poiché i risultati dell'esame obiettivo dell'IAo acuta sono più sottili di quelli dell'IAo cronica, la diagnosi è difficile da fare quando un paziente si presenta con dispnea e shock. Un alto indice di sospetto è essenziale per una diagnosi rapida.

2.2.4 – DIAGNOSI DELLA INSUFFICIENZA VALVOLARE AORTICA

La diagnosi di insufficienza aortica viene formulata sulla base dell'anamnesi e dei risultati dell'esame obiettivo ed è confermata dall'ecocardiografia.

L'ecocardiografia è l'esame chiave utilizzato per descrivere l'anatomia della valvola, quantificare il rigurgito aortico, valutarne i meccanismi, definire la morfologia dell'aorta e determinare la fattibilità della riparazione della valvola e della possibilità di sostituzione della radice aortica con risparmio della valvola nativa.

L'identificazione del meccanismo segue lo stesso principio come per il rigurgito mitralico:

- cuspidi normali ma coaptazione insufficiente per dilatazione della radice aortica con getto centrale (tipo 1)
- prolasso delle cuspidi con getto eccentrico (tipo 2)
- retrazione con scarsa qualità dei tessuti cuspidi e grande getto centrale o eccentrico (tipo 3)

La quantificazione del rigurgito aortico segue un approccio integrato, che tiene conto di parametri qualitativi, semiquantitativi e quantitativi [59-60] (Figura 18). Nuovi parametri ottenuti dall'ecocardiografia 3D e dall'imaging bidimensionale (2D) come la deformazione (*strain*) longitudinale globale del ventricolo sinistro possono essere utili, in particolare nei pazienti con frazione di eiezione borderline, dove possono essere utili nella decisione riguardo l'intervento chirurgico.

Qualitative	
Valve morphology	Abnormal/flail/large coaptation defect
Colour flow regurgitant jet area ^a	Large in central jets, variable in eccentric jets
CW signal of regurgitant jet	Dense
Other	Holodiastolic flow reversal in descending aorta (EDV >20 cm/s)
Semiquantitative	
Vena contracta width (mm)	>6
Pressure half-time ^b (ms)	<200
Quantitative	
EROA (mm ²)	≥30
Regurgitant volume (mL/beat)	≥60
Enlargement of cardiac chambers	LV dilatation

Figura 18. Criteri ecocardiografici per la definizione di insufficienza valvolare aortica severa.

CW = continuous wave; EDV = end-diastolic velocity; EROA = effective regurgitant orifice area; LV = left ventricle/left ventricular.

^aAt a Nyquist limit of 50–60 cm/s.

^bPressure half-time is shortened with increasing LV diastolic pressure, vasodilator therapy, and in patients with a dilated compliant aorta, or lengthened in chronic aortic regurgitation.

Adapted from Lancellotti P et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:611–644. Copyright (2013) by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

Le misurazioni della radice aortica e dell'aorta ascendente in 2D vengono eseguite a quattro livelli: anello, seni di Valsalva, giunzione sinotubulare e aorta ascendente tubulare. Le misurazioni vengono eseguite nella proiezione parasternale asse lungo durante l'intera diastole, ad eccezione dell'anello aortico, che è misurato a metà sistole. Poiché avrà conseguenze chirurgiche, è importante differenziare tre fenotipi dell'aorta ascendente:

- aneurismi della radice aortica (seni di Valsalva >45 mm)
- aneurisma tubulare ascendente (seni di Valsalva <40–45 mm)
- rigurgito aortico isolato (tutti i diametri aortici <40 mm)

È stato suggerito il calcolo di valori indicizzati per tenere conto delle dimensioni corporee [61], in particolare nei pazienti di bassa statura. L'anatomia delle cuspidi della valvola aortica e la sua idoneità per la riparazione devono essere fornite dall'ecocardiogramma transesofageo preoperatorio, se si considera la riparazione della valvola aortica o un intervento chirurgico di risparmio della valvola. La valutazione intraoperatoria del risultato chirurgico mediante ecocardiogramma transesofageo è obbligatoria nei pazienti sottoposti a conservazione o riparazione della valvola aortica.

La dilatazione ventricolare sinistra si osserva nell'IAo cronica. La funzione sistolica è normale fino a stadi avanzati, ai quali invece corrisponde solitamente una diminuzione della frazione di eiezione e un aumento delle dimensioni ventricolari telesistoliche.

Un'insufficienza aortica cronica severa è suggerita da una qualsiasi delle seguenti: larghezza del jet al Color Doppler $\geq 65\%$ del diametro del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (*Left Ventricle Outflow Tract*, LVOT), volume di rigurgito ≥ 60 mL/battito, area effettiva dell'orifizio (*Effective Orifice Area*, EOA) del rigurgito $> 0,30$, frazione del rigurgito $\geq 50\%$, vena contracta $> 0,6$ cm ed è presente l'inversione del flusso oloedistolico nell'aorta addominale.

Il profilo Doppler a onda continua del getto dell'IAo mostra un rapido tempo di decelerazione nei pazienti con insufficienza severa. Una forte pendenza indica una più rapida equalizzazione delle pressioni tra l'aorta e il ventricolo sinistro durante la diastole.

Uno sfarfallio diastolico ad alta frequenza del lembo mitralico anteriore prodotto dall'impatto del jet rigurgitato può essere visto nell'IAo acuta e cronica.

Nei pazienti con IAo acuta, la diagnosi può essere fatta con un ecocardiogramma transtoracico bidimensionale e M-mode (TTE) e/o transesofageo (TEE).

L'ecocardiografia può anche valutare la gravità dell'ipertensione polmonare secondaria all'insufficienza del ventricolo sinistro, identificare la presenza di vegetazioni o di versamento pericardico (es. nella dissezione aortica) e fornire indicazioni riguardo alla prognosi. La coartazione aortica è associata a valvola bicuspidale e viene rilevata posizionando la sonda a livello del giugulo.

L'ecocardiografia transesofagea fornisce informazioni aggiuntive circa la dilatazione aortica e l'anatomia valvolare, particolarmente utili in caso venga presa in considerazione la riparazione chirurgica. Se l'aorta risulta ingrandita, è raccomandato l'approfondimento mediante TC gated o RMN al fine di valutare l'intera aorta toracica. La risonanza magnetica cardiaca (*Cardiac Magnetic Resonance*, CMR) è la tecnica non invasiva più accurata per valutare il volume telesistolico, il volume diastolico e la massa del ventricolo sinistro. Può quantificare accuratamente la gravità dell'IAo sulla base dei volumi di flusso anterogrado e retrogrado nell'aorta ascendente.

L'angiografia può anche fornire informazioni sulla gravità dell'IAo, sull'emodinamica e sull'anatomia delle arterie coronarie se esiste una discrepanza tra il quadro clinico e l'imaging non invasivo. Implica una rapida iniezione di materiale di contrasto nella radice aortica e riprese nelle proiezioni obliqua anteriore destra e sinistra per valutare la quantità di contrasto rigurgitante.

Sono stati riportati diversi metodi di misurazione aortica mediante TC gated. Per migliorare la riproducibilità, si raccomanda di misurare i diametri utilizzando la tecnica *inner-inner-edge* alla fine della diastole sul piano rigorosamente trasversale mediante doppia ricostruzione obliqua perpendicolare all'asse di flusso sanguigno del segmento corrispondente. Il diametro massimo della radice deve essere preso da seno a seno piuttosto che da seno a commissura, poiché è più strettamente correlato ai diametri massimi misurati all'eco [62-63].

2.2.5 – INDICAZIONI ALL'INTERVENTO (CHIRURGICO o TRANS-CATETERE)

L'IAo acuta, causata principalmente da endocardite infettiva, dissezione aortica, traumi toracici contusivi e complicanze iatrogene durante interventi cardiaci trans-catetere, può necessitare un intervento chirurgico urgente. Esistono linee guida specifiche che si

occupano di queste entità [64-65].

Le indicazioni alla chirurgia nell'IAo severa e nella patologia della radice aortica possono essere correlate a sintomi, stato del ventricolo sinistro e/o dilatazione dell'aorta e sono riassunte nella Figura 19 e nella Figura 20.

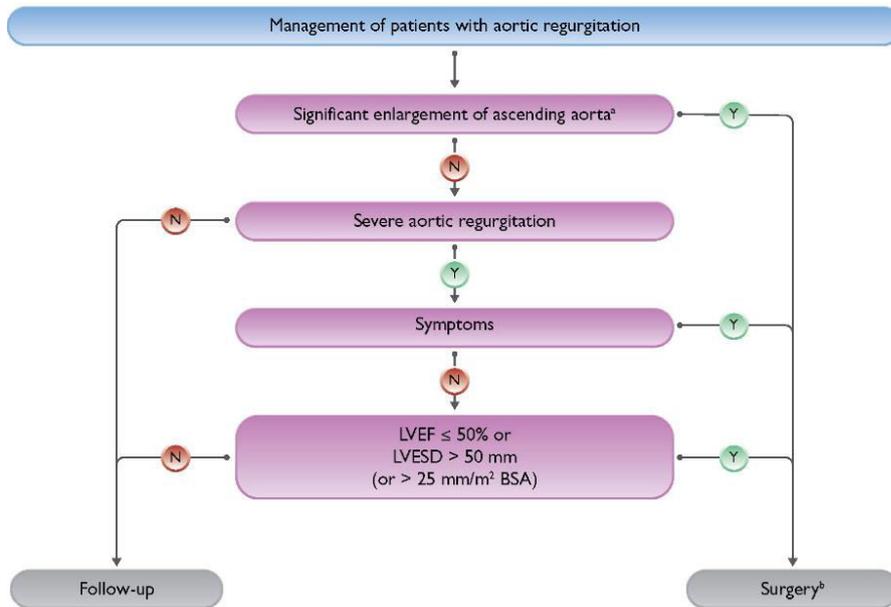


Figura 19. Gestione dei pazienti con insufficienza aortica.

BSA, superficie corporea; VS, ventricolo sinistro/ventricolare sinistro; LVESD, diametro telesistolico del ventricolo sinistro; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra. a) Vedere le raccomandazioni sulle indicazioni per la chirurgia nel rigurgito aortico grave e nella malattia della radice aortica per la

definizione. b) La chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione anche se si verificano cambiamenti significativi nel ventricolo sinistro o nella dimensione dell'aorta durante il follow-up.

Indications for surgery	Class ^a	Level ^b
A) Severe aortic regurgitation		
Surgery is recommended in symptomatic patients regardless of LV function. ^{105–109}	I	B
Surgery is recommended in asymptomatic patients with LVESD >50 mm or LVESD >25 mm/m ² BSA (in patients with small body size) or resting LVEF ≤50%. ^{107,108,112,114,115}	I	B
Surgery may be considered in asymptomatic patients with LVESD >20 mm/m ² BSA (especially in patients with small body size) or resting LVEF ≤55%, if surgery is at low risk.	IIb	C
Surgery is recommended in symptomatic and asymptomatic patients with severe aortic regurgitation undergoing CABG or surgery of the ascending aorta or of another valve.	I	C
Aortic valve repair may be considered in selected patients at experienced centres when durable results are expected.	IIb	C

Figura 20. Indicazioni all'intervento chirurgico in (A) insufficienza aortica severa e (B) aneurisma della radice aortica o aneurisma dell'aorta ascendente (indipendentemente dalla gravità del rigurgito aortico).

BSA, superficie corporea; CABG, coronary artery bypass grafting; CCT, tomografia computerizzata (TAC) cardiaca; CMR, risonanza magnetica (RMN); ECG, elettrocardiogramma; LV, ventricolo sinistro/ventricolare sinistro; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; LVESD, diametro telesistolico ventricolare sinistro.

B) Aortic root or tubular ascending aortic aneurysm^c (irrespective of the severity of aortic regurgitation)		
Valve-sparing aortic root replacement is recommended in young patients with aortic root dilation, if performed in experienced centres and durable results are expected. ^{133–136,140}	I	B
Ascending aortic surgery is recommended in patients with Marfan syndrome who have aortic root disease with a maximal ascending aortic diameter ≥ 50 mm.	I	C
Ascending aortic surgery should be considered in patients who have aortic root disease with maximal ascending aortic diameter: <ul style="list-style-type: none"> ● ≥ 55 mm in all patients. ● ≥ 45 mm in the presence of Marfan syndrome and additional risk factors^d or patients with a <i>TGFBR1</i> or <i>TGFBR2</i> mutation (including Loeys–Dietz syndrome).^e ● ≥ 50 mm in the presence of a bicuspid valve with additional risk factors^d or coarctation. 	IIa	C
When surgery is primarily indicated for the aortic valve, replacement of the aortic root or tubular ascending aorta should be considered when ≥ 45 mm. ^f	IIa	C

- a) Classe di raccomandazione.
- b) Livello di evidenza.
- c) Per il processo decisionale clinico, le dimensioni dell'aorta devono essere confermate mediante CCT ECG-gated.
- d) Anamnesi familiare di dissezione aortica (o storia personale di dissezione vascolare spontanea), grave insufficienza aortica o mitralica, desiderio di gravidanza, ipertensione arteriosa sistemica non controllata e/o aumento delle dimensioni dell'aorta >3 mm/anno (usando un'ecocardiografia seriale o misurazioni CMR allo stesso livello dell'aorta confermato da CCT ECG-gated).
- e) Una soglia inferiore a 40 mm può essere considerata nelle donne con BSA bassa, mutazione del *TGFBR2* e gravi caratteristiche extraaortiche.
- f) Considerando l'età, la BSA, l'eziologia della malattia valvolare, la presenza di una valvola aortica bicuspidale e la forma e lo spessore intraoperatori dell'aorta ascendente.

Nei pazienti sintomatici, la chirurgia è raccomandata indipendentemente dalla frazione di eiezione ventricolare sinistra, purché il rigurgito aortico sia severo e il rischio operatorio non sia proibitivo. La chirurgia è raccomandata nei pazienti sintomatici e asintomatici con severa insufficienza aortica, che devono essere sottoposti a bypass coronarico (CABG) o chirurgia dell'aorta ascendente o di un'altra valvola cardiaca. Nei pazienti asintomatici con severa insufficienza aortica, la compromissione della funzione ventricolare sinistra [LVEF $\leq 50\%$ o diametro telesistolico del ventricolo sinistro (LVESD) >50 mm] è associata a esiti peggiori e pertanto la chirurgia deve essere indicata quando vengono raggiunti questi cut-off. Il diametro telesistolico del ventricolo sinistro (LVESD) dovrebbe essere correlato all'area della superficie corporea (BSA) e un cut-off di 25 mm/m^2 di BSA sembra essere più appropriato, specialmente nei pazienti di piccola taglia ($BSA < 1,68 \text{ m}^2$) o con grande BSA che non sono in sovrappeso. Alcuni recenti studi retrospettivi non randomizzati hanno enfatizzato il ruolo dell'LVESD indicizzato e hanno proposto un valore di cut-off inferiore a 20 o 22 mm/m^2 BSA. Uno di questi studi suggerisce anche un valore di cut-off più alto del 55% per la LVEF. Sulla base di questi dati, la chirurgia a basso rischio può essere discussa in alcuni pazienti asintomatici selezionati con LVESD $>20 \text{ mm/m}^2$ o LVEF a riposo tra il 50% e

55%. Nei pazienti che non raggiungono le soglie suddette, è necessario un follow-up ravvicinato e il test da sforzo dovrebbe essere eseguito per identificare i pazienti sintomatici borderline. Anche il progressivo allargamento del ventricolo sinistro, o una progressiva diminuzione della sua funzione in pazienti asintomatici che non raggiungono le soglie per la chirurgia ma con significativa dilatazione del ventricolo sinistro [diastolico telediastolico del ventricolo sinistro (LVEDD) > 65 mm], possono essere un indicatore appropriato per la chirurgia in pazienti asintomatici.

La TAVI può essere presa in considerazione in centri esperti per pazienti selezionati con insufficienza aortica e non idonei per SAVR.

Nei pazienti con aorta dilatata, il razionale dell'intervento chirurgico è stato meglio definito nei pazienti con sindrome di Marfan e dilatazione della radice. Gli aneurismi della radice aortica richiedono la sostituzione della radice, con o senza conservazione della valvola aortica nativa. Al contrario, gli aneurismi dell'aorta ascendente tubulare in presenza di valvola aortica normale richiedono solo una sostituzione sopra-commissurale. Nei pazienti con diametri aortici borderline per l'indicazione alla chirurgia aortica, devono essere presi in considerazione la storia familiare, l'età e il rischio previsto della procedura. Indipendentemente dal grado di rigurgito aortico e dal tipo di patologia valvolare, nei pazienti con diametro aortico ≥ 55 mm con valvola aortica tricuspide o bicuspidale, si raccomanda la chirurgia dell'aorta ascendente (vedi raccomandazioni sulle indicazioni per la chirurgia nel rigurgito aortico grave e nella malattia della radice aortica) quando il rischio operatorio non è proibitivo. Nei soggetti con valvola aortica bicuspidale, quando sono presenti ulteriori fattori di rischio o coartazione, si dovrebbe prendere in considerazione la chirurgia quando il diametro aortico è ≥ 50 mm. In tutti i pazienti con sindrome di Marfan, la chirurgia aortica è raccomandata per un diametro aortico massimo ≥ 50 mm. Quando sono presenti fattori di rischio aggiuntivi in pazienti con sindrome di Marfan e in pazienti con una mutazione dei geni TGFBR1 o TGFBR2 (compresa la sindrome di Loeys-Dietz), l'intervento chirurgico deve essere considerato con un diametro aortico massimo ≥ 45 mm o anche prima (diametro aortico di 40 mm o più) in donne con BSA bassa, mutazione del gene TGFBR2 e gravi caratteristiche extra-aortiche.

Per i pazienti che hanno un'indicazione alla chirurgia della valvola aortica, un diametro dell'aorta ≥ 45 mm è considerato indicativo di un intervento chirurgico concomitante della radice aortica o dell'aorta ascendente. Per le decisioni individuali devono essere presi in considerazione la statura del paziente, l'eziologia della malattia valvolare (valvola bicuspidale)

e la forma intraoperatoria e lo spessore della parete dell'aorta ascendente. La scelta della procedura chirurgica deve essere adattata in base all'esperienza dell'équipe, alla presenza di un aneurisma della radice aortica, alle caratteristiche delle cuspidi, all'aspettativa di vita e allo stato anticoagulante desiderato.

La sostituzione della valvola è la procedura standard nella maggior parte dei pazienti con insufficienza aortica. La sostituzione della radice aortica e la riparazione della valvola producono buoni risultati a lungo termine in pazienti selezionati, con bassi tassi di eventi valvolari e una buona qualità della vita se eseguiti in centri esperti. La sostituzione della radice aortica con risparmio della valvola è raccomandata nei pazienti più giovani che hanno un ingrossamento della radice aortica con normale movimento delle cuspidi, se eseguita da chirurghi esperti. In pazienti selezionati, la riparazione della valvola aortica o la procedura di Ross possono essere un'alternativa alla sostituzione della valvola, se eseguita da chirurghi esperti.

TERAPIA FARMACOLOGICA

La terapia medica, in particolare gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o le diidropiridine, possono dare un miglioramento sintomatico nei soggetti con grave insufficienza aortica cronica in cui l'intervento chirurgico non è fattibile. Il potere degli ACEI o della diidropiridina nel ritardare l'intervento chirurgico in presenza di rigurgito aortico moderato o grave in pazienti asintomatici non è stato stabilito e il loro uso non è raccomandato per questa indicazione. Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico ma che continuano a soffrire di insufficienza cardiaca o ipertensione, sono utili gli ACEI, i bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) e i beta-bloccanti.

Nei pazienti con sindrome di Marfan, i beta-bloccanti rimangono il cardine del trattamento medico e riducono lo shear stress e il tasso di crescita aortica e dovrebbero essere presi in considerazione prima e dopo l'intervento chirurgico. Mentre gli ARB non hanno dimostrato di avere un effetto superiore ai beta-bloccanti, possono essere considerati un'alternativa nei pazienti intolleranti ai beta-bloccanti stessi. Per analogia, sebbene non ci siano studi che forniscano prove a sostegno, è pratica clinica comune consigliare beta-bloccanti o ARB nei pazienti con valvola aortica bicuspidica se la radice aortica e/o l'aorta ascendente è dilatata.

PATOLOGIE ASSOCIATE

Se il rigurgito aortico che richiede un intervento chirurgico è associato ad una grave insufficienza mitralica primaria o secondaria, entrambi devono essere trattati durante la stessa operazione. Nei pazienti con rigurgito aortico moderato sottoposti a intervento chirurgico di CABG o valvola mitrale, la decisione di trattare la valvola aortica è controversa, poiché i dati mostrano che la progressione del rigurgito aortico moderato è molto lenta nei pazienti senza dilatazione aortica; la decisione andrebbe presa a livello di Heart Team in base all'eziologia del rigurgito aortico, ad altri fattori clinici, all'aspettativa di vita del paziente e al rischio operatorio.

Il livello di attività fisica e sportiva in presenza di aorta dilatata resta oggetto di giudizio clinico in assenza di evidenze. Le attuali linee guida sono molto restrittive, in particolare per quanto riguarda l'esercizio isometrico, per evitare un evento catastrofico. Questo approccio è giustificato in presenza di malattia del tessuto connettivo, ma è probabile che un approccio più liberale sia appropriato in altri pazienti.

Dato il rischio familiare di aneurismi dell'aorta toracica, nei pazienti con malattia del tessuto connettivo è indicato lo screening e l'invio a test genetici dei parenti di primo grado del paziente con appropriati studi di imaging. Per i pazienti con valvola aortica bicuspidè è opportuno sottoporsi a uno screening ecocardiografico dei parenti di primo grado.

3 – TRATTAMENTO DELLA VALVULOPATIA AORTICA

Ad oggi non esiste una terapia medica efficace per trattare la patologia valvolare aortica, che resta quindi sostanzialmente di competenza chirurgica.

La sostituzione valvolare aortica è attualmente il solo trattamento definitivo per la stenosi valvolare aortica. Nel tempo il rischio operatorio è estremamente diminuito, attualmente la mortalità ospedaliera per sostituzione valvolare aortica isolata è del 2-5% in pazienti di età inferiore ai 70 anni, mentre può raggiungere il 5-15% nei più anziani, nei quali tuttavia si osserva comunque un miglioramento della qualità di vita [66-68]. Fattori associati

con un'aumentata mortalità includono lo stato di emergenza, la classe NYHA III-IV, la scarsa frazione di eiezione senza riserva contrattile, l'ipertensione polmonare, la concomitante coronaropatia, la fibrillazione atriale, l'aver subito pregressi interventi cardiaci oltre a fattori demografici (età, sesso femminile) e alle comorbidità associate, in particolare la broncopneumopatia cronica ostruttiva, l'insufficienza renale e la polivascuopatia periferica. I risultati a distanza dipendono principalmente dalla compromissione cardiaca preoperatoria, da complicanze correlate alla protesi (e alla sua performance emodinamica) e dalle comorbidità del paziente.

L'insufficienza aortica è normalmente trattata anch'essa con la sostituzione della valvola. Tuttavia, in casi selezionati e in centri esperti, si possono effettuare interventi di riparazione della valvola nativa. Quando la causa è la dilatazione della radice aortica, con lembi valvolari normali, è possibile sostituire la radice aortica reimpiantando la valvola nativa all'interno della protesi tubulare.

3.1 – TRATTAMENTO CHIRURGICO

3.1.1 – SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA

L'invenzione della macchina cuore-polmone (circolazione extra-corporea) - utilizzata per la prima volta nel 1953 da John Gibbon - ha permesso lo sviluppo della chirurgia a cuore aperto. Un aspetto importante di questo è stato il trattamento delle valvole difettose, che è cambiato enormemente negli ultimi 60 anni. La chirurgia a cuore aperto ha permesso, oltre che di riparare con maggiore precisione le valvole mitrale e polmonare, anche di affrontare per la prima volta la valvola aortica. La prima protesi valvolare meccanica è stata creata e impiantata da Albert Star e Lowell Edwards in America nel 1960. Come oggi, significava che il paziente avrebbe dovuto trascorrere il resto della sua vita in farmaci anticoagulanti per prevenire la formazione di coaguli di sangue sulla valvola.

La prima sostituzione di una valvola da un paziente umano è stata eseguita per la prima volta nel 1962. Il chirurgo Alfred Gunning, di Oxford, aveva utilizzato valvole liofilizzate da cadaveri donati per la sua ricerca. Ne diede alcune a Donald Ross, che stava cercando di riparare una valvola aortica, quando si è disintegrata. Senza molte altre opzioni,

Ross ha utilizzato una delle valvole liofilizzate per sostituirla e il paziente è andato bene.

Con l'aiuto di finanziamenti della British Heart Foundation (BHF), Ross ha continuato a migliorare le tecniche chirurgiche e i tassi di mortalità sono diminuiti. Ha sviluppato la procedura Ross, che prevede due fasi. La valvola aortica viene innanzitutto sostituita con la valvola polmonare del paziente (questo è noto come autotrapianto). La valvola polmonare viene quindi sostituita con una valvola di un cadavere. La valvola aortica deve sopportare uno stress maggiore rispetto a tutte le altre valvole; quindi, l'idea è che la valvola polmonare sana del paziente abbia le migliori possibilità di resistere alla pressione. La procedura è ancora utilizzata oggi in vari centri.

Gli anni '60 furono un periodo di grande sviluppo. Oltre alle valvole meccaniche, si tentava di utilizzare omotrapianti (valvole prelevate da un paziente umano) e xenotrapianti (che utilizzavano specie diverse come i maiali). Le prime valvole meccaniche furono valvole a sfera e a gabbia. Nel 1969 è stata sviluppata una valvola più avanzata, una valvola a disco basculante, e nel 1977 una valvola bileaflet.

Nei successivi 50 anni, la varietà di protesi che si sono rese disponibili per l'uso si è ampliata notevolmente. I possibili sostituti della valvola aortica includono attualmente:

- protesi valvolari meccaniche
- protesi valvolari biologiche dotate di supporto (stented)
- protesi valvolari biologiche senza supporto (stentless)
- protesi valvolari biologiche senza sutura (sutureless)
- homograft, trapianto da donatore cadavere, utilizzato sia per la sostituzione isolata della valvola sia per la sostituzione della radice aortica
- procedura di Ross: viene utilizzata la valvola polmonare autologa al posto della valvola aortica patologica, mentre viene sostituito il tratto d'efflusso polmonare con una protesi biologica standard
- pericardio eterologo bovino
- pericardio autologo (tecnica di Ozaki)

L'intervento può essere eseguito mediante accesso chirurgico standard (**sternotomia mediana longitudinale completa**), attualmente sempre meno utilizzato per la sostituzione

valvolare aortica isolata, oppure con accessi meno invasivi, fra i quali i più utilizzati sono la **sternotomia parziale superiore** e la **mini-toracotomia anteriore destra**.

La **sternotomia mediana longitudinale** è la via di accesso più utilizzata in cardiocirurgia, sia per interventi in circolazione extracorporea che a cuore battente. Il Paziente è in posizione supina. L'incisione cutanea si estende longitudinalmente dal giugulo al processo xifoideo, successivamente i tessuti soprasternali vengono incisi fino all'esposizione del periostio sternale, con l'ausilio del bisturi elettrico per agevolare l'emostasi. Lo sterno viene aperto lungo la linea mediana con una sega elettrica o pneumatica indistintamente dall'alto verso il basso o viceversa. L'interruzione momentanea della ventilazione durante la sternotomia permette con maggior probabilità di mantenere le pleure integre. Aperto lo sterno si procede con un'accurata emostasi dei monconi sternali. Si procede con l'apertura del pericardio anteriormente e la conseguente esposizione del cuore. La cannulazione è preferenzialmente centrale, utilizzando l'aorta ascendente distale per la cannulazione arteriosa e l'atrio destro per quella venosa. Il drenaggio del ventricolo sinistro si ottimizza tramite il posizionamento una cannula (vent) ventricolare introdotto in vena polmonare superiore destra, ma che può anche essere posizionato in arteria polmonare. Una volta avviata la circolazione extracorporea, si procede a clampaggio dell'aorta ascendente prossimalmente al clamp aortico e si somministra la cardioplegia normalmente per via anterograda in bulbo aortico. A volte, specialmente in caso di insufficienza aortica significativa, la cardioplegia può essere somministrata per via retrograda nel seno coronarico oppure anche selettivamente negli osti coronarici dopo aortotomia. Ottenuto l'arresto cardioplegico del cuore, l'aorta viene incisa, vengono rimosse le cuspidi valvolari aortiche e si procede ad eventuale asportazione delle calcificazioni presenti a livello anulare. Quindi si effettua il posizionamento/impianto della protesi valvolare idonea per lo specifico paziente. Al termine, si sutura l'aortotomia, si procede ad accurata debullazione del cuore e quindi l'aorta viene declampata. Si posizionano gli elettrodi epicardici (ventricolari ed eventualmente atriali) e si procede con lo svezzamento dalla circolazione extracorporea. L'ecocardiogramma trans-esofageo è sempre utilizzato per verificare il buon funzionamento della protesi, l'assenza di perdite intra- o peri-protetiche, oltre alla valutazione della funzionalità cardiaca. Alla fine della procedura si posizionano i drenaggi e dopo un'adeguata emostasi la chiusura sternale viene effettuata con punti di acciaio.

La sternotomia mediana completa viene attualmente sempre meno utilizzata per la sostituzione valvolare aortica isolata e riservata agli interventi combinati o ad elevata

complessità chirurgica, come in caso di endocardite con complicanze anulari aortiche, per le quali potrebbero rendersi necessari gesti più demolitivi o ricostruttivi.

Gli approcci mininvasivi, fra i quali la mini-sternotomia (o sternotomia parziale superiore) e la mini-toracotomia anteriore destra, sono in questo momento le tecniche di scelta per la sostituzione valvolare aortica isolata. L'aumentato numero dei pazienti anziani e fragili ha determinato l'ampio sviluppo di tali tecniche al fine di facilitare il decorso postoperatorio e di ridurre le complicanze. La chirurgia mininvasiva per la sostituzione valvolare aortica è caratterizzata da numerosi vantaggi quali riduzione dei tempi di ventilazione (grazie al mantenimento dell'integrità totale o parziale dello sterno) e ricovero in terapia intensiva, minor necessità di emotrasfusione, bassa incidenza di deiscenza della ferita, a fronte di una veloce curva di apprendimento per il chirurgo.

I pionieri della chirurgia mininvasiva per la sostituzione valvolare aortica furono Cosgrove e Sabik della Cleveland Clinic [69] i quali nel 1996 proposero un'incisione parasternale di circa 10 cm con resezione della cartilagine costale e la legatura dell'arteria e vena mammaria destra. La circolazione extracorporea era avviata mediante la cannulazione periferica dei vasi femorali. Tale tecnica è stata presto abbandonata per l'elevata incidenza di erniazione polmonare e instabilità delle coste. Sono state successivamente introdotte tecniche alternative quali la mini-sternotomia a "J", a "I", a "C", a "L", a "T invertita" e a "V" [70-74].

Attualmente l'approccio più utilizzato è la **mini-sternotomia** (o **sternotomia parziale superiore**) a "J", descritta da Svensson nel 1997 [75-76]. Tale approccio consente infatti una buona finestra per la visualizzazione della radice aortica e dell'aorta ascendente, consentendo di effettuare procedure sia sulla valvola aortica che sulla aorta ascendente e bulbo in più del 90% dei pazienti. Si effettua un'incisione di 4-8 cm e la sternotomia viene effettuata dal giugulo fino al III-IV spazio intercostale, a livello del quale lo sterno viene sezionato a destra a "J", cercando di non causare lesioni a livello dell'arteria e vena mammaria destra. Successivamente, l'intervento procede in modo del tutto simile a quella mediante sternotomia mediana completa. Potrebbe rendersi necessaria una cannulazione arteriosa e/o venosa periferiche, normalmente femorali, nei casi in cui la visualizzazione dell'aorta ascendente distale e/o dell'atrio destro non consentano una cannulazione centrale sicura.

Nel 1993 Rao fu il primo chirurgo ad utilizzare un approccio toracotomico destro come alternativa alla sternotomia per la sostituzione valvolare aortica [77].

La **minitoracotomia anteriore destra** prevede un'incisione di 4-6 cm effettuata al

terzo spazio intercostale. È certamente meno popolare rispetto alla mini-sternotomia, in quanto ritenuta tecnicamente più complessa, ma offre comunque un'ottima visualizzazione della valvola aortica. I dati di letteratura riportano quali vantaggi la bassa incidenza di deiscenza/infezione della ferita, la riduzione del sanguinamento postoperatorio, dei tempi di ventilazione assistita e dell'ospedalizzazione, nonostante sia accompagnata da tempi di circolazione extracorporea e clampaggio mediamente più lunghi [78-83]. Anche la necessità, di utilizzare spesso una cannulazione periferica è annoverata tra le limitazioni di questa tecnica [84-86]. Solitamente si suggerisce l'esecuzione di una TC torace al fine di pianificare meglio l'intervento, in quanto tale esame fornisce informazioni sulla parete toracica, sui polmoni, sul mediastino e sull'anatomia e il grado di calcificazione dell'aorta ascendente, sulla posizione dell'aorta e il suo rapporto con lo sterno, oltre ad identificare lo spazio intercostale più idoneo. Come riportato da Glauber [87] la minitoracotomia destra è suggerita se la distanza tra la cute e l'aorta ascendente a livello della biforcazione polmonare è inferiore a 10 cm e se l'angolo (α) tra la "midline" e l'asse dell'aorta ascendente è maggiore di 45° . La presenza di una severa sopraelevazione del diaframma, di pectus excavatum estremo o carenato o di aderenze pleuriche costituiscono controindicazioni relative a questo approccio.

3.1.1.1 – PROTESI VALVOLARI AORTICHE CHIRURGICHE

Come accennato nel paragrafo precedente, i possibili sostituti della valvola aortica sono molteplici. I più utilizzati attualmente sono le protesi valvolari meccaniche e biologiche. Tuttavia, nessuno dei due tipi risulta ideale, in quanto hanno entrambi vantaggi e svantaggi.

Le protesi valvolari **meccaniche** hanno durata potenzialmente molto lunga, ma sono comunemente associate ad un alto rischio di trombosi e necessitano pertanto l'assunzione di anticoagulanti, che possono causare complicazioni tromboemboliche (1% per paziente-anno) ed emorragiche (0,5% per paziente-anno) [88].

Le protesi **biologiche** hanno invece una durata limitata, a causa della degenerazione dei tessuti biologici utilizzati per la loro fabbricazione, ovvero tessuto eterologo porcino, bovino o equino; il loro vantaggio consiste nel non richiedere l'anticoagulazione se non per qualche mese in casi ben definiti.

La protesi ideale dovrebbe offrire un'emodinamica fisiologica, una durata per tutta la

vita senza la necessità di terapia anticoagulante e non dovrebbe dipendere da un cut-off basato sull'età.

Le valvole cardiache polimeriche (PHV) rappresentano un'interessante alternativa alle protesi esistenti, poiché possono superare i principali inconvenienti di entrambe le protesi più utilizzate attualmente. I materiali polimerici imitano il movimento fisiologico dei lembi nativi delle valvole cardiache pur mantenendo una semplicità nel processo di produzione su larga scala. Sarebbero inoltre potenzialmente adatte per dispositivi trans-catetere minimamente invasivi in rapida evoluzione e approcci di ingegneria tissutale (TE), le tendenze chiave ben note nella chirurgia cardiaca odierna. Tuttavia, il loro sviluppo e la loro traduzione in studi clinici possono richiedere più di 20 anni. Nessuna delle attuali ricerche in questo campo si è ancora avvicinata alle fasi per test preclinici soddisfacenti.

PROTESI VALVOLARI MECCANICHE

Sin dai primi interventi di sostituzione valvolare, le protesi meccaniche hanno subito una continua evoluzione al fine di ridurre l'incidenza di tromboembolie, trombosi ed emorragie relative all'utilizzo di anticoagulante e deficit di integrità strutturale.

Nel 1952 Charles Hufnagel impiantò in aorta toracica discendente un tubo protesico contenente una palla in metacrilato (negli anni successivi in nylon rivestito da silicone) per correggere un'insufficienza aortica (Figura 21).



Figura 21. Protesi aortica di Charles Hufnagel.

Tale protesi, tuttavia, limitava il reflusso di sangue verso il cuore solo dalla metà inferiore del corpo, quindi il lavoro cardiaco era solo in parte alleviato e il flusso coronarico non era migliorato. Inoltre, si verificavano spesso fenomeni di trombosi ed embolizzazione, e

il rumore generato dalla protesi era sconcertante.

