

## INDICE

Introduzione	5
1 Il cuore	7
1.1 le valvole cardiache	9
1.2 malattie della valvola aortica	12
1.2.1 la stenosi aortica	12
1.2.2 l'insufficienza aortica o rigurgito	14
Le valvole cardiache	17
2. Le valvole cardiache	19
2.1 Come devono essere le valvole cardiache	19
2.1.1 Le valvole meccaniche	20
2.1.2 Le valvole biologiche	23
Le valvole transcutanee	27
3. Le valvole transcutanee	29
3.1 Le percentuali di rischio	30
3.2 Differenza tra approccio trans-femorale e trans-apicale	31
3.3 Primo caso umano di impianto di una valvola aortica transcutanea	32
3.4 CoreValve e EdwardSAPIEN	33
3.4.1 CoreValve ReValving System	34
3.4.2 Edwards SAPIEN THV	35
3.5 Individuazione della dimensione della valvola cardiaca transcutanea	40
3.6 Durata delle valvole	44
3.7 Prima sostituzione della valvola aortica con approccio transcutaneo	
In Italia	45

3.8 Valvola transcutanea o chirurgia convenzionale?	46
3.9 Confronto tra pericardio bovino e pericardio porcino	47
Limiti nelle applicazioni	49
4. Limiti nelle applicazioni	51
4.1 Selezione dei pazienti	51
4.2 I disturbi di conduzione cardiaca associati	54
Prospettive future	57
5. Prospettive future	59
5.1 CoreValve ed EdwardSAPIEN	59
5.2 Altre protesi	62
5.3 Conclusioni	77
Bibliografia	79

## ABSTRACT

Lo scopo di questa tesi è di descrivere le valvole cardiache transcutanee, evidenziandone i vantaggi ma non trascurando i limiti delle loro attuali applicazioni.

Nella parte iniziale si espone brevemente l'anatomia del cuore, delle valvole e il loro funzionamento, si trattano due malattie delle valvole aortiche (stenosi e insufficienza aortica), e infine si descrivono le valvole tuttora in commercio, meccaniche e biologiche, i loro pregi e i loro difetti.

Nella parte successiva si illustrano le valvole transcutanee nei due modelli tuttora utilizzati nei vari studi, CoreValve system e EdwardsSAPIEN, e le loro differenze: il primo è auto-espandibile, il secondo espandibile con l'utilizzo di un palloncino. Si descrivono inoltre i due approcci possibili trans-femorale e trans-apicale. I limiti accertati per questo tipo di valvole sono: la selezione dei pazienti, che devono avere particolari caratteristiche anatomiche e devono essere non operabili tradizionalmente, i disturbi alla conduzione cardiaca, la durabilità delle protesi e il profilo del catetere.

La nuova generazione di valvole, in via di sviluppo, punta ad un miglioramento per quanto riguarda i limiti precedentemente citati e ad una miglior aderenza tra protesi e valvola nativa, in modo tale da ridurre il rigurgito paravalvolare, che può verificarsi con le valvole precedenti, e altri disturbi.

Questo nuovo approccio transcutaneo è una nuova opportunità per tutti i pazienti non operabili mediante la chirurgia tradizionale, e potrà essere una nuova opportunità in futuro nella chirurgia cardiaca.



## **INTRODUZIONE**



## 1 IL CUORE

Il cuore è un organo posto nella cavità toracica tra lo sterno e la colonna vertebrale, è prevalentemente costituito da tessuto muscolare ed è responsabile della circolazione sanguigna. Esso è come una pompa che, attraverso un movimento involontario, è in grado di creare la pressione sufficiente in modo tale che tutte le parti dell'organismo ricevano sufficiente sangue.

Esternamente è avvolto da una sottile membrana sierosa, detta pericardio, costituita da due strati: il pericardio fibroso esternamente e il pericardio sieroso internamente, tra i quali vi è un film liquido che li fa scivolare più facilmente l'uno sull'altro durante i movimenti cardiaci. Il pericardio fibroso è fissato alla parete toracica, mentre la parte sierosa aderisce perfettamente al cuore costituendo l'epicardio. Esso è un tessuto connettivo contenente capillari sanguigni, capillari linfatici e fibre nervose, il miocardio, costituito da fibre muscolari cardiache il cui spessore varia fra 5 e 15 mm (maggiore in corrispondenza dei ventricoli) e l'endocardio, costituito da cellule endoteliali che hanno la funzione di favorire lo scorrimento del sangue all'interno del cuore per evitare coaguli.

Il cuore è costituito da due parti, cuore destro e cuore sinistro, mai in comunicazione fin dalla nascita poiché si ha una doppia circolazione: la circolazione polmonare e la circolazione sistemica (figura 1). Nella circolazione polmonare la parte destra del cuore pompa sangue deossigenato ai polmoni per poi ritornare alla parte sinistra. Nella circolazione sistemica invece la parte sinistra del cuore pompa il sangue ossigenato ai tessuti dove acquisisce anidride carbonica prima di ritornare al cuore destro.

Il cuore è diviso in atri, situati nella parte superiore, e ventricoli, nella parte inferiore, che come pompe spingono il sangue nei due circoli. Gli atri sono costituiti da uno strato di tessuto muscolare più sottile rispetto a quello dei ventricoli e sono separati fra loro dal setto interatriale. I due ventricoli, poiché devono fornire l'energia espulsiva che spinge il sangue nelle arterie principali, sono costituiti da uno spesso strato muscolare, soprattutto il sinistro, la cui spinta assicura l'arrivo del sangue in tutte le parti del corpo. Anche queste due camere sono divise tra loro da un setto, il setto

interventricolare. Gli atri e i ventricoli della rispettiva parte comunicano attraverso le valvole cardiache. La valvola tricuspide permette la comunicazione fra atrio destro e ventricolo destro, mentre la valvola mitrale tra atrio sinistro e ventricolo sinistro. Vi sono altre due valvole che collegano i ventricoli ai vasi efferenti: la valvola polmonare nel ventricolo destro per l'arteria polmonare e la valvola aortica nel ventricolo sinistro per l'aorta. Il compito delle valvole è quello di far sì che il sangue proceda in un'unica direzione durante la contrazione ed il rilassamento delle camere cardiache, impedendo il reflusso; sono costituite da membrane sottili ma molto resistenti, che si aprono e chiudono ad ogni ciclo cardiaco.

Il ciclo cardiaco è costituito da due fasi, la diastole, la fase di rilassamento, e la sistole, la fase di contrazione cardiaca e ad ogni ciclo circa 70 millilitri di sangue vengono espulsi dai ventricoli. In fase di sistole si aprono la valvola mitrale e quella tricuspide, mentre si chiudono quella aortica e quella polmonare. In fase di diastole avviene il contrario: si chiudono la valvola mitrale e quella tricuspide e si aprono quella aortica e quella polmonare. Il sangue giunge nell'atrio destro dal circolo sistemico tramite le due vene cave, la superiore e la inferiore, attraverso la valvola tricuspide passa nel ventricolo destro e da qui viene spinto, attraverso la valvola polmonare, nell'arteria polmonare. Dopo aver attraversato il circolo polmonare, il sangue ritorna all'atrio sinistro tramite le vene polmonari, passa la bicuspide e viene espulso dal ventricolo sinistro attraverso la valvola aortica nell'aorta e quindi nel circolo sistemico.



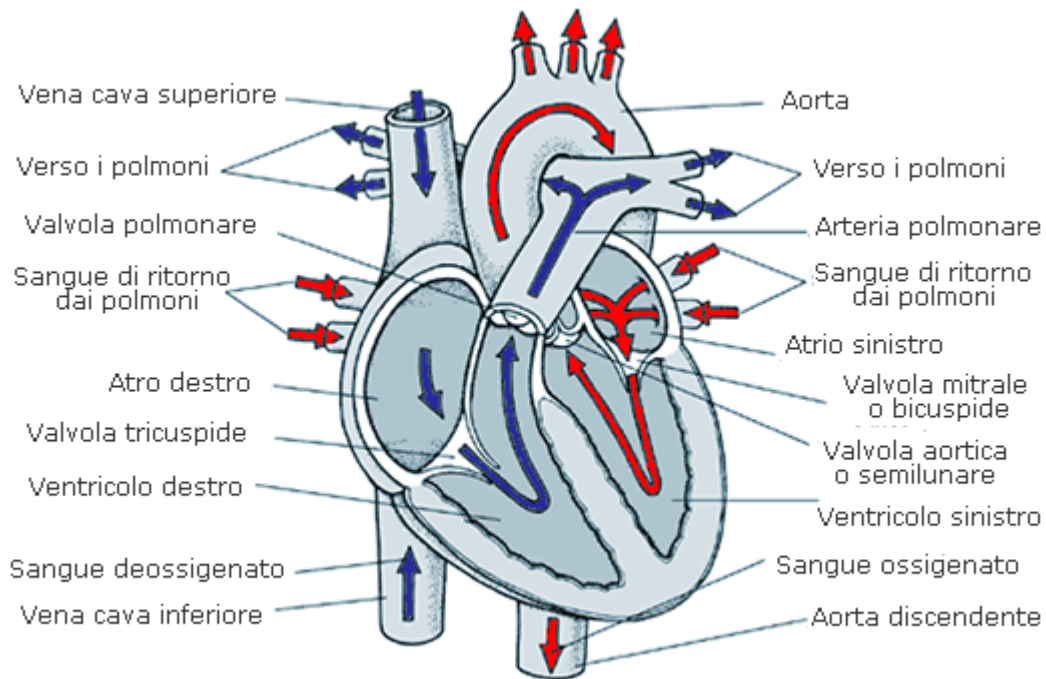


Figura 1: L'immagine rappresenta le camere in cui è suddiviso il cuore (atri e ventricoli) e i vasi sanguigni che arrivano e partono dal cuore. Le frecce blu rappresentano il flusso del sangue deossigenato che da tutto il corpo giunge al cuore, passa per la parte destra e poi raggiunge i polmoni attraverso l'arteria polmonare. Le frecce rosse rappresentano il flusso del sangue ossigenato che ritorna al cuore dai polmoni e poi attraverso l'aorta raggiunge tutto il corpo.

### 1.1 LE VALVOLE CARDIACHE

Le valvole si aprono e si chiudono passivamente e sono comandate solo da differenze di pressione dovute alle contrazioni ed espansioni del ventricolo; infatti non esiste nessun tipo di controllo nervoso o muscolare sulla loro attività. Per chiudersi ermeticamente le valvole cardiache hanno nella loro punta le cuspidi. Ci sono tre cuspidi per ogni valvola eccetto che per la valvola mitrale, che ne ha solo due. La valvola polmonare ha la cuspidi destra, sinistra e anteriore. La valvola aortica ha la cuspidi destra, sinistra e posteriore (o non coronaria); è però possibile che una di queste sia assente, per cui si parla di valvola aortica bicuspidale. La valvola tricuspidale ha la cuspidi anteriore, posteriore e settale. La valvola mitrale ha la cuspidi anteriore e posteriore (figura 1.1.1).

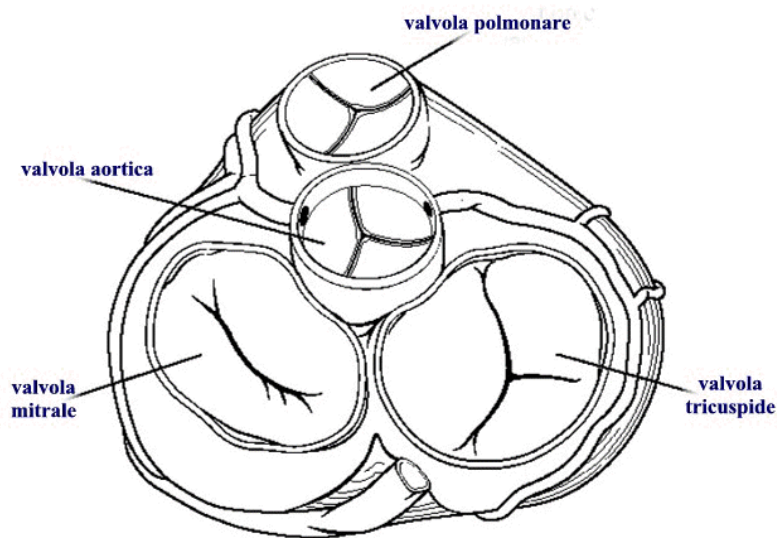


Figura 1.1.1: l'immagine mostra la disposizione delle quattro valvole cardiache e le relative cuspidi.

La *valvola tricuspide* è una valvola di forma ovale con diametro di 12 mm. Ognuna delle sue cuspidi è caratterizzata da una faccia assiale, una faccia parietale, un margine aderente (che prende contatto con l'orifizio) ed un margine libero. Quest'ultimi sono percorsi da strutture fibrose (dette corde tendinee) che facilitano la tensione dei lembi durante la chiusura della valvola.

La *valvola mitrale* ha una forma leggermente ovale, un diametro di oltre 30 mm e un orifizio di 4-6 cm<sup>2</sup>. Ha due cuspidi: una, più grande, posta in avanti e medialmente, che guarda l'orifizio aortico e si chiama *cuspidi anteriore* o *aortica*; l'altra, più piccola, posta indietro e lateralmente, che si chiama *cuspidi posteriore*. Il suo funzionamento è dovuto all'interazione fra anello valvolare, lembi valvolari, corde tendinee, muscoli papillari e ventricolo sinistro. Le corde tendinee si inseriscono sulle cuspidi valvolari mentre i muscoli papillari sono due e sorgono in prossimità dell'apice del ventricolo sinistro: uno si chiama *anteriore* e sta avanti e lateralmente, l'altro si chiama *posteriore* e sta a destra e lateralmente.

La *valvola polmonare* ha un diametro di 20 mm e i tre lembi che la compongono hanno un comportamento molto simile a quelli della valvola aortica. L'ispessimento fibroso

che rende più completa la chiusura in questo caso prende il nome di nodulo di Morgagni.

La *valvola aortica* (fig.1.1.2) ha il diametro di 20 mm e la struttura a nido di rondine. È costituita da tre lembi e la loro posizione sfalsata assicura la perfetta chiusura. Hanno una caratteristica forma a semiluna e un ispessimento fibroso, detto nodulo di Aranzio, che, a valvola chiusa, rende più completa la chiusura della valvola. Durante la sistole ventricolare si ha che la pressione nel ventricolo sinistro aumenta e quando diventa superiore a quella nell'aorta, la valvola aortica si apre, permettendo al sangue di fluire dal ventricolo all'aorta. Quando termina la sistole ventricolare, la pressione all'interno del ventricolo diminuisce rapidamente e successivamente si ha che la valvola aortica è costretta a chiudersi per effetto della pressione aortica.

La *valvola aortica bicuspide* (fig.1.1.2) è la più comune tra le anomalie congenite del cuore; la valvola aortica è normalmente tricuspide, ma l'1 % della popolazione ha invece una valvola congenita bicuspide. Un problema associato alla valvola aortica bicuspide è l'aorta che in questo caso non ha le stesse caratteristiche istologiche rispetto ai soggetti con valvola tricuspide: la forza delle sue pareti è ridotta e questo fa sì che questi pazienti possano correre il rischio di una dissezione aortica o della formazione di un aneurisma nella aorta ascendente.



Figura 1.1.2 l'immagine rappresenta una valvola aortica tricuspide (a sinistra) e una valvola aortica bicuspide (a destra).

La valvola bicuspide è molto spesso diagnosticata solo quando il soggetto soffre già di stenosi aortica cioè quando il soggetto ha già 40 o 50 anni, mediamente quindi 10 anni prima rispetto ai soggetti con la valvola aortica normale. In molti casi la valvola aortica bicuspide non crea problemi, ma nel tempo può calcificare e portare a vari gradi di

stenosi. Può anche verificarsi il rigurgito aortico se i lembi della valvola non si chiudono bene e ciò può richiedere anche un intervento chirurgico. Le persone con valvola bicuspide possono diventare stanche molto più facilmente rispetto alle altre persone e possono avere difficoltà a mantenere la resistenza per le attività che richiedono uno sforzo cardiaco intenso. Il cuore è messo troppo sotto stress perché o gli viene imposto di pompare molto più sangue attraverso la valvola affetta da stenosi o tenta di far circolare il sangue che torna dal rigurgito attraverso la perdita valvolare.

