



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**SOSTITUZIONE TRANSCATETERE DI VALVOLA AORTICA:
EVENTUALI COMPLICANZE E POSSIBILI TRATTAMENTI**

**TRANSCATHETER AORTIC VALVE REPLACEMENT: POSSIBLE
COMPLICATIONS AND TREATMENTS**

Relatore: Prof. Andrea Bagno

Laureanda: Silvia Merzari

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

Data di laurea 20.09.22

Indice

Abstract	pagina 1
Capitolo 1. Anatomia del cuore e funzionamento dell'apparato cardiocircolatorio	pagina 3
1.1 Funzionamento della valvola aortica	pagina 5
Capitolo 2. Dalla SAVR alla TAVR: l'evoluzione della procedura di sostituzione della valvola aortica	pagina 7
2.1 Test PARTNER	pagina 8
2.1.1 Coorte PARTNER 1A	pagina 8
2.1.2 Coorte PARTNER 1B	pagina 8
2.1.3 Coorte PARTNER 2A	pagina 9
2.2 Test Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation (SURTAVI)	pagina 9
2.3 Test basato su dati provenienti da due registri U.S. per valutare TAVR-SAVR	pagina 10
Capitolo 3. Selezione dei pazienti e fattori di rischio	pagina 13
3.1 Indicazioni per TAVR	pagina 14
3.1.1 Raccomandazioni Classe I - 2014 AHA/ACC e 2012 ESC	pagina 14
3.1.2 Raccomandazioni Classe II - 2014 AHA/ACC	pagina 14
3.1.3 Raccomandazioni Classe I - 2020 AHA/ACC	pagina 14
3.1.4 Raccomandazioni Classe II - 2020 AHA/ACC	pagina 15
Capitolo 4. Descrizione della procedura TAVR e punti di accesso	pagina 17
4.1 Punti di accesso per l'impianto	pagina 18
4.1.1 Accesso transfemorale	pagina 18
4.1.2 Accesso transapicale	pagina 19
4.1.3 Accesso transaortico	pagina 20
4.1.4 Accesso transascellare	pagina 21
4.1.5 Accesso transcarotide	pagina 21
4.1.6 Accesso transaddominale	pagina 21

Capitolo 5. Dispositivi protesici in uso	pagina 23
5.1 Edwards Sapien Valve	pagina 23
5.2 Medtronic CoreValve	pagina 24
5.3 Lotus Valve	pagina 25
5.4 Direct Flow Medical Valve	pagina 26
5.5 St. Jude Portico Valve	pagina 27
Capitolo 6. Complicanze e trattamenti	pagina 29
6.1 Rigurgito aortico e leak paravalvolare	pagina 29
6.1.1 Misure per ridurre il rigurgito aortico	pagina 31
6.2 Trombosi	pagina 32
6.2.1 Misure per ridurre la trombosi	pagina 35
6.3 Complicanze vascolari	pagina 36
6.3.1 Dissezione aortica	pagina 37
6.3.2 Rottura aortica	pagina 38
6.3.3 Dissezione dei vasi pelvici	pagina 39
6.3.4 Rottura dei vasi pelvici	pagina 40
6.3.5 Ematoma nel sito di accesso	pagina 41
6.3.6 Pseudoaneurisma	pagina 41
6.3.7 Prevenzione	pagina 42
6.4 Complicanze cerebrovascolari	pagina 43
6.4.1 Ictus	pagina 43
6.4.2 Infarto miocardico	pagina 48
6.5 Emorragie	pagina 49
6.6 Disturbi della conduzione	pagina 50
6.6.1 Blocco di branca sinistro	pagina 51
6.6.2 Impianto permanente di pacemaker (PPMI)	pagina 52
6.6.3 Misure per ridurre il rischio di PPMI	pagina 53
6.7 Endocardite infettiva su valvola protesica	pagina 53
6.7.1 Misure per prevenire e ridurre PVE	pagina 55
Capitolo 7. Conclusioni e prospettive future	pagina 57
Bibliografia	pagina 59

Abstract

Nel corso degli ultimi anni, la sostituzione transcateretere della valvola aortica (Transcatheter Aortic Valve Replacement, TAVR) è diventata la procedura standard per il trattamento della stenosi aortica. A partire dal 2002, anno in cui fu eseguito il primo impianto TAVR, si è registrato un rapido progresso della ricerca volto a migliorare questa tecnologia. Si sono ottenute performance ad alto livello e i tassi di complicanze sono così diminuiti, rendendo disponibile questa procedura a un numero sempre più ampio di pazienti.

Come verrà illustrato in questo elaborato, la TAVR rappresenta un trattamento alternativo poco invasivo ed estremamente utile grazie anche ad una vasta scelta di dispositivi in commercio. Tuttavia, nei pazienti possono insorgere alcune complicanze ciascuna delle quali ha cause e conseguenze differenti e richiede specifici trattamenti. Questi trattamenti sono in costante miglioramento al fine di trovare la soluzione più efficace per ogni paziente.

Capitolo 1. Anatomia del cuore e funzionamento dell'apparato cardiocircolatorio

La stenosi della valvola aortica rappresenta una patologia insidiosa caratterizzata da un lungo periodo di latenza a cui segue un rapido progresso con comparsa dei sintomi. Il tasso di mortalità tra i pazienti non curati risulta molto alto (circa 50% nei primi due anni seguenti). La sostituzione chirurgica della valvola aortica riduce i sintomi e aumenta la sopravvivenza e, in assenza di gravi condizioni coesistenti, la procedura prevede una bassa mortalità operatoria. Tuttavia, nella pratica clinica, circa il 30% dei pazienti con stenosi valvolare aortica sintomatica acuta non può essere sottoposto a operazione chirurgica a causa di età avanzata, disfunzione ventricolare sinistra o di altre condizioni preesistenti. Per questi pazienti, classificati ad alto rischio, un trattamento alternativo meno invasivo, quale la sostituzione transcateretere di valvola aortica (Transcatheter Aortic Valve Replacement, TAVR), potrebbe essere estremamente utile [1].

La TAVR è la procedura con la quale si introduce tramite catetere una valvola aortica protesica nella posizione della valvola nativa senza rimuoverla [2]. Fino a pochi anni fa, la sostituzione di valvola tramite operazione chirurgica (Surgical Aortic Valve Replacement, SAVR) era considerata il gold standard, mentre la TAVR era effettuata solo nei pazienti classificati ad alto rischio per un'operazione a cuore aperto [3][4]. Il tasso di complicazioni periprocedurali è diminuito nel corso del tempo e la TAVR è stata eseguita sempre più con un approccio poco invasivo diventando una "routine sicura e pratica" con risultati prevedibili [5]. Ciononostante, nei pazienti possono insorgere diverse complicanze che per essere risolte necessitano di specifici trattamenti. Tali problematiche saranno oggetto di approfondimento in questo elaborato.

L'apparato circolatorio comprende tutti gli organi che sostengono la circolazione del sangue nei vari distretti del corpo, così da assicurare a cellule e tessuti il rifornimento di ossigeno e nutrienti, il trasporto di ormoni endocrini e il recupero di anidride carbonica e sostanze di scarto da eliminare.

Il cuore è il "motore" dell'apparato cardiocircolatorio. Esso è un muscolo che ha la funzione di spingere il sangue attraverso il corpo sia nella circolazione polmonare (che permette al sangue di rilasciare anidride carbonica ai polmoni e di rifornirsi di ossigeno), che in quella sistemica (il sangue ossigenato viene portato a tutti gli organi mentre l'anidride carbonica viene riportata

ai polmoni). Il cuore, dunque, funziona come una pompa che fornisce l'energia necessaria al sangue per muoversi.

Da un punto di vista anatomico, il cuore è situato a livello toracico tra i due polmoni, leggermente spostato verso sinistra e poggia sul diaframma. È formato da quattro camere, due a destra (atrio e ventricolo destri) e due a sinistra (atrio e ventricolo sinistri) collegate da valvole che permettono il flusso unidirezionale del sangue al suo interno.

La circolazione si può dividere in circolazione sistemica e polmonare. Nel caso della circolazione sistemica il sangue proveniente dai polmoni, ricco di ossigeno e di nutrienti, viene pompato dal ventricolo sinistro all'interno dell'aorta, che lo distribuisce al resto del corpo. Una volta che il sangue si è arricchito di anidride carbonica e prodotti di scarto viene riversato dalla vena cava all'atrio destro.

La circolazione polmonare forma invece un circuito chiuso tra il cuore e i polmoni e ha inizio nel ventricolo destro, da cui il sangue ricco di anidride carbonica raccolto dall'atrio destro – con cui comunica attraverso la valvola tricuspide – viene pompato nell'arteria polmonare. Questa si divide in due rami, ciascuno diretto verso un polmone, qui i rami terminano formando i capillari che raccolgono l'ossigeno a livello degli alveoli. Il sangue ossigenato viene poi convogliato in vasi di dimensioni sempre maggiori, fino a confluire nelle vene polmonari, che lo riversano nell'atrio sinistro del cuore, da cui passerà nel ventricolo sinistro attraverso la valvola mitrale [6] (Figura 1.1).

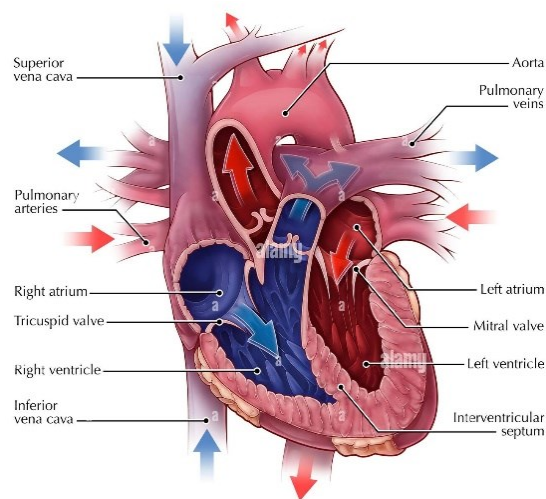


Figura 1.1. Anatomia cuore e circolazione polmonare (in blu) e sistemica (in rosso).