Il primo impianto di protesi in sede valvolare per stenosi aortica risale al 1960 ad opera di Dwight Harken con una protesi **caged-ball**. Tali tipologie di protesi divennero lo standard per la sostituzione valvolare aortica per almeno un decennio (Figura 22). Le protesi *Starr-Edwards* sono quelle che hanno ottenuto più consensi e che spesso sono rimaste funzionali per 40 anni (Figura 23). Le protesi caged-ball operano sul semplice principio che la palla è obbligata a posizionarsi su un lato della gabbia in base alla direzione del flusso. Quando la pressione endoventricolare supera quella aortica la palla è spinta verso l'alto, andando ad aprire la valvola. A fine sistole la pressione endoventricolare si riduce e la palla viene tirata in basso dalla pressione negativa. Tuttavia, mentre nella valvola aortica nativa il flusso passa attraverso il centro, in queste protesi il flusso ematico è completamente periferico e pertanto il lavoro cardiaco risulta superiore a quello routinario. Pertanto, nonostante il principio della "palla" funzionasse, queste protesi non erano la soluzione ottimale, sia per la direzione del flusso sia per l'emolisi dovuta alla collisione degli elementi ematici con la palla.

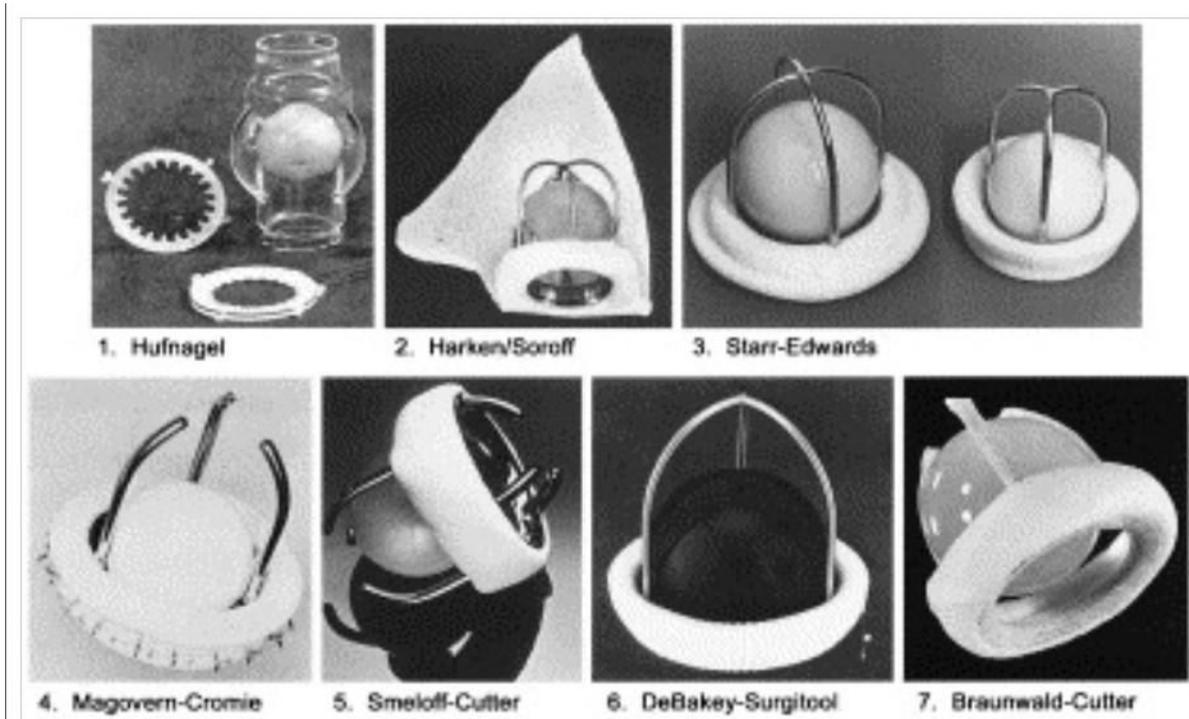


Figura 22. Principali protesi caged-ball.

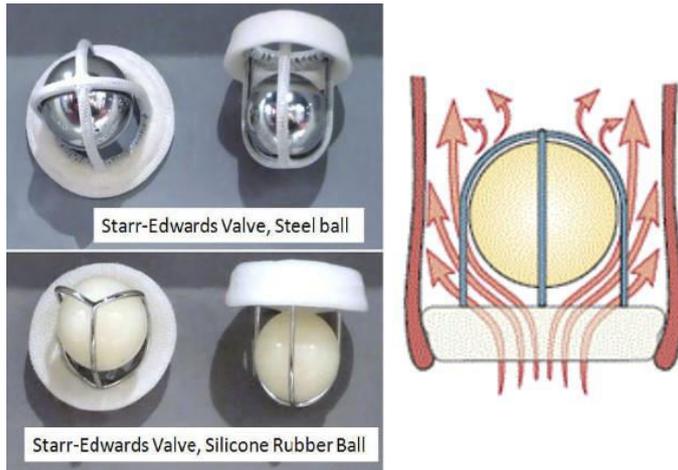


Figura 23. Protesi meccanica Starr-Edwards e direzione del flusso ematico.

Per questa ragione, alla fine degli anni Sessanta sono state introdotte le **protesi a disco**, dapprima le forme “non-tilting disc” (disco non oscillante), con movimento in senso longitudinale all’interno di una gabbia. Le principali furono le protesi di *Kay-Shiley*, le protesi di *Beall-Surgitool* e le protesi di *Cooley-Cutter* (Figura 24). Anch’esse, tuttavia, presentavano grossomodo le stesse problematiche delle protesi a palla.

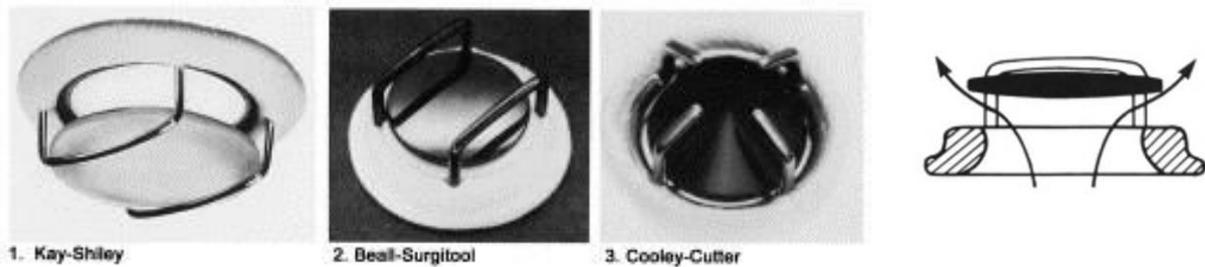


Figura 24. Principali protesi meccaniche “non-tilting disc” e direzione del flusso ematico.

Successivamente vennero introdotti i modelli “tilting disc” (Figura 25), con rotazione del disco oscillante, che rappresentavano un’evoluzione tecnica estremamente importante rispetto alla caged-ball. Le principali protesi furono quelle di *Björk-Shiley*, con disco piatto e poi con disco concavo convesso, le protesi di *Lillehei-Kaster*, le protesi *Omniscience* e le protesi di *Hall-Kaster*.

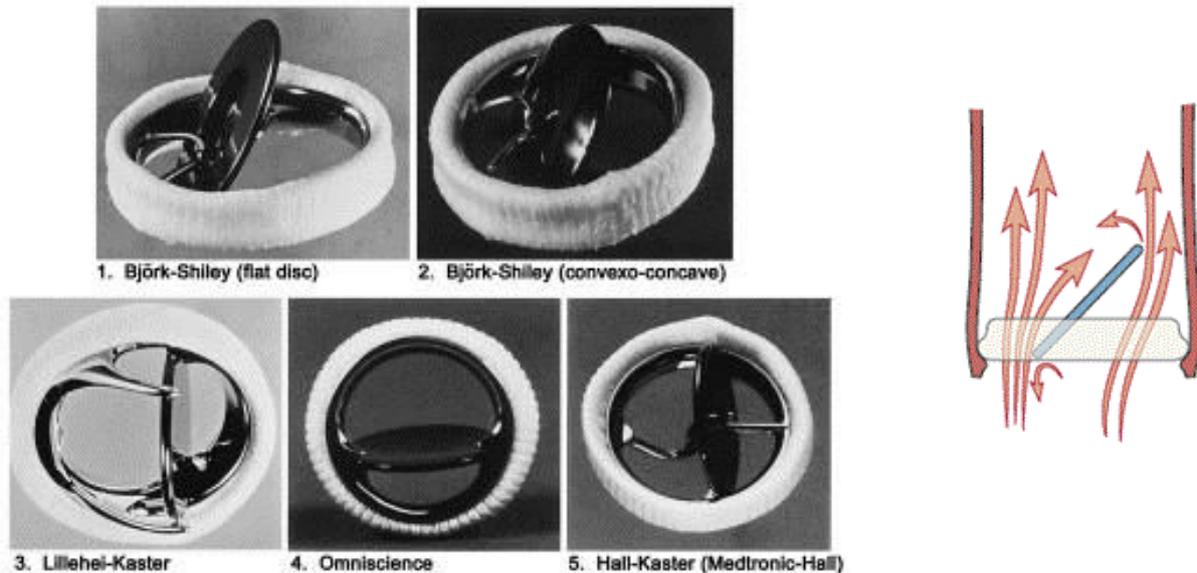


Figura 25. Principali protesi "tilting-disc" e direzione del flusso ematico.

Innovatori come Bjork, Hall, Kaster e Lillehei svilupparono tre modelli delle valvole a disco che sono diventate la seconda generazione di dispositivi comunemente usati per la sostituzione della valvola aortica tra il 1968 e il 1980. Queste protesi erano costituite da un singolo disco trattenuto da due supporti meccanici (struts) attaccati all'anello di metallo. Tali supporti concedevano al disco un solo movimento che garantiva un'unidirezionalità del flusso. Il principio di apertura e chiusura era sovrapponibile a quello delle caged ball. Il disco aprendosi con un angolo di 60-80° consentiva un flusso attraverso la valvola più naturale e riducendone l'emolisi. Tuttavia, i supporti del disco mostrarono una tendenza alla frattura nel tempo.

Le problematiche relative al cedimento strutturale e fenomeni trombotici portarono ad un'ulteriore evoluzione, con l'introduzione delle protesi meccaniche **bi-leaflet** (a due emidischi). In realtà il primo modello di valvola aortica bidisco fu la protesi di *Gott Daggett* impiantata nel 1963 (Figura 26). Gli emidischi in dacron impregnato di silicone si aprivano lateralmente come le ali di una farfalla, senza avere un orifizio centrale. La mancanza di un adeguato washout della superficie di efflusso era probabilmente la causa della marcata trombogenicità che ne interruppe l'uso clinico.



Figura 26. Protesi bileaflet di Gott-Daggett.

Nel 1968 fu impiantata per la prima ed unica volta la protesi di *Kalke-Lillehei* (Figura 27), prototipo delle attuali protesi. Tale protesi era costruita in titanio e i due emidischi avevano un angolo di apertura di 60° creando un orifizio centrale e due laterali. I due dischi non erano fissati da cerniere ma ciascuno tramite piccoli perni.

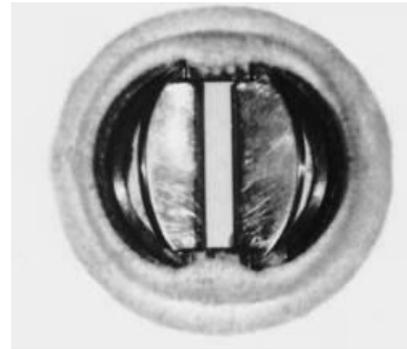


Figura 27. Protesi bileaflet di Kalke-Lillehei.

Basandosi su questo modello, nel 1977 venne proposta la protesi *St Jude* impiantata per primi da Nicoloff e colleghi (Figura 28). In questa protesi il titanio venne sostituito dal carbonio pirolitico, permettendo una maggior resistenza, l'angolo di apertura dei dischi fu aumentato a 85° , ottenendo un flusso centrale quasi laminare. Inoltre, i recessi per i perni furono resi più aperti, in modo tale che questa apertura, assieme ad una quota di insufficienza di circa il 10-15%, facilitasse il washout prevenendo la formazione di trombi.



Figura 28. Prima protesi bileaflet St. Jude Medical.

Nel 1982 venne introdotta la *Duromedics* (Figura 29), la cui prima versione fu ritirata nel 1968 per fratture dei dischi; tornò sul mercato con il nome di *Edwards-Duromedics* e successivamente modificato in *Edwards-Tekna*. Fu la prima bidisco ruotabile all'interno, inoltre la curvatura dei dischi ne migliorava il flusso e la chiusura. Da notare la forte rumorosità.



Figura 29. Protesi bileaflet Duromedics.

Nel 1986 la *Carbomedics* (successivamente acquistata da Sorin poi da Livanova) ha introdotto la sua protesi bileaflets costituita da un anello in carbonio pirolitico e da due dischi in carbonio che ricoprono un nucleo di grafite e tungsteno. È ruotabile, l'angolo di apertura è di 78° . Successivamente sono state sviluppate due versioni: la *Carbomedics*, con minore diametro esterno e la *Carbomedics TopHat* sopraannulare.

Nel 1991 è stata introdotta la *St Jude HP* con area aumentata e migliori risultati emodinamici. In seguito altre aziende hanno proposto vari modelli (Figura 30): la *ATS Medical* (Medtronic), la *Bicarbon* con dischi concavi-convessi rivestiti da carbofilm (Sorin 1990), la *Regent* (St Jude) sopraanulare con i perni che protrudono nel tratto di efflusso che possiede un'“effective orifice area” maggiore consentendo una regressione della massa ventricolare sinistra, la *Edwards MIRA* (Edwards) con emidischi ricurvi e il corpo in titanio e la *On-X* (On-X) sempre sopra-anulare con eccellenti performance emodinamiche grazie alla flangia nel tratto di efflusso.

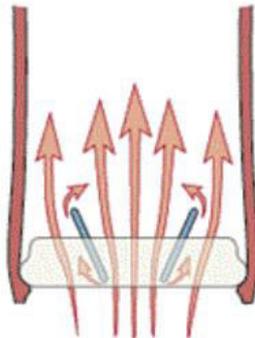


Figura 30. Alcuni modelli di protesi bileaflet più recenti e direzione del flusso ematico.

Nonostante le buone performance emodinamiche e la durabilità delle protesi meccaniche la necessità di terapia anticoagulante a vita (per protesi di terza generazione è necessario mantenere un INR tra 2 e 3) resta un problema attivo.

PROTESI VALVOLARI BIOLOGICHE

La storia delle valvole biologiche ha origine dall'evidenza dei vantaggi emodinamici e biologici degli omoinnesti da cadavere, impiantati per la prima volta in posizione aortica da Donald Ross nel 1962 [89]. Il suo sforzo si basava in gran parte sulla premessa che "la nostra

intera costituzione fisica e le strutture corporee rappresentano il risultato finale di milioni di anni di sviluppo evolutivo" [90] e che nessuna protesi valvolare può replicare tale perfezione. Poiché le valvole da cadavere erano difficili da ottenere e conservare, il passo successivo è stato quello di utilizzare xenotrapianti, ovvero valvole ottenute da animali.

Il primo inserimento di uno xenotrapianto in posizione aortica è stato eseguito da Binet e colleghi nel 1965 [91].

La prima generazione di valvole biologiche era sostanzialmente costituita da valvole **porcine**, le valvole più simili a quelle umane. Sono state discusse diverse nuove questioni. Come si possono preservare questi xenotrapianti e come renderli immunologicamente inattivi? Qual è l'emodinamica delle valvole non umane e la loro durata dopo l'impianto?

L'ingegneria delle valvole biologiche è iniziata con l'uso della formalina per sterilizzare e riparare il tessuto fresco dello xenotrapianto. Questa tecnica, tuttavia, portava alla rottura del collagene, con rischio di calcificazione precoce delle cuspidi e insorgenza di fibrosi, determinando una grande limitazione della durata prevista della valvola. Ricordando l'origine, Carpentier scrisse alcuni anni dopo: "Divenne ovvio che il futuro delle valvole tissutali sarebbe dipeso dallo sviluppo di metodi di preparazione in grado di prevenire la reazione cellulare infiammatoria e la penetrazione nel tessuto" [92]. Pertanto, ha suggerito l'uso della glutaraldeide per il trattamento chimico delle valvole porcine [93]. Creando legami incrociati nelle molecole di collagene, questo trattamento proteggeva i lembi dalla denaturazione e rendeva il tessuto immunologicamente inattivo grazie a modifiche antigeniche. Il trattamento anticalcificante ha cambiato la storia delle valvole tissutali, aumentandone la durata prevista. Inoltre, nel 1966 Carpentier iniziò a montare l'intera valvola porcina in uno stent, ottenendo una corretta relazione spaziale tridimensionale tra i lembi e semplificando la tecnica di impianto. Dal punto di vista emodinamico si è ottenuto un flusso centrale, ma ulteriori analisi hanno rivelato una importante caduta di pressione attribuita a diversi fattori, quali la restrizione dell'apertura del lembo causata dallo stent, la rigidità della geometria fissa imposta dall'anatomia del suino e la presenza di commissure artificiali. Il ruolo svolto da fattori emodinamici, stress meccanico e risposta biologica nel fallimento strutturale della valvola ha portato a un crescente interesse per strategie alternative e nuovi materiali per migliorare i risultati [94].

Le prime bioprotesi, provenienti dagli Hancock Laboratories, erano costituite da lembi di valvola porcina fissate in formaldeide e montate su uno stent metallico rigido. Tali

dispositivi hanno mostrato alti tassi di degenerazione precoce a causa del deterioramento strutturale della valvola (*structural valve deterioration*, SVD), un termine che sarebbe diventato familiare a tutti i cardiocirurghi negli anni a venire. Sebbene in alcune serie sia stata osservata un'inaspettata resistenza estesa di questo modello di protesi all'SVD, nel processo di produzione dei laboratori Hancock sono state introdotte due modifiche principali: la sostituzione dello stent metallico rigido con uno flessibile in polipropilene, con l'obiettivo di ridurre le sollecitazioni meccaniche su commissure e cuspidi e l'uso della glutaraldeide nell'elaborazione, nella fissazione e nella conservazione dei tessuti. La prima protesi *Hancock I* è stata impiantata nel marzo 1970 a Padova.

Il **pericardio bovino** è stato identificato come una promettente fonte di tessuto alternativa per la produzione di lembi valvolari artificiali, a causa delle sue caratteristiche istologiche e fisiche in termini di spessore, flessibilità, abbondanza e ampia disponibilità [95]. Nel 1971, Ionescu a Leeds iniziò la produzione e l'impianto di valvole cardiache pericardiche. L'idea era quella di creare una protesi completamente "man-made", per ottimizzare la configurazione anatomica ed evitare la geometria fissa di una valvola animale. Lembi costituiti da pericardio bovino trattato con glutaraldeide sono stati montati su uno stent flessibile Delirin, al fine di ottenere un'apertura sincrona dei tre lembi (protesi valvolare *Ionescu-Shiley*). Gli studi emodinamici in vitro hanno mostrato un'apertura più simmetrica rispetto a quella suina. Nonostante il primo entusiasmo, dopo 5 anni di follow-up sono stati rilevati i primi casi di deterioramento strutturale della valvola (SVD). L'analisi delle valvole espantate ha rivelato che i lembi si erano strappati a causa del movimento all'interno dello stent, portando a un improvviso e grave rigurgito aortico, occasionalmente fatale. La tecnica di sutura del pericardio sullo stent è stata quindi modificata, in modo tale che fosse cucito nella parte più esterna, in modo da ridurre gli urti. Sono stati inoltre introdotti diversi tipi di stent, più flessibili e sottili, con una riduzione dello stress a livello commissurale, e che consentivano l'impianto sopra-anulare in modo da poter utilizzare protesi più grandi [96]. Per migliorare la durabilità, dopo il 1980 la maggior parte delle protesi è stata sviluppata trattando i lembi con fissazione a pressione zero o bassa, con l'obiettivo di mantenere una morfologia più normale dei lembi. Diversi metodi di antimineralizzazione sono stati inventati da diverse aziende per ottenere lembi durevoli e hanno caratterizzato la continua evoluzione delle valvole biologiche [97].

Le protesi biologiche si distinguono in *stented* (con componenti artificiali), *stentless* (completamente biologiche) e *sutureless* (impiantabili senza sutura).

Le protesi **stented** sono costituite da una componente biologica di animale e da uno scheletro di materiale artificiale. Le più utilizzate sono ottenute da lembi di valvola aortica porcina oppure da cuspidi create dal pericardio bovino. L'introduzione della gluteraldeide ad opera di Carpentier nel 1969, al fine di migliorare la conservazione e diminuire l'antigenicità dei tessuti biologici, costituì una tappa fondamentale per lo sviluppo delle bioprotesi.

La prima generazione di bioprotesi progettate per essere posizionate in sede intra-anulare, era realizzata con fissazione mediante gluteraldeide ad alta pressione. Facevano parte della prima generazione:

- la *Hancock Standard*, porcina, che aveva il difetto di una ridotta apertura della cuspidi destra per la presenza di una banda muscolare tipica dell'animale
- la *Hancock Modified Orifice*, in cui la cuspidi destra veniva sostituita da una normale cuspidi di un'altra valvola aortica suina per ovviare al problema sopracitato
- la *Carpentier-Edwards Standard*, con uno stent di cobalto-nichel ed anello di silicone rivestito da teflon, che ha mostrato buoni risultati a distanza

Segnalato per la prima volta da Rahimtoola nel 1978, il mismatch paziente-protesi (Patient-Prosthesis Mismatch, PPM) rappresenta un problema importante nella pratica attuale e fu evidente con le protesi di prima generazione. I pazienti con valvole con un'area effettiva (Effective Orifice Area, EOA) troppo piccola per le loro dimensioni corporee sviluppavano PPM e sono a maggior rischio di mortalità postoperatoria, ridotta regressione della massa cardiaca e limitato beneficio funzionale.

Pertanto, è stata proposta una tecnica di impianto valvolare totalmente sopra-anulare.

La seconda generazione di protesi è fissata a bassa pressione o a pressione pari a zero e trattata con polisorbato o sodio dodecil solfato e alcune protesi di questa categoria sono sopra-anulari, permettendo così un "sizing" maggiore e riducendo il PPM. Fanno parte di questa categoria (Figura 31):

- la *Medtronic Hancock II* (Medtronic, Minneapolis, MN 1982)
- la *Medtronic Intact*, con stent in resina ricoperta da dacron (Medtronic, Minneapolis, MN 1984)
- la *Carpentier-Edwards* sopra-anulare (Edwards Life Sciences, Irvine, CA 1981)

- la *St Jude BioImplant (Liotta)* (St. Jude Medical Inc., Minneapolis, MN 1986)

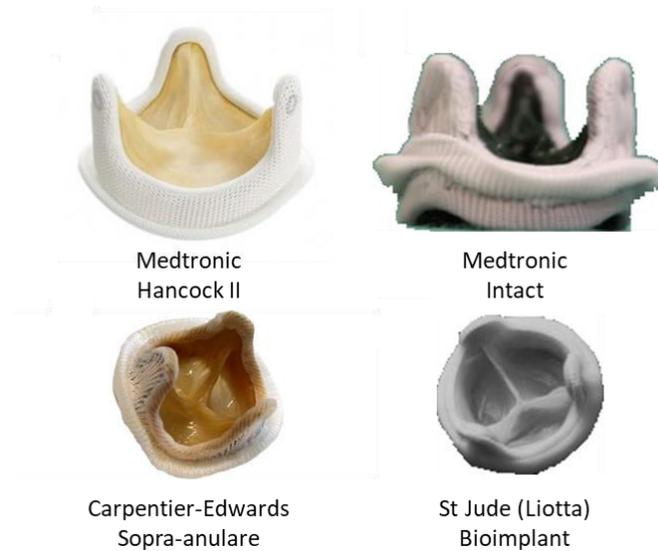


Figura 31. Seconda generazione di bioprotesi.

Alla seconda generazione appartengono anche le bioprotesi in pericardio bovino, di cui il primo prototipo fu la sopracitata valvola di *Ionescu-Shiley*, realizzata nel 1966 con fascia lata bovina montata su stent in titanio, modificata in pericardio bovino montato su uno stent ricoperto da dacron nel 1970 poi in resina nel 1981; tale protesi fu poi ritirata dal commercio per rapido deterioramento. Fanno parte di questa categoria:

- la *Carpentier-Edwards Perimount* (Edwards Life Sciences, Irvine, CA)
- la *Sorin Pericarbon* (Sorin Biomedica, Saluggia, Italy)

La terza generazione di bioprotesi è stata progettata per ottenere una maggiore EOA attraverso la modifica dell'architettura dello stent, ma qui la tecnica chirurgica gioca un ruolo importante. Sono state suggerite varie soluzioni alternative per superare il problema del PPM. Nelle protesi **stented**, gli stent sono sempre più sottili, flessibili ed a basso profilo. Oltre al fissaggio in gluteraldeide a bassa pressione o pari a zero, le protesi vengono sottoposte ad un processo di antimineralizzazione per ridurre lo stress e l'accumulo di calcio. Fanno parte di questo gruppo (Figura 32):

- la *Medtronic Mosaic* (1993), fissata in ambiente fisiologico a 40 mmHg su entrambi i versanti con una risultante di pressione zero
- la *St Jude Medical Epic*, caratterizzata dal basso profilo che ostacola in minor misura gli osti coronarici)

- la *Sorin Soprano*
- la *Carpentier Edwards Perimount Magna* sopraannulare
- la *Mitroflow*, con pericardio esterno agli stent
- la *Crown*, evoluzione della *Mitroflow*
- la *St Jude Trifecta*
- la *Medtronic Avalor*
- la *Medtronic Hancock II Ultra*
- la *Medtronic Mosaic Ultra*
- la *Inspiris Resilia*, che rappresenta l'innovazione più recente nel ventaglio delle bioprotesi valvolari aortiche chirurgiche Edwards. Il tessuto resilia è costituito da pericardio bovino trasformato mediante la copertura stabile dei gruppi di aldeidi libere e la glicerolizzazione. Grazie a questa tecnologia innovativa, i gruppi di aldeidi libere, note cause di calcificazione e deterioramento valvolare, vengono bloccati in modo permanente all'interno del tessuto. In questo modo si elimina anche la necessità di conservare la valvola in glutaraldeide, permettendone la conservazione in ambiente asciutto senza dover effettuare il risciacquo prima dell'uso.

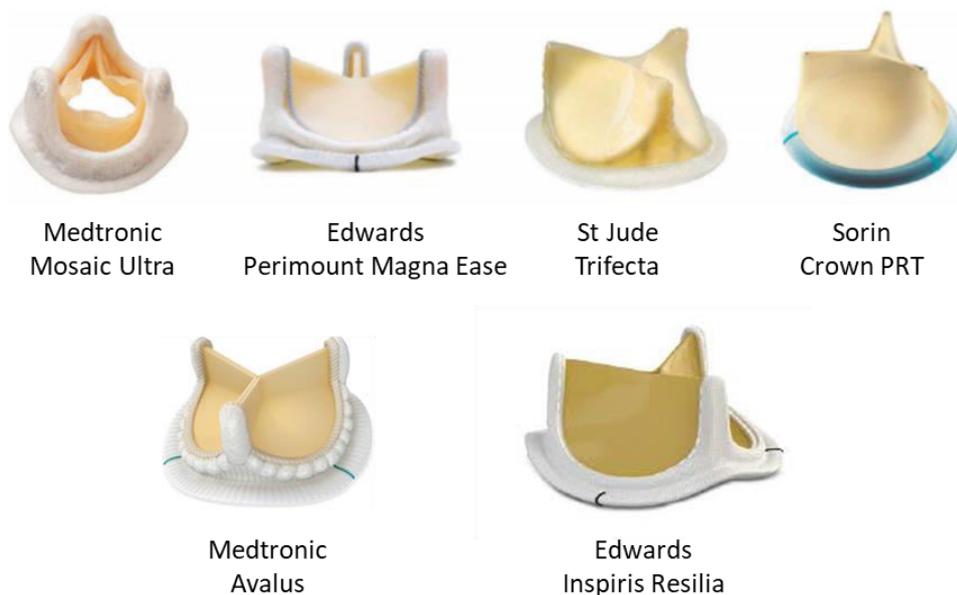


Figura 32. Alcune bioprotesi di terza generazione.

Le protesi **stentless** sono state introdotte da Tirone David nel 1988. Sono xenotrapianti, sia suini che pericardici, senza stent o anello di cucitura, e rappresentano l'estremo della continua riduzione delle dimensioni dello stent valvolare. Fornendo un ampio orifizio valvolare e una migliore emodinamica, potrebbero teoricamente indurre una maggiore riduzione della massa ventricolare ed evitare la PPM. Questi risultati promettenti sono bilanciati da un impianto più difficile e dispendioso in termini di tempo, che richiede competenze specifiche nella chirurgia della radice aortica. L'esperienza iniziale con le protesi stentless ha rivelato un alto tasso di rigurgito aortico perioperatorio dovuto ad una discrepanza tra l'annulus valvolare e la giunzione sino-tubulare nativa. Le principali protesi stentless (Figura 33) sono:

- la *St Jude Toronto SPV*
- la *St Jude Medical-Biocor*
- la *Koehler Elan*
- la *Labcor*
- la *CryoLife-O'Brien*
- la *Sorin Freedom*

È stata così incoraggiata la sostituzione completa della radice e sono state sviluppate nuove protesi, costituite dalla radice suina completa:

- la *St Jude SPV Root*
- la *Edwards Prima Plus*
- la *Medtronic Freestyle*
- la *Koehler Elan Root*

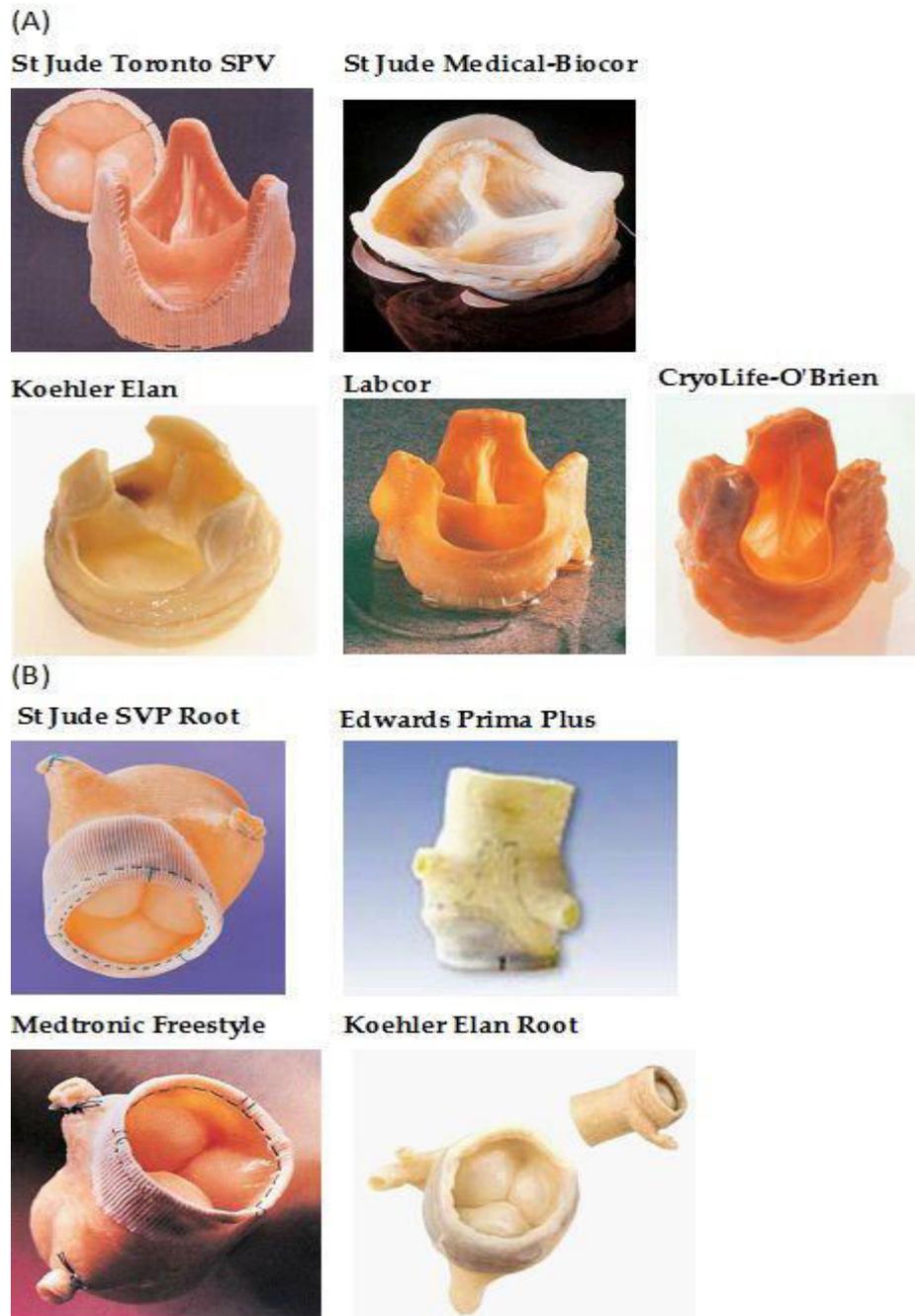


Figura 33. Bioprotesi stentless porcine. A) Bioprotesi valvolari. B) Radici aortiche porcine.

Il grande entusiasmo per queste valvole culminò alla fine degli anni '90 e poi svanì perché negli studi a lungo termine non è stata rilevata alcuna superiorità rispetto alle valvole con stent.

La tecnologia stentless ha dato un grande contributo alla successiva ondata di evoluzione della tecnologia delle valvole. Sia le valvole senza sutura (**sutureless**) che quelle **transcatetere** sono state progettate sulla base di bioprotesi senza stent e, inoltre, durante

l'evoluzione delle valvole stentless sono state sviluppate diverse nuove strategie di antimineralizzazione e l'uso del pericardio equino. Le protesi sutureless commerciate sono (Figura 34):

- la *Livanova Perceval S e Perceval S Plus*
- la *Edwards Intuity*
- la *ATS Enable 3F*



Figura 34. Protesi sutureless.

3.1.1.2 – PROTESI SUTURELESS PERCEVAL™

Analizzeremo di seguito più nei dettagli la *protesi biologica sutureless Perceval*, in quanto oggetto del presente studio.

La valvola **PERCEVAL™** (ex Perceval S, ex *Sorin Group / ex LivaNova /* attualmente **Corcym**, London, United Kingdom) è una bioprotesi valvolare cardiaca in pericardio bovino, montato all'interno di una telaio (stent) di lega superelastica (nitinolo) che consente un impianto rapido (rapido rilascio, *rapid deployment*) attraverso una tecnica senza sutura.

Il nitinolo (*Nichel Titanium Naval Ordinance Laboratory*) è una lega di nichel e titanio presenti in percentuale atomica all'incirca uguale. Fa parte dell'insieme delle Leghe a

Memoria di Forma, che consentono deformazioni reversibili. Si tratta quindi di un materiale super-elastico, grazie al quale la valvola può essere collassata e successivamente, dopo l'impianto, si ri-espande naturalmente, semplicemente surriscaldandolo (è sufficiente anche la temperatura del circolo sanguigno), adattandosi all'anatomia della radice aortica.

LivaNova ha ottenuto il marchio CE per Perceval nel 2011 e l'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) statunitense nel 2016. In Giappone, il dispositivo ha ricevuto l'approvazione normativa nel giugno 2018.