Ci sono due tipici processi che possono colpire la valvola aortica: la stenosi aortica, nella quale la valvola non riesce ad aprirsi completamente, ostacolando l'uscita del sangue dal cuore; l'insufficienza aortica, o rigurgito, nel quale la valvola aortica non è più in grado di funzionare nel modo corretto e il sangue torna passivamente al cuore nella direzione sbagliata. Le due condizioni frequentemente coesistono.

## 1.2 MALATTIE DELLA VALVOLA AORTICA

### 1.2.1 Stenosi aortica

La stenosi aortica è l'ostruzione al passaggio del flusso ematico (fig.1.2.1) del ventricolo sinistro all'aorta e può essere congenita, reumatica e calcifica.

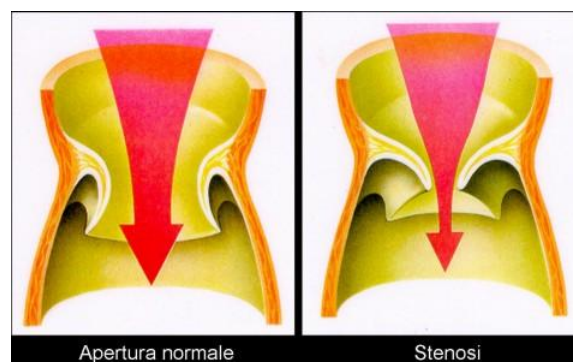


Figura 1.2.1 La figura rappresenta la differenza tra una valvola aortica sana, che permette il passaggio del flusso ematico (a sinistra), e una valvola affetta da stenosi (a destra) attraverso la quale passa meno flusso ematico.

Nel caso di stenosi congenita si ha che la valvola bicuspide può determinare una grave ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro dopo i primi anni di vita per cui si ha che il

flusso ematico diventa turbolento e deteriora i lembi valvolari determinando in seguito fibrosi, rigidità e calcificazione della valvola.

La stenosi reumatica è il risultato delle aderenze e della fusione delle cuspidi valvolari a cui segue un'eventuale calcificazione.

Nel paziente anziano può presentarsi sotto la forma calcificata e rappresenta la più comune lesione che necessita di chirurgia sostitutiva. In questo caso si ha un'infiammazione cellulare (con presenza di macrofagi e linfociti T), la presenza di lipidi nell'ambito della lesione e nella fibrosa adiacente che appare ispessita da collagene ed elastina.

Tra le comuni cause della stenosi aortica ci sono: febbre reumatica, calcificazione degenerativa e malattie congenite come la valvola aortica bicuspidale.

La valvola aortica deve essere ridotta a un quarto delle sue dimensioni affinché si verifichi un'alterazione significativa del flusso. L'area normale della valvola è di 3-4 cm<sup>2</sup> e sulla base degli studi emodinamici, la stenosi aortica è definita lieve quando l'area valvolare è maggiore di 1,5 cm<sup>2</sup>, moderata quando l'area è compresa tra 1 e 1,5 cm<sup>2</sup> e grave quando è minore di 1 cm<sup>2</sup>. L'ostacolo al flusso così causato crea un aumento della pressione nel ventricolo sinistro che determina un aumento di spessore parietale e della massa ventricolare. Alla fine la contrattilità del ventricolo sinistro risulta compromessa e il ventricolo si dilata.

Nella maggior parte dei pazienti affetti da stenosi aortica, la gittata cardiaca è inalterata e, in fase iniziale, aumenta normalmente sotto sforzo. In uno stadio più avanzato, con l'aggravarsi della malattia, la gittata cardiaca a riposo rimane nei limiti della norma; con l'esercizio fisico si ha però che non aumenta più in modo proporzionale allo sforzo eseguito, o non aumenta per niente. Nelle forme gravi la richiesta di ossigeno aumenta per un incremento della massa muscolare, un aumento della pressione ventricolare sinistra e del prolungamento del periodo di eiezione sistolica. I pazienti possono manifestare angina pectoris anche in assenza di malattia coronarica.

I classici sintomi della stenosi aortica sono: angina pectoris, sincope e insufficienza cardiaca. Solo nel 5% dei soggetti affetti da stenosi grave hanno una morte cardiaca improvvisa. L'angina pectoris può essere la prima manifestazione clinica. Poi seguono, a gradi variabili l'ipertensione venosa polmonare, la dispnea da sforzo, l'ortopnea, la dispnea parossistica notturna e l'edema polmonare. Inoltre in relazione alla stenosi aortica si verifica un aumento di malformazioni artero-venose gastrointestinali, per cui i soggetti possono soffrire di emorragie gastrointestinali e anemia. La stenosi valvolare aortica è spesso una malattia progressiva, la cui gravità aumenta nel tempo; si è calcolato che approssimante la mortalità dopo 3 anni è del 36-52 %, dopo 5 anni del 52-80 % e dopo 10 anni dell'80-90 %.

Per quanto riguarda la terapia si ha che i soggetti con una stenosi lieve devono essere incoraggiati a condurre una vita normale, chi ha una stenosi moderata non deve praticare attività fisica troppo intensa; per i pazienti con stenosi aortica grave invece è consigliato l'intervento chirurgico: nei soggetti giovani può essere effettuata una valvuloplastica con catetere a palloncino, se la valvola è ancora mobile, oppure è un rimedio temporaneo per i soggetti anziani ad alto rischio. L'intervento chirurgico di sostituzione valvolare per tutti gli altri pazienti ha comunque esito favorevole essendo la mortalità minore del 5 %.

La sostituzione valvolare non è indicata per i pazienti asintomatici con stenosi aortica grave per prevenire la morte improvvisa (tabella 1).

### *1.2.2 Insufficienza aortica o rigurgito*

L'insufficienza aortica consiste nella presenza di un flusso diastolico dall'aorta al ventricolo sinistro, causato da incontinenza valvolare (fig.1.2.2). La sua forma cronica è spesso dovuta ad anomalie determinanti la dilatazione dell'anello valvolare aortico e causa il sovraccarico di volume del ventricolo sinistro, la cui identità dipende dal volume del flusso ematico rigurgitante.

Tabella 1: suddivisione in classi per la sostituzione valvolare aortica nella stenosi aortica.

Indicazioni	classe
Pazienti sintomatici con stenosi aortica grave	I
Pazienti con stenosi aortica grave sottoposti a intervento chirurgico di bypass coronarico	I
Pazienti con stenosi aortica grave sottoposti a intervento chirurgico sull'aorta o su altre valvole cardiache	I
Pazienti con stenosi aortica moderata sottoposti ad intervento di bypass coronarico o di chirurgia valvolare aortica o di altre valvole cardiache	II
Pazienti asintomatici con stenosi aortica grave e Disfunzione sistolica del ventricolo sinistro Risposta anomala allo sforzo Tachicardia ventricolare Ipertrofia marcata o grave del ventricolo sinistro maggiore di 15 mm Area valvolare minore di 0,6 mm	IIa IIa IIb IIb IIb
Prevenzione della morte improvvisa nei pazienti asintomatici privi di tutte le condizioni elencate al punto 5	III

Un'insufficienza aortica acuta di lieve entità provoca al massimo una minima alterazione emodinamica. Il suo peggioramento induce variazioni emodinamiche gravi ed è causata da un elevato volume di sangue rigurgitato. L'aumento della pressione diastolica del ventricolo sinistro fa aumentare le pressioni medie dell'atrio sinistro e delle vene polmonari provocando un edema polmonare. La patologia evolve in un lasso di tempo più lungo e con l'andare del tempo il peso emodinamico del sovraccarico del volume induce una depressione della contrattilità miocardica e una diminuzione della compliance del ventricolo sinistro. Il flusso coronarico totale aumenta e alcuni pazienti con insufficienza aortica grave possono accusare angina pectoris.

Le cause principali di questa patologia sono: ischemia miocardica-infarto, rottura dell'apparato valvolare, miocardite/cardiomiopatia, crisi ipertensiva, aritmie e embolia polmonare, dilatazione dell'aorta, febbre reumatica, infezioni come l'endocardite infettiva, degenerazione mixomatosa, sindrome di Marfan.

Nel caso di insufficienza aortica lieve-moderata non vi sono generalmente sintomi attribuibili ad una patologia cardiaca e anche i soggetti con insufficienza aortica grave possono rimanere asintomatici per anni. I principali sintomi dell'insufficienza aortica

sono la dispnea da sforzo, ortopnea e la dispnea notturna. Tutti i soggetti affetti da questa malattia necessitano di profilassi antibiotica per evitare l'endocardite infettiva. Coloro che soffrono di insufficienza cardiaca lieve, non necessitano di altre terapie specifiche; i pazienti con insufficienza aortica moderata devono solamente evitare sforzi troppo intensi; mentre i pazienti con insufficienza aortica grave devono sottoporsi ad un intervento di sostituzione valvolare prima che si verifichi una disfunzione ventricolare sinistra irreversibile. Le decisioni sull'intervento vanno prese in base alla classe funzionale clinica (New York Heart Association, NYHA) e alla frazione di eiezione del ventricolo sinistro. Necessitano di sostituzione valvolare le classi dalla II alla IV. Dopo l'intervento la sopravvivenza dopo 5 anni è del 87%, dopo 10 del 71%.

La Classificazione Funzionale NYHA prevede le seguenti classi:

- Classe I- Nessuna limitazione attività fisica
- Classe II- Moderata limitazione attività fisica
- Classe III- Marcata limitazione attività fisica
- Classe IV- Incapacità ad eseguire qualsiasi attività fisica senza sintomatologia

Anche se la sostituzione della valvola aortica avviene con successo, il volume e l'ipertrofia del ventricolo sinistro non tornano alle condizioni normali <sup>13</sup>.

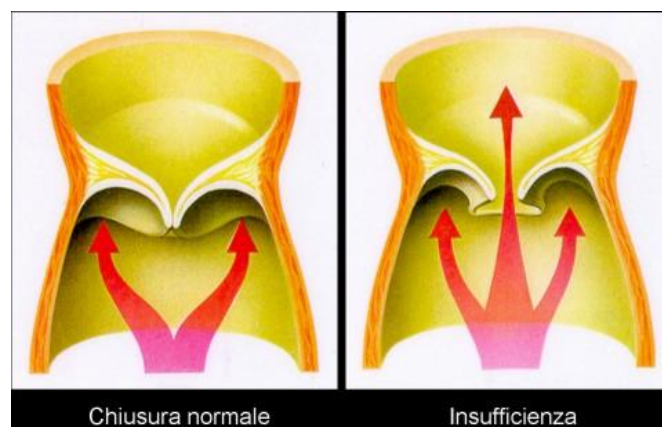


Figura 1.2.2 La figura rappresenta la differenza tra una valvola aortica sana che si chiude ermeticamente (a sinistra) e una valvola affetta da insufficienza (a destra) attraverso la quale una parte del flusso ematico ritorna nel ventricolo sinistro.



## **LE VALVOLE CARDIACHE**



## **2. LE VALVOLE CARDIACHE**

Le protesi valvolari cardiache vengono utilizzate quando le valvole native sono talmente danneggiate da non funzionare più correttamente: la vecchia valvola viene quindi rimossa e sostituita tramite intervento chirurgico. Dopo la scoperta negli anni '60 della "macchina cuore-polmone" con circolazione extracorporea e la possibilità di fermare e aprire il cuore per interventi chirurgici, la tecnologia biomedica fu in grado di inventare protesi valvolari che imitavano la funzione valvolare di apertura e chiusura e sostituire le valvole native non più funzionanti.

L'analisi dei risultati di ampie casistiche ha permesso di identificare fattori di rischio di mortalità nella fase precoce e nella fase tardiva dopo sostituzione valvolare aortica. I principali fattori che fanno aumentare il rischio di mortalità sono l'età, la classe funzionale NYHA (New York Heart Association), la compromissione del ventricolo sinistro, il sesso femminile, la superficie corporea  $< 1.8 \text{ m}^2$ , la coesistenza di malattia coronarica, il tempo di ischemia miocardica.

Il dato di mortalità ospedaliera dopo la sostituzione di una valvola ha registrato una riduzione dell'1 % circa ogni decennio, nonostante l'aumento progressivo dell'età media dei pazienti, che è sopra i 70 anni, e la maggiore gravità del quadro clinico. La funzione di rischio di morte (*hazard function curve*), dopo sostituzione valvolare aortica, è caratterizzata da una fase alta iniziale, prevalentemente influenzata dalla mortalità ospedaliera, che decresce fino al sesto mese postoperatorio; successivamente si registra una risalita della curva a partire dal quinto anno. Il tipo di protesi impiantata (tra i vari modelli disponibili di bioprotesi o tra quelle meccaniche) non appare influente sulla sopravvivenza a distanza di 15 anni dall'intervento. Nonostante ciò ogni anno vengono impiantate nel mondo circa 230.000 protesi valvolari (8.600 in Italia).

### **2.1 COME DEVONO ESSERE LE VALVOLE CARDIACHE**

Prima di tutto deve essere evitata in ogni modo una rottura improvvisa. Poiché regolano il flusso sanguigno nel cuore, devono aprirsi e chiudersi solo a seguito di differenze di pressione, in modo tale che quando sono aperte non ostacolino il flusso

sanguigno e quando sono chiuse impediscano il retroflusso. Inoltre, per avere un corretto flusso ematico, il dispositivo deve evitare ristagni e la formazione di coaguli, che possono determinare l'ostruzione o la riduzione del movimento delle parti mobili, e turbolenze, che possono causare fenomeni emolitici (rottura della membrana dei globuli rossi). Per cui un corretto flusso ematico è connesso sia alla struttura della protesi valvolare sia alle proprietà dei materiali utilizzati.

Per quanto riguarda la struttura le valvole, esse devono avere dimensioni adeguate ai vari pazienti, devono essere di facile impianto e non devono interferire con le strutture circostanti. Per quanto riguarda i materiali, questi devono avere proprietà anticoagulanti, superfici estremamente lisce per evitare turbolenze, un basso coefficiente di attrito, resistenza a fatica, flessibilità e non devono essere soggetti a calcificazione.

Infine una protesi valvolare non dovrebbe essere rumorosa, per evitare problemi psicologici al paziente (ansia, extrasistole, ecc.) e al partner (battito notturno).

Vi sono essenzialmente due tipi di valvole cardiache, quelle meccaniche e quelle biologiche. Il primo impianto di protesi valvolare meccanica a Padova (valvola a palla ingabbiata Starr-Edwards) venne effettuato nel 1964, quello di protesi porcina nel 1969.

### *2.1.1 Le valvole meccaniche*

Le valvole meccaniche sono costituite con materiali particolarmente duri e resistenti, principalmente metallo e carbonio, e sono circondate da un anello di stoffa o di tessuto sintetico deformabile che viene usato per passare i punti di sutura. Ve ne sono di tre tipi in base alla loro struttura: *caged-ball* (palla ingabbiata), *single-tilting disk* (disco oscillante) e *bileaflet-tiltingdisk* (doppio emidisco) (Figura 2.1.1).

#### *CAGED-BALL*

Questo tipo di valvole sono oramai superate poiché ci si è resi conto che causano una distorsione del flusso sanguigno; la loro chiusura e apertura sono determinate dalla differenza di pressione creata dalla corrente ematica. L'elemento costitutivo centrale

della protesi è una pallina che determina tre tipi di valvole più conosciute: la *valvola di Starr*, la *valvola di McGovern* e la *valvola di Smelloff*.

La *valvola di Starr* è costituita da una gabbietta metallica (a 3 rami per la valvola aortica e a 4 rami per la valvola mitrale) contenente una pallina di caucciù siliconato. Quella *di McGovern* è fissata con fili chirurgici e l'anello ha una corona di uncini che consente la fissazione della corona all'annulus valvolare. Infine la *Valvola di Smelloff* presenta due gabbiette (una grande e una piccola) da parti opposte dell'anulus, che consentono una maggiore escursione alla pallina. Diminuisce così la tendenza alla formazione di trombo e tromboembolie.



