

## INDICE:

1. Introduzione	Pag. 3
<b>PARTE I:</b>	
2. Conventional valve replacement	6
3. Valvole cardiache	6
4. Valvole cardiache protesiche	7
5. Valvole cardiache meccaniche	8
5.1. Struttura generale	10
5.2. Alcuni modelli	10
5.2.1. Caged ball valves	10
5.2.1.1. Starr Edwards valve	11
5.2.2. Tilting disc valves	13
5.2.2.1. Bjork-Shiley Flat Disc valve	14
5.2.2.2. Bjork-Shiley Conexo-Concave valve	14
5.2.2.3. Lillehei-Kaster tilting disc valve	15
5.2.2.4. Omniscience tilting disc valve	16
5.2.2.5. Omnicarbon tilting disc valve	16
5.2.2.6. Hall-Kaster and Medtronic-Hall tilting disc valve	16
5.2.3. Bileaflet valves	17
5.2.3.1. St. Jude Medical bileaflet valve	18
5.2.3.2. Carbomedics bileaflet valve	19
5.2.3.3. MCRI On-X	20
5.3. Vantaggi e svantaggi delle valvole meccaniche	21
6. Valvole cardiache biologiche	23
6.1. Heterograft e xenograft	24
6.1.1. Valvole porcine	24
6.1.1.1. Valvole porcine stented	25
6.1.1.2. Valvole porcine unstented ( stentless )	27
6.1.2. Pericardial bioprosthesis	28
6.2. Allograft	30
6.3. Autograft: pulmonary valve autograft	31
6.4. Vantaggi e svantaggi delle valvole tissutali	32

## **PARTE II:**

7. Percutaneous heart valve replacement	34
8. La valvola aortica	36
9. Considerazioni generali	43
10. Tecniche di approccio percutaneo	44
10.1. Approccio anterogrado trans-settale	45
10.2. Approccio retrogrado	45
10.3. Approccio trans-apicale	45
11. Balloon-expandable valves: Cribier-Edwards/ Edwards SAPIEN	46
11.1. Primi risultati ed evidenze cliniche	49
11.2. Registri recenti	54
12. Self-expandable valves: CoreValve	55
12.1. Primi risultati ed evidenze cliniche	56
13. Nuove valvole percutanee	59
14. Valutazione dei rischi e selezione dei pazienti	61
15. Maggiori complicazioni periprocedurali	66
15.1. Malposizione ed embolizzazione della valvola	66
15.2. Necessità di supporto emodinamico: conversione all'intervento chirurgico standard	66
15.3. Major access site complications	67
15.4. Stroke	67
15.5. Infarto miocardico e ostruzione delle coronarie	68
15.6. Danni renali acuti e necessità di emodialisi	68
15.7. Conduzione atrioventricolare anomala: necessità di pacemaker permanente	69
16. Osservazioni	70
17. Performances delle valvole aortiche percutanee	71
18. La valvola mitrale	74
19. Percutaneous mitral leaflet repair	75
20. Percutaneous mitral annuloplasty	78
21. Left ventricular remodeling	82
22. Conclusioni	84
Bibliografia	85

## 1. INTRODUZIONE

L'obiettivo di questa tesina è di proporre una panoramica delle tecniche maggiormente utilizzate, e di quelle più all'avanguardia, nel trattamento di alcune patologie associate a disfunzioni valvolari cardiache, la cui analisi ha interessato particolarmente i ricercatori negli ultimi anni. Si tratta dei cosiddetti VHD (*valvular heart disease*). Benché meno frequenti rispetto ad altri problemi che riguardano l'apparato cardiocircolatorio, il loro studio risulta interessante per diversi motivi. Bisogna infatti tener presente alcuni fattori socio-economici che riguardano il nostro tempo, in primis l'aumento generale dell'età media: alcuni problemi legati alle valvole cardiache, come ad esempio la stenosi aortica, colpiscono principalmente la fascia più anziana della popolazione, in linea di massima verso la sesta e settima decade d'età. Non meno importante è la rapida crescita economica di alcuni paesi in via di sviluppo, per i quali diventeranno via via più accessibili le nuove frontiere della chirurgia cardiaca. In effetti la stragrande maggioranza dei potenziali acquirenti di valvole cardiache risiede proprio nei paesi in via di sviluppo: il fatto che l'85% di tutte le procedure di chirurgia cardiaca vengano svolte in paesi che complessivamente rappresentano l'11% di tutta la popolazione mondiale, dimostra perfettamente quanto poco rappresentativa risulti essere l'attuale domanda di valvole cardiache rispetto agli effettivi bisogni dell'intera umanità (1).

Fra i VHD di maggior interesse per quanto riguarda l'argomento trattato, sicuramente al primo posto si trova la stenosi aortica (AS, *aortic stenosis*): si candida come uno dei più comuni disordini valvolari nelle persone più anziane, con un'incidenza dell'8% circa, all'età di 85 anni (2). L'attesa media di vita, in assenza di intervento chirurgico, è di 3-5 anni dopo l'insorgenza di angina pectoris, di 2-3 anni dopo la prima sincope e di soli 1,5-2 anni dopo scompenso cardiaco (3). In un quadro del genere, la sostituzione chirurgica della valvola aortica (SAVR, *surgical aortic valve replacement*) si è dimostrata l'unico trattamento in grado di apportare un effettivo miglioramento nella situazione del paziente, dall'alleviamento dei sintomi ad un allungamento della prospettiva di vita.

Nata negli anni '60, tale procedura risulta la più comune operazione relativa alle valvole cardiache, rappresentando fra il 60% e il 70% di tutta la chirurgia valvolare svolta su pazienti anziani. Essa è associata in genere ad un rischio di mortalità media che si aggira tra il 3% e l'8%, nonostante vi sia una notevole variabilità dovuta principalmente alle peculiari caratteristiche del paziente e a patologie concomitanti, come una funzionalità ridotta del ventricolo sinistro. Oltre a ciò è necessario tener presente che anche le dimensioni dell'ospedale e l'esperienza del chirurgo sono fattori critici: alcune ricerche mostrano come il tasso di mortalità nei centri di grosso volume sia minore del 2% rispetto a quello di ospedali di dimensioni inferiori (4).

In linea di massima, la chirurgia valvolare tradizionale, affonda le sue radici nell'utilizzo di due tipi di protesi valvolari sostitutive: quelle meccaniche e quelle biologiche. La prima categoria è generalmente consigliata per i pazienti più giovani ( $\leq 60-65$ ), mentre viene sconsigliata per alcuni sotto-gruppi di individui, caratterizzati da un'attesa di vita inferiore a dieci anni, o che hanno controindicazioni nei confronti di terapie anticoagulanti e

INR (*International normalized ratio*: indice creato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, è oggi lo standard accettato universalmente per il monitoraggio della coagulazione) instabile. La seconda categoria invece, a meno che non siano presenti fattori patologici quali la fibrillazione atriale o altre malattie trombo-emboliche (5), generalmente risulta più appropriata per i soggetti più anziani ( $\geq 60$ -65 anni). Dati precedenti hanno infatti sfortunatamente dimostrato che, tanto più giovane è un paziente al momento dell'impianto di una valvola biologica, tanto maggiore è il tasso di deterioramento strutturale della valvola stessa, con conseguente necessità di re-intervento e incremento del rischio di mortalità. I pazienti che sono stati sottoposti a impianto di valvole biologiche, d'altra parte, non richiedono trattamento con anticoagulanti né monitoraggio INR, hanno meno complicazioni a livello emorragico e, come generale conseguenza, una migliore qualità di vita (8). Oltre a ciò, le bioprotesi valvolari di nuova generazione risultano più durevoli, procrastinando il bisogno di re-intervento.

Bisogna purtroppo segnalare una questione di estrema importanza: un consistente numero di pazienti che potrebbe potenzialmente trarre beneficio dalla SAVR, non può essere sottoposto a questo tipo di procedura. Un'indagine realizzata in 92 centri cardiologici Europei ha trovato che più del 31,8% dei pazienti affetti da singole malattie valvolari di natura grave e sintomatica, non viene considerato adatto a subire l'intervento. Le cause principali di questa selezione sono la presenza di condizioni patologiche concomitanti e l'età avanzata (6), fattori che pongono il soggetto in uno stato di alto rischio chirurgico. A questo si aggiunge un altro dato interessante: circa il 24% dei pazienti al di sopra dei 75 anni e affetto da stenosi aortica critica è asintomatico. L'intervento chirurgico per questo gruppo di individui generalmente non viene contemplato, benché sia stato evidenziato che la storia naturale della stenosi aortica grave asintomatica non sia benigna (9).

Le linee guida dell'American College of Cardiology (Washington, D.C., VA) e American Heart Association (Dallas, TX) consigliano cautamente la sostituzione valvolare aortica solo per alcuni particolari gruppi di pazienti affetti da AS severa asintomatica: quelli caratterizzati da anormale risposta ad esercizi fisici, alta probabilità di rapida degenerazione della patologia, stenosi aortica estremamente critica. Al di là di ciò, molti medici si dimostrano piuttosto esitanti nel raccomandare l'intervento chirurgico a tutte quelle categorie di soggetti troppo giovani, o in cui appaiono particolarmente preoccupanti la necessità di anticoagulanti o di re-intervento. Con l'avvento della PHVR (*percutaneous heart valve replacement*, sostituzione valvolare cardiaca percutanea) a tutti questi pazienti possono ora essere offerte nuove ed interessanti possibilità: una valvola biologica tendente alla degenerazione può infatti ora essere rimpiazzata in modo decisamente meno invasivo, e probabilmente con minor rischio, utilizzando il cosiddetto "*valve-in-valve concept*".

Il primo impianto di valvola cardiaca tramite tecnica percutanea, eseguito con successo su di un essere umano, venne riportato nell' Aprile 2002 (7). Questa tecnologia nuova basata sul cateterismo permette l'impianto di una valvola cardiaca biologica (fabbricata con pericardio porcino o bovino) all'interno della valvola aortica nativa, senza bisogno dell'intervento chirurgico a cuore aperto, né di bypass cardio-polmonare. In

questo tipo di intervento la valvola, montata su di uno stent, viene liberata dal catetere all'interno della valvola aortica stenotica. Ciò può avvenire attraverso vie diverse: attraverso l'arteria femorale, quella succlavia, quella ascellare, attraverso l'aorta ascendente o la vena femorale, oppure direttamente attraverso l'apice del cuore per mezzo di una piccola incisione a livello del torace (approccio transapicale).

Nei seguenti capitoli verranno dapprima presentate le tecniche convenzionali, quindi la sostituzione chirurgica delle valvole malate e connessi dispositivi protesici, mentre la seconda parte sarà dedicata proprio a queste tecniche percutanee innovative che hanno visto maggiore sviluppo nell'ultima decina d'anni.

## **2. CONVENTIONAL VALVE REPLACEMENT**

La sostituzione convenzionale (chirurgica) delle valvole cardiache è una procedura che richiede anestesia generale, sternotomia e bypass cardio-polmonare. Il chirurgo rimuove la valvola malata e provvede a rimpiazzarla con una protesi meccanica o con una biologica. L'operazione richiede in media dalle 3 alle 6 ore, e la maggior parte dei pazienti viene dimessa dall'ospedale dopo 5 o 6 giorni. Il periodo di convalescenza dura, in genere, dalle 6 alle 12 settimane.

Circa 4 milioni di sostituzioni valvolari chirurgiche sono state portate a termine negli ultimi 50 anni e questo, come anticipato, è considerato l'unico trattamento definitivo per la maggior parte dei pazienti affetti da gravi patologie valvolari cardiache. Circa 300.000 sostituzioni valvolari vengono effettuate ogni anno in tutto il mondo e una previsione piuttosto realistica predice un incremento di tali dati, fino a 850.000 operazioni all'anno nel 2050 (10).

Lo sviluppo delle protesi valvolari cardiache ha fortemente cambiato la cura dei pazienti affetti da malattie cardiache valvolari. Un grande progresso è stato registrato durante gli ultimi 30 anni nel disegno e nello sviluppo di materiali per la creazione di valvole meccaniche, e nella preparazione di valvole biologiche, nel tentativo di adempiere alle richieste di una protesi ideale. Queste ultime possono essere così riassunte: caratteristiche di flusso adeguate, durabilità, biocompatibilità, non trombogenicità, semplicità di inserimento e silenziosità.

Numerose valvole cardiache hanno raggiunto, in tempi diversi, accettabilità clinica. La varietà di protesi disponibili, d'altra parte, attesta l'incapacità di qualsiasi valvola esistente di soddisfare tutti i requisiti elencati. Le valvole cardiache in uso, infatti, funzionano in modo piuttosto soddisfacente, ma ciascun tipo di protesi presenta inevitabilmente degli svantaggi.

La selezione di una specifica valvola cardiaca comporta considerazioni sia di tipo clinico che di tipo tecnico. Fra le prime sono incluse: l'esistenza di contemporanee indicazioni o controindicazioni per trattamenti anticoagulanti, l'attesa di vita e le preferenze del paziente.

Le considerazioni tecniche, invece, includono: eventuali esperienze precedenti del chirurgo con un tipo di protesi piuttosto che un altro, le differenti difficoltà tecniche di impianto, la durabilità dell'impianto e le dimensioni dell'anello valvolare (11).

## **3. VALVOLE CARDIACHE**

Le valvole cardiache sono strutture che regolano il flusso del sangue all'interno del cuore. Si tratta di appendici di tessuto essenzialmente fibroso, rivestite da endocardio, che controllano il passaggio del sangue attraverso gli orifizi che collegano gli atri con i ventricoli ed i ventricoli con aorta o arteria polmonare (Figura 1).

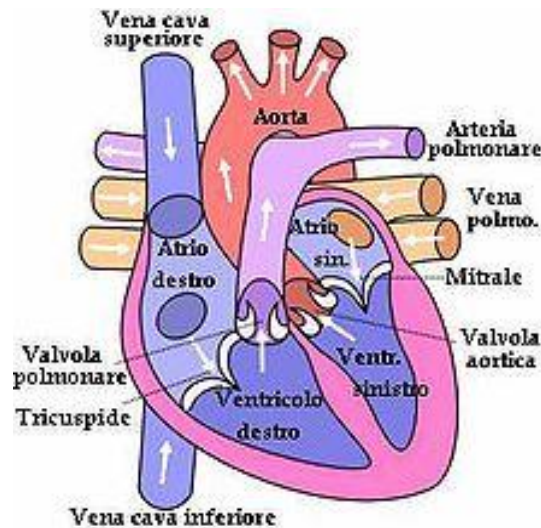


Figura 1: sezione del muscolo cardiaco.

Le valvole cardiache sono quattro:

- tricuspide;
- bicuspide o mitrale;
- aortica con tre cuspidi semilunari;
- polmonare con tre cuspidi semilunari.

L'apertura e la chiusura delle valvole è interamente legata alle variazioni pressorie intracardiache. Non esiste infatti alcun tipo di controllo nervoso o muscolare sull'attività delle valvole, che sono dunque semplicemente spinte dal flusso del sangue. Il principale compito delle valvole cardiache è quello di impedire, garantendo una resistenza efficace e passiva, il reflusso del sangue verso gli atri durante la fase sistolica o "contrazione ventricolare" (valvole tricuspide e bicuspide) o verso i ventricoli durante la fase diastolica o "rilasciamento ventricolare" (valvole semilunari).

#### 4. VALVOLE CARDIACHE PROTESICHE

Le PHV (*prosthetic heart valve*) possono essere, come si è già intuito, valvole di tipo meccanico, se sono interamente realizzate in materiali sintetici, oppure valvole biologiche, se sono fabbricate, almeno in parte, con materiali biologici. Il termine "valvole biologiche", in realtà, tende ad essere fuorviante, dal momento che la maggior parte di queste protesi in realtà è soltanto parzialmente realizzata in tessuto biologico (bovino o porcino); solamente nelle valvole autograft, infatti, l'innesto è di tessuto vivente (12).

In tutto il mondo, circa il 55% delle valvole impiantate sono meccaniche, mentre il restante 45% sono biologiche. In realtà nei paesi sviluppati tale percentuale è praticamente invertita, con il 55% del mercato

interessato dalle valvole biologiche. L'utilizzo di protesi valvolari meccaniche sta crescendo con un tasso del 3-5% all'anno, mentre quello delle valvole biologiche con una percentuale annua dell' 8-11% (13).

Come intuibile, ciascuna delle due tipologie di protesi presenta vantaggi e svantaggi. Le valvole meccaniche, ad esempio, hanno durabilità maggiore rispetto a quelle di tipo biologico, cosa che ne favorisce l'impianto in tutti quei pazienti che hanno un'attesa di vita piuttosto lunga; d'altra parte esse risultano anche maggiormente trombogeniche. Fra i vantaggi delle bioprotesi valvolari, invece, sicuramente compaiono ottime caratteristiche emodinamiche e, cosa particolarmente apprezzata da alcuni pazienti, l'esclusione della necessità di terapie anticoagulanti, per lo meno di quelle a lungo termine. Fra l'altro, recenti sviluppi a livello di design, hanno portato questa categoria di valvole ad una maggiore resistenza nei confronti del deterioramento strutturale e ciò ha portato ultimamente ad un incremento nel loro utilizzo anche su pazienti più giovani.

## 5. VALVOLE CARDIACHE MECCANICHE

I primi anni che hanno visto un vero e proprio boom nello sviluppo delle valvole cardiache sono fortemente legati alle valvole di tipo meccanico (MHV, *mechanical heart valves*). Un problema di carattere meccanico, come la rottura delle valvole di una pompa naturale quale è il cuore, apparve immediatamente riconducibile ad una soluzione di tipo ingegneristico. La collaborazione sinergica di ingegneria, scienze dei materiali e medicina, si è dimostrata indispensabile per ogni sviluppo nel campo delle protesi valvolari: tutti coloro che avevano tentato un approccio isolato, avevano fallito.

Dieci anni dopo la prima operazione conosciuta su valvola cardiaca nativa, da parte di Harvey Cushing al Peter Bent Brigham hospital di Boston nel 1913, Elliott Carr Cutler e il cardiologo Samuel A. Levine tentarono una valvulotomia chirurgica in una giovane donna con stenosi valvolare mitralica. Questo tipo di operazione, considerata come pietra miliare dal British Medical Journal, ebbe una mortalità conseguente del 90% e fu presto abbandonata.

Il periodo sicuramente più fiorente ed incisivo nella storia delle tecnologie associate alla chirurgia valvolare, è stato dai primi anni '50 ai primi anni '60, quando irrupero negli ambienti scientifici nuovi sviluppi nella scienza dei materiali e in vari campi dell'ingegneria, poi applicati vigorosamente a bisogni clinici. Risale al 1952 l'impianto da parte di Charles Hufnagel di una *caged-ball heart valve* (Figura 2, foto 1) nell'aorta discendente di dieci pazienti ( 6 sopravvissuti all'operazione).

Nel '53 l'ingegneria elettrica diede vita al pace-maker e la miniaturizzazione delle tecnologie industriali permise a John Gibbon Jr. di Philadelphia, il 22 Luglio del '55 a Sheffield (UK) di introdurre un'innovativa macchina cardiaca-polmonare, permettendo così, per la prima volta, accesso aperto e illimitato alla sostituzione chirurgica delle valvole cardiache.

È d'obbligo inoltre citare la prima sostituzione valvolare mitralica operata da parte di una donna, Nina Braunwald, nel 1960. Lo sforzo congiunto del chirurgo Albert Starr e dell'ingegnere elettrico Miles "Lowell"



Edwards (fondatore della azienda medica American Edwards Laboratories nel 1950) permise di progettare, sviluppare e sperimentare la prima valvola mitrale Starr-Edwards, impiantata con successo su un paziente il 21 settembre dello stesso anno, presso la University of Oregon Medical School.

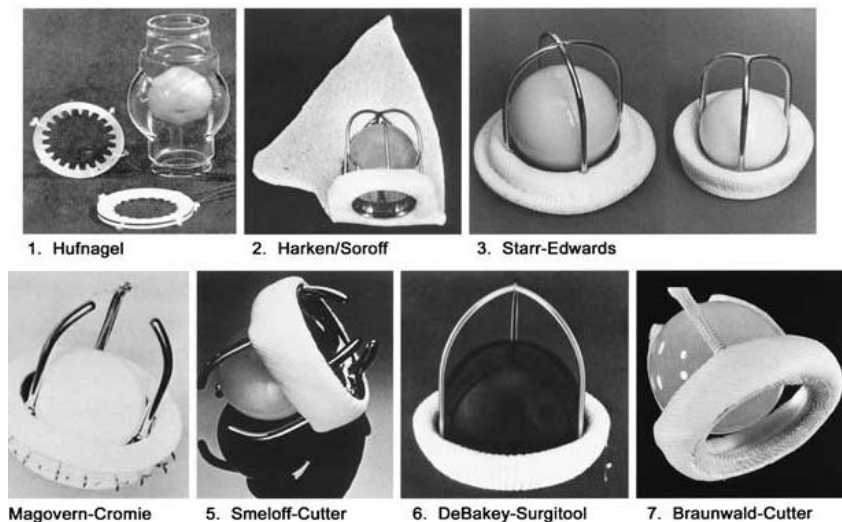


Figura 2: Sette modelli fondamentali di valvole caged ball.

Benchè nei successivi 15 anni siano stati portati avanti maggiori studi riguardo alla dinamica dei fluidi, all'ingegneria e alle scienze dei materiali, anche in relazione alle valvole cardiache, nulla ha più potuto eguagliare gli eccezionali successi del periodo precedente.

I due elementi cruciali d'interesse di questi anni post-pionieristici furono l'adattamento delle tecnologie precedentemente sperimentate, per la produzione di *tilting discs* o *tilting semi-discs* come occlusori e l'utilizzo di materiali sviluppatasi nel corso della ricerca dell'energia atomica. In particolare, lo scienziato J.C. Bokros della General Atomic Company aveva dedicato il suo studio all'analisi di materiali come il carbonio pirolitico, per il rivestimento di particelle di carburante nucleare. Quando venne scoperto che la microstruttura di questo materiale aumentava la resistenza all'incrinatura e diminuiva la trombogenicità, ne venne immediatamente introdotto l'utilizzo per la produzione delle valvole cardiache. Da più di tre decenni ormai, tutte le valvole cardiache meccaniche commerciali utilizzano il carbonio pirolitico sia come rivestimento superficiale (tramite deposito da idrocarburi gassosi - di solito metano - su di un substrato di grafite riscaldato a temperature fra i 1800 e i 2300 °C) sia per la realizzazione di interi "leaflet" e alloggi valvolari (fatti al 100% di carbonio pirolitico, utilizzando processi a "letto fluido").

L'ultima grande e rivoluzionaria innovazione nel campo delle protesi valvolari meccaniche risale al 1977, quando venne ideata e introdotta sul mercato, una nuova tipologia di valvola, chiamata *bileaflet*, realizzata interamente in carbonio pirolitico (St. Jude Medical). Da quel momento in poi, l'attenzione si è focalizzata più su dettagli di tipo ingegneristico che sullo sviluppo di nuovi approcci progettuali (1).

## 5.1. STRUTTURA GENERALE

Tutte le MHV hanno una struttura di base simile, caratterizzata da tre componenti fondamentali: il cosiddetto occlusore, l'alloggiamento (*housing*) e l'anello di sutura.

L'occlusore è di solito realizzato grazie ad una o più parti mobili e rigide, che possono essere, a seconda dei modelli, di tipo diverso: una palla come nelle valvole di Starr-Edwards (Figura 2, foto 3), un disco libero di "galleggiare" all'interno dell'alloggio come nelle valvole di Bjork-Shiley, oppure un "hinged leaflet", che può essere circolare o semi-circolare.

L'alloggio include principalmente due elementi: una struttura simile ad una gabbia (*cage*), che aiuta l'occlusore a spostarsi, guidandone e limitandone il movimento, e un "corpo" (*valve base*). Quest'ultimo può essere visualizzato come un anello di metallo oppure di grafite rivestita da carbonio pirolitico, che sostiene i montanti della gabbia e fornisce lo spazio adeguato all'occlusore. Attaccato tutto intorno all'alloggio, si trova il *fabric-sewing cuff* cioè una sorta di "polsino" di tessuto che permette l'impianto del dispositivo: senza di esso, infatti, non sarebbe possibile cucire la valvola protesica al muscolo cardiaco.

La maggior parte delle valvole metalliche contemporanee sono realizzate sfruttando come componente principale il carbonio pirolitico, benché esistano alcuni modelli che comprendono l'utilizzo anche di altri componenti metallici. Il *sewing cuff* invece è realizzato in tessuto sintetico (generalmente poliestere o politetrafluoroetilene), con o senza un filler fra le trame.

In generale le MHV possono essere divise in due tipi, a seconda del modello di flusso: quelle con flusso laterale (come le caged-ball) e quelle con un flusso più centrale (come le tilting disk e le bileaflet valves) (13).

Ad ogni modo, di qualsiasi tipo siano le valvole considerate, esse lavorano tutte sulla base di un unico semplice principio, esattamente come le valvole naturali: il movimento passivo, poiché la chiusura della valvola dipende dalla differenza di pressione e dal cambiamento dei flussi sanguigni nel cuore.

## 5.2. ALCUNI MODELLI

Di seguito sono riportati alcuni esempi di valvole cardiache meccaniche, al fine di dare una panoramica dello sviluppo di questa tipologia di valvole, della loro struttura e della loro composizione. A causa della grande varietà e diversità dei modelli esistenti, infatti, risulta assolutamente impossibile avere una comprensione chiara di come funzionino e di come siano fatte le valvole di questo tipo se si prescinde dai dettagli e si fornisce semplicemente una descrizione generale.

### 5.2.1. CAGED BALL VALVES

Le valvole *caged-ball* operano sulla base di un semplice principio: la palla viene forzata in un punto o in un altro della valvola, a seconda della direzione del flusso sanguigno. Quando la pressione esercitata dal cuore sul sangue (e quindi sulla palla) supera la pressione presente nell'aorta (nel caso di una valvola aortica,

ovviamente, ma lo stesso discorso vale anche nel caso delle valvole polmonari), la palla viene spinta e allontanata dal cuore. Questa rappresenta la posizione aperta della valvola, quella in cui il sangue può fluire fuori dal ventricolo. In seguito all'eiezione del sangue dalla camera ventricolare, la pressione all'interno di tale camera diminuisce fortemente, così il sangue tende a rifluire indietro, verso l'interno del cuore. La pressione negativa che viene a crearsi, in pratica, "risucchia" la palla che aderisce perfettamente all'orifizio, chiudendolo e impedendo il reflusso del sangue.

In Figura 2 sono riportate le fotografie di alcune delle prime valvole caged-ball presentate sul mercato. Ciascuna di queste valvole è brevemente descritta nelle Tabelle 1a e 1b. Fra tutte queste, l'unico modello ancor oggi in uso, è quello Starr-Edwards.

### 5.2.1.1. Starr-Edwards valve

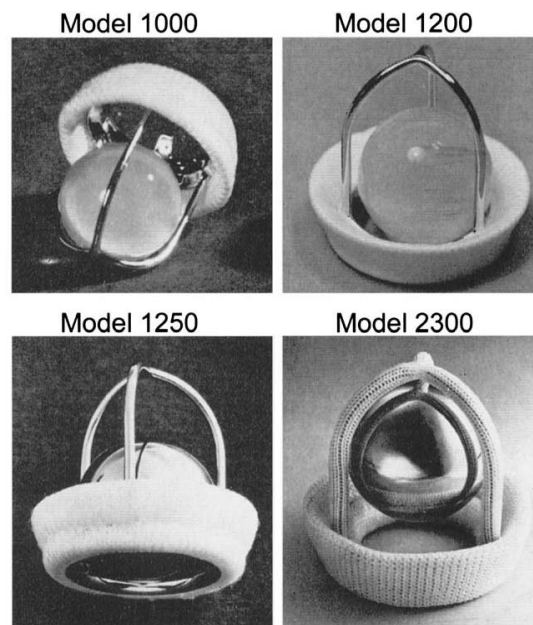


Figura 3: Evoluzione delle Starr-Edwards ball valves aortiche dal 1961 al 1980

Fu un incontro fortuito quello in cui, nei tardi anni '50, l'ingegnere idraulico M. Lowell Edwards presentò la sua idea di una nuova valvola cardiaca ad un giovane cardio-chirurgo dell'università di Oregon, il dottor Albert Starr. Il concetto della valvola era semplice: un disegno basato sul tappo di una bottiglia di vino. Nei primi anni '60 Edwards fabbricò una voluminosa valvola, dotata di una gabbia di Lucite (nome commerciale del polimetilmetacrilato) e di una palla in silicone. Essa fu impiantata in un essere umano di 50 anni con stenosi mitralica calcifica, il 21 Settembre 1960. Questo paziente visse in salute per 10 anni e quando morì, non fu assolutamente per problemi legati all'innesto della valvola (cadde da una scala mentre dipingeva la sua casa). Complessivamente di queste prime valvole in Lucite vennero impiantati tre esemplari nel 1960; questo tipo di




gabbia venne in seguito sostituito quello stesso anno con una gabbia metallica in stellite (nome commerciale di una lega cobalto-cromo).

I 12 anni successivi hanno testimoniato lo sviluppo di una considerevole serie di valvole caged-ball da parte di Edwards Laboratories, culminante con la valvola aortica modello SE#1260 e la valvola mitralica SE#6120. L'evoluzione delle Starr-Edwards può essere brevemente riassunta dalle quattro valvole in Figura 3. Questa serie di valvole aortiche comincia con il modello #1000, introdotto come modello "pre-1000" nel 1961. Con la SE#1200, la pesante gabbia in stellite fu semplificata, e le fibre di Teflon sulla base dell'anello vennero estese all'orifizio valvare.

Poiché le prime palle realizzate in silicone tendevano ad assorbire lipidi, cosa che ne provocava il precoce deterioramento, la valvola SE#1250 venne sviluppata con una palla in stellite cava. Questa valvola, d'altra parte, generava un rumore notevole. Per ovviare a questo inconveniente, fu introdotta, nel 1967, la SE#2300, la quale presentava un rivestimento totale del montante. Sfortunatamente, fu presto evidente che la palla in stellite danneggiava il tessuto di rivestimento della gabbia. Conseguentemente nel '72, venne introdotta la cosiddetta *aortic "track valve"*, modello SE#2400. Sebbene questa valvola eliminasse il logoramento del montante, essa non venne più utilizzata a partire dal 1980, e fu sostituita dalla SE#1260 (versione modificata della SE#1200). La #1260 venne introdotta sul mercato nel '68, dopo che il cruciale problema del deterioramento della palla in silicone venne eliminato, grazie ad un innovativo procedimento di riscaldamento e modellamento della palla stessa, ad una temperatura relativamente alta per parecchie ore. La SE#1260 realizzata tramite questa tecnica, è rimasta la principale valvola Starr-Edwards fino ai giorni nostri.

Per quanto riguarda invece le valvole mitrali Starr-Edwards, il primo esemplare ad esser stato prodotto fu la #6000 (Tabella 1a). Tali valvole hanno avuto un'evoluzione simile a quella delle valvole aortiche. La SE#6120 introdotta nel '66 è tutt'ora in produzione. Dall'introduzione del sopra citato processo di modellamento e solidificazione a seguito di riscaldamento, a metà degli anni '60, più di 250.000 valvole Starr-Edwards di tutti i tipi sono state impiantate in tutto il mondo, essenzialmente senza nessun tipo di malfunzionamento. Se da una parte è vero che le valvole *tilting disk* e quelle *bileaflet*, apparse negli anni '70, offrivano un funzionamento emodinamicamente superiore, dall'altra bisogna sottolineare che, ad esempio, la valvola mitralica SE#6120, di estrema durabilità, tutt'ora fornisce un funzionamento emodinamico piuttosto soddisfacente e continua ad essere utilizzata, particolarmente nei paesi del terzo mondo, anche in virtù del suo ragionevole costo (14).