La Perceval nasce dalla piattaforma già esistente della Pericarbon Freedom (Sorin S.p.A., Saluggia, Italy), valvola stentless costituita da un doppio strato pericardico: un primo strato funzionale interno a forma tricuspoidale, suturato ad un secondo strato esterno mediante un filo rivestito da carbonio. Il pericardio viene fissato con gluteraldeide e successivamente viene applicato un trattamento di neutralizzazione dei residui insaturi di aldeide con acido omocisteico, conservando le caratteristiche strutturali, ma eliminando la tossicità e rallentando la calcificazione della valvola. Prima dell'utilizzo non è necessario alcun lavaggio. Il sistema di ancoraggio si basa su uno stent in nitinolo. L'ancoraggio della protesi è garantito da 3 pilastri dritti commissurali (*straight commissural struts*) e 6 pilastri sinusoidali (*sinusoidal struts*). La porzione inferiore è costituita dall'inflow ring che si posiziona a livello dell'anulus aortico, mentre la porzione superiore, outflow ring si adatta alla giunzione sinotubulare. La protesi ha inoltre un doppio colletto di rivestimento sia interno che sopra anulare al fine di prevenire i leak perivalvolari. A livello del colletto intra-anulare, ci sono 3 asole che servono per il corretto posizionamento della valvola attraverso 3 fili guid che non vengono legati, ma rimossi.

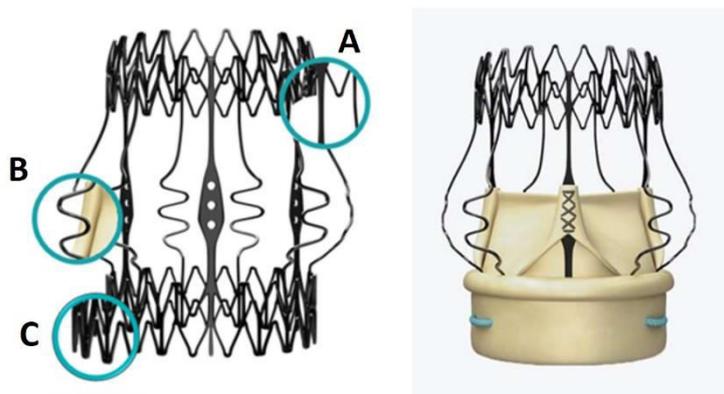


Figura 35. Stent in nitinolo costituito dall'Outflow ring (A) posizionato a livello della giunzione sinotubulare, dai pilastri sinusoidali (Seni di Valsalva) (B) e dall'Inflow ring (C) a livello dell'anulus.

PERCEVAL PLUS

La protesi sutureless Perceval plus nasce dalla piattaforma Perceval introducendo ulteriori innovazioni, che includono il trattamento anticalcificazione, per la durata della valvola, insieme a modifiche progettuali intese a migliorare i risultati. L'esclusivo trattamento per i tessuti anticalcificazione chiamato FREE combina la riduzione dei fosfolipidi e la neutralizzazione dell'aldeide con una conservazione senza aldeidi rendendo il tessuto comparabile a quello della valvola nativa. Tale combinazione migliora le proprietà di anticalcificazione incrementando la durata della valvola nel tempo. Non richiede inoltre un lavaggio della protesi. Sono stati, inoltre, introdotti miglioramenti del design, abbinati a un dimensionamento più efficiente della valvola, con l'obiettivo di ridurre l'uso del pacemaker. Relativamente al design della protesi, la protusione della stessa al di sotto dell'anulus aortico può danneggiare il fascio di His generando turbe della conduzione che possono portare alla necessità di impianto di pace-maker definitivo: La taglia XL è quella che presenta la maggior protusione rispetto alle taglie più piccole pertanto è stata ridotta l'altezza della "gonna" sotto-aortica. Tale riduzione non pregiudica il corretto posizionamento della protesi.

Il primo impianto Perceval Plus è stato eseguito nel 2018 dal Prof. Hermann Reichenspurner e dal Prof. Evaldas Girduškas del Dipartimento di Chirurgia Cardiotoracica presso l'University Heart Center di Amburgo in Germania.

TECNICA DI IMPIANTO

Dopo una preparazione operatoria standard mediante qualsiasi approccio (sternotomia, ministernotomia, minitoracotomia), effettuata l'aortotomia e rimossi i lembi della valvola nativa oppure una precedente protesi valvolare aortica, la bioprotesi sutureless Perceval viene collassata intraoperatoriamente mediante un apposito dispositivo e posizionata grazie ad un sistema di rilascio specifico (delivery system). Il sistema di rilascio, con la valvola montata sullo stent collassato, viene guidato nella posizione corretta facendolo scorrere mediante 3 suture-guida in polipropilene 4-0 posizionate al nadir di ciascuna cuspidi valvolare aortica, dopo la rimozione della valvola malata. Una volta che il sistema di rilascio è in posizione, la protesi viene rilasciata nella posizione corretta e le suture-guida vengono rimosse; a questo punto si effettua una post-dilatazione con un pallone dedicato (30 secondi ad una pressione di 4 atmosfere) e la valvola viene lavata con soluzione fisiologica calda a 37°C per ottimizzare la conformazione finale. L'intervento chirurgico si conclude poi come di consueto con la

chiusura dell'aortotomia, lo svezzamento dalla circolazione extracorporea e il controllo del buon funzionamento dell'impianto mediante ecocardiogramma transesofageo.

Questa protesi valvolare, grazie al sistema di rilascio rapido e totalmente senza suture, costituisce una soluzione molto valida specialmente in procedure complesse o combinate (anche con altre valvole) e in chirurgia mini-invasiva. Le indicazioni principali al suo utilizzo sono date dalla presenza di un annulus valvolare aortico piccolo, poiché la Perceval presenta un comportamento emodinamico eccellente rispetto ad altre protesi, nonché dalla presenza di una radice aortica molto calcifica, nella quale l'impianto di una protesi stented risulta complicato dalla difficoltà di posizionare i punti di sutura e di alloggiare correttamente la protesi a livello anulare.

RISULTATI CLINICI

Per valutare la protesi valvolare aortica sutureless Perceval nei pazienti anziani sono stati portati avanti tre studi clinici europei, multicentrici prospettici consecutivi non randomizzati (PILOT, PIVOTAL e CAVALIER).

- Il PERCEVAL PILOT TRIAL (V10601) [98] è stato concepito come uno studio prospettico non randomizzato, su un massimo di 30 pazienti, ed è stato condotto in 3 centri sperimentali (Hannover, Parigi e Leuven). L'obiettivo dello studio era valutare la sicurezza della sostituzione della valvola aortica con la valvola Perceval in 30 pazienti sintomatici, di età ≥ 75 anni. L'endpoint primario era la valutazione della sicurezza della protesi, in termini di mortalità e morbilità a 30 giorni, correlata alla performance della protesi stessa. Gli endpoint secondari erano la valutazione della mortalità e della morbilità, la valutazione dello stato clinico sulla base della classificazione funzionale della New York Heart Association (NYHA) e la valutazione della performance emodinamica mediante esame ecocardiografico a 1, 3, 6 e 12 mesi dopo l'impianto. Tutti i dati ecocardiografici sono stati sottoposti a revisione di laboratorio eco-core. Un minimo di 7 pazienti doveva essere arruolato in ciascun centro sperimentale. I criteri di inclusione erano l'età >75 anni e la stenosi della valvola aortica. I pazienti dovevano essere eleggibili per le cure chirurgiche standard. Ulteriori criteri di inclusione erano la classe funzionale NYHA III e/o IV, radice aortica o anulus piccoli (<23 mm) e calcifici. I criteri di esclusione comprendevano la dilatazione aneurismatica (>4 cm) dell'aorta

ascendente, nonché un anello aortico troppo grande, misurato intraoperatoriamente, dopo la decalcificazione. Durante questa esperienza con il primo impianto nell'uomo, erano disponibili solo protesi valvolari di dimensioni 21 mm e 23 mm. L'arruolamento è stato effettuato in maniera sequenziale e prospettica, in modo tale che a tutti i pazienti anziani con rischio chirurgico medio-alto fosse offerta la possibilità di partecipare alla valutazione e sono stati quindi valutati secondo i criteri di selezione definiti nel protocollo. Gli esami clinici ed ecocardiografici sono stati effettuati a 1, 3, 6 e 12 mesi dopo l'impianto. Al termine delle visite di 12 mesi, è stato implementato un follow-up fino a 5 anni, per monitorare lo stato clinico ed emodinamico dei pazienti. I risultati fino a 5 anni di follow-up [99] hanno confermato le prestazioni e la sicurezza di questo dispositivo, anche in una popolazione di pazienti a rischio medio-alto, con una sopravvivenza è stata del 71,3% e un gradiente medio di 9,3 mmHg. L'effective orifice area (EOA) era di 1,7 cm². La protesi non ha presentato alcun dislocamento, deterioramento strutturale, emolisi o trombosi.

- Sulla base dei risultati della sperimentazione Pilot, Sorin ha progettato lo studio PERCEVAL PIVOTAL TRIAL (V10801), volto a confermare la sicurezza e i risultati delle prestazioni del primo studio in una popolazione di pazienti più ampia. In particolare, la popolazione di pazienti target dello studio includeva soggetti di età pari o superiore a 75 anni, con classe NYHA III e IV, Logistic EuroSCORE > 5%, senza dilatazione aortica (stessi criteri dello studio Pilot). In questo studio sono stati arruolati 150 pazienti in 9 paesi europei centri investigativi. Il primo paziente è stato arruolato il 9 gennaio 2009 e l'ultimo il 19 gennaio 2010. Il follow-up clinico ed ecocardiografico era programmato alla dimissione (o a 30 giorni, se il paziente era ancora ricoverato), a 3-6 mesi e 12 mesi dopo l'intervento chirurgico e poi annualmente fino a 5 anni dopo l'impianto. L'endpoint primario era la valutazione della sicurezza e della performance (in termini di miglioramento dello stato clinico ed emodinamico) della protesi Perceval a 3-6 mesi dall'impianto. Gli endpoint secondari erano la valutazione dei tassi di mortalità e morbilità e della performance alla dimissione (o a 30 giorni, se il paziente era fermo ospedalizzato) e 12 mesi dopo l'impianto.

Questi due studi Perceval miravano a ottenere l'approvazione iniziale del marchio CE, sebbene fossero disponibili solo due misure di protesi (taglia S e taglia M). I risultati hanno

mostrato sicurezza e prestazioni adeguate e hanno consentito a Perceval di ottenere la marcatura CE nel gennaio 2011 (per le taglie S e M) con indicazioni limitate.

- Lo studio CAVALIER (TPS001) [100] è stato progettato per valutare la sicurezza e l'efficacia della valvola Perceval a 12 mesi dopo l'impianto quando utilizzata per sostituire una valvola aortica malata o disfunzionante o una protesi valvolare aortica in pazienti sintomatici di età superiore a 65 anni. L'endpoint primario era la valutazione della sicurezza (valutata in termini di mortalità e morbilità) ed efficacia (valutata in termini di miglioramento dello stato clinico e delle prestazioni emodinamiche) della valvola Perceval a 12 mesi dall'impianto. Gli endpoint secondari dell'indagine clinica erano la valutazione della sicurezza e dell'efficacia alla dimissione, a 3-6 mesi dopo l'intervento chirurgico e successivamente ogni anno. Oltre ad abbassare il limite di età dei pazienti (dai 65 anni in su), questo studio ha incluso due misure di protesi aggiuntive: Taglia L (da febbraio 2010) e Taglia XL (da luglio 2012). Lo studio CAVALIER è iniziato nel 2010 e l'arruolamento dei pazienti è terminato nel 2014. È grazie ai risultati di questo trial [100-101] che Perceval ha ottenuto il marchio CE "esteso" il 18 settembre 2012, potendo essere impiantata in pazienti più giovani (dai 65 anni in su) e in quelli affetti da steno-insufficienza aortica (e non la sola stenosi valvolare aortica pura). Nel 2013 infine è stato ottenuto il marchio CE anche per la taglia XL e nel 2014 è stato esteso consentendo l'impianto della valvola nell'adulto ad ogni età.

Nel 2014 Shresta et al hanno pubblicato i dati riassuntivi di questi tre trial multicentrici [102] concludendo che questi studi confermano la sicurezza e l'efficacia della valvola aortica senza sutura Perceval, specialmente nei pazienti anziani che richiedono sostituzione valvolare aortica e procedure concomitanti. In questo gruppo di pazienti, infatti, le valvole senza sutura possono essere vantaggiose rispetto agli impianti di valvole trans-catetere poiché procedure concomitanti diverse dall'angioplastica coronarica percutanea non sono sempre possibili nelle procedure trans-catetere.

Nel 2016 è stata ottenuta anche l'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti, grazie ai risultati dello studio:

- "Perceval S Aortic Heart Valve Study - North America" o PERCEVAL IDE (*Investigational Device Exemption*) TRIAL (NCT01810679), i cui risultati sono

stati pubblicati nel Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery [103]. Lo studio clinico multicentrico, prospettico, non randomizzato, a braccio singolo ha incluso 300 pazienti provenienti da 18 centri statunitensi. Gli endpoint primari di questo studio fondamentale includevano la sicurezza (mortalità e morbilità) e l'efficacia (stato clinico, prestazioni emodinamiche e qualità della vita) a un anno e hanno evidenziato esiti positivi per Perceval, tra cui miglioramento funzionale sostanziale con il 97,6% dei pazienti in classe I/II della New York Heart Association (NYHA) dopo l'intervento chirurgico; miglioramento significativo dei parametri di qualità della vita; mortalità ospedaliera complessivamente bassa (1,3%) e tasso di perdita paravalvolare \geq moderata (1,3%). Lo studio ha inoltre confermato che Perceval ottiene risultati positivi in termini di sicurezza ed efficacia indipendentemente dall'utilizzo di un approccio chirurgico aperto o minimamente invasivo.

Successivamente, le pubblicazioni relative all'utilizzo delle Perceval sono state numerose, ma è doveroso citare:

- lo studio PERSIST-AVR (Perceval Sutureless Implant Versus Standard - Aortic Valve Replacement trial), PERSIST-AVR è il primo studio internazionale prospettico, randomizzato e multicentrico che confronta i risultati di Perceval con quelli delle valvole suturate standard. Lo studio arriva dopo oltre 300 pubblicazioni peer-reviewed che forniscono risultati clinici ottenuti con Perceval. Da marzo 2016 a settembre 2018, 910 pazienti in 12 paesi sono stati arruolati in PERSIST-AVR. Questi pazienti presentavano una grave stenosi della valvola aortica sintomatica, erano sottoposti a sostituzione della valvola aortica a cuore aperto, con e senza bypass coronarico associato, e includevano pazienti sottoposti a sternotomia convenzionale o mini-sternotomia. La protesi Perceval è risultata non inferiore o altrettanto sicura ed efficace delle protesi suturate rispetto all'endpoint primario [104], dimostrando l'assenza di MACCE (*Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Event*) al 91,6% per il gruppo Perceval e al 92,0% per il gruppo suturate. Inoltre, il tasso di morte prematura dopo un anno era basso (1% in entrambi i gruppi) considerando la necessità di un bypass coronarico in quasi un quarto della coorte di pazienti. Lo studio ha mostrato che l'uso della Perceval ha comportato tempi di intervento significativamente inferiori. I tempi di bypass cardiopolmonare per le procedure combinate e isolate sono state ridotte

rispettivamente del 22% e del 18%. Il tempo di clampaggio aortico per le procedure combinate e isolate è stato ridotto rispettivamente del 30% e del 21%. Inoltre, un miglioramento significativo dello stato funzionale dopo l'intervento chirurgico (utilizzando la classificazione funzionale della New York Heart Association) e i benefici sono perdurati per un anno. Nel braccio di controllo dello studio, sono stati utilizzati vari modelli di protesi suture di cinque dimensioni in base alle preferenze del chirurgo. Il braccio della Perceval utilizzava invece tutte le quattro misure. È importante sottolineare che non è stata trovata alcuna differenza per quanto riguarda la perdita para-valvolare e centrale, a dimostrazione del fatto che Perceval garantisce la tenuta dell'annulus aortico in modo equivalente alle valvole suture. Anche il tasso di reintervento, ictus, endocardite o altre complicanze valvolari era basso in entrambi i gruppi. I tassi di successo dell'impianto erano statisticamente comparabili, confermando che Perceval consente una procedura di impianto sicura e riproducibile. I dati del PERSIST-AVR hanno mostrato un tasso di impianto di pacemaker permanente (PPI) più elevato con valvole senza sutura rispetto alle suture, in particolare per le protesi di dimensioni maggiori. È stato riscontrato che il mismatch protesi-paziente (Patient-Prosthesis Mismatch, *PPI*) è sostanzialmente ridotto con approcci intraoperatori modificati e un'enfasi sul corretto dimensionamento della valvola.

È in corso un registro, il Sorin Universal REgistry on Aortic Valve Replacement (SURE-AVR), multicentrico, internazionale, prospettico, non comparativo, non randomizzato, open label, il cui obiettivo è raccogliere dati post-commercializzazione sulla sicurezza e sulle prestazioni durante la procedura e il relativo follow-up con i dispositivi per valvole aortiche del ex-Sorin Group in conformità con le istruzioni per l'uso per evidenziare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia in un ambiente post-approvazione. Tutti i dispositivi per valvole aortiche ex-Sorin Group che hanno ottenuto il marchio CE o altre approvazioni normative e/o commerciali locali possono essere inclusi nel registro. Durante la durata del registro, altri prodotti sostitutivi della valvola aortica o dispositivi attuali potrebbero ricevere modifiche e diventare disponibili in commercio. Questo registro consente estensioni per l'inclusione di nuovi prodotti. Fra i risultati più importanti emersi dall'analisi di questo registro si sottolinea che l'impianto di protesi sutureless è una procedura tecnicamente fattibile anche durante la chirurgia mitralica ed è associato a buoni risultati clinici [105].

3.1.1.3 – TECNICHE CHIRURGICHE ALTERNATIVE

Oltre alla sostituzione della valvola aortica chirurgica con protesi meccaniche, biologiche ed homograft, esistono altre tecniche chirurgiche alternative, utilizzate attualmente in pochi centri con un adeguato expertise.

HOMOGRAFT

Un homograft è una valvola cardiaca umana proveniente da donatore, che viene modificata mediante procedure di ingegneria tissutale. Esistono diverse tecniche di decellularizzazione, la maggior parte delle quali si basa su protocolli di detergenti o di enzimi che mirano all'eliminazione di tutte le cellule del donatore, preservando le proprietà meccaniche della matrice cellulare.

La prima sostituzione della valvola aortica con un homograft è stata eseguita il 24 luglio 1962 da Donald Ross al Guy`s Hospital di Londra, e la sua efficacia a distanza è stata poi valutata da studi prospettici e randomizzati, in comparazione con altre procedure come la procedura di Ross stessa. La sostituzione della valvola aortica con homograft convenzionali criopreservati viene attualmente eseguita in circa 3% dei pazienti, soprattutto per il trattamento dell'endocardite acuta della valvola aortica. La degenerazione calcifica severa degli homograft convenzionali è un evento frequente, e per questo motivo il loro utilizzo è limitato. Tuttavia, le attuali linee guida internazionali confermano l'homograft essere una valida alternativa in pazienti giovani che necessitano una ricostruzione anatomica del tratto di efflusso.

INTERVENTO DI ROSS

Nel 1967 Donald Ross ha eseguito per la prima volta la “swich operation” successivamente nota come intervento di Ross [106] (Figura 36), che prevede la sostituzione della valvola aortica e/o della radice con la valvola polmonare dello stesso paziente (*autograft*) e l'impianto di una protesi o di un condotto valvolato o di un homograft in sede polmonare. Il razionale della tecnica si basa sul fatto che le cuspidi aortiche e polmonari hanno la stessa origine embriologica; pertanto, dovrebbero essere in grado di sopportare i medesimi regimi pressori. In aggiunta il graft polmonare ha performance emodinamiche

superiori a quelle delle protesi, non comporta rischi tromboembolici, non necessita di anticoagulazione e sembra possa andare incontro ad un accrescimento, caratteristica che rende questa tipologia di intervento molto utilizzata nella cardiocirurgia pediatrica. L'intervento di Ross, tuttavia, è gravato da una maggiore difficoltà tecnica e dal rischio di trasformare una patologia monovalvolare in bivalvolare. A metà degli anni '80 Stelzer e Elkins [107] hanno pubblicato la tecnica di sostituzione della radice ("full freestanding root autograft implantation technique") rendendo la tecnica più semplice rispetto all'impianto sottocoronarico proposto da Ross; questo ha portato ad un aumento dell'interesse generale nei confronti di tale procedura, diventando in molti centri l'intervento di scelta nei giovani adulti affetti da patologia aortica. Tale entusiasmo ha portato negli anni '90 alla nascita del "International Registry of the Ross Procedure" [108]; tuttavia nei successivi 10 anni la complessità tecnica, la maggior mortalità, la dilatazione dell'autograft e la disfunzione della valvola sia in sede aortica e polmonare hanno ridotto drasticamente l'utilizzo di tale tecnica. Ad oggi non sono molti i chirurghi che effettuano l'intervento di Ross. La serie maggiore è riportata nel German Ross Registry, che include 1779 procedure [109]. Questi chirurghi si sono fortemente dedicati a tale procedura raffinando la tecnica, facendo particolare attenzione alla misurazione dell'anulus, re-introducendo la tecnica di impianto sottocoronarico, modificando la tecnica di "full root replacement" e rinforzando l'autograft con tessuto autologo o materiale protesico ("cylinder in a cylinder"). Una recente casistica australiana ha riportato eccellenti risultati su 392 Ross operation, con mortalità a 30 giorni dello 0.3% [110] confermando che chirurghi dedicati a tale tipologia di intervento possono raggiungere eccellenti risultati. Di centrale importanza è inoltre la corretta selezione del paziente oltre ad una tecnica studiata e affinata negli anni. Simili conclusioni sono state riportate quest'anno nel 2021 da Stelzer et al. con mortalità ospedaliera dell'1% [111]. Nell'attuale società in cui i pazienti desiderano una vita attiva e indipendente dalla terapia anticoagulante, i chirurghi sono spinti verso tecniche riparative o sostitutive con protesi biologiche piuttosto che meccaniche. Pertanto, la procedura di Ross è probabilmente ancora attuale, come propone Pettersson su un editorial comment intitolato "Is it Time to Reconsider Use of the Ross Procedure for Adults?" [112].

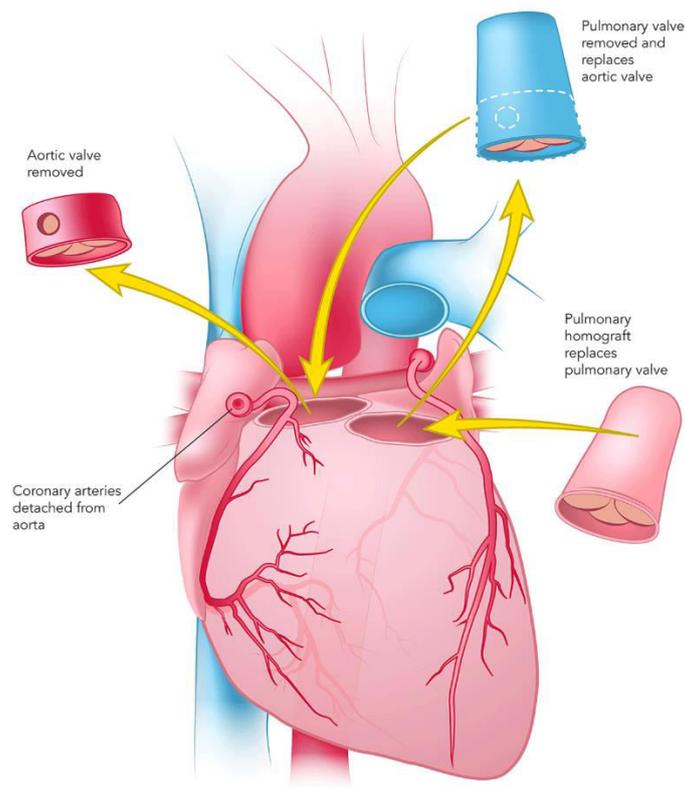


Figura 36. *Intervento di Ross.*

NEOCUSPIDALIZZAZIONE SECONDO OZAKI

Negli anni '60 prima Bjoerk poi Bahnson [113] avevano proposto l'utilizzo del pericardio per la ricostruzione della valvola aortica. Il pericardio però andava incontro a una rapida degenerazione e calcificazione con conseguente disfunzione valvolare e necessità di re-intervento. Questa problematica è stata risolta grazie all'introduzione del trattamento del pericardio con la glutaraldeide al 0.6% per 10 minuti, introdotta da Love nel 1986 e successivamente ripresa prima da Duran nel 1995 [114] ed infine da Ozaki nel 2014 [115].

La tecnica chirurgica introdotta da Shigeyuki Ozaki prevede il prelievo di una porzione di pericardio autologo di circa 7x8 cm, trattato immediatamente con una soluzione di glutaraldeide al 0.6% per 10 minuti e successivamente con soluzione salina per tre volte, della durata di 6 minuti ciascuna. Come di routine viene poi avviata la circolazione extracorporea e fermato il cuore. Si esegue un aortotomia trasversa a circa 1,5 cm dall'ostio della coronaria destra. La valvola aortica viene rimossa ed effettuata un'attenta decalcificazione. La distanza tra le commissure è misurata tramite appositi sizers. Il pericardio viene quindi tagliato con appositi templates in modo da creare 3 nuove cuspidi valvolari aortiche: neocuspidalizzazione. Il margine delle cuspidi viene quindi suturato all'annulus aortico nativo mediante una specifica tecnica di sutura continua in prolene 4/0 (

Figura 37). La tenuta della neo-valvola e l'adeguata coaptazione vengono inizialmente

controllate grazie alla pressione negativa effettuata dal vent posizionato nel ventricolo sinistro. Al momento dello svezzamento dalla circolazione extracorporea, quando il cuore ha ripreso la sua contrazione, viene nuovamente controllato il funzionamento valvolare mediante ecocardiogramma trans-esofageo intraoperatorio.

Si calcolano attualmente oltre 4000 casi effettuati al mondo con questa tecnica, di cui il 50% effettuato in centri giapponesi, nonostante vi siano alcune pubblicazioni con serie consistenti di casi, queste sono riportate in riviste del settore, ma senza un rilevante fattore di impatto trattandosi sempre di casistiche monocentriche. Inoltre, vi sono ancora numerosi aspetti controversi che necessitano di essere chiariti ed eventualmente ottimizzati. Questi ultimi sono essenzialmente legati alla preparazione del pericardio ed agli aspetti biomeccanici in diverse tipologie di bulbo aortico ed annulus [116-117].

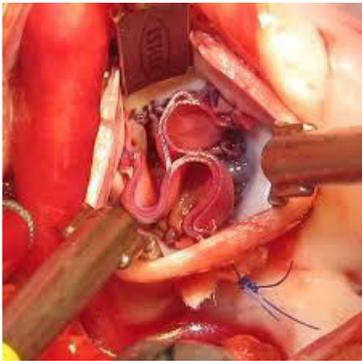


Figura 37. Tecnica di Ozaki, risultato finale.

3.1.2 – RIPARAZIONE VALVOLARE AORTICA

Attualmente, le indicazioni per la riparazione della valvola aortica sono le stesse della sostituzione valvolare con il vantaggio di basse complicanze perioperatorie [118].

I risultati della riparazione della valvola aortica nell'insufficienza della valvola aortica dipendono dalle dimensioni e dalla qualità della cuslide disponibile per la riparazione. È meno probabile che i pazienti con una significativa distruzione della valvola aortica, calcificazioni o danni meccanici dovuti a malattie reumatiche traggano beneficio dalla riparazione. La riparazione valvolare aortica ha mostrato risultati positivi nella valvola aortica unicuspidale, bicuspidale e quadricuspidale.

Una controindicazione comune all'intervento chirurgico di riparazione della valvola aortica è un apparato valvolare che non è suscettibile di riparazione. Prima di pianificare la

riparazione, deve essere eseguita un'attenta valutazione dell'apparato valvolare. Alcuni dei fattori che possono precludere una procedura di riparazione includono lembi eccessivamente flessibili o densamente calcificati, sclerotici e rigidi o la retrazione dei lembi.

Prima dell'intervento chirurgico deve essere eseguito un ecocardiogramma transesofageo per valutare l'intero apparato valvolare, inclusi anulus aortico, seni aortici e giunzione sino-tubulare, oltre a una valutazione approfondita delle cuspidi aortiche. La riparazione della valvola dovrebbe essere eseguita in un centro con esperienza chirurgica appropriata e in centri ad alto volume.

Le tecniche di riparazione valvolare aortica sono suddivise in due categorie, quelle che agiscono a livello della radice aortica e del rimodellamento anulare e le tecniche di riparazione delle cuspidi. Per comprendere meglio queste tecniche, è importante conoscere i tre diversi tipi di insufficienza aortica:

- il tipo 1 è causata dalla dilatazione dell'aorta [119]; il jet di rigurgito è generalmente centrale e le cuspidi aortiche sono allungate all'interno dell'aorta dilatata e quindi possono presentare un certo grado di movimento limitato (tethering delle cuspidi)
- il tipo 2 corrisponde al prolasso di una cuspidi valvolare; il prolasso può essere dovuto ad un allungamento anomalo del margine libero della cuspidi o indotto dalla riduzione chirurgica del diametro della radice, in particolare della giunzione sino-tubulare. I margini liberi sono spesso allungati nei casi di dilatazione dell'aorta, il che spiega l'alto rischio di indurre prolasso durante una procedura di sostituzione della radice con risparmio di valvola. In questo tipo di insufficienza aortica, le cuspidi mostrano un movimento eccessivo e il jet di rigurgito è eccentrico.
- il tipo 3 è caratterizzato da retrazione della cuspidi e movimento ridotto a causa della fibrosi o del processo di calcificazione; l'insufficienza di tipo 3 presenta un rigurgito centrale o eccentrico; il tipo 3 è meno suscettibile di riparazione chirurgica.

Nella maggior parte dei casi, tutti e tre questi coesistono in una certa misura.

Nel 1983 Sir Magdi Yacoub è stato il primo a descrivere la sostituzione della radice aortica con preservazione della valvola aortica nativa (*valve-sparing root replacement*, VSRR) utilizzando la tecnica del rimodellamento (*remodeling*). Dieci anni dopo, Tyrone

David descrisse la tecnica del reimpianto (*reimplantation*). Successivamente è stato dimostrato che si otteneva una migliore conservazione della dinamica della radice aortica e del movimento fisiologico delle cuspidi con la tecnica di remodeling rispetto alla tecnica di reimplantation utilizzando una protesi tubulare (la cosiddetta tecnica di David I). In effetti, i neo-seni creati durante il remodeling consentono alla radice di espandersi attraverso i triangoli intercommissurali, mentre il reimpianto vincola la struttura della radice all'interno del tubo protesico, il che comporta il rischio che le cuspidi possano venire danneggiate toccando il tubo protesico in sistole. D'altra parte, diversi autori hanno riportato che un anello dilatato (>25–28 mm) era un fattore di rischio per la recidiva di insufficienza valvolare dopo il remodeling, cosa che non si verificava con la tecnica di reimplantation, che include un'annuloplastica ottenuta con la sutura prossimale del tubo.

La conseguenza di queste diverse evidenze è che entrambe le tecniche vengono adottate tenendo conto delle rispettive debolezze. I neo-seni sono stati creati utilizzando diverse tecniche nella procedura di reimpianto per migliorare il flusso sanguigno e il movimento delle cuspidi all'interno del tubo protesico, ed è stata aggiunta un'annuloplastica esterna circonferenziale alla tecnica di rimodellamento [120-123]. L'effetto di questa annuloplastica è stato quello di ripristinare il normale diametro dell'annulus, che è spesso dilatato nei pazienti con aortopatia distrofica della radice (precedentemente chiamata ectasia annuloaortica) (Figura 38).

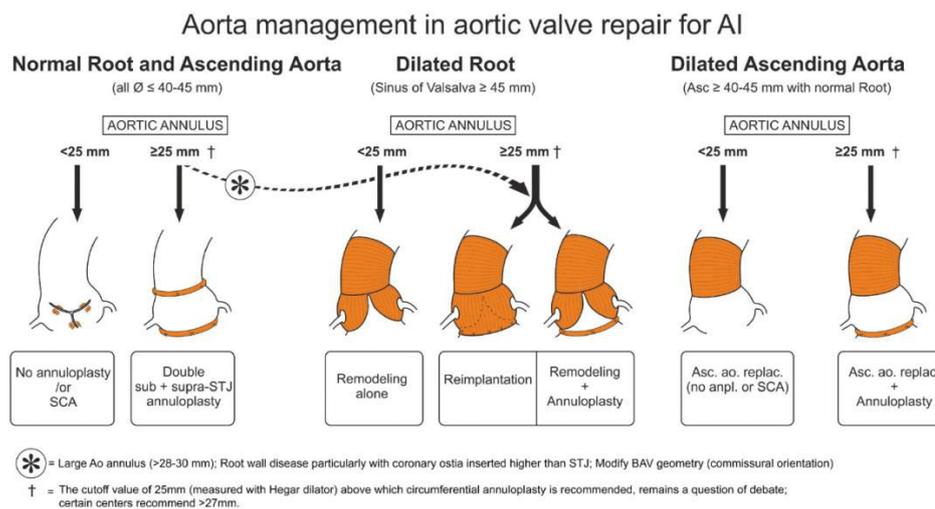


Figura 38. Algoritmo di gestione dell'aorta nella riparazione della valvola aortica per insufficienza aortica.

Disegno di Pavel Zacek.

I dati a lungo termine sulle tecniche VSRR hanno dimostrato che, in centri esperti, la libertà da re-intervento può raggiungere il 96% dopo quasi 20 anni con la tecnica di

reimpianto utilizzata nella coorte storica di Tyrone David [120]. La tecnica di rimodellamento associata all'annuloplastica dell'annulus aortico e alla valutazione sistematica dell'altezza effettiva (*effective Height*, eH: è la distanza ortogonale dall'anello al centro del margine libero della cuspidi; l'eH normale nella popolazione adulta è fra 8-10 mm) ha dimostrato di migliorare i risultati della riparazione della valvola con una libertà da re-intervento valvolare a 7 anni del $99,1\% \pm 0,9\%$ [119]. In accordo con questi eccellenti risultati a lungo termine, dal 2014 le linee guida raccomandano di considerare la "riparazione della valvola aortica, mediante reimpianto o rimodellamento con tecnica di annuloplastica aortica, in giovani pazienti con dilatazione della radice aortica e valvole aortiche tricuspide" (indicazione Classe Ic).

La sostituzione valvolare aortica nei pazienti con insufficienza aortica isolata (nessuna dilatazione dell'aorta) è stata il gold standard per molti anni ed è considerata una procedura sicura e riproducibile. Tuttavia, la sostituzione della valvola con protesi presenta limitazioni significative, soprattutto nella popolazione giovane, in cui è associata a tromboembolismo, sanguinamento, limitata durata a lungo termine ed eventualmente ridotta aspettativa di vita rispetto alla popolazione generale.

Il prolasso della cuspidi (insufficienza aortica di tipo 2) è il principale meccanismo di disfunzione valvolare nell'insufficienza valvolare isolata ed è presente quando il livello del margine libero di una cuspidi è inferiore a quello o quelle adiacenti, oppure un eH inferiore al valore normale. La riparazione del prolasso include un punto di plicatura centrale per accorciare il margine libero e aumentarne il livello. L'estensione della plicatura dal margine libero verso il ventre della cuspidi per alcuni millimetri impedisce alla cuspidi di gonfiarsi. L'obiettivo non è solo quello di portare la cuspidi prolassante a un normale eH, ma anche di pareggiare il livello di tutti i margini liberi delle cuspidi. Può verificarsi una correzione eccessiva del prolasso; pertanto, la mobilità delle cuspidi dovrebbe essere sempre verificata dopo la riparazione; le cuspidi devono toccarsi al centro della valvola e l'eH non deve essere superiore al valore normale. La risospensione del margine libero con una sutura in continuo di Gore-Tex 7/0 è una tecnica alternativa per il trattamento del prolasso della cuspidi; può essere utilizzata anche per rinforzare il margine libero o per chiudere una piccola finestratura. Questa tecnica è usata meno frequentemente nelle valvole bicuspidi perché può essere associata a ipercorrezione o stenosi tardiva.

Le fenestrazioni delle cuspidi, chiamate anche fenestrazioni commissurali, sono una variante congenita che comprende uno spazio senza tessuto della cuspidi in una piccola area

vicino alla commissura e appena sotto il margine libero. La maggior parte delle finestre all'interno dell'area di coaptazione non induce insufficienza; pertanto la loro presenza non controindica la riparazione valvolare e non necessita di alcuna gestione specifica durante la riparazione valvolare. Tuttavia, in alcuni casi, la finestra può essere coinvolta nel meccanismo del prolasso della cuspid (cioè per allungamento o rottura del margine libero rispetto alla finestra). In questi casi, l'area della finestra deve essere chiusa e rinforzata con un piccolo patch in pericardio.