Figura 2.1.1 – Da sx a dx: valvola *caged ball*, *single tilting disk* e *bileaflet*.

### *SINGLE-TILTING DISK*

Sono formate da un disco di grafite rivestito di carbonio pirolitico, che può essere reso molto liscio per ridurre i fenomeni di turbolenza riducendo in questo modo la distorsione del flusso ematico; il disco è vincolato a pressione all'interno di un anello circolare mediante due gambetti solidali ad un anello rigido metallico. All'esterno vi è un anello di materiale polimerico per consentirne la sutura ai tessuti molli, che può essere rivestito da carbonio turbostratico.

Una prima tipologia di valvola prevedeva un movimento di traslazione verticale, ma tale condizione di sali/scendi poteva essere bloccata per cui in seguito furono realizzate valvole che prevedono un movimento di inclinazione del disco condizionato da un perno. La complicità più grave è il disinserimento dell'anello metallico poiché saldato e non fissato all'armatura di contenimento.

### *BILEAFLET-TILING DISK*

Questa valvola è costituita da due emidischi incernierati che si aprono e si chiudono in base alla pressione sanguigna. Anche in questo caso ve ne sono principalmente tre tipi: la valvola di S. Jude, la valvola di Sorin e la valvola di Jaros. La prima è caratterizzata da dischi fissi solidarizzati con un anello (non girabili se sotto l'annulus ci sono calcificazioni); la seconda è costituita da due emidischi con un adattamento personalizzato; infine la valvola di Jaros è costituita da emidischi rotanti. Quando il sangue passa, essi continuano a ruotare: offre quindi il vantaggio di essere sempre sottoposta a flusso e lavaggio, evitando stasi e formazione di trombi.

I materiali utilizzati sono tutti molto biocompatibili: la gomma siliconata per gli occlusori a palla, il carbonio pirolitico per i dischi oscillanti, le leghe di titanio per gli anelli rigidi e gabbie, teflon e dacron per gli anelli di sutura e il carbonio turbostratico per il rivestimento di anelli rigidi e sutura. Inoltre il carbonio pirolitico ha un basso coefficiente d'attrito, un'alta resistenza all'usura e un'alta resistenza a fatica, tutte proprietà che lo rendono ottimo per queste applicazioni.

Proprio la durezza dei materiali che compongono questi tipi di valvole fa sì che la loro durata sia elevata (20-30 anni, tabella 3), però proprio l'utilizzo di questi materiali comporta la tendenza del sangue a formare coaguli e che quindi obbligano il paziente ad assumere farmaci anticoagulanti per tutta la vita. Questo tipo di valvole sono da preferirsi nei pazienti giovani o con un'aspettativa di vita superiore a 10/15 anni, oppure che richiedano una terapia anticoagulante per altre ragioni. Sono inoltre rumorose e la loro rottura è in genere catastrofica.

Il fallimento della sostituzione di una valvola cardiaca meccanica può avere molte origini. Può essere causato dall'interazione tra i tessuti corporei e il dispositivo meccanico oppure per degenerazione delle proprietà dei materiali utilizzati che può portare alla riduzione delle proprietà meccaniche. Anche il fenomeno dell'usura è rilevante perché determina la perdita progressiva di materiale e può essere abrasiva, per impatto o per erosione.

Questi fattori possono portare all'alterazione dell'accoppiamento cinematico, al blocco o alla rottura dell'occlusore, al rilascio di materiale in circolo e all'esposizione di superfici trombogeniche al flusso ematico.

### 2.1.2 Le valvole biologiche

Hanno una forma simile alle valvole umane e sono sostanzialmente costituite da tre lembi valvolari flessibili in grado di aprirsi e chiudersi in seguito a differenze di pressione. Esse possono essere *eterologhe*, composte da tessuto porcino o bovino trattato con sostanze chimiche particolari per stabilizzare il collagene (vengono trattati in gluteraldeide che rallenta i processi degenerativi e distrugge i siti antigenici), possono essere montate su un supporto metallico o polimerico per sorreggere i lembi e sono dotate di un anello di sutura; *omologhe*, ossia valvole umane aortiche prelevate da cadavere congelate e conservate a bassissima temperatura, sterilizzate con antibiotici; oppure *autologhe*, ricavate dal tessuto dello stesso paziente.

Essendo molto simili alle valvole naturali sono ben tollerate dal ricevente per cui una volta avvenuto l'intervento, il paziente non ha bisogno di particolari terapie; hanno però una durata abbastanza breve, tra i 10 e i 15 anni (10-20 % delle protesi omologhe e 30 % delle protesi eterologhe) per i fenomeni degenerativi, poiché i tessuti trattati hanno perso la capacità di rigenerarsi e quindi hanno resistenza meccanica limitata, ma soprattutto per fenomeni di calcificazione, che causano disfunzioni (insufficienza o stenosi) tali da necessitare spesso il reintervento ( tabella 1 e tabella 2); per aumentare la durata è stato introdotto il trattamento con sostanze anti-calcificanti che hanno consentito di allungare la durata delle bioprotesi (15-18 anni).

Queste tipo di valvole (Figura 2.1.2) sono quindi da preferirsi nei pazienti anziani o con un'aspettativa di vita inferiore ai 10/15 anni o che non possono (o non vogliono) affrontare una terapia anticoagulante a vita o che hanno problemi o patologie della coagulazione.

Le protesi di valvole cardiache oggi utilizzabili presentano potenziali complicazioni quali: trombogenicità, limitata durata e assoluta mancanza di potenziale di crescita e di rimodellamento.

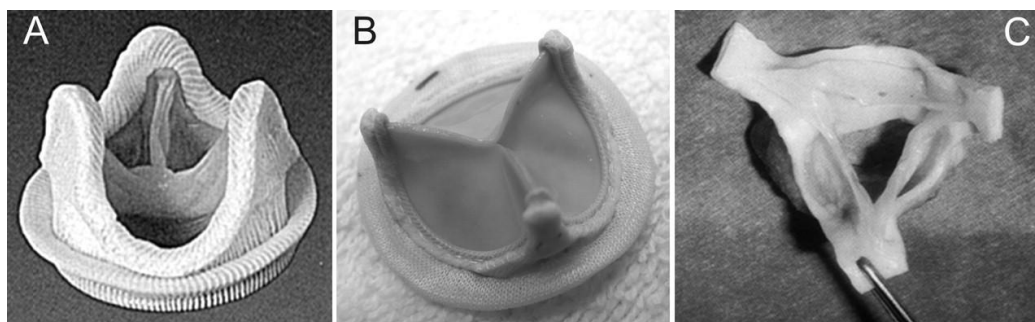


Figura 2.1.2 – A: protesi porcina; B: protesi bovina; C: protesi autologa.

Nelle Tabelle sottostanti sono rappresentate le caratteristiche delle bioprotesi commercialmente disponibili.<sup>12-13</sup>

Tabella 1: Bioprotesi valvolari porcine.

<b>Tipo</b>	<b>N°</b>	<b>Tempo medio funzione (mesi)</b>	<b>Età media dei pazienti all'impianto (anni)</b>
Hancock Standard	336	140.1 ± 53	45.2 ± 11
Hancock II	48	117.1 ± 53	58.1 ± 11.7
Carpentier-Edwards	44	128.6 ± 55.5	47.3 ± 15.4
Biocor	28	20.2 ± 27.7	70 ± 9.2
Liotta	25	93.2 ± 38.3	52.4 ± 11.1
Toronto SVP	8	97.1 ± 49.4	57.5 ± 13
Cryolife	6	100 ± 36.5	58.2 ± 17.9
Xenomedics	6	127.6 ± 23.5	59.7 ± 5.8
Altre	21	86.2 ± 75.3	55.2 ± 18.4

Tabella 2: Bioprotesi valvolari pericardiche.

<b>Tipo</b>	<b>N°</b>	<b>Tempo medio funzione (mesi)</b>	<b>Età media dei pazienti all'impianto (anni)</b>
Vascor- Hancock	32	70.9 ± 33.9	57.3 ± 10.8
Pericarbon	21	64.1 ± 44	55 ± 19.2
Jonescu- Shiley	11	153.3 ± 56.9	44 ± 13.6
Altre	6	36.5 ± 31.2	68.8 ± 7.6



Tabella 3:Protesi valvolari meccaniche.

<b>Tipo</b>	<b>N°</b>	<b>Tempo medio funzione (mesi)</b>	<b>Età media dei pazienti all'impianto (anni)</b>
Sorin Monocast (mono-disco oscillante)	44	119.4 ± 69.1	49 ± 13
Saint Jude Medical (bileaflet)	39	57.6 ± 48.4	45.7 ± 22.2
Lillehei-Kaster (mono-disco oscillante)	34	189 ± 75.3	42.2 ± 10.2
Bjork-Shiley (mono-disco oscillante)	29	179.5 ± 105.8	44.2 ± 12.2
Carbomedics	11	78.1 ± 66.6	53.7 ± 12.3
Sorin Bicarbon (bileaflet)	8	52.1 ± 60.8	60.7 ± 8.2
Starr-Edwards (a palla)	7	214.9 ± 36	47.1 ± 7.2
Altre	11	113 ± 90.1	44.3 ± 8.8



## **LE VALVOLE TRANSCUTANEE**



### **3. LE VALVOLE TRANSCUTANEE: INTRODUZIONE**

La possibilità di trattare efficacemente numerose patologie ha provocato un aumento dell'età media della popolazione e ha favorito il manifestarsi ed il progredire di malattie degenerative prima relativamente rare. Tra queste vi è la stenosi aortica calcifica non reumatica, una valvulopatia degenerativa tipica dell'anziano. La stenosi aortica è una malattia che colpisce sempre più la popolazione in generale (grafico 1.1), soprattutto in occidente, ed è la maggiore causa di mortalità e di problemi vascolari tra i soggetti anziani. Infatti gli studi più recenti rendono nota una presenza di stenosi aortica moderata-lieve nel 4,6 % della popolazione con età maggiore di 75 anni e dopo gli 85 questa percentuale cresce fino all'8,1 %. La sostituzione della valvola aortica è l'unico effettivo ed efficace trattamento per questa malattia perché quando essa diventa sintomatica o causa una disfunzione ventricolare sinistra, il rischio di morte è molto elevato. Si stima che il paziente ideale per questo tipo di trattamento abbia una percentuale di decesso pari al 4 %, ma essa cresce con l'aumentare dell'età e della presenza di altre patologie che fanno diventare gli interventi di sostituzione delle valvole aortiche molto pericolosi, nonostante i progressi della chirurgia. Si stima che in Europa il 30 % dei pazienti che necessitano di questa sostituzione non effettuano un intervento a cuore aperto; il chirurgo rifiuta di operare principalmente per due ragioni: l'età troppo avanzata e la presenza contemporanea di altre gravi malattie che rendono il quadro clinico del paziente molto critico. Queste malattie sono per di più presenti nei soggetti anziani e sono soprattutto: coronaropatia nel 30-60 % dei casi, insufficienza renale nel 4-11 %, ictus nell'11-19 %, arteriopatia periferica nel 9 %, diabete mellito nell'11-21 %.

Le alternative per questi pazienti sono: l'impianto transcataneo della valvola aortica e la valvuloplastica aortica, che non ha dimostrato stabilità dei risultati nel tempo e i tassi di restenosi sono del 50 % a 6 mesi e aumentano ulteriormente con il passare del tempo, con un tasso di mortalità che va dal 3 % ospedaliero al 45 % dopo 12 mesi, per cui non è molto utilizzata, limitata a casi di palliazione.

La prima soluzione, molto recente, viene principalmente indicata nei pazienti anziani e con altre gravi patologie, non in grado quindi di sostenere un'operazione a cuore

aperto. Dal 2002, anno del primo intervento di questo tipo, più di 10000 interventi hanno avuto un risultato positivo. Per cui lo sviluppo di queste nuove valvole ha dato una speranza proprio a questi pazienti il cui rischio per la chirurgia tradizionale è troppo elevato <sup>1-5-15-18-19</sup>.

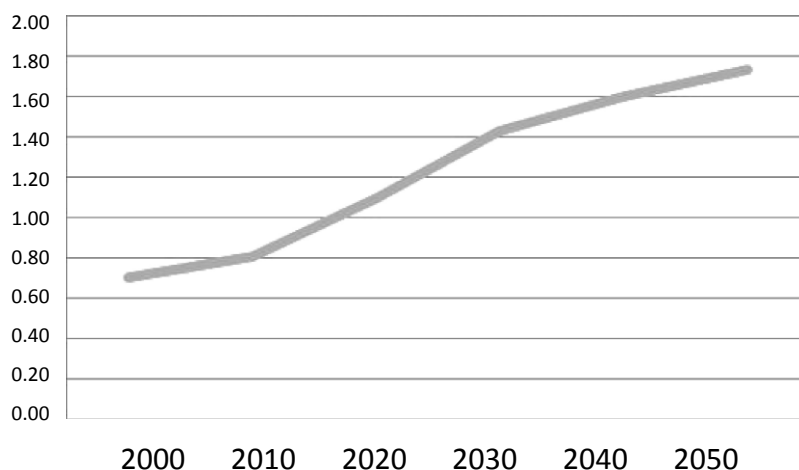


Grafico 1.1

Rappresenta la crescita della popolazione con età maggiore ai 65 anni che saranno affette da stenosi aortica secondo le previsioni. In ascissa sono rappresentati gli anni e in ordinate la popolazione (x10<sup>6</sup>).

### 3.1 LE PERCENTUALI DI RISCHIO

Solitamente le percentuali di rischio si calcolano in due modi: attraverso l'European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) o attraverso la Society of Thoracic Surgery Predicted Risk of Mortality (STS-PROM). L'EuroSCORE prevede la mortalità operativa dei pazienti che devono subire un intervento chirurgico; è un modello utilizzato in tutto il mondo e molto semplice; ma per trattare pazienti ad alto rischio, questo metodo a volte lo sottostimava; per esempio in uno studio alla clinica Mayo attraverso questo metodo si era prevista una mortalità del 23.6% nei primi trenta giorni dopo l'operazione, invece fu del 5.8%. Per questa ragione è stato sviluppato un secondo metodo molto più complesso, il logistic EuroSCORE, che è in grado di prevedere con molta accuratezza il rischio per i pazienti nelle condizioni peggiori. Il STS-PROM deriva da un database dove sono stati registrati vari risultati

ottenuti da precedenti pazienti e solitamente sottostima il tasso di mortalità subito dopo l'operazione, ma dà degli ottimi risultati nel calcolare la mortalità dopo i primi trenta giorni dall'intervento.

Utilizzando questi due strumenti è possibile determinare il fattore di rischio, ma ovviamente devono essere utilizzati insieme ai giudizi clinici<sup>1-17</sup>.

### **3.2 DIFFERENZA TRA APPROCCIO TRANSFEMORALE E TRANSAPICALE**

L'approccio trans-femorale è stata la prima tecnica utilizzata con la valvole transcutanee e prevede l'utilizzo di una arteria femorale attraverso la quale raggiungere il sito dove collocare la valvola. Le malattie alle arterie periferiche rendono l'accesso trans-femorale difficile o impossibile e possono portare anche al fallimento della procedura o a lesioni vascolari che possono diventare mortali. Lo sviluppo di guaine più strette poteva essere all'inizio una soluzione, ma non l'unica. Per questi motivi è stato sviluppato un secondo approccio, quello trans-apicale, che prevede l'utilizzo di una arteria nella zona ascellare per introdurre lo stesso dispositivo. Questo tipo di approccio richiede la toracotomia e la foratura del ventricolo sinistro e quindi può non essere adatta a pazienti con un quadro clinico complicato, specialmente con disfunzioni respiratorie o ventricolari.