1.1 Funzionamento della valvola aortica

La valvola aortica è una delle quattro valvole presenti nel cuore. È localizzata tra il ventricolo sinistro e l'aorta e nel 99% degli individui è a tre lembi; nell'1% dei casi è bicuspide o unicuspide. Durante la sistole ventricolare sinistra (contrazione), la pressione sul ventricolo sinistro cresce finché raggiunge la pressione sistolica nell'aorta. A questo punto della sistole, la valvola aortica si apre e il sangue fuoriesce dal ventricolo sinistro nella circolazione sistemica tramite l'aorta. In seguito, durante la diastole ventricolare sinistra (riposo), la pressione nel ventricolo sinistro scende e la pressione nell'aorta forza la valvola aortica a chiudersi.

Ci sono due principali malattie che possono affliggere la valvola aortica: l'insufficienza e la stenosi aortica, che spesso coesistono (stenoinsufficienza).

Nel primo caso, la valvola aortica è mal funzionante o lesionata e il sangue ritorna indietro nel ventricolo sinistro durante la diastole. Nella stenosi aortica, invece, la valvola non si apre completamente (anche a causa di ostruzioni) creando una maggiore resistenza al flusso ematico tra il ventricolo sinistro e l'aorta (Figura 1.2).

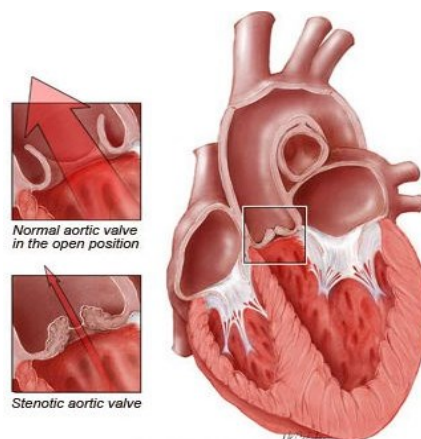


Figura 1.2 Cuore con valvola aortica in condizioni normali e stenotiche.

Entrambe queste patologie contribuiscono a una progressiva disfunzione del ventricolo e a insufficienza cardiaca aumentando il rischio di morte.

La stenosi aortica è il disturbo più frequente: ne è affetto il 2% della popolazione sopra i 65 anni, il 3% della popolazione sopra i 75 anni e il 4% per chi ha più di 85 anni. Questa provoca un lungo periodo di latenza durante il quale i pazienti sono asintomatici, seguito da un rapido declino dello stato funzionale e dell'aspettativa di vita. I tre sintomi più comuni sono: angina (dolore al petto), sincope (perdita di coscienza) e infarto.

I trattamenti medici per la stenosi aortica acuta non sono efficaci e senza una sostituzione della valvola aortica, il tasso di mortalità sale intorno al 25% dopo 1 anno e intorno al 50% dopo 2 anni [7].

Capitolo 2. Dalla SAVR alla TAVR: l'evoluzione della procedura di sostituzione della valvola aortica

La stenosi aortica acuta non curata condiziona in modo decisivo l'aspettativa e la qualità della vita. Un tempo la SAVR era considerata l'unica cura possibile. Tuttavia, questa operazione a cuore aperto risultava molto rischiosa per i pazienti che spesso erano anziani e presentavano altre patologie. Nell'ultimo decennio, la TAVR si è affermata come valida alternativa poco invasiva, offrendo vantaggi ai pazienti più anziani [8]. Qui di seguito vengono presentate le principali evoluzioni e i progressi che sono stati compiuti negli anni.

Nel 1965 Hywel Davies descrisse il primo uso di una valvola "a paracadute" impiantata in modo percutaneo tramite trasporto lungo l'arteria femorale nei cani con rigurgito aortico indotto in modo sperimentale [9].

Nel 1971 vi furono ulteriori sviluppi che includevano un palloncino gonfiabile montato su catetere e una valvola "a ombrello" della Spyridon Moulopoulos. Un sistema simile fu sviluppato nel 1976. Entrambi questi sistemi richiedevano un fissaggio permanente ai cateteri di trasporto.

Nel 1992 Henning Anderson sviluppò la tecnica del catetere trans-luminale per l'impianto di una valvola artificiale nei maiali usando uno stent espandibile con palloncino. Anche se dimostrò una riduzione significativa del gradiente trans-valvolare, il flusso coronarico era stato compromesso in un terzo degli animali.

Nel 2000 Philipp Bonhoeffer eseguì il primo impianto percutaneo di valvola giugulare bovina in un ragazzo dodicenne con stenosi aortica.

Nel 2002 il dottor Alan Cribier eseguì su un uomo cinquantasettenne il primo trapianto transcateretere di una valvola aortica formata da tre lembi di pericardio bovino fissati entro uno stent tubulare di acciaio inox. Prima dell'impianto, la valvola e lo stent furono fissati su un catetere a palloncino che venne fatto avanzare attraverso la valvola aortica [9][7].

Nel 2004 venne impiantata la prima valvola autoespandibile tramite arteria iliaca prodotta con pericardio bovino e uno stent in Nitinol in una paziente settantatreenne con stenosi aortica severa [9].

A partire dal 2007, la sostituzione di valvola aortica transcateretere venne approvata in Europa e da allora più di 40mila pazienti sono stati curati grazie a questa tecnica [7]. A partire dal 2011, seguì l'approvazione della TAV anche negli USA [9].

Dal 2012 al 2015 vi è stato un aumento di ben sei volte del numero di procedure effettuate. La TAVR si è affermata come trattamento di elezione per i pazienti con stenosi aortica acuta a rischio proibitivo per la SAVR e come valida alternativa per i pazienti classificati a medio o alto rischio per un'operazione chirurgica [10]. Tale affermazione è stata supportata da diversi test che sono stati eseguiti per confrontare e valutare vantaggi e svantaggi provenienti da una o dall'altra tipologia di operazione.

2.1 Test PARTNER

Il test PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) è stato il primo studio controllato randomizzato volto a studiare gli effetti indotti in seguito a impianto di valvole aortiche transcatheter nei pazienti affetti da stenosi aortica [10].

2.1.1 Coorte PARTNER 1A

La coorte A ha confrontato TAVR e SAVR in 699 pazienti ad alto rischio. Questo test ha mostrato tassi di mortalità simili dopo un anno tra TAVR con protesi autoespandibili e SAVR (24.2% vs. 26.8%). Il tasso di ictus era 5.1% per la TAVR e 2.4% per SAVR. Sono state rilevate invece differenze significative per quanto riguarda le complicazioni vascolari: 11.5% per la TAVR e 3.5% SAVR. Nella TAVR invece sono stati evidenziati minor tassi di emorragie (14.7% vs. 25.7%) e di fibrillazione atriale (12.1% vs. 17.1%) [7]. (Tabella 2.1)

Table 1. Clinical outcomes in high-risk patients from the PARTNER Trial (cohort A) randomized to either TAVR or SAVR.

Outcome	Transcatheter AVR (TAVR) N=348	Surgical AVR (SAVR) N=351	P-Value
30-day Mortality	12 (3.4%)	22 (6.5%)	0.07
1-year Mortality	84 (24.2%)	89 (26.8%)	0.44
Major Vascular Complications	38 (11.0%)	11 (3.2%)	<0.001
New Atrial Fibrillation	42 (12.1%)	60 (17.1%)	0.07
New Pacemaker	19 (5.7%)	16 (5.0%)	0.68
Major Stroke at 1-year	17 (5.1%)	8 (2.4%)	0.07
Major Bleed at 1-year	49 (14.7%)	85 (25.7%)	<0.001

Tabella 2.1 Risultati clinici dal test PARTNER nei pazienti ad alto rischio.

2.1.2 Coorte PARTNER 1B

La coorte B ha confrontato TAVR e SAVR in 358 pazienti a rischio proibitivo. La TAVR ha mostrato esiti migliori per quanto riguarda il tasso di sopravvivenza (30.7% vs. 49.7%) e il tasso

di nuova ospedalizzazione (40% vs. 79%) dopo 1 anno. Tuttavia, dopo 12 mesi, nei pazienti operati con TAVR rispetto a quelli con normale operazione chirurgica, risultavano maggiori il rischio di ictus (7.8% vs. 3.9%), di emorragie (22.3% vs. 11.2%) e di complicazioni vascolari (16.8% vs. 2.2%) [7] (Tabella 2.2).

Table 2. Clinical outcomes in extreme-risk patients from the PARTNER Trial (cohort B) randomized to either TAVR or standard therapy.

Outcome	Transcatheter AVR (TAVR) N=179	Standard Therapy N=179	P-Value
30-day Mortality	9 (5%)	5 (2.8%)	0.41
1- year Mortality	55 (30.7%)	89 (49.7%)	<0.001
Major Vascular Complications	29 (16.2%)	2 (1.1%)	<0.001
New Atrial Fibrillation	1 (0.6%)	3 (1.7%)	0.62
New Pacemaker	8 (4.5%)	14 (4.8%)	0.27
Major Stroke at 1-year	14 (7.8%)	7 (3.9%)	0.18
Major Bleed at 1-year	40 (22.3%)	20 (11.2%)	0.007

Tabella 2.2 Risultati clinici dal test PARTNER nei pazienti a rischio proibitivo.

2.1.3 Coorte PARTNER 2A

In questo studio sono stati confrontati 2032 pazienti a medio rischio che hanno subito un intervento con valvola transcateretere Sapien XT o mediante operazione chirurgica. Sono stati rilevati tassi simili di mortalità (12.3% vs. 12.9%) e ictus (8.0% vs.8.1%) [8]. Con la TAVR si sono evidenziati dati minori di emorragia acuta, lesione ai reni e nuova insorgenza di fibrillazione atriale. L'operazione a cuore aperto, invece, ha mostrato dati minori di rigurgito paravalvolare ma maggiori per quanto riguarda le complicazioni vascolari. In seguito a questi risultati, American Heart Association (AHA) e American College of Cardiology (ACC) hanno raccomandato la TAVR per i pazienti a rischio intermedio [10].