**Table 1a – Caged Ball Valves**

Valve and Date of First Implant	Valve Description		Date Production Ceased	Total Implants <sup>1</sup> A – Aortic M – Mitral	Miscellaneous	
	Housing – Ball	Ball Modified				
	Unique Design					
Hufnagel 1952		Methacrylate – Silicone r. <sup>2</sup> Sutureless fixation for cylindrical chamber	—	1956	A > 200	Placement in descending thoracic aorta
Harken-Soroff 1960		Stainless steel – Silicone r. <sup>3</sup> Two concentric cages	—	1962	A < 20	First clinical aortic ball valve (March 1960)
Starr-Edwards A - #1000 (1961) M - #6000 (1960)		Stellite <sup>4</sup> – Silastic rubber <sup>5</sup>	Post-mold heat cure <sup>6</sup>	1965	A ~ 1000 M ~ 2000	First clinical mitral ball valve had Lucite cage and silicone rubber ball (September 1960)
A - #1260 (1968) M - #6120 (1966)		Bare metal cage				

<sup>1</sup>All implant data are approximate.

<sup>2</sup>Hollow nylon ball coated with silicone rubber.





<sup>3</sup>Solid silicone rubber ball.

<sup>4</sup>Stellite is an alloy of cobalt, chromium, molybdenum and nickel.

<sup>5</sup>Silastic is Dow Corning's proprietary silicone rubber.

<sup>6</sup>The heat cure technique was used for all silicone rubber poppets after 1965 to minimize poppet wear.

**Table 1b – Caged Ball Valves – cont.**

Valve and Date of First Implant	Valve Description		Date Production Ceased	Total Implants <sup>1</sup> A – Aortic M – Mitral	Miscellaneous	
	Housing – Ball	Ball Modified				
	Unique Design					
Magovern-Cromie 1962		Titanium – Silicone rubber Sutureless mechanical fixation	Post-mold heat cure	1980	A ~ 7300 M < 200	Very durable valve after 1965 with heat cured silicone ball
Smeloff-Cutter 1966		Titanium – Silastic Double cage with equator-seating ball	Post-mold heat cure	1988	A } ~72,000 M }	Double cage permits "full-flow" orifice
DeBakey-Surgitool 1967		Titanium – HMWP <sup>2</sup> First valve to have pyrolyte poppet	Pyrolyte 1969	1984	A ~ 1200	DC'd because pyrolyte ball eroded titanium struts
Braunwald-Cutter 1968		Titanium – Silicone rubber Cage and annulus covered with Dacron fabric	Post-mold heat cure	1979	A } ~5,000 M }	DC'd because of significant ball and strut-fabric wear

<sup>1</sup>All implant data are approximate.

<sup>2</sup>High molecular weight polyethylene.

**Tabella 1: Valvole caged ball**

### 5.2.2. TILTING DISC VALVES

Per circa 15 anni le *caged ball valves* rimasero il miglior prodotto sul mercato. Nella seconda metà degli anni '60, d'altra parte, fece la sua comparsa una nuova classe di valvole protesiche meccaniche, che utilizzava come occlusore un *tilting disc*, cioè un disco oscillante, per una più fedele riproduzione del modello di flusso

sanguigno. In questo tipo di protesi il disco viene tenuto in sede tramite due montanti, che sono saldati all'anello metallico del corpo valvolare e hanno la funzione di prevenire un eventuale spostamento del disco sia in avanti che indietro. Il disco oscilla fra questi due montanti, in modo tale da chiudere l'orifizio, quando il sangue tende a rifluire verso il cuore, e in modo tale da ri-aprire il passaggio, quando il sangue torna a fluire verso l'esterno. Alcuni modelli di valvole *tilting disc* sono brevemente descritti di seguito, e mostrati in Tabella 2.

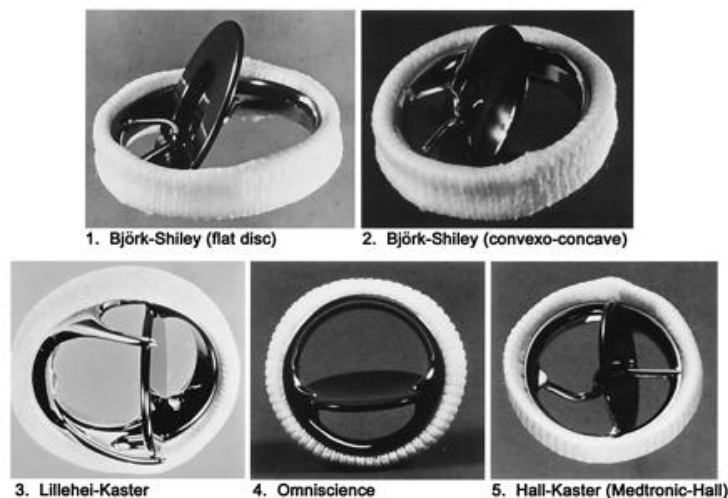


Figura 4: Cinque modelli fondamentali di valvole tilting-disc

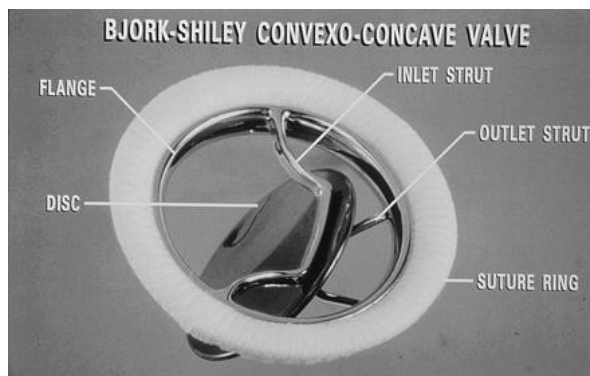
### 5.2.2.1. Bjork-Shiley Flat Disc Valve

La prima valvola *tilting disc* Bjork-Shiley nacque dalla proficua collaborazione tra il dottor Viking Bjork, accademico del dipartimento di chirurgia del Karolinska Institute di Stoccolma, e l'ingegnere valvolare Donald Shiley, nei tardi anni '60. Inizialmente, il disco venne costruito in Delrin (poliossimetilene); più tardi venne messo a fuoco che questo polimero assorbiva acqua, la qual cosa finiva per cambiare la configurazione del disco stesso. Il disco in Delrin venne perciò sostituito nel 1971 con un disco in grafite, rivestito con carbonio pirolitico (Figura 4, foto 1). La cosiddetta valvola Bjork-Shiley a disco piatto (detta anche valvola a disco sferico o valvola standard), ebbe estremo successo in tutto il mondo, con circa 300.000 valvole aortiche e mitraliche impiantate fra il '69 e l'86 (14).

### 5.2.2.2. Bjork-Shiley Convexo-Concave Tilting Disc Valve

Nello sforzo di fornire un orifizio che permettesse un flusso più ampio sulla parte posteriore del disco aperto, si decise di riconfigurare sia l'alloggiamento sia il disco pirolitico. Conferendo al disco pirolitico, inizialmente piano, una forma convesso-concava e modificando i montanti d'entrata e di uscita (Figura 5), il disco avrebbe potuto muoversi in avanti e in basso di circa due mm in più, raggiungendo così il desiderato allargamento

dell'orifizio valvolare e permettendo un aumento del flusso fino al 40% (15). La prima valvola Bjork-Shiley con un *tilting disc* convesso-concavo (BSCC), venne impiantata nel 1975, ma in pochi anni, venne riferito un rilevante numero di rotture a livello delle saldature del montante esterno.



**Figura 5:** Fotografia della Björk-Shiley 60° convexo-concave heart valve.

Nel 1989 Bjork e i colleghi pubblicarono un articolo in cui affermavano che i modelli di prima produzione delle loro valvole cardiache BSCC da 29,31 e 33 mm, cioè quelle di dimensioni maggiori, costituivano un sottogruppo di valvole aventi un più alto rischio di "outlet strut fracture". Determinarono che l'incidenza effettiva settimanale di rottura meccanica di queste valvole era del 12%; suggerirono inoltre che i pazienti cui erano state impiantate tali valvole, venissero sottoposti a re-intervento. Nonostante si fosse inizialmente pensato che il problema fosse collegato solo a saldature difettose dell'outlet strut, un'analisi ingegneristica molto accurata ha dimostrato che, nelle valvole BSCC di più ampio diametro, il cedimento può essere ricondotto allo svilupparsi di un carico inappropriato sul centro di tale montante, durante la chiusura del disco. La produzione delle Bjork-Shiley a disco piatto e a disco convesso-concavo, venne interrotta nel 1986.

### 5.2.2.3. Lillehei-Kaster Tilting Disc Valve

La valvola Lillehei-Kaster tilting disc è frutto del lavoro dall'ingegnere elettrico Robert Kaster. Durante il suo servizio nel laboratorio del Dr. C. Walton Lillehei, Kaster disegnò la *tilting disc valve* mostrata in Figura 4. Questa valvola ha una configurazione dell'alloggiamento del disco sostanzialmente diversa da quella delle valvole precedenti, caratterizzata da due prominenti "denti" laterali che si sviluppano all'esterno dell'anello. Il disco è realizzato in carbonio pirolitico. Vennero commercialmente prodotte dalla Medical Incorporated di Minneapolis, e impiantate per tutto l'87, circa 55.000 valvole Lillehei-Kaster. Nel Dicembre dell'87, però, la Medical Incorporated ne cessò la distribuzione poiché la *Food and Drug Administration* (FDA) richiedeva che tutte le valvole cardiache immesse sul mercato prima del Medical Device Emendement, venissero sottoposte a regolare processo di approvazione.

#### 5.2.2.4. Omniscience Tilting Disc Valve

Nella Omniscience *tilting disc valve*, che ricalca e sostituisce il modello precedentemente descritto, venne notevolmente ridotto il profilo dei “denti” che sporgevano dall’alloggiamento valvolare e si decise inoltre di conferire un profilo leggermente curvilineo al disco che caratterizzava la Lillehei-Kaster. Il disco è in carbonio pirolitico, l’alloggiamento è realizzato a partire da un unico blocco di titanio *nickel-free*, mentre l’anello di sutura è costituito da una sorta di calza di tessuto senza cuciture, in politetrafluoroetilene (16). La valvola Omniscience è tutt’ora in produzione e vanta quasi 100.000 impianti.

#### 5.2.2.5. Omnicarbon Tilting Disc Valve

La valvola Omnicarbon, fabbricata e distribuita dal Medical CV Inc, è quasi identica alla Omniscience valve, ma l’alloggiamento è realizzato in carbonio pirolitico anziché in titanio, e l’anello di sutura è in Teflon (16). Sia le Omniscience che le Omnicarbon hanno registrato durabilità notevole e sostanzialmente nessun insuccesso valvolare.

#### 5.2.2.6. Hall-Kaster and Medtronic-Hall Tilting Disc Valves

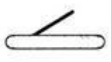




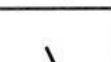
La Hall-Kaster fu impiantata per la prima volta nel '77 e si sviluppò grazie allo sforzo congiunto del dottor Karl Victor Hall, accademico del Department of Surgery al Rikshospitalet di Oslo, e Robert Kaster. Questa valvola utilizza un disco in carbonio pirolitico, con una piccola perforazione centrale necessaria all’inserimento di un sottile montante in metallo, che guida il disco durante le fasi di apertura e chiusura. Le sue caratteristiche incoraggiano un flusso centrale attraverso l’orifizio, e bassi gradienti transvalvolari. Il normale angolo di apertura del disco è di 70° per quanto riguarda il modello mitrale, mentre di 75° per quello aortico. L’angolo di chiusura, infine, è di 0° (16). Questa valvola è stata ampiamente utilizzata in tutto il mondo.

Nel 1987, dopo una leggera modifica ingegneristica, la fabbricazione e la distribuzione della valvola vennero assunte dalla Medtronic, da cui il cambiamento del nome.

Ad oggi, più di 300.000 Hall-Kaster e Medtronic-Hall sono state impiantate senza registrare insuccessi strutturali.

La Tabella 2 compara le principali caratteristiche delle valvole *tilting disc*.



Valve and Date of First Implant		Valve Description		Date Production Ceased	Total Implants <sup>1</sup> A – Aortic M – Mitral	Miscellaneous
		Housing – Disc	Pyrolyte Disc			
		Unique Design				
Bjork-Shiley (Flat-disc) 1969		Stellite – Delrin Tilting flat disc	1971	1986	A ~ 157,000 M ~ 140,000	Excellent performance and durability
(Convexo-concave disc) 1975		Stellite – Pyrolyte Tilting convex disc	1975	1986	A ~ 46,000 M ~ 40,000	DC'd because of strut fracture in < 2% of pts
Lillehei-Kaster 1970		Titanium – Pyrolyte Disc contained by prominent “prongs”	1970	1987	A ~ 29,000 M ~ 26,000	One of first valves with pyrolyte poppet
Omni-Science 1978		Titanium – Pyrolyte “Prong” profile markedly reduced	1978		A ~ 72,000 M ~ 26,000	Curvilinear pyrolyte disc
Omni-Carbon 1984		Pyrolyte – Pyrolyte Design similar to Omniscience	1984		A ~ 17,000 M ~ 13,000	All pyrolyte valve
Hall-Kaster Medtronic-Hall 1977		Titanium – Pyrolyte Hole in center of disc for guide strut	1977		A ~ 183,000 M ~ 122,000	Hall – Kaster valve became Medtronic – Hall in 1987

<sup>1</sup>All implant data are approximate.

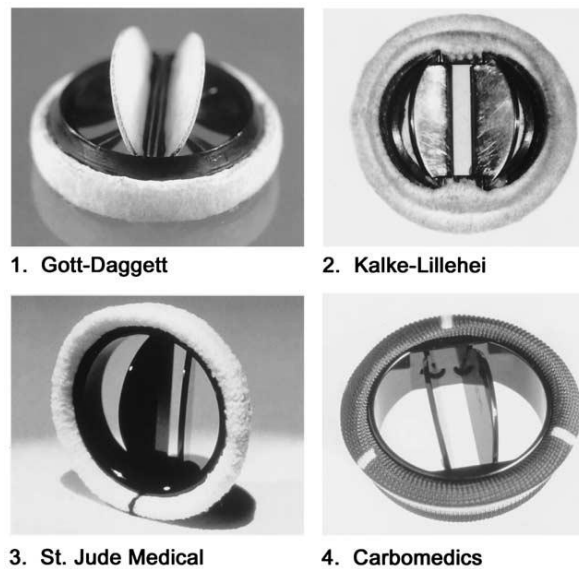
Tabella 2: Valvole tilting disc

### 5.2.3. BILEAFLET VALVES

Le prime bileaflet valves vennero introdotte nel 1977 circa. Il design di queste valvole consiste di due emidischi che possono ruotare, impernati su cardini (*hinges*) ( Figura 6 ). Comparato con i primi prototipi di *caged ball* e di *tilting disc valves*, il profilo più basso del design di queste valvole meccaniche garantisce un miglioramento delle caratteristiche di flusso, un minore gradiente di pressione transvalvolare, un flusso sanguigno meno turbolento, migliori prestazioni emodinamiche per un diametro anulare dato, una area orificiale maggiore e minori rischi di complicazioni tromboemboliche. Durante la fase di apertura valvolare, gli emidischi oscillano, aprendosi completamente, fino a posizionarsi in modo praticamente parallelo alla direzione di scorrimento del sangue: in questa configurazione, le valvole *bileaflet* si dimostrano quelle che offrono la minore resistenza al flusso. Ad ogni modo, nella fase di chiusura, esse non danno prestazioni altrettanto ottimali: non si richiudono, infatti, completamente, permettendo così un piccolo riflusso.

Nonostante questo tipo di inconvenienti, comunque, le valvole *bileaflet* sono le valvole meccaniche attualmente più utilizzate, in virtù della loro minima resistenza allo scorrimento del sangue e in virtù del fatto che sono le valvole che meglio approssimano il modello a flusso centrale delle valvole naturali e che arrecano al sangue i danni minori (17). Sono al momento disponibili sul mercato quattro valvole *bileaflet* FDA-approved,

per utilizzo sia in posizione aortica sia mitralica: la St. Jude Medical (St. Paul, MN, USA); la CarboMedics (CarboMedics Inc., Austin, TX, USA); la On-X (Medical Carbon Research Institute (MCRI), LLC, Austin, TX, USA) e la ATS Medical (Advancing The Standard Medical, Minneapolis, MN, USA). Alcune di queste sono descritte di seguito, e riportate nella Tabella 3.



**Figura 6:** Quattro modelli fondamentali di valvole bileaflet

### 5.2.3.1. St. Jude Medical Bileaflet Valve

La St. Jude Medical ( Figura 7) venne introdotta nel 1977, ad opera di due ingegneri: Mr. Xinon (Chris) Posis e Donald Hanson. Da quel momento, il suo design ha subito fundamentalmente due modificazioni: la prima, con il modello Hemodynamic Plus, e la seconda, più recente, con il Regent model. Nella valvola Standard, l'alloggiamento e i leaflet, incernierati in una sorta di configurazione "a farfalla", sono realizzati in grafite, rivestita di carbonio pirolitico; inoltre il substrato dei due foglietti è impregnato con tungsteno (5-10 wt.%), per assicurare un'adeguata radio-opacità. L'anello di sutura è realizzato in poliestere PET o in politetrafluoroetilene.

Per quanto riguarda la St. Jude Reagent (Figura 8), essa presenta un anello di sutura che è stato modificato al fine di consentire l'impianto di una protesi più grande, in un annulus di piccole dimensioni, incrementando quindi la EOA (*Effective Orifice Area*). A tale obiettivo si è giunti tramite una ridefinizione del profilo esterno della protesi. A differenza della Standard valve, la Reagent valve viene collocata in una posizione sopra-anulare, con solo i perni che protrudono nell'annulus aortico: ciò favorisce l'impianto di una valvola di EOA maggiore. Sostanzialmente, a confronto con le altre valvole bileaflet, la Reagent è in grado di garantire migliori prestazioni emodinamiche, cosa che risulta particolarmente evidente nelle valvole di dimensioni più piccole (18).



**Figura 7:** St. Jude Medical® Mechanical Heart Valve.



**Figura 8:** SJM Regent® Valve

Studi in vitro mostrano che il flusso, attraverso tutti i modelli di St. Jude Medical valves, è simmetrico e relativamente non turbolento. In generale, con più di 1,3 milioni di St. Jude Medical valves impiantate, questa è la valvola protesica maggiormente usata al mondo.

### **5.2.3.2. Carbomedics Bileaflet Valve**

La Carbomedics Company, allestita inizialmente, nel 1979, a LaJolla, in California, e successivamente trasferita a Austin, in Texas, fabbricò componenti pirolitici (parziali e completi), per più di 2 milioni di valvole fabbricate da 14 società sparse in tutto il mondo. Nel 1986 Bokros creò la Carbomedic bileaflet valve (Figura 9), che era molto simile alla St. Jude, ma caratterizzata da un alloggiamento che poteva essere ruotato all'interno dell'anello di sutura. Nel '93, la Carbomedics cominciò anche la distribuzione della sua *Top Hat supraannular aortic valve*, con un disegno particolarmente adattabile ad un radice aortica piuttosto piccola (Figura 10).



**Figura 9 :** St. Jude Medical® Mechanical Heart Valve.



**Figura 10:** Top Hat™ Supra-Annular Aortic Valve.

In generale, tutte le Carbomedics valves sono realizzate in carbonio pirolitico, sia per quanto riguarda il rivestimento dei dischi, sia per quanto riguarda l'alloggiamento. La superficie di flusso del polsino in Dacron che riveste l'anello di sutura è rivestita di *Biolite Carbon*. Un anello in titanio circonda l'alloggiamento valvolare e consente la rotazione della valvola per un'ottima orientazione, dopo l'impianto. In posizione aortica, entrambi i leaflet si aprono in modo uniforme, di  $78^\circ$  rispetto all'asse orizzontale, e rimangono aperti per tutta la durata della sistole (13). Ad oggi sono state impiantate più di 500 000 Carbomedics valve.

### 5.2.3.3. MCRI On-X




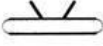


**Figura 11 :** On-X valve.

La On-X valve (Figura 11) è la più recente fra le valvole meccaniche attualmente in commercio, realizzata a metà degli anni '90 ad opera di Jack Bokros e del suo team. Ha un design che garantisce un angolo di

apertura maggiore rispetto a quello di altre protesi della stessa categoria (circa 90°). Essa è costruita in carbonio pirolitico puro, a differenza di altri che si servono dell'aggiunta di silicio, perché la struttura raggiunga livelli di durabilità sufficienti.

L'assenza di silicio additivo nel carbonio pirolitico si ripercuote in superfici più lisce dei leaflet, cosa che, almeno teoricamente, dovrebbe ridurre la trombogenicità della valvola. L'anello di sutura di questo tipo di valvola viene collocato in una posizione sopra-anulare, mentre l'alloggiamento cilindrico viene inserito all'interno dell'annulus. Questo design garantisce caratteristiche emodinamiche efficienti, un flusso sanguigno meno turbolento e più vicino al modello laminare attraverso la protesi, e minore emolisi (18).

Valve and Date of First Implant	Valve Description		Date Production Ceased	Total Implants <sup>1</sup> A – Aortic M – Mitral	Miscellaneous	
	Housing – Leaflets	Carbon coat or pyrolyte				
	Unique Design					
Gott-Daggett 1963		Carbon coated Lexan — Silicone coated Teflon fabric Flexible bileaflets	Housing had GBH coating <sup>2</sup>	1966	A ~ 300 M ~ 200	First bileaflet valve with carbon coating
Kalke-Lillehei 1968		Lexan <sup>3</sup> – Titanium First hingeless bileaflet valve		1968	M = 1	Only one implant (patient survived 48 hrs)
St. Jude Medical 1977		Pyrolyte – Pyrolyte First all-carbon valve in clinical use	Pyrolyte in 1977		A ~ 780,000 M ~ 520,000	Housing design virtually unchanged over 26 years <sup>4</sup>
Carbo-Medics 1986		Pyrolyte – Pyrolyte Housing can be rotated within sewing ring	Pyrolyte In 1986		A ~ 307,000 M ~ 205,000	Valve designed by inventor of medical pyrolyte carbon <sup>5</sup>

<sup>1</sup>All implant data are approximate.

<sup>2</sup>GBH is graphite – benzalkonium-heparin coating.

<sup>3</sup>Housing also fabricated from titanium.

<sup>4</sup>Exception is Regent aortic valve (1999). See text.

<sup>5</sup>Dr. Jack Bokros, founder of Carbomedics, Inc.

**Tabella 3** : Valvole bileaflet

### 5.3. VANTAGGI E SVANTAGGI DELLE VALVOLE MECCANICHE

Le valvole meccaniche sono dotate di eccellente durabilità , che può estendersi anche a tutta la vita del paziente. I tassi di rottura o di insuccesso di queste protesi sono estremamente bassi, se si fa l'eccezione del caso isolato della Björk-Shiley convexoconcave valve, che comunque non è più in uso. Sfortunatamente, d'altra parte, i vantaggi offerti dalla durabilità di queste protesi sono contrastati dalla necessità di terapie

anticoagulanti a lungo termine. Tutte le valvole meccaniche, infatti, richiedono tali trattamenti, poiché comportano gravi e significativi rischi di trombosi e tromboembolismo.

In generale, è più facile che le MHV conducano allo sviluppo di trombi quando sono inserite in posizione mitralica o tricuspide, dato che il flusso sanguigno in queste zone ha una velocità inferiore rispetto a quello che attraversa la valvola aortica: il rischio di tromboembolismo, in costanza di terapia con anticoagulanti per via orale (TAO), si aggira tra lo 0,5% e il 3% per anno, nel caso di valvole impiantate in posizione aortica, e tra lo 0,5% e il 5% per anno, per gli impianti in posizione mitralica (16).

Fra i fattori che aumentano il rischio tromboembolico (TE) ci sono:

- posizione della protesi: una protesi in posizione mitralica ha un potenziale TE maggiore rispetto alla posizione aortica;
- disegno: le protesi meccaniche a palla o disco ingabbiato hanno un potenziale TE maggiore rispetto a quelle a *tilting disc* e alle *bileaflet*;
- età del modello: le protesi di prima generazione sono generalmente più trombogeneiche rispetto a quelle più recenti;
- numero di protesi impiantate: i portatori di 2 o più protesi sono più a rischio rispetto ai portatori di una sola protesi;
- epoca dall'intervento: il rischio è maggiore nel primo mese dopo l'intervento e si riduce di molto oltre il 6° mese; in particolare, nel corso del primo mese, per le protesi mitraliche il rischio è del 21% e per le aortiche del 16%.

Nel determinare la potenziale trombogenicità delle protesi aortiche e di quelle mitraliche, inoltre, vi sono anche altri fattori, legati ad anomalie del flusso sanguigno. Tali anomalie sono fondamentalmente di due tipi, così definite dagli autori anglosassoni:

- "relative stagnation" rappresentata dalla stasi presente in zone a bassa velocità di flusso e/o in prossimità di superfici artificiali: essa è potenzialmente responsabile di trombosi locale; fra queste condizioni rientrano: la contiguità della protesi con l'atrio sinistro, le tasche dei perni delle valvole *bileaflet*, le superfici concave delle bioprotesi e la zona situata posteriormente al disco delle protesi *tilting disc*;
- "high shear stress" che rappresenta l'attrito frizionale di un flusso laminare ad alta velocità e senza turbolenze, ed è responsabile principalmente di attivazione piastrinica; tale condizione caratterizza il flusso anterogrado ed i flussi retrogradi di rigurgito tipici delle protesi meccaniche.

In particolare, in posizione aortica è nettamente predominante l'importanza del fattore definito "high shear stress" per l'alta velocità del flusso anterogrado; sono invece presenti in misura nettamente minore i fattori

legati alla stasi. A livello mitralico, invece, accade il contrario: i fattori legati alla stasi sono presenti in quota maggioritaria, mentre quelli legati allo shear stress sono rappresentati in misura molto ridotta (19).

Uno dei maggiori rischi, quando si svolgono terapie anticoagulanti, è quello di emorragia. Tali rischi si aggirano tra l'1% e l'8,5% per paziente/anno, e risultano ancora più alti per i soggetti al di sopra dei settant'anni; si è stimato inoltre un rischio di emorragia intracranica e spinale dello 0,6% anno. I rischi emorragici, in generale, sono più alti in quei pazienti che hanno un INR al di sopra del range terapeutico (16).

## **6. VALVOLE CARDIACHE BIOLOGICHE**

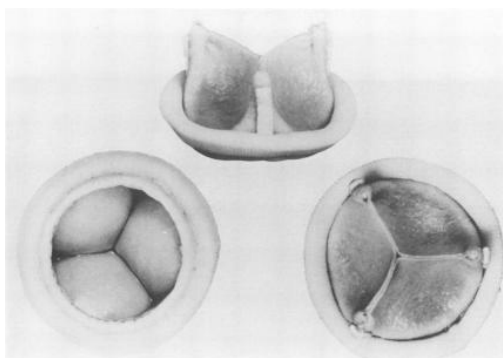
Negli ultimi 40 anni sono state sviluppate un gran numero di valvole realizzate con tessuti biologici sia "freschi", sia trattati biochimicamente; alcuni esempi includono la fascia lata, la dura mater, valvole pericardiche ed heterograft. Per la maggior parte, purtroppo, queste valvole si sono dimostrate inaccettabili, a causa della loro rapida degenerazione.

La moderna era delle "man-made" bioprotesi venne iniziata da Carpentier e collaboratori, i quali furono i primi in assoluto a sfruttare la glutaraldeide, per la preservazione delle valvole. In generale la glutaraldeide ha un'efficace effetto citotossico che elimina le cellule dei tessuti, rendendo trascurabile la loro immunogenicità, ed stabilizza il collagene generando dei legami chimici (cross-links) fra le catene. Ciò aumenta l'affidabilità a lungo termine di questi impianti che vanno soggetti a più modesti fenomeni di degenerazione rispetto a quelli non trattati.

Nel 1970, gli Hancock Laboratories resero disponibile sul mercato una valvola porcina xenograft trattata con glutaraldeide, la quale garantiva una maggior durabilità rispetto alle valvole precedenti.

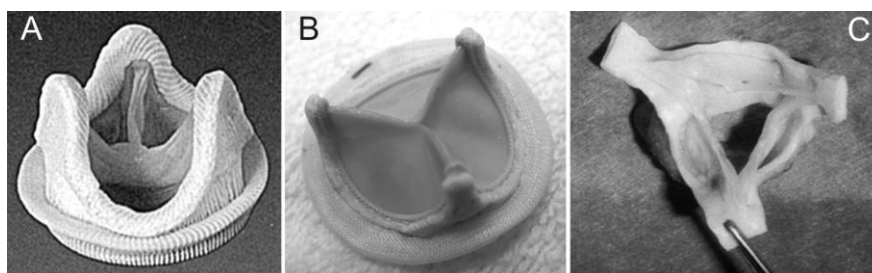
Successivamente gli Edwards Laboratories proposero la Carpentier-Edwards porcine bioprothesis, che venne approvata nel '76, e divenne presto la valvola tissutale più popolare fra quelle commercialmente disponibili.

Circa in quel periodo (1971), una valvola tissutale realizzata in pericardio bovino e glutaraldeide-preservata, modellata nella forma di una valvola tricuspide, fu realizzata dalla Ionescu, in Inghilterra; questa valvola venne immessa sul mercato nel '76 dalla Shiley, Inc, e venne chiamata Ionescu-Shiley valve (Figura 12). La produzione di questa specifica valvola venne però terminata nel 1988, poiché si era dimostrata inadeguata e scarsamente durevole.



**Figura 12:** La valvola Ionescu-Shiley consiste di tre lembi di pericardio bovino, trattati con gluteraldeide, fissati su un frame di titanio, rivestito in Dacron.

Parecchie altre bioprotesi valvolari sono state in seguito inserite in commercio, caratterizzate da diversi metodi di fissaggio e preservazione e da nuove tecniche di montaggio. In particolare, un certo numero di tecniche è stato sviluppato, in anni più recenti, al fine di rendere i più lenti possibile i processi di calcificazione e degenerazione. In quanto frutti di tali ricerche, sono ora disponibili le cosiddette *stentless-valves* (SJM Toronto SPV 1991; Edwards Prima 1991; Medtronic Freestyle 1991; BioCor 1994): queste valvole sono di origine animale, non contengono scaffold metallico stabilizzatore, offrono una superficie di apertura maggiore rispetto a quella delle *stented valves* e sono inoltre caratterizzate da migliori proprietà emodinamiche. Il valore clinico a lungo termine di queste qualità reologiche, ad ogni modo, è ancora sotto intenso studio da parte di numerosi teams ed è oggetto di attivo dibattito (20).



**Figura 13:** A) valvola porcina; B) valvola bovina; C) valvola autologa.

## 6.1. HETEROGRAFT E XENOGRAFT

Nella Tabella 4 si precisa il significato di alcuni termini usati nel seguito del paragrafo.

### 6.1.1. VALVOLE PORCINE

Queste valvole biologiche vengono realizzate a partire da valvole prelevate da maiale (Figura 13, A). In linea di massima la generale preferenza nei confronti di questa specie animale è dovuta al fatto che il cuore del maiale è anatomicamente molto simile a quello dell'uomo. Una volta asportate, le valvole porcine vengono sottoposte a numerosi trattamenti chimici, che le rendono adatte all'impianto nel cuore umano. I maggiori



rischi legati all'impianto di valvole di questo tipo sono dovuti alla tendenza, tipica dell'organismo umano, ad attaccare e rigettare tutto ciò che è "non-self". In particolar modo, questo tipo di valvole, prima di essere impiantate, deve necessariamente subire un processo di pre-trattamento con gluteraldeide. Tale trattamento serve a preservare ed aumentare la resistenza del tessuto alla degradazione chimica ed enzimatica, e a ridurre la immunogenicità del tessuto stesso.