È comunque una tecnica sicura e, a confronto con quella trans-femorale, il posizionamento e il controllo di emissione della valvola risultano più facili. Risultano più precisi anche i movimenti stessi e aumentata l'accuratezza del posizionamento, mentre è ridotto il tempo della procedura; questo è spiegabile in virtù della piccola distanza tra l'arteria succlavia e l'annulus aortico in confronto con quella che si ha nell'accesso trans-femorale. Inoltre è da considerare anche che l'arteria succlavia e quella ascellare prossimale hanno solitamente una buona dimensione e generalmente non sono interessate da malattie anche nella popolazione più anziana. Di norma viene preferito l'accesso attraverso l'arteria sinistra, ma vi sono alcuni casi in cui viene utilizzata l'arteria destra tenendo conto che per un sicuro impianto l'angolo tra il piano dell'annulus aortico e la linea orizzontale non deve essere maggiore di 20°-25°.

Questa tecnica è anche permessa in pazienti che hanno subito bypass all'arteria coronaria.

L'approccio trans-apicale è una valida alternativa per tutti quei pazienti che non possono affrontare un intervento a cuore aperto e che hanno arterie femorali non adatte ad un approccio trans-femorale<sup>2-10-16</sup>.

### **3.3 PRIMO CASO UMANO DI IMPIANTO DI UNA VALVOLA AORTICA TRANSCUTANEA**

Il primo caso di impianto transcutaneo su un uomo avvenne nel 2002 e fu effettuato da Alain Cribier. Da parecchi anni venivano studiati in modelli animali cateteri transcutanei per la sostituzione delle valvole cardiache. L'idea centrale di questi studi era quella di sviluppare una valvola cardiaca biologica, all'interno di uno stent espandibile che avrebbe portato la valvola sostitutiva all'interno di quella nativa. Degli studi infatti avevano dimostrato che lo stent poteva effettivamente aderire alla valvola malata senza comportare danni.

La valvola inizialmente era costituita da tre foglietti derivanti da pericardio bovino all'interno di uno stent espandibile di acciaio inossidabile, lungo 14 millimetri in grado di raggiungere dai 21 ai 23 millimetri di diametro. Essa fu inizialmente testata in modelli ex vivo, successivamente in modelli animali (pecore) e venne osservato un aumento dello spessore valvolare dopo tre mesi dall'operazione solo nel caso della sostituzione della valvola polmonare.

Il paziente che subì per primo questo intervento aveva 57 anni ed era affetto da una grave stenosi aortica giudicata non curabile da molti chirurghi perché affetto da altri importanti disturbi. Egli infatti aveva un bypass dal 1996 per una malattia ai vasi periferici, silicosi, e nel 1999 gli era stato diagnosticato un tumore al polmone e una pancreatite cronica. Si era presentato in ospedale in condizioni molto gravi a causa di versamenti pleurici, edema polmonare, ischemia della gamba destra; l'ecocardiografia aveva indicato una grave calcificazione della valvola aortica. Gli venne effettuata inizialmente una valvuloplastica aortica con un palloncino di 20 millimetri di diametro, ma durante i giorni seguenti le sue condizioni peggiorarono al punto che il paziente e i famigliari acconsentirono di provare l'impianto di una valvola transcutanea.



Per l'inserimento della valvola fu utilizzata la vena destra femorale e il dispositivo venne fatto avanzare facilmente attraverso gli introduttori dentro la valvola aortica nativa; il palloncino fu prima gonfiato al massimo, poi sgonfiato e immediatamente ritirato.

Durante gli ultimi 20 secondi dell'intervento il paziente ebbe un arresto cardiaco, ma poi la pressione aortica salì e si stabilì attorno ai 120/60 mmHg. Dopo la procedura i valori iniziarono a migliorare e, in accordo con la legge di Gorlin, l'area della valvola aortica divenne di 1,9 cm<sup>2</sup>. I vari esami rivelarono un flusso normale attraverso la valvola aortica, l'assenza di rigurgito mitrale e una frazione di eiezione pari al 17 %.

Nelle successive 48 ore dall'intervento sembrava ci fosse un miglioramento nelle condizioni del paziente, invece durante i successivi 4 mesi vi furono molte complicazioni: una embolia polmonare, un episodio di setticemia, un peggioramento dell'ischemia della gamba destra che richiese un'amputazione a mezza coscia. Le condizioni peggiorarono comportando perdita di peso, piaghe da decubito, infezione e mancanza di guarigione nel sito dell'amputazione, finché 17 settimane dopo l'intervento il paziente morì<sup>8</sup>.

### 3.4 COREVALVE E EDWARDSSAPIEN

Fino ad oggi ci sono due dispositivi utilizzati in Europa, approvati con il marchio CE nel 2007, che possono essere utilizzati per la sostituzione della valvola aortica attraverso l'approccio transcateneo: il CoreValve ReValving System (Medtronic, Minneapolis, USA) e l'Edwards SAPIEN tissue heart valve (Edwards Lifescience, Irvine, California, USA) (Figura 3.4).

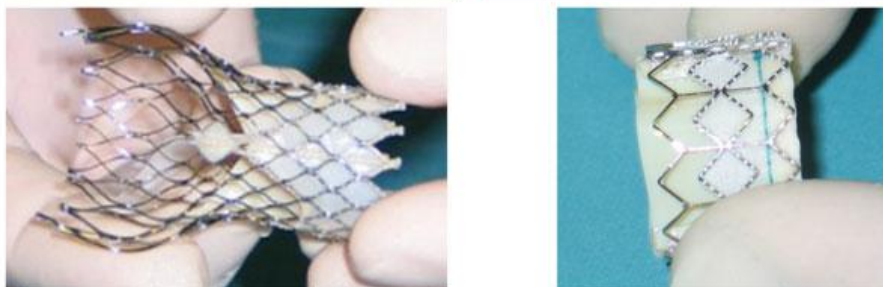


Figura 3.4 – CoreValve ReValving (sx) e Edwards Sapien THV (dx).

### 3.4.1 CoreValve ReValving System

Queste valvole possono essere utilizzate solo con l'approccio trans-femorale: sistemi per l'approccio trans-apicale non sono mai stati messi in commercio. Sono costituite da una struttura auto-espandibile di nitinolo (lega di nichel a memoria di forma), in modo che possa essere ripiegata all'interno di una capsula di un catetere dove rimane fino a quando non attraversa la valvola nativa del paziente, e viene rilasciato in modo controllato. In questo modo si ha un adattamento della struttura all'anatomia del paziente.

Nella struttura si distingue una parte inferiore, che esercita una forza radiale contro la valvola calcificata del paziente per creare una stabile fissazione della valvola e ridurre il leak peri-valvolare; una parte centrale al cui interno si trova la valvola cardiaca biologica ricavata dal pericardio inizialmente di bovino, ora di porcino; la parte superiore allargata che fissa e allinea la struttura all'aorta discendente.

Lo stent ha una lunghezza di 53-55 mm, per cui si estende dal ventricolo sinistro fino all'aorta, consentendo il corretto orientamento e ancoraggio della valvola che non interferisce con l'ostio coronarico perché rimane fissata sopra l'annulus e i lembi del pericardio smerlati favoriscono una miglior adesione tra le parti.

A seconda della dimensione dell'annulus del paziente, esistono due grandezze del dispositivo: da 26 e da 29 millimetri rispettivamente per annulus tra i 20 e i 23 millimetri e tra i 23 e i 27 millimetri.

Inizialmente veniva utilizzato un catetere 24-F che richiedeva una anestesia totale e circolazione extracorporea; successivamente si è passati da 21 a 18-F e non c'è più stato bisogno della circolazione extracorporea e inoltre sono stati ridotti i problemi vascolari. Dagli ultimi studi risulta un tasso di successo pari al 97 % e sono trascurabili i casi di insufficienza aortica e ictus; è invece richiesto nel 9,3 % dei casi l'inserimento di un pacemaker permanente.

La bioprotesi viene posizionata attraverso la fluoroscopia senza l'uso di pacing o di un supporto cardiopolmonare, ma può essere, in modo limitato, riposizionata.

I vantaggi di questo dispositivo sono: il suo facile posizionamento, la minore possibilità di un suo spostamento, un posizionamento meno preciso che diminuisce la possibilità

di un embolia della valvola e una minor probabilità di occlusione coronaria. Gli svantaggi invece sono: la sua inutilizzazione in aorte discendenti dilatate, la possibilità di una sua inclinazione durante il posizionamento, che rende l'operazione più impegnativa, e l'aumento della difficoltà di un futuro impianto coronario.

#### 3.4.2 Edwards SAPIEN THV

La valvola biologica utilizzata era inizialmente costituita da pericardio equino (Cribier-Edwards), successivamente fu sostituito con quello bovino e conservata in gluteraldeide. La bioprotesi viene fissata attraverso un processo di fissaggio, il Carpentier-Edwards ThermaFix™, in uno stent espandibile di acciaio inossidabile che ha un diametro esterno di 23mm e lunghezza 14,3 mm o diametro 26 mm e lunghezza 16,1 mm a seconda della grandezza della valvola. Lo stent è poi agganciato su un palloncino attraverso un dispositivo di piegatura monouso, fase che potrebbe danneggiare la valvola se non viene eseguita con attenzione. Il palloncino una volta all'interno della valvola nativa, viene gonfiato per sistemare la valvola nella giusta posizione e durante questa fase avviene inoltre una stimolazione ventricolare per abbassare la gittata cardiaca in modo tale da evitare che la valvola si posizioni nel ventricolo sinistro o nella aorta ascendente. Oltre a ciò vi è un anello non merlato sullo stent che favorisce la sua adesione all'annulus aortico. L'allargamento dello stent fa però aumentare in questo dispositivo la possibilità di occlusione coronaria, per cui questa operazione deve essere controllata attraverso una risonanza magnetica che fornisce le immagini relative al suo posizionamento, mentre facilita un intervento coronario futuro.

Questa valvola, al contrario della CoreValve ReValving System, può essere utilizzata con l'approccio trans-femorale (antegrade e retrograde) e l'approccio trans-apicale.

L'approccio *antegrade* è uno dei primi approcci proposti con le valvole transcutanee; la percentuale di successo era inizialmente pari al 75 %; i pazienti che sopravvivevano i primi sei mesi erano circa il 63 % e l'inserimento degli introduttori non era limitato dal diametro dei vasi, dalla loro tortuosità o dalle eventuali malattie presenti. Nonostante la facilità dell'operazione, la tecnica non ha avuto molto successo perché causava

un'insufficienza mitralica per il passaggio del palloncino attraverso la valvola mitrale e richiedeva una puntura trans-settale e la dilatazione del setto interatriale. Inoltre causava comunemente aritmie atriali e ventricolari per cui divenne poco diffusa.

L'approccio *retrograde* risolveva molti dei problemi dell'approccio precedente e riduceva il rigurgito paravalvolare. Inoltre il dispositivo fu dotato di una punta flessibile in modo da facilitare il posizionamento corretto della valvola e le modificazioni degli introduttori ridussero le complicazioni vascolari. In questo approccio però si ha che, al contrario del precedente, la tortuosità e la calcificazione dei vasi costituiscono dei limiti, come pure un diametro troppo piccolo delle arterie. Sono state fatte recentemente delle modificazioni per migliorare questa tecnica, come l'aumento dei lembi della valvola biologica per diminuire l'insufficienza paravalvolare e il trattamento anti-calcificazione. Gli ultimi dati mostrano un successo del 95 % dell'impianto e dopo trenta giorni una sopravvivenza del 93,6 %.

L'approccio transapicale rappresenta una delle più nuove tecniche e richiede il montaggio della valvola nella direzione opposta del palloncino, una puntura e l'inserimento degli introduttori nel ventricolo sinistro, mentre il restante procedimento è identico all'approccio *retrograde*. Il primo utilizzo di questa tecnica fu un successo: infatti non vi furono decessi subito dopo l'operazione e la mortalità dopo trenta giorni è risultata minore del previsto (14 %). Nei primi interventi si utilizzava anche la circolazione extracorporea, ma poi con lo sviluppo della tecnica si è abbandonata questa procedura. Nel complesso si ha che dopo sei mesi la percentuale di sopravvivenza è circa del 70 % e gli insuccessi sono causati da insufficienza aortica, mal posizionamento o spostamento della valvola. In alcuni casi (3 %) per ridurre l'insufficienza aortica o correggere l'errata posizione della valvola, si ricorre all'impianto di una seconda valvola.

I pazienti che necessitano di questo tipo di approccio hanno i vasi sanguigni periferici molto malati: quindi è una nuova tecnica da tenere in considerazione nella scelta dell'approccio da utilizzare quando si hanno pazienti molto a rischio.

Anche di questo dispositivo sono disponibili due grandezze per l'approccio transapicale: 23 e 26 millimetri per pazienti con un annulus di diametro rispettivamente tra i

18 e i 21 millimetri e tra i 21 e i 24,5 millimetri. Mentre per l'approccio trans-femorale se il diametro del vaso è di 8 millimetri si utilizza il 23 mm Edwards SAPIEN THV, se di 9 millimetri si utilizza il 26 mm Edwards SAPIEN THV. Per quanto riguarda invece gli introduttori vengono utilizzati rispettivamente per le due grandezze della valvola il 22F (diametro esterno di 8 mm) e il 24F (diametro esterno di 9 mm), anche se gli introduttori maggiori di 20F possono causare dei problemi vascolari, e la loro lunghezza era inizialmente di 18 cm, successivamente di 25cm.

Per il posizionamento di queste bioprotesi è necessaria sia la fluoroscopia, come la CoreValve, ma anche l'ecografia trans-esofagea, inoltre viene utilizzato un pacing ventricolare non può essere riposizionata. I vantaggi nell'usare questo dispositivo sono: la possibilità di utilizzarlo anche in pazienti con l'aorta discendente dilatata, la facilità di posizionarlo e la non dipendenza dall'angolo che si forma tra l'annulus e l'aorta discendente. Gli svantaggi sono: la minima possibilità di recuperare gli errori effettuati nel procedimento di posizionamento e l'alta possibilità di una embolia della valvola.

I risultati finora ottenuti sono molto incoraggianti e dimostrano che i dispositivi transcutanei sono un'ottima alternativa all'intervento a cuore aperto per i pazienti molto anziani e molto a rischio.

Nella tabelle successive (3.4.1, 3.4.2, 3.4.3) si riportano le caratteristiche dei pazienti e risultati dopo la sostituzione trans-femorale con dispositivo CoreValve e EdwardsSAPIEN e sostituzione trans-apicale con Edwards SAPIEN <sup>1-5-18-19-21</sup>.

Tabella 3.4.1- Caratteristiche dei pazienti e risultati dopo la sostituzione transfemorale con dispositivo CoreValve.

Numero pazienti	N = 102	N = 112	N=1243
Età	82 ± 7	81 ± 7	81 ± 6
Logistic EuroSCORE(%)	25 ± 15	24 ± 14	23 ± 4
Area valvola aortica iniziale cm <sup>2</sup>	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2
Area valvola aortica finale cm <sup>2</sup>	NA	NA	1.5
Media gradiente iniziale mm Hg	71 ± 25	49 ± 14	52 ± 14
Media gradiente finale mm Hg	10	3 ± 5	9
Successo della procedura (%)	91	97	98
Eventi avversi			
Mortalità durante la procedura (%)	0	1.5	1.7
Mortalità dopo 30 giorni (%)	11	8	6.7
Eventi cerebrovascolari(%)	3	0.6	1.7
Infarto miocardico(%)	2	0.5	3.9
Tamponamento cardiaco (%)	2	1.4	2.3
Inserimento di pacemaker (%)	33	9.3	12
Conversione alla chirurgia	6	NA	NA
Grave rigurgito aortico	0	0	1

Tabella 3.4.2 - Caratteristiche dei pazienti e risultati dopo la sostituzione transfemorale con dispositivo EdwardsSAPIEN.