2.2 Test Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation (SURTAVI)

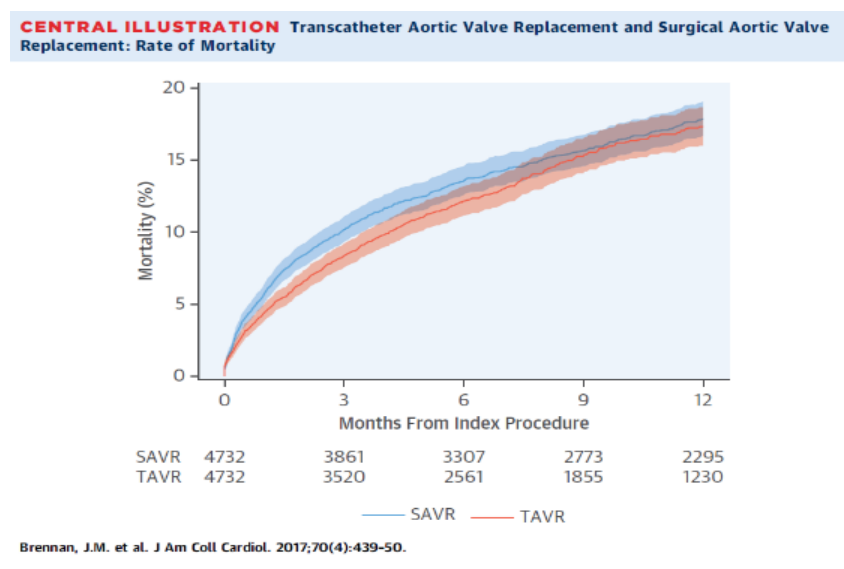
SURTAVI è un test prospettico e randomizzato che ha confrontato la TAVR eseguita con due valvole autoespandibili (CoreValve 84% e EvolutR 16%, Medtronic) con la SAVR nei pazienti a medio rischio con stenosi aortica acuta. Il numero totale dei pazienti era di 1746, con età media 79.8. L'endpoint primario era la morte o l'ictus, con incidenza del 12.6% per pazienti sottoposti a TAVR e 14% per quelli sottoposti a SAVR. L'operazione a cuore aperto causava maggior tassi di lesione acuta ai reni, fibrillazione atriale e trasfusione di sangue. La TAVR mostrava minor resistenza al flusso ematico, maggiori tassi di complicazioni vascolari, rigurgito

post-operazione e ricorso all'impianto di pacemaker. In entrambi i gruppi non è stato rilevato nessun deterioramento della valvola nell'anno successivo [10].

2.3 Test basato su dati provenienti da due registri U.S. per valutare TAVR-SAVR

In questa analisi sono stati considerati pazienti a medio e alto rischio. In particolare, 4732 di essi si sono sottoposti a SAVR e altri 4732 a TAVR, con età media di 82 anni di cui il 47.9% di sesso femminile. In media, i pazienti TAVR passavano 31 ore nell'unità di terapia intensiva, con un totale di ricovero ospedaliero di 4 giorni. I pazienti SAVR, invece, trascorrevano circa 68 ore nella terapia intensiva con un totale di ricovero ospedaliero di 8 giorni. La mortalità all'interno dell'ospedale era più bassa per la TAVR (3% contro il 5% per la SAVR), mentre l'incidenza di ictus non era differente (Figura 2.1).

I pazienti TAVR hanno subito maggior necessità di pacemaker (12.8% vs. 6.3%) e maggiori complicazioni vascolari (4.2% vs. 0.4%) ma una minor richiesta di trasfusioni di sangue e di emodialisi durante l'ospedalizzazione. Le dimissioni in seguito al ricovero erano più comuni tra i pazienti TAVR (69.9% vs. 41.2%), mentre il ricovero presso una struttura di assistenza estesa o di riabilitazione era più comune tra i pazienti SAVR (41.2% vs. 20.5%) [8] (Tabella 2.3)



Among unselected intermediate- and high-risk patients, transcatheter aortic valve replacement (TAVR) and surgical aortic valve replacement (SAVR) resulted in similar rates of death (shown here), stroke, and days alive and out of the hospital to 1 year, but TAVR patients were more likely to be discharged home. Results were consistent across most subgroups, including among intermediate- and high-risk patients.

Figura 2.1 Confronto tra TAVR e SAVR: tasso di mortalità.

TABLE 1 Baseline Characteristics of the Aortic Valve Replacement Cohort After Propensity Matching*

	SAVR (n = 4,732)	TAVR (n = 4,732)	Standardized Difference, TAVR vs. SAVR, %
Age, yrs	82 (77-85)	81 (77-85)	-1.01
Female	2,278 (48.1)	2,256 (47.7)	-0.93
Body surface area, m ²	1.9 (1.7-2.1)	1.9 (1.7-2.0)	0.04
Creatinine, mg/dl	1.1 (0.9-1.4)	1.1 (0.9-1.5)	-0.32
Dialysis	186 (3.9)	179 (3.8)	-0.77
LVEF, %	55.0 (45.0-55.0)	55.0 (45.0-55.0)	-1.10
Heart failure symptoms <2 weeks			4.28
None or Class I	447 (9.4)	335 (7.1)	
Class II	947 (20.0)	995 (21.0)	
Class III	2,499 (52.8)	2,509 (53.0)	
Class IV	839 (17.7)	893 (18.9)	
Chronic lung disease			1.62
None	2,793 (59.0)	2,784 (58.8)	
Mild	872 (18.4)	866 (18.3)	
Moderate	564 (11.9)	558 (11.8)	
Severe	503 (10.6)	524 (11.1)	
Home oxygen use	385 (8.1)	378 (8.0)	-0.54
Prior stroke	524 (11.1)	506 (10.7)	-1.22
Peripheral vascular disease	1,138 (24.0)	1,113 (23.5)	-1.24
Pre-operative atrial fibrillation/flutter	1,619 (34.2)	1,572 (33.2)	-2.10
Prior MI			2.21
Recent	161 (3.4)	173 (3.7)	
Old	954 (20.2)	924 (19.5)	
Prior PCI	1,278 (27.0)	1,233 (26.1)	-2.15
CAD: number of diseased vessels			0.95
None	2,292 (48.4)	2,326 (49.2)	
1	770 (16.3)	757 (16.0)	
2	520 (11.0)	512 (10.8)	
3	1,150 (24.3)	1,137 (24.0)	
Prior CV surgery	1,484 (31.4)	1,406 (29.7)	-3.58
Prior aortic valve replacement	219 (4.6)	214 (4.5)	-0.51
Aortic valve mean gradient, mm Hg	42.0 (35.0-52.0)	42.0 (36.0-52.0)	0.46
Aortic insufficiency (moderate/severe)	956 (20.2)	947 (20.0)	-0.47
Mitral insufficiency (moderate/severe)	1,166 (24.6)	1,125 (23.8)	-2.02
PA systolic pressure, mm Hg	41.0 (37.0-46.0)	41.0 (37.0-46.0)	1.09

TABLE 1 Continued

	SAVR (n = 4,732)	TAVR (n = 4,732)	Standardized Difference, TAVR vs. SAVR, %
Hematocrit, %	36.0 (32.3-39.5)	36.0 (32.1-39.6)	0.27
Pre-operative total albumin, g/dl	3.7 (3.5-4.0)	3.7 (3.5-4.0)	-0.50
Immunosuppression	363 (7.7)	344 (7.3)	-1.53
Status (elective, urgent)	3,871 (81.8)	3,813 (80.6)	-3.14
STS PROM score, %	5.8 (4.2-8.6)	5.5 (4.2-8.0)	7.23
3%-5%	1,850 (39.1)	1,953 (41.3)	
5%-8%	1,545 (32.7)	1,596 (33.7)	
≥8%	1,337 (28.3)	1,183 (25.0)	
Transfemoral access	—	3,612 (76.3)	
Concomitant CABG	1,565 (33.1)	—	
Medications at hospital discharge			
Aspirin	3,961 (83.7)	3,852 (81.4)	-6.07
P2Y ₁₂ inhibitor	646 (13.7)	2,864 (60.5)	110.96
Anticoagulant agent†	1,871 (39.5)	1,132 (23.9)	-34.03

Values are median (interquartile range) or n (%), unless otherwise indicated. *A more complete listing of patient characteristics and standardized differences before and after propensity matching is included in the [Online Appendix](#). †Anticoagulant agents include warfarin and novel oral anticoagulant agents.
CABG = coronary artery bypass grafting; CAD = coronary artery disease; CV = cardiovascular; IABP = intra-aortic balloon pump; LVEF = left ventricular ejection fraction; MI = myocardial infarction; PA = pulmonary artery; PCI = percutaneous coronary intervention; SAVR = surgical aortic valve replacement; STS PROM = Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality; TAVR = transcatheter aortic valve replacement.

Tabella 2.3 Caratteristiche di base della sostituzione valvola aortica: confronto SAVR-TAVR.

Capitolo 3. Selezione dei pazienti e fattori di rischio

I fattori di rischio per i pazienti sottoposti a TAVR e le rispettive valutazioni tra proibitivo/alto/medio/basso, fanno riferimento alle linee guida provenienti da STS (Society of Thoracic Surgeons) e da EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation). STS stabilisce una misura che include due domini: il tasso di mortalità e il tasso di morbilità relativo all'insorgenza di complicazioni [4].

Le raccomandazioni di ACC (American College of Cardiology) e di AHA (American Heart Association) per la scelta di TAVR o SAVR dipendono principalmente dal rischio calcolato da STS e dal tasso di mortalità.

Il rischio per un'operazione chirurgica è così classificato:

- basso se l'indice STS è <3%;
- medio se compreso tra 3-8%;
- alto se >8%;
- proibitivo se $\geq 50\%$ [2].

EuroSCORE invece è un modello che calcola il rischio di morte in seguito a un intervento cardiaco. Il modello prende in considerazione la tipologia di intervento che deve essere eseguito e vari tipi di informazioni sui pazienti, tra le quali le condizioni cardiache [4].

Basandosi sulle linee del 2018 [2], la TAVR era fortemente consigliata ai pazienti di 85 anni o più, anche se operabili chirurgicamente. La SAVR, invece, era raccomandata per i pazienti fino ai 65 anni. L'uso della TAVR nei pazienti a basso rischio è oggetto di studio del test PARTNER 3 che dovrebbe essere ultimato entro il 2027.

Sono indicate anche le controindicazioni assolute per la TAVR: aspettativa di vita minore di un anno, peggioramento della qualità di vita a causa di altre patologie, malattie gravi di altre valvole, controindicazioni anatomiche che includono dimensione dell'anello aortico < 18 mm o > 29 mm, trombi nel ventricolo sinistro, endocarditi attive, elevato rischio di ostruzione all'ostio coronarico [2].