Oltre a una finestra rotta, molte altre lesioni delle cuspidi potrebbero richiedere una riparazione con patch. Nell'endocardite infettiva, ad esempio, quando la distruzione della cuspid è limitata, la valvola può essere riparata utilizzando un patch di pericardio per chiudere una perforazione o per ricostruire parte di una cuspid. Una valvola unicuspid può essere trasformata in una bicuspid simmetrica utilizzando un patch per ricostruire una commissura funzionale oppure, con una tecnica simile, una valvola bicuspid gravemente asimmetrica può essere trasformata in una vera tricuspide. Infine, la stenosi congenita della valvola o una valvola reumatica possono essere riparate nei pazienti pediatrici utilizzando un patch come estensione della cuspid. In generale però, la riparazione con patch è un fattore che riduce la durata della riparazione stessa, che è condizionata dalla degenerazione strutturale del materiale del patch e dalla progressione della malattia che coinvolge la valvola nativa (es. malattia reumatica, valvola bicuspid, valvola unicuspid). Tuttavia, quando un patch viene utilizzato per riparare un'area limitata della valvola nella malattia di AI prevalentemente di tipo 1 o 2 (cioè fenestrazione, endocardite), ci si può comunque aspettare una buona durabilità a lungo termine.

Nell'insufficienza aortica isolata, accanto alla malattia delle cuspidi, è generalmente presente un certo grado di dilatazione della radice aortica, compreso l'annulus e la giunzione sino-tubulare, anche se le dimensioni sono inferiori ai criteri di sostituzione (seno di Valsalva < 40–45 mm). Pertanto, è importante in questi casi ristabilire un rapporto adeguato tra le dimensioni delle cuspid, l'annulus e il diametro della giunzione sino-tubulare in modo stabile nel tempo.

Sono state descritte molteplici tecniche di annuloplastica. Negli anni '60, Taylor descrisse l'annuloplastica circonferenziale utilizzando suture di seta poste esternamente sotto l'arteria coronaria sul cuore pulsante. Nel 1966, Cabrol propose di affrontare sia l'annulus che la giunzione sino-tubulare utilizzando punti di plicatura sopra e sottocommissurali. Tale tecnica si è diffusa rapidamente in tutto il mondo, principalmente perché è veloce e facile da

eseguire; tuttavia, è stato recentemente dimostrato che i punti di anuloplastica sottocommissurale non sono appropriati in un anello grande (>28–30 mm) perché l'effetto dell'anuloplastica scompare con il tempo ed è associato ad un alto rischio di recidiva di insufficienza per le valvole bicuspidi e tricuspidi con un anello grande.

Nel 2003, Lansac et al. hanno sviluppato tecniche di doppia anuloplastica sottovalvolare e sopravalvolare utilizzando 2 anelli esterni posti a livello dell'anulus e della giunzione sino-tubulare per la riparazione valvolare aortica isolata. Questa tecnica ha mostrato risultati paragonabili a quelli della procedura di risparmio della valvola con il 97,4% di libertà dal reintervento a 7 anni [124]. In un'analisi comparativa, è stata mostrata una migliore durabilità della riparazione con i gruppi di anuloplastica sottovalvolare doppia e sopravalvolare rispetto all'anuloplastica sottovalvolare singola. Nel 2013, Schäfers et al. hanno reintrodotta il concetto di sutura circonferenziale utilizzando la sutura in politetrafluoroetilene Gore-Tex 0 [125]. In un recente studio sulla riparazione isolata di BAV, hanno dimostrato che l'anuloplastica su sutura ha migliorato i risultati a medio termine rispetto all'assenza di anuloplastica.

Per riassumere, la riparazione dell'insufficienza aortica isolata è meglio stabilizzata con l'anuloplastica sottovalvolare circonferenziale. Inoltre, una soglia bassa dovrebbe essere applicata per l'anuloplastica sopravalvolare della giunzione sino-tubulare o per la sostituzione dell'aorta ascendente, per ripristinare sia il diametro sottovalvolare che sopravalvolare.

Vi sono poi tecniche specifiche di riparazione in caso di valvola aortica bicuspidi. Gli approcci, nonostante diversi fra i centri, hanno progressivamente raggiunto obiettivi simili, comprendenti: (i) il ripristino della conformazione della cuspidi, con plicatura della cuspidi centrale, chiusura del rafe e misura intraoperatoria dell'eH; (ii) riduzione e stabilizzazione dell'anulus aortico con anuloplastica circonferenziale (es. anuloplastica ad anello esterno, anuloplastica con sutura o reimpianto con risparmio di valvola); (iii) sostituzione della radice con risparmio valvolare mediante reimpianto o rimodellamento più la tecnica di anuloplastica quando il diametro della radice è >45 mm; tuttavia, in caso di una valvola bicuspidi, può essere applicato un valore di cut-off inferiore per la sostituzione della radice (40–45 mm), in presenza di malattia della parete della radice aortica, in particolare quando gli osti coronarici sono più alti della giunzione sino-tubulare, l'anulus è grande (>28–30 mm) e/o ha un orientamento commissurale sfavorevole; (iv) migliorare la geometria della valvola, rendendola più simmetrica (orientamento della commessura >160°) o lasciandola a 120°.

Utilizzando un tale approccio per la riparazione delle valvole aortiche bicuspidi, i centri esperti sono stati in grado di ottenere un'eccellente durata a lungo termine con il 90% o più di libertà dal re-intervento dopo quasi 1 decennio.

3.2 – TRATTAMENTO TRANS-CATETERE

3.2.1 – VALVULOPLASTICA AORTICA PERCUTANEA

Nel 1986 Alain Cribier introdusse per la prima volta il concetto di valvuloplastica aortica percutanea con palloncino in pazienti con stenosi valvolare aortica severa. Si tratta di una procedura percutanea in cui un catetere con palloncino viene condotto all'interno della valvola aortica nativa per via retrograda dall'arteria femorale. L'insufflazione del palloncino all'interno della valvola ne dilata l'orifizio, rompendo le commissure e/o le calcificazioni. L'entusiasmo iniziale per questa tecnica, propagandata come alternativa alla sostituzione chirurgica della valvola aortica, diminuì per i successivi ampi registri che dimostrarono il fallimento della procedura nel modificare il decorso naturale della stenosi aortica calcifica, con re-stenosi frequenti a meno di un anno [126]. La mortalità a 18 mesi dopo questo trattamento risultava inoltre pari al 60%, simile ai soggetti non trattati [127]. Per molti anni, la valvuloplastica è stata utilizzata pertanto come trattamento palliativo in pazienti severamente sintomatici non suscettibili di trattamento chirurgico a causa dell'età o delle comorbidità. La valvuloplastica con pallone è ritornata molto in auge recentemente, dopo l'introduzione della sostituzione della valvola aortica trans-catetere (Trans-catheter Aortic Valve Replacement, *TAVR*):

- come procedura “bridge” in attesa della sostituzione valvolare chirurgica o trans-catetere, nel caso in cui queste ultime debbano essere dilazionate a causa dell'intercorrente stato clinico del paziente o per motivi di lista d'attesa
- con funzione di pre-dilatazione della valvola aortica stenotica nella maggior parte delle procedure *TAVR*, per rompere le calcificazioni e/o i rafe presenti fra le cuspidi e quindi facilitare l'impianto della protesi trans-catetere
- come procedura definitiva, eventualmente ripetibile, nei pazienti che presentano

eccessive controindicazioni sia all'intervento chirurgico che alla TAVR

3.2.2 – IMPIANTO DI PROTESI VALVOLARE AORTICA TRANS-CATETERE (Trans-catheter Aortic Valve Implantation, TAVI o Trans-catheter Aortic Valve Replacement, TAVR)

Nel 2002 lo stesso Alain Cribier realizzò il primo impianto di valvola aortica percutanea in un paziente di 57 anni in shock cardiogeno, in cui l'intervento chirurgico era controindicato per l'elevato rischio e il trattamento con valvuloplastica non era risultato efficace. Il paziente è sopravvissuto solo 4 mesi e poi è deceduto per complicanze non cardiache, ma da quel momento si è aperta l'era delle procedure trans-catetere (TAVI o TAVR), ad oggi in continua espansione.

Nel 2012, la FDA approvò la TAVR per pazienti ad elevato rischio chirurgico.

Nel 2015 l'indicazione è stata espansa a procedure di "valve-in-valve" per degenerazione di bioprotesi.

Nel 2016 sempre l'FDA ne ha approvato l'uso in pazienti affetti da stenosi valvolare aortica severa a rischio intermedio. In aggiunta, sulla base dei risultati del PARTNER-3 trial pubblicati nel 2019, la FDA ha ulteriormente ampliato l'indicazione includendo anche i pazienti a basso rischio.

Ad oggi la TAVR è una procedura effettuata routinariamente, in centri dove è presente una cardiocirurgia, da un team multidisciplinare composto da un cardiologo interventista/emodinamista, un cardiocirurgo, un cardiologo ecocardiografista, un anestesista e un'equipe infermieristica specializzata.

3.2.2.1 – PROTESI VALVOLARI TRANS-CATETERE

Attualmente, la tecnologia delle protesi trans-catetere ha portato allo sviluppo di diversi dispositivi ad applicazione clinica certificata. Per semplicità di catalogazione, si possono distinguere in due grossi gruppi:

- protesi ad impianto con pallone espandibile (“**balloon expandable**”)
- protesi auto-espandibili (“**self expandable**”), che a loro volta si possono distinguere in non recuperabili (“non retrievable”), parzialmente recuperabili (“partially retrievable”), totalmente recuperabili (“totally retrievable”)

Di seguito verranno descritte brevemente le caratteristiche dei principali dispositivi in commercio attualmente.

EDWARDS LIFESCIENCES SAPIEN

La prima protesi trans-catetere ad essere stata impiantata sull'uomo e con attualmente il maggior numero di impianti nel mondo è quella prodotta dall'azienda Edwards Lifescience (Irvine, CA) ed impiantata per la prima volta in Francia da Alain Cribier utilizzando il primo prototipo: Cribier-Edwards 23 mm ballon expandable prosthesis.

La valvola, nel suo disegno originario (Sapien) era costituita da tre lembi di pericardio (originariamente equino, ora bovino) fissati all'interno di una struttura *stent-like* in acciaio inossidabile. La porzione inferiore della protesi era ricoperta con polietilene tereftalato (*PolyEthylene Terephthalate*, PET). La valvola era commercializzata aperta per evitare i danni ai lembi e deve essere “crimpata” (= collassata) su di un pallone per valvuloplastica aortica appena prima dell'inserimento. All'inizio erano disponibili solo due misure: quella da 23 mm di diametro x 14 mm di altezza e quello da 26 mm x 16 mm (misure riferite alla massima apertura) che richiedevano rispettivamente un catetere introduttore del 22 Fr (French) e del 24 Fr. La durabilità della protesi confermata ripetutamente in vitro era di più di 200 milioni di cicli cardiaci, corrispondenti a più di 5 anni di vita. L'impianto della valvola avveniva mediante l'utilizzo di 3 metodiche: approccio anterogrado (vena femorale), approccio retrogrado (arteria femorale) ed approccio trans-apicale.

L'approccio iniziale era quasi esclusivamente trans-venoso: mediante una puntura trans-settale si avanza una guida in ventricolo sinistro e successivamente in aorta, attraverso la valvola aortica malata; dopo una valvuloplastica standard, la valvola Cribier-Edwards è montata su un pallone e avanzata per via anterograda fino a livello della valvola aortica nativa calcificata; durante una stimolazione ventricolare rapida, il palloncino viene gonfiato e sgonfiato rapidamente, lasciando la protesi a livello dell'anello aortico; una volta che la valvola è posizionata, non può essere recuperata o riposizionata; l'iniezione del mezzo di contrasto in radice aortica (aortografia) conferma la competenza della protesi.

Passando attraverso un modello evolutivo intermedio (Sapien XT), che ha consentito di allargare il panorama delle indicazioni all'impianto (ad esempio le procedure valve-in-valve), l'attuale modello di terza generazione è la Sapien 3 (Figura 39), le cui caratteristiche di impianto sono simili ai modelli precedenti, ma presenta alcune migliorie strutturali che hanno consentito di ridurre molto il tasso di complicanze (i.e. pacemaker rate, PVL, stroke, etc.).

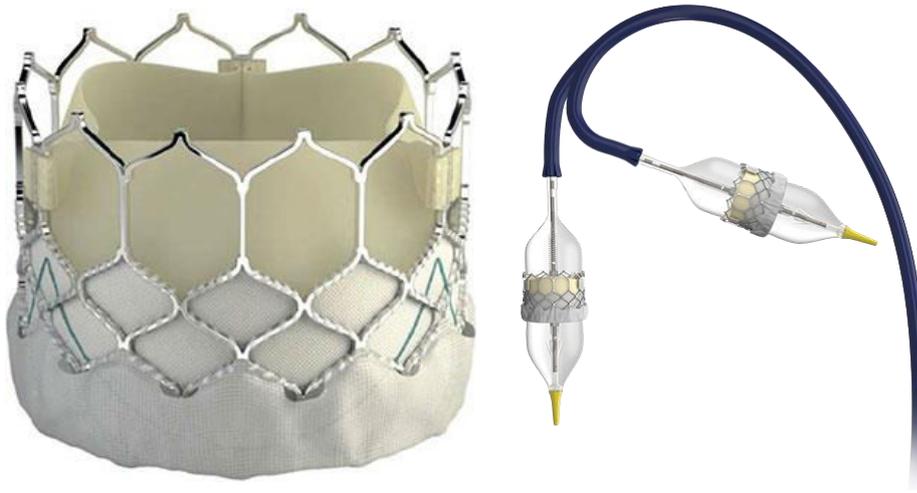


Figura 39. Protesi Edwards Sapien 3 e sistema di rilascio.

Anche i sistemi di rilascio sia per l'accesso periferico (trans-femorale, trans-succlavio) che centrale (trans-apicale, trans-aortico) sono stati decisamente migliorati. Questo ha consentito di ridurre significativamente il tasso di complicanze vascolari e di aumentare l'impiego dell'accesso trans-femorale come preferenziale.

MEDTRONIC COREVALVE REVALVING SYSTEM ed EVOLUT PRO

Il sistema **CoreValve Re-valving**, dopo la Sapien, è quello che ha avuto il maggior numero di applicazioni cliniche. Il device di prima generazione è costituito da una valvola di pericardio porcino montata su di uno stent in nitinolo auto-espandibile. Lo stent ha una forma caratterizzata da una prima porzione tubulare prossimale, che aderisce all'anulus aortico, e da una seconda porzione più larga e distale, che serve per ottenere la massima aderenza a livello dell'aorta ascendente. La porzione prossimale è coperta da pericardio bovino che consente di abolire i leaks peri-valvolari. Il device è costituito quindi in modo tale da consentire il fissaggio della valvola su due livelli, quello anulare e quello sopra-anulare. Inoltre, proprio per la particolare configurazione, tale valvola si presta bene sia all'impianto in caso di stenosi sia in caso d'insufficienza aortica, che nelle forme miste. Il sistema di rilascio è di diametro 21 Fr e si utilizza per via retrograda attraverso un'arteria iliaca, femorale o ascellare. La

presenza di uno stent auto-espandibile potrebbe favorire una minor frequenza di leaks paravalvolari. Tuttavia, i primi dati clinici sembrano riportare una frequente insorgenza di blocco atrio-ventricolare dopo impianto di questo device (13%), che potrebbe essere determinato dal trauma sul setto interventricolare da parte del segmento di stent auto-espandibile.

Al momento, il vantaggio maggiore di questa valvola è dato dalla possibilità di usufruire, nelle versioni successive più recenti (Evolut R, Evolut Pro e Evolut Pro Plus) (Figura 40), di un sistema di rilascio che utilizza introduttori più piccoli (16 e 18 Fr), il quale consente di eseguire la procedura mediante approccio retrogrado anche in pazienti con alterazioni di calibro a carico dell'asse iliaco-femorale, senza la necessità di ricorrere ad accessi chirurgici. L'impianto di tale valvola non richiede il pacing ventricolare rapido, che viene utilizzato solo durante la pre-dilatazione della valvola aortica.

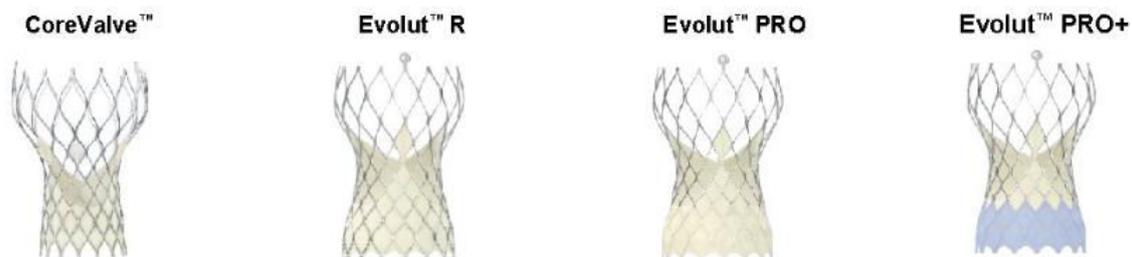


Figura 40. *Protesi Medtronic CoreValve, Evolut R, Evolut Pro e Evolut Pro Plus.*

La protesi **Evolut R** è costituita da una valvola realizzata in tessuto pericardico suino resistente e flessibile, che la rende durevole e consente un rilascio a basso profilo, uno stent in nitinolo autoespandibile, che si conforma e si adatta all'anello e determina una forza radiale costante verso l'esterno, un design della valvola sopra-anulare, che massimizza la coaptazione dei lembi e promuove gradienti bassi e ampia area dell'orifizio (effective orifice area, EOA). Inoltre, la protesi può essere ricatturata e riposizionata più volte durante la procedura di impianto.

La protesi **Evolut Pro** presenta in più nella parte inferiore un involucro esterno, di tessuto pericardico porcino biocompatibile, che aggiunge superficie di contatto tra la valvola e l'anello nativo aortico per migliorare ulteriormente la tenuta anulare e riduce quindi il rischio di perdite (leaks) perivalvolari. Il sistema Evolut Pro è indicato per i vasi di calibro inferiore, fino a 5,5 mm. La protesi viene rilasciata attraverso il sistema di rilascio trans-catetere EnVeol R e presenta una guaina InLine.

La protesi **Evolut Pro+** presenta un sistema di rilascio ridotto per valvole da 23-29 mm, indicato per il trattamento dei pazienti con vasi arteriosi periferici fino a 5,0 mm. Inoltre, permette di trattare la più ampia gamma di dimensioni anulari aortiche rispetto agli altri sistemi TAVI auto-espandibili disponibili in commercio (annulus da 18 mm a 30 mm).

Infine, disponibile al momento solo negli Stati Uniti d'America, è entrata in uso anche la protesi **Evolut FX**, nella quale sono stati aggiunti marcatori dorati integrati nello stent per fornire agli operatori la visualizzazione diretta dell'allineamento delle commissure; la punta del sistema di rilascio è stata ridisegnata, per un profilo di inserimento più agevole; un sistema di rilascio più flessibile, che mostra una stabilità ottimizzata per un posizionamento più stabile.

ALTRI MODELLI DI PROTESI TRANS-CATETERE AORTICHE

Nella Figura 41 sono illustrati, oltre alle protesi sopra descritte, altri modelli di protesi transcatetere che si sono sviluppati sulla scia dell'esperienza Sapien e CoreValve/Evolut. Per poter ottenere uno spazio nel mercato, le aziende produttrici hanno cercato di sviluppare tecnologie e requisiti che li rendessero attraenti per l'applicazione clinica.

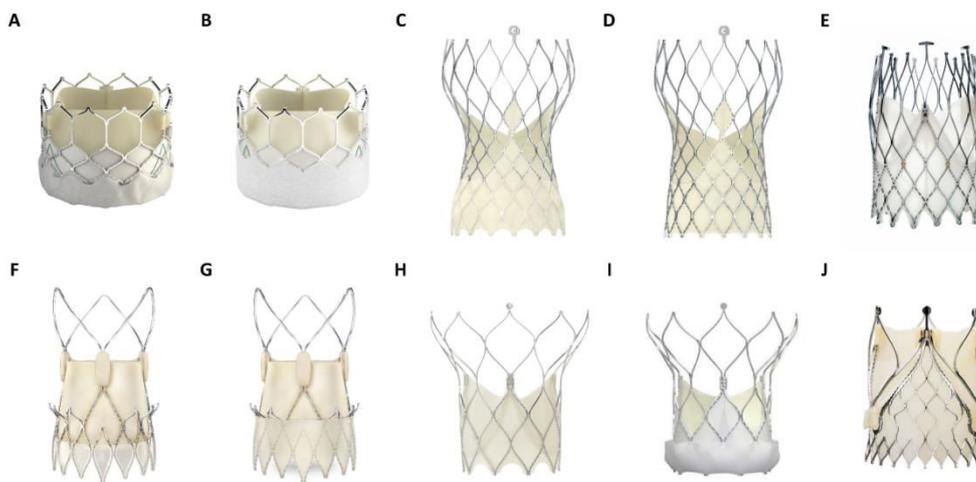


Figura 41. *Panoramica di diverse protesi TAVR a palloncino (BEV) e autoespandibili (SEV) nell'uso clinico corrente.*

(A) Edwards Lifesciences Sapien 3 (BEV). (B) Edwards Lifesciences Sapien 3 Ultra (BEV). (C) Medtronic Evolut Pro (SEV). (D) Medtronic Evolut R (SEV). (E) NewValveTechnology Allegra (SEV). (F) Boston Scientific Accurate Neo (SEV). (G) Boston Scientific Accurate Neo 2 (SEV). (H) Abbott Portico (SEV). (I) Abbott Navitor (SEV). (J) JenaValve Trilogy (SEV).

3.2.2.2 – INDICAZIONI e CONTROINDICAZIONI

La selezione dei pazienti da trattare mediante TAVI è fondamentale per il successo della procedura e l'indicazione viene approvata nell'ambito di un Heart Team multidisciplinare, che include cardiocirurghi, cardiologi e anestesisti.

L'indicazione principale è per pazienti con stenosi aortica calcifica severa sintomatica che hanno controindicazioni all'intervento chirurgico o in cui l'intervento chirurgico sarebbe ad elevato rischio di mortalità e morbidità. Attualmente, i buoni risultati degli studi in corso sulle procedure effettuate in pazienti a rischio intermedio e basso, hanno spinto a considerare la TAVI come prima opzione nei pazienti di età uguale o superiore a 75 anni. Ovviamente la procedura dovrebbe essere eseguita comunque in pazienti in grado di ricevere un potenziale miglioramento funzionale dall'impianto della valvola.

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

- conferma della severità della stenosi aortica, ovviamente con metodica ecocardiografica attraverso la misurazione dell'area valvolare, dei gradienti e degli altri parametri usuali
- valutazione dei sintomi
- analisi del rischio chirurgico: viene tuttora utilizzato in gran parte il STS (*Society of Thoracic Surgery*) score, anche se da studi recenti si è dimostrato adeguato nel predire la mortalità dei pazienti sottoposti a TAVI, ma non dovrebbe essere utilizzato per la selezione dei pazienti da sottoporre a questa procedura; decisamente più importante del valore assoluto degli scores è valutare alcune caratteristiche del paziente, fra cui la fragilità ("frailty"), la pregressa irradiazione toracica, la presenza di aorta a porcellana, pregresse mediastiniti, anomalie della parete toracica, patologie epatiche, la capacità di mobilitazione del paziente, la qualità di vita pre-operatoria, il supporto familiare e l'integrazione sociale
- valutazione dell'aspettativa e della qualità di vita: la TAVI non è proponibile per pazienti con aspettativa di vita inferiore all'anno, per i quali si può eventualmente optare per una valvuloplastica percutanea oppure per terapia medica

- accertamento dell'eseguibilità della procedura: deve tenere conto di numerose variabili e necessita della disponibilità di una valida diagnostica per immagini; gli esami fondamentali da effettuare sono:
 - ecocardiografia: è importante per la valutazione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, della radice aortica, della funzione ventricolare sinistra, che se ridotta potrebbe essere causa d'instabilità emodinamica durante il rilascio; permette inoltre la valutazione di altre valvulopatie, soprattutto dell'insufficienza mitralica; consente infine di valutare l'ipertrofia ventricolare sinistra, con eventuale stenosi sub-aortica, o la presenza di trombi atriali o ventricolari che potrebbero essere mobilizzati dai cateteri
 - coronarografia e/o coronaro-TC: permette di valutare l'anatomia coronarica e la posizione degli osti coronarici rispetto alle cuspidi aortiche; la presenza di coronaropatia non aggredibile per via percutanea (stenosi prossimali severe) non raccomanda l'esecuzione della TAVI
 - l'angio-TC dell'aorta e degli accessi vascolari; è importante per la valutazione dell'anatomia del root aortico e dei rapporti tra annulus e aorta ascendente (angolo annulus-aorta), al fine di evitare complicazioni quando la protesi verrà rilasciata e la valvola nativa calcifica verrà schiacciata contro la parete aortica; inoltre è fondamentale per la valutazione degli accessi periferici e di tutto il decorso dell'aorta, identificando la presenza di calcificazioni, tortuosità, ulcerazioni e stenosi che possano compromettere la procedura e guidare nella selezione dell'accesso vascolare più idoneo; le principali valutazioni e misurazioni che si possono eseguire con la TC multistrato a livello del root aortico per il corretto posizionamento della valvola trans-catetere sono:
 - valutazione della quantità e posizione delle calcificazioni a livello dei lembi, dell'annulus aortico, e dell'aorta ascendente;
 - misura del diametro dell'annulus aortico in sistole e in diastole;
 - misura del massimo diametro dei seni di Valsalva, della giunzione sino-tubulare e misurazione della loro distanza dall'anello valvolare;
 - misura della distanza tra l'annulus e gli osti coronarici;

- misura della lunghezza dei lembi valvolari coronarici destro e sinistro;
 - valutazione della differenza tra la lunghezza dei lembi coronarici e la distanza tra annulus e osti coronarici;
 - misura della distanza tra il margine di coaptazione dei lembi e gli osti coronarici in sistole e diastole;
 - misura del diametro del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, dello spessore del setto interventricolare e valutazione dell'aspetto del setto interventricolare (normale o sigmoide) a fine diastole;
 - valutazione dei rapporti tra annulus e aorta ascendente (angolo annulus-aorta) e valutazione dell'aorta ascendente (aorta a porcellana; aorta ascendente orizzontale)
- esclusione delle controindicazioni: esistono delle controindicazioni generali all'impianto trans-catetere di valvola aortica, e altre invece che dipendono dall'approccio o dallo specifico device utilizzato. L'EACTS ha individuato le seguenti controindicazioni "generali", valide per tutte le procedure transcateretere:
- annulus aortico < 18 mm o > di 25 mm per protesi balloon-expandable o annulus aortico < 20 mm e > 27 mm per protesi self-expandable;
 - dimensioni dell'aortic root < 45 mm per le valvole self-expandable;
 - valvola aortica bicuspidale (controindicazione relativa), che comporta il rischio di incompleta espansione della protesi all'interno dell'orifizio valvolare nativo che risulta ellittico e può quindi predisporre a leaks para-valvolari, e che può comportare l'occlusione degli osti coronarici, che spesso nelle valvole bicuspidi sono in posizione anomala;³¹³
 - presenza di calcificazioni voluminose e asimmetriche che possono occludere le arterie coronarie al momento dell'espansione della valvola;
 - presenza d'ipertrofia settale importante (SIV > 1,7 cm), che può interferire con il rilascio della valvola e favorirne la sua migrazione
 - presenza di trombi o vegetazioni apicali in ventricolo sinistro che possono essere mobilizzati durante la procedura;

- presenza di endocardite attiva o sepsi;
- recente infarto miocardico (da meno di un mese);

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

- arterie periferiche severamente calcifiche o tortuose o con diametro < 6 mm – 7 mm (a seconda del device di rilascio utilizzato), o pregresso by-pass aorto-femorale (controindicazione relativa);
- aorta addominale aneurismatica con trombi protrudenti a rischio di distacco, coartazione aortica, angolazione severa dell'aorta (solitamente al passaggio toracoaddominale);
- aorta ascendente o arco aortico con severa aterosclerosi (“bulky atherosclerosis”);
- aorta ascendente trasversa, soprattutto per le protesi balloon-expandable, che hanno sistemi di rilascio più rigidi.

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

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

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

Nella valutazione del paziente è importante rilevare sia l'eventuale presenza di

disordini della coagulazione per prevedere eventuali sanguinamenti dai siti di accesso, sia un'insufficienza renale pre-procedurale in considerazione dell'ipotensione che si viene a generare durante la procedura con ipoperfusione renale e soprattutto in considerazione del mezzo di contrasto che necessariamente viene utilizzato e che è notoriamente nefrotossico, con la conseguente nefropatia acuta che potrebbe innescarsi.

3.2.2.3 – TECNICHE DI IMPIANTO

La procedura di impianto di protesi valvolare aortica trans-catetere (TAVI o TAVR) può essere eseguita mediante diversi accessi (

Figura 42), percutanei o chirurgici.

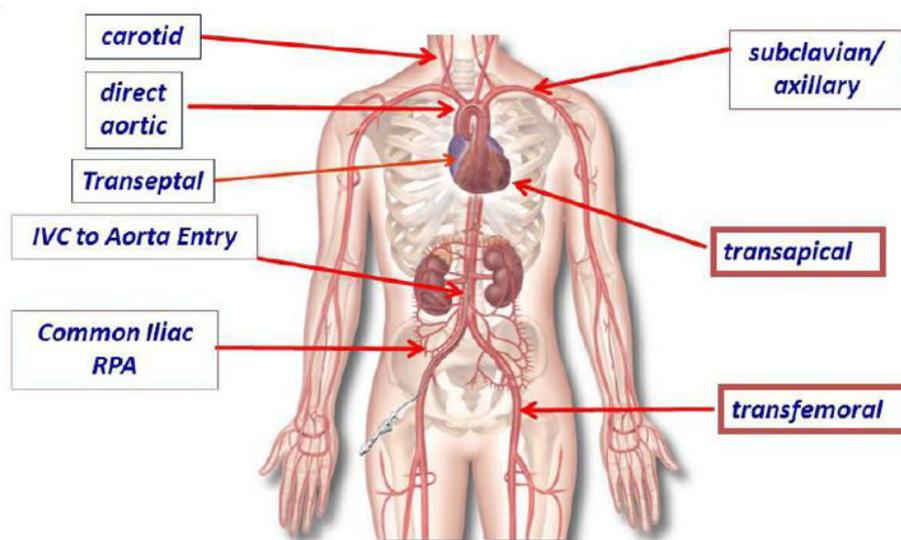


Figura 42. TAVI: vie di accesso percutanee e chirurgiche.

Alcuni approcci, come quello trans-femorale, possono essere affrontati in anestesia locale, mentre altri, come l'accesso trans-apicale o l'accesso trans-aortico, richiedono obbligatoriamente l'anestesia generale. In ogni caso non si utilizza il by-pass cardiopolmonare, se non in caso di complicanze gravi.

Normalmente viene posizionato un pace-maker temporaneo endocavitario in ventricolo destro, che, mediante un pacing ad alta frequenza (circa 180-200 bpm), consente di stabilizzare il pallone da valvuloplastica durante la pre-dilatazione della valvola nativa e

durante l'impianto della protesi valvolare, soprattutto in caso di protesi balloon-expandable, riducendo la gittata cardiaca e favorendo in tal modo l'adeguata espansione del pallone nonché il corretto posizionamento e rilascio della valvola.

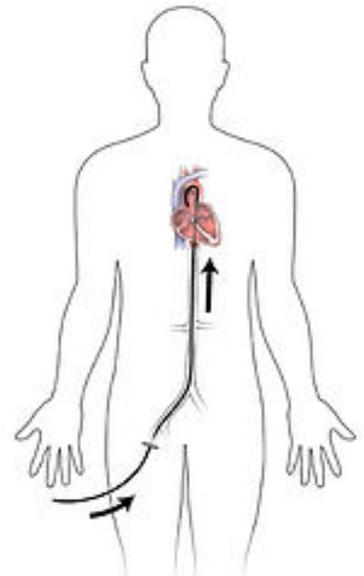
Il corretto posizionamento della protesi valvolare viene controllato mediante scopia (utilizzando come punto di repere le calcificazioni della valvola), aortografia, o talvolta anche ecocardiogramma (trans-toracico o trans-esofageo).

APPROCCIO RETROGRADO

Per approccio retrogrado si intende l'inserimento della protesi valvolare trans-catetere controcorrente rispetto al flusso sanguigno. Le vie di accesso percorribili con i sistemi di rilascio attualmente a disposizione sono: trans-femorale, trans-succlavio, trans-carotideo e trans-aortico. Ad eccezione dell'accesso trans-aortico, che richiede un'esposizione chirurgica toracotomica (mini-sternotomia o mini-toracotomia) con relativa anestesia generale, tutti gli altri accessi possono essere eseguiti a paziente sveglio e/o in blanda sedazione.

L'approccio retrogrado per via trans-femorale è il più utilizzato in assoluto ed è generalmente affrontato in modo completamente percutaneo, sia in fase di puntura che in fase di chiusura: al termine della procedura, infatti, l'accesso femorale viene chiuso attraverso l'utilizzo di sistemi di sutura percutanei (ed.: Perclose, Proglide, StarClose, ProStar).

Quando l'accesso femorale non è percorribile a causa di ridotto calibro (< 5 mm), severe tortuosità o calcificazioni dell'asse aorta discendente – arterie iliache – arterie femorali comuni, si possono prendere in considerazione gli altri accessi periferici (trans-succlavio e trans-carotideo) oppure centrali (trans-aortico), la maggior parte dei quali richiedono tuttavia l'isolamento chirurgico.



APPROCCIO ANTEROGRADO

Per approccio anterogrado si intende l'inserimento della protesi valvolare trans-catetere secondo corrente rispetto al flusso sanguigno. Questa manovra si può effettuare per via periferica, tramite un accesso venoso trans-femorale con puntura trans-settale o, più

tipicamente, mediante accesso centrale, con esposizione chirurgica dell'apice del ventricolo sinistro (trans-apicale).

L'approccio anterogrado trans-femorale prevede l'inserimento della valvola attraverso la vena femorale mediante un introduttore 14-16 Fr come per l'accesso arterioso. Successivamente si procede ad effettuare una puntura trans-settale, che consente il passaggio della valvola protesica, mediante l'utilizzo di una guida di supporto rigida (stiff), attraverso l'atrio di sinistra, la valvola mitralica e la valvola aortica nativa stenotica, con l'esternalizzazione finale della guida di supporto dall'arteria femorale controlaterale. L'approccio anterogrado è stata la prima tecnica utilizzata da Cribier per gli impianti iniziali. I principali vantaggi di tale metodica sono il fatto che il catetere con la valvola "crimpata" sul pallone viene introdotto attraverso la vena femorale evitando le problematiche delle ridotte dimensioni delle arterie femorali ed iliache. Gli svantaggi sono quelli della necessità di puntura trans-settale, possibili danni permanenti o temporanei alla valvola mitrale causati dalla guida rigida che la attraversa e la generale complessità della metodica. Allo stato attuale tale approccio è stato quasi del tutto abbandonato in favore dell'approccio retrogrado.

L'approccio trans-apicale è l'approccio anterogrado di prima scelta in caso di impossibilità di utilizzo di tutti gli altri accessi periferici. Viene eseguito, mediante anestesia generale, da parte di un team che combina la presenza di cardiologi interventisti e cardiocirurghi. Dopo aver ottenuto l'esposizione dell'apice cardiaco mediante mini-toracotomia anterolaterale, viene eseguita un'incisione a livello dell'apice cardiaco e inserito un introduttore (sheath), fissato con una "borsa di tabacco". Sotto controllo fluoroscopico si introduce una guida attraverso la valvola aortica nativa e si procede poi al posizionamento e al rilascio della protesi valvolare, generalmente durante pacing ventricolare rapido. Al termine, il ventricolo sinistro viene suturato chirurgicamente ed il paziente monitorato in terapia intensiva post-cardiologica per il tempo necessario ad ottenere una definitiva stabilità emodinamica. Questo approccio è chiaramente ben più invasivo rispetto a quello trans-femorale; tuttavia, la minor lunghezza del catetere e l'approccio anterogrado permettono un controllo più accurato della fase di rilascio del dispositivo. Attualmente l'approccio trans-apicale è poco utilizzato e viene riservato a quei pazienti che presentano controindicazioni all'accesso periferico (ridotto calibro, estrema tortuosità e severe calcificazioni a livello dell'asse iliaco-femorale).