Numero pazienti	N = 50	N = 305	N = 113
Età	82 ± 7	82	85
Logistic EuroSCORE(%)	28	26	25
Area valvola aortica iniziale cm <sup>2</sup>	0.6	0.6	NA
Area valvola aortica finale cm <sup>2</sup>	1.7	1.7	NA
Media gradiente iniziale mm Hg	46 ± 17	54	NA
Media gradiente finale mm Hg	11 ± 5	4	NA
Successo della procedura (%)	86	95	94
Eventi avversi			
Mortalità durante la procedura (%)	2	0.3	NA
Mortalità dopo 30 giorni (%)	12	6.4	8
Eventi cerebrovascolari(%)	4	3.4	5.3
Infarto miocardico(%)	2	1	1
Tamponamento cardiaco (%)	2	0.7	1.8
Complicazioni vascolari (%)	NA	7.4	8.0
Inserimento di pacemaker (%)	4	NA	4.4
Conversione alla chirurgia	0	NA	0.0
Grave rigurgito aortico	13	NA	NA

Tabella 3.4.3 - Caratteristiche dei pazienti e risultati dopo la sostituzione transapicale con dispositivo Edwards SAPIEN.

Numero pazienti	N = 50	N = 55	N = 40
Età	82±5	83	83 ± 8
Logistic EuroSCORE(%)	28 ± 12	35	36 ± 15
Area valvola aortica iniziale cm <sup>2</sup>	NA	0.6	0.6 ± 0.1
Area valvola aortica finale cm <sup>2</sup>	NA	NA	1.6 ± 0.4
Media gradiente iniziale mm Hg	NA	41	40 ± 10
Media gradiente finale mm Hg	7 ± 4	NA	8 ± 2
Successo della procedura (%)	98	~94	90
Eventi avversi			
Mortalità durante la procedura (%)	0	NA	NA
Mortalità dopo 30 giorni (%)	8	18.2	17.5
Eventi cerebrovascolari(%)	0	1.8	5
Infarto miocardico(%)	2	~1.5	17
Tamponamento cardiaco (%)	NA	3.6	NA
Inserimento di pacemaker (%)	4	7.3	NA
Conversione alla chirurgia	6	1.8	2.5
Grave rigurgito aortico	NA	NA	0

### 3.5 INDIVIDUALIZZAZIONE DELLA DIMENSIONE DELLA VALVOLA CARDIACA TRANSCUTANEA

Nel 1986 fu introdotto per la prima volta l'utilizzo del palloncino aortico della valvuloplastica (BAV) per curare la stenosi aortica calcificata. Questa procedura aumentava l'area della valvola e diminuiva i sintomi dei pazienti. Inizialmente i risultati ottenuti erano molto buoni (l'80% dei pazienti mostrava miglioramenti) ma successivamente fu abbandonata perché divennero elevati sia il tasso di mortalità sia il tasso di complicazioni.



Oggi il palloncino della valvuloplastica viene utilizzato per individuare la giusta dimensione della protesi valvolare da inserire e per individuare eventuali occlusioni causate dalle calcificazioni nei lembi della valvole.

In commercio esistono due possibili grandezze per le valvole transcutanee, 26 e 29 per la CoreValve System e 23 e 26 per la Edwards SAPIEN, e la scelta di quella giusta è molto difficile; vi sono due metodi predominanti per determinare la dimensione della valvola da utilizzare nell'intervento: il primo sostiene che la valvola deve essere 2 millimetri più grande della dimensione dell'annulus calcolato attraverso l'ecocardiogramma transesofageo (TEE); il secondo indica che la valvola di 23 mm deve essere impiantata in pazienti femmine, mentre il dispositivo da 26 mm nei maschi. Questi metodi hanno dei limiti: infatti la misurazione attraverso il TEE può non essere sufficientemente accurata perché l'annulus non è perfettamente circolare e si ottengono delle misurazioni diverse in base al punto di vista utilizzato. Le specifiche riguardanti il sesso dei pazienti sono vaghe, basate sull'osservazione di molti casi, ma questo non esclude che un paziente di sesso femminile abbia bisogno di un dispositivo di diametro maggiore e a sua volta un paziente di sesso maschile abbia bisogno di uno con diametro minore.

Recentemente si è visto che anche utilizzando il palloncino aortico della valvuloplastica (BAV), con la stessa tecnica che si utilizza per i pazienti che si sottopongono al convenzionale intervento, è possibile determinare la migliore dimensione per il dispositivo. Con questa tecnica si minimizza il rischio di embolia, di leak paravalvolari (PVL) elevati, le ostruzioni di coronarie o i danneggiamenti ai vasi sanguigni, rendendo quindi più sicura la procedura.

In uno studio eseguito fra gennaio 2008 e aprile 2009 su 27 pazienti è stato misurato l'annulus aortico utilizzando due metodi: con il TEE oppure attraverso ecocardiogramma trans-toracico, venivano fatte tre misurazioni per confermare la giusta dimensione e in caso di discordanze si teneva conto di quella maggiore. Successivamente la misura veniva effettuata con il BAV (tabella 3.5.2). Il catetere veniva scelto in modo tale che il diametro del palloncino stesse entro 2 millimetri della misura dell'annulus fatta attraverso il TEE e tutti i palloni erano lunghi 4 centimetri. La

procedura di misurazione consisteva in una prima gonfiatura del palloncino a 2 atmosfere per misurare il diametro attraverso delle pinze; poi veniva sgonfiato e inserito nella valvola aortica dove veniva rigonfiato a 2 atmosfere; se il diametro del palloncino era minore di quello dell'annulus aortico, allora la pressione all'interno del palloncino rimaneva invariata, altrimenti se i due diametri erano uguali o quello del palloncino era maggiore di quello dell'annulus, la pressione all'interno del palloncino aumentava (figura 3.5.1).

I vantaggi che si hanno utilizzando questa tecnica sono: obiettiva grandezza del palloncino, i dati riguardanti le misura possono essere acquisiti in modo non pericoloso durante un normale BAV e la selezione del dispositivo da utilizzare nel metodo transcutaneo è più semplice. Purtroppo anche questa tecnica ha dei limiti perché i risultati dell'ecocardiografia sono variabili durante il BAV, perché in alcuni pazienti il palloncino riempie l'annulus e questo non si espande, mentre in altri il palloncino espande l'annulus. In questi casi non si possono utilizzare solo questi risultati; negli altri, se la procedura di gonfiamento genera una pressione aggiuntiva all'interno del palloncino, la corretta dimensione dell'annulus si può determinare senza tener conto dei risultati dell'ecografia. Questo metodo comunque ha bisogno ancora di studi per confermare la validità anche perché non si sa se utilizzando un palloncino diverso, più morbido per esempio, si ottengono delle misurazioni più accurate o meno. È in corso di studio l'utilizzo di un palloncino più lungo (5 centimetri) per verificare se le misure di pressione risultano essere più minuziose e più veloci.

Altre meno comuni tecniche per misurare la dimensione dell'annulus sono: la tomografia, la strozzatura del palloncino e la gonfiatura del palloncino con la simultanea iniezione di contrasto per verificare il diametro del flusso <sup>1-7</sup>.

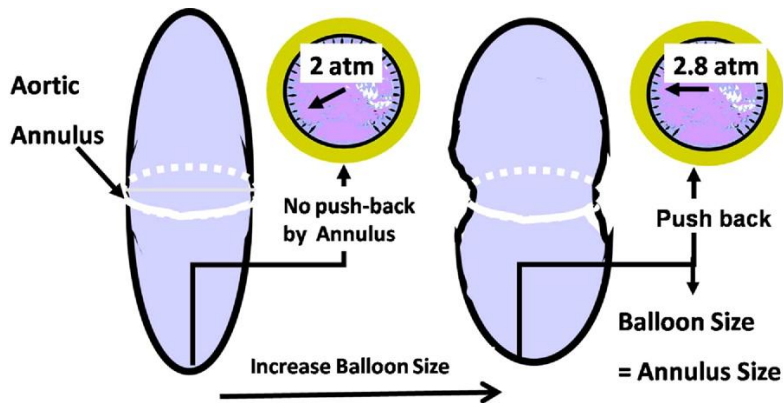


Figura 3.5.1 – Schema della misura dell’annulus aortico attraverso il catetere del palloncino della valvuloplastica.<sup>7</sup>

Tabella 3.5.2: Misurazioni del diametro dell’annulus aortico utilizzando ecocardiogramma transesofageo (TEE) e un palloncino per la valvuloplastica (BAV); è indicato poi il IABP, la pressione misurata all’interno del Palloncino (BAV) e la corrispondente misura della dimensione della valvola cardiaca utilizzata (THV) utilizzata nell’operazione<sup>7</sup>.

paziente	TEE (mm)	BAV (mm)	AIBP(atm)	THV Size(mm)
1	20	20	1	23
2	22	22	1	23
3	20	20	1	23
4	21	23	2	26
5	19	20	1	23
6	20	21	2	23
7	23	24	0.5	26
8	20	20	0.5	23
9	20	20	0.5	23
10	24	24	0.5	26
11	20	22	0.5	23
12	20	22	1	23
13	21	22	0.75	23
14	23	24.5	0.5	26
15	24	24	0.5	26
16	23	23	0.5	26
17	23	24.5	0.5	26
18	22	25.5	0.2	26
19	23	25.5	0.3	26
20	20	22	0.8	23
21	20	22	0.5	23
22	21	20.5	0.5	23
23	23	24	0.5	26
24	24	25.5	1	26
25	21	22	1	23
26	24.5	25	0.5	26
27	21*	22	0.75	23
media	21.3±1.6	22.6±1.8	0.8±0.5	24.2±1.5

\*ecocardiogramma transtoracico perché non era possibile effettuare un ecocardiogramma transesofageo (TEE).

### 3.6 DURATA DELLE VALVOLE

L'utilizzo della valvole transcutanee è un metodo nuovo, per cui dati derivanti da una lunga osservazione non sono ancora disponibili.

Nonostante i notevoli sviluppi degli ultimi anni, come si può vedere dalle tabelle precedenti (tabella 3.4.1,3.4.2,3.4.3), si possono verificare diverse complicazioni, oltre al decesso del paziente durante l'intervento o dopo 30 giorni; queste sono: infarto miocardico, bradicardia (che richiede l'impianto di pacemaker), elevato rigurgito aortico e rottura dell'aorta.

Per quando riguarda gli inserimenti di pacemaker dovuti a disturbo del ritmo si verificano soprattutto in caso di inserimento della CoreValve System (19,7 % rispetto al 5,4 % dell'Edwards SAPIEN THV ); il motivo non è ancora del tutto chiaro ma si pensa che ad influire sui tessuti conduttori del cuore sia la continua pressione esercitata dallo stent auto espandibile.

L'inserimento di una valvola transcutanea può provocare anche la rottura dell'aorta che, se non diagnosticata in tempo, può risultare molto pericolosa. È doveroso citare il caso di un uomo di 77 anni, con stenosi aortica e un EuroSCORE di 11,25 %, che si è sottoposto alla sostituzione della valvola aortica con un approccio transcutaneo. La sostituzione della valvola nativa con un dispositivo CoreValve è stato un successo per cui fu dimesso con prescrizione di terapia farmacologica al domicilio. Dopo quattro mesi fu ricoverato per convulsioni, perdita di peso, anemia. Dalla tomografia cardiaca i medici si sono accorti della rottura della aorta nel margine superiore della CoreValve che aveva determinato un pseudo-aneurisma e colture positive allo *Staphylococcus epidermidis*. Nonostante le cure immediate, il paziente è deceduto per sepsi, malattia sistemica causata dalla presenza di SIRC, e infezione, causata proprio dal pseudo-aneurisma che si è infettato durante i quattro mesi successivi all'operazione.

Questo caso dimostra che le complicazioni possono essere evitate con maggiore esperienza e con elevate attenzioni post-operatorie.

Un altro problema è legato all'anatomia del paziente stesso: infatti l'anulus calcificato spesso non è circolare perciò la valvola è intenzionalmente fuori misura. Ciò comporta dei leak paravalvolari, che sono accettati se sono poco rilevanti, cioè di primo o di

secondo grado, ma possono portare anche a complicazioni, come perdite intervalvolari.

Inoltre se l'annulus aortico del paziente è più grande si ha che potrebbe non sostenere in modo adatto la struttura dello stent e causare embolia nella valvola. Nello stesso tempo, però, una valvola troppo grande può provocare la rottura dell'annulus.

La rimozione della valvola richiede un intervento a cuore aperto oppure è possibile inserire una seconda valvola all'interno della prima, anche se vi è un potenziale, sebbene molto basso, di ostruzione dell'ostia coronarica<sup>3-6</sup>.

### **3.7 PRIMA SOSTITUZIONE DELLA VALVOLA AORTICA CON APPROCCIO TRANSCUTANEO IN ITALIA**

È da segnalare il primo caso in Italia di impianto transcutaneo di valvola aortica effettuato con successo. La paziente, di 74 anni, ipertesa, dislipidemia, con insufficienza renale, nel 1982 subì inizialmente un intervento di bypass aortocoronarico e impianto di graft venosi su arteria coronaria destra e arteria discendente anteriore per angina da sforzo e coronaropatia bivasale. Nel 2000 le vennero impiantati altri due bypass venosi per recidiva di angina e occlusione dei graft e le venne diagnosticata una stenosi aortica moderata. Successivamente iniziarono a comparire segni di insufficienza cardiaca, stenosi aortica severa. Furono eseguiti angioplastica coronarica e impianto di stent e si ebbe inizialmente un miglioramento del quadro clinico. Successivamente la stenosi aortica progredì e la paziente fu ricoverata per edema polmonare, che risultava intrattabile con la terapia farmacologica, per cui fu eseguita una valvuloplastica. Dopo un mese però l'ecocardiogramma evidenziò una progressione della stenosi aortica e la tomografia mostrò una diffusa calcificazione aortica. Per l'"aorta a porcellana", l'insufficienza renale e i precedenti bypass venne proposta alla paziente l'impianto di protesi valvolare per via transcutanea.

Nel giugno 2004 venne attuata la procedura per via transettale anterograda. Per via trans-femorale sinistra venne posizionato un pacemaker bipolare, successivamente fu attraversata la valvola mitrale per via anterograda con un catetere 7F e fu dilatato il

setto interatriale con palloncino 10 x 40 mm. Fu eseguito un pacing ventricolare destro ad una frequenza di 250 b/min per rendere inefficace la contrazione ventricolare e mantenere una buona stabilità del palloncino mentre veniva gonfiato attraverso la valvola aortica e poi fu eseguita una valvuloplastica aortica. La valvola fu impiantata attraverso la femorale destra, montata su un palloncino del diametro di 22 mm e portata in situ seguendo l'approccio anterogrado, attraversando il setto interatriale, la valvola mitrale ed il ventricolo sinistro. Una volta in sede la valvola è stata espansa con gonfiaggio manuale del palloncino. Dopo che i ripetuti esami colturali risultavano negativi la paziente fu dimessa.

In questo caso la valvuloplastica aortica ha risolto solo temporaneamente la condizione del paziente. Poi, come spesso accade, si ha una nuova stenosi valvolare, per cui la condizioni del paziente degenerano nuovamente. In questo caso il successivo impianto di una valvola aortica per via transcutanea ha permesso la sopravvivenza della paziente anche senza un intervento cardiocirurgico che sarebbe stato troppo rischioso<sup>9</sup>.

### **3.8 VALVOLA TRASCUTANEA O CHIRURGIA CONVENZIONALE?**

La scelta del procedimento da utilizzare per la sostituzione della valvola aortica è quasi sempre dettata dalla anatomia del paziente e proprio la caratterizzazione di questa e la valutazione dello stato di salute condizionano la buona riuscita dell'intervento.

Si predano in considerazione alcuni casi.

Una donna di 85 anni venne ricoverata in ospedale con problemi respiratori (dispnea), angina pectoris (dolore al torace provocato dall'insufficiente ossigenazione del muscolo cardiaco), problemi ad un polmone e disfunzione renale. L'ecocardiogramma rivelò una stenosi aortica in un'area della valvola di 0,6 cm<sup>2</sup> e un annulus di 23 mm. A causa dello stato di salute fu giudicata paziente a rischio per un intervento a cuore aperto; inoltre il problema al polmone richiedeva un intervento senza ventilazione meccanica. Fu scelto un approccio trans-femorale utilizzando la valvola Edwards SAPIEN THV da 26 mm.