Le situazioni in cui la SAVR veniva considerata l'opzione migliore erano:

- pazienti giovani (<65 anni) che probabilmente avranno bisogno di una nuova sostituzione valvolare aortica nel corso della loro vita;
- valvole aortiche bicuspidi con calcificazione voluminosa;
- aortopatia (diametro aorta ascendente > 4.5 mm);
- radice aortica calcifica a rischio di rottura durante TAVR;

- grave calcificazione del tratto di fuoriuscita del ventricolo sinistro;
- grave ipertrofia settale;
- grave rigurgito della valvola mitrale e/o tricuspidi;
- sostituzione di valvola in una già precedentemente impiantata (Valve in Valve) con un diametro < 20 mm;
- necessità di accessi alternativi per TAVR;
- alto rischio di pacemaker permanente;
- rigurgito aortico con valvola aortica non calcifica;
- cardiopatia reumatica [10].

3.1 Indicazioni per TAVR

3.1.1 Raccomandazioni Classe I - 2014 AHA/ACC e 2012 ESC [9]

- Nei pazienti in cui si stia valutando un'operazione con TAVR o SAVR, un team integrato e multi-disciplinare formato da professionisti della salute con esperienza nei disturbi della valvola aortica, imaging cardiaco, cardiologia interventistica, anestesia cardiaca e interventi cardiaci deve collaborare per assicurare al paziente una cura ottimale.
- La TAVR è raccomandata nei pazienti che hanno un rischio proibitivo per la SAVR e una sopravvivenza post-intervento prevista maggiore di un anno.
- Gli ospedali dovrebbero avere un team di chirurgia cardiaca in loco per eseguire la TAVR.

3.1.2 Raccomandazioni Classe II – 2014 AHA/ACC [9]

- La TAVR è un'alternativa ragionevole alla SAVR nei pazienti ad alto rischio per l'operazione chirurgica.

3.1.3 Raccomandazioni Classe I - 2020 AHA/ACC [11]

L'intervento è indicato in:

- Adulti con stenosi aortica grave ad alto gradiente (Stage D1) e sintomi di dispnea da sforzo, scompenso cardiaco, angina, sincope o presincope in base all'anamnesi o al test da sforzo.
- Pazienti asintomatici con stenosi aortica grave e una LVEF < 50% (stadio C2).
- Pazienti asintomatici con stenosi aortica grave (Stadio C1) che subiranno un intervento chirurgico per altre cardiopatie.
- Pazienti sintomatici con stenosi aortica grave e basso flusso, basso gradiente, LVEF ridotta (Stage D2).

- Pazienti sintomatici con stenosi aortica grave, basso flusso, basso gradiente, LVEF normale (Stage D3), se è probabile che i sintomi siano dovuti alla valvulopatia.

3.1.4 Raccomandazioni Classe II - 2020 AHA/ACC [11]

L'intervento è indicato in:

- Pazienti apparentemente asintomatici con stenosi aortica grave (Stadio C1) e basso rischio chirurgico, quando il test da sforzo dimostra una ridotta tolleranza all'esercizio (normalizzato per età e sesso) o una caduta della pressione sanguigna sistolica ≥ 10 mmHg nel passaggio da esercizio basale al picco.
- Pazienti asintomatici con stenosi aortica molto grave (definita come una velocità aortica di ≥ 5 m/s) e basso rischio chirurgico.
- Pazienti apparentemente asintomatici con stenosi aortica grave (stadio C1) e basso rischio chirurgico, quando il BNP supera tre volte il valore normale.
- Pazienti asintomatici con stenosi aortica grave, alto gradiente (stadio C1) e basso rischio chirurgico, quando i test seriali evidenziano un incremento annuo della velocità aortica superiore o uguale a 0,3 m/s.

Capitolo 4. Descrizione della procedura TAVR e punti di accesso

La sostituzione transcateretere di valvola aortica viene eseguita in un laboratorio di cateterizzazione ibrida tramite cineangiografia (registrazione dinamica di immagini fluoroscopiche). Può capitare che simultaneamente venga eseguita anche la TEE (ecocardiografia transesofagea) [2].

Prima dell'impianto, la valvola viene compressa strettamente usando un meccanismo di crimpatura. Il dispositivo compresso è poi inserito in un sistema di trasporto a catetere (stent) con flessione della punta. In seguito, il sistema viene fatto avanzare lungo l'aorta e viene posizionato all'interno della valvola nativa. Se il catetere a cui è attaccata la valvola è espandibile a palloncino (Figure 4.1 e 4.2), questo viene rapidamente gonfiato e sgonfiato, espandendo e rilasciando la valvola che viene fissata ai lembi di quella nativa sottostante e all'anello aortico [7]. Se invece lo stent è autoespandibile, una volta rilasciata la valvola in situ, questa inizia subito a funzionare autonomamente (Figura 4.3).

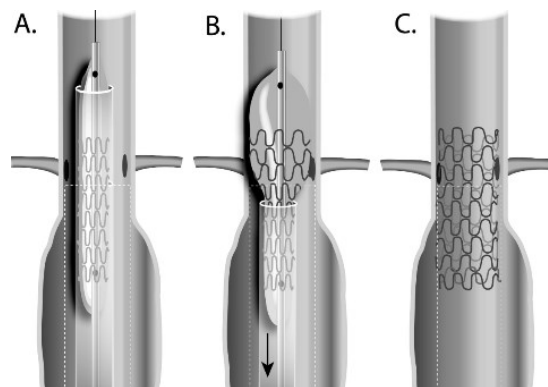


Figura 4.1 Stent espandibile a palloncino in posizione.



Figura 4.2 Stent espandibile a palloncino con valvola in posizione e successivamente rilasciata.

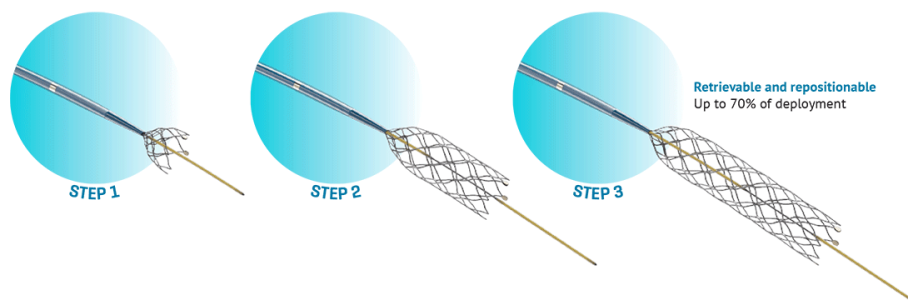


Figura 4.3 Stent autoespandibile.

4.1 Punti di accesso per l'impianto

I punti di accesso approvati per l'operazione sono quelli transfemorale, transapicale, transaortico e transascellare. Gli approcci transcarotide e transaddominale hanno mostrato flessibilità, ma ci sono dati limitati sulla loro sicurezza ed efficacia [9].

4.1.1 Accesso transfemorale

L'accesso all'arteria femorale avviene grazie a una guida percutanea ad ultrasuoni, a cui segue una progressiva dilatazione dei vasi iliofemorali. Tramite questa guida, la valvola aortica bioprotesica viene inserita in quella nativa e installata in seguito al corretto posizionamento nell'anello aortico [2].

L'approccio transfemorale è il più comune e preferito in quanto è l'unico che avviene in modo completamente percutaneo senza alcuna incisione chirurgica.

Al termine dell'operazione, vengono utilizzati dei dispositivi di chiusura percutanea, tra cui quelli che utilizzano la "Preclose Technique" come ProGlide (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) e ProStar (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA). Entrambi riescono a chiudere la puntura arteriale senza una riparazione chirurgica; il primo per diametri compresi tra 5-21 Fr¹, il secondo per quelli compresi tra 8.5-10 [9]. Tuttavia, una pesante calcificazione arteriosa può danneggiare la corretta riuscita di questo approccio, incrementando possibilità di complicazioni locali e sistemiche [2] (Figura 4.4).

¹ La scala French è usata per misurare il diametro esterno dei cateteri: 1 Fr = 0.33 mm.

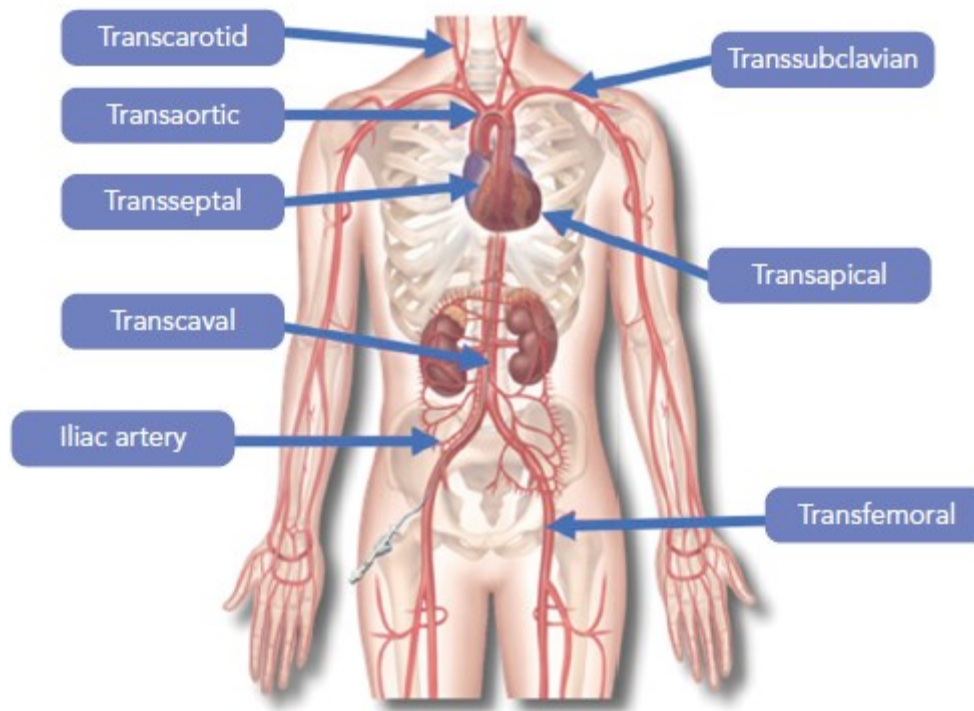


Figura 4.4 Possibili siti di accesso per TAVR.