3.2.2.4 – VALVE-IN-VALVE

Un'importante applicazione delle procedure trans-catetere è senz'altro l'impianto di una protesi valvolare aortica in pazienti anziani ad alto rischio chirurgico, che hanno già subito un intervento cardiocirurgico.

L'aumentare del numero di pazienti affetti da stenosi valvolare aortica e l'aumentare dell'età di questi pazienti, assieme all'incremento della durata nel tempo delle protesi biologiche e all'aumento vertiginoso del loro impiego negli ultimi 10 anni, porterà ad un aumento dei pazienti anziani con associate comorbidità e alto rischio chirurgico che necessitano di re-intervento di sostituzione di protesi valvolare aortica biologica precedentemente impiantata, che è andata incontro a deterioramento nel corso degli anni.

Wenaweser e Grube hanno riportato nel 2007 il primo impianto retrogrado di una protesi CoreValve in una donna di 80 anni con numerose comorbidità, portatrice di protesi valvolare aortica biologica (Mitroflow 23 mm) impiantata 7 anni prima, e che aveva già subito anche un intervento di rivascolarizzazione miocardica. La procedura d'impianto di una valvola nell'altra (*valve-in-valve procedure*) è stata eseguita con l'ausilio della circolazione extracorporea e ad un anno dalla procedura la paziente era in classe NYHA I con un gradiente trans-valvolare di 12 mmHg (**Figura 43**). La paziente era affetta da un'insufficienza severa per degenerazione protesica. Grube riporta che la procedura è stata estremamente semplice e fluida, in quanto la valvola non era né calcifica né stenotica, per cui non c'è stata necessità di utilizzare la pre-dilatazione con valvuloplastica, il sito di rilascio era chiaramente localizzabile dallo stent valvolare della protesi impiantata; non c'era rischio di embolizzazione del calcio nel sistema arterioso, l'anello era simmetrico senza calcificazioni localizzate, e i lembi non creavano problemi di occlusione degli osti coronarici.

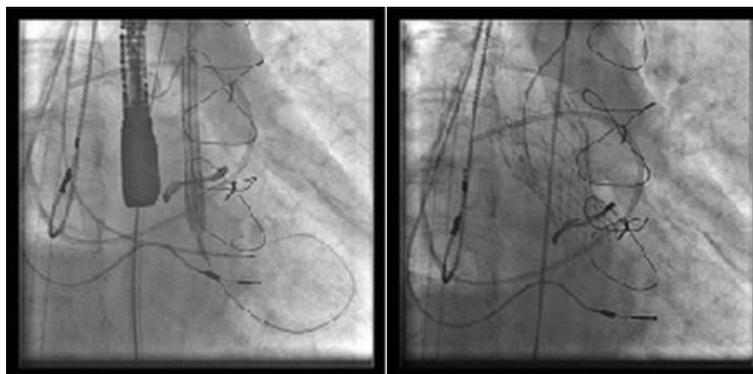


Figura 43. Rilascio della protesi CoreValve nella protesi Mitroflow.

I vantaggi di questa procedura in pazienti ad alto rischio chirurgico sono evidenti, in quanto non vi è necessità di circolazione extracorporea né di lunghe e rischiose lisi di aderenze che i re-interventi chirurgici richiedono.

Sempre nel 2007 il gruppo di Lipsia (Walther) aveva eseguito uno studio di fattibilità con sette procedure valve-in-valve su maiale con impianto di protesi trans-apicale Edwards SAPIEN all'interno di protesi biologiche Perimount. I risultati furono ottimi: non vi furono casi di *para-valvular leak* né di ostruzione coronarica. Ciò perché all'interno di una protesi biologica, lo stent della Edwards SAPIEN si allineava facilmente e si fissava solidamente. Inoltre la nuova protesi rimaneva completamente all'interno dello stent della Perimount con una scarsa probabilità di ostruzione coronarica.

Attualmente i follow-up sono troppo brevi per trarre delle conclusioni, ma i risultati a breve-medio termine sono soddisfacenti. È comunque confortante poter fornire un'opzione terapeutica percutanea o trans-apicale a pazienti portatori di protesi biologica, anziani e con comorbidità che per l'elevato rischio chirurgico non potrebbero essere sottoposti ad intervento tradizionale. I buoni risultati delle procedure valve-in-valve stanno permettendo di incrementare l'utilizzo delle protesi biologiche chirurgiche e di estenderne l'indicazione anche a pazienti più giovani, che successivamente potranno beneficiare di questa procedura quando la protesi sarà degenerata.

Attualmente, l'impianto valve-in-valve è possibile sostanzialmente all'interno di qualsiasi protesi biologica chirurgica, ma anche all'interno di una precedente protesi trans-catetere. Inoltre, con l'aggiunta della possibilità di rompere (*cracking*) l'anello protesico di alcune protesi chirurgiche in caso di dimensioni troppo piccole delle stesse, queste procedure tendono ormai a diventare la prima scelta in caso di degenerazione protesica in pazienti di una certa età o a rischio medio-alto.

3.2.2.5 – COMPLICANZE

L'impianto di protesi valvolari aortiche trans-catetere è una procedura invasiva, seppur meno dell'intervento chirurgico "a cuore aperto", e pertanto gravata dalla possibilità di complicanze. Grazie all'evolversi delle tecniche e della tecnologia, con l'aumentare del numero di procedure ed il superamento della *learning curve*, le complicanze si sono

rapidamente ridimensionate, ma tuttora, quando si verificano, possono necessitare di un intervento cardiocirurgico in emergenza ed essere spesso fatali.

Le principali complicanze più frequenti comprendono:

- l'**embolizzazione** della valvola o il suo **dislocamento**, causata solitamente da un *mismatch* tra annulus nativo e protesi o da una pre-dilatazione eccessiva dell'annulus, o ancora da un posizionamento della protesi eccessivamente alto; l'embolizzazione della protesi è stata riportata nelle varie casistiche con una percentuale variabile tra il 2% e il 6% ed è stata correlata prevalentemente con la presenza di annulus aortici larghi e scarsamente calcifici, tanto che l'insufficienza aortica pura è stata per anni una controindicazione assoluta alla TAVI; quando la protesi si disloca in aorta ascendente, è spesso possibile trascinarla in arco aortico e in aorta discendente, lontano da arterie coronarie e tronchi sopra-aortici, mediante un pallone da valvuloplastica; nelle procedure trans-apicali l'incidenza di dislocazione della protesi in aorta ascendente o in ventricolo sinistro è minore, intorno al 0,5%; quando la protesi rilasciata risulta leggermente distorta o dislocata, non eccessivamente ma quanto basta a comprometterne il corretto funzionamento, a volte è possibile introdurre una seconda protesi all'interno della prima (valve-in-valve) in posizione corretta;
- i **leaks** (perdite) **peri-valvolari**; una certa quota di perdite para-valvolari è comune a tutte le procedure di impianto trans-catetere, ma la maggior parte dei *leaks* è lieve e ben tollerato; le perdite di entità maggiori solitamente sono dovute a malposizionamento della valvola, utilizzo di misure protesiche troppo piccole, espansione asimmetrica della valvola, calcificazioni anulari molto rappresentate; la percentuale di leak para-valvolare superiore al grado 3+/4+ varia nelle diverse casistiche tra lo 0%, il 7%, e il 15%; in uno studio di Moss, l'88% dei pazienti che sono stati sottoposti a TAVI aveva un'insufficienza aortica di grado variabile, che nella maggior parte dei casi era para-valvolare e che nel follow-up non sembrava avere un significato clinico rilevante; è necessario però considerare che solitamente i pazienti sottoposti a TAVI hanno un'ipertrofia ventricolare sinistra con disfunzione diastolica associata e pertanto riescono a tollerare insufficienze lievi, vista la diminuzione del post-carico che si verifica dopo l'impianto della protesi, ma non possono tollerare insufficienze valvolari acute moderato-severe; l'insufficienza intra-protesica è una evenienza che può essere causata da perforazione o danneggiamento della valvola durante la sua preparazione e rilascio, dalla deformazione dello stent da

parte di un annulus particolarmente calcifico, dalla protrusione di un lembo nativo che può bloccare il corretto funzionamento della valvola, dal posizionamento eccessivamente basso della protesi, per cui un lembo nativo può sporgere al di sopra dello stent e interferire con la chiusura diastolica della valvola, o ancora da una eccessiva espansione della protesi con il palloncino; bisogna inoltre considerare che lo stent delle protesi auto-espandibili (*self-expandable*), quasi sempre costituito da nitinolo, tende ad espandersi anche nei giorni successivi all'impianto, tanto che diversi studi riportano un miglioramento dei leaks para-valvolari a distanza di qualche giorno dalla procedura; la dilatazione con pallone da valvuloplastica di una protesi con leak para-valvolare non accettabile (da moderato a severo) può essere una soluzione al problema dell'espansione asimmetrica della valvola e della mancata aderenza della protesi all'annulus aortico e pertanto è spesso in grado di correggere, almeno parzialmente, le perdite para-valvolari;

- l'**ostruzione al flusso coronarico**, che è una evenienza rara ma gravissima, che può essere causata dallo schiacciamento o spostamento di uno dei lembi coronarici calcifici della valvola nativa contro l'ostio coronarico; una valvola con calcificazioni eccentriche molto grandi può comprimere la coronaria una volta dislocata, così come una valvola non calcifica può distendersi e aprirsi totalmente contro l'ostio coronarico, occludendolo;
- la **rottura dell'annulus** aortico, che può essere causata dall'*undersizing* o dall'*oversizing* eccessivo della protesi rispetto al reale annulus valvolare e alla radice aortica; questa complicanza richiede spesso l'intervento cardiocirurgico in emergenza;
- le **lesioni iatrogene ai vasi arteriosi, venosi, o alle strutture cardiache**, che dipendono dalla tecnica utilizzata (retrograda o anterograda); si possono verificare ematomi dall'aorta discendente e successiva rottura aortica, oppure perforazione cardiaca da parte dell'elettrocattetero del pacemaker in ventricolo destro o delle guide e cateteri introdotti in ventricolo sinistro; entrambe purtroppo fatali se non trattate tempestivamente, spesso con un intervento cardiocirurgico o un drenaggio chirurgico o percutaneo; le procedure trans-apicali inoltre possono portare a complicanze correlate con la puntura del ventricolo sinistro, fra cui aneurismi o pseudo-aneurismi, o addirittura la rottura di cuore durante l'inserimento o la rimozione del catetere;

- le **lesioni vascolari periferiche**; il SOURCE Registry riporta il 7,4% di complicanze vascolari con protesi Edwards SAPIEN, mentre l'incidenza con il sistema CoreValve è intorno all'1,9%; nella valutazione del paziente è molto importante l'indagine e lo studio della vascolarizzazione periferica sia con angiografia che con angio-TC per prevenire lesioni vascolari periferiche, ma anche ai vasi iliaci e all'aorta dovuti al passaggio dei devices di rilascio, ed eventualmente scegliere il giusto approccio alternativo (percutaneo femorale versus femorale/iliaco chirurgico, succlavio, iliaco attraverso interposizione di un graft, trans-apicale, retrogrado tramite l'aorta in sternotomia parziale superiore);
- lo **stroke**: è una complicanza che nelle procedure trans-catetere è dovuta prevalentemente a materiale valvolare che si distacca al momento della valvuloplastica o dell'espansione della protesi, oppure a materiale ateromatoso distaccatosi dall'aorta durante il passaggio dei cateteri e dei vari devices, o ancora alla liberazione intra-arteriosa di aria con i cateteri e i palloncini; l'incidenza di stroke varia dal 1,9% (Piazza) al 4% (Webb) e al 10% (Grube) nelle diverse casistiche; le procedure trans-apicali mostrano un'incidenza di stroke peri-operatorio di molto inferiore rispetto alle procedure percutanee (0% - 3% per le procedure trans-apicali contro il 4% - 10% delle procedure percutanee); ciò è spiegabile considerando che nella tecnica trans-apicale non c'è passaggio di cateteri ed introduttori in aorta ascendente e arco, oltre al fatto che la valvola è attraversata molto più facilmente in senso anterogrado e non dal lato aortico dei lembi valvolari, dove la superficie è solitamente più degenerata e calcifica;
- l'**instabilità emodinamica**; l'ipotensione dovuta agli anestetici, al *rapid ventricular pacing* (che può anche innescare aritmie ventricolari), al gonfiaggio del pallone o all'ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro, può facilmente condurre questi pazienti spesso già emodinamicamente compromessi ad un'ischemia miocardica e conseguente shock cardiogeno durante la procedura, che può essere esacerbato dalla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e dalla eventuale presenza di coronaropatia;
- il **deterioramento strutturale della protesi**: test in vitro hanno dimostrato l'affidabilità delle protesi valvolari attualmente in uso per più di 400 milioni di cicli cardiaci, ovvero circa 10,4 anni, ma i follow-up sui pazienti sono ancora troppo brevi;
- il **blocco atrio-ventricolare post-procedurale**: è una complicanza frequente dopo impianto di valvola aortica trans-catetere, raggiungendo in alcune casistiche una

frequenza del 19,7%; spesso ciò è dovuto all'*oversizing* della protesi, che da un lato abbassa il rischio di leak para-valvolare ma dall'altro incrementa la probabilità di blocco atrio-ventricolare; inoltre, l'incidenza di difetti della conduzione aumenta quanto più la protesi viene posizionata in basso nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro, poiché la branca sinistra del tessuto di conduzione è posta 2 o 3 mm al di sotto del triangolo interleaflet tra cuspidi destra e cuspidi non coronarica, per cui la porzione inferiore della valvola può andare a danneggiare questa zona provocando una elevata incidenza di blocco di branca sinistra; altre plausibili spiegazioni dei frequenti difetti della conduzione possono essere la calcificazione del sistema di conduzione, gli effetti meccanici della valvuloplastica pre-procedurale, o addirittura il contatto con guide e cateteri durante l'impianto della protesi; gran parte dei difetti di conduzione si risolvono a distanza di mesi, e ciò è stato attribuito alla risoluzione della infiammazione, edema e ischemia peri-procedurali;

4 – RISULTATI DI TAVI e SAVR IN LETTERATURA

4.1 – TAVI TRIALS e TRIALS DI CONFRONTO TAVR vs SAVR

Per ricevere l'approvazione normativa per l'uso clinico negli Stati Uniti, la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha richiesto l'esecuzione di una serie di studi clinici randomizzati controllati (RCT). Il disegno di questi studi si basa sulla stratificazione del rischio chirurgico per SAVR, suddividendo i pazienti in inoperabili (o a rischio estremo), ad alto rischio, a rischio intermedio e a basso rischio [128].

Il primo RCT, il PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) 1B Trial [129], ha confrontato le TAVR, utilizzando il sistema SAPIEN Transcatheter Heart Valve (THV) (Edwards Lifesciences, Irvine, CA), con la terapia medica in 358 pazienti. Nel 2010 sono stati pubblicati i risultati dello studio PARTNER 1B4 che mostravano un beneficio assoluto di sopravvivenza a 1 anno con TAVI del 20% (30,7% vs 50,7%) rispetto alla terapia medica standard (compresa la valvuloplastica aortica con palloncino nell'84% dei pazienti).

C'è stata anche una significativa riduzione dei sintomi e un miglioramento della qualità della vita. Sebbene vi fosse una maggiore incidenza di ictus maggiore con TAVR (5,0% vs 1,1%) a 30 giorni, il miglioramento della sopravvivenza e dei sintomi è stato generalmente ritenuto essere superiore a questa complicanza.

Un altro studio [130] ha valutato la protesi autoespandibile, CoreValve (Medtronic Inc, Minneapolis, MN) in pazienti inoperabili con stenosi aortica definita "a rischio estremo". Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario di mortalità per tutte le cause a 12 mesi o ictus maggiore con un'incidenza combinata del 26% a 1 anno. La necessità di impianto di pacemaker permanente era maggiore nello studio statunitense Pivotal con CoreValve rispetto allo studio PARTNER-1B (21,6% vs 3,4% a 30 giorni). Questi due studi hanno portato direttamente all'approvazione iniziale della FDA del sistema trans-femorale SAPIEN per **pazienti inoperabili** nel novembre 2011 e del sistema CoreValve nel gennaio 2014 nei pazienti a **rischio chirurgico estremo**.

Parallelamente, il PARTNER 1A [131] ha arruolato 699 pazienti dal 2007 al 2009 con stenosi aortica ad elevato rischio chirurgico e li ha randomizzati a SAVR o TAVR trans-femorale (o TAVR trans-apicale se l'accesso trans-femorale non era adeguato). La TAVR è risultata non inferiore rispetto all'endpoint primario, ovvero la mortalità per tutte le cause a 1 anno (24,2% in TAVR vs 26,8% in SAVR). L'approccio trans-apicale, invece, ha mostrato una maggiore mortalità precoce rispetto all'approccio trans-femorale e alla SAVR. Si sono registrate maggiori complicanze vascolari e ictus nel braccio TAVR; tuttavia, la mortalità a 30 giorni e ad 1 anno era simile nei due bracci, con un miglioramento simile dei sintomi cardiaci. Analisi di sottogruppi di questi studi hanno dimostrato che le femmine e i pazienti con precedente CABG hanno beneficiato maggiormente della TAVR.

Lo studio statunitense CoreValve High risk [132] ha studiato la protesi autoespandibile in pazienti ad elevato rischio chirurgico con stenosi aortica severa. Similmente al PARTNER 1A, i pazienti ad alto rischio chirurgico sono stati randomizzati a SAVR o TAVR. I risultati hanno suggerito la superiorità della protesi autoespandibile rispetto alla chirurgia in pazienti ad alto rischio chirurgico con un tasso di mortalità inferiore a 1 anno (14,2% vs 19,1%, $p=0,04$ per superiorità, α unilaterale). Invece, non c'era alcuna differenza significativa tra i tassi di ictus in SAVR e TAVR. Il braccio CoreValve utilizzava più siti di accesso vascolari (inclusi femorale, succlavia e aortica), mentre lo studio PARTNER utilizzava l'accesso trans-apicale come unica alternativa all'accesso al trans-femorale. Il tasso di impianto di pacemaker era ancora significativamente più alto con le protesi autoespandibili

rispetto alle *balloon-expandable* a 1 anno (22,3% vs 5,7%). Entrambi questi studi hanno ampliato l'indicazione per TAVR, con la FDA che ha approvato i sistemi SAPIEN e CoreValve per l'uso in pazienti ad **alto rischio chirurgico** con stenosi aortica severa rispettivamente nell'ottobre 2012 e nel giugno 2014.

Dopo il completamento degli studi nelle TAVR a rischio estremo ed elevato, in alternativa alla chirurgia, sono iniziati studi nella popolazione a **rischio chirurgico intermedio**, definita con un rischio di mortalità STS PROM fra il 4% e l'8%. Nello studio PARTNER 2A [133] sono stati arruolati 2032 pazienti tra il 2011 e il 2013, valutando la seconda generazione di protesi *balloon-expandable* SAPIEN XT (Edwards Lifesciences, Irvine, CA). La TAVR ha dimostrato nuovamente di avere simili esiti rispetto alla SAVR con un endpoint primario di mortalità e ictus invalidante (19,3% vs 21,1%) a 2 anni. La TAVR per via trans-femorale è risultata anche essere superiore alla SAVR e la frequenza di ictus non è risultata significativamente diversa tra i due gruppi. Durante questo trial, è stata introdotta una nuova generazione di protesi Sapien XT, la protesi Sapien 3. Questa è stata valutata in modo non randomizzato nei pazienti a rischio intermedio, mediante *propensity score matching* con il braccio chirurgico del PARTNER 2A. La Sapien 3 ha dimostrato in questo modo di non essere inferiore alla SAVR nei pazienti a rischio chirurgico intermedio.

Tra il 2012 e il 2014 è stato studiato anche il sistema CoreValve con il trial SURTAVI (SURgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement in Intermediate Risk Patients) [134]. Questo studio ha valutato la prima generazione di protesi CoreValve, ma anche la seconda generazione del dispositivo, la Evolut R (Medtronic, Inc, Minneapolis, MN). L'intervallo di STS PROM in questo studio era fra 3% e 15%. Il trial ha mostrato risultati simili allo studio PARTNER 2A, ovvero che la TAVR non è inferiore alla chirurgia per l'endpoint primario di morte o ictus invalidante a 2 anni (12,6% vs 14%). Questi trials hanno portato all'approvazione FDA della SAPIEN XT per i pazienti ad alto rischio chirurgico e non operabili nel 2015 e per pazienti a rischio intermedio nel 2016. Parallelamente, la Sapien 3 è stata approvata per pazienti inoperabili e ad alto rischio nel 2015 e nei pazienti a rischio intermedio nel 2016. I dispositivi autoespandibili CoreValve, Evolut R ed Evolut Pro sono stati approvati per i pazienti a rischio chirurgico intermedio nel 2017.

La grande parte dei pazienti con stenosi aortica severa sottoposti a SAVR sono a **basso rischio chirurgico**. I solidi risultati dei precedenti trials nei pazienti a rischio chirurgico più elevato hanno portato ad ampliare gli studi in corso anche nella popolazione a basso rischio. Il primo studio a valutare la TAVR rispetto alla SAVR nella coorte a basso rischio chirurgico è

stato il trial Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) [135], che ha arruolato pazienti tra il 2009 e il 2013. Era uno studio randomizzato "all comers", che ha preso in considerazione la protesi CoreValve di prima generazione. La via di accesso preferita era trans-femorale, con l'arteria succlavia come accesso alternativo. I pazienti randomizzati a SAVR hanno ricevuto lo standard di cura con intervento chirurgico; l'81,8% dei pazienti sono stati considerati a basso rischio, con uno score STS-PROM < 4% (media 3,0±1,7). L'endpoint primario, un composito di tutte le cause di mortalità, ictus e infarto miocardico a 1 anno dalla procedura, era simile tra i due gruppi (13,1% vs 16,3% rispettivamente per TAVR e SAVR). Non è stata riscontrata una differenza tra i due gruppi in termini di mortalità a 2 anni. I risultati sono stati simili sia nell'"*intention to treat*" che nell'analisi "*as treated*". Più pazienti nel braccio TAVR hanno richiesto l'impianto di pacemaker permanente, ma hanno avuto anche meno eventi emorragici pericolosi per la vita, danno renale meno acuto e meno insorgenza di fibrillazione atriale post-procedura rispetto ai pazienti chirurgici.

Più recentemente, sono stati pubblicati i risultati del Low Risk Trial [136]. Si trattava di uno studio multicentrico prospettico non randomizzato su pazienti a basso rischio (STS PROM ≤ 3%) con stenosi aortica severa sottoposti a TAVR, ed è stato confrontato con un controllo storico di pazienti sottoposti a SAVR nello stesso centro, abbinati mediante propensity score matching in base allo score STS e ad altre comorbidità. L'endpoint primario era la mortalità per tutte le cause a 30 giorni. È stata riportata l'assenza di mortalità nel gruppo TAVR, una frequenza di ictus dello 0,5% e una frequenza di impianto di pacemaker permanente del 5,0%. Tuttavia, desta una certa preoccupazione il fatto che il 14% dei pazienti ha mostrato prove di trombosi subclinica dei lembi a 30 giorni, identificata mediante tomografia computerizzata 4D (4D-CT).

Lo studio PARTNER 3 ha iniziato ad arruolare pazienti nel marzo 2016, valutando TAVR vs SAVR in pazienti a basso rischio chirurgico, definito come un STS PROM <4%. Circa 1000 pazienti sono stati randomizzati a TAVR trans-femorale, utilizzando la protesi SAPIEN 3, o a SAVR. L'outcome composito primario è la mortalità per tutte le cause, l'ictus e la ri-ospedalizzazione del paziente ad 1 anno, con estensione del follow-up a 10 anni. Un sottogruppo di 400 pazienti è stato sottoposto a 4D-CT per determinare l'incidenza e le conseguenze cliniche della trombosi subclinica dei lembi. Allo stesso modo, uno studio sul basso rischio con impianto della protesi Evolut R ha iniziato ad arruolare pazienti a marzo 2016, valutando la protesi auto-espandibile in pazienti con una STS PROM <3%. Questo studio ha randomizzato i pazienti a TAVR, utilizzando i sistemi CoreValve o Evolut R, o a

SAVR. L'endpoint primario combinato era la mortalità per tutte le cause e l'ictus a 2 anni [137]. Il PARTNER 3 ha mostrato sostanzialmente che l'endpoint primario, ovvero mortalità per tutte le cause, ictus o ri-ospedalizzazione (correlata alla procedura, alla protesi valvolare o allo scompenso cardiaco) ad 1 anno si è verificato nell'8,5% del gruppo TAVR rispetto al 15,1% del gruppo SAVR (p <0,001 per non inferiorità, p = 0,001 per superiorità). I risultati erano gli stessi in tutti i sottogruppi pre-specificati. Gli endpoint secondari hanno mostrato una incidenza di ictus a 30 giorni dello 0,6% per TAVR contro 2,4% per SAVR (p = 0,02), di fibrillazione atriale di nuova insorgenza a 30 giorni del 5,0% per TAVR contro 39,5% per SAVR (p < 0,001), il decesso o l'ictus invalidante a 1 anno del 1,0% per TAVR contro 2,9% per SAVR (p <0,05), la presenza di lieve rigurgito aortico para-valvolare a 1 anno: 29,4% per TAVR vs. 2,1% per SAVR (p <0,05), un rigurgito aortico para-valvolare da moderato a grave a 1 anno: 0,6% per TAVR vs. 0,5% per SAVR (p = non significativo [NS]), una durata di degenza di 3 giorni per TAVR vs 7 giorni per SAVR (p < 0,001), un'incidenza di impianti di pacemaker permanente entro 30 giorni del 6,5% per TAVR vs. 4,0% per SAVR (p = NS).

I risultati dei principali studi clinici sono riassunti nella Tabella 1.

Tabella 1. Risultati dei principali studi clinici che hanno portato all'approvazione FDA dei 2 sistemi di protesi trans-catetere più utilizzati, SAPIEN e COREVALVE.

Rischio	Trial	Protesi	TAVR	SAVR	Outcomes				
					Risultati	M30 TAVR SAVR	M1 TAVR SAVR	M5 TAVR SAVR	(TAVR) PM30 PM1
Inoperabili	PARTNER 1B	Balloon expandable (Edwards)	179	179 <i>med*</i>	TAVR > terapia medica	5% <i>2,8%*</i>	30,7% <i>50,7%*</i>	71,8% <i>93,6%*</i>	3,4% 4,5%
	CoreValve Extreme Risk Pivotal Trial	Self- expanding (Medtronic)	486	/		8,4% N/A	24,3% N/A	70,9% N/A	21,6% 26,2%
Alto rischio	PARTNER 1A	Balloon expandable	348	351	TAVR = SAVR	3,4% 6,5%	24,2% 26,8%	67,8% 62,4%	3,8% 5,7%
	CoreValve High Risk	Self- expanding	394	401		3,3% 4,5%	14,2 29,1	55,3% 55,4%	19,8% 22,3%
Rischio intermedio	PARTNER 2A	Balloon expandable	1011	1021	TAVR = SAVR	3,9% 4,1%	12,3% 12,9%	46% 42,1%	8,5% 9,9%
	SURTA VR	Self- expanding	879	867		2,2% 1,7%	6,7% 6,8%	30% 28,7%	12,2% 15,4%
Basso rischio	NOTION	Self- expanding	145	135	TAVR = SAVR	2,1% 3,7%	4,9% 7,5%	27,6% 28,9%	34,1% 41,7%
	PARTNER 3	Balloon expandable	503	497	TAVR ≥ SAVR	0,4% 1,1%	1,0% 2,9%	N/A	6,5% N/A
	EVOLUTR LR	Self- expanding	725	678	TAVR = SAVR	0,5% 1,3%	2,4% 3,0%	N/A	17,4% N/A

* = Terapia medica

M1, Mortalità a 1 anno; M5, Mortalità a 5 anni; M30, Mortalità a 30 giorni; N/A, non disponibile; NOTION, Nordic Aortic Valve Intervention; PARTNER, Placement of Aortic Transcatheter Valves; PM1, impianto di PaceMaker a 1 anno; PM30, impianto di PaceMaker a 30 giorni; SAVR, Surgical Aortic Valve Replacement; SURTA VR, SURgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement in Intermediate Risk Patients; TAVR, Transcatheter Aortic Valve Replacement;

Nel 2020 sono stati resi noti i dati di follow-up a 2 anni del PARTNER 3 trial [138], che hanno sostanzialmente mostrato un outcome primario, ovvero mortalità per tutte le cause, ictus o ri-ospedalizzazione (correlati alla procedura, alla valvola o allo scompenso cardiaco), migliore per TAVR rispetto a SAVR (11,5% vs. 17,4%; $p = 0,007$), una frequenza di morte o ictus invalidante simile (3,0% vs. 3,8%; $p = 0,47$), un tasso di ri-ospedalizzazione migliore per TAVR (8,5% vs. 12,5%; $p = 0,046$), un'incidenza di trombosi valvolare (secondo i criteri VARC-2) migliore per SAVR (2,6% vs. 0,7%; $p = 0,02$), gradiente trans-protetico medio migliore per SAVR (13,6 mmHg vs. 11,8 mmHg; $p < 0,001$), la presenza di insufficienza peri-protetica lieve significativamente inferiore per SAVR (26,0% vs. 2,3%; $p < 0,001$).

Nel 2022 sono stati pubblicati i risultati del EVOLUT LOW RISK trial [139]. Non vi sono state differenze significative nell'outcome primario, ovvero mortalità per tutte le cause e ictus invalidante (4,3% vs. 6,3%; $p = 0,084$), anche separatamente: mortalità per tutte le cause 3.5% vs. 4.4% ($p = 0.37$); ictus invalidante 1.5% vs. 2.7% ($p = 0.12$). L'incidenza di trombosi valvolare non è diversa (0.3% vs. 0.2%; $p = 0.68$). L'impianto di pacemaker è migliore per SAVR (21.8% vs. 8.2%). I risultati emodinamici e di mismatch protesi-paziente sono risultati migliori per TAVR (gradiente medio 9.0 vs. 11.7 mmHg [$p < 0.001$], area valvolare aortica 2.2 vs. 2.0 cm² [$p < 0.001$]).

In definitiva, i trials clinici randomizzati hanno utilizzato scores di rischio chirurgico per selezionare i pazienti da candidare a TAVI o a SAVR e hanno dimostrato che **la TAVI è superiore alla terapia medica in pazienti a rischio estremo [129] e non inferiore a SAVR in pazienti ad alto rischio [131; 140-141] e a rischio intermedio al follow-up esteso a 5 anni [133-135; 142-145]**. Il più recente PARTNER 3 e lo studio Evolut Low Risk dimostrano che **la TAVI non è inferiore alla SAVR in pazienti a basso rischio a 2 anni di follow-up [138; 146-148]**. È importante sottolineare che i pazienti negli studi a basso rischio erano prevalentemente maschi e relativamente anziani (es. PARTNER 3: età media 73,4 anni, <70 anni 24%, 70-75 anni 36%, >75 anni 40%, >80 anni 13%) mentre quelli con stenosi aortica a basso flusso o con caratteristiche anatomiche avverse per entrambe le procedure (incluse le valvole aortiche bicuspidi o la malattia coronarica complessa) sono stati esclusi.

Il tasso di complicanze vascolari, di impianto di pacemaker e di leaks paravalvolari è costantemente più alto dopo TAVI, mentre emorragie gravi, danno renale acuto e fibrillazione atriale di nuova insorgenza sono più frequenti dopo SAVR. Sebbene la probabilità di rigurgito para-valvolare è stata ridotta con i nuovi modelli di protesi trans-catetere, l'impianto di pacemaker (e il blocco di branca sinistra di nuova insorgenza) può avere conseguenze a lungo

termine [149-151] e ulteriori perfezionamenti nei devices saranno necessari.

La maggior parte dei pazienti sottoposti a TAVI mostra una breve degenza ospedaliera, una rapida guarigione e un rapido ritorno alle normali attività [152-153]. Nonostante questi vantaggi, vi è un'ampia variazione nell'accesso alla procedura a livello mondiale a causa degli elevati costi dei dispositivi e dei diversi livelli di risorse sanitarie.

La durabilità delle bioprotesi chirurgiche contemporanee oltre i 10 anni è ben consolidata [154]. Al contrario, i dati dei registri forniscono una certa rassicurazione a lungo termine circa la durabilità dei dispositivi TAVI fino a 8 anni, ma si riferiscono in gran parte ai pazienti più anziani e ad alto/intermedio rischio [155-158], mentre le informazioni relative alla durabilità nei pazienti a basso rischio è attualmente limitata a 2-3 anni di follow-up. Dati che confrontano direttamente la durabilità delle protesi transcateretere e delle bioprotesi chirurgiche rimangono limitati.

I tassi di re-intervento sulla valvola aortica risultano maggiori dopo TAVI utilizzando valvole auto-espandibili rispetto alla SAVR a 5 anni di follow-up nello studio PARTNER 2A (3,2% vs. 0,8%; hazard ratio, 3,3; IC 95%, 1.3-8.1) [143], mentre i tassi di deterioramento strutturale della valvola (SVD, Structural Valve Deterioration) non sono risultati statisticamente differenti dopo SAVR e TAVI (utilizzando la protesi SAPIEN 3 di terza generazione) in un registro parallelo nello stesso arco di tempo [159].

L'approccio TAVI valve-in-valve (TAVI su precedente bioprotesi chirurgica o transcateretere) è un'opzione di trattamento consolidato per il deterioramento di precedenti bioprotesi, ma può non essere appropriata o fattibile in tutti i pazienti a causa della maggiore probabilità di mismatch protesi-paziente (PPM, Patient-Prosthesis Mismatch), specialmente in pazienti con radice aortica piccola (o protesi originaria sottodimensionata), in presenza di design di valvole chirurgiche incompatibili, in caso di associato aumentato rischio di occlusione coronarica o di accesso vascolare difficile; in questi casi la re-sostituzione chirurgica dovrebbe essere considerata [160-161].

La presenza di una valvola aortica bicuspidè è più frequente nei pazienti più giovani con stenosi aortica. Mentre diversi registri hanno riportato risultati eccellenti delle TAVI in pazienti con valvola bicuspidè non idonei per la chirurgia [162-164], tuttavia la SAVR rimane più appropriata in tali pazienti e in quelli con altre patologie associate che richiedono un approccio chirurgico (es.: dilatazione della radice aortica, malattia coronarica complessa, insufficienza mitralica grave).

4.2 – TAVR vs SUTURELESS SAVR

L'utilizzo di protesi chirurgiche senza sutura - *sutureless* (SU-AVR, SUTUREless-Aortic Valve Replacement) - è stato proposto come ulteriore opzione terapeutica per il trattamento di pazienti ad alto rischio con patologia valvolare aortica, perché fornisce buoni risultati sia clinici che emodinamici [165-166]. I potenziali vantaggi della SU-AVR rispetto alla SAVR sono legati principalmente alla rimozione della valvola aortica nativa, all'accorciamento del tempo di clampaggio aortico e alla possibilità di eseguire più facilmente accessi mini-invasivi. Pertanto, i potenziali candidati a SU-AVR sono pazienti ad alto rischio chirurgico che potrebbero trarne beneficio da un tempo di clampaggio aortico più breve e/o da un approccio meno invasivo. In altre parole, tali pazienti appartengono a una "zona grigia", che include pazienti ad alto rischio per SAVR ma che non sono realmente inoperabili.

Tantissimi studi in letteratura mettono a confronto la sostituzione valvolare aortica trans-catetere (TAVR) con la sostituzione chirurgica mediante protesi sutureless (SU-AVR), spesso anche confrontando entrambe con la sostituzione chirurgica in generale (SAVR).

I principali risultati degli studi di meta-analisi, review sistematiche e casistiche multi-centriche [167-179] sono riassunti in Tabella 2.

Tabella 2. Risultati delle principali meta-analisi, review sistematiche e studi multi-centrici sul confronto fra TAVR e SU-AVR.