Un'altra donna di 77 anni fu ricoverata per decompensazione cardiaca; la paziente soffriva di cachessia, ipertensione polmonare e insufficienza renale. L'ecocardiogramma mostrò una grave stenosi aortica corrispondente ad un'area di 0,3 cm<sup>2</sup> e un annulus di 25 mm. Inoltre le arterie avevano un diametro di 6,5 mm. Quindi fu esclusa sia la chirurgia tradizionale sia l'utilizzo dei dispositivi Edwards SAPIEN THV e fu utilizzato un approccio trans-femorale con CoreValve da 29 mm.

Un uomo di 83 anni fu ricoverato per edema polmonare; aveva già sostenuto un precedente bypass aorto-coronarico, soffriva di ipertensione polmonare e di occlusione alle arterie periferiche. L'ecocardiogramma anche in questo caso rivelò una grave stenosi aortica e un annulus di 24 mm. Le condizioni delle arterie del paziente eliminarono la possibilità di un approccio trans-femorale, per cui fu preferito quello trans-apicale utilizzando la Edwards SAPIEN THV da 26 mm.

Un uomo di 83 anni fu ricoverato per stenosi aortica, ma avendo uno stato di salute buono, fu fatta una sostituzione convenzionale della valvola cardiaca. Questo dimostra che viene tuttora preferito l'intervento chirurgico per i pazienti a basso rischio, ma mostra anche l'attenta valutazione delle alternative per i pazienti che non possono sostenere un intervento a cuore aperto, che dipendono dalle condizioni anatomiche (dimensioni dell'annulus, diametro delle arterie) e delle condizioni di salute .

### **3.9 CONFRONTO TRA PERICARIDO BOVINO E PERICARDIO PORCINO**

Sono stati fatti degli studi recentemente per verificare se si ottenevano risultati migliori utilizzando il pericardio bovino oppure la valvola porcina. È risultato che una miglior funzionalità emodinamica, seppur minima, la si ottiene utilizzando il pericardio. Comunque entrambi i tipi di valvole portano ad un simile e importante miglioramento della qualità della vita e ad una regressione della massa del ventricolo sinistro perché i parametri relativi ai due dispositivi sono molto simili. La bioprotesi bovina risulta superiore di quella porcina quando è comparata la media della pressione intraventricolare delle valvole di piccole dimensioni, anche se bisogna tener conto delle differenze geometriche e che la valvola porcina è stata realizzata per essere posta sopra l'annulus, mentre quella bovina è dotata di uno stent intra-annulare. I dati

risultati dallo studio sono: l'area dell'orifizio pari a 1.47 cm<sup>2</sup> e 1.28 cm<sup>2</sup> rispettivamente con pericardio bovino e porcino e percentuale di non aderenza tra paziente e protesi risulta pari al 64% con pericardio bovino e l'82% con porcino. Infine sono stati fatti anche dei test fisici e psicologici ai pazienti, ma non sono state riscontrate differenze nei risultati ottenuti fra i due tipi di bioprotesi dopo un anno. Ovviamente è possibile che in un tempo maggiore di osservazione le valvole con un orifizio maggiore posticiperanno nel tempo i sintomi della progressiva stenosi aortica, ma si potrà sapere ciò solo dopo altri studi <sup>26</sup>.



## LIMITI NELLE APPLICAZIONI



#### **4. LIMITI NELLE APPLICAZIONI**

I limiti di questo nuovo approccio sono: la selezione dei pazienti, i disturbi di condizione cardiaca associati, la durabilità delle protesi e il profilo del catetere.

##### **4.1 SELEZIONE DEI PAZIENTI**

La selezione dei pazienti da sottoporre a questo tipo di intervento è una delle fasi più importanti che determina il successo dell'operazione. Coloro che possono essere selezionati devono innanzitutto non potersi sottoporre all'intervento chirurgico di sostituzione della valvola cardiaca a cuore aperto; devono presentare una grave stenosi aortica e altre malattie che rendono il quadro medico molto grave e quindi rischioso per l'operazione tradizionale.

Sono stati individuati alcuni criteri attraverso i quali escludere i pazienti dall'intervento chirurgico tradizionale; i principali sono: controindicazioni alla intubazione, controindicazioni alla circolazione extracorporea, impossibilità di riabilitazione, infezione sistemica attiva, recente infarto polmonare non risolto, insufficienza d'organo irreversibile (ad es. insufficienza respiratoria severa, cirrosi epatica), presenza di malattie sistemiche con aspettativa di vita ridotta, torace ostile (ad es. irradiazioni toraciche, ecc.), demenza senile o disturbi psichiatrici comportamentali che interferiscono gravemente con la compliance, cachessia severa (indice di massa corporea  $\leq 18 \text{ kg/m}^2$ ), connettivopatie che controindicano la cardiocirurgia, aorta a porcellana diagnosticata con angiotomografia multistrato (estese calcificazioni parietali dell'aorta ascendente contigue con il piano valvolare), disfunzioni al ventricolo sinistro, potenziale rischio di ischemia durante l'intervento. Inoltre deve essere dimostrato che le condizioni del paziente possono migliorare dopo l'intervento e bisogna tener conto che l'ipertrofia del setto basale del ventricolo sinistro può interferire con il posizionamento della valvola e può causare mal posizionamento.

Anche i pazienti che, oltre a soffrire di stenosi aortica, soffrono di insufficienza aortica possono sottoporsi a questo intervento, purché siano rispettate le dimensioni dell'annulus e prevalga la stenosi aortica; ciò vale anche per i pazienti con insufficienti funzioni ventricolari.

Non possono essere sottoposti alla sostituzione valvolare con approccio transcutaneo i pazienti che hanno la valvola aortica bicuspidale poiché hanno un'apertura ellittica e quindi vi è un alto rischio di insufficienza aortica e il rischio di un incompleto spiegamento della bioprotesi. Non è raccomandata anche ai pazienti con stenosi aortica non calcificata, con trombi al ventricolo sinistro, con dimensione della radice aortica maggiore di 45 mm (per le protesi espandibili) e nei pazienti in cui sono presenti delle calcificazioni asimmetriche, che potrebbero comprimere le arterie coronarie durante la procedura. Inoltre vi sono delle indicazioni relative agli approcci trans-femorale e trans-apicale. Il primo non può essere applicato specificatamente ai pazienti che hanno delle arterie femorali con gravi calcificazioni, tortuose, di piccolo diametro e che hanno un precedente bypass; controindicazioni sono fornite anche per quanto riguarda l'aorta, che non deve avere una elevata angolazione, né un grave ateroma dell'arco, né aneurismi e non deve essere presente massa arteriosclerosa sia nell'arco sia nell'aorta ascendente. Per quanto riguarda invece l'approccio trans-apicale il ventricolo sinistro non deve essere stato sottoposto precedentemente a operazioni chirurgiche (come la procedura Dor), il suo vertice deve essere raggiungibile, il pericardio non deve essere calcificato e il paziente non deve soffrire di insufficienza respiratoria.

La valutazione dell'anatomia del paziente, dove vengono prese in considerazione la tortuosità, la calcificazione e il diametro minimo dell'aorta e delle arterie, è un passaggio necessario per decidere il tipo di approccio da utilizzare (fig.4.1.1). Pazienti con gravi calcificazioni alle arterie e vasi piccoli e tortuosi saranno indirizzati alla tecnica trans-apicale per evitare problemi vascolari; al contrario, pazienti con arterie che rispondono ai requisiti verranno indirizzati all'approccio trans-femorale.

Nell'approccio trans-femorale vengono utilizzati i cateteri 22 e 24-F per l'inserimento della valvola Edwards SAPIEN, per cui il diametro minimo delle arterie deve essere rispettivamente di 7 e di 8 mm. Invece con l'utilizzo del CoreValve system il diametro minimo è di 6 mm poiché questo dispositivo utilizza un catetere 18-F (fig.4.1.2)<sup>5-10-20</sup>.

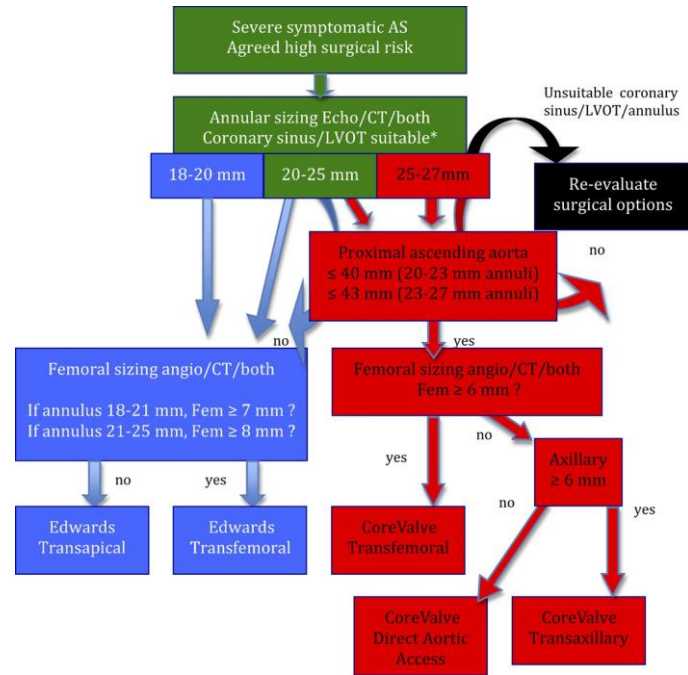


Figura 4.1.1- Algoritmo per selezionare i pazienti e per individuare l'approccio per la sostituzione transcutanea della valvola aortica. In blu si ha l'utilizzo della valvola Edwards SAPIEN, in rosso l'utilizzo della valvola CoreValve e in nero la chirurgia tradizionale (CT = tomografia computerizzata; LVOT = traccia del flusso in uscita dal ventricolo sinistro).

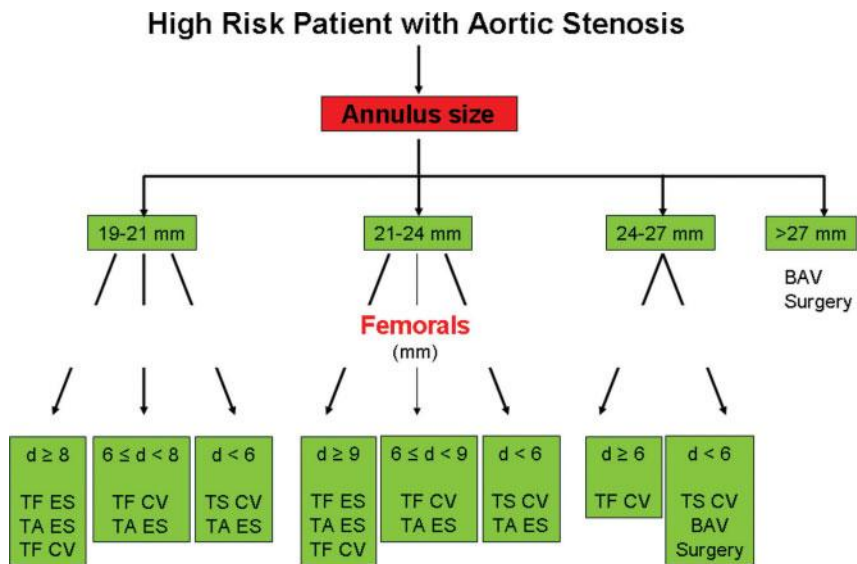


Figura 4.1.2 – didascalia (d = accesso di diametro minimo del vaso; TF ES = impianto trans femorale con EdwardsSAPIEN THV; TA ES = impianto trans apicale con EdwardsSAPIEN THV; TF CS = impianto trans femorale con CoreValve ; TS CV = impianto trans succlavia con CoreValve; Surgery = intervento tradizionale di sostituzione della valvola aortica; BAV = palloncino aortico di valvuloplastica)

#### **4.2 I DISTURBI DI CONDIZIONE CARDIACA ASSOCIATI**

Problemi alla conduzione cardiaca sono molto frequenti negli interventi chirurgici di sostituzione valvolare e l'impianto di pacemaker avviene nel 6% dei casi. Gli indicatori di questi disturbi in questo caso sono le condizioni pre-operatorie del sistema di conduzione, la storia del miocardio, l'infarto e il rigurgito aortico pre-operatorio. Invece gli indicatori dopo l'intervento sono: ipertensione polmonare, squilibrio elettrolita, età, allargamento dell'atrio sinistro, riduzione della frazione di eiezione, essere di sesso femminile, valvola aortica nativa bicuspidale, ipertensione e calcificazioni nell'annulus.

I disturbi di conduzione cardiaca intraventricolare o atrioventricolare sono anche i rischi più frequenti nella sostituzione valvolare transcateterica. Da vari studi si è riscontrato un aumento della possibilità di un blocco della conduzione cardiaca del fascio sinistro dopo un intervento di sostituzione transcateterica. Inoltre si è notato che, se il paziente prima dell'operazione ha già questo disturbo nella parte destra, può correre il rischio di un blocco totale alla conduzione e quindi necessita l'impianto di pacemaker.

Questo problema è dovuto alla necessità di attraversare la valvola aortica con gli introduttori e i cateteri e il rischio aumenta con l'utilizzo del palloncino della valvuloplastica e nei soggetti più anziani perché è frequente la calcificazione e la degenerazione del sistema conduttivo. I dati dimostrano che l'interazione fra tre importanti fattori fanno aumentare la probabilità della necessità di un pacemaker permanente: la presenza di un disturbo nel sistema di conduzione basale (fattori elettrofisiologici), la presenza di una grave ipertrofia settale e un aumento dello spessore delle cuspidi non coronarie (fattori anatomici). Infatti se la valvola aortica nativa non viene rimossa queste cuspidi aumentano di spessore e ciò comporta che la struttura dello stent comprime maggiormente il nodo atrioventricolare; allo stesso modo un setto molto atrofizzato può contribuire alla compressione del nodo atrioventricolare. Questo disturbo non dipende dal tipo di dispositivo utilizzato, CoreValve o EdwardsSAPIEN, ma si è notato che aumenta utilizzando il primo dispositivo. Infatti è stato evidenziato che nel caso della bioprotesi CoreValve la

percentuale di inserimento di pacemaker è del 30% e inoltre avviene un aumento del complesso QRS, mentre, con la bioprotesi EdwardsSAPIEN, la necessità di inserire il pacemaker nei pazienti è molto ridotta (4,3%) e che vi è comunque un aumento del complesso QRS, ma è momentaneo.

Il motivo della differenza dei disturbi di conduzione tra i due dispositivi è probabilmente dovuto alle loro diverse proprietà strutturali. La CoreValve solitamente ha un inserimento intraventricolare più profondo ed è stato calcolato che la lunghezza dello stent sotto la cuspidè non coronaria è in media pari a 10.3 mm; per la valvola Edwards invece è stato valutato tramite degli studi che la distanza ottimale tra il suo bordo inferiore e la cuspidè non coronaria è massimo 6 mm perché in questo modo non raggiunge la parte più alta del setto interventricolare. Per cui quest'ultima bioprotesi è stata realizzata in modo tale da rispettare le strutture anatomiche vicine. Infine c'è anche da sottolineare che la struttura espandibile utilizzata dalla CoreValve rimane espansa anche dopo il posizionamento della valvola e questo fatto fa aumentare il rischio di problemi nel sistema di conduzione cardiaca.