4.1.2 Accesso transapicale

L'accesso transapicale (Figura 4.5) prevede un'incisione chirurgica all'apice del ventricolo sinistro tramite una minitoracotomia. Si ha così un accesso diretto alla valvola aortica senza limiti di dimensione dei sistemi di trasporto. Gli inconvenienti che possono derivare da questo accesso sono: emorragia apicale, lesione meccanica del miocardio, lesione strutturale mitrale, necessità di intubazione endotracheale e dolore da incisione. I dispositivi di chiusura percutanea post-operazione sono ancora in fase di sviluppo [9].

Nel test PARTNER 2, il 76.3% del gruppo è stato sottoposto a TAVR mediante accesso transfemorale, mostrando migliori risultati rispetto a quello transapicale. Questi approcci presentano similmente il rischio di ictus nei 30 giorni successivi all'intervento, ma quello transfemorale presenta minor cause di mortalità a 3 mesi rispetto al transapicale [2].

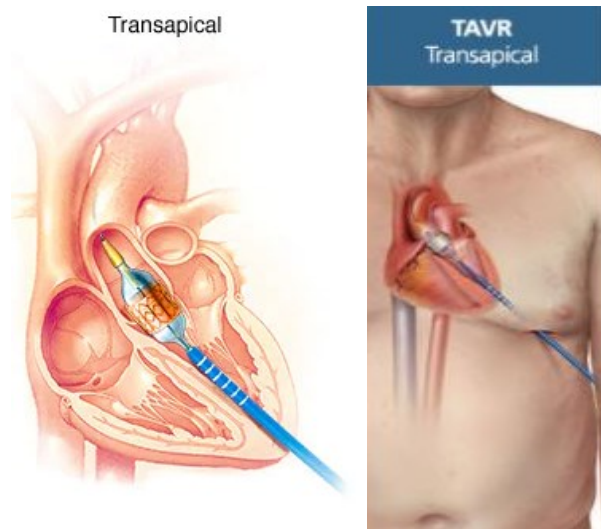


Figura 4.5 Accesso transapicale.

4.1.3 Accesso transaortico

Con questo accesso si effettua una incisione diretta dell'aorta ascendente attraverso una parziale sternotomia o una toracotomia anteriore destra (Figura 4.6). Similmente all'accesso transapicale, questo non è limitato dalla dimensione dei dispositivi di trasporto.

Gli svantaggi includono possibile calcificazione aortica che preclude una puntura sicura e dolore da incisione [9].

Uno studio che ha comparato l'approccio transaortico con quello transapicale, ha trovato differenze significative nelle cause di mortalità nel follow-up dei 23 mesi (rispettivamente 12% vs. 40%). Entrambi questi accessi prevedono esposizione chirurgica e intubazione orotracheale con anestesia generale [2].

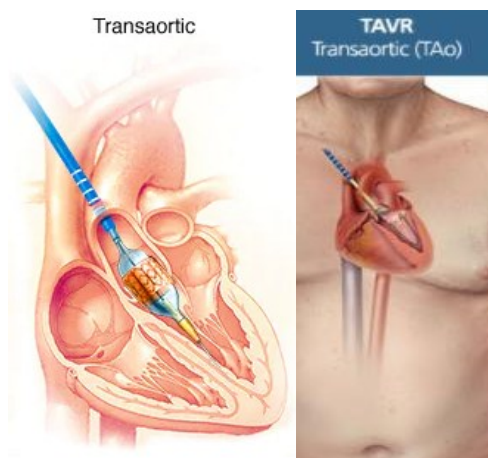


Figura 4.6 Accesso transaortico.

4.1.4 Accesso transascellare

Questo è un accesso alternativo che può essere considerato nel caso in cui l'approccio transfemorale non possa essere eseguito [2]. È un approccio arterioso retrogrado con il quale, tramite incisione chirurgica, si accede all'arteria ascellare. In aggiunta alle limitazioni sulla dimensione dei cateteri, i pazienti con un condotto dell'arteria mammaria sinistra pervio richiedono un diametro più grande di 1.5-2 mm per una perfusione soddisfacente del miocardio durante le procedure [9].

Questo accesso non mostra differenze significative nei successi procedurali e nella mortalità paragonato a quello transfemorale, ma richiede l'esperienza dell'operatore. Per di più, si è visto che dopo due anni i risultati mostrano minor tassi di lesione renale acuta, minori complicazioni vascolari ed eventi emorragici [2].

4.1.5 Accesso transcarotide

Questo è un approccio arterioso retrogrado tramite l'arteria carotidea [9]. È previsto per i pazienti considerati ad alto rischio per un accesso transfemorale e transapicale o per quelli considerati instabili per un'anestesia generale. Può essere effettuata un'anestesia locale nell'area dell'arteria carotidea destra, ma questo richiede un attento monitoraggio dell'ossigeno cerebrale durante la procedura [2]. In una serie di 12 pazienti, la procedura è stata applicata con successo senza eventi di mortalità ma con un episodio di ictus [9].

4.1.6 Accesso transaddominale

Questo approccio è effettuabile nei pazienti con un'arteria femorale non idonea [2]. Prevede un'incisione venosa femorale con successiva puntura nell'addome [9]. Terminata l'operazione, queste aperture vengono chiuse con degli occlusori cardiaci in Nitinolo. Uno studio su 100 pazienti ha mostrato una sopravvivenza a 30 giorni del 92% [2]. È richiesta un'attenta selezione di pazienti con un'accettabile prossimità della vena cava inferiore e dell'aorta addominale [9].

Capitolo 5. Dispositivi protesici in uso

5.1 Edwards Sapien Valve

La Edwards Sapien è una valvola cardiaca protesica a tre lembi in pericardio bovino. La protesi è montata su uno stent espandibile a palloncino in acciaio inossidabile (prima generazione) o in lega cobalto-cromo (Sapien XT e Sapien 3) (Figura 5.1). La prima generazione fu approvata nel 2011 ma non è più disponibile in commercio. Nel 2014 la Sapien XT fu approvata per l'utilizzo nei pazienti con stenosi aortica non operabili o ad alto rischio per la chirurgia tradizionale, disponendo di una misura di 29 mm e guaine più piccole (Figura 5.2).

La Sapien 3 (approvata a giugno 2015) prevede una valvola di 20 mm, un polsino esterno sigillante per ridurre il rischio di rigurgito paravalvolare e un'ulteriore riduzione del profilo richiedendo guaine da 14 Fr e 16 Fr (Figura 5.3) [9].

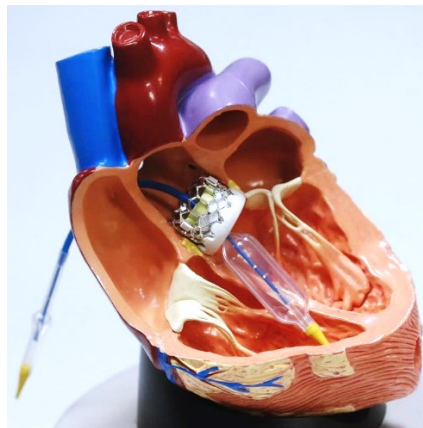


Figura 5.1 Posizionamento valvola Edwards Sapien.

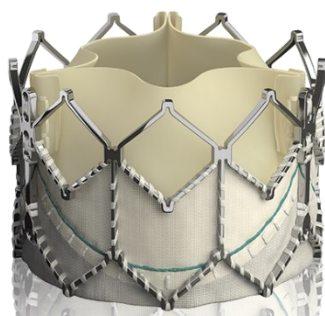


Figura 5.2 Edwards Sapien XT Valve



Figura 5.3 Edwards Sapien 3 Valve

La tecnologia Edwards Sapien prevede che la valvola aortica venga conservata in una soluzione di glutaraldeide tamponata per preservare la reticolazione dei tessuti mantenendo resistenza e

flessibilità. Il tessuto della valvola è fissato a uno stent di acciaio inossidabile radioopaco entro un polsino di tessuto nella sezione di ingresso. Viene ancorata con fili di sutura in politetrafluoroetilene (teflon) grazie a barre apposte nella sezione di deflusso, per garantire il flusso unidirezionale [7].

5.2 Medtronic CoreValve

A differenza della Sapien, la Medtronic CoreValve è una valvola autoespandibile con una struttura in Nitinolo (Figura 5.4). Anche se la prima generazione prevedeva l'utilizzo di pericardio bovina, in quella attuale il pericardio è di origine porcina. Questa scelta è dovuta ai benefici che includono minor spessore del tessuto (che consente una dimensione della guaina minore), maggior resistenza alla trazione, tolleranza alla flessione e minor allungamento del tessuto. La scelta del Nitinolo, invece dell'acciaio inossidabile, conferisce alla valvola la possibilità di essere trasportata con uno stent che non richiede un palloncino espandibile. Inoltre, il Nitinolo possiede proprietà di trasformazione martensitica che consente di passare a uno stato di maggiore rigidità tramite trasformazione reversibile (effetto di memoria di forma). Come risultato, a temperatura ambiente (inclusa quella corporea), il Nitinolo forma una resistente struttura cristallina denominata austenite. A temperature inferiori, però, si trasforma in una complessa struttura cristallina monolitica chiamata martensite. A queste temperature, il Nitinolo mostra proprietà di super elasticità (10-30 volte di più rispetto a un metallo ordinario) consentendo al frame metallico di essere compresso sul catetere di trasporto. Il Nitinolo possiede dunque la memoria di forma, per cui, quando ritorna a temperature più elevate, “ricorda” e riassume la forma originaria [7].

La CoreValve è disponibile nelle misure 23, 26, 29, 34 mm e può essere trasportata mediante accesso transfemorale, transaortico o transascellare. Nel 2015 FDA ha approvato, per pazienti a medio rischio, il dispositivo Corevalve Evolut R, recuperabile e riposizionabile [9] (Figura

5.5). Evolut PRO è il nuovo dispositivo introdotto per rispondere all'alta incidenza di perdite paravalvolari. È disponibile nelle seguenti dimensioni: 23, 26, 29 mm [2] (Figura 5.6).