Autore	Anno	Studio	Totale (n)	TAVR (n)	SU-AVR (n)	CAVR (n)	Risultati principali
Kamperidis V [167]	2015	PSM	80	40	40 (3f Enable)		TAVR: > performance emodinamiche (> EOA, < gradienti, < PPM e < basso flusso) ma > PVL Non differenze in mortalità a 1,5 anni
Muneretto C [168]	2015	PSM	612	204	204	204	TAVR: > mortalità a 30 giorni, a 1 anno e a 2 anni, > PM, > complicanze vascolari, > MACCE+PVL
Santarpino G [169]	2015	PSM	204	102	102		TAVR: > mortalità a 2 anni, PVL SU-AVR: > trasfusioni, > tempi di degenza Non differenze in mortalità

							intraospedaliera, stroke, insufficienza renale e respiratoria
Biancari F [170]	2016	PSM	288	144	144		TAVR: > mortalità intraospedaliera, PVL, PM, complicanze vascolari SU-AVR: > sanguinamento
D'Onofrio A [171]	2016	PSM	428	214	214		TAVR: > PVL e < device success SU-AVR: > PM Non differenze in mortalità a 30 giorni
Miceli A [172]	2016	PSM	269	91	178		TAVR: > PVL Non differenze in mortalità a 1 e 2 anni e stroke
Wang N [173]	2016	Metanalisi 6 studi	1482	741	741		TAVR: > mortalità a 1 e 2 anni, > PVL SU-AVR: > LOS Non differenze in mortalità a 30 giorni, PM, sanguinamento, stroke e insufficienza renale
Shinn SH [174]	2018	Metanalisi 7 studi	1248	621	617		TAVR: > mortalità peri-operatoria, > PVL, > costi Non differenze in PM e stroke
Meco M [175]	2018	Metanalisi 6 studi	1462	731	731		TAVR: > mortalità a 30 giorni, a 1 anno e a 2 anni, > stroke, > PVL, > complicanze vascolari SU-AVR: > trasfusioni Non differenze in insufficienza renale, PM, tempi di degenza in terapia intensiva
Lloyd D [176]	2019	Metanalisi 32 studi	16432	7056	1238	8138	TAVR: > PVL TAVR e SU-AVR: > PM rispetto a CAVR Non differenze in mortalità peri-operatoria e stroke
Kim KS [177]	2021	Metanalisi 79 studi	121378	21518	60689	39171	TAVR: > PVL SU-AVR: > PM Non differenze in mortalità a 30 giorni ma SU-AVR migliore a 2 anni
Muneretto C [178]	2022	PSM	582	291	291		TAVR: > mortalità a 30 giorni e a 5 anni, > MACCE a 5 anni, > PM, stroke a 5 anni, > PVL
Sa MP [179]	2022	Metanalisi 10 studi	5134	2567	2567		TAVR: > PVL, > mortalità al follow-up Non differenze in mortalità a 30 giorni, stroke, insufficienza renale, sanguinamento, PPM, PM

Riassumendo, i dati presenti in letteratura mostrano, nel confronto fra TAVR e SU-AVR, che la TAVR comporta sicuramente una maggior incidenza di rigurgito peri-protetico, di complicanze vascolari e una mortalità superiore al follow-up (≥ 2 anni). In alcuni studi

anche la mortalità a 30 giorni e ad 1 anno risulta significativamente più elevata, ma vi è discordanza fra i vari studi. Per contro, la SU-AVR comporta maggior sanguinamento, maggior probabilità di emotrasfusioni nell'immediato post-operatorio e tempi di degenza superiori. Per quanto riguarda l'impianto di pacemaker definitivo, vi è molta discrepanza fra i vari studi: in alcuni è maggiore l'incidenza con SU-AVR, in altri con TAVR e in altri ancora è simile fra le 2 tecniche.

5– PROGETTO DI RICERCA

L'ESPERIENZA DI MARIA CECILIA HOSPITAL

Presso il Dipartimento CardioVascolare di Maria Cecilia Hospital, nel periodo 2011 – 2021 (10 anni) sono stati sottoposti a sostituzione valvolare chirurgica o trans-catetere della valvulopatia aortica 5985 pazienti. Escludendo gli interventi combinati, i pazienti che hanno subito un intervento di sostituzione valvolare aortica isolata (chirurgica o trans-catetere) sono stati 3876.

Per questo progetto ho deciso di concentrarmi sui pazienti appartenenti ad una specifica fascia di età, ovvero fra i 65 e gli 80 anni. Questo perché nelle più recenti linee guida dell'American Heart Association [40] la decisione fra sostituzione valvolare chirurgica (Surgical Aortic Valve Replacement, SAVR) o trans-catetere (Trans-catheter Aortic Valve Replacement, TAVR) in questa fascia di età è considerata in classe I per entrambi gli approcci (Figura 44), non basandosi tuttavia su grossi studi scientifici specifici. Il testo delle linee guida cita: *“Both SAVR and TAVI are effective approaches to AVR in adults 65 to 80 years of age.”*. *“When the choice of SAVR or TAVI is being made in an individual patient between 65 and 80 years of age, other factors, such as vascular access, comorbid cardiac and noncardiac conditions that affect risk of either approach, expected functional status and survival after AVR, and patient values and preferences, must be considered.”*

Fra le protesi valvolari aortiche chirurgiche a disposizione, quelle che vengono più comunemente messe a confronto con le TAVI nella letteratura medica recente sono le bioprotesi sutureless, perché permettono tempi chirurgici più rapidi e perché la tecnica di

impianto della valvola a livello anulare aortico è molto simile alle protesi trans-catetere, tanto da considerarla quasi una “TAVI chirurgica”.

Per tale ragione, ho scelto di confrontare gli outcomes a breve e medio termine dei pazienti di età compresa fra i 65 e gli 80 anni, sottoposti a sostituzione valvolare aortica isolata chirurgica, con bioprotesi sutureless, o trans-catetere nel periodo 2011-2021 presso Maria Cecilia Hospital.

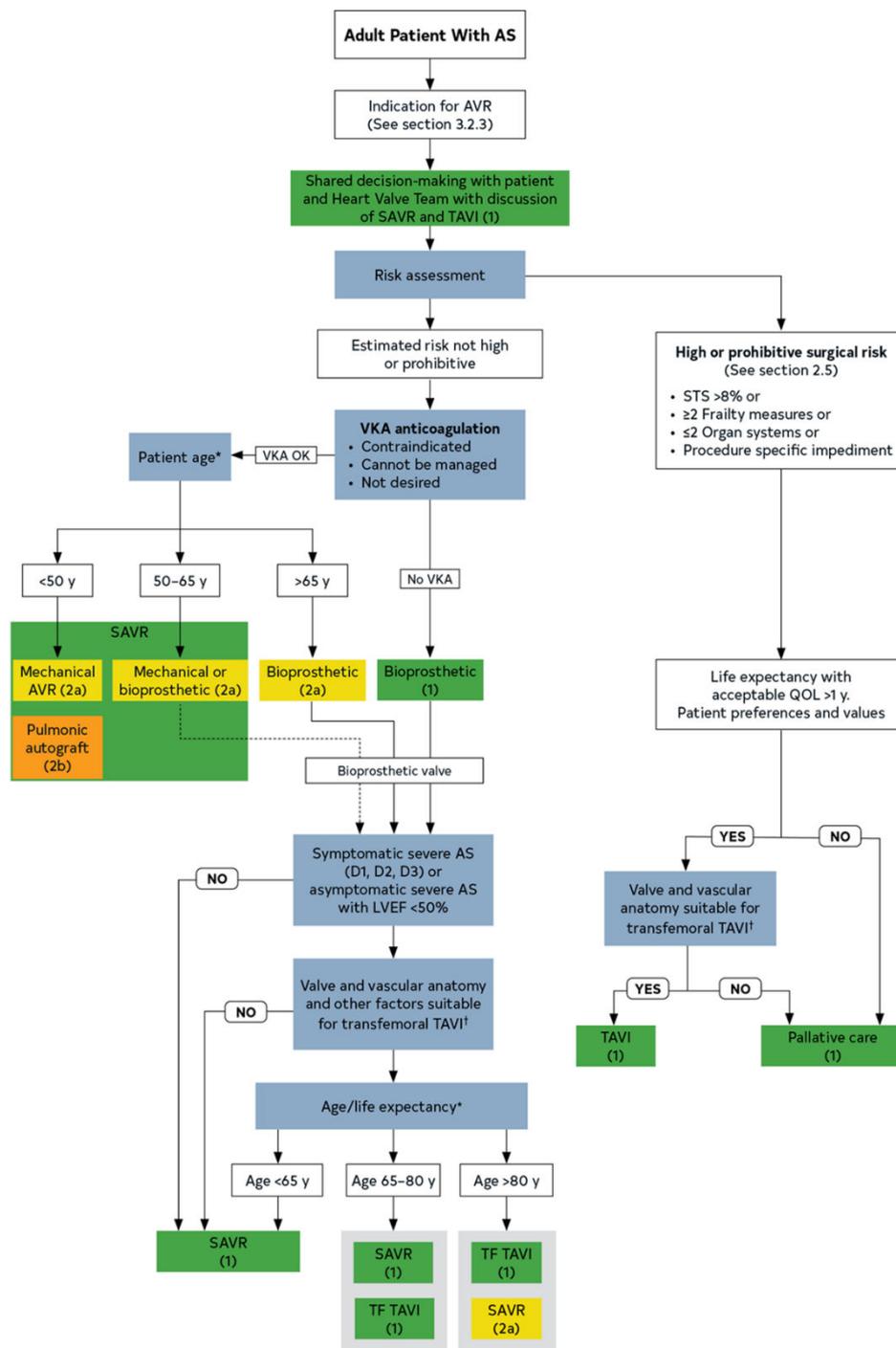


Figura 44. Scelta SAVR rispetto a TAVR quando la sostituzione valvolare aortica è indicata per stenosi aortica valvolare.

5.1 – MATERIALI e METODI

Ho analizzato in maniera retrospettiva i pazienti con età compresa fra 65 e 80 anni con patologia valvolare aortica di grado severo, che sono stati sottoposti a sostituzione valvolare aortica isolata (chirurgica con bioprotesi sutureless oppure trans-catetere) presso Maria Cecilia Hospital tra gennaio 2011 e dicembre 2021. I pazienti che hanno subito procedure concomitanti, quali bypass aorto-coronarico, procedure sulle altre valvole cardiache, procedure coinvolgenti l'aorta ascendente, trattamento per la fibrillazione atriale e correzione di difetti congeniti o acquisiti sono stati esclusi dalla selezione.

In totale sono stati inclusi nello studio 638 pazienti, di cui **338** (52.98%) sottoposti a sostituzione valvolare aortica chirurgica con bioprotesi sutureless Perceval S (Corcym [ex Livanova], London, United Kingdom) (gruppo **SU-AVR**) e **300** (47.02%) sottoposti ad impianto di protesi valvolare aortica trans-catetere (gruppo **TAVR**).

La decisione riguardo la modalità di trattamento è stata presa a livello di Heart Team. Nella nostra realtà (Maria Cecilia Hospital e Area Vasta Romagna), la discussione collegiale sull'indicazione e sulla modalità (chirurgico o trans-catetere) di trattamento della valvulopatia aortica per ogni singolo paziente viene inizialmente condotta nell'ambito di un Heart Team locale settimanale (interno a ciascuna struttura ospedaliera), composto dai Cardiologi clinici ed Emodinamisti "locali" e da un Cardiocirurgo di Maria Cecilia Hospital referente per quella struttura ospedaliera. Successivamente, se per il paziente viene posta indicazione, anche dubbia, a TAVI, viene ri-discusso anche nell'ambito di un Heart Team di Area Vasta Romagna, che si ritrova mensilmente presso Maria Cecilia Hospital. Agli Heart Team locali vengono in realtà discussi e approvati tutti i pazienti con indicazione cardiocirurgica, mentre all'Heart Team di Area Vasta Romagna si discutono tutti i pazienti potenzialmente candidabili a procedure "strutturali" (trattamento trans-catetere di tutte le valvulopatie, chiusura di difetti congeniti dei setti del cuore, chiusura auricola).

L'indicazione a TAVI viene posta nei pazienti di età pari o superiore a 80 anni (salvo eccezioni), ma può essere proposta anche in pazienti di età inferiore che presentano comorbidità importanti e rischio elevato per la chirurgia.

Se si opta per la strategia TAVI, l'accesso trans-femorale é la prima scelta, mentre si sceglie l'accesso chirurgico (trans-succlavio, trans-apicale o trans-aortico) qualora gli accessi

periferici non siano idonei.

Il rischio chirurgico è stato stimato utilizzando:

- EuroSCORE logistico e EuroSCORE II:
- STS score
- GAVS score

ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software R versione 4.2.1 (The R Foundation for Statistical Computing c/o Institute for Statistics and Mathematics, Vienna, Austria) (<http://www.R-project.org>).

I dati continui sono presentati come media e deviazione standard (DS) e i dati categoriali sono presentati come numeri assoluti e percentuale.

I confronti delle variabili continue tra i pazienti trattati con TAVR e pazienti trattati con SU-AVR sono stati effettuati tramite t-test per variabili indipendenti (*Welch Two Sample t-test*), mentre i confronti fra variabili categoriali sono stati effettuati tramite il test del chi quadrato o test esatto di Fisher (*Pearson's Chi-squared test* o *Fisher's exact test*). Tutti i test erano due code e valori di $p < 0,05$ sono stati considerati indicativi di significatività statistica.

Successivamente, è stata effettuato un Propensity Score Matching (PSM) utilizzando il pacchetto "MatchIt" del software R (metodo nearest, caliper 0.01). Le caratteristiche preoperatorie risultate statisticamente significative all'analisi univariata sono state selezionate come covariate indipendenti e incluse nell'analisi di regressione logistica utilizzata per determinare il propensity score. Mediante il metodo del Mahvars, alcune variabili che risultavano ancora significativamente diverse fra i 2 gruppi, sono state "forzate" in modo da ottenere 2 gruppi di pazienti con caratteristiche pre-operatorie e scores di rischio simili. In questo modo si sono ottenute 124 coppie di pazienti. Al fine di misurare il bilanciamento del propensity score in relazioni alle covariate considerate, viene riportata la *standardized mean difference* (in termini assoluti); valori sotto 0,2 indicano differenza trascurabile tra i gruppi in analisi in relazione alla variabile considerata.

Sono quindi stati analizzati gli outcomes intraospedalieri, fra cui mortalità e complicanze peri-operatorie, nonché i risultati ecocardiografici post-operatori.

Il modello multivariato è stato costruito mediante procedura di stepwise selection delle variabili considerate alle regressioni univariate; vengono utilizzati robust standard error.

L'assunzione di proporzionalità dei rischi è stata valutata mediante analisi dei residui scalati e non scalati di Schoenfeld.

FOLLOW-UP

Il follow-up attuariale è stato effettuato telefonicamente, accertandosi dello stato in vita del paziente, del suo stato clinico, in particolare della sintomatologia, definita secondo la classe NYHA, degli eventi avversi cardio- e cerebro-vascolari (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events, *MACCE*), che in questo studio includono decesso per tutte le cause, stroke, infarto miocardico acuto, rivascolarizzazione coronarica (percutanea o chirurgica) e re-intervento sulla valvola aortica (chirurgico o trans-catetere).

Sono quindi stati analizzati gli outcomes al follow-up, fra cui mortalità, classe NYHA ed eventi avversi cardio- e cerebro-vascolari. Infine, è stata effettuata una curva di sopravvivenza attuariale (mediante metodo di Kaplan-Meier), utilizzando nuovamente il pacchetto R.

Data la criticità di questo periodo, a causa dell'emergenza COVID-19 e delle conseguenti regole restrittive sull'accesso dei pazienti alle strutture ospedaliere, non è stato possibile effettuare un follow-up ecocardiografico di tutti i pazienti. Ai pazienti stessi è stato chiesto quindi se avessero effettuato un ecocardiogramma recente (entro 6 mesi) e di inviarcelo, in modo da poter valutare il grado di degenerazione della bioprotesi chirurgica o trans-catetere. I dati ecocardiografici raccolti, tuttavia, non sono risultati in numero sufficiente a poter effettuare un'analisi realistica della situazione e pertanto non vengono qui riportati.

5.2 – RISULTATI

Le caratteristiche preoperatorie dei 2 gruppi SU-AVR e TAVR sono riepilogate nella Tabella 3, nella quale sono indicate anche le differenze statistiche, calcolate con gli appropriati test statistici.

Tabella 3. Caratteristiche preoperatorie dei gruppi SU-AVR e TAVR a confronto.

CARATTERISTICHE PREOPERATORIE	SU-AVR N = 338¹	TAVR N = 300¹	p-value²
ETÀ	74.5 (3.9)	75.6 (3.9)	<i><0.001</i>
SESSO (Femmina)	216 (64%)	126 (42%)	<i><0.001</i>
BSA (m²)	1.81 (0.18)	1.89 (1.18)	0.24
BMI (kg/m²)	28.4 (4.5)	27.2 (5.1)	<i>0.001</i>
DIABETE IN INSULINA	18 (5.3%)	30 (10%)	<i>0.025</i>
IPERTENSIONE ARTERIOSA	292 (86%)	246 (82%)	0.13
EGFR (ml/min per 1,73m²)	68 (21)	61 (28)	<i><0.001</i>
TABAGISMO			<i>0.003</i>
No	222 (66%)	171 (57%)	
Ex fumatore	110 (33%)	109 (36%)	
Attuale fumatore	6 (1.8%)	20 (6.7%)	
PRECEDENTE STROKE	8 (2.4%)	27 (9.0%)	<i><0.001</i>
BPCO	30 (8.9%)	93 (31%)	<i><0.001</i>
VASCULOPATIA PERIFERICA	31 (9.2%)	75 (25%)	<i><0.001</i>
IPERTENSIONE POLMONARE	64 (19%)	72 (24%)	0.12
FIBRILLAZIONE ATRIALE PREOP	52 (15%)	102 (34%)	<i><0.001</i>
REDO AORTICO	23 (6.8%)	48 (16%)	<i><0.001</i>
PRECEDENTE IMA	27 (8.0%)	42 (14%)	<i>0.015</i>
CORONAROPATIA ASSOCIATA	49 (14%)	46 (15%)	0.77
CLASSE FUNZIONALE NYHA			<i><0.001</i>
NYHA I	32 (9.5%)	3 (1.0%)	
NYHA II	184 (54%)	162 (54%)	
NYHA III	118 (35%)	126 (42%)	
NYHA IV	4 (1.2%)	9 (3.0%)	

CARATTERISTICHE PREOPERATORIE	SU-AVR N = 338 ¹	TAVR N = 300 ¹	p-value ²
URGENZA / EMERGENZA	18 (5.3%)	27 (9.0%)	0.070

¹Mean (SD); n (%)

²Welch Two Sample t-test; Pearson's Chi-squared test

BMI, *Body Mass Index*; BPCO, *Broncopneumopatia cronica ostruttiva*; BSA, *Body Surface Area*; eGFR, *Velocità di filtrazione glomerulare stimata (calcolata con formula "Modification of Diet in Renal Disease" [MDRD])*; IMA, *Infarto miocardico acuto*; NYHA, *New York Heart Association*; REDO, *reintervento*.

Il gruppo SU-AVR è costituito da pazienti di età media 74.5 (\pm 3.9) anni, prevalentemente di sesso femminile (64%). L'età media dei pazienti inclusi nel gruppo TAVR è di 75.6 (\pm 3.9) anni e la maggior parte dei pazienti è di sesso maschile (58% dei casi).

La Figura 45 evidenzia la differenza di distribuzione dell'età nei 2 gruppi. Come è possibile evidenziare dal grafico, nonostante l'età media (e la deviazione standard) sia numericamente molto simile fra i 2 gruppi, la differenza statistica fra i gruppi calcolata mediante il Welch Two Sample t-test risulta significativa ($p < 0.001$), poiché nel gruppo TAVR l'età è più scostata verso il limite superiore considerato nello studio (80 anni).

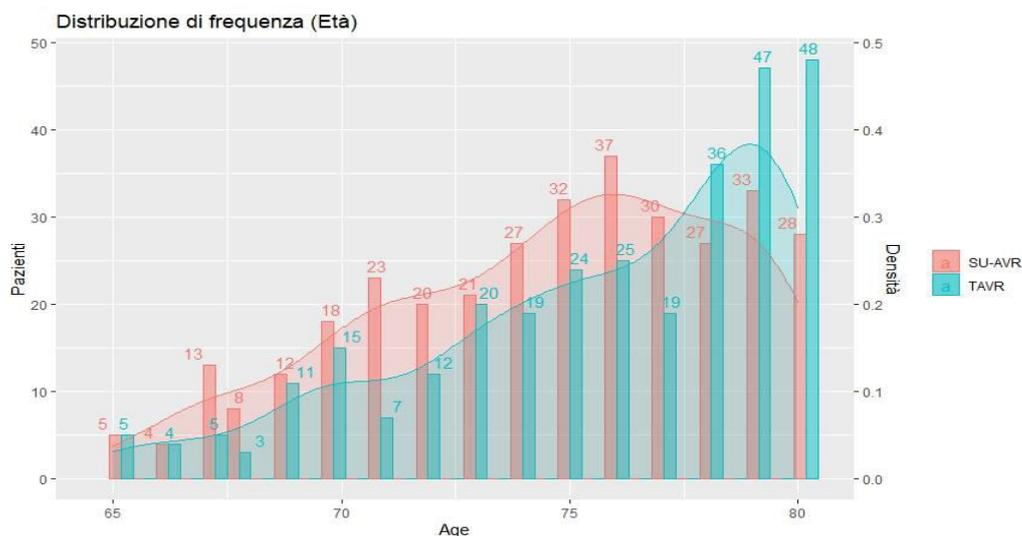


Figura 45. Distribuzione di frequenza dell'età (istogramma e densità) nei gruppi SU-AVR e TAVR.

La Figura 46 mostra invece la distribuzione di sesso fra i 2 gruppi.

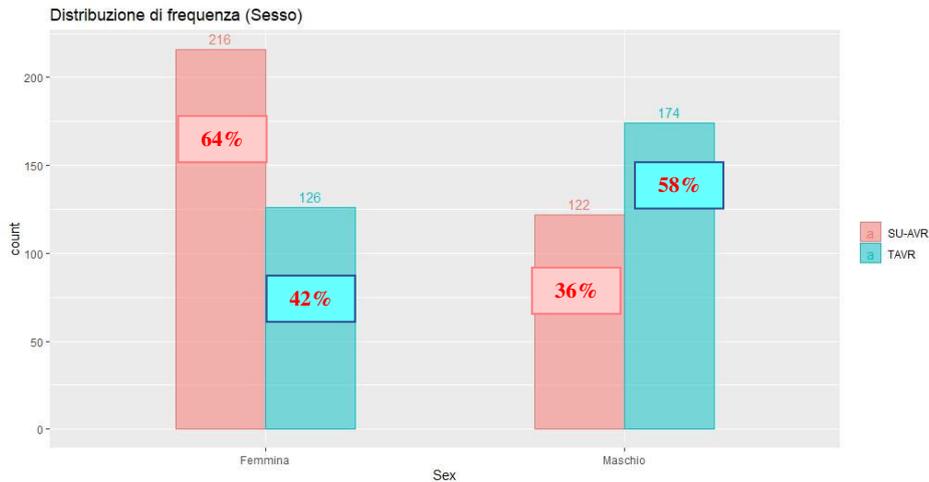


Figura 46. Distribuzione di frequenza del sesso fra i gruppi SU-AVR e TAVR.

Qui è evidente la differenza statisticamente significativa, calcolata mediante Pearson's Chi-squared test.

Le altre differenze statisticamente significative riscontrate nelle variabili preoperatorie dei 2 gruppi riguardano il Body Mass Index, BMI (28.4 ± 4.5 vs 27.2 ± 5.1 ; $p = 0.001$), la presenza di diabete mellito tipo 2 in terapia insulinica (18 [5.3%] vs 30 [10%]; $p = 0.025$), la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR, calcolata con formula “*Modification of Diet in Renal Disease*” [MDRD]) (68 ± 21 vs 61 ± 28 ml/min per 1.73m^2 ; $p < 0.001$), l’abitudine tabagica ($p = 0.003$), la rilevazione di precedenti eventi ischemici cerebrali (stroke) (8 [2.4%] vs 27 [9%]; $p < 0.001$), la presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva (30 [8.9%] vs 93 [31%]; $p < 0.001$), la vasculopatia periferica (31 [9.2%] vs 75 [25%]; $p < 0.001$), la presenza di fibrillazione atriale preoperatoria (52 [15%] vs 102 [34%]; $p < 0.001$), l’aver già subito un intervento sulla valvola aortica / aorta ascendente (23 [6.8%] vs 48 [16%]; $p < 0.001$), un precedente infarto miocardico acuto (27 [8%] vs 42 [14%]; $p = 0.015$) e la presenza e quantificazione della sintomatologia dispnoica in base alla classe funzionale New York Heart Association (NYHA) ($p < 0.001$).

Come risulta evidente dai dati analizzati, le comorbidità preoperatorie “negative”, ovvero che impattano di più sul rischio peri-operatorio, sono significativamente più rappresentate nel gruppo TAVR, confermando che l’impianto di protesi valvolare transcateretere è nato e tuttora è maggiormente riservato a pazienti ad elevato rischio chirurgico per età e presenza di comorbidità. Ciò risulta ancora più evidente se si vanno ad analizzare e confrontare gli scores di rischio dei 2 gruppi (Tabella 4).

Tabella 4. Scores di rischio dei gruppi SU-AVR e TAVR a confronto.

SCORES DI RISCHIO (%)	SU-AVR N = 338 ¹	TAVR N = 300 ¹	p-value²
LOGISTIC EUROSCORE I	7 (5)	16 (13)	<0.001
LOGISTIC EUROSCORE II	2.8 (3.2)	5.4 (6.6)	<0.001
STS MORTALITY	1.85 (1.08)	2.90 (1.95)	<0.001
STS MORBIDITY OR MORTALITY	10.2 (4.1)	14.9 (7.8)	<0.001
STS RENAL FAILURE	1.58 (1.19)	2.75 (3.33)	<0.001
STS PERMANENT STROKE	1.25 (0.80)	1.45 (0.63)	<0.001
STS PROLONGED VENTILATION	6.2 (3.0)	9.2 (6.3)	<0.001
STS DSW INFECTION	0.10 (0.06)	0.14 (0.08)	<0.001
STS REOPERATION	3.12 (0.62)	3.88 (1.28)	<0.001
STS SHORT LENGTH OF STAY	41 (9)	31 (11)	<0.001
STS LONG LENGTH OF STAY	4.28 (2.75)	6.94 (4.63)	<0.001
GAVS II SCORE	4.92 (1.53)	5.83 (2.50)	<0.001

¹Mean (SD)
²Welch Two Sample t-test
GAVS, German Aortic Valve Score; STS, Society of Thoracic Surgery.

Per tutti i pazienti sono stati calcolati l'EuroSCORE II, l'STS (Society of Thoracic Surgery) Score e il GAVS (German Aortic Valve Score) 2. Come è evidente dalla tabella, i pazienti sottoposti a TAVI presentavano un rischio maggiore sia di mortalità ospedaliera che di morbidità postoperatoria. Per i pazienti del gruppo TAVR è stato calcolato anche il TAVR Score, che è risultato di 3.28 ± 2.77 .

A completamento, si riportano nella tabella 5 i dati ecocardiografici preoperatori. La frazione di eiezione è inferiore nel gruppo TAVR (60 ± 9 vs 53 ± 11 , $p < 0.001$), mentre la severità della stenosi aortica, sia in termini di area valvolare che di gradienti massimo e medio, è maggiore nel gruppo SU-AVR.

Tabella 5. Dati ecocardiografici preoperatori dei gruppi SU-AVR e TAVR a confronto.

DATI ECOCARDIOGRAFICI PREOPERATORI	SU-AVR N = 338 ¹	TAVR N = 300 ¹	p-value²
FRAZIONE DI EIEZIONE (%)	60 (9)	53 (11)	<i><0.001</i>
AREA VALVOLARE AORTICA (cm ²)	0.68 (0.18)	0.71 (0.17)	<i>0.041</i>
GRADIENTE MASSIMO (mmHg)	80 (21)	72 (23)	<i><0.001</i>
GRADIENTE MEDIO (mmHg)	48 (13)	43 (14)	<i><0.001</i>
STENOSI AORTICA	287 (85%)	276 (92%)	<i>0.006</i>
INSUFFICIENZA AORTICA (> moderata)	9 (2.7%)	75 (25%)	<i><0.001</i>
PATOLOGIA MISTA	44 (13%)	51 (17%)	0.16
VALVOLA AORTICA BICUSPIDE	18 (5.3%)	9 (3.1%)	0.18

¹Mean (SD); n (%)
²Welch Two Sample t-test; Pearson's Chi-squared test

La tabella 6 infine riassume i dati intraoperatori.

Nel gruppo SU-AVR, i tempi medi di Circolazione ExtraCorporea (CEC) e di clampaggio aortico sono stati rispettivamente di 56 ± 21 min e 43 ± 17 min. Il 13% degli interventi chirurgici è stato condotto in sternotomia mediana, mentre un accesso chirurgico mini-invasivo è stato utilizzato nel rimanente 87% dei casi (49% in sternotomia parziale superiore o mini-sternotomia, 38% in mini-toracotomia anteriore destra). La dimensione della protesi chirurgica Perceval più utilizzata è risultata la M (media), che corrisponde ad una dimensione dell'annulus aortico compresa fra 21 e 23 mm.

Nel gruppo TAVR, la maggior parte delle procedure è stata condotta con accesso femorale percutaneo (TAVI trans-femorale: 94.67%), mentre il 5.33% dei casi ha richiesto un accesso chirurgico (trans-succlavio, trans-aortico, trans-apicale). Le protesi valvolari utilizzate sono dettagliate, per tipo e dimensione, nella tabella 4. La protesi più utilizzata è risultata essere la Evolut R (Medtronic, Minneapolis, Minnesota), nel 47.67% dei casi.

Tabella 6. Dati intraoperatori dei gruppi SU-AVR e TAVR.

DATI INTRAOPERATORI	SU-AVR N = 338 ¹	TAVR N = 300 ¹
APPROCCIO		
chirurgico	338 (100%)	16 (5.33%)
percutaneo		284 (94.67%)
Tempo di CEC (min)	56 (21)	
Tempo di clampaggio aortico (min)	43 (17)	
ACCESSO CHIRURGICO		
Sternotomia mediana	45 (13%)	
Ministernotomia	165 (49%)	
Minitoracotomia	128 (38%)	
VALVOLE		
Perceval	338 (100%)	
S	83	
M	133	
L	89	
XL	33	
Corevalve		56 (18.67%)
23		4
26		15
29		27
31		10
EvolutR		143 (47.67%)
23		14
26		39

DATI INTRAOPERATORI	SU-AVR N = 338 ¹	TAVR N = 300 ¹
29		48
34		42
EvolutPRO		21 (7%)
26		10
29		11
Lotus		28 (9.33%)
23		18
25		3
27		7
Portico		12 (4%)
25		4
27		4
29		4
Acurate Neo		36 (12%)
S		15
M		13
L		8
MyVAL		4 (1.33%)

¹Mean (SD); n (%)
CEC, *Circolazione ExtraCorporea*.

5.2.1 PROPENSITY SCORE MATCHING

Dai dati presentati nel paragrafo precedente, è evidente la significativa diversità dei 2 gruppi in studio. Pertanto, allo scopo di analizzare la differenza fra le 2 procedure in termini

di outcomes a breve-medio termine, è stato scelto il metodo statistico della propensity score analysis (metodo nearest, caliper 0.01). Le caratteristiche preoperatorie risultate statisticamente significative all'analisi univariata (vedi paragrafo precedente) sono state selezionate come covariate indipendenti e incluse nell'analisi di regressione logistica utilizzata per determinare il propensity score. Le covariate selezionate sono state pertanto l'età, il sesso, il Body Mass Index (BMI), la presenza di diabete mellito in terapia insulinica, l'ipertensione arteriosa, la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), il tabagismo, l'evenienza di pregresso stroke, la presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), la vasculopatia periferica, la fibrillazione atriale preoperatoria, l'aver già subito un intervento sulla valvola aortica / aorta ascendente (REDO aortico), un precedente infarto miocardico acuto e la classe NYHA. Fra gli scores di rischio, è stato scelto l'STS Mortality, in quanto risulta essere lo score di rischio di mortalità più utilizzato in letteratura medica sia per la sostituzione valvolare aortica chirurgica che per quella trans-catetere.

Una volta effettuato il propensity score matching utilizzando il pacchetto MatchIt del software R (versione 4.2.1), sono state ottenute **124** coppie abbinata di pazienti. La tabella 7 mostra i gruppi SU-AVR e TAVR prima e dopo il matching, con le relative differenze statistiche. Come si evidenzia dalla tabella, i gruppi SU-AVR e TAVR dopo il matching mostrano differenze statistiche non più significative in tutte le variabili preoperatorie considerate. Solo due variabili, l'ipertensione polmonare e la classe funzionale NYHA, mostrano valori di SMD inferiori a 0,25, cut-off considerato comunque accettabile.

Tabella 7. Propensity score matching. Confronto variabili preoperatorie e scores di rischio.

CARATTERISTICHE PREOPERATORIE e SCORES DI RISCHIO (%)	Before matching			After matching			SMD
	SU-AVR N = 338 ¹	TAVR N = 300 ¹	p-value ²	SU-AVR N = 124 ¹	TAVR N = 124 ¹	p-value ³	
ETÀ	74.5 (3.9)	75.6 (3.9)	<0.001	75.4 (3.6)	74.8 (4.2)	0.23	0.153
SESSO (Femmina)	216 (64%)	126 (42%)	<0.001	63 (51%)	67 (54%)	0.61	0.064
BSA (m ²)	1.81 (0.18)	1.89 (1.18)	0.24	1.80 (0.18)	1.84 (0.20)	0.16	0.178

CARATTERISTICHE PREOPERATORIE e SCORES DI RISCHIO (%)	Before matching			After matching			SMD
	SU-AVR N = 338 ¹	TAVR N = 300 ¹	p-value ²	SU-AVR N = 124 ¹	TAVR N = 124 ¹	p-value ³	
BMI (kg/m ²)	28.4 (4.5)	27.2 (5.1)	<i>0.001</i>	28.2 (4.3)	27.6 (4.6)	0.31	0.130
DIABETE IN INSULINA	18 (5.3%)	30 (10%)	<i>0.025</i>	10 (8.1%)	10 (8.1%)	>0.99	0.000
IPERTENSIONE ARTERIOSA	292 (86%)	246 (82%)	0.13	110 (89%)	105 (85%)	0.35	0.118
eGFR (ml/min per 1,73m ²)	68 (21)	61 (28)	<i><0.001</i>	63 (22)	63 (24)	>0.99	0.001
TABAGISMO			<i>0.003</i>			0.34	0.187
No	222 (66%)	171 (57%)		71 (57%)	75 (60%)		
Ex fumatore	110 (33%)	109 (36%)		49 (40%)	41 (33%)		
Attuale fumatore	6 (1.8%)	20 (6.7%)		4 (3.2%)	8 (6.5%)		
PRECEDENTE STROKE	8 (2.4%)	27 (9.0%)	<i><0.001</i>	5 (4.0%)	4 (3.2%)	>0.99	0.043
BPCO	30 (8.9%)	93 (31%)	<i><0.001</i>	18 (15%)	17 (14%)	0.86	0.023
VASCULOPATIA PERIFERICA	31 (9.2%)	75 (25%)	<i><0.001</i>	18 (15%)	19 (15%)	0.86	0.023
IPERTENSIONE POLMONARE	64 (19%)	72 (24%)	0.12	33 (27%)	21 (17%)	0.065	0.235
FIBRILLAZIONE ATRIALE PREOP	52 (15%)	102 (34%)	<i><0.001</i>	30 (24%)	31 (25%)	0.88	0.019
REDO AORTICO	23 (6.8%)	48 (16%)	<i><0.001</i>	13 (10%)	15 (12%)	0.69	0.051
PRECEDENTE IMA	27 (8.0%)	42 (14%)	<i>0.015</i>	17 (14%)	14 (11%)	0.56	0.073
CORONAROPATIA ASSOCIATA	49 (14%)	46 (15%)	0.77	22 (18%)	16 (13%)	0.29	0.134
CLASSE FUNZIONALE NYHA			<i><0.001</i>			0.43	0.216

CARATTERISTICHE PREOPERATORIE e SCORES DI RISCHIO (%)	Before matching			After matching			SMD
	SU-AVR N = 338 ¹	TAVR N = 300 ¹	p-value ²	SU-AVR N = 124 ¹	TAVR N = 124 ¹	p-value ³	
NYHA I	32 (9.5%)	3 (1.0%)		5 (4.0%)	1 (0.8%)		
NYHA II	184 (54%)	162 (54%)		70 (56%)	75 (60%)		
NYHA III	118 (35%)	126 (42%)		47 (38%)	46 (37%)		
NYHA IV	4 (1.2%)	9 (3.0%)		2 (1.6%)	2 (1.6%)		
URGENZA / EMERGENZA	18 (5.3%)	27 (9.0%)	0.070	12 (9.7%)	10 (8.1%)	0.66	0.057
LOGISTIC EUROSCORE II	2.8 (3.2)	5.4 (6.6)	<0.001	3.8 (4.4)	4.3 (7.1)	0.47	0.092
STS MORTALITY	1.85 (1.08)	2.90 (1.95)	<0.001	2.23 (1.54)	2.32 (1.95)	0.69	0.051
STS MORBIDITY OR MORTALITY	10.2 (4.1)	14.9 (7.8)	<0.001	12.0 (5.3)	12.7 (8.8)	0.50	0.086
GAVS II SCORE	4.92 (1.53)	5.83 (2.50)	<0.001	5.21 (1.82)	5.18 (2.14)	0.92	0.013

¹Mean (SD); n (%)

²Welch Two Sample t-test; Pearson's Chi-squared test

³Welch Two Sample t-test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

BMI, *Body Mass Index*; BPCO, *Broncopneumopatia cronica ostruttiva*; BSA, *Body Surface Area*; eGFR, *Velocità di filtrazione glomerulare stimata (calcolata con formula "Modification of Diet in Renal Disease" [MDRD])*; IMA, *Infarto miocardico acuto*; NYHA, *New York Heart Association*; REDO, *reintervento*; SMD, *standardized mean difference (in termini assoluti)*.