<b>Tipo di protesi</b>	<b>Definizione</b>
Autograft	Valvola cardiaca prelevata dall'individuo stesso
Homograft/allograft	Valvola cardiaca umana rimossa post mortem
Xenograft	Valvola cardiaca artificiale o meccanica
Heterograft	Valvola cardiaca prelevata da specie non umane ( porcine o bovine)

**Tabella 4:** Definizioni.

D'altra parte, il fissaggio in gluteraldeide di una valvola è una delle prime cause di calcificazione del tessuto biologico; per scongiurare tale tipo di rischi, dopo il fissaggio, viene effettuata l'estrazione della gluteraldeide residua, seguita da un processo di detossicazione. In seguito, per una migliore protezione del materiale biologico, vengono applicati alcuni trattamenti anticalcificanti. I requisiti affinché un trattamento anticalcificante risulti efficace sono diversi, tra questi: inibizione effettiva e prolungata della calcificazione, performance della valvola in termini di emodinamica e di curabilità, assenza di infiammazione a livello locale e sistemico, assenza di interazioni sangue-superficie (emolisi, adesione delle piastrine ), assenza di tossicità e di potenziale infezione.

#### **6.1.1.1. VALVOLE PORCINE STENTED**

Gli heterograft porcini stented, sia quelli per impianto in posizione mitralica, che quelli per impianto in posizione aortica, sono ottenuti a partire dalle valvole aortiche del maiale. Il lavoro di cucitura della valvola sopra uno stent, consente il mantenimento della struttura tridimensionale e facilita l'operazione di inserimento. Fra le valvole heterograft porcine disponibili al giorno d'oggi, vi sono la Carpentier-Edwards valve (Figura 14 e Figura 15) e la Medtronic-Hancock valve (Figura 16). Benché per entrambe il metodo di fissaggio si basi sulla gluteraldeide, in realtà ci sono significative differenze sia a livello di design dello stent che di costruzione.



**Figura 14:** Carpentier-Edwards Aortic Porcine Bioprosthesis



**Figura 15 :** Carpentier-Edwards Mitral Porcine Bioprosthesis



**Figura 16 :** Medtronic-Hancock valve

L'effettiva area dell'orifizio della valvola porcina è limitato da una "shelf" di miocardio, normalmente presente alla base della cuspidi coronarica destra.

Nella Carpentier-Edwards, proprio al fine di minimizzare la prominenza di questa septal muscle shelf, la valvola porcina è attaccata ad uno stent asimmetrico. Per quanto riguarda invece lo stent della valvola Hancock originale, esso era inizialmente perfettamente rotondo, e la politica che si era adottata era quella di lasciare immutata la restrizione dell'orifizio dovuta alla shelf.

Nella Modified Orifice Valve (che venne introdotta al fine di superare i limiti emodinamici della Hancock standard) la cuspidi coronarica destra venne sostituita da una cuspidi non coronarica prelevata da un'altra valvola.

In generale, gli eterograft porcini hanno un flusso centrale, caratteristiche emodinamiche piuttosto buone, almeno per quanto riguarda i modelli di dimensioni medie e grandi, e, inoltre, hanno il pregio di non provocare alcun fastidioso rumore (cosa che invece si verifica in alcune valvole meccaniche).

Il rischio di complicazioni tromboemboliche dovute all'impianto di questo tipo di valvole è sostanzialmente basso, e la maggior parte dei pazienti può essere trattata semplicemente con terapie anticoagulanti a breve

termine. In generale, si può affermare che l'incidenza di tromboemboli in pazienti con bioprotesi porcine non trattati con terapia anticoagulante, è praticamente equivalente all'incidenza di complicazioni tromboemboliche in pazienti cui è stata impiantata una protesi meccanica e che, invece, sono sottoposti a terapia anticoagulante a lungo termine.

Fra gli svantaggi maggiori degli heterograft porcini, il più problematico riguarda il deterioramento del tessuto valvolare. Fra l'altro, dall'analisi delle prestazioni di tali impianti, si è potuto osservare che il rischio di cedimento del tessuto cresce con il passare del tempo. La "failure free curve", che ha un profilo sostanzialmente piatto nei primi tre anni dall'operazione, dopo il terzo anno comincia a calare con una velocità crescente, raggiungendo valori del 70% dopo circa 10 anni. Oltretutto, sfortunatamente, anni di esperienza con le valvole heterograft, lasciano intuire che tale accelerazione nel tasso di deterioramento continui anche nella seconda decade.

In generale numerose modifiche sono state apportate sia alla Carpentier-Edwards che alla Medtronic-Hancock, nel tentativo di trovare soluzione al problema di preservazione delle valvole. Fra le scoperte che giocarono un ruolo fondamentale nell'evoluzione di questo tipo di protesi valvolari, vi fu la comprensione del fatto che il fissaggio dei leaflet in gluteraldeide, ad una pressione maggiore di 4 mmHg, provocava gravi alterazioni nella disposizione geometrica delle fibre di collagene: tali alterazioni, si capì, potevano essere alla base di una precoce degenerazione dei tessuti. Nuove generazioni di valvole realizzate tramite fissaggio a bassa pressione sono ancora in attesa di un definitivo responso.

#### **6.1.1.2. VALVOLE PORCINE UNSTENTED (STENTLESS)**

Nelle valvole porcine unstented, sono eliminati sia il *sewing ring* sia lo stent (come si intuisce dal nome). Questi accorgimenti hanno un positivo riscontro nel miglioramento delle caratteristiche emodinamiche della valvola: infatti, lo spazio generalmente occupato da questi due elementi, viene in queste valvole lasciato libero per un più agevole scorrimento del sangue. Nella Toronto stentless porcine valve, si riesce ad avere un'area orificiale il 31% maggiore rispetto a quella di valvole bioprotesiche *stented* (21). L'impianto di queste valvole, d'altra parte, richiede una tecnica chirurgica più complicata rispetto a quella prevista per quelle dotate di stent e anello di sutura (22).

Risultati intermedi, dopo 5-10 anni, sono ora disponibili per quanto riguarda questo tipo di protesi. La mortalità precoce, del 5%, è confrontabile con quella delle valvole *stented*, mentre le percentuali di reinterventi, di eventi tromboembolici e di endocarditi sono attualmente inferiori rispetto a quelle calcolate per l'altra categoria.



**Figure 17:** Selezione di bioprotesi valvolari stentless: a) Freedom Solo, Sorin Group; b) Prima Plus, Edwards; c) NR200, Shelhigh.

E' stato scoperto, inoltre, che i pazienti sottoposti all'impianto di una protesi stentless, nei primi 5-10 anni dopo l'intervento, mostrano un grado NYHA (Tabella 5) migliore rispetto a quello dei pazienti sottoposti all'impianto di una *stented* valve, presumibilmente per le caratteristiche emodinamiche più favorevoli di tali protesi.

Classe	Sintomatologia
Classe I (Lieve)	Nessuna limitazione all'attività fisica. Un'attività fisica ordinaria non provoca affaticamento, né palpitazioni, né dispnea.
Classe II (Lieve)	Leggere limitazioni all'attività fisica. L'attività fisica ordinaria provoca affaticamento, palpitazioni e dispnea, pur non comparando alcun disturbo in condizioni di riposo.
Classe III (Moderata)	Marcata limitazione all'attività fisica. Comparsa di disturbi già in occasione di sforzi leggeri; nessun disturbo a riposo
Classe IV (Severa)	Incapacità di effettuare qualunque attività fisica senza disturbi. Comparsa di insufficienza cardiac anche a riposo.

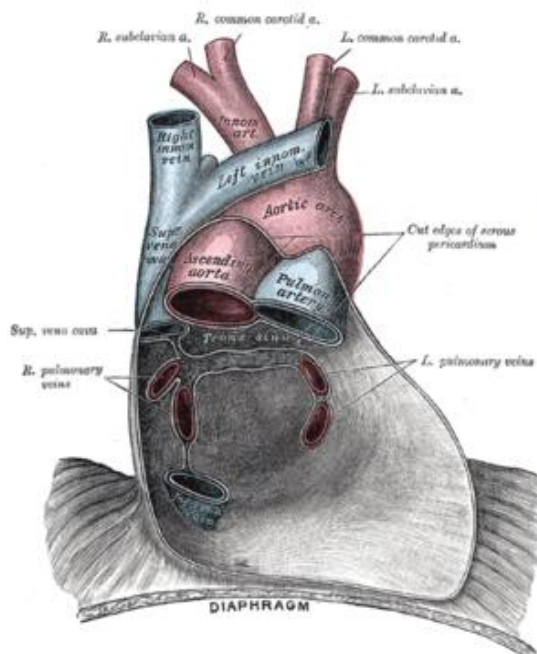
**Tabella 5:** Al fine di determinare la miglior terapia per i pazienti, i medici solitamente valutano lo stadio della malattia in accordo con il sistema di classificazione funzionale New York Heart Association (NYHA). Questo sistema mette in relazione i sintomi con le attività di tutti i giorni dei pazienti.

Queste caratteristiche possono risultare particolarmente importanti in pazienti con superficie corporea ampia, per i quali una protesi piccola può non essere sufficientemente larga. Alcuni studi hanno mostrato, infine, una sopravvivenza maggiore negli anni immediatamente successivi all'intervento, se confrontata con quella di pazienti che hanno ricevuto valvole *stented* (20).

### 6.1.2. PERICARDIAL BIOPROSTHESIS

Oltre alle protesi realizzate a partire da valvole porcine, esiste un'altra categoria di valvole tissutali che utilizzano tessuto tipicamente prelevato da pericardio bovino (talvolta anche equino) (Figura 13, B). Questo tipo di materiale (Figura 18) si rivela particolarmente adatto per la produzione di *leaflet valves*, grazie alle sue caratteristiche fisiche. In questo tipo di bioprotesi, in generale, il pericardio bovino ha uno spessore di 0.4 mm ed è suturato esternamente al supporto valvolare; ciò determina un lume valvolare più ampio rispetto a quello delle protesi porcine; il pericardio è costituito da identici strati di collagene orientati parallelamente alla superficie e da elastina distribuita in maniera crescente verso la superficie esterna. Il trattamento chimico è

simile a quello eseguito per le valvole porcine: il tessuto viene sottoposto ad un processo di sterilizzazione, che ha l'obiettivo di rimuovere i marker biologici ed eliminare la risposta immunitaria da parte dell'organismo ricevente. In questo caso, però, durante il fissaggio con glutaraldeide, è necessario deformare il pericardio affinché ottenga e mantenga la geometria finale.

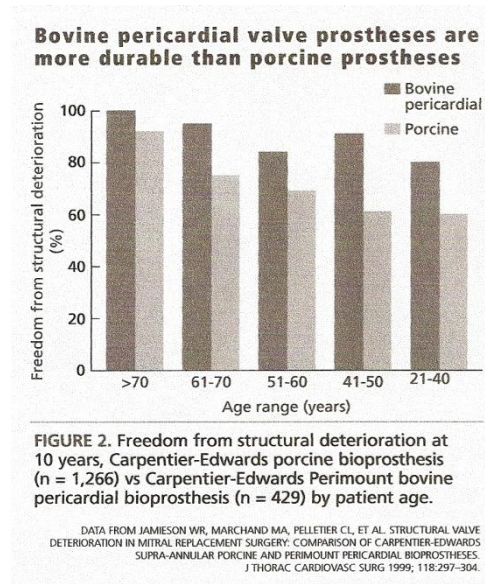


**Figura 18:** Schema della membrana pericardica dall'interno (vista da dietro).

Alle valvole di questa categoria appartengono la Ionescu-Schiley e la Carpentier-Edwards. L'originaria valvola Ionescu-Schiley era fatta di pericardio bovino, trattato con glutaraldeide e modellato in una valvola tricuspide, montata su di una "cornice" coperta di tessuto. La durabilità di questa valvola si rivelò inferiore rispetto a quella degli eterograft porcini, mentre il rischio di tromboembolismo risultò simile a quello delle altre valvole tissutali. In virtù del suo ampio orifizio, essa offriva una performance emodinamica superiore rispetto alle valvole porcine. Questo vantaggio risultava particolarmente evidente nel caso di impianto di valvole di dimensioni minori: essa infatti si dimostrava una scelta particolarmente attraente per tutti quei pazienti anziani che avevano una radice aortica piccola. La fabbricazione della valvola pericardica Shiley venne ad ogni modo fermata nel 1988.

Gli Edwards Laboratories svilupparono successivamente la valvola pericardica chiamata Carpentier-Edwards, che venne introdotta nel '91. Questa protesi differisce in molti aspetti dalla protesi Ionescu originaria: ha uno supporto flessibile e il tessuto pericardico è montato completamente all'interno dello stent. Alcuni dati disponibili hanno dimostrato che, anche in questo caso, le caratteristiche emodinamiche sono migliori di quelle degli eterograft porcini.

Per concludere, uno studio comparativo, a distanza di 10 anni dall'operazione, tra heterograft porcini e valvole in pericardio bovino, impiantate in posizione mitralica (Figura 19), ha dimostrato chiaramente una superiore durabilità delle seconde rispetto alle prime (16).



**Figura 19:** Maggior durabilità delle valvole in pericardio bovino, rispetto alle valvole porcine.

## 6.2. ALLOGRAFT

Un allograft, o homograft, è una valvola cardiaca umana prelevata da cadavere, sottoposta a criopreservazione e conservata a  $-196^{\circ}$  C (Figura 20). La qualità della valvola dipende dal protocollo di crioconservazione, dal tempo intercorso tra il prelievo e l'impianto e da eventuali sbalzi di temperatura che possono verificarsi in una qualsiasi fase di preparazione. Gli allograft aortici sono stati usati per sostituzioni di valvole aortiche in alcuni centri selezionati, fin dai primi anni '60. Questo tipo di valvole ha caratteristiche di flusso eccellenti ed un'incidenza estremamente bassa di complicazioni tromboemboliche ed endocarditi post-operatorie.

Numerose tecniche di preservazione, sterilizzazione ed asportazione hanno complicato l'interpretazione dei risultati clinici a lungo termine delle prime esperienze. Alcuni dati suggeriscono che la criopreservazione di allograft sterilizzati attraverso soluzioni antibiotiche diluite, abbiano durabilità eccellente. Tuttavia, come le altre valvole tissutali, la durabilità degli allograft aortici non è ancora ottimale. L'assenza di degenerazione in tali protesi è del 95% dopo 10 anni dall'impianto, e dell'80% dopo 15, e sembra che, passati 15 anni, il processo di logorazione tissutale cominci ad accelerare, rendendo molto probabile la necessità di una nuova operazione per i pazienti più giovani. Le cause di tale degenerazione sono attualmente sotto indagine ma sembrano complesse e multifattoriali. Il rigetto immunologico, lo stress meccanico, l'ischemia e/o danni

chimici, sono tutti fattori che possono provocare degenerazione dell'allograft, dato che l'attivazione endoteliale in risposta a danno tissutale, conduce alla proliferazione di cellule muscolari lisce e all'apoptosi cellulare (23).



**Figura 20:** Allograft aortico.

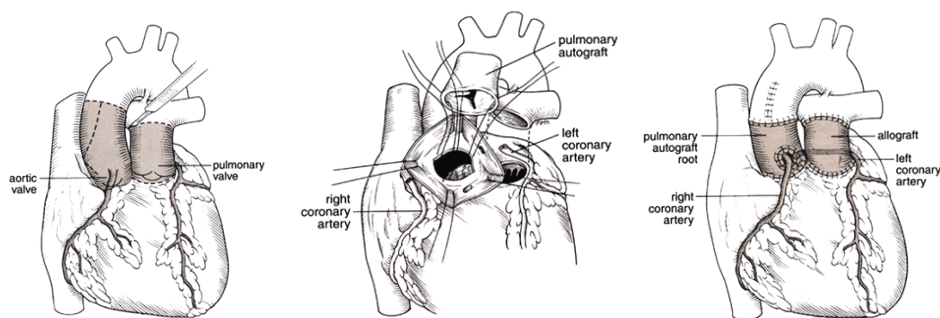
La scelta dell'impianto degli allograft si basa su diversi fattori. Le qualità che indirizzano ad un suo utilizzo sono: eccellente emodinamica, bassa incidenza di endocarditi e il fatto che non si renda necessaria una cura anticoagulante dopo l'operazione. Le indicazioni includono, infatti, pazienti con controindicazioni formali a terapie anticoagulanti, con aspettativa di vita superiori ai dieci anni, o pazienti con endocarditi native o protesiche, con annulus aortico di dimensioni anormali. Gli svantaggi di questo tipo di valvole sono invece: la limitata disponibilità, l'alto costo di approvvigionamento e trattamento, e le maggiori richieste tecniche di inserimento rispetto a quelle di altri tipi di protesi.

Gli allografts aortici possono essere impiantati come una "free scaloped valve" in posizione subcoronarica, o come una completa sostituzione di radice aortica, con re-innesto delle coronarie native sull'allograft stesso. Accanto agli allograft aortici, esistono anche quelli polmonari: questi vengono usati abbastanza frequentemente nella riparazione di malformazioni cardiache congenite, o per sostituzione delle valvole polmonari. Il loro uso comunque non è consigliato, in generale, per sostituzioni valvolari aortiche negli adulti.

### **6.3. AUTOGRAFT: PULMONARY VALVE AUTOGRAFT**

La tecnica delle valvole polmonari autologhe per sostituzione aortica valvolare (procedimento di Ross, Figura 21) venne introdotta circa 40 anni fa, ed è stata sfruttata in un numero ridotto di individui, di giovane età e selezionati. Negli USA questa procedura venne utilizzata sporadicamente, anche se negli ultimi vent'anni si è assistito ad un rinnovato entusiasmo nei suoi confronti. Le indicazioni per un suo eventuale utilizzo sono attualmente indirizzate anche bambini e neonati, collezionando risultati eccellenti su queste fasce di popolazione. L'operazione di impianto di un autograft polmonare è divisa in due momenti fondamentali: 1) la valvola polmonare e l'arteria polmonare prossimale sono attentamente prelevate e trasferite in posizione aortica; l'autograft può essere impiantato come una *free valve* o, più comunemente, come sostituzione della radice; 2) la continuità fra ventricolo destro e arteria polmonare distale, viene ricostruita con un *pulmonary valve allograft* (vedi paragrafo precedente).





**Figura 21:** Procedura di Ross: fasi principali.

I risultati della procedura di Ross nei neonati e nei bambini piccoli sono superiori a quelli ottenuti mediante l'impiego di altre protesi aortiche. Lo studio di questi impianti in giovani adulti selezionati ha mostrato prestazioni emodinamiche eccellenti, senza contare che, come in genere avviene con l'utilizzo delle bioprotesi, i pazienti non devono sottoporsi ad alcun trattamento anticoagulante.

Per concludere il quadro, si è osservato che i soggetti cui è stato inserito un *pulmonary valve autograft* non hanno avuto bisogno di reintervento, a distanza di dieci anni dall'operazione, nel 93% dei casi.

Nonostante le prestazioni ragguardevoli, ad ogni modo, a causa della complessità tecnica e delle potenziali insidie, l'uso di questa procedura rimane limitato ad un numero relativamente piccolo di centri.

#### **6.4. VANTAGGI E SVANTAGGI DELLE VALVOLE TISSUTALI**

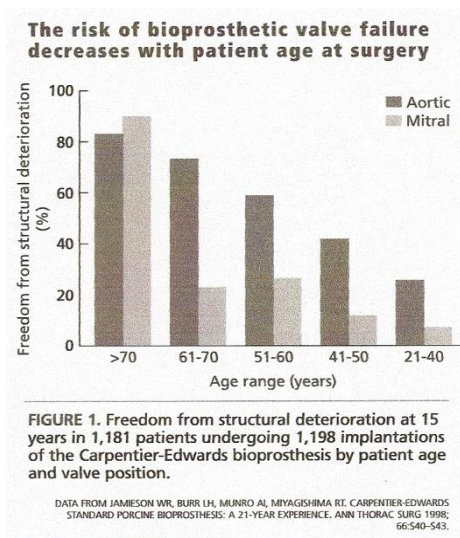
Le caratteristiche più evidenti delle valvole bioprotesiche tendono ad essere esattamente opposte a quelle delle valvole meccaniche: da una parte, infatti, esse sono associate a maggiori rischi di cedimenti e rottura, e dall'altra ad una minore necessità di trattamenti anticoagulanti.

Il rischio di tromboembolismo nel caso delle valvole biologiche, in effetti, si dimostra notevolmente più basso di quello che si è riscontrato negli impianti di valvole meccaniche: dallo 0,2% al 3,8% per paziente/anno per le valvole in posizione aortica, e fra lo 0,3% e il 5% per paziente/anno per quelle in posizione mitralica. Il rischio, comunque, appare più alto nei primi mesi che seguono l'intervento, e questo ha portato alcuni a sostenere l'utilizzo di anticoagulanti a base di warfarina nei tre mesi immediatamente successivi alla sostituzione valvolare; ad ogni modo, questa pratica non è adottata da tutti i centri.

I cedimenti strutturali rappresentano la maggior limitazione all'utilizzo delle protesi tessutali. Tale rischio, si è visto, cresce linearmente con il tempo, a partire da 4 anni dopo l'impianto. In generale, le valvole in posizione mitralica tendono ad una degenerazione più rapida rispetto a quella delle valvole in posizione aortica e, inoltre, il rischio di rottura di una valvola bioprotesica è inversamente proporzionale all'età del paziente nel momento dell'impianto. La Figura 22 mostra la relazione fra posizione dell'impianto, età del paziente al momento dell'operazione e assenza di cedimenti strutturali, su una serie di più di 1100 pazienti, cui erano state



impiantate protesi porcine di tipo Carpentier-Edwards. Da tale grafico è evidente che solo il 25% ed il 7% dei pazienti al di sotto dei 40 anni, non presentava degenerazione della protesi, rispettivamente in posizione aortica e in posizione mitralica, dopo un tempo pari a 15 anni dall'intervento. In pratica, più è anziano il paziente al momento della sostituzione valvolare, meno è probabile che la struttura ceda, almeno entro i primi 15 anni.



**Figura 22:** Il rischio di fallimento valvolare decrescere al crescere dell'età del paziente al momento dell'impianto

Diversi studi suggeriscono che il rischio annuale di fallimento di un heterograffo mitralico sia più basso in pazienti che subiscono l'intervento superati i 70 anni di età, mentre quello di un heterograffo aortico sia minore in tutti quei soggetti sottoposti all'operazione ad un'età > di 65 anni. Il preciso meccanismo per cui le valvole biologiche tendono a degenerare più velocemente, se inserite nei pazienti più giovani, è ancora poco chiaro; tra le possibili cause si includono: un maggior turnover di calcio, un maggiore flusso (e quindi maggiore stress) attraverso la valvola, una risposta immunitaria più forte da parte degli organismi più giovani.

Il discorso fatto fino a questo punto si è dimostrato valido non solo nel caso degli heterograffo porcini, ma anche in quello delle valvole in pericardio bovino. Per l'impianto di tali bioprotesi in posizione aortica, studi recenti su un periodo di 14 anni mostrano che la percentuale dei soggetti che non ha necessitato di rioperazione, avendo subito l'intervento ad un'età superiore ai 65 anni, si aggira intorno al 96,3%, mentre quella dei soggetti che hanno subito l'intervento ad un'età pari o inferiore a 65 anni è del 76,1%. Per le sostituzioni mitraliche, studi di 11 anni riportano che il 100% delle protesi impiantate in pazienti sottoposti all'intervento dopo i 70 anni di età, ha dimostrato di non presentare alcun tipo di cedimento, contro l'89,4% di quelle impiantate in pazienti tra i 61 e i 70 anni, e il 78,1% di quelle impiantate al di sotto dei 60 anni di età (**16**).

In generale, il processo di degenerazione degli xenograft, sia porcini, sia di pericardio bovino, inizia sulle membrane delle cellule morte, che sono in maggioranza composte da fosfolipidi e colesterolo, per poi diffondersi, formando cristalli di calcio su collagene ed elastina.

Oggi esistono diverse tecniche per ridurre la calcificazione tissutale: fra queste il modello Linx e il modello Bilinx. Nel primo caso, applicando etanolo al 95%, si ha una rimozione dalle membrane cellulari di fosfolipidi del 94% e di colesterolo del 99%, prevenendo in questo modo il riassorbimento dei lipidi in vivo; inoltre si verifica un cambio permanente della struttura a tripla elica del collagene, dal quale deriva in seguito il blocco dei siti attivi del calcio; infine si ha la rimozione dei gruppi inattivi della gluteraldeide.

L'altro metodo per migliorare la durabilità e la performance delle valvole biologiche attualmente in uso, prevede l'utilizzo di etanolo ed alluminio. L'alluminio si lega permanentemente all'elastina, prevenendo così l'attacco del calcio; esso si lega stabilmente ai gruppi fosfo-esteri, siti di iniziazione della calcificazione, e inibisce l'attività dell'alcalin-fosfatasi, enzima di sintesi ossea (24).

Ad ogni modo, benché siano stati fatti passi avanti ragguardevoli in questo campo, la questione della scarsa durabilità delle protesi valvolari biologiche resta un problema cruciale, ed influenza pesantemente la scelta e la selezione dei soggetti che ne possono beneficiare.

## **7. PERCUTANEOUS HEART VALVE REPLACEMENT**

L'impiego di tecniche percutanee per il trattamento delle valvulopatie è rimasto limitato per lunghi anni agli interventi di valvuloplastica con pallone in pazienti selezionati affetti da stenosi mitralica oppure in soggetti con alcune cardiopatie congenite. La grande maggioranza delle malattie valvolari, soprattutto degenerative, è rimasta esclusa da questa modalità di trattamento. Oggi, il miglioramento tecnologico dei materiali e il disegno delle protesi, hanno permesso una relativa miniaturizzazione dei dispositivi. Di pari passo il miglioramento nella definizione dell'anatomia valvolare, con l'aiuto di nuove tecniche di imaging, quali la tomografia assiale computerizzata multistrato e la risonanza magnetica, ha aperto nuovi orizzonti. L'invecchiamento della popolazione, con un'aspettativa di vita ormai superiore agli 80 anni, parallelamente al miglioramento delle opzioni terapeutiche mediche e chirurgiche, ha aumentato notevolmente il numero dei pazienti anziani con patologie valvolari degenerative che necessiterebbero di un intervento valvolare riparativo o sostitutivo, ma il cui rischio operatorio è considerato troppo elevato per le patologie associate. Attualmente l'offerta di nuove tecniche mini-invasive e percutanee di riparazione valvolare è cresciuta in maniera esponenziale determinando l'inizio di una nuova era nel trattamento delle patologie valvolari.

La difficoltà tecnica e la complessità della riparazione valvolare richiedono necessariamente la collaborazione tra cardiocirurghi, cardiologi interventisti, anestesisti ed ecocardiografisti, nonché esperti di imaging. È necessario maturare una nuova figura operativa con l'esperienza del cardiologo interventista, nell'eseguire la puntura transettale e nel manovrare i cateteri nelle camere cardiache con guida angiografica, e con le

competenze del cardiocirurgo nella conoscenza delle diverse morfologie e caratteristiche alterazioni patologiche responsabili delle diverse disfunzioni. È inoltre importante la presenza dell'ecocardiografista in sala, che consenta di guidare la procedura sia con l'ecocardiografia transesofagea che con le nuove tecniche intracardiache, nonché di individuare eventuali complicanze (tamponamento, rottura dei lembi valvolari...). La decisione di eseguire tali procedure percutanee deve maturare in accordo tra cardiocirurghi e cardiologi interventisti in ogni singolo caso, tenendo in considerazione le specifiche lesioni anatomiche, il profilo di rischio operatorio del singolo paziente, nonché le aspettative cliniche in termini di miglioramento prognostico e della qualità di vita.

Attualmente tutte e 4 le valvole cardiache possono essere potenzialmente trattate, anche se l'utilizzo maggiore di questa tecnica è associato alle disfunzioni della valvola aortica.

Ad oggi, sono stati sviluppati almeno 30 differenti programmi di trattamento percutaneo da 24 differenti Società. Almeno due modelli di valvole aortiche percutanee e cinque dei differenti sistemi di correzione percutanei dell'insufficienza mitralica sono attualmente in studio clinico e in uso nell'uomo; studi multicentrici di confronto con la terapia chirurgica tradizionale sono iniziati solo di recente.

Il crescente ottimismo per il trattamento percutaneo valvolare, comunque, deve essere temperato dal necessario superamento di alcuni evidenti ostacoli, a causa dei quali, al momento, esso non può ancora considerarsi un accettabile sostituto del trattamento chirurgico. La PHV ideale dovrebbe infatti essere disponibile in diverse misure, avere un design biocompatibile, eccellenti proprietà emodinamiche, non interferire con le strutture perivalvolari e poter essere rilasciata attraverso cateteri di lume inferiore.

Allo stato attuale, invece, i dispositivi utilizzabili presentano diversi limiti:

- limiti di accesso periferico, spesso determinati dalle dimensioni dei sistemi di rilascio: l'accesso venoso femorale richiede la puntura transettale e può causare danno funzionale o irreversibile all'apparato valvolare mitralico;
- limiti di durata: attualmente non esistono dati sul follow-up a medio-lungo termine;
- difficoltà di posizionamento.
- rischio di migrazione della valvola: a differenza dei dispositivi convenzionali, le PHV non vengono cucite al tessuto naturale, ma solo posizionate in sede.

I risultati e le osservazioni finora ottenuti, confrontati con i dati dell'esperienza chirurgica, sono la base per delineare le aspettative future. È chiaro che i metodi di PHVR attualmente disponibili dovranno essere valutati nell'arco dei prossimi anni per definirne con rigore fattori importanti come sicurezza, fattibilità ed efficacia a distanza. Durante questo periodo la riparazione chirurgica convenzionale resterà con tutta probabilità padrona della scena. L'opzione chirurgica tradizionale si basa infatti, come illustrato nei precedenti capitoli, su solidi e provati risultati clinici con follow-up fino a 20 anni, e si avvale di numerose tecniche e altrettanto numerosi dispositivi, adattabili al singolo paziente, a seconda del tipo di disfunzione valvolare e delle singole

caratteristiche anatomico-funzionali. Un punto da considerare nelle prospettive future è senza dubbio il fatto che una procedura chirurgica molto meno invasiva, come quella offerta dai sistemi percutanei, potrebbe determinare un cambiamento sostanziale nelle indicazioni al trattamento di alcune malattie valvolari.

Rimane di importanza cruciale definire quali pazienti possono e potranno beneficiare di un simile approccio; al momento esso è limitato a quelle categorie di soggetti con rischio chirurgico molto elevato o comorbidità significative, generalmente etichettati come "inoperabili". Un campo di applicazione da tenere presente, inoltre, riguarda l'utilizzo delle PHV in pazienti di età avanzata, che presentano malfunzionamento di una protesi biologica precedentemente impiantata con l'intervento chirurgico standard.

Il futuro dovrà svilupparsi sulla base di attenti trial clinici che comparino le procedure percutanee in termini di endpoint di sicurezza e di efficacia, ma anche valutino il miglioramento della classe funzionale, della qualità di vita e l'eventuale necessità di riospedalizzazione, rispetto ai risultati ottenuti con la chirurgia convenzionale e con la terapia farmacologica (25).

## 8. LA VALVOLA AORTICA

La malattia che più frequentemente colpisce questa valvola è la stenosi aortica. Si tratta di una patologia in costante aumento, soprattutto per l'allungamento della vita media delle popolazioni dei paesi industrializzati, ma anche per una più frequente diagnosi per mezzo dell'uso esteso dell'ecocardiografia. Si tratta di una patologia tipica dell'anziano e che può essere caratterizzata da diversi gradi di gravità: la stenosi si definisce come lieve quando l'area valvolare supera  $1.5 \text{ cm}^2$ , moderata fra  $1-1.5 \text{ cm}^2$  e severa  $< 1 \text{ cm}^2$ . Da sottolineare l'importanza delle misure indicizzate alla superficie corporea (la stenosi è severa quando è  $< 0.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ).