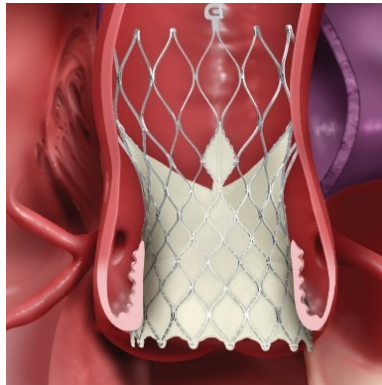


Figura 5.4 Posizionamento valvola Medtronic Corevalve.



Figura 5.5 Medtronic CoreValve Evolut R.

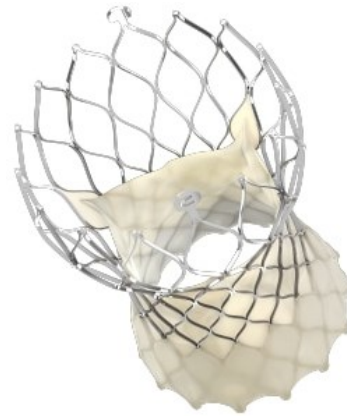


Figura 5.6 Medtronic CoreValve Evolut PRO.

5.3 Lotus Valve

La Lotus Valve è formata da 3 lembi di pericardio bovino cuciti a mano sulla struttura della valvola che è intrecciata con un filo singolo di Nitinolo. Vengono fissati poi marker in tantalio radiopaco che servono da aiuto fluoroscopico per un corretto posizionamento (Figure 5.7 e 5.8).

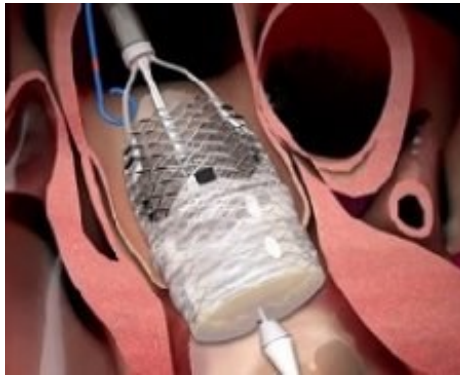


Figura 5.7 Posizionamento Lotus Valve.



Figura 5.8 Lotus Valve.

Questa protesi usa un meccanismo di espansione controllato, diverso da quello espandibile a palloncino o da quello autoespandibile. L'implementazione di questa protesi deriva dall'accorciamento della valvola dai tre perni sulla struttura. Questo porta le porzioni aortico e ventricolari del meccanismo di bloccaggio. Quando la struttura arriva alla misura finale di 19 mm, si espande gradualmente fino ad arrivare al diametro di 23, 25 o 27 mm. La valvola funziona subito e il dispositivo è riposizionabile, ritrasportabile e recuperabile anche dalla forma estesa. Questa protesi è attualmente disponibile solo per studi clinici USA [9].

5.4 Direct Flow Medical Valve

Questa è una valvola di pericardio bovino montata su una struttura in tessuto completamente riposizionabile (Figure 5.9 e 5.10). È disponibile nelle seguenti misure: 23, 25, 27 e 29 mm usando un catetere di 18 Fr.

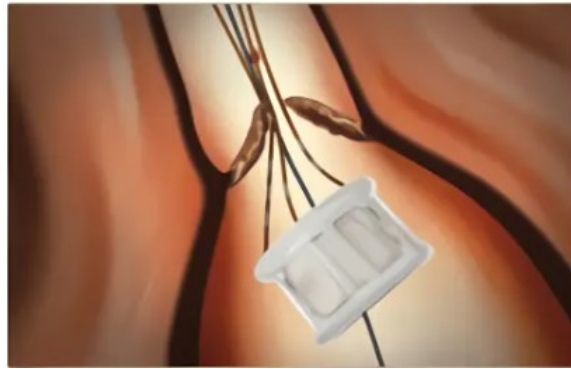


Figura 5.9 Posizionamento Direct Flow Medical Valve.



Figura 5.10 Direct Flow Medical Valve.

Il posizionamento viene eseguito con l'aiuto di tre cavi attaccati alla struttura; la valvola viene inserita nel ventricolo sinistro e parzialmente gonfiata. Nel momento in cui è funzionante, viene cautamente trasferita sulla valvola nativa. Dopo aver raggiunto la posizione di destinazione, la miscela salina di contrasto viene sostituita con un polimero a polimerizzazione rapida che si indurisce nelle ore seguenti. In seguito all'espansione iniziale, la valvola rimane completamente funzionante durante la procedura e questo consente un posizionamento corretto. Questa protesi è attualmente disponibile solo per studi clinici USA [9].

5.5 St. Jude Portico Valve

La Portico è una valvola che presenta un pericardio bovino intranulare e uno porcino per il polsino esterno, con uno stent autoespandibile in Nitinolo (Figure 5.11 e 5.12).

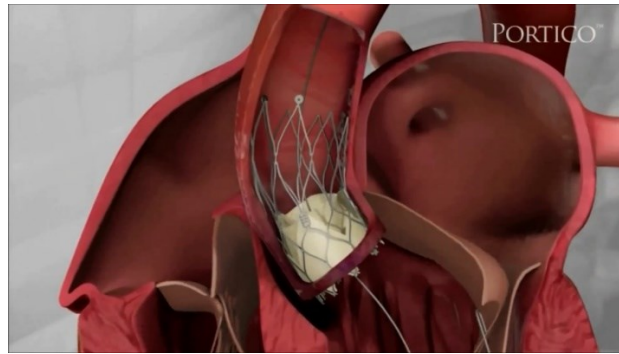


Figura 5.11 Posizionamento St. Jude Portico Valve.



Figura 5.12 St. Jude Portico Valve.

Questo dispositivo possiede celle più grandi per adeguarsi alla conformazione anatomica e all'accesso coronarico. Può essere usata una rotellina per rilasciare la valvola, la quale può essere in seguito recuperata, ritrasportata e riposizionata. Questa protesi può essere inserita tramite accesso transfemorale, transaortico o transapicale.

Lo studio su questo dispositivo venne brevemente sospeso a causa di trombosi valvolare che provocava inoltre una mobilità ridotta dei lembi. Questo problema è stato risolto con una terapia anticoagulante a base di Warfarin [9]. È disponibile nelle seguenti misure: 23, 25, 27, 29 mm [2].

Capitolo 6. Complicanze e trattamenti

Grazie al suo approccio minimamente invasivo, la TAVR è destinata a diventare la scelta ottimale per la cura della stenosi aortica. Tuttavia, diverse problematiche possono incidere sulla buona riuscita dell'operazione. Le complicanze esaminate in questo elaborato sono: rigurgito aortico e leak paravalvolare, trombosi, complicanze vascolari, complicanze cerebrovascolari, emorragie, disturbi della conduzione, endocardite infettiva.

6.1 Rigurgito aortico e leak paravalvolare

Il rigurgito aortico (leak o insufficienza aortica lieve) è la condizione per cui la valvola aortica non funziona in modo corretto, consentendo il reflusso del sangue ossigenato dall'aorta al ventricolo sinistro. Questa problematica può manifestarsi nel 25% dei pazienti per entrambi i tipi di valvole percutanee (auto espandibili o espandibili a palloncino) [3].

I leak post-TAVR possono essere divisi in transvalvolare, “supraskirtal” e paravalvolare (Figura 6.1).

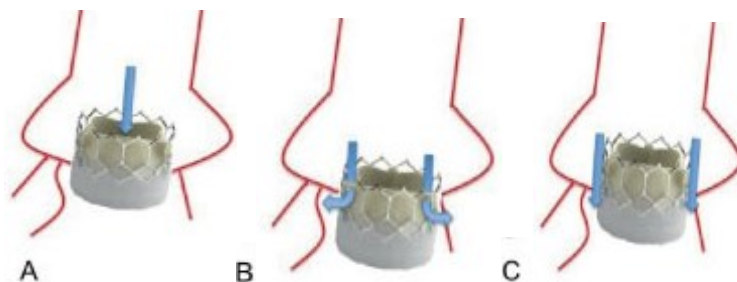


Figura 6.1 Classificazione dei leak post-TAVR. (A) Leak transvalvolari (all'interno della protesi), (B) "supraskirtal" (determinati da un impianto troppo basso della valvola), (C) paravalvolari (tra la protesi ed i lembbi valvolari nativi).

I leak transvalvolari sono piuttosto rari e possono essere causati da un dimensionamento scorretto della valvola oppure da una riduzione dei movimenti dei lembbi per rottura o trauma durante la post-dilatazione. I leak “supraskirtal” sono causati invece da un posizionamento scorretto della valvola che determina un passaggio ematico tra le maglie metalliche, al di sopra del piano valvolare. Generalmente vengono corretti con la tecnica “Valve-in-Valve” (ViV). I paravalvolari (PVL) sono i più frequenti (50% dei casi) e sono caratterizzati da una complessa eziologia. Nella maggior parte dei casi sono dovuti a uno o più fattori quali: un'insufficiente aderenza della protesi all'anulus aortico, mismatch protesi-paziente, mal posizionamento della protesi, errore nel dimensionamento o nell'impianto della valvola [3].

I PVL possono provocare insufficienza cardiaca congestizia, emolisi, contrazioni forzate del cuore e aritmie [4].

Il rigurgito paravalvolare è un indicatore di mortalità nei pazienti anche se i valori post TAVR non sono così alti. Il tasso di PVL medio o grave nel trial PARTNER A è di 12.2.% dopo 30 giorni e di 6.8% dopo 1 anno; nel PARTNER 2A i valori sono di 3.7% e 8% dopo 30 giorni e 2 anni rispettivamente. Nel PARTNER S3i il tasso è di 1.5% dopo un anno, minore dei precedenti grazie alle nuove tecnologie sviluppate e alla migliore esperienza degli operatori [10].

I fattori di rischio PVL post-TAVR possono essere divisi in:

1. fattori anatomici (fattori pazienti-dipendenti, associati alle caratteristiche del paziente) quali: dimensione e forma dell'anulus aortico, calcificazione della valvola e del tratto di deflusso ventricolare sinistro.

- Dimensione e forma dell'anulus aortico

Per prevenire PVL e mismatch protesi-paziente è essenziale un dimensionamento corretto dell'anulus aortico e del tratto di deflusso ventricolare sinistro (LVOT). L'eccentricità anulare non predice il verificarsi di PVL ma, nei casi di anulus estremamente largo, questa è associata al leak paravalvolare. È quindi indispensabile una valutazione accurata dell'anello aortico prima di procedere con l'operazione [3].