In particolare, l'età è più uniformemente distribuita, come evidenziato nella Figura 47.

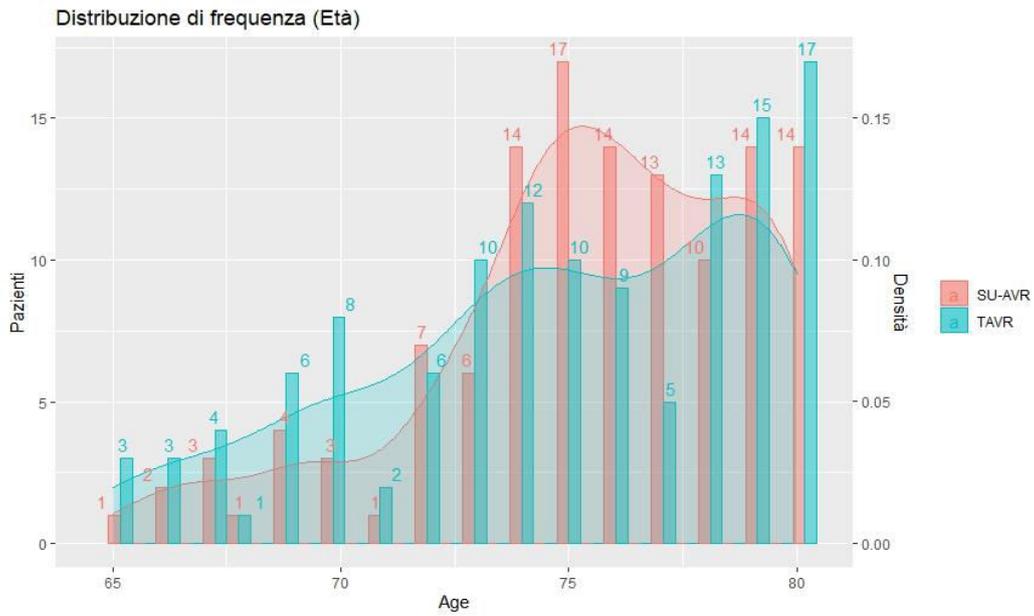


Figura 47. Distribuzione di frequenza dell'età (istogramma e densità) nei gruppi SU-AVR e TAVR dopo il matching.

Lo stesso vale per la distribuzione del sesso (Figura 48).

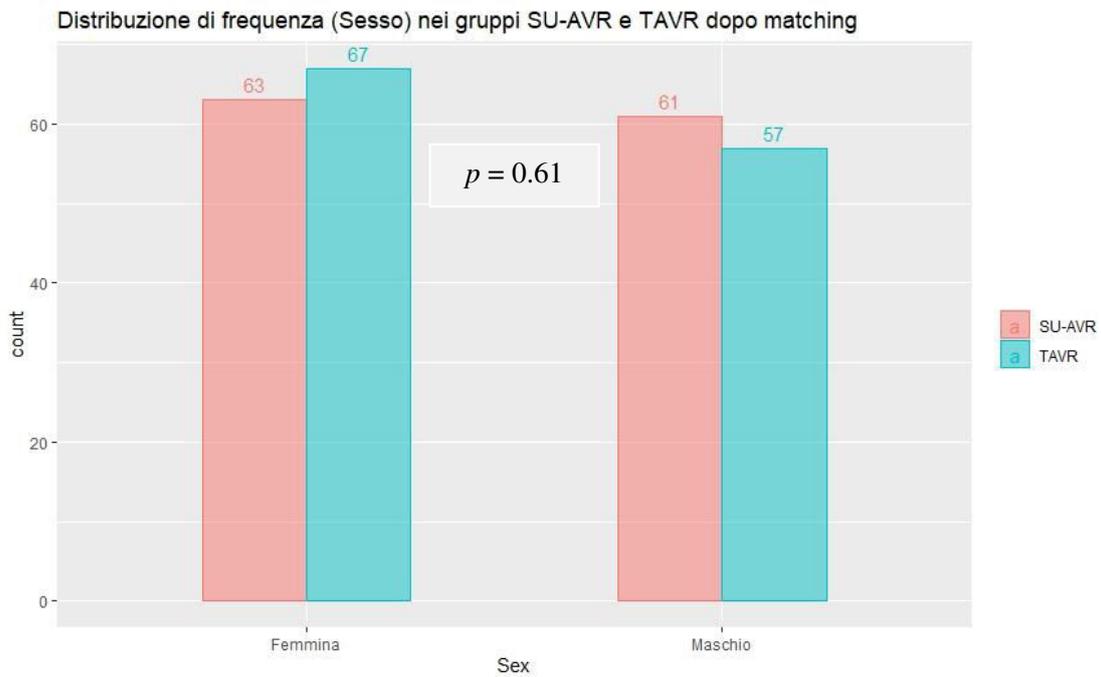


Figura 48. Distribuzione di frequenza del sesso fra i gruppi SU-AVR e TAVR dopo matching.

Tutte le altre variabili preoperatorie, inclusi gli scores di rischio (EuroSCORE 2, STS Mortality, STS Morbidity or Mortality, GAVS II), non presentano differenze statisticamente significative.

La **Figura 49** mostra la differenza nella distribuzione dello score STS Mortality nei 2 gruppi prima e dopo il matching.

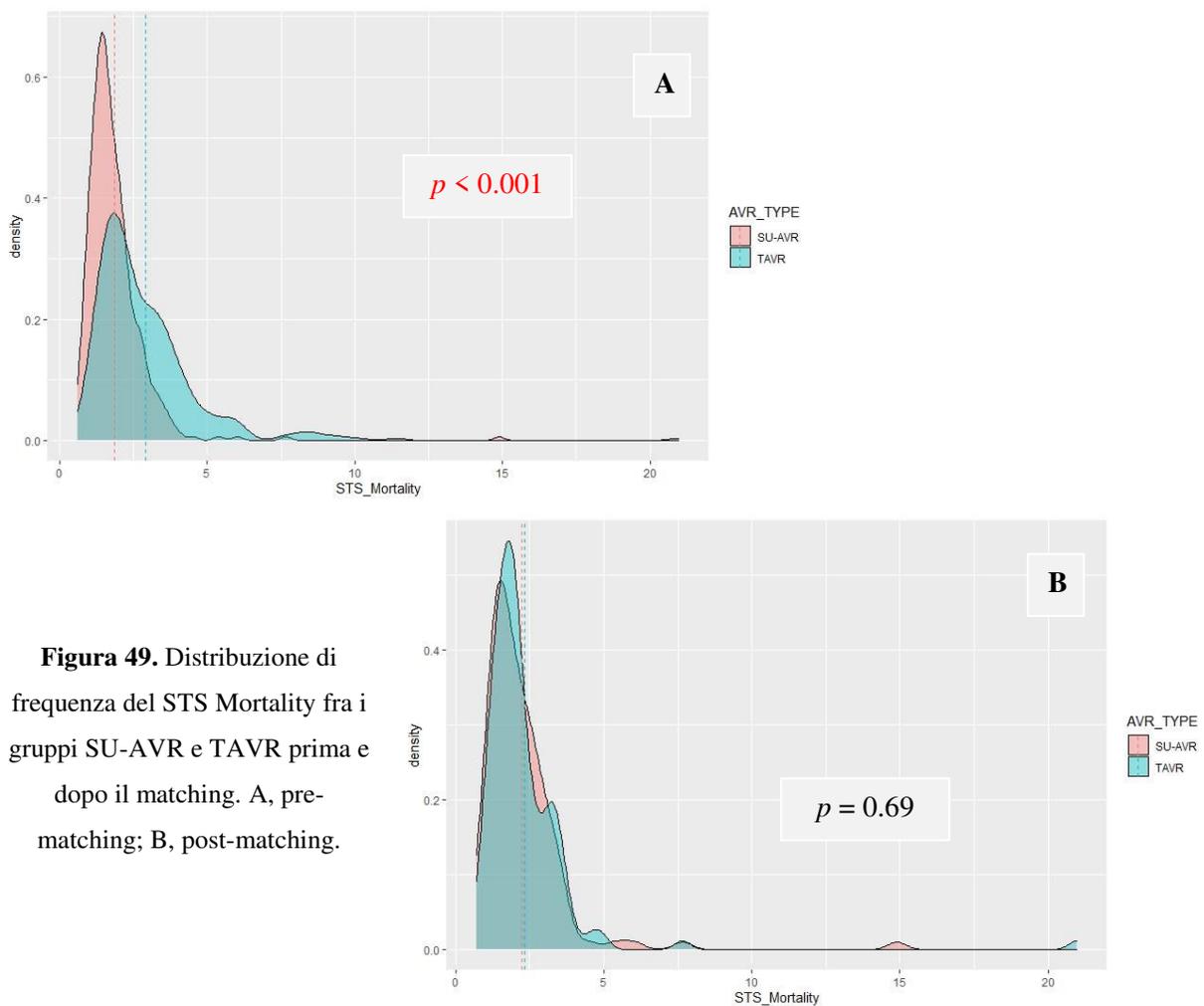


Figura 49. Distribuzione di frequenza del STS Mortality fra i gruppi SU-AVR e TAVR prima e dopo il matching. A, pre-matching; B, post-matching.

Stratificando i 2 gruppi dopo matching per l'STS mortality score e suddividendoli in basso rischio (< 4), rischio intermedio (fra 4 e 8) e rischio elevato (>8), si ottiene che 238/248 pazienti (96%), ovvero la quasi totalità, appartenevano alla categoria di rischio basso, 8/248 pazienti (3,23%) erano a rischio intermedio e solo 2/248 pazienti (0,77%) a rischio elevato.

5.2.1.1 RISULTATI A BREVE TERMINE

La mortalità a 30 giorni, che coincide con la mortalità intraospedaliera, è risultata sovrapponibile nei 2 gruppi SU-AVR e TAVR (1 [0.8%] vs 3 [2.4%], $p = 0.62$) (Tabella 8).

Tabella 8. Mortalità a 30 giorni nei 2 gruppi dopo matching.

MORTALITA'	SU-AVR N = 124 ¹	TAVR N = 124 ¹	p-value ²
MORTALITA' A 30 GIORNI	1 (0.8%)	3 (2.4%)	0.62

¹n (%); Mean (SD)

²Pearson's Chi-squared test; Welch Two Sample t-test; Fisher's exact test

Per quanto riguarda invece le complicanze post-operatorie (Tabella 9), il gruppo TAVR ha mostrato una incidenza significativamente maggiore di impianto di pacemaker definitivo (7 [5.6%] vs 28 [23%], $p < 0.001$) e di danni vascolari maggiori (0 [0.0%] vs 5 [4.1%], $p = 0.029$).

Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nell'incidenza post-operatoria di stroke, sindrome da bassa portata cardiaca, tamponamento cardiaco, necessità di reintubazione o ventilazione meccanica prolungata, infezioni sia sistemiche che localizzate alla ferita, sanguinamento severo, malposizionamento o dislocazione della protesi, rigurgito para-valvolare almeno moderato. Queste ultime 2 variabili insieme definiscono il “device success”, anch'esso risultato non diverso fra i 2 gruppi. Tuttavia, il gruppo SU-AVR ha mostrato una maggior incidenza di fibrillazione atriale post-operatoria (29 [23%] vs 5 [4.1%], $p < 0.001$), di trasfusioni di emoderivati (67 [54%] vs 24 [20%], $p < 0.001$) e di insufficienza renale acuta post-operatoria (11 [8.9%] vs 3 [2.4%], $p = 0.029$), pur senza una maggiore necessità di dialisi/emofiltrazione (1 [0.8%] vs 2 [1.6%], $p = 0.62$).

La degenza in Terapia Intensiva Post-Operatoria e la degenza totale ospedaliera post-operatoria sono risultate essere significativamente inferiori nel gruppo TAVR (rispettivamente 3.05 ± 2.61 vs 1.27 ± 2.76 , $p < 0.001$ e 8.5 ± 3.5 vs 6.5 ± 3.7 , $p < 0.001$).

Tabella 9. Complicanze postoperatorie nei 2 gruppi dopo matching.

COMPLICANZE POSTOPERATORIE	SU-AVR N = 124 ¹	TAVR N = 124 ¹	p-value²
STROKE	2 (1.6%)	0 (0%)	0.50
SINDROME DA BASSA PORTATA CARDIACA	4 (3.2%)	1 (0.8%)	0.37
TAMPONAMENTO CARDIACO	1 (0.8%)	1 (0.8%)	>0.99
REINTUBAZIONE / VENTILAZIONE PROLUNGATA	7 (5.6%)	1 (0.8%)	0.066
PACEMAKER PERMANENTE	7 (5.6%)	28 (23%)	<i><0.001</i>
FIBRILLAZIONE ATRIALE POSTOP	29 (23%)	5 (4.1%)	<i><0.001</i>
DANNO VASCOLARE MAGGIORE	0 (0%)	5 (4.1%)	<i>0.029</i>
INFEZIONE DI FERITA	1 (0.8%)	0 (0%)	>0.99
SEPSI	1 (0.8%)	2 (1.6%)	>0.99
SANGUINAMENTO SEVERO	3 (2.4%)	1 (0.8%)	0.62
MALPOSIZIONAMENTO / DISLOCAZIONE DELLA PROTESI	2 (1.6%)	1 (0.8%)	>0.99
INSUFFICIENZA RENALE ACUTA	11 (8.9%)	3 (2.4%)	<i>0.029</i>
DIALISI / EMOFILTRAZIONE POSTOP	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0.62
TRASFUSIONI	67 (54%)	24 (20%)	<i><0.001</i>
DEGENZA IN TIPO (gg)	3.05 (2.61)	1.27 (2.76)	<i><0.001</i>
DEGENZA TOTALE (gg)	8.5 (3.5)	6.5 (3.7)	<i><0.001</i>

¹n (%); Mean (SD)

²Pearson's Chi-squared test; Welch Two Sample t-test; Fisher's exact test

TIPO, Terapia Intensiva Post-Operatoria

Consideriamo ora solo gli esiti così come vengono definiti dalle definizioni del Valve Academic Research Consortium (VARC-2), che sono stati identificati con l'obiettivo di raggiungere un consenso per (i) selezionare gli endpoint clinici appropriati che riflettano il

dispositivo, la procedura, l'efficacia e la sicurezza relative al paziente, e (ii) standardizzare le definizioni per gli endpoint clinici singoli e compositi per gli studi clinici sull'impianto di valvola aortica transcateretere (TAVI): mortalità per tutte le cause; successo del dispositivo; stroke; sanguinamento (pericoloso per la vita o maggiore); impianto di pacemaker permanente; infarto miocardico; leaks para-valvolari. I risultati sono riportati in Tabella 10.

Secondo i criteri VARC-2, l'unica differenza statisticamente significativa fra i 2 gruppi è risultata essere l'impianto di pacemaker definitivo.

Tabella 10. OUTCOMES secondo criteri VARC-2 nei 2 gruppi dopo matching.

OUTCOMES secondo criteri VARC-2	SU-AVR N = 124 ¹	TAVR N = 124 ¹	p-value²
MORTALITA' PER TUTTE LE CAUSE (a 30 giorni)	1 (0.8%)	3 (2.4%)	0.62
SUCCESSO DEL DISPOSITIVO	122 (98%)	119 (96%)	0.45
STROKE	2 (1.6%)	0 (0%)	0.50
SANGUINAMENTO IMPORTANTE	3 (2.4%)	1 (0.8%)	0.62
PACEMAKER PERMANENTE	7 (5.6%)	28 (23%)	<0.001
INFARTO MIOCARDICO	1 (0.8%)	2 (1.6%)	>0.99
LEAK PERI-VALVOLARE (> moderato)	1 (0.8%)	3 (2.4%)	0.62

¹n (%)

²Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

VARC, Valve Academic Research Consortium-2.

I dati ecocardiografici pre- e post-operatori evidenziano che, a parità di gradienti trans-valvolari aortici massimo e medio pre-operatori, il gruppo TAVR mostra gradienti post-operatori significativamente più bassi (Tabella 11).

Tabella 11. Dati ecocardiografici pre- e post-operatori nei 2 gruppi dopo matching.

DATI ECOCARDIOGRAFICI POSTOPERATORI	PRE-OP			POST-OP		
	SU-AVR	TAVR	p-value ²	SU-AVR	TAVR	p-value ²
	N = 124 ¹	N = 124 ¹		N = 124 ¹	N = 124 ¹	
GRADIENTE MASSIMO (mmHg)	76 (20)	72 (24)	0.21	26 (10)	19 (14)	<0.001
GRADIENTE MEDIO (mmHg)	46 (12)	44 (16)	0.32	13.9 (5.7)	10.2 (7.4)	<0.001

¹Mean (SD)
²Welch Two Sample t-test

5.2.1.2 RISULTATI A MEDIO-LUNGO TERMINE

La mortalità ad 1 anno di follow-up, dopo esclusione dei decessi a 30 giorni, è risultata vicina alla significatività, decisamente superiore nel gruppo TAVR (6 [5.0%] vs 14 [12%], $p = 0.065$) (Tabella 12).

Considerando invece la mortalità complessiva ad 1 anno, includendo pertanto i decessi a 30 giorni, troviamo che la differenza significativa, a sfavore del gruppo TAVR (7 [5.8%] vs 17 [14%], $p = 0.033$).

Tabella 12. Mortalità ad un anno di follow-up nei 2 gruppi dopo matching.

MORTALITA'	SU-AVR N = 124 ¹	TAVR N = 124 ¹	p-value ²
MORTALITA' A 1 ANNO	6 (5.0%)	14 (12%)	0.065
MORTALITA' A 1 ANNO COMPLESSIVA	7 (5.8%)	17 (14%)	0.033

¹n (%)
²Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

Il follow-up attuariale, effettuato solo sulla popolazione dopo *matching* e mediante contatto telefonico, è completo al 91.9% (92.7% nel gruppo SU-AVR e 91.1% nel gruppo TAVR).

La durata media del follow-up è stata di 33.7 ± 22.6 mesi (35 ± 20 nel gruppo SU-AVR e 33 ± 25 nel gruppo TAVR).

Superato l'anno di follow-up, la differenza fra i 2 gruppi in termini di mortalità si accentua, diventando oltremodo significativamente diversa (10 [8.7%] vs 27 [24%], $p = 0.002$).

Infine, la mortalità globale al follow-up, includendo tutti i decessi dall'intervento al follow-up, è significativamente superiore nel gruppo TAVR (17 [14%] vs 44 [35%], $p < 0.001$) (Tabella 13).

Tabella 13. Follow-up e Mortalità attuariale nei 2 gruppi dopo matching.

FOLLOW-UP ATTUARIALE	SU-AVR N = 124 ¹	TAVR N = 124 ¹	p-value²
MORTALITA' OLTRE L'ANNO	10 (8.7%)	27 (24%)	0.002
MORTALITA' GLOBALE PER TUTTE LE CAUSE	17 (14%)	44 (35%)	<0.001
CARDIOVASCOLARE	6 (5.2%)	13 (12%)	0.086
NON CARDIOVASCOLARE	11 (9.6%)	31 (27%)	<0.001
FOLLOW-UP INCOMPLETO	9 (7.3%)	11 (8.9%)	0.64
MESI FOLLOW-UP	35 (20)	33 (25)	0.42

¹n (%); Mean (SD)

²Pearson's Chi-squared test; Welch Two Sample t-test; Fisher's exact test

Al follow-up, sono risultati prevalenti in entrambi i gruppi i decessi per cause non cardiovascolari, con una differenza statisticamente significativa a sfavore del gruppo TAVR (11 [9.6%] vs 31 [27%], $p < 0.001$), nel quale comunque anche la mortalità per cause cardiovascolari è risultata decisamente superiore, anche se non a livelli di significatività statistica (6 [5.2%] vs 13 [12%], $p < 0.086$).

Nella Figura 50 sono riportate le curve di sopravvivenza con il metodo di Kaplan-Meier, dalla quale è evidente che la sopravvivenza al follow-up del gruppo SU-AVR è significativamente superiore a quella del gruppo TAVR ($p = 0,00093$).

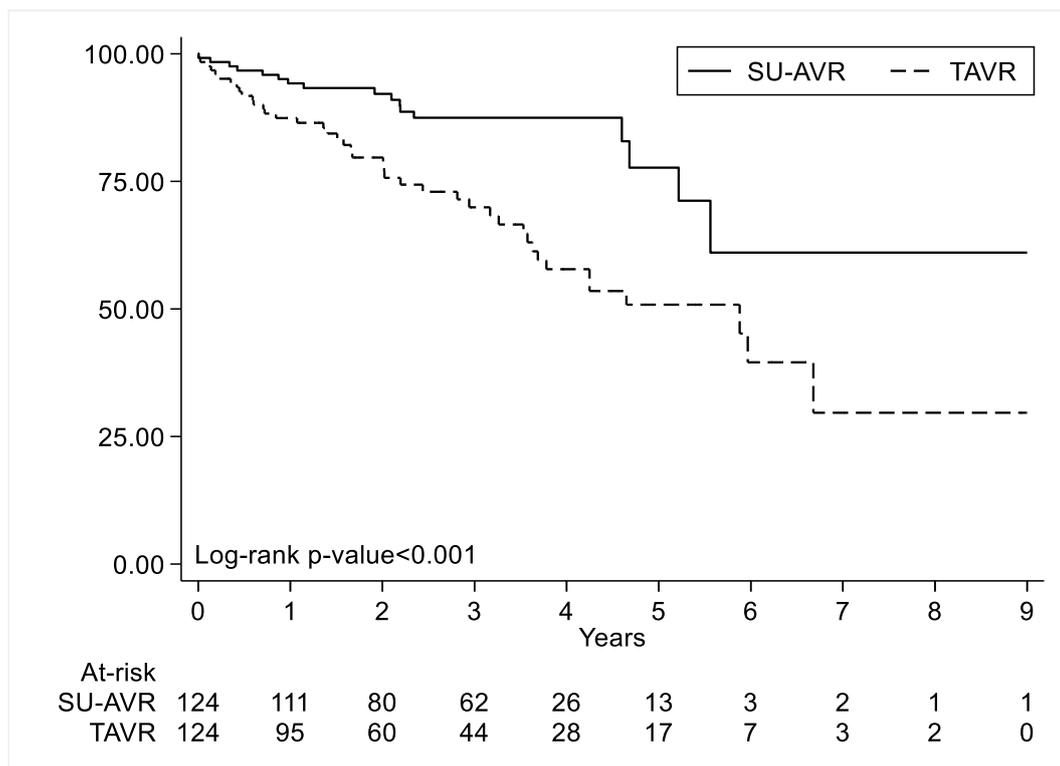
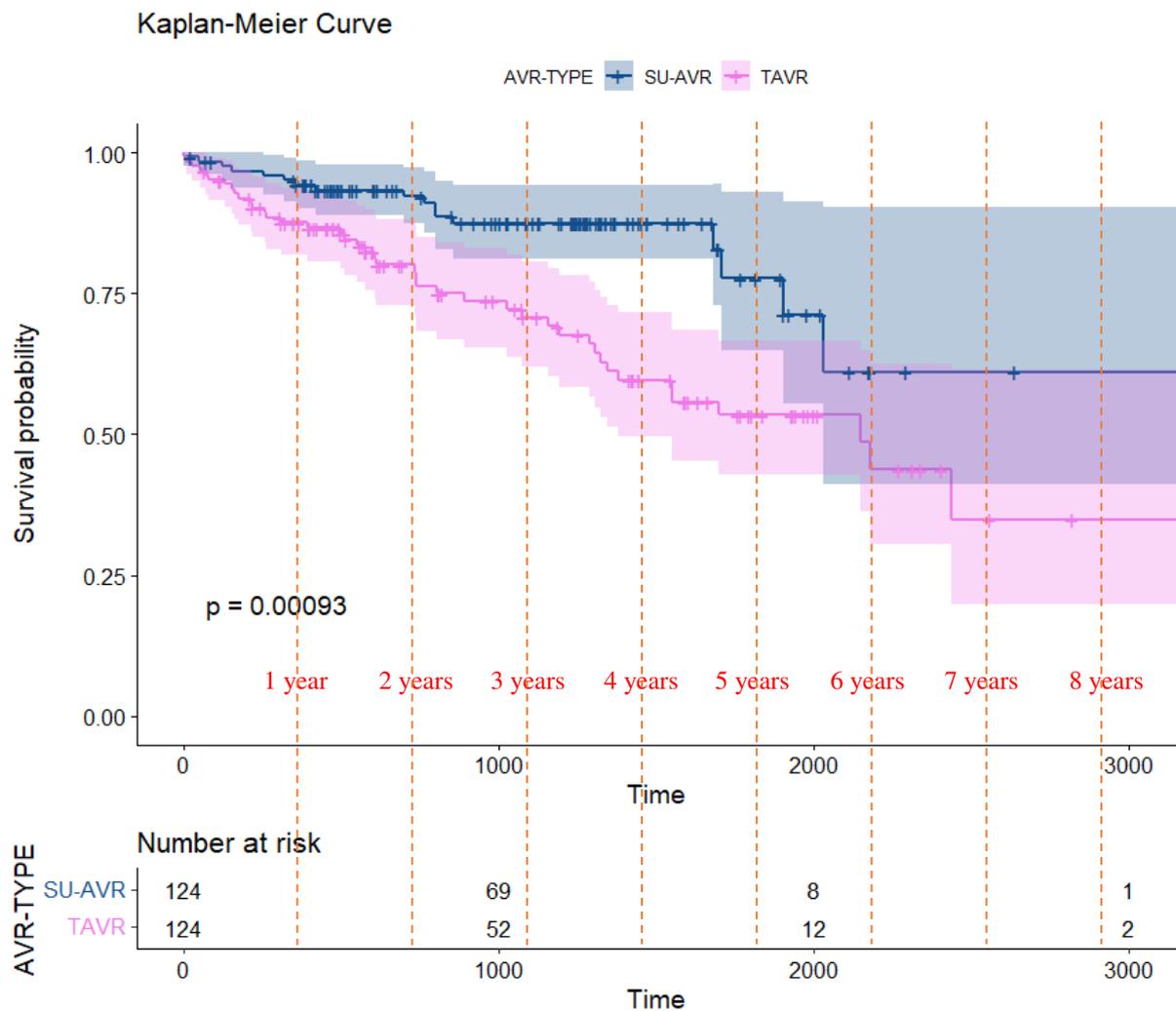


Figura 50. Curve di sopravvivenza con il metodo di Kaplan-Meier.



Gli eventi avversi cardiaci e cerebrovascolari maggiori (major adverse cardiac and cerebrovascular events, *MACCE*), che in questo studio includono decesso per tutte le cause, stroke, infarto miocardico acuto, rivascolarizzazione coronarica (percutanea o chirurgica) e re-intervento sulla valvola aortica (chirurgico o trans-catetere), sono risultati nel complesso al follow-up significativamente maggiori nel gruppo TAVR, a causa unicamente della diversa mortalità. Stroke, infarto miocardico acuto, necessità di rivascolarizzazione coronarica e re-interventi sulla valvola aortica sono risultati eventi occasionali, rari e sovrapponibili nei 2 gruppi (Tabella 14).

Tabella 14. Eventi avversi cardiaci e cerebrovascolari maggiori (major adverse cardiac and cerebrovascular events, *MACCE*) al follow-up.

Characteristic	SU-AVR N = 124 ¹	TAVR N = 124 ¹	p-value ²
MORTALITA' GLOBALE PER TUTTE LE CAUSE	17 (14%)	44 (35%)	<0.001
ICTUS CEREBRI	4 (3.5%)	6 (5.6%)	0.45
INFARTO MIOCARDICO ACUTO	1 (0.9%)	4 (3.7%)	0.20
RIVASCOLARIZZAZIONE CORONARICA	0 (0%)	1 (0.9%)	0.48
RE-INTERVENTO SULLA VALVOLA AORTICA	1 (0.9%)	3 (2.8%)	0.35
MACCE	19 (17%)	48 (42%)	<0.001
¹ n (%)			
² Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test			

Da un punto di vista clinico, i pazienti sottoposti a TAVI hanno riferito al follow-up una maggior prevalenza di dispnea da sforzi moderati (NYHA II) o lievi (NYHA III) (Tabella 15).

Tabella 15. Classe NYHA (New York Heart Association) al follow-up.

Characteristic	SU-AVR N = 124 ¹	TAVR N = 124 ¹	p-value ²
Classe NYHA al follow-up			<0.001
NYHA I	95 (90%)	51 (68%)	
NYHA II	10 (9.5%)	22 (29%)	
NYHA III	0 (0%)	1 (1.3%)	
¹ n (%); Mean (SD)			
² Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test; Welch Two Sample t-test			

Infine, nella tabella 16 viene riportata l'analisi multivariata, dalla quale risulta che solo le variabili "TAVR vs SU-AVR" e "STS Morbidity or Mortality" sono significativamente associate all'outcome "Mortalità per tutte le cause" al follow-up.

Tabella 16. Modelli univariati e multivariati a rischi proporzionali di Cox.

	Univariate analysis				Multivariable analysis			
	HR	95% CI		p-value	HR	95% CI		p-value
TAVR VS SU-AVR	2.670	1.519	4.692	0.001	2.544	1.441	4.492	0.001
ETÀ	1.003	0.935	1.075	0.936				
SESSO (Femmina)	1.200	0.716	2.012	0.489				
BSA (m²)	0.817	0.179	3.727	0.794				
BMI (kg/m²)	0.956	0.892	1.025	0.209				
DIABETE IN INSULINA	1.831	0.890	3.764	0.100				
IPERTENSIONE ARTERIOSA	1.573	0.636	3.887	0.327				
eGFR (ml/min per 1,73m²)	0.982	0.968	0.997	0.016				
TABAGISMO								
No	REF.							
Ex fumatore	1.000	0.590	1.696	0.999				
Attuale fumatore	1.388	0.446	4.326	0.571				
PRECEDENTE STROKE	1.786	0.683	4.670	0.237				
BPCO	1.071	0.548	2.090	0.841				
VASCULOPATIA PERIFERICA	1.498	0.832	2.696	0.178				
IPERTENSIONE POLMONARE	0.979	0.515	1.861	0.949				
FIBRILLAZIONE ATRIALE PREOP	1.236	0.699	2.184	0.467				
REDO AORTICO	1.389	0.703	2.744	0.344				
PRECEDENTE IMA	1.351	0.718	2.544	0.351				
CORONAROPATIA ASSOCIATA	0.564	0.229	1.392	0.214				
CLASSE FUNZIONALE NYHA								
NYHA I	REF.							

	Univariate analysis				Multivariable analysis			
	HR	95% CI		p-value	HR	95% CI		p-value
NYHA II	0.525	0.211	1.308	0.166				
NYHA III	0.835	0.333	2.095	0.701				
NYHA IV	3.715	0.860	16.053	0.079				
URGENZA / EMERGENZA	2.472	1.273	4.800	0.008				
LOGISTIC EUROSCORE II	1.065	1.045	1.086	<0.001				
STS MORTALITY	1.381	1.263	1.511	<0.001				
STS MORBIDITY OR MORTALITY	1.081	1.055	1.109	<0.001	1.078	1.050	1.107	<0.001
GAVS II SCORE	1.232	1.099	1.381	<0.001				

5.3 – DISCUSSIONE

I risultati di questo studio mostrano sostanzialmente che, nella fascia di età compresa fra i 65 e gli 80 anni, a parità di caratteristiche pre-operatorie e di scores di rischio, sia il trattamento trans-catetere (TAVR) che la sostituzione valvolare chirurgica con bioprotesi sutureless (SU-AVR) ottengono buoni risultati a breve termine, ovvero a 30 giorni e fino ad 1 anno di follow-up, sia in termini di mortalità per tutte le cause che di complicanze peri-operatorie. Queste ultime, tuttavia, risultano sicuramente più importanti nel gruppo SU-AVR, che ha presentato una maggior incidenza di trasfusioni, di insufficienza renale e di fibrillazione atriale post-operatoria; inoltre, la degenza ospedaliera in terapia intensiva e totale post-operatoria è stata significativamente più lunga. Il gruppo TAVR, invece, ha mostrato una maggiore necessità di impianto di pacemaker e di complicanze vascolari.

Non sono state evidenziate invece differenze significative nell'incidenza post-operatoria di altre complicanze fra cui stroke, sindrome da bassa portata cardiaca, tamponamento cardiaco, necessità di reintubazione o ventilazione meccanica prolungata, infezioni sia sistemiche che localizzate alla ferita e sanguinamento severo.

La mortalità a 30 giorni è sovrapponibile nei 2 gruppi, ma, come si evince dalle curve di sopravvivenza, già ad un anno la mortalità per tutte le cause risulta significativamente maggiore per il gruppo TAVR e il divario continua ad aumentare con il tempo. Al follow-up attuariale vi è una evidente differenza statistica.

I risultati a breve-medio termine di questo studio risultano dunque sostanzialmente simili a ciò che viene riportato in letteratura, ovvero che, sintetizzando, nell'immediato il trattamento trans-catetere è più "conveniente", specialmente dal punto di vista del paziente, in quanto comporta tempi di degenza brevi e incidenza di complicanze peri-operatorie molto limitata. Probabilmente è altrettanto "conveniente" anche dal punto di vista economico per l'Azienda Sanitaria perché i costi decisamente più alti del device trans-catetere vengono ammortizzati dalla minor degenza e dalla gestione di complicanze meno impegnative sul piano economico [181-184]. Come viene riportato nella maggior parte degli studi in letteratura, tuttavia, i pazienti sottoposti a TAVI presentano una mortalità al follow-up significativamente più alta. Nella mia casistica, ma come viene riportato anche in molti studi, la mortalità al follow-up è prevalentemente non cardiaca, tanto che l'incidenza di eventi avversi cardio- e cerebro-vascolari è bassa e simile nei 2 gruppi.

Dato che i 2 gruppi, ottenuti mediante propensity score matching, non mostrano differenze significative nelle variabili pre-operatorie e negli scores di rischio, il motivo di questa peggiore mortalità non-cardiaca nel gruppo TAVR potrebbe forse trovarsi nel fatto che gli scores di rischio non tengono conto di alcuni fattori che potremmo riassumere con il termine "occhio clinico", ovvero la "fragilità" del paziente, il suo aspetto così come si presenta agli occhi del medico e che, a parità di età e di comorbidità, fa dire - credo sia esperienza di tutti - *"questo paziente è da TAVI, non può sopportare l'intervento chirurgico"*. Questo giustifica anche il fatto che la selezione del tipo di trattamento, in questo studio, è stata fatta a monte e non in modo randomizzato.