Quando la stenosi è severa e la funzione ventricolare sinistra normale, il gradiente medio è generalmente  $> 50 \text{ mmHg}$  e quello di picco  $> 65-70 \text{ mmHg}$ . Una semplice misura di severità della stenosi è quella ecocardiografica, che si basa sulla velocità massima al Doppler continuo, sempre in presenza di una normale funzione ventricolare sinistra (lieve  $< 3 \text{ m/s}$ ; severa  $> 4 \text{ m/s}$ ).

Si deve sottolineare che non esiste una misura valida in assoluto, e che l'insorgenza dei sintomi varia da individuo ad individuo, dipendendo non solo dall'effettivo grado di restringimento valvolare, comunque misurato, ma anche dalla risposta del ventricolo sinistro e dagli adattamenti periferici.

Ad oggi, il trattamento della stenosi aortica sintomatica severa è sostanzialmente rappresentato dalla sostituzione valvolare chirurgica con impianto di una protesi meccanica o biologica. Tale intervento si è dimostrato in grado di migliorare sia la sopravvivenza a distanza che i sintomi, con buoni risultati anche nella popolazione anziana, pur in presenza di disfunzione ventricolare sinistra. La mortalità operatoria dell'intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica con protesi meccanica o biologica varia tra l'1 e il 4%, con una sopravvivenza a distanza sostanzialmente equivalente per i due tipi di protesi (80-85% a 5 anni; 65-70% a 10 anni; 45-55% a 15 anni) (26). La Euro Heart Survey, pubblicata sullo *European Heart Journal* nel 2003, che ha

raccolto i dati relativi a 5001 pazienti con valvulopatia in 92 centri europei, ha evidenziato che globalmente il 32% dei pazienti con stenosi valvolare aortica severa sintomatica (classe NYHA III-IV o angina) non è stato sottoposto ad intervento cardiocirurgico o perché non riferito o perché rifiutato dal cardiocirurgo in ragione dell'età avanzata, ma in modo particolare per la presenza di importanti comorbidità che ne controindicavano l'esecuzione. Queste ultime nel paziente anziano sono significativamente più frequenti e più gravi: coronaropatia nel 30-60% dei casi, insufficienza renale nel 4-11%, ictus nell'11-19%, arteriopatia periferica nel 9%, diabete mellito nell'11-21%(28).

L'iniziale tentativo di approccio non chirurgico della stenosi valvolare aortica severa risale al 1985, con la valvuloplastica percutanea. Questa tecnica, inizialmente accolta con entusiasmo, è stata quasi del tutto abbandonata in considerazione della durata limitata (27). Malgrado l'evidente beneficio in acuto, in termini di riduzione del gradiente transvalvolare e del miglioramento della sintomatologia a medio-breve termine, infatti, i risultati a distanza non erano altrettanto soddisfacenti. Ad un follow-up di 24 mesi solo il 18% dei pazienti trattati con valvuloplastica aortica per via percutanea risultava essere indenne da eventi clinici avversi, presentando tutti chiara evidenza di restenosi e ripristino del gradiente transvalvolare.

Lo sviluppo negli anni '90 di una bioprotesi valvolare cardiaca impiantabile attraverso un sistema di stent espandibile, affrontava per la prima volta il problema della restenosi da valvuloplastica e apriva un nuovo scenario nel trattamento della stenosi aortica. Nel 1992 Andersen et al. introdussero l'idea di una valvola cardiaca (bioprotesi porcina) supportata da uno stent e riportarono i risultati dei primi impianti sperimentali, eseguiti su un totale di nove maialini di 70 kg (29). Dieci anni più tardi, dopo diversi studi *in vitro* e impianti sperimentali, Cribier e il suo team impiantarono, il 16 Aprile 2002, per la prima volta in un paziente con stenosi valvolare aortica inoperabile, una protesi biologica con approccio totalmente percutaneo e con tecnica anterograda trans-settale (25). Da questo primo impianto ad oggi, ben più di 4000 pazienti anziani ad alto rischio chirurgico ( EuroSCORE<sup>1</sup> > 20) o giudicati inoperabili sono stati sottoposti ad impianto transcateretere di valvola aortica.

Nell'arco di tempo di questi diciotto anni, sono stati perfezionati ed introdotti in commercio due tipi di dispositivi per il trattamento transcateretere della valvulopatia aortica: la CoreValve e la Edwards SAPIEN Valve (inizialmente chiamata Cribier-Edwards) (Tabella 6). Inoltre, le prime positive esperienze con questo rivoluzionario tipo di approccio, hanno motivato l'esplosione di un gran numero di idee innovative, dirette a migliorare ulteriormente tale tecnologia. Ci sono, infatti, almeno altre sette valvole aortiche con risultati FIM (*first in man*), e molte altre ingegnose tecnologie che sono attualmente sotto diversi stadi di investigazione (Tabella 7).

Alla prima categoria, quella delle valvole che sono già state impiantate per la prima volta in un essere umano, appartengono: la Paniagua valve (Endoluminal Technology Research, Miami, FL), la Enable self-expandable

---

<sup>1</sup> L'EuroSCORE è un calcolatore di rischio. Il suo significato verrà trattato nel paragrafo 14.

valve (ATS [3F] [Minneapolis, MN]), la AorTx valve (Hansen Medical, Mountain View, CA), la Direct Flow Valve (Direct Flow Medical, Santa Rosa, CA), la Sadra-Lotus valve (Sadra Medical, Campbell, CA), la Perceval selfexpandable nitinol PHV (Sorin Group, Arvada, CO) e la JenaValve (JenaValve Technology, Wilmington, DE) (30). Fra le valvole che invece devono ancora superare il test del primo impianto umano ci sono: la Heart Leaflet Technologies' valve (Maple Grove, MN), la ValveXchange (Aurora, CO), la PercValve (Advanced Bioprosthetic Surfaces, San Antonio, TX) e altre ancora.

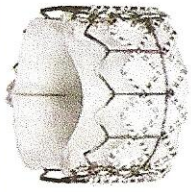

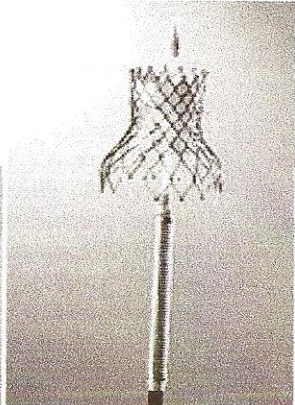
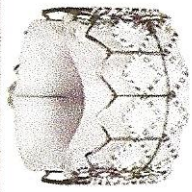
Device	Company	Expansion mechanism	Valve material	Stent material	Repositionable	Retrievable post release
	Edwards	Balloon-expandable	Pericardium	Stainless steel	No	No
	CoreValve	Self-expandable	Pericardium	Nitinol	no	no
	Edwards	Yes	2002	Yes	22-24 (transfemoral) 26 (transapical)	>1100 (>650 transfemoral; >450 transapical)
	CoreValve	Yes	2004	Yes	18	>1200 transfemoral; transapical FIM only

Tabella 6: PHV in trials clinici



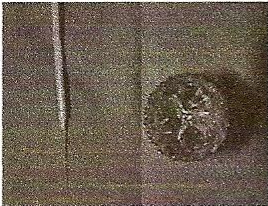
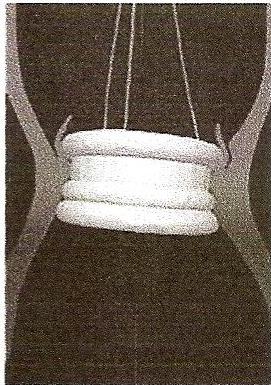
Device	Company	Expansion mechanism	Valve material	Stent material	Repositionable	Retrieval post release	Clinical trials	FIM	CE mark	French size
	Endoluminal Technology Research	Balloon-expandable and self-expandable	Pericardium	Stainless steel and nitinol	No	No	No	2003	No	Balloon-expandable = 16, self-expandable = 12
Enable	ATS (3F)	Self-expandable	Pericardium	Nitinol	No	No	No	2005	No	not applicable
AorTx	Hansen Medical	Self-expandable	Pericardium	Nitinol	Yes	No	No	2006	No	24
Direct Flow	Direct Flow Medical	Polymer-injected	Pericardium	Polymer	Yes	No	No	2006	No	22
										

Tabella 7: PHV con risultati FIM o in fase di sviluppo preclinico (segue).



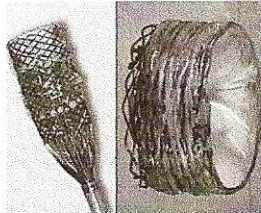
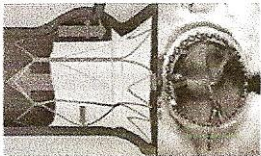
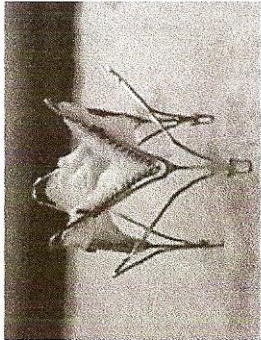
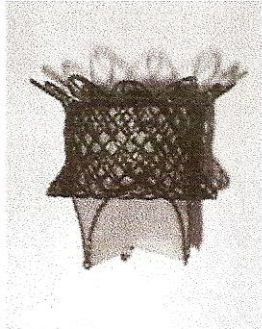
Device	Company	Expansion mechanism	Valve material	Stent material	Repositionable	Retrievable post release	Clinical trials	FIM	CE mark	French mark size
	Sadra Medical	Self-expandable	Pericardium	Nitinol	Yes	No	No	2007	No	21
	Sorin Group	Self-expandable	Pericardium	Nitinol	No	No	No	2007	No	not applicable
	JenaValve Technology	Self-expandable	Pericardium	Nitinol	Yes	No	No	2007	No	not applicable
	Heart Leaflet Technologies	Self-expandable	Pericardium	Nitinol	Yes	No	No	n/a	No	16

Tabella 7: PHV con risultati FIM o in fase di sviluppo preclinico (segue).

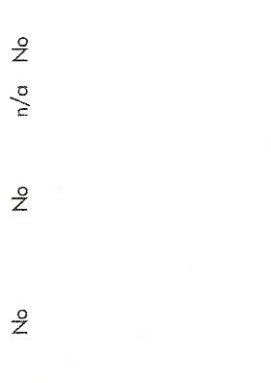
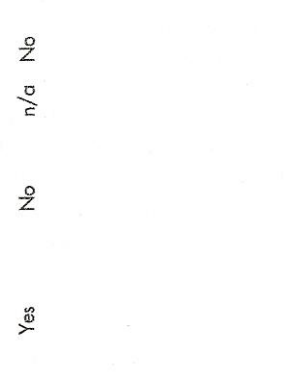
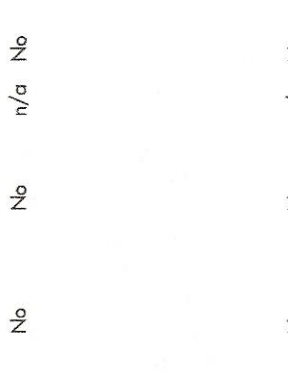
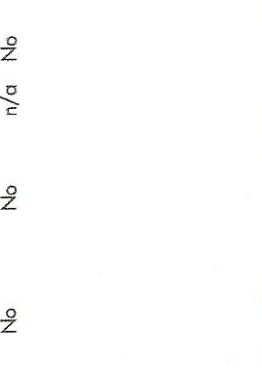
	Zegdi	n/a	Self-expandable	Pericardium Nitinol	Yes (+orientable)	No	No	n/a	No	39
	ValveXchange ValveXchange Self-expandable	n/a	Self-expandable	Pericardium Nitinol	n/a	Yes	No	n/a	No	not applicable
	Lutter	n/a	Self-expandable	Tissue Nitinol engineered	No	No	No	n/a	No	not applicable
	PercValve	Advanced Bioprosthetic Surfaces	Self-expandable	e-Nitinol	No	No	No	n/a	No	10

Tabella 7: PHV con risultati FIM o in fase di sviluppo preclinico.

## 9. CONSIDERAZIONI GENERALI

Le valvole aortiche per impianto percutaneo disponibili attualmente favoriscono l'utilizzo di materiali biologici e di designs trileaflet. In particolare, il materiale di elezione è il pericardio animale. Le prime *stent valves* aortiche erano dei dispositivi rigidi e larghi (24F e 26F di diametro, dove F è la abbreviazione di French e corrisponde rispettivamente a 8 mm e 8,7 mm ), ma negli ultimi anni si è ridotto il profilo di alcuni di essi fino a 18F (CoreValve ReValving System), e si è introdotto l'utilizzo di sistemi di rilascio più flessibili. I tre lembi valvolari sono cuciti o fissati ad uno stent circolare, montato su di un catetere per il rilascio, che può essere fondamentalmente di due tipi: *balloon-expanding* o *self-expanding*. Le valvole percutanee, a seconda del tipo di stent che le supporta, possono essere depositate in modi diversi: nel caso di meccanismo *balloon-expanding*, il deposito avviene tramite l'espansione del palloncino che si trova sul catetere, nel caso *self-expanding*, invece, tramite il ritiro dell' introduttore che guida il dispositivo in posizione e l'auto-espansione dello stent. In entrambi i casi, la tecnica percutanea non prevede la rimozione della valvola aortica nativa, ma al contrario, la sfrutta come base sulla quale inserire e "fissare" la protesi biologica; si è fra l'altro osservato (54) che proprio la presenza di alcune calcificazioni, quelle di forma più rotondeggiante, favorisce un miglior ancoraggio della protesi in situ. Indipendentemente dal meccanismo di rilascio che viene utilizzato, comunque, la procedura inizia con valvuloplastica aortica con pallone, al fine di fornire un passaggio allargato per l'inserimento di un dispositivo valvolare di diametro maggiore. Durante il posizionamento della protesi, inoltre, allo scopo di assicurare stabilità emodinamica e di minimizzare gli effetti del movimento del flusso sanguigno pulsatile, vengono utilizzati dei dispositivi di sostegno emodinamico o *rapid pacing* ventricolare a seconda che il dispositivo appartenga alla categoria delle *self-expandable* o a quella delle *balloon-expandable valves*, rispettivamente (35).

Una questione critica per il successo della procedura è quella di definire la corretta misura della valvola da inserire. È quindi indispensabile uno screening attento dei pazienti nella valutazione dell'accesso vascolare e delle dimensioni dell'annulus aortico. Le dimensioni delle valvole protesiche, in generale, sono scelte in modo tale da risultare maggiori rispetto a quelle dell'annulus, così da assicurare stabilità e immobilità allo stent impiantato e da minimizzare il rigetto paravalvolare. Studi recenti, d'altra parte, hanno messo in luce come questa strategia possa talvolta condurre a deformazioni della valvola, andando a incidere sulle prestazioni e sulla potenziale durabilità del dispositivo (54).

Nei paragrafi successivi verrà analizzato più in dettaglio il meccanismo di deposizione delle protesi percutanee, e verranno illustrati i diversi approcci che possono essere scelti dall'operatore per raggiungere la valvola stenotica, a seconda delle specifiche condizioni dei diversi pazienti.

## 10. TECNICHE DI APPROCCIO PERCUTANEO

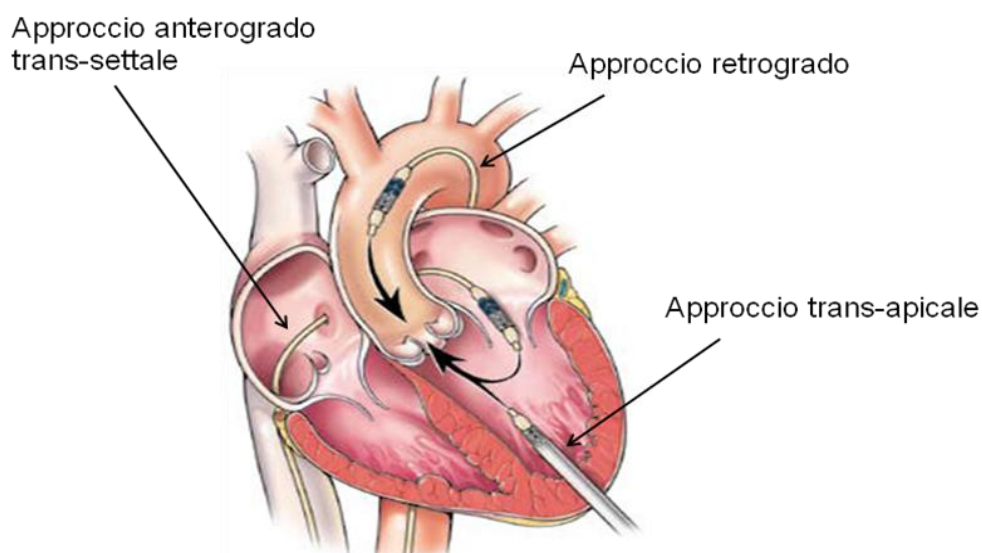
Esistono tre modalità di approccio percutaneo alla valvola aortica: l'approccio anterogrado trans-settale, l'approccio retrogrado e l'approccio trans apicale (Figura 23).

L'approccio anterogrado viene così definito poiché il catetere su cui è montata la valvola è diretto verso il cuore, attraverso il sistema venoso, quindi seguendo lo stesso verso del flusso sanguigno.

Per contro, l'approccio retrogrado viene detto appunto "retrogrado", in quanto il catetere viene spinto fino al cuore tramite il sistema arterioso, e quindi nel verso opposto a quello del naturale scorrimento del sangue.

In tutti e tre i casi, il posizionamento della valvola protesica è determinato dalla struttura e dall'anatomia della valvola nativa del singolo paziente, ed è guidato e monitorato grazie alle seguenti tecniche:

- fluoroscopia: per stabilire il livello delle calcificazioni valvolari;
- aortografia in varie proiezioni: eseguita all'inizio della procedura e ripetuta più volte durante il rilascio, per verificare il corretto allineamento rispetto al piano valvolare ed agli osti coronarici;
- ecocardiografia transesofagea: può essere utile per una più accurata misura delle dimensioni dell'annulus aortico e quindi per una corretta scelta delle dimensioni del dispositivo, oltre che per monitorizzare il posizionamento del dispositivo stesso e l'eventuale insorgenza di complicanze periprocedurali. Questa metodica è utile soprattutto nei casi con calcificazioni di grado moderato. Il valore aggiuntivo dell'ecocardiografia transesofagea tridimensionale deve ancora essere validato. Esiste ancora scarsa esperienza con l'ecocardiografia intracardiaca e per il momento non sembra aggiungere informazioni di rilievo rispetto alla metodica transesofagea (28).



**Figura 23** : immagine schematica dei tre possibili approcci per la sostituzione percutanea della valvola aortica stenotica.

### **10.1. APPROCCIO ANTEROGRADO TRANS-SETTALE**

Quello anterogrado fu l'approccio che venne utilizzato da Cribier e dal suo team per il primo impianto di valvola aortica con tecnica percutanea, nel 2002 (si trattava di una valvola di tipo *balloon-expandable*) (31). Tale approccio prevede l'inserimento della valvola attraverso la vena femorale mediante un introduttore e, successivamente, l'esecuzione di una puntura trans-settale, il passaggio della valvola protesica, mediante l'utilizzo di una guida di supporto rigida (stiff) (p. es. guida Amplatz Stiff, guida Landerquist), nell'atrio di sinistra, attraverso la valvola mitralica e infine attraverso quella nativa stenotica, con l'esternalizzazione finale della guida di supporto dall'arteria femorale controlaterale.

I principali vantaggi di tale metodica consistono nel fatto che il catetere su cui è montata la valvola viene introdotto attraverso la vena femorale, evitando in questo modo le problematiche delle ridotte dimensioni e della particolare tortuosità delle arterie femorali ed iliache, tipiche dei soggetti anziani. Fra gli svantaggi, invece, ci sono la necessità di puntura trans-settale, possibili danni permanenti o temporanei alla valvola mitrale, causati dalla guida rigida che la attraversa, e la generale complessità della metodica. Allo stato attuale tale approccio è stato quasi del tutto abbandonato in favore dell'approccio retrogrado.

### **10.2. APPROCCIO RETROGRADO**

È considerato attualmente l'approccio di prima scelta per la maggior parte dei pazienti. Tale approccio ha potuto svilupparsi solo dopo l'introduzione di cateteri a maggior supporto, come il Flex Catheter (Edwards Lifesciences), che permettono un migliore allineamento coassiale della valvola percutanea e una maggiore spinta. Questa tecnica richiede l'inserimento di introduttori di calibro crescente nell'arteria femorale che, al termine della procedura, viene chiusa attraverso metodica classica di chirurgia vascolare oppure attraverso l'utilizzo di sistemi di sutura per via non chirurgica (p. es., Perclose, StarClose, ProStar) (34). In alternativa all'accesso femorale, è possibile introdurre il dispositivo per via retrograda tramite l'arteria succlavia o ascellare previo isolamento chirurgico delle stesse. Tale approccio evita le eventuali complicanze funzionali o meccaniche sul lembo anteriore della valvola mitrale, non necessita della puntura trans-settale ed è tecnicamente più semplice. D'altra parte, esso può essere associato a lesioni dei vasi aorto-femorali, e a potenziali danni della protesi nell'attraversamento dell'arco aortico e/o della valvola stenotica stessa (33). A causa di ciò, la procedura retrograda non consente il trattamento di quei pazienti che presentano severe tortuosità o calcificazioni a livello delle arterie iliache oppure di quei pazienti con arterie femorali di ridotto calibro (< 6-7 mm). Le controindicazioni a questo tipo di approccio verranno trattate più dettagliatamente in seguito (paragrafo 14).

### **10.3. APPROCCIO TRANS-APICALE**

Il posizionamento delle valvole con approccio trans-apicale ventricolare sinistro costituisce forse la terra di passaggio tra l'intervento cardiocirurgico classico di sostituzione valvolare aortica e l'impianto totalmente

percutaneo. Questo approccio viene riservato a quei pazienti che presentano controindicazione alla tecnica retrograda (ridotto calibro, estrema tortuosità e severa calcificazioni a livello dell'asse iliaco-femorale, "aorta di porcellana", ...) ed è eseguito mediante anestesia generale da parte di un team che combina la presenza di cardiologi interventisti e cardiocirurghi.

Dopo aver ottenuto l'esposizione dell'apice cardiaco mediante minitoracotomia antero-laterale (quinto spazio intercostale), viene eseguita una incisione a livello dell'apice cardiaco; quindi viene inserito un introduttore emostatico e successivamente introduttori di calibro crescente. La valvola viene quindi posizionata secondo l'approccio anterogrado, all'interno della valvola stenotica e, al termine della procedura, il ventricolo sinistro viene suturato chirurgicamente ed il paziente monitorato in terapia intensiva post- cardiocirurgica per il tempo necessario ad ottenere una definitiva stabilità emodinamica (34).

Il vantaggio principale di questo tipo di tecnica consiste nel fatto che essa garantisce un accesso più diretto alla valvola aortica ed elimina il bisogno di accessi periferici di grandi dimensioni in tutti quei pazienti che soffrono di vasculopatie periferiche. Potenziali svantaggi, invece, sono collegati alla puntura apicale del ventricolo sinistro e includono: rimodellamenti negativi di tale ventricolo, aneurismi e pseudo-aneurismi ventricolari, complicazioni pericardiche, pneumotorace, aritmia ventricolare maligna, danni alle arterie coronarie e, questione tutt'altro che trascurabile, il bisogno di anestesia generale (33). Come per l'approccio transfemorale, le controindicazioni a questo tipo di approccio verranno trattate più avanti (paragrafo 14).

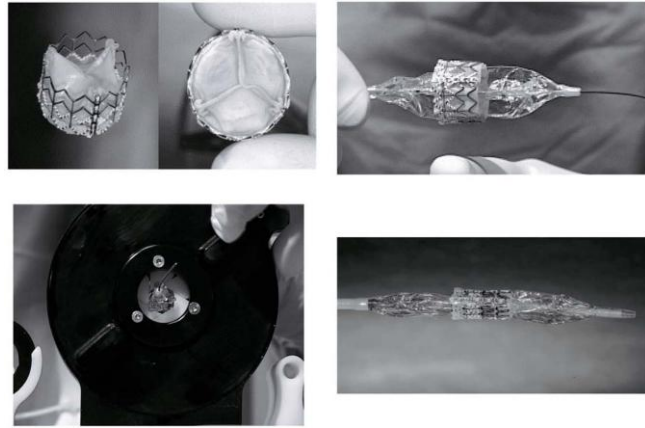
## **11. BALLOON-EXPANDABLE VALVES: Cribier-Edwards/ Edwards SAPIEN**

La valvola Cribier-Edwards è una valvola trileaflet, composta da tre sezioni uguali di pericardio equino, integrato su di un stent espandibile in acciaio inossidabile. Tale modello è stato sostituito da una seconda generazione di valvole, realizzate con la stessa struttura, ma con lembi in pericardio bovino, conosciute come valvole Edwards-SAPIEN. Un "polsino" di tessuto è cucito sul frame, coprendo la porzione dello stent che, una volta inserita la valvola, è rivolta verso il ventricolo sinistro. Le dimensioni dello stent originario misuravano 14,5 mm in lunghezza ed era disegnato per un espansione massima pari a 23 mm. A causa della variabilità della misura dell'annulus aortico e di un importante numero di leaks perivalvolari, è stato introdotto uno stent più largo, con un diametro di 26 mm e una lunghezza di 16 mm.

È attualmente disponibile sia il modello 14 x 23 mm sia quello 16 x 26 mm (25). In linea di massima, le protesi con diametro di 23 mm sono considerate adeguate per un annulus aortico che va dai 18 ai 22 mm di diametro, mentre quelle da 26 mm, sono utilizzate in caso di diametro anulare tra i 21 e i 25 mm (36).

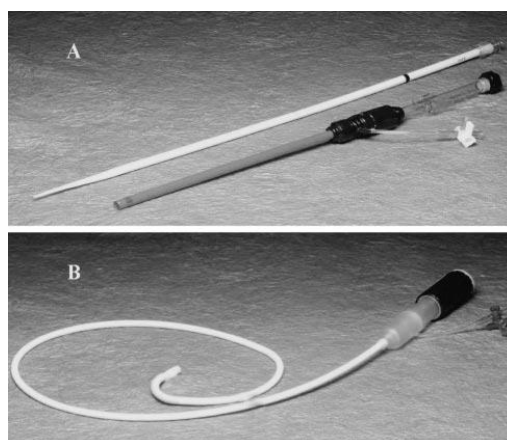
Al momento dell'impianto, lo stent sterilizzato viene attentamente montato e "crimpato" (con uno speciale strumento di "crimping", che comprime simmetricamente la PHV dalla configurazione espansa al suo minimo profilo di rilascio) su un convenzionale catetere a palloncino (Figura 24).





**Figura 24:** Bioprotesi Cribier-Edwards. Dal basso verso l'alto e da sinistra verso destra: Visuale laterale e dall'alto della stent valve; la bioprotesi posizionata a metà del palloncino, prima dell'impianto; la fase di crimpaggio; la valvola "crimpata" sul palloncino.

Attualmente gli approcci attraverso cui viene inserita la Edwards Sapien sono quello retrogrado e quello trans apicale. Nel primo caso, il catetere a palloncino con assemblata la stent valve, è sistemato all'interno di un catetere "tip-deflecting", che a sua volta è inserito in un introduttore femorale flessibile. Gli introduttori utilizzati per l'accesso tramite arteria femorale presentano un diametro interno di 22F, nel caso di impianto dei dispositivi valvolari di taglia minore (23 mm), mentre nel caso dei dispositivi più grandi (26 mm) vengono sfruttati introduttori 24F. In generale, i primi (22F) sono considerati adeguati per l'inserimento in arterie ilio femorali di 8 mm di diametro, mentre i secondi (24F) vengono utilizzati se il diametro è di 9 mm (36). La guida flessibile viene utilizzata per facilitare il passaggio della protesi all'interno del sistema arterioso e attraverso la valvola nativa. La deflessione della punta viene ottenuta mediante la rotazione di una "manopola" (*handle*) esterna. Questo dispositivo ha un diametro di 18F per tutta la sua lunghezza tranne sulla punta, che si allarga al fine di fornire una sorta di supporto alla valvola crimpata sul palloncino, che sporge fuori da questa estremità (Figura 25B) (32,36).



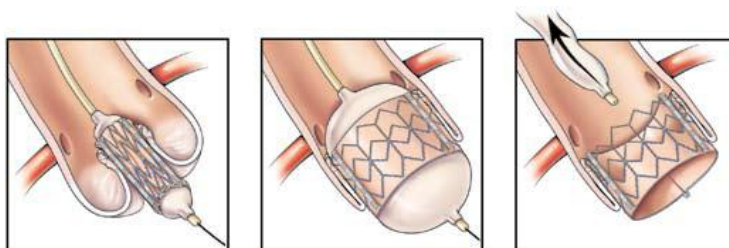
**Figura 25:** A, Introduttore femorale e dilatatore. B, Catetere di deflessione che facilita il rilascio della protesi a livello di annulus aortico.

Durante la procedura dapprima viene eseguita la valvuloplastica standard con un pallone di dimensioni leggermente inferiori a quelle della protesi valvolare da inserire, quindi il sito di accesso femorale viene dilatato (Figura 25A), così da permettere l'inserimento dell'introduttore che contiene il catetere con la protesi all'interno dell'aorta. Grazie al *tip-deflecting catheter*, utilizzato per dirigere la protesi attraverso il tortuoso percorso costituito dall'aorta, la protesi viene infine posizionata in modo tale da risultare coassiale con i lembi calcificati della valvola stenotica nativa.

Per quanto riguarda l'approccio trans-apicale, esso prevede generalmente l'utilizzo dello stesso tipo di valvola e dello stesso sistema di rilascio designato per l'accesso percutaneo retrogrado. Ciò in cui differisce riguarda la parte iniziale della procedura: viene effettuata una toracotomia di circa 5-8 cm e la sottile porzione dell'apice ventricolare sinistro viene identificata attraverso una palpazione manuale e confermata dalla ecografia transesofagea. Una puntura diretta, operata con un ago, permette il posizionamento di un introduttore molto sottile (7F) attraverso l'apice, nella cavità ventricolare sinistra, usando una tecnica standard "over-the-wire". Un filo metallico viene fatto avanzare attraverso la valvola aortica, nell'arco aortico e quindi nell'aorta discendente. Come nel caso dell'approccio retrogrado, al fine di dilatare la valvola nativa per un più congeniale inserimento della protesi, viene effettuata la valvuloplastica aortica standard. L'introduttore iniziale viene quindi sostituito con altri dispositivi di diametro maggiore, dapprima 14F e poi 24F e, infine, attraverso quest'ultimo, viene introdotto il catetere con la valvola, inserito nella guida flessibile (37).

Indipendentemente dall'approccio utilizzato, la valvola aortica protesica dovrebbe, almeno idealmente, essere posizionata circa a metà della valvola aortica nativa del paziente, così da non invadere gli osti coronarici e da non impedire il movimento del lembo anteriore della valvola mitralica. Il meccanismo di base, inoltre, è lo stesso: la protesi, montata sul catetere a palloncino, viene "depositata" in loco tramite tre rapide mosse (Figura 26).

- il palloncino viene gonfiato fino alla sua massima capacità: lo stent su cui è cucita la valvola si apre, raggiungendo il massimo diametro, e aderisce alle pareti della valvola stenotica;
- il palloncino viene rapidamente sgonfiato: la valvola protesica, grazie all'espansione dello stent, rimane ancorata in posizione;
- il catetere viene immediatamente ritirato.



**Figura 26:** La protesi viene collocata nella valvola aortica del paziente, in una posizione mediale (a), viene depositata tramite gonfiaggio (b), rapido sgonfiaggio e immediato ritiro del palloncino di rilascio (c).