- Calcificazione della valvola e del tratto di deflusso ventricolare sinistro

La presenza di calcio all'interno della valvola nativa facilita un ancoraggio sicuro della protesi all'anulus. Tuttavia, un'eccessiva quantità e la sua distribuzione asimmetrica possono precludere il corretto posizionamento sulla parete aortica, causando PVL e la necessità di una post-dilatazione in seguito all'operazione. È possibile effettuare una tomografia computerizzata per prevedere il PVL tramite la quantificazione di calcificazione del LVOT con un volume di calcio $\geq 235 \text{ mm}^2$ [3].

2. Fattori associati alla procedura (fattori dipendenti dalla tecnica e/o dall'operatore) quali: tipo di valvola, dimensione della valvola. [3]

- Tipo di valvola

Parecchi studi hanno dimostrato che le valvole auto espandibili della prima generazione erano associate a un'incidenza più alta di PVL. Uno studio inglese [3], invece, ha mostrato che, su 2584 casi, l'incidenza di PVL era maggiore nei pazienti sottoposti a TAVR con valvole espandibili a palloncino.

Nello studio RESPOND sulla Lotus Valve, è stato evidenziato un tasso di PVL più basso: nessun caso di rigurgito acuto e solo 0.3% di rigurgito moderato. Tali risultati sono stati

ottenuti grazie alla diversa tecnologia di questa valvola e alla presenza di una chiusura adattiva che permette una completa adesione anche in condizioni anatomiche non favorevoli [3].

- Dimensione della valvola

Una giusta dimensione della valvola è cruciale per ridurre l'incidenza di PVL, permettendo così una corretta adesione all'anulus ed evitando la rottura dell'anello o l'occlusione coronarica. Tuttavia, un leggero grado di sovradimensionamento può essere utile per permettere l'ancoraggio fisso della protesi e il suo corretto funzionamento [3].

6.1.1 Misure per ridurre il rigurgito aortico

Per ridurre l'incidenza di rigurgito e leak paravalvolari sono state proposte diverse misure correttive a cominciare da un'identificazione migliore dei pazienti a rischio PVL [3]. Il design di alcune valvole è stato modificato, includendo una gonnellina esterna o un polsino circolare (come nella Edwards Sapien 3) oppure cambiando il materiale come nella Direct Flow. Altre valvole invece possono essere recuperate e riposizionate come la Portico Valve. Grazie a questi miglioramenti il tasso di PVL è passato dal 6.9% all' 1.6% con la Sapien 3 rispetto alla Sapien XT.

Nel caso in cui la protesi sia stata posizionata in modo corretto e il rigurgito aortico sia dovuto a un'espansione inadeguata della valvola, si può procedere con una post-dilatazione a palloncino. La gravità di PVL può essere così ridotta almeno di un grado nel 70% dei pazienti. È necessario specificare, però, che un sovradimensionamento del palloncino può provocare lesione ai lembi, rottura dell'anulus, aumento del rischio di blocco atrioventricolare ed eventi cerebrovascolari. In riferimento a quest'ultima possibilità, è bene usare un dispositivo di protezione cerebrovascolare durante la post-dilatazione [12].

Per le valvole mal posizionate troppo superficialmente o troppo profondamente, l'impianto valve-in-valve (ViV) è una strategia valida per ridurre il PVL e prevenire un'operazione cardiaca. La seconda valvola può essere impiantata in modo tale che i lembi di pericardio di entrambe le valvole si sovrappongano, assicurando un ancoraggio all'anulus aortico.

Un altro parametro importante da considerare è la profondità d'impianto (implantation depth, ID). Un ID più profondo porta a un aumento significativo di PVL, in modo particolare per le valvole auto espandibili. Infatti, la struttura in Nitinolo della Medtronic Corevalve può provocare una pressione più alta sul setto ventricolare rispetto a quella in acciaio inossidabile o in cobalto-cromo della Edwards Sapien Valve. Questo può portare un maggior rischio di

danneggiamento della branca sinistra. Per la Medtronic Corevalve un impianto protesico di 5-10 mm sotto all'anello aortico deve essere monitorato con fluoroscopia [3].

6.2 Trombosi

La trombosi consiste nella formazione di coaguli di sangue o trombi che possono portare a una parziale o completa diminuzione della mobilità dei lembi della valvola o a embolia (Figura 6.2) [4].

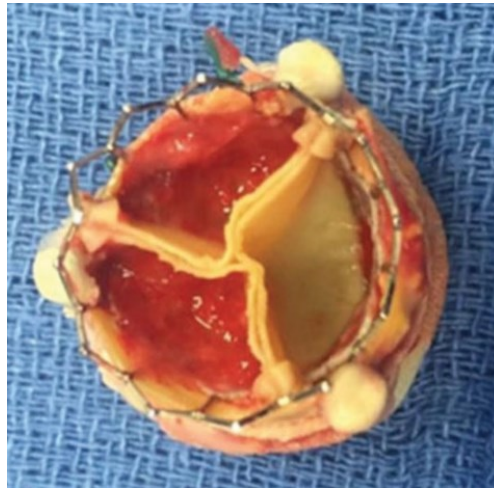


Figura 6.2 Valvola con trombosi sui due lembi.

Tale formazione può manifestarsi subito dopo l'operazione o anche dopo 30 giorni, aumentando il rischio di ictus e riducendo la durabilità della valvola [13].

Questo fenomeno può essere diviso in due tipologie: trombosi clinica (sintomatica) e subclinica (asintomatica). Nel caso clinico, vi è un'evidente compromissione della valvola con presenza di trombi mobili. La trombosi subclinica è una constatazione incidentale e solitamente senza correlazione clinica. Solitamente si forma un sottile strato di coagulo su uno o su tutti e tre i lembi che appare come un difetto ipo-attenuante sul lato aortico dei lembi (hypo-attenuating leaflet thickening, HALT). Se la mobilità viene ridotta più del 50%, appare come un difetto di ipo-attenuazione che influisce il movimento (hypo-attenuation affecting motion, HAM) [12].

La frequenza complessiva di trombosi ai lembi è del 5.4%; la manifestazione clinica è dell'1.2%, meno frequente di quella subclinica che si attesta sul 15.1%. L'incidenza cambia anche in base al dispositivo protesico usato: 35.2% con Portico, 14.5% con Lotus, 11.6% con Sapien, 0% con DirectFlow, 6.2% con Corevalve [14].

La diagnosi clinica è complessa in quanto la maggior parte delle trombosi ai lembi rimane subclinica. L'ecocardiogramma è essenziale per una valutazione iniziale e longitudinale nei pazienti con trombosi ai lembi. È raccomandato un ecocardiogramma transtoracico (TTE) come

follow up prima della dimissione (o nei 30 giorni successivi), a 6 mesi, a 12 mesi e nell'anno successivo. La tomografia computerizzata 4D (CT4D) con immagini angiografiche è il gold standard per una diagnosi ottimale; i vantaggi sono un'alta sensibilità nel catturare variazioni morfologiche e primi cambiamenti trombotici. Tuttavia, la CT non permette una valutazione diretta dell'emodinamica, per la quale rimane d'obbligo un ecocardiogramma [14].

È stato osservato che la trombosi sulle valvole transcateretere si forma alla base dei lembi della valvola, in una regione conosciuta come nuovo-seno (Figura 6.3).

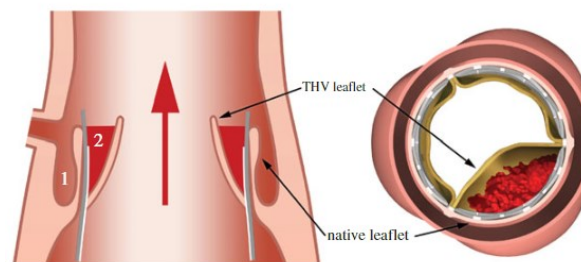


Figura 6.3 Seni di Valsalva anatomici (1) e nuovi seni (2).

Con l'aumentare dello spessore dei lembi causato dai trombi, la protesi può ancora funzionare e la gravità progredisce in vari step. Inizialmente, l'ispessimento diffuso o localizzato dei lembi non compromette la funzionalità della valvola e il paziente non manifesta sintomi clinici. Man mano che l'area dell'ingrossamento aumenta, però, il grado di mobilità dei lembi cala a causa della rigidità che provoca un rallentamento della reattività della valvola e delle variazioni di pressione. Quando la valvola non riesce più ad aprirsi e chiudersi in conformità alle specifiche del suo design, si crea una notevole resistenza al flusso di sangue e questo si manifesta con un elevato gradiente di pressione. Se l'ispessimento continua, si può raggiungere un livello di riduzione del passaggio di sangue simile a quello della stenosi aortica e il paziente inizia a manifestare sintomi propri di questa patologia. A questo punto la trombosi diventa pericolosa in quanto il trombo può potenzialmente embolizzare.

La triade di Virchow descrive la trombosi come un'interazione tra emodinamica (stasi di sangue e/o elevata sollecitazione di taglio), ipercoagulabilità (biochimica del sangue alterata) e danno endoteliale (fenomeni relativi a materiali estranei) [13].

- Emodinamica

Quando il sangue fluisce attraverso la valvola aortica, i lembi sono aperti e questo impedisce al flusso di arrivare ai "nuovi seni" (neo-sinus). A causa dell'impedimento provocato dai trombi, si misurano velocità di flusso più basse. È stato osservato che i parametri emodinamici come la

stasi del fluido nei nuovi seni dipendono dalla dimensione volumetrica degli stessi, dalla gittata cardiaca e dal battito cardiaco. La dimensione volumetrica dipende dal design della valvola e dai parametri di impianto (posizionare anulare e livello di espansione).

Per quanto riguarda la posizione anulare, la TAV può essere impiantata sopra-anello, intra-anello o sotto-anello, in riferimento alla posizione dei suoi lembi rispetto all'anulus nativo. Nelle valvole sopra-anulari, i lembi della TAV sono cuciti allo stent in una posizione che risulta essere a valle dell'aorta. Per una valvola sotto-anulare, l'anello di cucitura connette i lembi allo stent in un una posizione più bassa, così i lembi della TAV risultano essere più bassi dell'anulus nativo (Figura 6.4).