Questi studi suggeriscono la sistemazione della bioprotesi più in alto dentro al ventricolo sinistro per limitare i problemi di conduzione e la necessità di un pacemaker. Sono state pensate anche altre strategie per limitare questo trauma al sistema di conduzione: limitare la dimensione del palloncino della valvuloplastica, limitare la sua profondità all'interno del ventricolo sinistro ed effettuare il minimo numero possibile di inserimenti di palloncini sia prima sia dopo dell'intervento di sostituzione valvolare. I fattori che fanno aumentare la necessità di un pacemaker permanente sono: età, ulteriori malattie valvolari, calcificazione dell'annulus mitrale, disturbi pre- e post-operazione del sistema di conduzione, ripetute operazioni e sostituzioni multi valvolari chirurgiche.<sup>15-22-23</sup>





## **PROSPETTIVE FUTURE**



## **5. PROSPETTIVE FUTURE**

Nel prossimo futuro si prevede che verranno sviluppati principalmente i seguenti aspetti: un profilo ridotto del dispositivo per poter utilizzare introduttori più piccoli; dispositivi che attraversino facilmente anche i vasi più tortuosi; una punta anteriore che renda più scorrevole il passaggio attraverso la valvola nativa; il possibile riposizionamento della protesi; l'utilizzo di materiali nell'anello che garantiscano un forte sigillo della protesi nella valvola nativa e la riduzione dei tassi di rigurgito paravalvolare aortico; la realizzazione di valvole che si estendano dalla punta della valvola nativa a pochi millimetri sotto l'annulus per ridurre il rischio di problemi di conduzione; un aumento delle misure delle valvole; lembi della bioprotesi costituiti da materiale più durevole e non trombogenico <sup>19</sup>.

### **5.1 COREVALVE ed EDWARDSAPIEN**

Al momento i due dispositivi disponibili per questo tipo di sostituzione sono il CoreValve e l'EdwardsSAPIEN e le aziende produttrici stanno lavorando per migliorarli e poter curare una più vasta fascia di pazienti.

La Medtronic CoreValve system sta realizzando un sistema che utilizza un catetere 18-F e questa miniaturizzazione è facilitata dalla sostituzione della valvola bovina con il pericardio porcino. Inoltre stanno sviluppando dispositivi che possano essere utilizzati per i pazienti i cui annulus abbia un diametro tra i 18 e i 20 mm e tra i 27 e i 29 mm.

Per quanto riguarda la miniaturizzazione dell'Edwards system, essa risulta essere da una parte più complicata rispetto al dispositivo CoreValve perché utilizza un pallone espandibile, ma dall'altra è avvantaggiata dalla possibilità di utilizzare una lega di cobalto e cromo per realizzare il supporto dello stent (Sapien XT) che rende il profilo minore con un miglior sistema di semichiusura dei lembi della bioprotesi. Il pericardio bovino della bioprotesi viene sottoposto ad un trattamento anti-calcificazione (Thermafix™); inoltre i lembi hanno una nuova forma a pettine e sono attaccati al supporto come una corona (Figura 5.1.1) migliorando in questo modo le proprietà

emodinamiche. Nella posizione di riposo i lembi della valvola sono semichiusi al contrario dei dispositivi precedenti, per diminuire il tempo e la pressione per chiuderli.

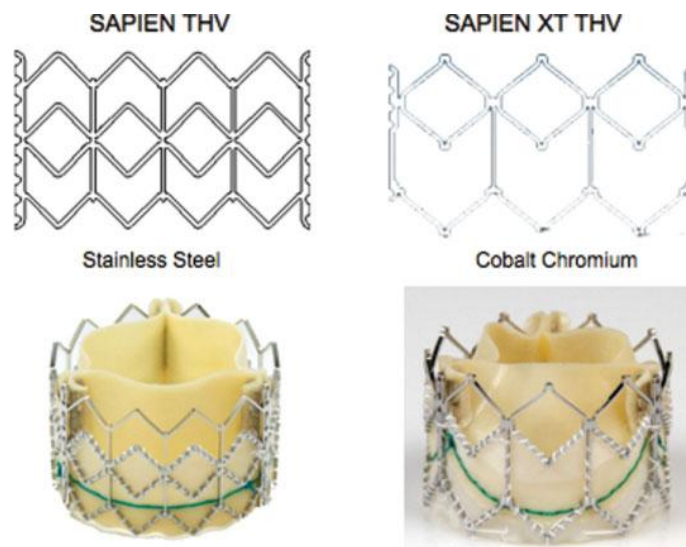


Figura 5.1.1 Le due valvole EdwardsSAPIEN messe a confronto: a destra l'ultima generazione, a sinistra la precedente. Nella parte superiore dell'immagine sono messe a confronto le due diverse strutture di sostegno.

La nuova struttura utilizzata, meno spessa, e il materiale permettono un'arricciatura della valvola maggiore senza perdita di stabilità o forza radiale. Sono state realizzate quattro modelli a seconda del diametro esterno della valvola: 20, 23, 26 e 29 mm. Sono già stati effettuati degli studi su pazienti e i risultati sono stati molto incoraggianti perché tutte le procedure sono state un successo e non si sono verificate occlusioni alle coronarie, problemi vascolari o emorragie.

Il RetroFlex 3 è un dispositivo della terza generazione. È costituito da un introduttore e un catetere sul quale viene arricciata la valvola. I precedenti dispositivi erano stati: RetroFlex 1, dove il palloncino e la valvola costituivano la punta principale, e il RetroFlex 2, dotato di una parte anteriore mobile, mentre nel RetroFlex 3 la punta è fissa e incorporata nel palloncino (Figura 5.1.2). Questo nuovo dispositivo permette l'utilizzo degli introduttori 22 e 24 F rispettivamente con la EdwardsSAPIEN 23 e 26 mm e del 20 e 22F per la SAPIEN XT.

Il profilo del dispositivo può essere reso ancora minore dal nuovo sistema Novaflex in cui la valvola è all'interno del catetere e poi viene fatta avanzare a livello del pallone al momento del posizionamento. Nel Novaflex (Figura 5.1.3) viene inoltre inserita una punta orientabile che facilita sia il passaggio attraverso le arterie tortuose, sia l'attraversamento della valvola nativa. Con questi miglioramenti per la protesi di 23 mm sono passati dall'uso del 22-F a quello del 18-F e per quella 26 mm dal 24-F al 19-F riducendo le complicanze vascolari che possono verificarsi utilizzando degli introduttori maggiori di 20F e permettendo la sostituzione valvolare transcateterica anche per quei pazienti con arterie di diametro 6 e 6.5 mm rispettivamente.

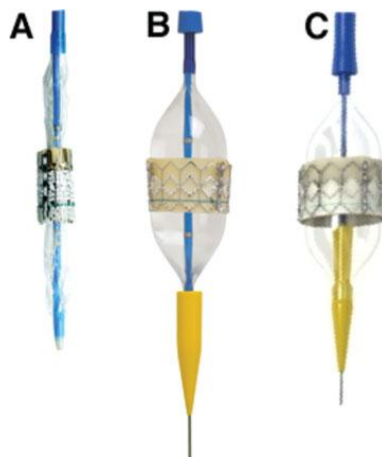


Figura 5.1.2 L'evoluzione dei tre sistemi RetroFlex. (A) il primo dispositivo RetroFlex 1, (B) RetroFlex 2, (C) RetroFlex 3.

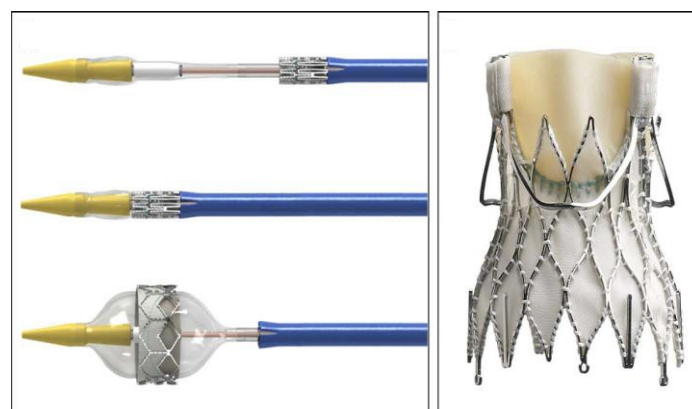


Figura 5.1.3 Il sistema Novaflex. Nella parte alta della figura a sinistra vi è la valvola ripiegata ex vivo sopra la parte finale del catetere. Nella parte al centro vi è l'avanzamento in vivo della valvola sopra il pallone. Nella parte in basso la valvola è posta al livello dell'annulus aortico. Nella parte destra è rappresentata la bioprotesi.

Questi nuovi dispositivi, a differenza dei precedenti, sono realizzati in modo tale da facilitare il gonfiamento del palloncino ed entrambi tendono a gonfiare prima la parte vicino al ventricolo, poi quella vicino all'aorta e infine la parte centrale. Si ottiene in questo modo che inizialmente la protesi si espande all'interno del ventricolo sinistro e ne viene aumentata la stabilità durante la procedura.

Infine, come la Medtronic CoreValve System, si stanno progettando altri dispositivi per annulus di diametro diverso, da 20 e 29 mm.

La realizzazione di bioprotesi di grandezze diverse farà in modo di ampliare la possibilità di scelta del dispositivo da utilizzare in modo tale da preferire una scelta basata sulla miglior idoneità di uno rispetto ad un altro nello specifico paziente, invece di sceglierlo in base all'anatomia del soggetto. Inoltre queste nuove tecnologie stanno migliorando i propri risultati, la propria durata e stanno riducendo le complicazioni<sup>1-4-19-25</sup>.

## **5.2 ALTRE PROTESI AORTICHE**

Anche altre industrie mediche, oltre alla Edwards Lifescience e la CoreValve Inc., stanno producendo altre valvole transcutanee in fase di prima sperimentazione nell'uomo, come la Lotus (Sandra Medical, Saratoga, California), AorTx(Hansen Medical, Mountain View, California), Direct Flow (Direct Flow Medical, Inc., Santa Rosa, California) e Paniagua PHV (Endoluminal Technology Research, Miami, Florida). Questi nuovi dispositivi occupano un volume minore all'interno delle arterie, offrono la possibilità di riposizionare la protesi e di diminuire il tasso di insufficienza aortica (Tabella 5.1). Inoltre altri dispositivi innovativi sono in fase di sviluppo o di test pre-clinici. Questi nuovi dispositivi richiederanno manovre di impianto molto accurate per un corretto posizionamento; inoltre non dovranno ostruire l'ostia coronaria e non dovranno spostarsi dalla loro posizione. Parametri importanti saranno il flusso emodinamico, il gradiente residuo, l'effettiva area dell'orifizio, il rigurgito e i leak paravalvolari che determineranno<sup>1-4-24</sup>.

Tabella 5.1: Sono messi a confronto i più noti dispositivi della prossima generazione, tenendo conto degli approcci disponibili (TF = transfemorale, TA = transapicale), del meccanismo di espansione (BE = palloncino gonfiabile, SE = autoespandibile), delle dimensioni della protesi e dell'intervallo di annulus trattabili.

dispositivi	Approccio/i disponibile	BE, SE altri	Dimensione della protesi (mm)	Range di annulus trattabili (mm)
EndoLumix*	TF	BE	20-25, 26-35	20-35
Direct Flow†	TF	Altri	23,25,27	19-36
Heart Leaflet Technologies‡	TF	SE	21,23,25	19-25
JenaValve§	TA (TF a seguire)	SE	21,23,25,27	19-26.6
Ventor Engager (Medtronic Ventor)	TA	SE	23,26,29	19-28
Sadra Lotus	TF	SE	23,27	19-26

\*EndoLumix Technologies, LLC, Houston, Texas. †Direct Flow Medical, Inc., Santa Rosa, California. ‡Heart Leaflet Technologies, Inc., Maple Grove, Minnesota. §JenaValve Technology, Munich, Germany. ¶Sadra Medical, Inc., Los Gatos, California. \_ Medtronic Inc., Luxembourg City, Luxembourg.

Di seguito vengono riportati alcuni esempi di nuovi dispositivi con una breve descrizione<sup>11-27</sup>.

Nome dispositivo :Paniagua Endoluminal  
Azienda : Technology Research  
Meccanismo di espansione : pallone espandibile e autoespandibile  
Material della valvola : Pericardo  
Materiale dello stent: acciaio inossidabile e nitinol  
Riposizionabile: No  
Recuperabile dopo il rilascio :No  
Trials clinici : No  
FIM (first- in-man, per la prima volta inserito in un uomo): 2003  
Marchio CEE: No



Figura 5.2.1 Nella parte superiore della figura è rappresentato il catetere che contiene il palloncino, lo stent e la valvola. Nella parte inferiore il pericardio bovino caratterizzato da dei lembi spessi 40  $\mu\text{m}$ .



Nome dispositivo : Enable  
Azienda : ATS (3F)  
Meccanismo di espansione : Autoespandibile  
Material della valvola : Pericardio  
Materiale dello stent: Nitinol  
Riposizionabile: No  
Recuperabile dopo il rilascio :No  
Trials clinici : No  
FIM : 2005  
Marchio CEE: No



Figura 5.2.2 La figura mostra i lembi di pericardio della protesi suturati sul supporto auto-espandibile di nitinol. Vi sono PLEDGETS che fungono da sostenitori e fissatori.

Nome dispositivo : AorTx  
Azienda : Hansen Medical  
Meccanismo di espansione : Autoespandibile  
Material della valvola : Pericardio  
Materiale dello stent: Nitinol  
Riposizionabile: Yes  
Recuperabile dopo il rilascio :No  
Trials clinici : No  
FIM : 2006  
Marchio CEE: No



Figura 5.2.3 Nella parte superiore della figura è rappresentato il catetere con all'interno la valvola ripiegata. Nella parte in basso sono rappresentati i lembi di pericardio suturati all'interno dello stent di nitinol auto espandibile.

Nome dispositivo : Direct Flow  
Azienda : Direct Flow Medical  
Meccanismo di espansione : Polymerinjected  
Material della valvola : Pericardio  
Materiale dello stent:polimero  
Riposizionabile: Yes  
Recuperabile dopo il rilascio :No  
Trials clinici : No  
FIM : 2006  
Marchio CEE: No

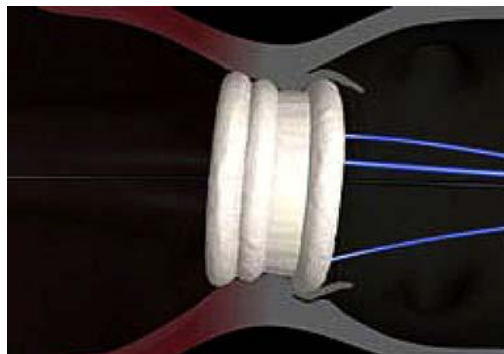


Figura 5.2.4 La figura mostra la valvola costituita da due anelli idrofilici gonfiabili e da tessuto di pericardio bovino suturato in un segmento cilindrico non deformabile che si aggancia all'annulus aortico. La valvola è controllata da tre fili (nella figura sono in blu) ed è fissata nella posizione utilizzando un polimero permanente per gonfiare i due anelli. È una valvola molto innovativa perché non può essere classificata né come auto espandente né come a palloncino espandibile.

Nome dispositivo : Lotus  
Azienda : Sadra Medical  
Meccanismo di espansione : Autoespandibile  
Material della valvola : Pericardio  
Materiale dello stent: Nitinol  
Riposizionabile: Yes  
Recuperabile dopo il rilascio :No  
Trials clinici : No  
FIM : 2007  
Marchio CEE: No



Figura 5.2.5 Nella parte superiore si vede come la valvola non è rivestita, ma solo collegata al catetere. Nella parte inferiore si vede la valvola dopo l'accorciamento. Di questo dispositivo è stato pubblicato il primo inserimento su un soggetto umano avvenuto con successo per via retrograda attraverso un introduttore 21F.

Nome dispositivo : Perceval  
Azienda : Sorin Group  
Meccanismo di espansione : Autoespandibile  
Material della valvola : Pericardio  
Materiale dello stent: Nitinol  
Riposizionabile: No  
Recuperabile dopo il rilascio :No  
Trials clinici : No  
FIM : 2007  
Marchio CEE: No

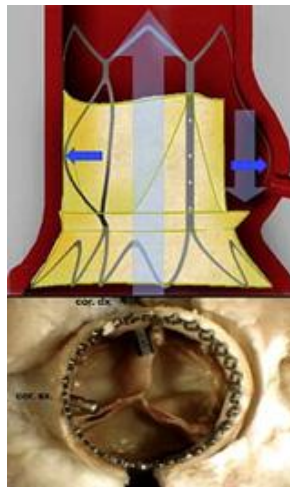


Figura 5.2.6 Nella parte superiore è rappresentato il meccanismo di auto espansione della valvola che è costituito da due strutture che funzionano in modo indipendente l'una dall'altra: uno stent di nitinol che segue la forma della aorta e i seni e nella parte centrale vi sono i segmenti che non si espandono poiché sostengono la valvola. Essa ha un doppio strato di pericardio che aumenta il sigillo contro la valvola nativa per diminuire i leak paravalvolari. Nella parte inferiore è rappresentata la valvola vista dalla aorta.