Questa procedura presenta un inconveniente: il palloncino gonfiabile utilizzato per il rilascio della valvola, infatti, tende ad essere respinto e destabilizzato dal flusso sanguigno in uscita dal ventricolo sinistro, cosa che impedisce l'adeguato posizionamento della valvola a livello anulare. Al fine di risolvere tale problema, questo step si svolge con l'ausilio di una tecnica chiamata RPV (*rapid ventricular pacing*), ideata da Cribier, per un rilascio ottimale delle protesi valvolari. Un pace-maker, posizionato nel ventricolo destro, viene utilizzato per portare la frequenza cardiaca a circa 180-200 bpm, per un periodo di approssimativamente 10 secondi (Figura 27). In questo breve ma sufficiente intervallo di tempo, l'accelerazione cardiaca porta ad un'immediata diminuzione della pressione sistolica e si assiste ad un calo dello stroke volume (SV: volume di sangue pompato dal ventricolo con un battito), che si esplicita in una diminuzione del flusso sanguigno di fuoriuscita attraverso la valvola aortica. Questo accorgimento consente un più facile e sicuro posizionamento della protesi valvolare (33).

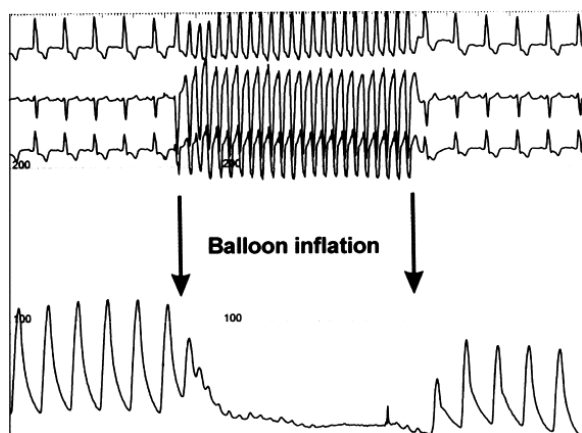


Figura 27: Elettrocardiogramma e curva della pressione aortica: effetto della rapida stimolazione sul ventricolo destro.

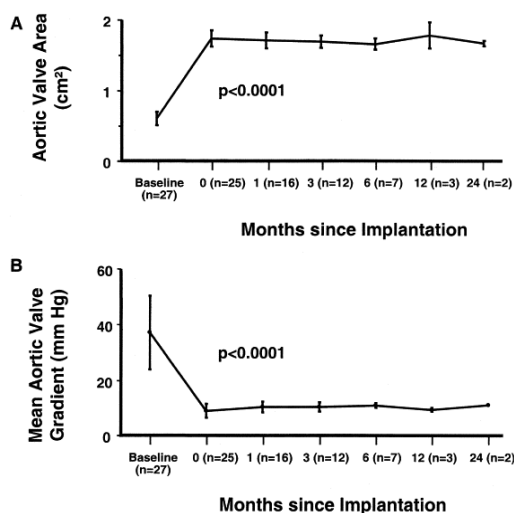
### 11.1. PRIMI RISULTATI ED EVIDENZE CLINICHE

I risultati dei trials e delle esperienze di singoli centri eseguiti fino ad ora sono sicuramente incoraggianti, se si tiene conto del bias derivante dal trattamento di pazienti estremamente gravi e complessi. Molti di questi primi pazienti sono stati trattati in via compassionevole poiché esclusi dall'intervento chirurgico tradizionale, giudicato a rischio proibitivo. Bisogna considerare che, con il passare del tempo, verrà superata questa prima fase di "learning curve" con tutte le difficoltà tecniche connesse ed, inoltre, il recente arrivo di nuovi sistemi di rilascio di calibro inferiore (18 F) consentirà di eseguire con maggior semplicità i successivi interventi (34).

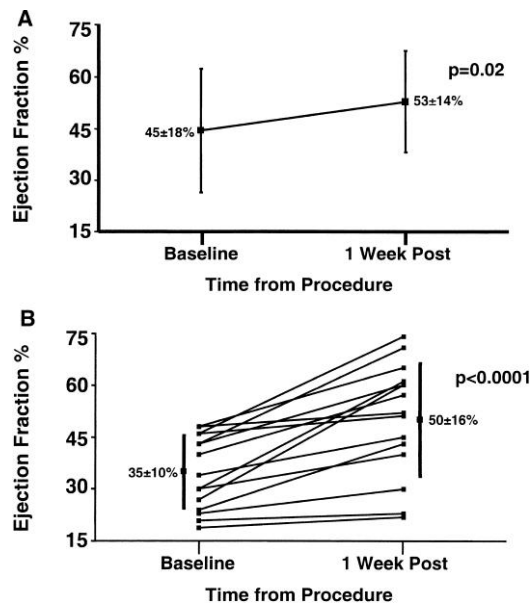
I primi risultati sulla fattibilità e l'efficacia della procedura di impianto della valvola di Cribier-Edwards sono stati riportati dal I-REVIVE trial (Initial Registry of Endovascular Implantation of Valves in Europe), poi continuato nel RECAST registry (Registry of Endovascular Critical Aortic Stenosis Treatment).

Cribier ha recentemente riportato (38) i risultati procedurali e gli esiti clinici dei primi 36 pazienti trattati nel suo centro, il Charles Nicolle Hospital a Rouen, in Francia, e iscritti in questi registri.

In tre di questi 36 pazienti (range di età: 62–91 anni) non venne effettuato alcun impianto: un paziente morì per un improvviso attacco di cuore prima ancora di raggiungere il laboratorio di cateterizzazione; una procedura venne cancellata dopo che era stata effettuata una pre-dilatazione (la dimensione dell'annulus aortico era inappropriatamente larga per la valvola di 23 mm con cui si intendeva eseguire l'intervento); un altro paziente morì di shock cardiogenico durante la fase di pre-dilatazione. Complessivamente l'impianto riuscì con successo in 27 pazienti (circa il 75% del totale), 23 dei quali erano stati trattati tramite approccio anterogrado, i restanti 4 con tecnica retrograda. Per quanto riguarda i 6 pazienti in cui, invece, l'impianto non riuscì con successo, le ragioni di fallimento includevano migrazione o embolizzazione della valvola protesica immediatamente dopo l'impianto, insuccesso nell'attraversamento della valvola stenotica con tecnica retrograda a causa di eccessiva calcificazione, rigurgito paravalvolare e instabilità emodinamica. Relativamente agli impianti avvenuti con successo, sono stati registrati risultati emodinamici uniformemente eccellenti, un gradiente di pressione medio diminuito da 37 a 9 mmHg, un incremento dell'area valvolare media da 0,6 a 1,7 cm<sup>2</sup> ( Figure 28B e 28A rispettivamente), una frazione di eiezione incrementata dal 45%, prima del trattamento, al 53% dopo una settimana (Figura 29A). Relativamente a quest'ultimo parametro, i miglioramenti maggiori furono notati nei 15 pazienti che presentavano una funzione ventricolare molto depressa prima dell'intervento ( $35 \pm 10\%$ ) (Figura 29B).



**Figura 28:** (A) miglioramenti dell'area valvolare aortica nei pazienti dopo 24 h, 1, 3, 6, 12 e 24 mesi dall'intervento. (B) Decremento del gradiente medio nei pazienti dopo 24 h, 1, 3, 6, 12, e 24 mesi dall'intervento.



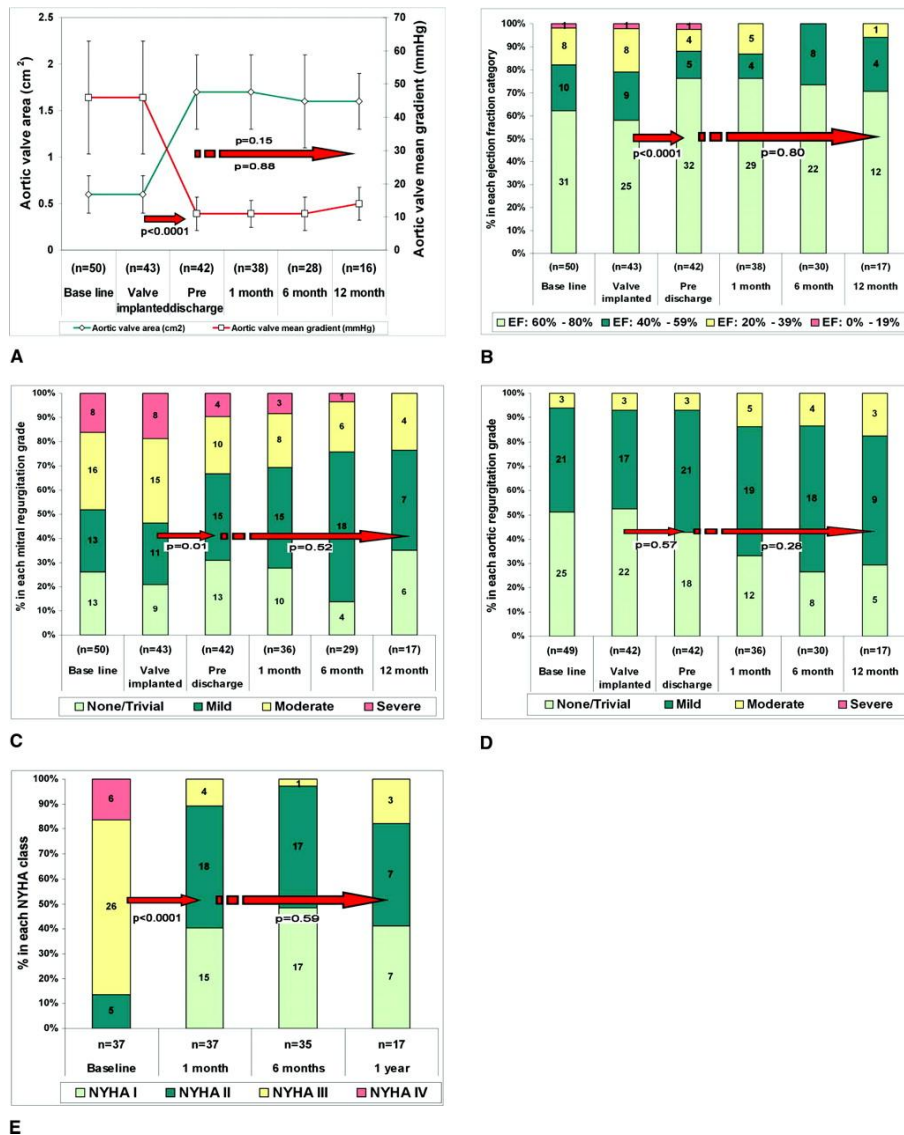
**Figura 29:** (A) Miglioramento della frazione di eiezione dopo una settimana (n = 22). (B) Miglioramento della frazione di eiezione ad una settimana nei soggetti con funzione ventricolare sinistra particolarmente depressa prima della procedura (n = 15).

Il rigurgito aortico post-procedurale (moderato o severo) si presentò in 17 pazienti (63%), sempre di origine paravalvolare e risultò di grado lieve (grado 0 oppure 1) in 10 pazienti, di grado moderato (grado 2) in 12 pazienti e di grado severo (grado 3) in 2 pazienti. Si verificarono complicazioni procedura-relate all'interno dell'ospedale in 7 casi (26%), e altri 10 pazienti morirono nei successivi 6 mesi. La mortalità out-of-hospital non fu collegata in nessun caso a problemi cardiaci, ma sempre a qualche altra condizione patologica. Complessivamente i pazienti sopravvissuti più a lungo vissero per circa due anni.

Nel lavoro pubblicato da Webb e dai suoi colleghi (39), al St.Paul's Hospital di Vancouver, in Canada, 50 pazienti con stenosi valvolare aortica di grado severo (tutti con controindicazione chirurgica) vennero trattati con PAVR mediante approccio retrogrado. Il successo procedurale complessivo fu ottenuto nell'86% dei casi (43 pazienti), mentre in 7 individui l'operazione non andò a buon fine. Il periodo di ospedalizzazione fu in media di 5 giorni (range: 3-14 giorni). Il tasso di mortalità intraprocedurale fu del 2%, mentre l'incidenza di mortalità complessiva a 30 giorni fu del 12% (EuroSCORE logistico medio pari a 28). Va segnalato che in realtà, l'esperienza venne divisa in due fasi. In seguito alla prima fase, il successo procedurale passò dal 76%, dei primi 25 pazienti, al 96% dei restanti 25, e il tasso di mortalità a 30 giorni scese dal 16% all'8%, cosa che riflette un'importante curva di apprendimento. Nessuno dei totali 50 pazienti necessitò la conversione all'operazione chirurgica a cuore aperto nei primi trenta giorni dall'intervento, in due casi (4%) si verificò un evento ischemico cerebrale maggiore e un follow-up di 359 giorni mostrò una sopravvivenza dell'81% (35 individui su 43) fra coloro che avevano ricevuto l'impianto con successo. Inoltre il miglioramento clinico venne mantenuto in tutti i pazienti, senza la segnalazione di nessun deterioramento strutturale della valvola. Il successo procedurale fu accompagnato da un significativo incremento dell'area valvolare (da  $0.6 \pm 0.2$  cm<sup>2</sup> a

1.7 ± 0.4 cm<sup>2</sup>), della frazione di eiezione (da una media del 53±15% ad una del 57±13%) e da un miglioramento della classe funzionale NYHA e dell'insufficienza mitralica. Il grado di insufficienza aortica a seguito dell'impianto risultò invariato nel 24% dei casi, peggiorato nel 44%, e migliorato nel 32%. In nessun caso, comunque, il livello della patologia si dimostrò superiore a quello moderato, a seguito dell'intervento (Figura 30).

Due registri multicentrici, il REVIVAL II negli USA (Transcatheter Endovascular Implantation of Valves; presentato al Transcatheter Cardiovascular Therapeutics meeting del 2006) e il REVIVE II in Europa (Registry of Endovascular Implantation of Valves in Europe II; presentato al Transcatheter Cardiovascular Therapeutics meeting del 2008) hanno completato questa esperienza iniziale con le Edwards valves impiantate mediante approccio transfemorale retrogrado (43).



**Figura 30:** Follow-up della classe funzionale e dei parametri ecocardiografici. A, evoluzione nel tempo dell'area valvolare aortica e del gradiente medio di pressione. B, evoluzione nel tempo della frazione di eiezione del ventricolo sinistro. C, evoluzione nel tempo dell'insufficienza mitralica. D, evoluzione nel tempo dell'insufficienza aortica. E, classe funzionale New York Heart Association.

Per quanto riguarda invece l'approccio transapicale, i primi dati resi pubblici furono quelli relativi all'esperienza di Lichtenstein e del suo team ( **48** ). In questo caso vennero trattati 7 pazienti (range di età:  $77 \pm 9$  ) affetti da stenosi aortica ad alto rischio chirurgico (logistic Euroscore:  $35 \pm 26\%$ ): l'impianto riuscì con successo in tutti i soggetti e non vi fu alcuna morte procedurale. I risultati furono all'altezza di quelli ottenuti mediante tecnica retrograda, con miglioramenti a livello di gradiente trans valvolare e di dimensioni dell'orifizio aortico (Tabella 8). In alcun paziente il livello di insufficienza paravalvolare apparve clinicamente significativa. La mortalità a trenta giorni fu del 14%, notevolmente inferiore a quella prevista (35%). Ad un follow-up di  $87 \pm 56$  giorni, 6 dei 7 pazienti erano ancora vivi e in condizioni stabili.

Parametri ecocardiografici*	Prima della procedura †	Dopo la procedura †	Dopo 1 mese ‡
Area valvolare aortica, mm	$0.7 \pm 0.1$	$1.8 \pm 0.8$	$1.6 \pm 0.7$
Gradiente aortico medio, mmHg	$31 \pm 10$	$9 \pm 6$	$7 \pm 10$
Frazione di eiezione, %	$50 \pm 10$	$50 \pm 20$	$50 \pm 20$
Insufficienza aortica (grado 1–4)	$1 \pm 1$	$1 \pm 1$	$2 \pm 1$
Insufficienza mitrale (grade 1–4)	$3 \pm 2$	$2 \pm 3$	$2 \pm 1$

\*Media  $\pm$  interquartile range.  
†Numero di pazienti =7.  
‡ Numero di pazienti =6. (Un paziente morì prima del follow-up ad una mese)

**Tabella 8:** risultati ecocardiografici dell'esperienza di Lichtenstein et al.

Uno studio a più ampio raggio venne condotto nello stesso anno (2006) da Walther e dai suoi colleghi, i quali riportarono i primi risultati ottenuti in 59 pazienti (età media di  $81,4 \pm 5,8$  anni) trattati con PAVR mediante l'utilizzo della stessa tecnica. Il valore del logistic EuroSCORE medio era di 26,8. Il successo procedurale venne ottenuto nel 90% dei casi (53 pazienti), mentre per un 7% (4 pazienti) fu necessaria una immediata conversione alla chirurgia a cuore aperto. Il 52,5% dei pazienti venne trattato in assenza di by-pass cardiopolmonare. La mortalità intraospedaliera fu del 13,6% (8 pazienti). Tutte le morti che si sono verificate avvennero in assenza di disfunzione della protesi valvolare. La sopravvivenza ad un periodo di follow-up medio di 110 giorni fu del 75,7% (**40**). I risultati di questa esperienza sono riportati schematicamente nella Tabella 9.

		95% CI
n	40	
V <sub>max</sub> , m/s	2±0.6	1.81–2.19
P <sub>max</sub> , mm Hg	18±11	14.9–21.1
P <sub>mean</sub> , mm Hg	9±6	7.3–10.7
Grado di incompetenza aortica		
nessuno	14	
minimo	11	
leggero (1°)	12	
moderato (1–2°)	2	
severo (2° or higher)	1	
Incompetenza paravalvolare	17/26	

V<sub>max</sub> indica la massima velocità transvalvolare del sangue; P<sub>max</sub>, il massimo gradiente transvalvolare di pressione; P<sub>mean</sub>, il gradiente transvalvolare di pressione medio; CI, l'intervallo di confidenza.

**Tabella 9:** Risultati ecocardiografici dell'esperienza di Walther et al.

## 11.2. REGISTRI RECENTI

I risultati procedurali e a trenta giorni più recenti dei maggiori registri multicentrici sono mostrati in tabella 10.

Il PARTNER EU (Placement of Aortic Transcatheter Valve European Union) registry ha incluso tra Aprile 2007 e Gennaio 2008, da 9 diversi centri in Europa, 130 pazienti sottoposti a impianto transcateretere, sia transfemorale che transapicale, della valvola aortica con valvola Edwards-SAPIEN. Questo registro fu seguito dal SOURCE (Edwards Sapien Aortic Bioprosthesis European Outcome) registry, che includeva un totale di 1038 pazienti da 34 centri europei. Complessivamente il 55% delle procedure vennero realizzate tramite approccio trans-apicale, mentre il 45% con quello transfemorale. Questo registro venne iniziato subito dopo che la valvola Edwards-SAPIEN aveva ricevuto il marchio CE, nel Settembre 2007 (43).

	No.	Logistic Euroscore, Mean	Type of Valve	Approach	Procedural Success (%)	30-Day Mortality (%)
PARTNER EU (transfemoral)	61	25.7%	Edwards SAPIEN	Transfemoral	91	8.1
PARTNER EU (transapical)	69	33.8%	Edwards SAPIEN	Transapical	91	18.8
SOURCE (transfemoral)	463	25.7%	Edwards SAPIEN	Transfemoral	95.6	6.3
SOURCE (transapical)	575	29.2%	Edwards SAPIEN	Transapical	92.9	10.3

**Tabella 10:** Impianto transcateretere della valvola aortica: risultati dei maggiori registri multicentrici.

## 12. SELF-EXPANDABLE VALVES: CoreValve

Il ReValving System (CoreValve, Parigi) consiste di tre componenti: un frame auto espandibile su cui è montata una valvola costituita da tre lembi in pericardio porcino (Figura 31), un catetere di rilascio (le cui dimensioni sono state diminuite da 25F di diametro a 18F nei modelli più recenti) e un loading system.

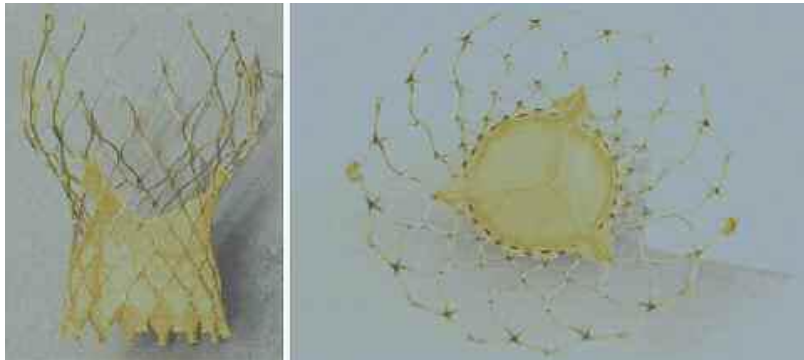


Figura 31 : Il CoreValve Percutaneous ReValving TM System.

Il frame di supporto self-expanding in nitinolo (lunghezza complessiva: 45 mm) ha una configurazione a “cella di diamante” ed è diviso in tre aree caratterizzate ciascuna da forza radiale differente:

- la porzione superiore del frame, quella più ampia, ancora la valvola alle pareti dell'aorta ascendente, al di sopra dei seni coronarici, con una forza radiale bassa, facilitando l'allineamento del sistema al flusso sanguigno;
- la porzione intermedia contiene i lembi valvolari. La forma convessa del dispositivo a questo livello è opposta alla concavità dei seni coronarici e mantiene un' idrodinamica fisiologica;
- la porzione inferiore ha una forza radiale maggiore e viene impiantata nella regione sub-anulare.

Nel posizionamento della valvola, che avviene con approccio retrogrado, la struttura del frame viene ristretta e la porzione centrale del dispositivo viene fatta aderire alle pareti aortiche, così da consentire lo scorrimento di un flusso sanguigno normale e da lasciare libero l'accesso agli osti coronarici, attraverso le maglie dello stent. La valvola, come accennato, è costituita da un singolo strato di tessuto pericardico porcino, ed è cucita sul frame con suture in politetrafluoroetilene. Il sistema attuale può essere utilizzato in pazienti con porzioni distali dell'aorta aventi diametro < 45 mm e con diametro anulare < 23 mm.

Dopo la consueta valvuloplastica con pallone, il CoreValve ReValving system viene posizionato in una locazione transvalvolare, e l'introduttore, dal quale sporge la valvola e che ne aiuta l'ancoraggio, viene mantenuto in sede per diversi minuti prima di essere ritirato. Durante questo intervallo di tempo critico, in cui la valvola viene “depositata”, viene utilizzato un supporto emodinamico esterno, al fine di mantenere una condizione di stabilità nel paziente. L'impianto di tale valvola non richiede, invece, il *rapid pacing* ventricolare, che viene utilizzato solo durante la predilatazione della valvola aortica. Per la natura auto-espandente del

frame in nitinolo, una lenta e progressiva espansione dello stent si verifica nell'arco dei successivi 30-60 minuti. Questo porta all'adesione delle porzioni distale e prossimale del dispositivo e consente di minimizzare i rigurgiti paravalvolari (35). Sembra, inoltre, che la presenza di uno stent auto-espandibile possa favorire una minor frequenza di leaks paravalvolari rispetto alla valvola di Cribier-Edwards. Tuttavia, i primi dati clinici sembrano riportare una frequente insorgenza di blocco atrioventricolare dopo l'impianto di questo dispositivo (13%), forse determinato dal trauma sul setto interventricolare del segmento di stent auto-espandibile. Al momento, il vantaggio maggiore di questa valvola è dato dalla possibilità di usufruire, nella versione più recente (3° generazione), di un sistema di rilascio che utilizza introduttori 18 F, la qual cosa consente di eseguire la procedura mediante approccio retrogrado anche in pazienti con alterazioni di calibro a carico dell'asse iliaco-femorale, senza la necessità di ricorrere alla chiusura per via chirurgica dell'accesso arterioso (34).

## 12.1. PRIMI RISULTATI ED EVIDENZE CLINICHE

Dal primo impianto di una CoreValve stent valve della prima generazione, portato a termine con successo nel 2005, sono stati realizzati significativi progressi sia nel design del dispositivo, sia nelle tecniche di intervento, sia a livello di esiti clinici. Tali miglioramenti sono stati accompagnati dallo sviluppo dapprima di una seconda generazione di dispositivi, che ha ridotto le dimensioni dell'introduttore a 21F, e quindi da una terza generazione, che rende disponibili attualmente introduttori 18F.

I primi dati sulla fattibilità e l'efficacia della procedura di impianto della valvola CoreValve di prima e seconda generazione sono stati pubblicati nel 2006 dal gruppo del Prof. Eberhard Grube di Siegburg (Germania). Un totale di 25 pazienti (età tra i 68 e i 94 anni) con stenosi della valvola aortica sintomatica (gradiente medio prima dell'impianto:  $69,3 \pm 13,9$  mm Hg; range: da 34 a 139 mm Hg) e numerose altre patologie (EuroSCORE logistico medio: 11%) vennero inseriti in questo primo studio.

Venne registrato un successo procedurale acuto in 21 pazienti (cioè nell'84% dei casi), che, come si può osservare nella Tabella 11, ebbe ripercussioni in una marcata riduzione del gradiente valvolare sia medio che di picco. Sempre dalla Tabella 11 si può osservare l'evoluzione dell'insufficienza aortica da prima a dopo l'intervento: il grado di questa patologia venne migliorato, o rimase inalterato, in 16 pazienti (76,2%) mentre subì un peggioramento in 5 pazienti (23,8%). Un follow-up a 30 giorni dimostrò che tali percentuali erano rimaste pressoché invariate. In 8 casi su 25 furono osservati eventi cardiovascolari e cerebrali maggiori "in-hospital" (MACCE 32%), e complessivamente la mortalità intraospedaliera registrata fu del 20% (5 morti). Non si verificò alcun episodio di migrazione della valvola né di trombosi; nessun paziente sviluppo ischemia miocardica. Tra i 18 pazienti che subirono l'impianto con successo e che vennero dimessi dall'ospedale, non si verificò alcun evento avverso nell'arco dei primi trenta giorni dalla dimissione, venne registrato un



miglioramento della classe funzionale NYHA, e l'analisi ecocardiografica confermò la stabilità sia fisica che funzionale della protesi (42).

	Prima dell'impianto (n=21)	Dopo l'impianto (n=21)	Follow-Up a 30-day (n=18*)
Gradiente pressorio di picco, mm Hg, mean±SD	69.90±22.96	21.31±5.05	22.10±3.61
Gradiente pressorio medio, mm Hg, mean±SD	44.24±10.79	12.38±3.03	11.82±3.42
Rigurgito aortico (AR)			
4+	0 (0)	0 (0)	0 (0)
3+	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2+	4 (19.0)	4 (19.0)	1 (5.6)
1+	10 (47.6)	7 (33.3)	8 (44.4)
0	7 (33.3)	10 (47.6)	9 (50.0)
AR migliorato rispetto alle baselines	...	9 (42.9)	8 (44.4)
AR invariato rispetto alle baselines	...	7 (33.3)	6 (33.3)
AR peggiorato rispetto alle baselines †	...	5 (23.8)	4 (22.2)

I valori sono in %, salvo diversa indicazione.

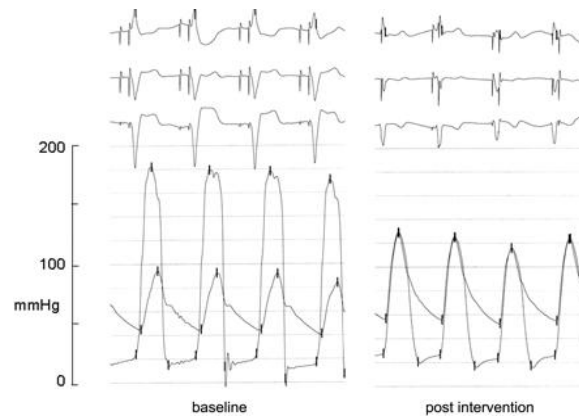
\* Sono inclusi solo i soggetti con successo procedurale acuto e sopravvissuti alla dimissione.

† Rigurgito aortico peggiorato a seguito della procedura in 2 pazienti di 1 grado (da 0 a 1+ e da 1+ a 2+) e in tre pazienti da 0 a 2+. Dei 4 soggetti con grado 2+ postprocedurale, in tre si osservò una diminuzione a grado 1+ dopo 30 giorni.

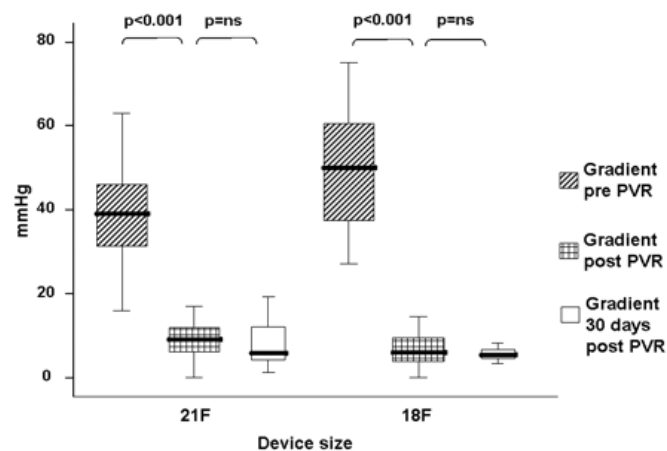
**Tabella 11:** Risultati ecocardiografici dell'esperienza di Grube et al.

Uno studio più ampio venne condotto in seguito, sempre da Grube e dal suo gruppo (41), con le valvole della seconda e della terza generazione. Nell'esperienza riportata vennero trattati complessivamente 86 pazienti, di cui i primi 50 con la valvola di seconda generazione (21 F) ed i restanti 36 con quella di terza generazione (18 F). L'età media dei pazienti era di  $81.3 \pm 5.2$  anni e l'Euroscore logistico medio era di  $21.7 \pm 12.6\%$ . Il successo procedurale venne ottenuto nel 74% (21F: 78%; 18F: 69%) dei casi, la mortalità procedurale fu dell'ordine del 6%, la mortalità globale a 30 giorni del 12%, mentre la frequenza di eventi combinati (morte, ictus ed infarto miocardico) del 22%. I maggiori eventi legati alla procedura furono: embolizzazione da frammenti di calcio (pazienti con ictus), tamponamento cardiaco da perforazione miocardica (6 pazienti) ed errato posizionamento della valvola (6 pazienti convertiti all'intervento chirurgico). In 2 casi l'errato posizionamento della valvola venne trattato efficacemente, mediante un secondo impianto di valvola CoreValve (strategia *valve-in-valve*). Nei pazienti in cui l'intervento venne portato a termine con successo, venne osservato un notevole alleviamento dei sintomi, con un miglioramento della classe funzionale NYHA media da  $2.85 \pm 0.73$  prima della procedura, a  $1.85 \pm 0.60$  dopo l'impianto. Inoltre, in tutti i soggetti venne riportato un notevole miglioramento dei parametri emodinamici, come illustrato nelle Figure 32 e 33. In 51 pazienti (66%) si registrò un grado di insufficienza aortica invariato o addirittura migliorato rispetto a prima dell'intervento, mentre un peggioramento da grado 1+ a grado 2+ venne osservato in 15 soggetti (20%) e da

grado 0 a grado 1+ in 11 soggetti (14%). In nessun paziente si presentò il caso di insufficienza aortica severa (grado 3+ o 4+) a seguito dell'intervento. Questa situazione rimase globalmente invariata ad un follow-up di trenta giorni, con un decremento da grado 2+ a 1+ in sei pazienti, ed un incremento da grado 1+ a 2+ in cinque pazienti.



**Figura 32:** Tracciato emodinamico prima e dopo l'intervento con CoreValve. Esempio di tracciato emodinamico simultaneo del ventricolo sinistro e aortico alle baselines e immediatamente dopo l'impianto.



**Figura 33:** Gradiente pressorio aortico medio. Gradiente medio pre- vs post-impianto della protesi ad un follow-up di 30 giorni (per i pazienti che avevano ottenuto successo procedurale). PVR = percutaneous valve replacement.