Analizzando i dati clinici al follow-up, ho trovato una maggior prevalenza di sintomatologia dispnoica, misurata secondo la classificazione NYHA, nel gruppo trattato con TAVI. I primi studi di follow-up a medio-lungo termine del confronto fra TAVR e SAVR riportano migliori gradienti trans-protetici a distanza nei pazienti trattati con TAVI, a fronte però della presenza, in tutti gli studi, di una maggior prevalenza di rigurgiti (leaks) peri-protetici non lievi rispetto ai pazienti chirurgici. Questo potrebbe spiegare, a mio avviso, perché i pazienti trattati con TAVI lamentano insorgenza di affanno da sforzo nel tempo o scarso beneficio sui sintomi fra prima e dopo la procedura, anche considerando che la

maggior parte dei pazienti sottoposta a sostituzione valvolare aortica era affetta da stenosi valvolare, quindi sono pazienti che passano da una condizione di ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro ad una condizione di sovraccarico di volume. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi di follow-up con controllo ecocardiografico a distanza di tempo dalla procedura, per accertare meglio questo aspetto.

I limiti del presente progetto di ricerca sono i seguenti:

- innanzitutto è uno studio retrospettivo, mono-centrico, e pertanto soffre di tutti i limiti di tale tipologia di studio, fra cui la possibile non completezza dei dati raccolti, la selezione dei pazienti influenzata dalle abitudini del centro, la tipologia di trattamento, la limitazione dei presidi e device utilizzati
- la numerosità della popolazione in studio: per quanto nella fascia di età fra i 65 e gli 80 anni 300 pazienti trattati con procedura TAVI non costituisca un numero esiguo, per confrontare gli outcomes a breve, medio e lungo termine delle 2 procedure sarebbe auspicabile avere una popolazione ben più ampia
- il breve periodo di follow-up: con una media di follow-up di circa 34-35 mesi (circa 3 anni) è possibile parlare di risultati a medio termine ma non certamente a lungo termine, soprattutto considerando che gli studi presenti in letteratura hanno ormai appurato che nel breve termine sono migliori i risultati delle TAVI, mentre le cose cambiano quando si iniziano ad analizzare i dati a distanza
- il follow-up limitato ai dati clinici e non ecocardiografici: purtroppo, per motivi organizzativi, anche in parte correlati all'emergenza COVID-19, non mi è stato possibile ottenere il follow-up ecocardiografico della maggior parte dei pazienti in studio; dato che in letteratura, ma anche nella pratica clinica quotidiana, uno dei principali dubbi che ci si pone riguarda la durabilità delle protesi trans-catetere, sarebbe imperativo poter valutare questo aspetto su ampia scala.

6 – CONCLUSIONI

Il trattamento ottimale della valvulopatia aortica, se si esclude la terapia medica, al momento efficace soltanto nell'alleviare parzialmente la sintomatologia e nel ritardare l'intervento, è affidato alla sostituzione valvolare. Questa, da totalmente chirurgica che era fino a circa 15 anni fa, sta evolvendo costantemente verso soluzioni sempre meno invasive e con device e protesi sempre più performanti e durature nel tempo. Mentre la chirurgia cerca accessi sempre più ridotti e mini-invasivi, spesso con ausilio di videoscopia, e protesi che riducano i tempi operatori, stanno prendendo sempre più piede le soluzioni di trattamento trans-catetere, che sembrano essere molto promettenti sulla riduzione dell'invasività e delle complicanze peri-operatorie immediate, ma i cui risultati a medio e lungo termine sono ancora molto incerti. Sono comunque indispensabili ulteriori studi prospettici, randomizzati, su ampie popolazioni di pazienti e con un follow-up clinico e strumentale a lunga gittata, al fine di valutare effettivamente se questi nuovi approcci al trattamento della valvulopatia aortica saranno in futuro la soluzione più adeguata, certamente in associazione al costante miglioramento della tecnologia e alla ricerca di materiali sempre più performanti e meno degradabili col tempo.

INDICE DELLE FIGURE

Figura 1. LEONARDO DA VINCI (VINCI 1452-AMBOISE 1519). The aortic valve c.1512-13.....	7
Figura 2. Dettaglio della valvola aortica.....	8
Figura 3. Analisi del flusso a livello dei seni di Valsalva.....	9
Figura 4. Base delle camere ventricolari esposta dopo la rimozione delle camere atriali.	10
Figura 5. Anatomia della valvola aortica.....	11
Figura 6. Sezione attraverso uno dei 2 seni coronarici destro e sinistro mostrante come il cardine del lembo valvolare è unito al miocardio ventricolare prossimalmente alla giunzione ventricolo-arteriosa anatomica.....	13
Figura 7. Diagramma della radice aortica che evidenzia la presenza di 3 anelli di riferimento.....	14
Figura 8. Classificazione di Sievers.....	17
Figura 9. Nuova classificazione secondo l'"International consensus statement on nomenclature and classification of the congenital bicuspid aortic valve".	18
Figura 10. Rappresentazione schematica semplificata della fisiopatologia della stenosi della valvola aortica calcifica con obiettivi sotto indagine per trattamenti medici e potenziali interventi (in rosso). Freccia = attivazione, freccia a "T" = inibizione.....	22
Figura 11. L'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro risulta in aumento delle pressioni intraventricolari, ampio gradiente sistolico fra ventricolo sinistro e aorta (area tratteggiata) e secondaria ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro.....	23
Figura 12. Effetto del sovraccarico di pressione e di volume sullo sviluppo dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Il diagramma mostra come lo stress meccanico (σ) viene trasdotto in ipertrofia da sovraccarico di pressione e volume. (Da Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. J Clin Invest 1975;53:332-41).....	24
Figura 13. Valutazione integrata dell'imaging della stenosi aortica. AS, Aortic Stenosis; AV, Aortic Valve; AVA, Aortic Valve Area; CT, Computed Tomography; ΔP_m , Mean Pressure Gradient; DSE, Dobutamine Stress Echocardiography; LV, Left Ventricle / Left Ventricular; LVEF, Left Ventricular Ejection Fraction; SVi, Stroke Volume Index; V_{max} , Peak Transvalvular Velocity.....	30
Figura 14. Gestione dei pazienti con stenosi aortica grave.....	32
Figura 15. Raccomandazioni sulle indicazioni per l'intervento nella stenosi aortica sintomatica severa.....	33
Figura 16. Raccomandazioni sulle indicazioni per l'intervento nella stenosi aortica asintomatica severa.....	34
Figura 17. Fattori clinici, anatomici e procedurali che influenzare la scelta della modalità di trattamento per un singolo paziente.....	36
Figura 18. Criteri ecocardiografici per la definizione di insufficienza valvolare aortica severa.....	44
Figura 19. Gestione dei pazienti con insufficienza aortica.....	47
Figura 20. Indicazioni all'intervento chirurgico in (A) insufficienza aortica severa e (B) aneurisma della radice aortica o aneurisma dell'aorta ascendente (indipendentemente dalla gravità del rigurgito aortico).	47
Figura 21. Protesi aortica di Charles Hufnagel.....	57
Figura 22. Principali protesi caged-ball.....	58
Figura 23. Protesi meccanica Starr-Edwards e direzione del flusso ematico.....	59
Figura 24. Principali protesi meccaniche "non-tilting disc" e direzione del flusso ematico. .	59

Figura 25. Principali protesi "tilting-disc" e direzione del flusso ematico.....	60
Figura 26. Protesi bileaflet di Gott-Daggett.....	60
Figura 27. Protesi bileaflet di Kalke-Lillehei.....	61
Figura 28. Prima protesi bileaflet St. Jude Medical.....	61
Figura 29. Protesi bileaflet Duromedics.....	61
Figura 30. Alcuni modelli di protesi bileaflet più recenti e direzione del flusso ematico.	62
Figura 31. Seconda generazione di bioprotesi.	66
Figura 32. Alcune bioprotesi di terza generazione.....	67
Figura 33. Bioprotesi stentless porcine. A) Bioprotesi valvolari. B) Radici aortiche porcine.	69
Figura 34. Protesi sutureless.	70
Figura 35. Stent in nitinolo costituito dall'Outflow ring (A) posizionato a livello della giunzione sinotubulare, dai pilastri sinusoidali (Seni di Valsalva) (B) e dall'Inflow ring (C) a livello dell'anulus.....	71
Figura 36. Intervento di Ross.....	80
Figura 37. Tecnica di Ozaki, risultato finale.....	81
Figura 38. Algoritmo di gestione dell'aorta nella riparazione della valvola aortica per insufficienza aortica. Disegno di Pavel Zacek.....	83
Figura 39. Protesi Edwards Sapien 3 e sistema di rilascio.....	90
Figura 40. Protesi Medtronic CoreValve, Evolut R, Evolut Pro e Evolut Pro Plus.....	91
Figura 41. Panoramica di diverse protesi TAVR a palloncino (BEV) e autoespandibili (SEV) nell'uso clinico corrente.....	92
Figura 42. TAVI: vie di accesso percutanee e chirurgiche.....	97
Figura 43. Rilascio della protesi CoreValve nella protesi Mitroflow.....	101
Figura 45. Scelta SAVR rispetto a TAVR quando la sostituzione valvolare aortica è indicata per stenosi aortica valvolare.....	116
Figura 46. Distribuzione di frequenza dell'età (istogramma e densità) nei gruppi SU-AVR e TAVR.....	121
Figura 47. Distribuzione di frequenza del sesso fra i gruppi SU-AVR e TAVR.....	121
Figura 48. Distribuzione di frequenza dell'età (istogramma e densità).....	130
Figura 49. Distribuzione di frequenza del sesso fra i gruppi SU-AVR e TAVR dopo matching.....	130
Figura 50. Distribuzione di frequenza del STS Mortality fra i gruppi SU-AVR e TAVR prima e dopo il matching. A, pre-matching; B, post-matching.....	131
Figura 51. Analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier.....	138

BIBLIOGRAFIA

1. Coffey S, Cairns BJ, Iung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart*. 2016;102:75-85.
2. Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, et al. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv*. 2008 Aug;1(1):74-81.
3. Sutton JP3rd, Ho SY, Anderson RH. The forgotten interleaflet triangles: a review of the surgical anatomy of the aortic valve. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:419-427.
4. Gross L, Kugel MA. Topographic anatomy and histology of the valves in the human heart. *Am J Pathol* 1931; 7:445-473.
5. Underwood MJ, El Khoury G, Deronck D, et al. The aortic root: structure, function, and surgical reconstruction. *Heart* 2000;83:376–80.
6. Deck JD. Orientation of endothelial cells on surfaces of aortic valve leaflets in dogs. *Anat Rec* 1979;193:518.
7. Deck JD. Endothelial cell orientation on aortic valve leaflets. *Cardiovasc Res* 1986;20:760-767.
8. Clark RE, Finke EH. Scanning and light microscopy of human aortic leaflets in stressed and relaxed states. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;67:792-804.
9. Swanson WM, Clark RE. Dimensions and geometric relationships of the human aortic valve as a function of pressure. *Circ Res* 1974;35:871-882.
10. Thubrikar M. Diseases of the aortic valve. In Thubrikar M. 'The aortic valve' CRC press, Boca Raton FL, USA, 1990:157-174.
11. Weind KL, Ellis CG, Boughner DR. The aortic valve blood supply. *J Heart Valve Dis* 2000;9:1-8.
12. Marron K, Yacoub MH, Polak JM, et al. Innervation of human atrioventricular and arterial valves. *Circulation* 1996;94:368-375.
13. Anderson RH. ANATOMY: Clinical anatomy of the aortic root. *Heart* 2000;84:670-3.
14. Anderson RH, Razavi R, Taylor AM. Cardiac anatomy revisited. *J Anat* 2004;205:159-77.
15. Thubrikar MJ, Nolan SP, Aouad J, et al. Stress sharing between the sinus and leaflets of the canine aortic valve. *Ann Thorac Surg* 1986;42:434-40.

16. Sutton JP, Siew Yen Ho, Anderson RH. The forgotten interleaflet triangles: a review of the surgical anatomy of the aortic valve. *Ann Thorac Surg* 1995;59:419-27.
17. Thubrikar MJ, Nolan SP, Bosher LP, et al. The cyclic changes and the structure of the base of the aortic valve. *Am Heart J* 1980;99:217-24.
18. Michelena HI, Della Corte A, Evangelista A, et al; Endorsed by the Heart Valve Society (HVS), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), Society of Thoracic Surgeons (STS), American Association for Thoracic Surgery (AATS), Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR), Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI) and the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). International consensus statement on nomenclature and classification of the congenital bicuspid aortic valve and its aortopathy, for clinical, surgical, interventional and research purposes. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021 Sep 11;60(3):448-476. doi: 10.1093/ejcts/ezab038. PMID: 34293102.
19. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62:1002-12.
20. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014; 56:565–571.
21. Cho KI, Sakuma I, Sohn IS et al. Inflammatory and metabolic mechanisms underlying the calcific aortic valve disease. *Atherosclerosis*. 2018; 277:60–65.
22. Chen H.Y., Engert J.C., Thanassoulis G. Risk factors for valvular calcification. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2019;26:96–102.
23. Hulin A., Hego A., Lancellotti P., et al. Advances in Pathophysiology of Calcific Aortic Valve Disease Propose Novel Molecular Therapeutic Targets. *Front. Cardiovasc. Med*. 2018;5:21.
24. Peeters F.E.C.M., Meex S.J.R., Dweck M.R., et al. Calcific aortic valve stenosis: Hard disease in the heart: A biomolecular approach towards diagnosis and treatment. *Eur. Heart J*. 2018;39:2618–2624.
25. Perrucci G.L., Zanobini M., Gripari P., et al. Pathophysiology of aortic stenosis and mitral regurgitation. *Compr. Physiol*. 2017;7:799–818.
26. Tao G., Kotick J.D., Lincoln J. Heart Valve Development, Maintenance, and Disease. The Role of Endothelial Cells. Volume 100. Elsevier Inc.; Amsterdam, The Netherlands: 2012.

27. Rutkovskiy A., Malashicheva A., Sullivan G., et al. Valve interstitial cells: The key to understanding the pathophysiology of heart valve calcification. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6:e006339.
28. Lindman B.R., Clavel M.A., Mathieu P., et al. Calcific aortic stenosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016;2:16006.
29. Pawade T.A., Newby D.E., Dweck M.R. Calcification in aortic stenosis: The skeleton key. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66:561–577.
30. Kaden J.J., Bickelhaupt S., Grobholz R., et al. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2004;36:57–66.
31. Côté N., El Hussein D., Pépin A., et al. ATP acts as a survival signal and prevents the mineralization of aortic valve. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2012;52:1191–1202.
32. Zhou Y., Li J., Zhou K., Liao X., et al. The methylation of Notch1 promoter mediates the osteogenesis differentiation in human aortic valve interstitial cells through Wnt/ β -catenin signaling. *J. Cell Physiol.* 2019;234:20366–20376.
33. Rattazzi M., Iop L., Faggin E., et al. Clones of interstitial cells from bovine aortic valve exhibit different calcifying potential when exposed to endotoxin and phosphate. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008;28:2165–2172.
34. Blaser M.C., Aikawa E. Roles and Regulation of Extracellular Vesicles in Cardiovascular Mineral Metabolism. *Front. Cardiovasc. Med.* 2018;5:187.
35. Kostyunin A.E., Yuzhalin A.E., Ovcharenko E.A., et al. Development of calcific aortic valve disease: Do we know enough for new clinical trials? *J. Mol. Cell Cardiol.* 2019;132:189–209.
36. Donato M, Ferri N, Lupo MG, et al. Current Evidence and Future Perspectives on Pharmacological Treatment of Calcific Aortic Valve Stenosis. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 4;21(21):8263.
37. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975;53:332-41.
38. Alec Vahanian, Friedhelm Beyersdorf, Fabien Praz, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2022;43:561-632.
39. Kang DH, Park SJ, Lee SA, et al. Early surgery or conservative care for asymptomatic

- aortic stenosis. *N Engl J Med* 2020;382:111-119.
40. Writing Committee Members, Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Aug;162(2):e183-e353.
 41. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-1356.
 42. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
 43. Bull S, Loudon M, Francis JM, et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:834-841.
 44. Ochiai T, Saito S, Yamanaka F, et al. Reninangiotensin system blockade therapy after transcatheter aortic valve implantation. *Heart* 2018;104:644-651.
 45. Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, et al. Effect of candesartan treatment on left ventricular remodeling after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2010;106:713-719.
 46. Smith WTt, Ferguson TB, Jr., Ryan T, et al. Should coronary artery bypass graft surgery patients with mild or moderate aortic stenosis undergo concomitant aortic valve replacement? A decision analysis approach to the surgical dilemma. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1241-1247.
 47. Thourani VH, Suri RM, Gunter RLet al. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2015;99:55-61.
 48. Faroux L, Campelo-Parada F, Munoz-Garcia E, et al. Procedural characteristics and late outcomes of percutaneous coronary intervention in the workup pre-TAVR. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2601-2613.
 49. Sondergaard L, Popma JJ, Reardon MJ, et al. SURTAVI Trial Investigators. Comparison of a complete percutaneous versus surgical approach to aortic valve

- replacement and revascularization in patients at intermediate surgical risk: results from the randomized SURTAVI Trial. *Circulation* 2019;140:1296-1305.
50. Nombela-Franco L, Eltchaninoff H, Zahn R, et al. Clinical impact and evolution of mitral regurgitation following transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis. *Heart* 2015;101:1395-1405.
 51. D'Ancona G, Kische S, Senges J, et al. Combined mitro-aortic pathology: impact of previous aortic valve replacement upon outcomes of MitraClip therapy (from the German transcatheter mitral valve interventions registry). *EuroIntervention* 2017;13:475-482.
 52. Witberg G, Codner P, Landes U, et al. Transcatheter treatment of residual significant mitral regurgitation following TAVR: a multicenter registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2782-2791.
 53. Khan F, Okuno T, Malebranche D, et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with multivalvular heart disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:1503-1514.
 54. Bekereditian R, Grayburn PA. Valvular heart disease: aortic regurgitation. *Circulation*. 2005 Jul 05;112(1):125-34.
 55. Singh JP, Evans JC, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1999 Mar 15;83(6):897-902.
 56. Kong WK, Regeer MV, Ng AC, et al. Sex Differences in Phenotypes of Bicuspid Aortic Valve and Aortopathy: Insights From a Large Multicenter, International Registry. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005155.
 57. Maurer G. Aortic regurgitation. *Heart*. 2006 Jul;92(7):994-1000.
 58. Downes TR, Nomeir AM, Hackshaw BT, et al. Diastolic mitral regurgitation in acute but not chronic aortic regurgitation: implications regarding the mechanism of mitral closure. *Am Heart J*. 1989 May;117(5):1106-12.
 59. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:611-644.
 60. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for

- the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:223–244.
61. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–270.
 62. Freeman LA, Young PM, Foley TA, et al. CT and MRI assessment of the aortic root and ascending aorta. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:W581–592.
 63. Amsallem M, Ou P, Milleron O, et al. Comparative assessment of ascending aortic aneurysms in Marfan patients using ECG-gated computerized tomographic angiography versus trans-thoracic echocardiography. *Int J Cardiol* 2015;184:22–27.
 64. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075–3128.
 65. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2873–2926.
 66. Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG, et al. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:747–756.
 67. Chuckwemeka A, Borger MA, Ivanov et al. Valve surgery in octogenarians: a safe option with good medium-term results. *J Heart Valve disease* 2006;15:15:191-6.
 68. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2— isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88:S23–S42.
 69. Cosgrove DM III, Sabik JF. Minimally invasive approach for aortic valve operations. *Ann Thorac Surg*. 1996;62:596–7
 70. Karimov JH, Santarelli F, Murzi M, et al. A technique of an upper V-type mini sternotomy in the second intercostal space. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9(6):1021–2.

71. Aris A. Reversed “C” ministernotomy for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(6):1806–7.
72. Von Segesser LK, Westaby S, Pomar J, et al. Less invasive aortic valve surgery: rationale and technique. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(6):781–5.
73. Concistrè G, Miceli A, Chiaramonti F, et al. Sutureless aortic valve implantation through an upper V-type ministernotomy: an innovative approach in high-risk patients. *Innovations (Phila).* 2013;8(1):23–8.
74. Granov N, Kacila M, Mujicic E, et al. V-type mini sternotomy in aortic valve replacement. *Med Arch.* 2012;66(3):213–4.
75. Svensson LG. Minimal-access “J” or “j” sternotomy for valvular, aortic, and coronary operations or reoperations. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(5):1501–3.
76. Malaisrie SC, Barnhart GR, Farivar RS, et al. Current era minimally invasive aortic valve replacement: techniques and practice. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(1):6–14.
77. Rao PN, Kumar AS. Aortic valve replacement through right thoracotomy. *Tex Heart Inst J.* 1993;20:307–8.
78. Murtuza B, Pepper JR, Satnbridge RD, et al. Minimal access aortic valve replacement: is it worth it? *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1121–31.
79. Tabata M, Umakanthan R, Cohn L, et al. Early and late outcomes of 1000 minimally invasive aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:537–41.
80. Gilmanov D, Bevilacqua S, Murzi M, et al. Minimally invasive and conventional aortic valve replacement: a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:837–43.
81. Plass A, Scheffel H, Alkadhi H, et al. Aortic valve replacement through a minimally invasive approach: preoperative planning, surgical technique, and outcome. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:1851–6.
82. Glower DD, Desai BS, Hughes GC, et al. Aortic valve replacement via right minithoracotomy versus full median sternotomy: a propensity score analysis. *Innovations (Phila).* 2014;9(2):75–81.
83. Phan K, Xie A, Di Eusanio M, et al. A meta-analysis of minimally invasive versus conventional sternotomy for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(4):1499–511.
84. Ruttman E, Gilhofer TS, Ulmer H, et al. Propensity score-matched analysis of aortic valve replacement by mini-thoracotomy. *J Heart Valve Dis.* 2010;19:606–14.10.

85. Glauber M, Miceli A, Gilmanov D, et al. Right anterior minithoracotomy versus conventional aortic valve replacement: a propensity score matched study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:1222–6.
86. Sansone F, Punta Sansone F, Punta G, et al. Right minithoracotomy versus full sternotomy for the aortic valve replacement: preliminary results. *Heart Lung Circ.* 2012;21:169–73.
87. Glauber M, Miceli A. *Minimally Invasive Aortic Valve Surgery, Cardiac Surgery, A Complete Guide;* 2019;46:421-8.
88. Misawa, Y. Valve-related complications after mechanical heart valve implantation. *Surg Today* 2014;45:1205–1209.
89. Ross DN. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet.* 1962;2:487.
90. Ross DN. Evolution of the Homograft Valve. *Ann Thorac Surg.* 1995;59:565–7.
91. Binet JP, Duran CG, Carpenter A, et al. Heterologous aortic valve transplantation. *Lancet.* 1965 Dec 18;2(7425):1275.
92. Spencer FC: Intellectual creativity in thoracic surgeons. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86:168.
93. Carpentier A, Lemaigre G, Robert L, et al. Biological factors affecting long term results of valvular heterograft. *Jour Thorac Card Vasc Surg.* 1969;28:467–83.
94. Chaikof EL. The Development of Prosthetic Heart Valves – Lessons in Form and Function. *N Engl J Med.* 2007;357:1368–71.
95. Ioneuscu MI. The beginning. In: *The pericardial heart valve. Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland;* 2014; p. 1–35.
96. Chiariello L. Storia della Cardiochirurgia. In: *Trattato di chirurgia Cardiaca. Universo Edition;* 2016. p. 3–22.
97. Shrestha M, Folliguet T, Meuris B, et al. Sutureless Perceval S aortic valve replacement: a multicenter, prospective pilot trial. *J Heart Valve Dis.* 2009 Nov;18(6):698-702.
98. Meuris B, Flameng WJ, Laborde F, et al. Five-year results of the pilot trial of a sutureless valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Jul;150(1):84-8.
99. Laborde F, Fischlein T, Hakim-Meibodi K, et al; Cavalier Trial Investigators. Clinical and haemodynamic outcomes in 658 patients receiving the Perceval sutureless aortic valve: early results from a prospective European multicentre study (the Cavalier Trial)†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Mar;49(3):978-86.
100. Fischlein T, Meuris B, Hakim-Meibodi K, et al; CAVALIER Trial Investigators. The

- sutureless aortic valve at 1 year: A large multicenter cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Jun;151(6):1617-1626.e4.
101. Fischlein T, Meuris B, Folliguet T, et al; CAVALIER Trial Investigators. Midterm outcomes with a sutureless aortic bioprosthesis in a prospective multicenter cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Jan 13:S0022-5223(21)00001-5.
 102. Shrestha M, Folliguet TA, Pfeiffer S, et al. Aortic valve replacement and concomitant procedures with the Perceval valve: results of European trials. *Ann Thorac Surg.* 2014 Oct;98(4):1294-300.
 103. Suri RM, Javadikasgari H, Heimansohn DA, et al. Prospective US investigational device exemption trial of a sutureless aortic bioprosthesis: One-year outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 May;157(5):1773-1782.e3.
 104. Fischlein T, Folliguet T, Meuris B, et al; Perceval Sutureless Implant Versus Standard-Aortic Valve Replacement Investigators. Sutureless versus conventional bioprostheses for aortic valve replacement in severe symptomatic aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Mar;161(3):920-932.
 105. Baghai M, Glauber M, Fontaine R, et al; SURE-AVR investigators. Clinical outcomes after implantation of a sutureless aortic bioprosthesis with concomitant mitral valve surgery: the SURE-AVR registry. *J Cardiothorac Surg.* 2021 May 30;16(1):154.
 106. Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet.* 1967 Nov 4;2(7523):956-8.
 107. Stelzer P, Elkins RC. Pulmonary autograft: an American experience. *J Card Surg* 1987;2: 429–33.
 108. Oury JH, Hiro SP, Maxwell JM, et al. The Ross procedure: current registry results. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S162–5.
 109. Sievers HH, Stierle U, Charitos EI, et al. A multicentre evaluation of the autograft procedure for young patients undergoing aortic valve replacement: update on the German Ross Registry. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Jan;49(1):212-8.
 110. Buratto E, Shi WY, Wynne R, et al. Improved survival after the Ross procedure compared with mechanical aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1337–44.
 111. Stelzer P, Mejia J, Varghese R. Operative risks of the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Mar;161(3):905-915.e3.
 112. Pettersson GB, et al. Is it Time to Reconsider Use of the Ross Procedure for Adults? *J Am Coll Cardiol.* 2018.

113. Bahnson HT, Hardesty RL, Baker LD Jr, Brooks DH, Gall DA. Fabrication and evaluation of tissue leaflets for aortic and mitral valve replacement. *Ann Surg*. 1970 Jun;171(6):939-47.
114. Duran CM, Gometza B, Kumar N, Gallo R, Martin-Duran R. Aortic valve replacement with freehand autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995 Aug;110(2):511-6.
115. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, Uchida S, Nozawa Y, Takatoh M, Hagiwara S. A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Jan;147(1):301-6.
116. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, Uchida S, Takatoh M, Kiyohara N. Midterm outcomes after aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Jun;155(6):2379-2387.
117. Nguyen DH, Vo AT, Le KM, Vu TT, Nguyen TT, Vu TT, Pham CVT, Truong BQ. Minimally Invasive Ozaki Procedure in Aortic Valve Disease: The Preliminary Results. *Innovations (Phila)*. 2018 Sep/Oct;13(5):332-337.
118. Ahmed T, Puckett Y. Aortic Valve Repair. 2022 May 1. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32644365.
119. Lansac E, de Kerchove L. Aortic valve repair techniques: state of the art. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Jun 1;53(6):1101-1107.
120. David TE, David CM, Feindel CM, et al. Reimplantation of the aortic valve at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:232–8.
121. Lansac E, Di Centa I, Sleilaty G, et al. Remodeling root repair with an external aortic ring annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:1033–42.
122. Schafers HJ, Raddatz A, Schmied W, et al. Reexamining remodeling. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:S30–6.
123. de Kerchove L, Boodhwani M, Glineur D, et al. Valve sparing-root replacement with the reimplantation technique to increase the durability of bicuspid aortic valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:1430–8.
124. Lansac E, Di Centa I, Sleilaty G, et al. Long-term results of external aortic ring annuloplasty for aortic valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:350–60.
125. Schneider U, Hofmann C, Aicher D, et al. Suture annuloplasty significantly improves the durability of bicuspid aortic valve repair. *Ann Thorac Surg* 2017;103:504–10.
126. Bernard Y, Etievent J, Mourand JL et al. Long-term results of percutaneous aortic valvuloplasty compared with aortic valve replacement in patient more than 75 years

- old. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:796-801.
127. Rugarli C. *Medicina interna sistematica*. IV Ed. Elsevier; 2010.p.222-7.
 128. Al-Azizi K, Hamandi M, Mack M. Clinical trials of transcatheter aortic valve replacement. *Heart*. 2019 Mar;105(Suppl 2):s6-s9.
 129. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-1607.
 130. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, et al. CoreValve United States Clinical Investigators. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1972–81.
 131. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187–98.
 132. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790–8.
 133. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609–20.
 134. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. SURTAVI Investigators. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321–31.
 135. Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2184–94.
 136. Waksman R, Rogers T, Torguson R, et al. Transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients with symptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2095–105.
 137. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, et al; PARTNER 3 Investigators. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar 9;77(9):1149-1161.
 138. Leon M, Mack M, Hahn R, et al. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar, 77 (9) 1149–1161.

139. Forrest JK, Deeb M, Yakubov SJ, et al. 2-Year Outcomes After Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:882-96.
140. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, et al. CoreValve USCI. 3-Year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2565-2574.
141. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. PARTNER 1 trial Investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2477-2484.
142. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016;387:2218-2225.
143. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, et al. Investigators P. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020;382:799-809.
144. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jorgensen TH, et al. Five-year clinical and echocardiographic outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) randomized clinical trial in lower surgical risk patients. *Circulation* 2019;139:2714-2723.
145. Siontis GC, Praz F, Pilgrim T, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37:3503-3512.
146. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. PARTNER 3 Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695-1705.
147. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1706-1715.
148. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40:3143-3153.
149. Greason KL, Lahr BD, Stulak JM, et al. Longterm mortality effect of early pacemaker implantation after surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2017;104:1259-1264.

150. Auffret V, Puri R, Urena M, et al. Conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement: current status and future perspectives. *Circulation* 2017;136:1049-1069.
151. Nazif TM, Chen S, George I, et al. New-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement is associated with adverse long-term clinical outcomes in intermediate-risk patients: an analysis from the PARTNER II trial. *Eur Heart J* 2019;40:2218-2227.
152. Tam DY, Hughes A, Wijeyesundera HC, et al. Cost-effectiveness of selfexpandable transcatheter aortic valves in intermediate-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2018;106:676-683.
153. Baron SJ, Wang K, House JA, et al. Cost-effectiveness of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at intermediate risk. *Circulation* 2019;139:877-888.
154. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, et al. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg* 2015;99:1239-1247.
155. Blackman DJ, Saraf S, MacCarthy PA, et al. Long-term durability of transcatheter aortic valve prostheses. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:537-545.
156. Barbanti M, Costa G, Zappulla P, et al. Incidence of long-term structural valve dysfunction and bioprosthetic valve failure after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008440.
157. Didier R, Eltchaninoff H, Donzeau-Gouge P, et al. Five-year clinical outcome and valve durability after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients. *Circulation* 2018;138:2597-2607.
158. Deutsch MA, Erlebach M, Burri M, et al. Beyond the fiveyear horizon: long-term outcome of high-risk and inoperable patients undergoing TAVR with first-generation devices. *EuroIntervention* 2018;14:41-49.
159. Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA, et al. PARTNER 2 Investigators. Structural deterioration of transcatheter versus surgical aortic valve bioprostheses in the PARTNER-2 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1830-1843.
160. Tam DY, Vo TX, Wijeyesundera HC, et al. Transcatheter valve-in-valve versus redo surgical aortic valve replacement for the treatment of degenerated bioprosthetic aortic valve: a systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;92:1404-1411.
161. Deharo P, Bisson A, Herbert J, et al. Transcatheter valve-in-valve aortic valve

- replacement as an alternative to surgical re-replacement. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:489-499.
162. Yoon SH, Bleiziffer S, De Backer O, et al. Outcomes in transcatheter aortic valve replacement for bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2579-2589.
 163. Halim SA, Edwards FH, Dai D, et al. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve disease: a report from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circulation* 2020;141:1071-1079.
 164. Forrest JK, Kaple RK, Ramlawi B, et al. Transcatheter aortic valve replacement in bicuspid versus tricuspid aortic valves from the STS/ACC TVT Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:1749-1759.
 165. Flameng W, Herregods MC, Hermans H, et al. Effect of sutureless implantation of the Perceval S aortic valve bioprosthesis on intraoperative and early postoperative outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:1453-7.
 166. Martens S, Sadowski J, Eckstein FS, et al. Clinical experience with the ATS 3f enable sutureless bioprosthesis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40:749-55.
 167. Kamperidis V, van Rosendael PJ, de Weger A, et al. Surgical sutureless and transcatheter aortic valves: hemodynamic performance and clinical outcomes in propensity score-matched high-risk populations with severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Apr 27;8(5):670-7. doi: 10.1016/j.jcin.2014.10.029. PMID: 25946438.
 168. Muneretto C, Alfieri O, Cesana BM, et al. A comparison of conventional surgery, transcatheter aortic valve replacement, and sutureless valves in "real-world" patients with aortic stenosis and intermediate- to high-risk profile. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Dec;150(6):1570-7; discussion 1577-9.
 169. Santarpino G, Pfeiffer S, J Essl J, et al. Clinical Outcome and Cost Analysis of Sutureless Versus Transcatheter Aortic Valve Implantation With Propensity Score Matching Analysis. *Am J Cardiol.* 2015 Dec 1;116(11):1737-43.
 170. Biancari F, Barbanti M, Santarpino G, et al. Immediate outcome after sutureless versus transcatheter aortic valve replacement. *Heart Vessels.* 2016 Mar;31(3):427-33.
 171. D'Onofrio A, Salizzoni S, Rubino AS, et al; Italian Transcatheter Balloon-Expandable Registry and the Sutureless Aortic Valve Implantation Research Groups. The rise of new technologies for aortic valve stenosis: A comparison of sutureless and

- transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Jul;152(1):99-109.e2.
172. Miceli A, Gilmanov D, Murzi M, et al. Minimally invasive aortic valve replacement with a sutureless valve through a right anterior mini-thoracotomy versus transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Mar;49(3):960-5.
173. Wang N, Tsai YC, Niles N, et al. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) versus sutureless aortic valve replacement (SUAVR) for aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis of matched studies. *J Thorac Dis.* 2016 Nov;8(11):3283-3293.
174. Shinn SH, Altarabsheh SE, Deo SV, et al. A Systemic Review and Meta-Analysis of Sutureless Aortic Valve Replacement Versus Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Ann Thorac Surg.* 2018 Sep;106(3):924-929.
175. Meco M, Miceli A, Montisci A, et al. Sutureless aortic valve replacement versus transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of comparative matched studies using propensity score matching. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018 Feb 1;26(2):202-209.
176. Lloyd D, Luc JGY, Indja BE, et al. Transcatheter, sutureless and conventional aortic-valve replacement: a network meta-analysis of 16,432 patients. *J Thorac Dis.* 2019 Jan;11(1):188-199.
177. Kim KS, Makhdoum A, Koziarz A, et al. Outcomes of sutureless aortic valve replacement versus conventional aortic valve replacement and transcatheter aortic valve replacement, updated systematic review, and meta-analysis. *J Card Surg.* 2021 Dec;36(12):4734-4742.
178. Muneretto C, Solinas M, Folliguet T, et al. Sutureless versus transcatheter aortic valves in elderly patients with aortic stenosis at intermediate risk: A multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022 Mar;163(3):925-935.e5.
179. Sá MP, Jabagi H, Dokollari A, et al. Early and late outcomes of surgical aortic valve replacement with sutureless and rapid-deployment valves versus transcatheter aortic valve implantation: Meta-analysis with reconstructed time-to-event data of matched studies. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2022 May;99(6):1886-1896.
180. Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with standard care among inoperable patients with severe aortic stenosis: results from the placement of aortic transcatheter valves

- (PARTNER) trial (Cohort B). *Circulation* 2012;125:1102-9.
181. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: results of the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) trial (Cohort A). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2683-92.
 182. Reynolds MR, Lei Y, Wang K, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Self-Expanding Prosthesis Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:29-38.
 183. Baron SJ, Wang K, House JA, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis at Intermediate Risk. *Circulation* 2019;139:877-88.
 184. Arnold SV, Lei Y, Reynolds MR, et al. Costs of periprocedural complications in patients treated with transcatheter aortic valve replacement: results from the Placement of Aortic Transcatheter Valve trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:829-36.