Nome dispositivo : JenaValve  
Azienda : JenaValve Technology  
Meccanismo di espansione : Autoespandibile  
Material della valvola : Pericardio  
Materiale dello stent: Nitinol  
Riposizionabile: Yes  
Recuperabile dopo il rilascio :No  
Trials clinici : No  
FIM : 2007  
Marchio CEE: No



Figura 5.2.7 Nella figura è rappresentato uno stent auto espandibile, di nitinol, riposizionabile, con un basso profilo e con i lembi di pericardio. La parte superiore dello stent si allarga per fissare e orientare la valvola, mentre nella parte inferiore della valvola vi sono dei fori per fissarla al catetere.

Nome dispositivo : Heart Leaflet  
Azienda : Heart Leaflet Technologies  
Meccanismo di espansione : Autoespandibile  
Material della valvola : Pericardio  
Materiale dello stent: Nitinol  
Riposizionabile: Yes  
Recuperabile dopo il rilascio :No  
Trials clinici : n/a  
FIM : 2007  
Marchio CEE: No

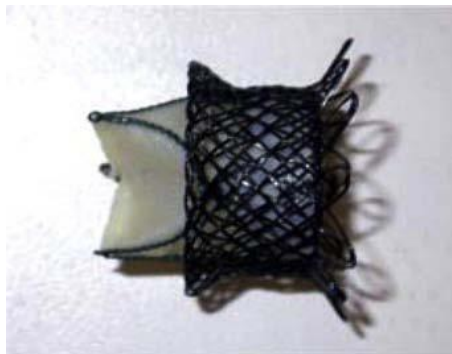


Figura 5.2.8 – nella figura è rappresentato il dispositivo elaborato a partire da una maglia di nitinol inoltre è presente un anello anti-reflusso riposizionabile e riprendibile.

Nome dispositivo : Zegdi  
Azienda : n/a  
Meccanismo di espansione : Autoespandibile  
Material della valvola : Pericardio  
Materiale dello stent: Nitinol  
Riposizionabile: Yes ( orientabile)  
Recuperabile dopo il rilascio :No  
Trials clinici : no  
FIM : n/a  
Marchio CEE: No



Figura 5.2.9 – nell’immagine è visibile il sistema di posizionamento che facilita l’orientamento della valvola in accordo con l’anatomia nativa.



Nome dispositivo : ValveXchange  
Azienda : ValveXchange  
Meccanismo di espansione : Autoespandibile  
Material della valvola : Pericardio  
Materiale dello stent: Nitinol  
Riposizionabile: n/a  
Recuperabile dopo il rilascio :Yes  
Trials clinici : no  
FIM : n/a  
Marchio CEE: No



Figura 5.2.10 – nella figura è rappresentato il dispositivo che se necessario può essere sostituito nuovamente con approccio percutaneo.

Nome dispositivo : Lutter  
Azienda : n/a  
Meccanismo di espansione : Autoespandibile  
Material della valvola : tessuto ingegnerizzato  
Materiale dello stent: Nitinol  
Riposizionabile: No  
Recuperabile dopo il rilascio :No  
Trials clinici : No  
FIM : n/a  
Marchio CEE: No



Figura 5.2.11 – l'immagine mostra la valvola che è stata sviluppata utilizzando un tessuto ingegnerizzato applicato su uno stent auto espandibile di nitinol.

Nome dispositivo : PercValve  
Azienda : Advanced Bioprosthetic Surfaces  
Meccanismo di espansione : Autoespandibile  
Material della valvola : e-Nitinol  
Materiale dello stent: e-Nitinol  
Riposizionabile: No  
Recuperabile dopo il rilascio :No  
Trials clinici : No  
FIM : n/a  
Marchio CEE: No

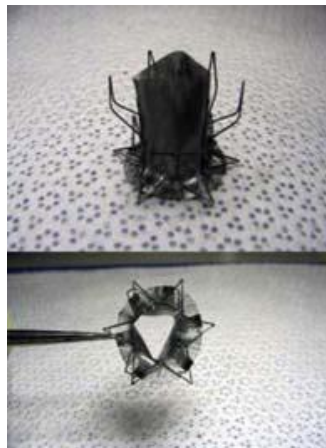


Figura 5.2.11 – la valvola rappresentata dall'immagine è stata ottenuta mediante l'utilizzo della nanotecnologia e di nuovi materiali con differenti proprietà fisico-chimiche dalle precedenti valvole. Sia la struttura che la valvola sono stati realizzati mediante un nuovo nitinol elasticizzato. Lo studio su animali mostra che la valvola instaura un legame forte con l'endotelio già dopo l'impianto, prossimi studi verificheranno se ciò avviene anche sull'uomo.

Dai vari studi condotti e dai risultati ottenuti sia nelle prime esperienze sia nelle ultime, si è notato un aumento dei successi associati al miglioramento dei dispositivi e delle tecniche, ma anche all'aumento dell'esperienza. Per questo motivo la Edwards Lifesciences e la CoreValve stanno creando dei corsi di formazione di uno o due giorni per tutti i centri che utilizzano o utilizzeranno la sostituzione transcutanea della valvola aortica. In questo modo, riducendo gli errori nelle procedure, si avranno risultati migliori. Inoltre un miglioramento potrà essere determinato anche da una migliore selezione dei pazienti e dal tempo della procedura determinati dalla equipe chirurgica.

Per ampliare l'utilizzo di questo approccio anche per i pazienti più giovani, con prospettiva di vita maggiore della durata delle bioprotesi, è necessario dimostrare la validità e la sicurezza di una nuova strategia denominata valvola-nella-valvola. Essa consiste in un secondo intervento di sostituzione valvolare e sono già stati effettuati degli studi inerenti. Da questi è risultato che il dispositivo CoreValve può essere facilmente inserito all'interno di una stessa bioprotesi, ottenendo un buon funzionamento, mentre il posizionamento all'interno di una valvola inserita chirurgicamente usando l'approccio trans-arteriale è in via di studio. Per quanto riguarda la bioprotesi Edwards può essere facilmente inserita all'interno di protesi di ugual tipo e anche all'interno di valvole inserite chirurgicamente utilizzando l'approccio trans-apicale. I risultati a medio e a lungo termine di queste procedure potranno far capire questa possibilità e studi successivi potranno verificarne la sicurezza<sup>14-19</sup>.

### **5.3 CONCLUSIONI**

In un prossimo futuro saranno realizzati dispositivi sempre più durevoli, più piccoli e con la possibilità di essere recuperati e riposizionati. Inoltre quasi certamente saranno a disposizioni anche valvole di diverse dimensioni, così che l'anatomia del paziente, in particolare l'annulus, non sia più un fattore limitante nell'applicazione di questa tecnica e che vi sia una maggiore adesione tra la valvola nativa e la nuova. Infine per quanto riguarda la procedura, ci si aspetta un miglioramento delle tecniche utilizzate appartenenti al campo di imaging, che faciliteranno sicuramente il posizionamento della valvola e anche la possibilità di ricostruzioni tridimensionali. Tutti questi miglioramenti nella tecnologia dei dispositivi dovranno diminuire i rischi della procedura e aumentare i suoi risultati positivi, permettendo in questo modo di espandere questa tecnica ad un più ampio gruppo di pazienti.



## BIBLIOGRAFIA

1. Alan Zajarias, Alain G. Cribier, *Outcomes and Safety of Percutaneous Aortic Valve Replacement*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. Volume 53, pagg1829-1836
2. Thomas Modine, Jean François Obadia, Emmanuel Choukroun, Gilles Rioufoul, Arnaud Sudre, Jean Claude Laborde e Pascal Leprince, *Transcatheter aortic valve implantation using the axillary/subclavian access: feasibility and early clinical outcomes*. The journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2010. pagg1-5
3. Olav F.M. Sellevold e Fabio Guarracino, *Transcatheter aortic valve implantation: recent advances and future*. Current Opinion in Anaesthesiology, 2010. Volume 23, pagg67-73
4. Hasan Jilaihawi, Raoul Bonan, Anita Asgar, Reda Ibrahim, Tomasz Spyt, Derek Chin, Jan Kovac, *Anatomic suitability for present and next generation transcatheter aortic valve prostheses*. Cardiovascular interventions, agosto 2010. Volume 3, pagg 859-866
5. Axel Linke, Thomas Walther, Gerhard Schuler, *The utility of trans-catheter aortic valve replacement after commercialization: does the European Experience provide a glimpse into the future use this technology in the united states?*. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2010. Volume 75, pagg 511-518
6. Abhishek Kumar, Jerzy Wojciuk, Kenneth P. Morgan, Sohail Khan, Ranjit S. More, Franco Sogliani, Roger W. Bury, David H. Roberts, *Contained aortic rupture as a late complication of transcatheter aortic valve implantation*. Cardiovascular interventions, 2010. Volume 3, pagg.878-879
7. Vasilis C.Babaliaros, Zahid Junagadhwalla, Stamatios Lerakis, Vinod Thourani, David Liff, Edward Chen, Thomas Vassiliades, Clay Chappell, Nathan Gross, Ateet Patel, Sharon Howell, Jacob T.Green, Emir Veleidar, Robert Guyton, Peter C.Block, *Use of balloon aortic valvuloplasty to size the aortic annulus before implantation of a balloon-expandable transcatheter heart valve*. Cardiovascular interventions, 2010. Volume 3, pagg.114-118
8. Alain Cribier, Helene Eltchaninoff, Assaf Bash, Nicolas Borenstein, Christophe Tron, Fabrice Bauer, Genevieve Derumeaux, Frederic Anselme, François

- Laborde, Martin B. Leon, *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis : first human case description*. Circulation, dicembre 2002. Volume 106, pagg 3006-3008
9. Antonio Colombo, Leopoldo Bianconi, Matteo Montorfano, lassen Michev, Giuseppe G.L. Biondi-Zoccai, Flavio Airolidi, Francesco Maisano, Elena Bignami, Raimondo Bellanca, Assunta Caloro, Antonino Granatelli, Giuseppe M. Sangiorgi, *Stenosi aortica severa inoperabile trattata con successo mediante impianto di valvola aortica per via percutanea*. Italian heart journal, maggio 2005. Pagg 291-295
  10. Gennaro Santoro, Ettore Vitali, Corrado Tamburino, Eugenio Quaini, Angelo Ramondo, Francesco Pizzuto, Daniela Innocenti e Giuseppe Di Pasquale, *Impianto trans catetere di protesi valvolare aortica in pazienti con stenosi valvolare severa sintomatica*. Giornale italiano di cardiologia, gennaio 2010. Pagg 45-53
  11. Paul T.L. Chiam e Carlos E. Ruiz, *Percutaneous transcatheter aortic valve implantation: Evolution of the technology*. American Heart Journal, febbraio 2009. Volume 157, pagg 229-242
  12. Dott. Alessandro Maria Budillon, *Dottorato di ricerca in cardiocirurgia: Ingegneria tissutale come nuovo approccio al trattamento delle patologie valvolari cardiache*. pagg 1-42
  13. O'Rourke, Fuster, Wayne, Nash, Phystowsky e Roberts, *Hurst il cuore, il manuale*. pagg 383-394; 431-436
  14. Josep Rodès-Cabau, *Progress in transcatheter aortic valve implantation*. Rev Esp Cardiol, 2010. Volume 63, pagg 439-450
  15. Matthieu Godin, Helen Eltchaninoff, Akira Furuta, Christophe Tron, Frederic Anselme, Karim Bejar, Carlos Sanchez-Giron, Fabrice Bauer, Pierre-Yves Litzler, Jean-Paul Bessou e Alan Cribier, *Frequency of conduction disturbances after transcatheter implantation of an Edwards Sapien aortic valve prosthesis*. The American Journal of Cardiology, 2010. Volume 106, pagg 707-712
  16. Hans Van Brabandt and Mattias Neyt, *Safety of percutaneous aortic valve insertion. A systematic review*. Cardiovascular disorders, 2009. pagg.1-7
  17. Brown ML, Schaff HV, Sarano ME, Li Z, Sundt TM, Dearani JA, Mullany Cj, Orszulak TA, *Is the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation model valid for estimating the operative risk of patients considered for*



- percutaneous aortic valve replacement?* The journal of thoracic and cardiovascular surgery, settembre 2008. pagg 566-571
18. Jigar H. Patel, Sunil T. Mathew, Thomas A. Hennebry, *Transcatheter aortic valve replacement: a potential option for the nonsurgical patient.* Clin cardiology, 2009. Volume 32, pagg 296-301
  19. Sanjeevan Pasupati, *Transcatheter aortic valve implantation: know the differences between the currently available technologies.* European Heart Journal, 2010. Volume31, pagg 1663-1665
  20. Alec Vahanian, Ottavio Alfieri, Nawwar Al-Attar, Manuel Antunes, Jeroen Bax, Bertrand Cormier, Alain Cribier, Peter De Jaegere, Gerard Fournial, Arie Pieter Kappetein, Jan Kovac, Susanne Ludgate, Francesco Maisano, Neil Moat, Friedrich Mohr, Patrick Nataf, Luc Pierard, José Luis Pomar, Joachim Schofer, Pilar Tornos, Murat Tuzcu, Ben van Hout, Ludwing K.Von Segesser e Thomas Walther, *Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).* European Heart Journal, 2008. Volume 29, pagg.1463-1470
  21. John G.Webb, Mann Chandavimol, Christopher R.Thompson, Donald R.Ricci, Ronald G.Carere, Brad I.Munt, Christopher E.Buller, Sanjeevan Pasupati e Samuel Lichtenstein, *Percutaneous Aortic Valve implantation retrograde from the femoral artery.* Circulation, 2007. Volume 113, pagg. 842-850
  22. Nicolo Piazza, Yoshinobu Onuma, Emile Jesserun, Peter Paul Kint, Anne-Marie Maugeness, Robert H. Anderson, FRCPATH, Peter P. Th de Jaegere e Patrick W. Serruys, *Early and Persistent Intraventricular Conduction Abnormalities and Requirements for Pacemaking After Percutaneous Replacement of the Aortic Valve.* Jacc, cardiovascular interventions, 2008. Volume 1, pagg.310-315
  23. Hasan Jilaihawi, Derek Chin, Mariuca Vasa-Nicotera, Mohamed Jeilan, Tomasz Spyt, G Andre Ng, Johan Bence, Elaine Logtens e Jan Kovac, *Predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve bioprothesis.* American Heart Journal, maggio 2009. Volume 157, pagg.861-865
  24. Paul T.L. Chiam e Carlos E.Ruiz, *Percutaneous Transcatheter aortic valve implantation: assessing esults, Judging outcomes and planning trials.* Jacc cardiovascular interventions, 2008. Volume 1, pagg.341-348

25. Fabian Nietlispach, Namal Wijesinghe, David Wood, Ronald G. Carere e John G. Webb, *Current Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valve and Delivery Systems*. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2010. Volume 75, pagg 295-300
26. John B.Chambers, Ronak Rajani, Denise Parkin, Helen M.Rimington, Christopher I.Blauth, Graham E.Venn, Christopher P.Young e James C.Roxburgh, *Bovine pericardial versus porcine stented replacement aortic valves: early of a randomized comparison of the Perimount and the mosaic valves*. The journal of thoracic and cardiovascular surgery, novembre 2008. Volume 136, pagg.1142-1147
27. Paul T.L. Chiam, Raquel del Valle-Fernández e Carlos E. Ruiz, *Terapéutica valvular percutánea*. Rev Esp Cardiol, 2008. Volume 61(Supl 2), pagg.10-24