La CoreValve è stata approvata per uso clinico in Europa nel Maggio 2007. Una limitazione al suo utilizzo è legata alla necessità di supporto cardiopolmonare esterno durante la fase di deposizione. Una potenziale alternativa è stata quella di sfruttare un dispositivo di assistenza del ventricolo sinistro per lo scarico ventricolare, cosa che dovrebbe eliminare la necessità della ventilazione meccanica e dell'ossigenazione extracorporea. Inoltre, in teoria, l'utilizzo di valvole di più basso profilo (18F) della terza generazione, dovrebbe garantire una minor dipendenza dal supporto cardiopolmonare e portare dunque ad una semplificazione della pratica (35).

### 13. NUOVE VALVOLE PERCUTANEE

Oltre alle limitazioni legate alle dimensioni dei cateteri necessari per posizionare la valvola, un importante potenziale problema presente nelle due valvole sopra descritte è che, per nessuna di esse, esiste la possibilità di riposizionarle o rimuoverle una volta che sono state rilasciate. Inoltre la presenza di insufficienza aortica residua costituisce un potenziale problema. Questa ultima complicazione tende comunque a ridursi nel tempo dopo l'impianto e, complessivamente, appare meno frequente a seguito dell'introduzione sul mercato di valvole di dimensioni maggiori. Per quanto riguarda, invece, il problema di riposizionabilità e rimovibilità, la necessità di dispositivi capaci di garantire una migliore coaptazione con l'annulus aortico, riducendo l'incidenza di leak perivalvolari, ha motivato lo sviluppo di nuove tecnologie (34).

Caratteristiche comuni delle nuove protesi percutanee includono: attraversamento retrogrado della valvola stenotica, design innovativi, profili ridotti, lembi valvolari in tessuto pericardico, arteriotomia più piccola, diminuzione dell'incidenza di insufficienza aortica residua a seguito dell'intervento e, per l'appunto, la possibilità di modificare la posizione del dispositivo prima del rilascio finale (35). La loro disponibilità dipenderà dai risultati degli iniziali registri di fattibilità e dalle loro performance in relazione ai dispositivi precedenti.

Alcune delle più promettenti tecnologie che hanno attualmente superato la fase FIM sono di seguito descritte:

- Paniagua Aortic Valve (Endoluminal Technology Research, Miami, FL): è una protesi biologica montata su uno stent con un profilo in chiusura di circa 2 mm. In base alle dimensioni della protesi può essere inserita per via retrograda con introduttori di 11F-16F. Le sue caratteristiche la rendono particolarmente adatta ad un inserimento tramite approccio retrogrado. Il primo impianto, e unico in letteratura, sull'uomo è avvenuto nel 2003 in un uomo di 62 anni, affetto da stenosi aortica inoperabile calcifica, accompagnata da numerose comorbidità (44). L'intervento venne portato a termine con successo e i risultati nelle 48 ore immediatamente successive si dimostrarono positivi e conformi alle aspettative. Il paziente morì al quinto giorno dall'impianto e, nonostante la grave ipotensione, la funzionalità della valvola, valutata con l'echo-Doppler, venne valutata come soddisfacente. Al momento non esistono altri dati disponibili su questo tipo di valvola.
- AorTx valve (Hansen Medical, Mountain View, CA): questa valvola è costituita da un frame in metallo, pieghevole e a basso profilo, che incorpora una valvola tissutale in pericardio bovino. Il frame viene posizionato e fatto aprire con uno scatto per far emergere la valvola trileaflet, quindi viene saldamente assicurato alle pareti della valvola nativa grazie alla sua alta forza radiale. Come negli altri design di ultima generazione, questo dispositivo è completamente manovrabile e può venir riposizionato prima del distacco definitivo (35). Fino ad ora sono stati effettuati 8 impianti di questa valvola, in otto pazienti che attendevano l'operazione chirurgica a cuore aperto, ma ancora nessun dato relativo a queste esperienze è stato riportato (30).

- Direct Flow Valve (Direct Flow Medical, Santa Rosa, CA): questa valvola costituisce una soluzione innovativa all'impianto percutaneo di protesi valvolari, non appartenendo né alla categoria della valvole *balloon-expandable*, né a quella delle *self-expandable*. Tale valvola è costruita con pericardio bovino ma a differenza di tutte le precedenti valvole è montata su una struttura non metallica costituita da un reticolo e due anelli, sopra e sotto valvolari, che vengono inizialmente riempiti con una soluzione di mezzo di contrasto e successivamente con un materiale plastico liquido a rapida polimerizzazione, capace di garantire una buona forza radiale. Tale sistema permette di gonfiare temporaneamente l'apparato valvolare (posizionamento temporaneo) ed immettere la soluzione polimerizzante permanente solo quando si è soddisfatti circa la posizione ottimale. La presenza dei due anelli sopra e sottovalvolari dovrebbe ridurre il rischio di insufficienza peri-valvolare. Attualmente si hanno a disposizione i primi risultati ottenuti dal gruppo del Prof. Joachin Schofer ad Amburgo. In questa esperienza sono stati trattati 15 pazienti, arruolati tra Settembre 2007 e Marzo 2008, caratterizzati da area valvolare  $\leq 0.8 \text{ cm}^2$ , gradiente trans valvolare medio  $\geq 35 \text{ mm Hg}$  ed EuroSCORE logistico  $\geq 20\%$ . Il successo procedurale fu ottenuto in 12 pazienti (80%); la conversione all'intervento chirurgico si rese necessario in un paziente, dopo due giorni dall'impianto della valvola; 11 pazienti (73%) furono dimessi con risultati a breve termine incoraggianti: un significativo incremento dell'area valvolare aortica (media: 1,64; range: 1,27-1,74) e una contemporanea riduzione del gradiente transvalvolare medio (14,0 dopo l'intervento contro 54,0 mmHg prima dell'impianto). A distanza di 30 giorni furono registrati una morte per problemi cardiaci, e un major stroke. Non sono ancora stati pubblicati i dati relativi ai 10 pazienti sopravvissuti (46).
- Lotus Valve (Sadra Medical, Campbell, CA): è formata da un filamento continuo in nitinolo al cui interno è sospesa una valvola tricuspide in pericardio bovino. Il dispositivo presenta un complesso sistema di rilascio che consente di valutare, in anteprima, il posizionamento della valvola ed il suo funzionamento. Un catetere, avente diametro esterno di 19F, viene portato attraverso la valvola stenotica e quindi sguainato. La protesi, che è auto-espandibile, dapprima si accorcia passivamente, auto-centrandosi all'interno della valvola nativa, con una forza radiale bassa, permettendo al dispositivo di iniziare a funzionare; quindi, quando risulta ottimamente posizionata, il frame in nitinolo viene nuovamente accorciato, questa volta attivamente, fino alla sua altezza finale (19 mm), e grazie all'aumento della forza radiale, il dispositivo viene assicurato in loco. La valvola resta attaccata al sistema di rilascio grazie a 15 gancetti, e può così essere ri-allungata, raddrizzata e riposizionata in qualunque momento prima del rilascio definitivo dal catetere (35). È di recente pubblicazione il primo impianto nell'uomo della Lotus Valve avvenuto con successo clinico e procedurale in un uomo di 93 anni, con significativa riduzione del gradiente valvolare medio da 32 mmHg a 9 mmHg ed incremento dell'area valvolare

aortica da 0.6 cm<sup>2</sup> a 1.7 cm<sup>2</sup> al termine della procedura, (43). L'ospedale di Siegburg (Prof. Eberhard Grube) rappresenta attualmente il centro pilota per la valutazione di questa nuova valvola (45).

#### **14. VALUTAZIONE DEI RISCHI E SELEZIONE DEI PAZIENTI**

La selezione dei pazienti da trattare con sostituzione valvolare aortica trans-catetere è al momento molto restrittiva e non potrebbe essere altrimenti considerando l'innovatività della tecnica e la relativa mancanza di dati sui risultati a lungo termine di queste protesi, soprattutto se paragonate alle valvole biologiche utilizzate da decenni nella cardiocirurgia. Il successo della chirurgia tradizionale nella cura dei pazienti con un livello di rischio normale ha inevitabilmente limitato il campo di azione di queste nuove tecnologie a soggetti ad alto rischio chirurgico.

L'esigenza di identificare criteri clinici ed anatomici uniformi e condivisi dai diversi centri con un programma di impianto percutaneo delle valvole aortiche è conseguenza della complessità della procedura ed ha l'intento di promuovere una rigorosa selezione dei pazienti al fine di ridurre il rischio di indicazioni inappropriate che porterebbero inevitabilmente ad un eccesso di procedure non necessarie o in popolazione di pazienti non ottimale, con il rischio di incrementare il tasso di complicanze e di rovinare il futuro di una metodica così promettente (28).

Prima di qualunque intervento, la mortalità attesa viene calcolata tramite specifici strumenti che combinano insieme variabili cliniche, demografiche e chirurgiche. Questi algoritmi sono stati sviluppati al fine di comparare fra loro i risultati di singoli ospedali, ma anche con l'obiettivo di fornire una stima di rischio per i pazienti e di facilitare una scelta più consapevole nei confronti delle potenziali tecniche applicabili in ciascun caso. È bene sottolineare che questi strumenti permettono di calcolare la probabilità di morte in gruppi di pazienti con profili di rischio simili, e non l'esito dell'intervento in singoli pazienti.

I calcolatori di rischio più comunemente utilizzati sono l'STS-PROM (Society of Thoracic Surgery Predicted Risk of Mortality) e l'EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), già citato in precedenza. In generale, si definisce "alto rischio chirurgico" un rischio del 10% decile o, in alternativa, una percentuale di morte a trenta giorni dall'operazione del 15% in eccesso.

L'EuroSCORE colleziona le variabili dei pazienti per creare una stima della mortalità operativa. Benché inizialmente applicato a pazienti europei in attesa di bypass chirurgico delle arterie coronarie, esso è stato successivamente validato anche su altri gruppi eterogenei di popolazione, ed è stato applicato anche al caso di soggetti che vanno sottoponendosi alla chirurgia valvolare. Poiché nella popolazione iniziale, sulla cui base è stato sviluppato questo algoritmo, era bassa la prevalenza di pazienti ad alto rischio, venne generato un altro strumento, il cosiddetto EuroSCORE logistico, al fine di valutare con maggior accuratezza il rischio di mortalità di questa categoria. Ad ogni modo, è stato dimostrato di recente che questo sistema di calcolo

probabilmente non è calibrato in modo soddisfacente e tende persistentemente a sovrastimare il tasso di mortalità.

Per quanto riguarda il sistema di punteggio STS–PROM, esso deriva dall’STS database (un registro volontario che annota esiti operatori) e ha l’obiettivo di stimare il rischio di mortalità, morbidità, danni renali e durata della degenza dopo interventi di chirurgia cardiaca valvolare e non valvolare. A differenza del caso precedente, questo sistema ha dimostrato di sottostimare il reale tasso di mortalità post-operatoria. D’altra parte si è anche osservato che esso riflette più da vicino la mortalità operatoria e quella a trenta giorni, nel caso di pazienti che si sottopongono a sostituzione della valvola aortica.

Nonostante l’STS-PROM e l’EuroSCORE rappresentino delle strade obiettive di quantificazione dei rischi, questi metodi non tengono conto di alcune caratteristiche che potrebbero incidere in modo negativo sulla riuscita dell’intervento e incrementare la mortalità operativa: precedenti irradiazioni mediastiniche, presenza di gravi calcificazioni dell’aorta toracica (aorta a porcellana), anomalie anatomiche della cavità toracica, mediastiniti, cirrosi, fragilità del paziente, etc. In aggiunta, gli algoritmi utilizzati furono calcolati a partire da pazienti che erano stati sottoposti ad intervento chirurgico, limitando così la loro applicabilità in tutti quei pazienti che non sono considerati candidati per tale tipo di intervento (47).

Come si può intuire, dunque, selezionare i pazienti e prendere decisioni relativamente a un gruppo di individui anziani, che rappresentano una popolazione eterogenea e che richiederebbe bilanci ed analisi individualizzate, è una questione particolarmente spinosa, che richiede di tenere presenti diverse variabili. In linea di massima i criteri di indicazione alla sostituzione valvolare aortica transcateretere prevedono i 3 seguenti step (49):

1. Conferma della severità della stenosi aortica

La PAVR dovrebbe essere condotta solo in quei soggetti che presentano stenosi aortica severa. L’ecocardiografia, al momento, è lo strumento più indicato per la valutazione della gravità di questa malattia, dal momento che permette di misurare l’area valvolare e gli indici flusso-dipendenti. L’ecocardiografia con bassa dose di dobutamina, inoltre, consente di differenziare la stenosi aortica severa da quella, più rara, pseudo-severa, in pazienti che presentano una bassa frazione di eiezione ventricolare sinistra e basso gradiente di pressione.

2. Analisi dei rischi chirurgici e valutazione dell’aspettativa di vita

Un’appropriata selezione dei soggetti ad alto rischio chirurgico, che potrebbero trarre beneficio da un intervento alternativo, richiede che vengano sempre utilizzati in parallelo giudizi clinici, consultazioni multidisciplinari e stime basate sui risultati di più di un sistema di punteggio (per esempio: mortalità attesa > 20% con l’EuroSCORE logistico e > 10% con l’STS). Questo approccio ha lo scopo di garantire una maggior completezza agli esiti dei calcolatori di rischio che, come già accennato, non tengono in considerazione alcuni fattori che invece hanno un importante riscontro pratico (49).

La volontà da parte del paziente di non volersi sottoporre ad intervento cardiocirurgico non viene considerata un'indicazione alla procedura per cutanea, a meno che questa non derivi da un colloquio congiunto tra paziente, cardiologo e cardiocirurgo (28). Benché la letteratura scientifica non elenchi i criteri di controindicazione chirurgica assoluta, l'esperienza ha permesso di individuare fattori che rappresentano la motivata possibilità di escludere pazienti dall'ipotesi di intervento a cuore aperto, poiché a rischio eccessivo. Pur non essendo specifici per pazienti con stenosi valvolare aortica in vista di una sostituzione valvolare, alcuni di essi sono schematicamente riassumibili in:

- controindicazioni a 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 classe Child-Pugh A o B)
- 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  $\leq 18$  kg/m<sup>2</sup>)
- connettivopatie che controindicano la cardiocirurgia
- aorta a porcellana diagnosticata con angiotomografia multistrato (estese calcificazioni parietali dell'aorta ascendente contigue con il piano valvolare).

### 3. Valutazione della fattibilità e dell'esclusione di controindicazioni all'impianto transcateretere

Chiaramente, dopo aver escluso l'intervento chirurgico, deve essere presa in considerazione la fattibilità di quello percutaneo. Si rendono necessari a questo fine:

- Valutazione dell'anatomia coronarica. A tale scopo viene generalmente eseguita angiografia coronarica. Se alla patologia della valvola aortica, infatti, sono associate disfunzioni o malattie delle arterie coronarie, si rende necessaria una rivascolarizzazione. L'approccio percutaneo probabilmente non deve essere raccomandato in quei pazienti che, dalle analisi, risultano avere una stenosi grave della porzione prossimale di tali arterie. Per quanto riguarda invece la loro posizione in relazione alle cuspidi, essa può essere stimata mediante aortografia o tomografia computerizzata multistrato.
- Misurazione dell'annulus aortico. Il calcolo della corretta dimensione dell'orifizio valvolare è un punto critico per quanto concerne la minimizzazione dei leakage paravalvolari e della

migrazione valvolare. Il metodo gold standard per tali misurazioni è la TEE (ecocardiografia transesofagea). Questa tecnica ha dimostrato di fornire valori più accurati rispetto all'ecografia transtoracica e viene quindi preferita, in particolare nei casi in cui i valori borderline comportino dubbi sulla fattibilità della procedura. Altre tecniche di imaging attualmente utilizzate per la misurazione dell'area anulare sono la tomografia computerizzata multistrato e la risonanza magnetica. L'ecocardiografia, invece, è lo strumento di eccellenza per la valutazione della morfologia del tratto di fuoriuscita del flusso del ventricolo sinistro e delle dimensioni della radice aortica.

- Valutazione di dimensioni, tortuosità e livello di calcificazione delle arterie periferiche. L'angiografia è la tecnica di riferimento per questo obiettivo; viene utilizzata comunque anche la tomografia computerizzata multistrato. Per concludere, in pazienti che presentano insufficienza renale è di solito utile anche un'analisi tramite risonanza magnetica.

Fra le controindicazioni all'intervento percutaneo, alcune sono generali, mentre altre sono approccio- o dispositivo- dipendenti. Alla prima categoria appartengono:

- stato settico, endocardite infettiva in fase acuta o subacuta
- trombo endoventricolare sinistro
- infarto miocardico recente (<30 giorni)
- aspettativa di vita <1 anno per patologie concomitanti (ad es., neoplasie)
- annulus aortico <18 o >25 mm per le protesi espandibili su pallone, <20 e >27 mm per le protesi auto-espandibili
- severe calcificazioni valvolari asimmetriche che potrebbero comprimere le arterie coronarie durante l'espansione della protesi
- bassa (<10 mm) origine delle coronarie dal piano valvolare aortico che comporti l'occlusione degli osti da parte della protesi
- severa insufficienza mitralica che non si riduce né con test farmacologici o dopo valvuloplastica percutanea efficace o che sia secondaria a patologia mitralica o dell'apparato sottovalvolare
- aorta ascendente >45 mm per le valvole auto-espandibili
- stenosi sottovalvolare aortica
- diametro delle arterie femorali e iliache <6 mm per la valvola auto-espandibile e <7 mm per la valvola *balloon-expandible*
- valvola bicuspidale, a causa del rischio di deposizione e fissaggio della protesi non completi (28, 49).



Inoltre attualmente l'utilizzo di tecnica percutanea per impianto di protesi valvolari aortiche viene raramente preso in considerazione in pazienti con età <70 anni, anche se il fattore anagrafico da solo non è discriminante.

Le indicazioni specifiche per i diversi tipi di approccio, invece, non sono state completamente definite, e in genere vengono discusse in funzione dell'esperienza precedente del centro di ricovero e delle condizioni del paziente (49).

Controindicazioni all'approccio transfemorale sono:

- arterie iliache: calcificazioni severe, tortuosità eccessiva, diametro piccolo (< 6-9 mm rispetto al dispositivo che si intende utilizzare), bypass aorto-femorale precedente
- aorta: grave anticoagulazione, grave ateroma dell'arco, coartazione, aneurisma dell'aorta addominale con trombi sporgenti
- presenza di arteriosclerosi voluminosa a livello di aorta ascendente e dell'arco, individuata dalla TEE
- aorta ascendente trasversale (per quel che riguarda i dispositivi *balloon-expandable*).

Controindicazioni all'approccio trans-apicale sono:

- precedente intervento chirurgico del ventricolo sinistro utilizzando patch, come la Dor procedure
- pericardio calcificato
- insufficienza respiratoria grave
- apice ventricolare sinistro non raggiungibile

Una sicura attrattiva per la tecnologia percutanea riguarda la sostituzione di valvole biologiche deteriorate. Come discusso in precedenza, infatti, uno dei più gravi problemi relativi all'impianto chirurgico di valvole biologiche è attualmente quello della loro durabilità limitata, fatto che ne preclude l'utilizzo nei soggetti più giovani. Ciò che maggiormente spaventa in questi casi è la probabile necessità di un reintervento a seguito della degradazione della protesi. Si hanno oggi a disposizione diversi report di impianti transcateretere per il trattamento di valvole bioprotesiche mal funzionanti, portati a termine con successo, che aprono nuovi orizzonti per tutti quei pazienti che non possono sottoporsi ad impianto di valvole meccaniche, ma che sono considerati come troppo giovani per l'impianto di quelle biologiche. Fra l'altro è notevole che la fattibilità di questa strategia *valve-in-valve* sia stata provata sia nel caso di disfunzione di valvole biologiche stented, che in quello di valvole stentless. Sono comunque necessari studi futuri e più approfonditi per determinare l'efficacia di questa tecnica (43).

## 15. MAGGIORI COMPLICAZIONI PERIPROCEDURALI

I tipi e le percentuali di incidenza delle principali complicazioni periprocedurali associate all'impianto percutaneo di valvole aortiche sono mostrati in Tabella 12 e descritti in seguito (43).

	Valve Malposition or Embolisation, %	Conversion to Open Heart Surgery, %	Access Site Complications, %	Stroke, %	MI, %	Hemodialysis, %	Permanent Pacemaker, %
Edwards Valve (transfemoral) <sup>a</sup>	2.2 (1.7-5.7)	1.2 (0-1.7)	11.9 (8-26)	3.4 (2.4-9)	1.5 (0.2-16.3)	3.5 (0-5)	5.2 (1.6-6.7)
Edwards Valve (transapical) <sup>b</sup>	3.1 (1.1-7.5)	4.1 (1.8-7.1)	4.9 (2.4-13)	2.5 (0-5)	2.2 (0.7-17.5)	9.3 (3.4-13.3)	6.3 (0-7.3)
CoreValve Revalving System <sup>c</sup>	3.4 (0-9.3)	1.4 (0-8)	2.6 (1.4-30)	2.2 (1.7-20)	2.6 (0-3.9)	-	11.1 (0-33)

<sup>a</sup>  
<sup>b</sup>  
<sup>c</sup>

**Tabella 12:** Impianto percutaneo di valvola aortica; principali complicazioni periprocedurali: a) Dati ottenuti dai registri REVIVAL II, REVIVE II, PARTNER EU, SOURCE. b) Dati ottenuti dai registri PARTNER EU, TRAVERCE, SOURCE. c) dati ottenuti dal registro 18F CoreValve Expanded Registry.

### 15.1. MALPOSIZIONE ED EMBOLIZZAZIONE DELLA VALVOLA

L'incidenza di mal posizionamento e di embolizzazione valvolare è notevolmente diminuita se si paragonano i risultati degli iniziali trials *first-in-man* e dei primi studi di fattibilità (circa pari al 6%) con quelli più recenti (2%). Queste evidenze riflettono chiaramente l'importanza che ha la curva di apprendimento sul processo di posizionamento ed impianto valvolare. Ad ogni modo, il fatto che le uniche due valvole attualmente disponibili non siano riposizionabili una volta depositate, probabilmente preclude, almeno al momento, la possibilità di raggiungere un tasso dello 0% di incidenza di questo tipo di complicazione. La Edwards-SAPIEN valve, come si è visto, viene depositata tramite il gonfiaggio del palloncino, sotto *rapid pacing*, con una possibilità minima, se non nulla, di riposizionamento durante questa operazione. Per contro la CoreValve può essere parzialmente riposizionata, ma questo risulta possibile solo in una prima fase e non consente una libertà di movimento adeguata. Ad ogni modo, non è stata osservata alcuna differenza sostanziale fra queste due valvole, relativamente a questo tipo di complicazione.

### 15.2. NECESSITA' DI SUPPORTO EMODINAMICO: CONVERSIONE ALL'INTERVENTO CHIRURGICO STANDARD

La procedura di impianto transcateretere di valvole aortiche può essere associata a grave deterioramento emodinamico. Questo tipo di problema, dovuto in parte al tipo e alla gravità del disagio e in parte al profilo di alto rischio della popolazione che viene trattata, richiede necessariamente un supporto emodinamico (*femoral-femoral bypass* o *counterpulsation balloon*). Ad ogni modo, questa complicazione, e così anche l'emergenza

di intervento chirurgico immediato, hanno subito un forte calo nelle ultime esperienze, se comparate a quelle iniziali (da > 3% fino < 2% ). Di nuovo deve essere sottolineata l'importanza del processo di apprendimento, nell'evitare e nel far fronte a complicazioni procedurali di questo genere. Anche se il tempo in cui gli impianti percutanei venivano sistematicamente assistiti da bypass cardiopolmonare è ormai terminato, l'idea generale è che sia ancora di grande utilità avere a disposizione una macchina per la circolazione extracorporea e un team chirurgico pronto per intervenire e inserire nel paziente un bypass di supporto circolatorio in pochi minuti, qualora dovessero verificarsi dei problemi.

### **15.3. MAJOR ACCESS SITE COMPLICATIONS**

Le grandi dimensioni dei cateteri utilizzati nell'impianto per via percutanea (da 18F a 24F) sommate all'età avanzata dei soggetti che vengono attualmente sottoposti a questo tipo di intervento, hanno condotto ad un'alta incidenza (> 10% nella maggior parte delle esperienze) di complicazioni vascolari maggiori durante l'intervento. Un'attenta valutazione della taglia, della tortuosità e del livello di calcificazione del sistema iliofemorale sembra essere il fattore chiave per evitare in buona parte questi problemi.

L'esperienza con il CoreValve Revalving System lascia intuire che la riduzione del diametro dei cateteri può avere un grande impatto sull'incidenza dei danni al sistema vascolare periferico (incidenza > 20% nelle prime serie, contro ad una < 5% nei registri più recenti). Per contro, l'aver conservato un utilizzo di cateteri di dimensioni  $\geq 22F$  nelle procedure di impianto percutaneo con valvole Edwards si è tradotto in un tasso praticamente stabile nel tempo di complicazioni vascolari maggiori, nonostante la crescente esperienza dei centri in cui queste procedure vengono utilizzate. In proposito, si è constatato che l'aver a disposizione backup di interventisti con esperienza in materia e lavorare con team esperti è un fattore molto importante per migliorare i risultati dell'intervento e limitare l'impatto di queste complicazioni sulla mortalità a breve termine. La procedura transapicale, in particolare, è associata a rischiose complicazioni a livello di siti di accesso, come lacrimazione ventricolare e gravi emorragie durante la riparazione apicale. È stata recentemente riportata da alcuni centri la potenziale utilità di *rapid pacing* in questa operazione, proprio per minimizzare l'incidenza di tali problemi.

### **15.4. STROKE**

Il verificarsi di eventi cerebrovascolari è stato una grande preoccupazione nelle prime esperienze con la tecnica percutanea. Ad ogni modo, se si escludono le iniziali serie di pazienti che si sottoposero ad intervento transcateretere con la CoreValve, sotto bypass cardiopolmonare, il tasso di stroke riportato è stato < 5% nella maggior parte delle esperienze, probabilmente anche inferiore a ciò che ci si sarebbe potuti aspettare.

Deve essere tenuto presente che l'incidenza di eventi cerebrovascolari associati all'intervento chirurgico tradizionale in pazienti anziani è più alto del 5% rispetto a quanto registrato nei casi di PAVR. Questo lascia

intuire che il blocco dell'aorta e l'uso della circolazione extracorporea probabilmente sono associati ad un maggior rischio di stroke rispetto alla manipolazione di cateteri nell'arco aortico, nell'arteria ascendente e nell'annulus valvolare.

Riguardo a ciò, bisogna ricordare che l'approccio transapicale consente di evitare il passaggio di cateteri attraverso l'aorta ed alcuni gruppi, proprio alla luce di questo fatto, tendono a preferire questa tecnica in tutti quei soggetti che presentano aorta ascendente e/o arco aortico danneggiati. Fra l'altro, alcuni studi hanno rilevato un minor tasso di complicazioni cerebrovascolari nei soggetti trattati con questo approccio. Ad ogni modo i potenziali vantaggi che la tecnica transapicale può portare relativamente a questa categoria di problemi deve essere ancora abbondantemente esplorata.

### **15.5. INFARTO MIOCARDICO E OSTRUZIONE DELLE CORONARIE**

I report dell'incidenza di infarti miocardici (MI) associati alla PAVR dimostrano un'estrema variabilità fra le diverse serie di pazienti, spaziando dallo 0,2% al 17,5%. Un'importante limitazione in questo campo è la mancanza di una definizione universale per MI che seguono operazione percutanea di sostituzione della valvola aortica, senza contare che nemmeno la maggior parte degli studi dà una descrizione univoca degli effetti di questa complicanza.

Oltre ad un incremento asintomatico della produzione di enzimi cardiaci, e oltre all'apparizione di nuove onde Q sull'elettrocardiogramma, sono stati descritti casi di ostruzione sintomatica degli osti coronarici di sinistra. Attualmente si è compreso che questa ostruzione non è dovuta allo stent a rete della valvola, che "griglia" gli osti, ma piuttosto allo spostamento di pesanti frammenti calcificati dell'aorta attraverso di essi.

Diversi gruppi hanno enfatizzato l'importanza di misurare la distanza fra l'annulus aortico e gli osti coronarici prima dell'inizio della procedura percutanea, specialmente in quei pazienti che presentano una valvola calcificata particolarmente voluminosa. Ad ogni modo, non esiste alcuna specifica raccomandazione oltre a quella sopra indicata di misurazione delle distanze, che possa controindicare l'utilizzo della tecnica percutanea.

### **15.6. DANNI RENALI ACUTI E NECESSITÀ DI EMODIALISI**

I pazienti che attualmente si sottopongono a PAVR presentano un'alta prevalenza di disfunzioni renali croniche (CKD, *chronic kidney disease*). Il tentativo di evitare un potenziale deterioramento delle funzioni renali in soggetti affetti da CKD è diventato in molti casi un importante elemento di discussione nella scelta della tecnica di sostituzione percutanea al posto di quella tradizionale. E' interessante in proposito lo studio che Bagur et al. (50) hanno recentemente condotto su 213 soggetti (età media:  $82 \pm 8$  anni), con AKI (*acute kidney injury*) pre-procedurale, che dovevano sottoporsi a impianto della valvola aortica per via percutanea con protesi Edwards-SAPIEN. Questi pazienti sono stati confrontati con altri 104 individui, sempre affetti da

AKI, che dovevano però sottoporsi ad intervento chirurgico. Ciò che si è osservato è che, nei primi, l'incidenza di AKI post-procedurale è stata notevolmente inferiore rispetto a quella verificatasi nei secondi (9,2% contro 25,9% rispettivamente; necessità di emodialisi: 2,5% contro 8,7% rispettivamente).

Ad ogni modo, i risultati dei diversi centri sono in certi casi molto divergenti, e non si deve dimenticare che le procedure PAVR comportano l'utilizzo di mezzi di contrasto, il ricorso sistematico a brevi periodi di estrema ipotensione (*rapid pacing*, *balloon valvuloplasty*, deposizione della valvola), e la manipolazione di larghi cateteri nelle arterie di pazienti con alta prevalenza di arteriosclerosi diffusa con rischio di embolizzazione da colesterolo, tutti potenziali fattori di rischio per lesioni renali acute. Un esempio calzante a questo riguardo è l'esperienza condotta da Aregger et al, in cui si è valutata l'occorrenza di AKI in 54 soggetti che si erano sottoposti a impianto percutaneo della valvola aortica sia con la CoreValve che con la Edwards-SAPIEN. Benché la maggior parte dei pazienti ( 56%) risultò avere un tasso di filtrazione glomerulare migliorato dopo l'intervento, l'incidenza di lesioni renali acute si verificò nel 28% dei casi, con più del 7,4% dei pazienti che richiesero emodialisi durante l'ospedalizzazione.

#### **15.7. CONDUZIONE ATRIOVENTRICOLARE ANOMALA: NECESSITÀ DI PACEMAKER PERMANENTE**

Numerosi studi hanno dimostrato che le procedure di impianto percutaneo sono associate ad alta incidenza di anomalie di conduzione a seguito dell'intervento. Lo stent che contiene la valvola percutanea può creare sia uno stress meccanico diretto, sia diversi gradi di infiammazione che possono arrivare al blocco della branca sinistra del cuore.

In due di questi studi (**51, 52**) si è riscontrato che un posizionamento della valvola più in basso rispetto all'annulus aortico è associato ad un più alto tasso di anomalie di conduzione atrioventricolare.

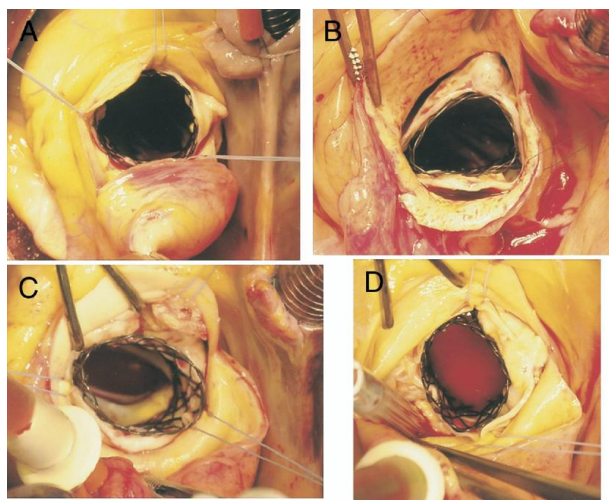
La necessità di un pacemaker permanente a seguito della procedura percutanea è un elemento estremamente variabile nei vari studi e sembra essere maggiore nel caso del CoreValve ReValving system (>10% nella maggior parte delle esperienze, più del 33% in alcune altre) che non in quello della Edwards SAPIEN valve (<7%). Queste differenze possono essere spiegate dal diverso design dei due dispositivi: la CoreValve, infatti, ha un profilo dello stent entrante nel tratto di fuoriuscita del flusso sanguigno che è 5 mm maggiore rispetto a quello della Edwards-SAPIEN.

Jilahihawi et al. hanno determinato che, nel caso di impianto percutaneo con valvola CoreValve, fra i fattori che preventivano la necessità di pacemaker permanente, ci sono: la presenza di blocco pre-procedurale della branca sinistra del cuore con deviazione dell'asse sinistro, una dimensione del setto interventricolare > 17 mm e uno spessore delle cuspidi non coronariche > 8 mm, tutti con una sensibilità del 75% e una specificità del 100%.

Ci si affida a studi futuri per una miglior delineazione dei fattori di previsione per l'impianto di pacemaker permanenti a seguito di PAVR e per la valutazione di misure preventive che permettano di evitare questo tipo di complicazione.

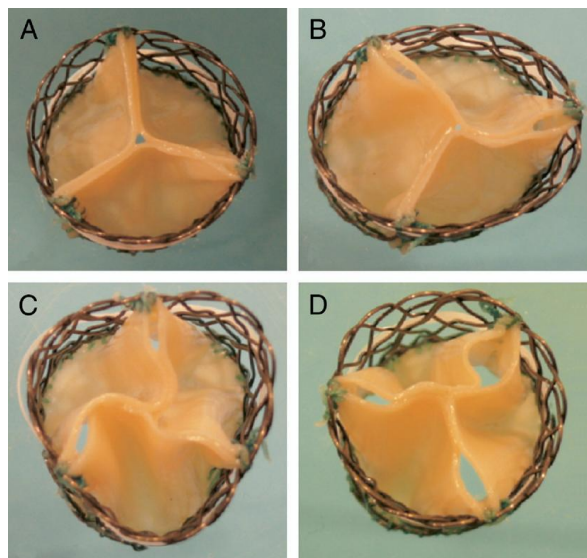
## 16. OSSERVAZIONI

Alcuni recenti studi (53) hanno messo in luce diversi meccanismi che influenzano la funzionalità e la durabilità delle bioprotesi percutanee attualmente utilizzate. Ci sono complicazioni, ad esempio, che riguardano i danni traumatici che possono verificarsi a livello dei lembi in pericardio, durante la fase di *crimping* o di *loading* delle valvole sul catetere di rilascio. Per i dispositivi *balloon-expandable*, la frizione dei leaflet sullo stent frame rischia di alterarne la struttura e/o le proprietà meccaniche, con potenziali effetti negativi sulla durabilità a lungo termine di questi dispositivi. In alcune esperienze si è rilevato, inoltre, che la presenza di escrescenze calcifiche e spigolose che protrudevano all'interno del lume dello stent, a seguito di ripetuti contatti con i leaflet in pericardio, durante il ciclo di apertura-chiusura della valvola, rischiava di condurre ad una perforazione dei lembi e ad un malfunzionamento valvolare. Lesioni simili sono state osservate da alcuni chirurghi durante la sostituzione di protesi danneggiate, a causa di nodi di sutura lasciati troppo lunghi e sporgenti (54). Si è poi osservato che danni alle valvole possono essere apportati anche dall'atto stesso della deposizione, compromettendo così le prestazioni del sistema. Per un funzionamento ottimale della valvola protesica, infatti, il dispositivo richiede che la porzione in cui sono contenuti i lembi valvolari venga depositata in modo da mantenere una forma perfettamente cilindrica.



**Figura 34:** Fotografia di orifici aortici con forme diverse. A) circolare; B) triangolare; C e D) ellittica

Quando l'area dell'orifizio non è perfettamente circolare, lo stent subisce una deformazione (Figure 34 e 35 ). Questo fenomeno comporta un incremento dello stress su uno o più lembi, specialmente a livello delle giunzioni con lo stent, e, come conseguenza, un prematuro fallimento del dispositivo per "leaflet tear" o fibrosi, come è stato dimostrato in modello animale (56). Ad ogni modo, non sono ancora disponibili dati di follow-up sul medio e lungo termine che permettano di qualificare e quantificare l'effettivo impatto dei processi sopra descritti e le loro conseguenze devono essere ancora abbondantemente valutate ed analizzate tramite studi ad ampio respiro.



**Figura 35:** Influenza della dimensione e della forma dell'orifizio aortico, sulle valvole che vi vengono impiantate all'interno. A) nessuna deformazione dei lembi valvolari nella valvola impiantata in un orifizio circolare. Al contrario sono visibili le distorsioni verificatesi dopo l'impianto di valvole in un orifizio ellittico (B), triangolare (C) o troppo piccolo (D).

## 17. PERFORMANCES DELLE VALVOLE AORTICHE PERCUTANEE

Tutte le esperienze di impianto di valvola aortica per via percutanea, sia con le Edwards valves sia con le CoreValve valves, hanno sistematicamente mostrato risultati emodinamici piuttosto soddisfacenti.

È stato recentemente effettuato uno studio (55), i cui risultati sono stati pubblicati nel 2009, che ha avuto l'obiettivo di comparare le performance emodinamiche delle valvole percutanee con quelle delle valvole tradizionali utilizzate nell'intervento chirurgico standard. I dati di questo studio sono indicativi e i risultati ottenuti sia con le prime che con le seconde, sono coerenti a quelli di altri trials. Sono stati inclusi nell'esperienza un totale di 50 pazienti affetti da stenosi aortica sintomatica grave che erano stati sottoposti a impianto percutaneo con valvola Cribier-Edwards o Edwards-SAPIEN al St. Paul's Hospital di Vancouver (British Columbia, Canada) e nel Quebec Heart & Lung Institute/Laval Hospital di Quebec City (Canada). Accanto a questi, sono stati osservati altri 100 individui, che erano stati sottoposti a intervento di sostituzione della valvola aortica con approccio chirurgico classico, 50 con *stented valves* (Perimount Magna bioprosthesis, Edwards Lifesciences [SAVR-ST group]) e 50 con *stentless valves* (Freestyle bioprosthesis, Medtronic,

Minneapolis, Minnesota [SAVRSL group]), tutti inclusi in un registro che comprendeva gli interventi operati al Quebec Heart & Lung Institute/Laval Hospital a partire dal 1993.

I risultati di questo studio hanno mostrato (Tabella 13: baseline; Tabella 14: risultati a seguito di impianto) che, subito dopo l'intervento, la procedura percutanea era associata a più bassi gradienti transvalvolari e maggiori EOAs (area effettiva dell'orifizio valvolare) rispetto a quelli misurati a seguito dell'intervento chirurgico con entrambi i tipi di valvole biologiche. Tali parametri emodinamici risultavano inalterati a follow-up a termine intermedio, e una persistente superiorità si continuò a registrare nelle prestazioni emodinamiche delle valvole percutanee rispetto a quelle delle valvole stented .

	PAVI (n = 50)	SAVR-ST (n = 50)	SAVR-SL (n = 50)
LVEF, %‡	54 ± 16	55 ± 15	56 ± 14
Mean gradient, mm Hg	47 ± 17	42 ± 16	43 ± 8
Effective orifice area, cm <sup>2</sup>	0.60 ± 0.14	0.68 ± 0.20	0.69 ± 0.24
Indexed effective orifice area, cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	0.34 ± 0.10	0.40 ± 0.12 *	0.40 ± 0.14 *

**Tabella 13:** Dati relativi alle variabili ecocardiografiche prima degli interventi (baseline). \* differenza significativa vs PAVI. † differenza significativa vs SAVR-ST. ‡ Matched variables.

Questi risultati hanno avuto ripercussioni positive sull'incidenza dei mismatch paziente-protesi (PPM) sia al momento della dimissione dei pazienti (11%), sia a follow-up intermedi (6 %). È stato dimostrato da diversi studi che la presenza di gravi PPM a seguito di interventi di sostituzione della valvola aortica per via chirurgica è generalmente associata ad un minor miglioramento della capacità funzionale del paziente (57), a minor regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra (58), a più alte percentuali di scompensi cardiaci (59) e a un maggior tasso di mortalità perioperatoria e a lungo termine (59, 60). Questa esperienza è stata la prima a valutare l'incidenza di mismatch a seguito di impianto percutaneo e a comparare i risultati ottenuti con quelli delle operazioni a cuore aperto. Come si può vedere in tabella 14, le prestazioni delle valvole percutanee in questo campo si dimostrarono nettamente migliori rispetto a quelle delle protesi biologiche sia stented che stentless. In proposito va segnalato che questa superiorità della tecnica percutanea fu maggiormente evidente in quei soggetti che erano caratterizzati da una dimensione dell'annulus aortico più piccola (dove l'incidenza di gravi mismatch fu del 7% a seguito di PAVI in contrasto ad una del 32% a seguito di SAVR).

Sempre in questo studio nessuna sostanziale differenza venne riscontrata fra SAVR e PAVR a livello di frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) a termine intermedio, anche se soltanto i pazienti che si erano sottoposti all'intervento percutaneo esibirono un incremento significativo di questo valore nei primi risultati a breve termine (Tabella 14). Risultati simili erano stati precedentemente



pubblicati sia da Cribier (38), sia da Webb (39), nelle cui esperienze la procedura percutanea risultava associata ad un notevole incremento (5%) della frazione di eiezione ad una settimana dall'intervento. Si ritiene che possano essere coinvolte in questo iniziale miglioramento, non osservato nei pazienti trattati con SAVR (57, 61), sia le superiori condizioni emodinamiche, sia il non utilizzo del bypass cardiopolmonare. Come nel caso del PPM, anche per quanto riguarda questo parametro, gli effetti più evidenti si riscontrarono in quei pazienti che avevano i valori di partenza più bassi. Futuri studi, comunque, sono necessari per determinare se questo primo e più rapido recupero della funzione sistolica del ventricolo sinistro associata alla PAVI si possa tradurre o meno in una riduzione della mortalità perioperativa, che è stata generalmente osservata nei gruppi di pazienti affetti da AS severa e con bassa LVEF, sottoposti a SAVR.

Se da una parte sono stati evidenziati tutti questi fattori positivi, dall'altra è necessario segnalare anche un punto a sfavore: l'occorrenza di rigurgito aortico subito dopo l'intervento, infatti, fu più comune a seguito dell'approccio percutaneo che non di quello chirurgico (Tabella 15). Si ritiene che la ragione di tale divergenza di prestazioni, sia riconducibile alla presenza della valvola nativa gravemente calcifica tra la bioprotesi percutanea e l'annulus aortico, cosa che preclude la possibilità di ottenere una sigillatura completa dello spazio paravalvolare. Ad ogni modo, è stato sottolineato da diversi studi (vedi anche le Tabelle 8, 9 e 11, e la Figura 30D) che nella stragrande maggioranza dei casi (90%) in cui si presenta insufficienza aortica, il grado di questa patologia è insignificante o leggero e che l'incidenza di casi più gravi è limitata a percentuali piuttosto basse (rigurgito aortico moderato tra lo 0% e il 26%; rigurgito grave tra lo 0% e il 10%). Inoltre, il livello di gravità di tale complicazione rimane generalmente stabile, o comunque tende a crescere molto poco nel tempo. Infine va evidenziato che la presenza di leaks leggero-moderati a seguito di intervento percutaneo non è associata a nessuna conseguenza clinica, almeno per quanto si è avuto modo di constatare a follow-up di uno e due anni (38, 39, 40). Sono comunque necessari studi più ampi, e ricerche più approfondite dovranno in futuro focalizzarsi attentamente sul miglioramento dei dispositivi, in particolar modo al fine di decrementare al massimo l'incidenza di queste complicazioni.

	PAVI	SAVR-ST	SAVR-SL
LVEF, %			
Discharge	59 ± 12 *	56 ± 11	55 ± 14
Follow-up	59 ± 17	62 ± 18	60 ± 16
Mean transaortic gradient, mm Hg			
Discharge	10 ± 4 *	13 ± 5 *†	14 ± 6 *†
Follow-up	10 ± 4 *	13 ± 5 *†	9 ± 4 *†§
Effective orifice area, cm <sup>2</sup>			
Discharge	1.61 ± 0.40 *	1.29 ± 0.25 *†	1.38 ± 0.38 *†
Follow-up	1.50 ± 0.36 *	1.33 ± 0.28 *†	1.57 ± 0.49 *†§
Indexed effective orifice area, cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>			
Discharge	0.90 ± 0.26 *	0.76 ± 0.16 *†	0.80 ± 0.21 *†

	PAVI	SAVR-ST	SAVR-SL
Follow-up	0.87 ± 0.18 *	0.78 ± 0.17 *†	0.90 ± 0.27†§
Severe prosthesis-patient mismatch, n (%)			
Discharge	5 (11)	13 (26)†	14 (28)†
Follow-up	3 (6)	14 (28)†	10 (20)†

**Tabella 14:** Dati doppler ecocardiografici a seguito dei diversi tipi di intervento. \* Differenza significativa vs baseline. † Differenza significativa vs PAVI. ‡ Differenza significativa vs SAVR-ST. § Differenza significativa vs discharge.

	PAVI	SAVR-ST	SAVR-SL
Aortic regurgitation at discharge			
None	6 (12)	31 (62) *	33 (66) *
Trivial	19 (38)	14 (28)	11 (22)
Mild	21 (42)	5 (10) *	6 (12) *
Moderate	4 (8)	0 (0)	0 (0)
Severe	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aortic regurgitation at follow-up			
None	11 (22)	26 (52) *	33 (66) *
Trivial	13 (26)	18 (36)	9 (18)
Mild	23 (46)	5 (10) *	8 (16) *
Moderate	3 (6)	1 (2)	0 (0)
Severe	0 (0)	0 (0)	0 (0)

**Tabella 15:** Dati relativi al grado di insufficienza aortica a seguito dei diversi interventi. I valori sono n (%). \* Differenza significativa vs PAVI.

## 18. LA VALVOLA MITRALE

La competenza della valvola mitrale, da un punto di vista funzionale, si avvale dell'interazione coordinata dell'annulus mitralico, dei lembi, delle corde tendinee, dei muscoli papillari, dell'atrio sinistro e del ventricolo sinistro. Un errato funzionamento di uno o di più componenti di questo complesso "ventricolare-valvolare" può condurre ad insufficienza mitralica. Per Insufficienza mitralica o rigurgito mitralico, si intende il manifestarsi del reflusso di sangue dal ventricolo sinistro all'atrio sinistro. Questa patologia, a lungo andare, può condurre ad un progressivo sovraccarico del volume ventricolare sinistro, danni a tale ventricolo e ipertensione polmonare secondaria. Inoltre, ad uno stadio più avanzato della dilatazione ventricolare, la disfunzione miocardica può divenire irreversibile, proprio a causa dell'eccessivo volume all'interno della camera. Benché terapie vasodilatatorie e diuretiche offrano sollievo dai sintomi, i trials clinici effettuati nei confronti di queste soluzioni non hanno dimostrato benefici nel ritardo dell'intervento chirurgico né miglioramenti a livello di sopravvivenza (63). L'intervento di riparazione chirurgica della valvola mitrale, invece, sembra in grado di migliorare sia i sintomi che la sopravvivenza dei pazienti, almeno per quanto riguarda i soggetti affetti da insufficienza mitralica degenerativa. La strategia, in questo caso, consiste generalmente nell'anuloplastica con impianto di

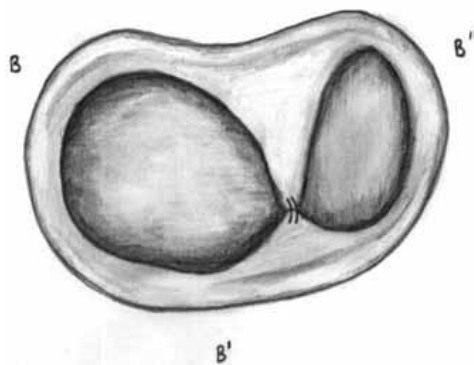
anelli o band, associata a tecniche riparative dei lembi valvolari, quali la resezione quadrangolare del lembo posteriore, il trasferimento delle corde tendinee o la creazione di nuove con suture in Goretex (64).

L'insufficienza mitralica funzionale è stata a sua volta trattata per via chirurgica con successo, ma con risultati di minor impatto. Questa patologia è secondaria a incompleta coaptazione dei lembi valvolari conseguente alla progressiva dilatazione dell'annulus, ad alterazioni nella geometria del ventricolo sinistro e alla disfunzione dei muscoli papillari (65). La strategia chirurgica in questi casi consiste nell'inserimento di un anello per anuloplastica mitralica, sottodimensionato, che riduce la circonferenza dell'annulus, mantenendo la valvola e l'apparato sottovalvolare integri (66).

La terapia percutanea per la riparazione mitralica è emersa ormai da diversi anni, e recentemente la varietà di miglioramenti nelle tecniche e negli equipaggiamenti ha facilitato lo sviluppo di numerosi metodi di trattamento dell'insufficienza mitralica con questo tipo di approccio. La maggior parte di questi metodi sono derivati in realtà da modificazioni di terapie chirurgiche già consolidate, come per esempio la riparazione di lembi valvolari, l'anuloplastica e una terza categoria, emergente negli ultimi anni, che coinvolge il rimodellamento della camera ventricolare sinistra (62, 35). Di seguito verranno descritte sia le tecniche che i dispositivi che si trovano attualmente a diversi stadi di investigazione.

## 19. PERCUTANEOUS MITRAL LEAFLET REPAIR

Agli inizi degli anni '90 Alfieri ha introdotto una innovativa tecnica di riparazione della valvola mitrale, definita come tecnica "edge-to-edge" (67). Semplicemente suturando insieme, con una sorta di punto, i margini del lembo anteriore e posteriore della valvola, si era in grado di ridurre il grado di severità del rigurgito in tutti quei pazienti che presentavano prolasso di uno o entrambi i leaflet valvolari. Con questa strategia si creano praticamente due orifizi, lì dove ce n'era uno solo ("bow-tie" orifice), e questo conduce ad una riduzione della mobilità dei leaflet, forzandone l'avvicinamento, e a una diminuzione del flusso di rigurgito, contemporaneamente mantenendo una normale dinamica contrattile del ventricolo sinistro (Figura 36).



**Figura 36:** il doppio orifizio mitralico, detto "bow-tie orifice", è creato chirurgicamente tramite fissaggio del foglietto valvolare anteriore e posteriore.

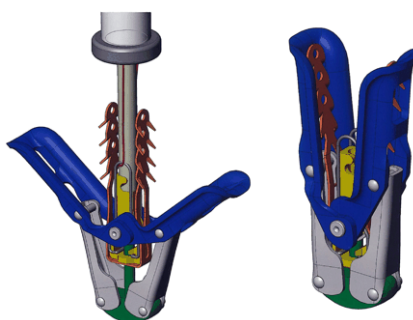
Sulla base di questa tecnica sono stati sviluppati due sistemi percutanei: un sistema a “suzione e sutura” e un sistema a “clip”.

- MitraClip Percutaneous Valve Repair System-Evalve (Redwood City, California, USA)

Il dispositivo utilizza un catetere triassiale la cui punta viene posizionata nell'atrio sinistro attraverso un approccio transettale standard.



**Figura 37:** Fotografia della clip attaccata al sistema di rilascio. La clip è rivestita da fibre di poliestere, che favoriscono la crescita del tessuto. I due bracci possono essere aperti o chiusi da un meccanismo di controllo che si trova sul sistema di rilascio. Essi hanno uno span di apertura di circa 2 cm e una larghezza di 4 mm.

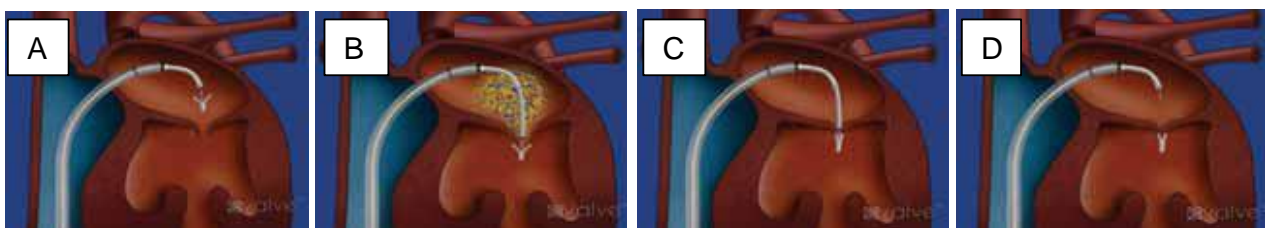


**Figura 38:** Disegno schematico dei componenti della clip. Sulla porzione interna c'è un gripper a forma di U che si muove insieme a ciascun braccio e aiuta a stabilizzare i lembi valvolari nel momento della chiusura della clip. Il tessuto dei leaflet viene assicurato tra i bracci chiusi e il gripper, quindi la clip viene bloccata in modo da mantenere la coaptazione dei due lembi.

Il catetere guida ha un diametro di 24F. La clip, un dispositivo meccanico ricoperto in poliestere formato da due bracci a V che possono essere aperti e chiusi attraverso il meccanismo di controllo del sistema di rilascio (Figure 37, 38), viene posizionata nell'atrio coassialmente al centro dell'orifizio mitralico, orientata in modo perpendicolare alla linea di coaptazione dei leaflets, viene fatta avanzare nella camera ventricolare di sinistra e quindi rilasciata, catturando entrambi i lembi valvolari (anteriore e posteriore) contemporaneamente (Figura 39). Sulla porzione interna della clip vi è un “gripper” a U che aiuta a stabilizzare i lembi quando essi vengono catturati durante la chiusura della clip. Se necessario la clip può essere riaperta, liberando nuovamente i leaflets, e riposizionata, riagganciando i lembi in un modo diverso. In caso di risultato non soddisfacente, qualora si presenti insufficienza mitralica residua, di grado moderato, a seguito del primo intervento, può essere posizionata una seconda clip. La procedura viene effettuata in anestesia generale, sotto controllo fluoroscopico ed ecocardiografico.

Feldman et al. (68) hanno condotto il primo studio clinico utilizzando la tecnica “*edge-to-edge*” con il sistema a clip. Si tratta di uno studio pilota, l'EVEREST I (Endovascular Valve Edge-to-edge REpair STudy), in cui sono stati inseriti 55 pazienti affetti da insufficienza mitralica moderata-severa o severa, sia con sintomi cardiaci, sia senza, con segni di disfunzione ventricolare sinistra. Tutti i pazienti erano candidati a riparazione mitralica chirurgica. Perché la tecnica *edge-to-edge* possa essere effettivamente applicata, deve essere valutata sia la morfologia dei lembi mitralici, sia l'origine del getto di rigurgito. In particolare, quest'ultimo deve riguardare i due terzi centrali della linea di coaptazione, la lunghezza di questa linea dovrebbe essere  $\geq 2$  mm e il suo spessore  $\leq 11$  mm. In caso di presenza di segmenti sfilacciati e instabili, il buco da essi lasciato dovrebbe essere  $< 10$  mm e il loro spessore  $< 15$  mm. Questi rigorosi criteri clinici e morfologici escludono a tutti gli effetti i pazienti con gravi dilatazioni dell'annulus (35). Nello studio sopra citato, in pratica, meno del 20% degli ecocardiogrammi valutati dal *core laboratory* vennero considerati appropriati per il trattamento con il dispositivo MitraClip. Dei pazienti arruolati, sono stati pubblicati i risultati di un follow up a più di sei mesi di 27 individui (età media  $69 \pm 12$  anni). L'endpoint primario era la sicurezza a 30 giorni, definita come assenza di morte, infarto miocardico, tamponamento cardiaco, cardiocirurgia per problemi relativi alla clip, ictus o setticemia. L'obiettivo di efficacia era definito come un rigurgito mitralico di grado minore/uguale a 2+ dopo il posizionamento della clip.

L'efficace posizionamento della clip è stato riportato nel 89% dei casi (24 pazienti su 27). L'85% dei pazienti è risultato libero da eventi avversi a 30 giorni. Nello stesso intervallo di tempo non ci sono state morti, embolizzazioni della clip, infarto miocardico, tamponamento cardiaco o setticemia e non si è reso necessario l'intervento cardiocirurgico di emergenza in alcun caso. Si verificò però in un caso “*permanent stroke*” e in altri tre casi il distacco della clip da uno dei due lembi valvolari.



**Figura 39:** A) La clip viene posizionata al di sopra della valvola mitrale, inserita tramite accesso trans-settale. B) La clip viene fatta passare attraverso l'orifizio mitralico. C) La clip viene ritirata, così da agganciarsi a entrambi i lembi valvolari, quindi viene chiusa. D) La clip viene rilasciata tramite il catetere guida e il sistema di rilascio, che vengono ritirati.

Tra i pazienti dimessi con clip efficacemente posizionata, l'82% (18 su 22) al follow-up di 6 mesi dimostrava di non aver necessitato di intervento cardiocirurgico e il 64% presentava un grado di insufficienza mitralica  $\leq 2+$  a 1 mese. Di questi, il 93% conservava un risultato stabile a 6 mesi.

Attualmente è in corso l'EVEREST II, trial randomizzato di confronto tra la valvuloplastica chirurgica e il posizionamento percutaneo della MitraClip. Dall'analisi dei risultati sui primi 104 pazienti trattati nei due trial si

evince a 30 giorni una riduzione dell'insufficienza mitralica <1+ nella maggior parte dei pazienti trattati con MitraClip, con il 95% di libertà da eventi avversi maggiori e il 73% di libertà da intervento cardiocirurgico (69).

- Mobius II, Percutaneous Edge-to-Edge Mitral Repair System, Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA:

Anche questa procedura prevede il posizionamento dell'apposito sistema per via percutanea nell'atrio sinistro, tramite approccio trans-settale standard. I lembi mitralici sono quindi avvicinati tramite suzione e successivamente giustapposti mediante una sutura rilasciata e fissata da un sistema a catetere con diametro di 16F. Una volta che i lembi sono stati suturati, il catetere viene rimosso e la sutura esteriorizzata. Quest'ultima viene infine stretta e fissata definitivamente con una piccola clip di nitinolo, rilasciata per mezzo di un apposito catetere. La procedura è condotta sotto guida fluoroscopica ed ecocardiografica (transtoracica e transesofagea). Il dispositivo Mobius II è nella fase di sperimentazione clinica in Europa e Canada; sono stati riportati ad oggi 59 impianti (70). Benché abbia dimostrato di ridurre con successo l'insufficienza mitralica e di creare in modo valido un doppio orifizio, miglioramenti del dispositivo e una più accurata selezione dei pazienti sono fondamentali per ottenere dei risultati maggiormente consistenti (35).

## 20. PERCUTANEOUS MITRAL ANNULOPLASTY

La colonna portante delle procedure chirurgiche di riparazione della valvola mitrale è stata, fin dagli inizi, l'anuloplastica: l'inserimento e il posizionamento per via chirurgica di un anello di sutura, che circonda completamente o parzialmente l'annulus mitralico, infatti, è stata un'opzione applicata per molti anni, anche se con risultati variabili (71). Ad ogni modo, morbilità, mortalità e tarda ripresentazione di insufficienza mitralica limitano l'applicazione diffusa di questo approccio.

Il riconoscimento del fatto che il seno coronarico segua un corso circonferenziale sulla sponda atriale del solco atrioventricolare, praticamente intorno all'annulus mitralico, ha condotto allo sviluppo di diverse strategie percutanee. Un dispositivo adeguato, infatti, può esser fatto passare proprio all'interno del seno coronarico, attraverso la vena cardiaca magna e quindi circondare approssimativamente dai due terzi ai tre quarti dell'anello valvolare, con un risultato del tutto analogo a ciò che si ottiene con l'anuloplastica chirurgica. La tensione applicata sul seno coronarico dal dispositivo ha un riscontro nella diminuzione della circonferenza anulare mitralica, fatto che, almeno nel modello animale, ha dimostrato di comportare miglioramenti significativi e prolungati a livello di rigurgito mitralico (72). Va ad ogni modo segnalato che il seno coronarico è una struttura con anatomia estremamente variabile, sia in termini di dimensioni, che di lunghezza, che di forma. Le variazioni anatomiche di questo elemento e delle strutture adiacenti sono importanti per la valutazione tecnica della fattibilità e dell'efficacia dell'anuloplastica percutanea (73) e devono essere valutate pre-procedura con angiografia del seno coronarico o nuove tecniche di imaging quali la risonanza magnetica,

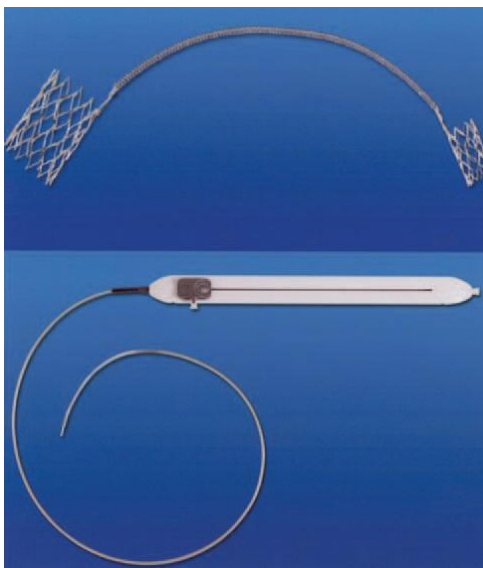
la tomografia assiale computerizzata, l'ecocardiografia tridimensionale (74). In particolare sono importanti per il successo della procedura le analisi dei rapporti anatomici tra seno coronarico e annulus mitralico e quelli con l'arteria circonflessa, in quanto la vicinanza delle due strutture potrebbe comportare distorsioni o danni alla coronaria. Inoltre devono essere oggetto di attenzione la presenza e l'entità delle calcificazioni dell'anulus, in quanto possono renderlo più rigido del normale.

Test intraoperativi di alcuni di questi impianti attraverso il seno coronarico sono stati valutati su di una base temporanea, mentre i dati relativi ad un utilizzo permanente di questi dispositivi sono ancora molto limitati. Ad alcuni pazienti in attesa di intervento di anuloplastica mitrale chirurgica è stato impiantato un dispositivo percutaneo sul tavolo operatorio, si è valutato il grado di riduzione del rigurgito mitralico, quindi è stato rimosso il dispositivo e ultimata la procedura chirurgica standard. Tali esperienze hanno mostrato un miglioramento del grado di gravità dell'insufficienza mitralica e hanno aperto la strada sia al perfezionamento del design dei dispositivi, sia ai primi impianti permanenti nell'uomo. Il primo di questi è stato riportato recentemente (75), nel 2006, utilizzando il Monarc device (Edwards Lifesciences, Irvine, CA). Questo sistema ed alcuni altri sono descritti brevemente in seguito.

- Monarc, Percutaneous Mitral Annuloplasty System, Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA: il sistema consiste di un catetere guida con diametro esterno di 12F, di un dilatatore, di un catetere di rilascio da 9F e di un dispositivo di impianto in nitinolo (Figura 40). Quest'ultimo è diviso in tre sezioni: due stent auto espandibili di ancoraggio, uno distale e uno prossimale, e un ponte flessibile che li collega fra loro. Lo stent distale viene posizionato nella vena cardiaca magna, mentre quello prossimale nel seno coronarico. Il ponte gode di una proprietà detta "memoria di forma" che si esplicita in una forza di accorciamento alla temperatura corporea. I due stent ancorati tirano insieme la vena cardiaca magna e il seno coronarico, sotto la tensione del ponte che si accorcia e, così facendo, indirettamente, spingono l'anulus posteriore in una posizione più anteriore, riducendo in questo modo il diametro dell'anulus mitralico e la distanza settale-laterale.

Questo dispositivo è stato provato in cinque pazienti (range di età:  $67 \pm 10$ ) con rigurgito valvolare mitralico funzionale ischemico, con successo tecnico di impianto in quattro casi. In questi pazienti si è osservata una riduzione del grado di insufficienza mitralica da  $3 \pm 0.7$  a  $1.6 \pm 1.1$ . Ad un follow-up di 3 mesi tutti i pazienti erano ancora vivi e in condizioni stabili. Vi fu una morte tardiva (giorno 148), causata da progressiva insufficienza cardiaca; gli esami post mortem mostrarono comunque che il dispositivo era rimasto nello stesso posto in cui era stato impiantato. Sostanzialmente in questo studio preliminare si è dimostrata la fattibilità dell'impianto del dispositivo nel seno coronarico e l'iniziale efficacia del sistema nel suo rimodellamento. Ad ogni modo venne documentata la separazione del ponte di collegamento in 3 pazienti su 4 a 22, 28 e 81 giorni, tramite radiografie al torace. Nonostante non venne registrato in nessun caso alcun avvento avverso, correlato a questa separazione del dispositivo,

l'arruolamento di pazienti negli studi di fattibilità venne interrotto e ciò non consente una valutazione dell'efficacia a medio-lungo termine di questo sistema (75). Dopo aver apportato alcune modifiche al design dell'elemento ponte, più di altre 80 procedure vennero portate a termine, senza fratture o danneggiamenti del dispositivo. Fondamentalmente, comunque, poiché la tensione sull'annulus mitrale si esplicita lentamente e gradualmente, parallelamente con l'accorciamento del ponte, la reale efficacia di questo sistema può essere valutata solamente durante follow-up successivi.

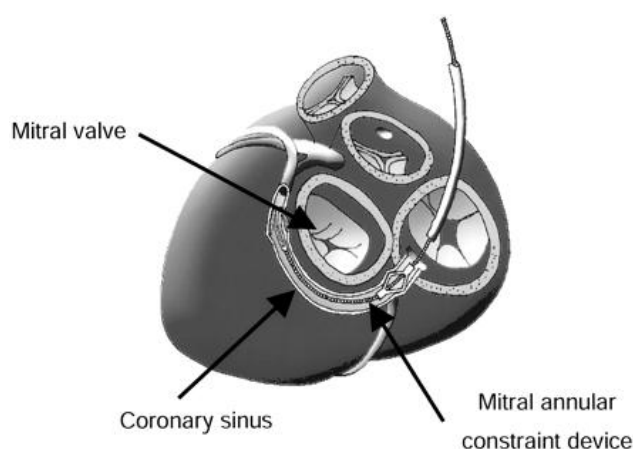


**Figura 40:** Sopra, il dispositivo Viking percutaneous mitral valve è costruito in nitinolo e consiste di uno stent prossimale più largo, di un ponte accorciabile flessibile e di uno stent distale più piccolo. Sotto, il sistema di rilascio consiste di catetere over-the-wire, sul quale è montato il dispositivo da impiantare, compresso, e di un introduttore esterno. Quest'ultimo viene ritratto con un "thumb sliding mechanism" che permette il rilascio dapprima dell'estremità auto espandibile distale e quindi di quella prossimale.

- PTMA Percutaneous Transvenous Mitral Annuloplasty Device, Viacor, Wilmington, Massachusetts, USA: è un sistema rigido in nitinolo, con diverse lunghezze, che deforma la porzione mediale del seno coronarico, determinando dei cambiamenti nella forma dell'annulus mitralico, spingendo la porzione posteriore dell'annulus anteriormente e portando ad una diminuzione della dimensione settale-laterale. Questo consente una migliore coaptazione dei lembi valvolari e una riduzione nella gravità della patologia mitralica. Il dispositivo ha dimostrato ottimi risultati a 6 mesi nel modello sperimentale ovino (76). Una piccola serie di impianti temporanei nell'uomo è stata effettuata in sala operatoria al fine di ottenere una dimostrazione del sistema e del meccanismo di funzionamento. È stato recentemente effettuato un trial clinico su una base di 30 pazienti in tre centri, ma ancora nessun dato è stato pubblicato (35).
- CARILLON Mitral Contour System, Cardiac Dimensions, Kirkland, Washington, USA: il sistema è un dispositivo costituito da un cavetto in nitinolo con un sistema di ancoraggio prossimale e distale, che va inserito nel seno coronarico; una volta posizionato, la tensione applicata sul cavetto tra i due



meccanismi di ancoraggio permette di ottenere una deformazione del seno coronarico e una riduzione delle dimensioni dell'annulus mitralico (79) (Figura 41). Il dispositivo, rilasciato attraverso una puntura trans-giugulare, richiedendo un catetere guida di 9F, viene progressivamente accorciato prima del posizionamento finale dell'estremità prossimale di aggancio, sulla base della riduzione acuta di rigurgito mitralico che viene osservata durante la procedura con l'ecocardiografia. Il Carillon system è stato inserito con successo in un piccolo numero di pazienti ed è già stato realizzato un redesign del dispositivo, finalizzato a migliorarne il fissaggio all'interno del seno coronarico. Il primo paziente trattato con questo sistema, affetto da rigurgito mitralico ischemico, dimostrò una prolungata riduzione della patologia, fino a 2 anni. Ulteriori trials clinici sono attualmente in corso (35).

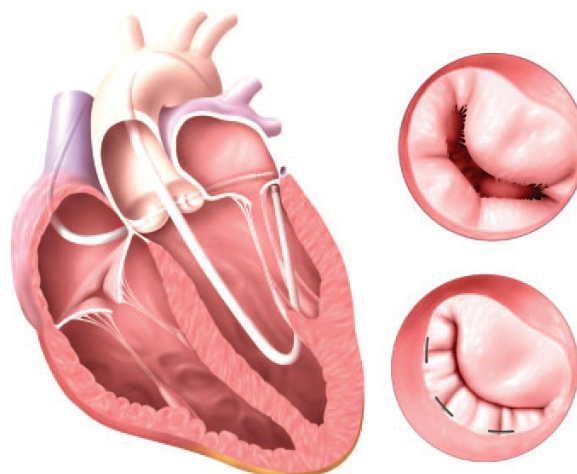


**Figura 41:** La posizione del dispositivo nel seno coronarico e la sua relazione con la parte posteriore della valvola mitrale.

È necessario segnalare che importanti limitazioni possono essere associate all'anuloplastica tramite il seno coronarico, nella riduzione del rigurgito mitralico. Non in tutti i pazienti, infatti, questo vaso decorre secondo una traiettoria direttamente parallela all'annulus, e anzi talvolta esso si trova ad una distanza molto piccola (circa 1 cm) dal nervo cranico e in una posizione pressoché tangenziale al piano anulare. Così, la tensione creata a livello del seno coronarico viene trasmessa in modo impreciso e indiretto all'anello mitralico e nel tempo rischia di essere dissipata inutilmente nei tessuti circostanti, diminuendo di conseguenza l'efficacia del dispositivo nella riduzione della patologia. Inoltre bisogna tener presente che il seno coronarico attraversa le diramazioni dell'arteria coronaria circonflessa circa nella metà dei pazienti, anche se rimane ancora poco chiaro se i dispositivi sopra citati inducano effettivamente importanti compressioni dell'arteria circonflessa e/o ischemia. Infine, non possono essere sottovalutati episodi di erosione e trombosi del seno coronarico con questi dispositivi, che devono ancora essere indagati e potranno essere accertati solo dopo esperienze cliniche più approfondite (35).

Un approccio all'anuloplastica mitrale che elimina i problemi legati all'attraversamento del seno coronarico coinvolge un accesso diretto al ventricolo sinistro con il posizionamento di un dispositivo sulla porzione

ventricolare dell'annulus mitrale e la sutura chirurgica dell'annulus. Un esempio di sistema che sfrutta l'anuloplastica ad accesso diretto è il Mitralign Retrograde Transventricular Mitral Annuloplasty (Mitralign, Salem, New Hampshire, USA): il sistema si basa sul principio dell'anuloplastica chirurgica e mira all'esecuzione di un'anuloplastica con suture multiple a livello dell'annulus mitralico, utilizzando un catetere posizionato nel seno coronarico sul quale sono montati due magneti. Nello specifico, un catetere ventricolare con magneti di polo opposto viene avanzato per via retrograda dall'arteria femorale fino a fissarsi sul versante ventricolare con i magneti inseriti nel seno coronarico. A questo punto uno specifico dispositivo esegue delle suture a livello dell'annulus, determinandone una progressiva plicatura (Figura 42): una relativamente piccola (20%) riduzione dell'anulus posteriore può normalizzare la dimensione settale-laterale ed eliminare il rigurgito mitralico ischemico (35). Questo approccio è tecnicamente complesso. I dati presenti in letteratura riguardano solamente la fattibilità a livello sperimentale, ma non è ancora stato eseguito il *first in man* con tale dispositivo (25).



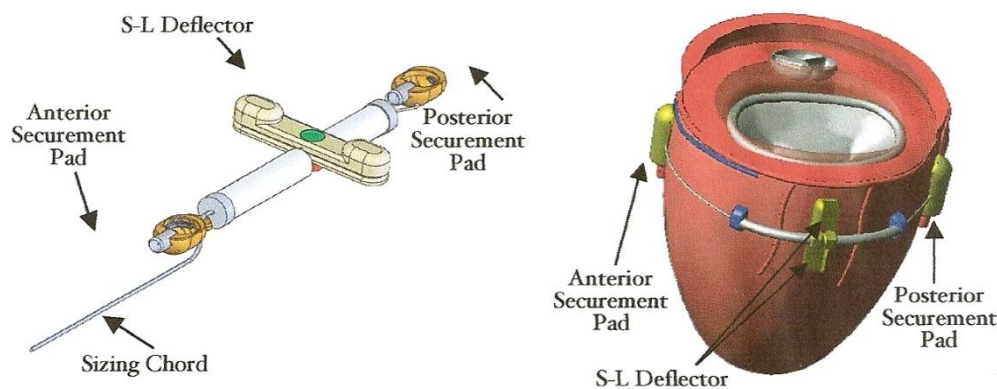
**Figura 42:** A sinistra, l'anuloplastica diretta può essere realizzata tramite cateterizzazione retrograda del ventricolo sinistro dall'aorta. Una catetere viene posizionato dietro al lembo posteriore adiacente all'annulus. In alto a destra, è mostrata l'immagine di una valvola mitrale mal funzionante, con scarsa apposizione di lembo anteriore e posteriore. In basso a destra, i punti di sutura sono effettuati direttamente attraverso l'annulus mitrale e legati fra loro, come fossero un cordoncino, con conseguente riduzione dell'orifizio rigurgitante.

## 21. LEFT VENTRICULAR REMODELING

Un'innovativa strategia per il trattamento dell'insufficienza mitralica funzionale prevede il rimodellamento della camera ventricolare sinistra. Due tecnologie sono state sviluppate al fine di garantire risultati migliori rispetto a quelli ottenibili tramite l'anuloplastica mitralica: il primo è un sistema chirurgico, il Coapsys device, mentre il secondo, che prende spunto dal modello chirurgico, è l'equivalente sistema percutaneo, chiamato iCoapsys mitral valve system (77). Il dispositivo Coapsys è costituito da un paio di blocchetti (pads) in pericardio, che

vanno ancorati alla superficie del ventricolo sinistro, uniti da un cavo in tensione passante attraverso la cavità ventricolare, e che hanno lo scopo di ridurre la dimensione settale-laterale della valvola mitrale. Questo si ripercuote sulla riorientazione del muscolo papillare e sulla riduzione della distorsione geometrica del ventricolo sinistro, causata dalla dilatazione della camera ventricolare. Nell'esperienza chirurgica, una riduzione dell'insufficienza mitralica è stata mantenuta per più di un anno e le dimensioni della camera ventricolare sinistra hanno subito un prolungato miglioramento. Più di 100 pazienti sono stati trattati con questo dispositivo, e la tecnica è stata trasposta in un approccio percutaneo transepicardico. L'obiettivo terapeutico del dispositivo iCoapsys è quello di permettere il raggiungimento di un grado di insufficienza mitralica simile a quello ottenibile con la tecnica chirurgica, garantendo comparabili modificazioni nella forma dell'annulus e del ventricolo sinistro.

Il dispositivo è costituito da tre componenti principali: i due blocchetti di aggancio, anteriore e posteriore, e il deflettore settale laterale, che sono connessi in serie tramite una "sizing chord" (Figura 43). Esso viene posizionato attraverso lo spazio pericardico, grazie ad uno speciale ago di accesso, sotto monitoraggio fluoroscopico, e impiantato sulla superficie epicardica. In questa fase, allo scopo di assicurare i due blocchetti come in figura, vengono utilizzate delle clips depositabili di fissaggio, sotto la guida dell'estremità prossimale del catetere di rilascio. Alla fine di questa procedura, grazie all'ecografia transesofagea, i due blocchetti vengono tirati insieme mediante la *sizing chord*, fino a che non si osserva una sufficiente riduzione del rigurgito mitralico. La fattibilità e l'efficacia dell' iCoapsys device sono state dimostrate nel modello animale, ma ancora nessun impianto nell'uomo è stato effettuato.



**Figura 43:** iCoapsys device. Immagine del dispositivo (a sinistra) e disegno schematico del suo impianto sulla superficie epicardica (a destra)

Un'altra tecnica che prevede sempre il rimodellamento della camera ventricolare utilizza un connettore (tether) che viene fatto passare attraverso la cavità atriale sinistra, alle cui estremità ci sono delle "ancore", che vengono posizionate a livello del seno coronarico e della fossa ovalis. Questo meccanismo permette una

compressione dell'orifizio mitralico, attraverso l'applicazione di una tensione indiretta. Anche in questo caso, comunque, il sistema è stato testato, seppur con buoni risultati, solo sul modello animale (78).

## **22. CONCLUSIONI**

La valutazione di questi nuovi dispositivi per il trattamento del rigurgito mitrale pone nuove sfide. Un confronto con i risultati delle procedure chirurgiche sono inevitabili, esattamente come nel caso della valvola aortica. È da evidenziare il fatto che non si hanno a disposizione dati prospettici sui risultati della riparazione per via chirurgica della valvola mitrale, né sono state realizzate analisi "intention-to-treat" in questo settore. Trials multicentrici, laboratori ecocardiografici specializzati per il cuore, e events committees non sono mai stati utilizzati nei test clinici di valutazione dell'approccio chirurgico. Ad ogni modo, la selezione dei pazienti per l'approccio percutaneo sembra essere differente da quella applicata nel caso di intervento a cuore aperto. Questa osservazione è basata su ciò che è emerso dalla prima fase del già citato EVEREST trial, in cui l'età media di coloro che dovevano sottoporsi a riparazione trans catetere della valvola mitrale era almeno di vent'anni superiore a quella dei pazienti che dovevano essere sottoposti alla riparazione chirurgica, iscritti all'STS database. In generale, poiché i dispositivi percutanei sono per natura molto diversi da quelli chirurgici, gli standards utilizzati per misurare gli esiti clinici a seguito della procedura trans-catetere possono risultare non confrontabili con quelli usati nella valutazione degli esiti chirurgici. I futuri trials, designati a valutarne le prestazioni, se dimostreranno una non inferiorità negli end points di efficacia e una superiorità negli end points di sopravvivenza, segneranno un notevole successo della tecnologia percutanea contro a quella tradizionale (62, 35).

## BIBLIOGRAFIA

1) Prosthetic heart valves: Catering for the few

Peter Zilla, Johan Brink, Paul Human, Deon Bezuidenhout

Biomaterials. 2008 Feb;29(4):385-406. Epub 2007 Oct 24

2) Percutaneous Heart Valve Replacement for Aortic Stenosis: State of the Evidence

Remy R. Coeytaux; John W. Williams Jr.; Rebecca N. Gray and Andrew Wang.

Ann Intern Med. 2010 Sep 7;153(5):314-24. Epub 2010 Aug 2

3) Aortic stenosis.

Ross J Jr, Braunwald E.

Circulation. 1968;38:61-7. [PMID:4894151]

4) Hospital volume and surgical mortality in the United States. NEngl

Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al.

J Med 2002;346:1128-37.

5) Choice of prosthetic heart valve for adult patients.

Rahimtoola SH

J Am Coll Cardiol 2003;41:893-904.

6) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease.

lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Ba"rwolf C, Levang OW, et al.

Eur Heart J. 2003;24:1231-43. [PMID: 12831818]

7) Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description.

Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al.

Circulation. 2002;106:3006-8. [PMID: 12473543]

8) Age does not limit quality of life improvement in cardiac valve surgery.

Sedrakyan A, Vaccarino V, Paltiel AD, et al.

J Am Coll Cardiol 2003;42:1208-14.

9) Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement.

Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, et al.

Ann Thorac Surg 2006;82:2116-22.

10) Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends

Jack C J Sun, Michael J Davidson, Andre Lamy, John W Eikelboom

The Lancet 2009 Aug;374(9689):565-76.

11) Percutaneous Heart Valve Replacement

John W. Williams, Remy Coeytaux, Andrew Wang, Donald D. Glower, M.D.

Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010 Aug. Report No.: 10-EHC056-EF.

12) Pathology of infectious and inflammatory diseases in prosthetic heart valves

Jegatheeswaran A, Butany J.

Cardiovasc Pathol. 2006 Sep-Oct;15(5):252-5.

13) Mechanical heart valve prostheses: Identification and evaluation

Butany J, Ahluwalia MS, Munroe C, Fayet C, Ahn C, Blit P, Kepron C, Cusimano RJ, Leask RL.

Cardiovasc Pathol. 2003 Nov-Dec;12(6):322-44.

14) Mechanical Heart Valves: 50 Years of Evolution

Gott VL, Alejo DE, Cameron DE.

Ann Thorac Surg. 2003 Dec;76(6):S2230-9.

15) The Improved Björk-Shiley Tilting Disc Valve Prosthesis

Viking Olov Björk

Scand J Thorac Cardiovasc Surg. 1978;12(2):81-4.

16) Choosing the most appropriate valve operation and prosthesis

Maran Thamilarsan, Brian Griffin

cleve clin j med. 2002 sep;69(9):688-90, 693-4, 696-8 passim.

17) Time-dependent analysis of leaflets in mechanical aortic bileaflet heart valves in closing phase using the finite strip method

H. Mohammadia, M.T. Ahmadianc, W.K. Wan

Med Eng Phys. 2006 Mar;28(2):122-33. Epub 2005 Jun 8.

18) Are all bileaflet mechanical valves equal?

Michael E. Halkos and John D. Puskas

Curr Opin Cardiol. 2009 Mar;24(2):136-41. Review.

19) L'anticoagulazione nei pazienti portatori di protesi valvolari cardiache

P. Calisi, R. Griffo

Monaldi Arch Chest Dis 2002; 58: 2, 121–127.

20) Durability of Bioprosthetic Cardiac Valves

Grischa Hoffmann, Georg Lutter, Jochen Crème

Dtsch Arztebl Int. 2008 February; 105(8): 143–148.

21) Prosthetic heart valves: Types and echocardiographic evaluation

Aslam AK, Aslam AF, Vasavada BC, Khan IA.

Int J Cardiol. 2007 Nov 15;122(2):99-110. Review.

22) Stentless valves for aortic valve replacement : where do we stand?

de Kerchove L, Glineur D, El Khoury G, Noirhomme P:

Curr Opin Cardiol 2007; 22: 96–103.

23) Primary Aortic Valve Replacement With Cryopreserved Aortic Allograft An Echocardiographic Follow-Up Study of 570 Patients.

Palka P, Harrocks S, Lange A, Burstow DJ, O'Brien MF.

Circulation. 2002 Jan 1;105(1):61-6.

24) Updates on new tissue valves

W.R. Eric Jamieson

Advanced Therapy of Cardiac Surgery 2003; Franco, Verrier (book), chapter 20.

25)Trattamento percutaneo delle valvulopatie: ruolo nella realtà clinica

Paola Colombo, Giuseppe Bruschi, Irene Bossi, Roberto Pirola, Silvio Klugmann

G Ital Cardiol Vol 9 Marzo 2008

26) Indicazioni alla sostituzione valvolare aortica

Alfredo Zuppiroli, Fabio Mori

Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 3): 11S-16S

27) Evaluation of restenosis after balloon dilatation in adult aortic stenosis by repeat catheterization

Brice Letac, Alain Cribier, Hélène Eltchaninoff , René Koning and Geneviève Derumeaux

American Heart Journal Volume 122, Issue 1, Part 1, July 1991, Pages 55-60

28) Impianto transcateretere di protesi valvolare aortica in pazienti con stenosi valvolare severa sintomatica

Documento di Consenso Federazione Italiana di Cardiologia (FIC) - Società Italiana di Chirurgia Cardiaca (SICCH)

Gennaro Santoro, Ettore Vitali, Corrado Tamburino, Eugenio Quaini, Angelo Ramondo, Francesco Pizzuto, Daniela Innocenti, Giuseppe Di Pasquale

G Ital Cardiol 2010; 11 (1): 45-53

29) Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs.

Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam LM

Eur Heart J 1992; 13: 704-8.

30) Percutaneous transcatheter aortic valve implantation: Evolution of the technology

Chiam PT, Ruiz CE.

Am Heart J 2009;157:229-42.

31) Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description.

Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al.

Circulation 2002; 106:3006–3008.



32) Transcatheter aortic valve implantation: technical aspects, results and indications Implantation de valves aortiques par voie percutanée : aspects techniques, résultats et indications

H. Eltchaninoff, A. Zajarias, C. Tron, P.Y. Litzler, B. Baala, M. Godin, J.P. Bessou, A. Cribier

Archives of Cardiovascular Diseases 101 (2008) 126–132

33) Percutaneous treatment of aortic valve stenosis

Singh IM, Shishehbor MH, Christofferson RD, Tuzcu EM, Kapadia SR.

Cleve Clin J Med. 2008 Nov;75(11):805-12.

34) Il trattamento percutaneo della stenosi aortica. Indicazione e limiti

Cosmo Godino, Antonio Colombo

Unità di Emodinamica - Ospedale San Raffaele di Milano

35) Prospects for Percutaneous Valve Therapies

Ted Feldman; Martin B. Leon

Circulation 2007;116;2866-2877

36) Percutaneous Aortic Valve Implantation Retrograde From the Femoral Artery

Samuel Lichtenstein Ronald G. Carere, Brad I. Munt, Christopher E. Buller, Sanjeevan Pasupati and John G.

Webb, Mann Chandavimol, Christopher R. Thompson, Donald R. Ricci

Circulation 2006;113;842-850;

37) Transapical Transcatheter Aortic Valve Implantation in Humans: Initial Clinical Experience

Samuel V. Lichtenstein, Anson Cheung, Jian Ye, Christopher R. Thompson, Ronald G. Carere, Sanjeevan Pasupati and John G. Webb

Circulation 2006;114;591-596;

38) Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve. Mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience.

Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, Tapiero S, Litzler PY, Bessou JP, Babaliaros V.

J Am Col Cardiol. 2006;47:1214 –1223.

39) Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis.

Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al.  
Circulation. 2007;116:755-63

40) Transapical minimally invasive aortic valve implantation. Multicenter experience.

Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk  
V, Kasimir MT, et al.  
Circulation. 2007;116:1240-5.

41) Percutaneous Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis in High-Risk Patients Using the Second- and Current Third-Generation Self-Expanding CoreValve Prosthesis: Device Success and 30-Day Clinical Outcome.

Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, et al.  
J Am Coll Cardiol 2007; 50(1): 69-76.

42) Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study.

Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, Mueller R, Menichelli M, Schmidt T, Zickmann B, Iversen S, Stone GW.  
Circulation. 2006;114:1616 –1624.

43) Progress in Transcatheter Aortic Valve Implantation

Josep Rodés-Cabau  
Rev Esp Cardiol. 2010;63(4):439-50

44) First human case of retrograde transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis.

Paniagua D, Condado JA, Besso J, et al.  
Tex Heart Inst J 2005; 32: 393-8.

45) Percutaneous implantation of the first repositionable aortic valve prosthesis in a patient with severe aortic stenosis.

Buellesfeld L, Gerckens U, Grube E.  
Cathet Cardio Intervent 2008; 71(5): 579-584

46) Retrograde transarterial implantation of a nonmetallic aortic valve prosthesis in high-surgical-risk patients with severe aortic stenosis. A first-in-man feasibility and safety study.

Schofer J, Treede H, et al.

Circ Cardiovasc Intervent 2008;1:126-33.

47) Outcomes and Safety of Percutaneous Aortic Valve Replacement

Alan Zajarias, Alain G. Cribier

J Am Coll Cardiol 2009;53: 1829–36

48) Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans. Initial clinical experience.

Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S, et al.

Circulation. 2006;114:591-6

49) 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)

Alec Vahanian, Ottavio R. Alfieri, Nawwar Al-Attar , Manuel J. Antunes , Jeroen Bax , Bertrand Cormier , Alain Cribier , Peter De Jaegere , Gerard Fournial , Arie Pieter Kappetein , Jan Kovac , Susanne Ludgate , Francesco Maisano , Neil Moat , Friedrich-Wilhelm Mohr , Patrick Nataf , Luc Pierard , Jose´ Luis Pomar , Joachim Schofer , Pilar Tornos , Murat Tuzcu , Ben van Hout , Ludwig K. von Segesser , Thomas Walther.

European Journal of Cardio-thoracic Surgery 34 (2008) 1—8

50) Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement.

Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont E, de Larochelliere R, Doyle D, et al.

Eur Heart J. 2010;31:865-74

51) Electrocardiographic changes and clinical outcomes after transapical aortic valve implantation.

Gutierrez M, Rodes-Cabau J, Bagur R, Doyle D, Delarochelliere R, Bergeron S, et al.

Am Heart J. 2009;158:302-8.

52) Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking after percutaneous replacement of the aortic valve.

Piazza N, Onuma Y, Jesserun E, Kint PP, Maugenest AM, Anderson RH, et al  
JACC Cardiovasc Interv. 2008;1:310-6.

53) Is it reasonable to treat all calcified stenotic aortic valves with a valved stent? Results from a human anatomic study in adults.

Zegdi R, Ciobotaru V, Noghin M, Sleilaty G, Lafont A, Latremouille C, et al.  
J Am Coll Cardiol. 2008;51:579-84.

54) A repositionable valved stent for endovascular treatment of deteriorated bioprostheses.

Zegdi R, Khabbaz Z, Borenstein N, Fabiani JN  
J Am Coll Cardiol 2006;48:1365– 8.

55) Comparison of the hemodynamic performance of percutaneous and surgical bioprostheses for the treatment of severe aortic stenosis.

Clavel MA, Webb JG, Pibarot P, Altwegg L, Dumont E, Thompson C, et al.  
J Am Coll Cardiol. 2009;53:1883-91.

56) Bioprosthetic leaflet perforation due to repetitive trauma by overknotted sutures.

Garcia-Valentin A, Castellà M, Josa M, Mulet R.  
Eur J Cardiothorac Surg 2006;29:106.

57) Impact of prosthesis-patient mismatch on hemodynamic and symptomatic status, morbidity and mortality after aortic valve replacement with a bioprosthetic heart valve.

P. Pibarot, J.G. Dumesnil, M. Lemieux, P. Cartier, J. Metras and L.G. Durand  
J Heart Valve Dis 7 (1998), pp. 211–218.

58) Impact of valve prosthesis-patient mismatch on left ventricular mass regression following aortic valve replacement.

G. Tasca, F. Brunelli and M. Cirillo  
Ann Thorac Surg 79 (2005), pp. 505–510

59) Impact of prosthesis-patient mismatch on cardiac events and mortality after aortic valve replacement in patients with pure aortic stenosis.

G. Tasca, Z. Mhagna and S. Perotti et al.

Circulation 113 (2006), pp. 570–576.

60) Prosthesis-patient mismatch affects survival following aortic valve replacement.

V. Rao, W.R.E. Jamieson, J. Ivanov, S. Armstrong and T.E. David

Circulation 102 (2000), pp. III5–III9

61) Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury: a randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers

J.B. Selvanayagam, S.E. Petersen and J.M. Francis et al.

Circulation 109 (2004), pp. 345–350

62) Percutaneous mitral valve repair. An overview of the current devices and techniques.

Raymond Leung, Ted Feldman

Cardiac Interventions Today, 2007

63) Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease).

Carabello B, Chatterjee K, de Leon AC Jr, et al.

J Am Coll Cardiol. 2006;48:e1-e148.

64) Novel approaches to cardiac valve repair – from structure to function (parts I and II).

Yacoub MH, Cohn LH.

Circulation 2004; 109: 942-50, 1064-72.

65) On the mechanism of functional mitral regurgitation.

Sabbah H, Rosman H, Kono T, Alam M, Khaja F, Goldstein S.

Am J Cardiol 1993; 72: 1074-6.

66) Mitral valve repair: analysis of contemporary United States experience reported to the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database.

Savage EB, Ferguson TB Jr, DiSesa VJ.

Ann Thorac Surg 2003; 75: 820-5.

67) The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems.

Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;122:674-681.

68) Percutaneous mitral valve repair using edge-to-edge technique: 6 month results of the EVEREST phase I clinical trial.

Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, et al.

J Am Coll Cardiol 2005; 46: 2134-40.

69) Proceedings of TCT: current status of catheterbased mitral valve repair therapies.

Feldman T.

J Interv Cardiol 2006; 19: 396-400.

70) New techniques for percutaneous repair of the mitral valve.

Mack MJ.

Heart Fail Rev 2006; 11: 259-68

71) Ischemic mitral valve reconstruction and replacement: comparison of long-term survival and complications.

Grossi EA, Goldberg JD, LaPietra A, et al.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;122:1107-1124.

72) Percutaneous mitral annular reduction provides continued benefit in an ovine model of dilated cardiomyopathy.

Byrne MJ, Kaye DM, Mathis M, et al.

Circulation. 2004;110:3088-3092.

73) Percutaneous mitral annuloplasty: an anatomic study of human coronary sinus and its relation with mitral valve annulus and coronary arteries.

Maselli D, Guarracino F, Chiaramonti F, Mangia F, Borelli G, Minzioni G.

Circulation 2006; 114: 377-80.

74) Noninvasive evaluation of coronary sinus anatomy and its relation to the mitral valve annulus: implications for percutaneous annuloplasty.

Tops LF, Van de Veire NR, Schuijf JD, et al.

Circulation 2007; 115: 1426-32.

75) Percutaneous transvenous mitral annuloplasty: initial human experience with device implantation in the coronary sinus.

Webb JG, Hamek J, Munt BI, et al

Circulation. 2006;113:851-855.

76) Feasibility and short-term efficacy of percutaneous mitral annular reduction for the therapy of heart failure-induced mitral regurgitation.

Kaye DM, Byrne M, Alferness C, Power J

Circulation 2003; 108: 1795-7.

77) The iCoapsys Repair System for the percutaneous treatment of functional mitral insufficiency.

Pedersen WR, Block PC, Feldman TE.

Eurointervention. 2006;1(suppl A):A44-A48.

78) Percutaneous septal sinus shortening: a novel procedure for the treatment of functional mitral regurgitation.

Rogers JH, Macoviak JA, David A, et al.

Circulation. 2006;113: 2329-2334.

79) Feasibility and short-term efficacy of percutaneous mitral annular reduction for the therapy of heart failure—induced mitral regurgitation.

Kaye DM, Byrne M, Alferness C, Power J.

Circulation. 2003;108:1795–1797.