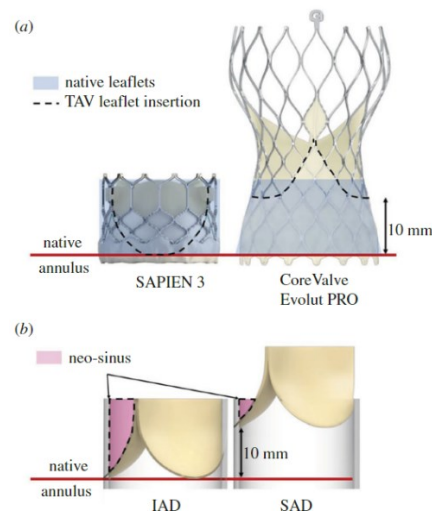


Figura 6.4 Valvola sotto-anulare (IAD) e sopra-anulare (SAD).

Alcuni studi hanno dimostrato che l'utilizzo di una valvola sopra-anulare è migliore rispetto alle altre due posizioni in termini di minima velocità nei nuovi seni e tempo di svuotamento. Inoltre, la regione stagnante è 7 volte minore in questa specifica posizione rispetto alle altre.

Uno studio su 1644 pazienti ha riportato dati di trombosi nel 13.5% dei casi per le valvole a impianto intra-anulare, maggiori del 7% rispetto alle sopra-anulari.

Per quanto riguarda il grado di espansione della valvola, uno studio condotto da Midha et al. [13] ha riportato che le valvole sotto-espansse mostrano una tendenza minore alla formazione di trombi. La spiegazione di ciò si può ricondurre al fatto che:

- una sovra-espansione può aumentare un danno endoteliale, creando un nido per i coaguli;
- una sotto-espansione delle valvole riduce il volume dei nuovi seni, facilitandone lo svuotamento [13].

- *Biochimica del sangue*

Riguardo la biochimica del sangue e la relativa ipercoagulabilità vi sono opinioni differenti.

L'aggregazione delle piastrine nei nuovi seni può essere responsabile della trombosi in questa regione. Uno studio del 2017 ha rilevato che i livelli di piastrine nel sangue erano aumentati in seguito alla TAVR e si mantenevano elevati anche nell'anno seguente. Al contrario, uno studio di Marchini et al. [13] ha dimostrato che non vi è differenza di circolazione delle microparticelle nel sangue in seguito all'operazione. Queste opinioni contrastanti evidenziano il fatto che sono necessari ulteriori studi a riguardo [13].

- Danno endoteliale e materiali estranei

La stagnazione di sangue nei nuovi seni ha un impatto maggiore di quella nei seni anatomici in quanto il sangue è a diretto contatto con il materiale estraneo della valvola: questo fa da nido per la formazione dei trombi. Inoltre, vi sono ipotesi sul fatto che lo stent possa causare un danno endoteliale al tessuto con cui è in diretto contatto. Un danno endoteliale può attrarre i fattori della coagulazione che aumentano la natura pro-trombotica dei seni. Tuttavia, vi sono delle tesi contrarie a questa supposizione: in uno studio del 2017 [13] è stato rilevato che i livelli delle microparticelle diminuivano gradualmente, suggerendo che le condizioni della TAV erano meno distruttive per l'endotelio rispetto a quelle della stenosi aortica [13].

6.2.1 Misure per ridurre la trombosi

La vitamina antagonista K (VKA) è stata la prima scelta per il trattamento di trombosi. Chakravarty et al. [14] ha rilevato che sia nei 22 pazienti trattati con VKA che nei 12 trattati con terapia basata su anticoagulanti orali diretti (direct oral anticoagulants, DOACs) si otteneva una cura efficace. Contrariamente a ciò, Kawashima et al. [14] ha paragonato pazienti con fibrillazione atriale trattati con VKA e con anticoagulanti orali, mostrando che i secondi avevano cause minori di morte rispetto ai primi (10.3% vs. 23.3%). La scelta di DOAC al posto della VKA può essere ragionevole per un trattamento terapeutico più facile e può avere un beneficio in termini di sopravvivenza, anche se per confermare quest'ultima affermazione sono richiesti studi ulteriori [14].

Le linee guida correnti di ESC e AHA raccomandano la duplice terapia antiaggregante (dual antiplatelet therapy, DAPT) con Clopidogrel 75 mg e Aspirina 100 mg per i primi 6 mesi in seguito alla TAVR. È consigliata l'assunzione di Aspirina 75-100 mg al giorno per il resto della vita così da prevenire la trombosi valvolare [14].

Il trial GALILEO è uno studio globale effettuato per valutare la sicurezza e l'efficacia delle routine anticoagulative in seguito a TAVR. È stata confrontata una terapia antitrombotica giornaliera a base di Rivaroxaban 10 mg e Aspirina 70-100 mg protratta per 3 mesi con una terapia antiaggregante giornaliera composta da Aspirina 70-100 mg e Clopidogrel 75 mg

anch'essa per la stessa durata. Lo studio è stato sospeso a causa dell'aumento di rischi avversi causati da Rivaroxaban: il tasso di morte o di eventi di trombotici era notevolmente maggiore (95%). Nonostante la mancanza di benefici e l'evidente danno apportato, la CT4D ha riportato evidenti cali di trombosi subclinica nei pazienti trattati con Rivaroxaban (2.1% vs. 10.9%). Studi clinici per valutare la farmacoterapia ottimale sono ancora in corso [15].

6.3 Complicanze vascolari

Le complicanze vascolari sono un evento comune in seguito alla TAVR e costituiscono il maggior impedimento a una buona riuscita dell'intervento: causano un aumento della mortalità, maggior tempo di ospedalizzazione e peggioramento della qualità di vita. Inoltre, predispongono il paziente ad altre complicazioni quali infezioni, neuropatie e insufficienza renale.

Il Valve Academic Research Consortium (VARC) ha stabilito delle definizioni standard per questo tipo di complicanze, raggruppandole in quelle di tipo maggiore (ad esempio dissezione e rottura aortica, rottura dell'anulus e perforazione del ventricolo) e minore (danno vascolare al sito di accesso, ematoma, embolia distale) (Tabella 6.1) [16].

Table 1. Valve Academic Research Consortium-2 classification of vascular access site and access-related complications.

Major vascular complications	<ul style="list-style-type: none"> Any aortic dissection, aortic rupture, annulus rupture, left ventricle perforation, or new apical aneurysm/pseudoaneurysm OR Access site or access-related vascular injury (dissection, stenosis, perforation, rupture, arteriovenous fistula, pseudoaneurysm, hematoma, irreversible nerve injury, compartment syndrome, percutaneous closure device failure) leading to death, life-threatening or major bleeding, visceral ischemia or neurological impairment OR Distal embolization (non-cerebral) from a vascular source requiring surgery or resulting in amputation or irreversible end-organ damage OR The use of unplanned endovascular or surgical intervention associated with death, major bleeding, visceral ischemia or neurological impairment OR Any new ipsilateral lower extremity ischemia documented by patient symptoms, physical exam, and/or decreased or absent blood flow on lower extremity angiogram OR Surgery for access site-related nerve injury OR Permanent access site-related nerve injury
Minor vascular complications	<ul style="list-style-type: none"> Access site or access-related vascular injury (dissection, stenosis, perforation, rupture, arteriovenous fistula, pseudoaneurysms, hematomas, percutaneous closure device failure) not leading to death, life-threatening or major bleeding, visceral ischemia or neurological impairment OR Distal embolization treated with embolectomy and/or thrombectomy and not resulting in amputation or irreversible end-organ damage OR Any unplanned endovascular stenting or unplanned surgical intervention not meeting the criteria for a major vascular complication OR Vascular repair or the need for vascular repair (via surgery, ultrasound-guided compression, transcatheter embolization, or stent-graft)

Tabella 6.1 Classificazione delle complicanze vascolari VARC-2.

In 16 studi con 3519 pazienti, l'incidenza delle complicazioni maggiori era dell'11.9% mentre quelle minori era del 9.7%. I dati provenienti da STS e ACC confermano che la frequenza di queste complicanze sta diminuendo nel corso del tempo. Da un'analisi di 26.414 pazienti che sono stati sottoposti a TAVR tra il 2012 e il 2014, è emerso che il tasso è passato dal 5.5% al

4.2%. Questo calo è dovuto all'uso di nuovi dispositivi protesici che richiedono sistemi di trasporto di dimensioni minori [17].

I calcolatori di rischio tradizionali come STS e EUROscore non predicono specificamente il rischio di complicanze vascolari. Tuttavia, alcune variabili predittive includono: sesso femminile, insufficienza renale, calcificazione dell'arteria iliofemorale e malattie vascolari concomitanti. I rischi procedurali, invece, includono un rapporto tra guaina e arteria femorale ≥ 1.05 [17].

L'arteria femorale rappresenta il punto di accesso più usato durante la TAVR e le possibili complicazioni vascolari associate a questo approccio sono: dissezione aortica, rottura aortica, dissezione dei vasi pelvici, rottura dei vasi pelvici, ematoma nel sito di accesso e formazione di pseudoaneurisma [16].

6.3.1 Dissezione aortica

La dissezione aortica è una malattia in cui lo strato interno (tonaca) della parete aortica si lacera e si separa dallo strato intermedio della parete stessa. Quando la tonaca si lacera, il sangue può inserirsi nella lacerazione, separando (dissecando) lo strato medio della parete dalla parte esterna ancora intatta. Di conseguenza si forma un nuovo e falso canale nella parete dell'aorta (Figura 6.5 e Figura 6.6).



Figura 6.5 - Figura 6.6 Rappresentazioni della dissezione aortica.

Questo fenomeno è raro, con un'incidenza tra lo 0.6% e l'1.9%, ma potenzialmente letale e i sintomi si manifestano in seguito alla TAVR. La guida ecocardiografica transesofagea è una procedura per valutare lo stato dell'aorta ascendente e per escludere una dissezione Stanford di tipo A. Se si sospetta questo tipo di patologia, un'angiografia generalmente la può diagnosticare. Nel caso in cui non venga riconosciuta immediatamente, il paziente può

accusare un forte dolore al petto se ha sviluppato una dissezione Stanford di tipo A o B, o un dolore addominale se la dissezione coinvolge l'aorta addominale (Figura 6.7) [16].

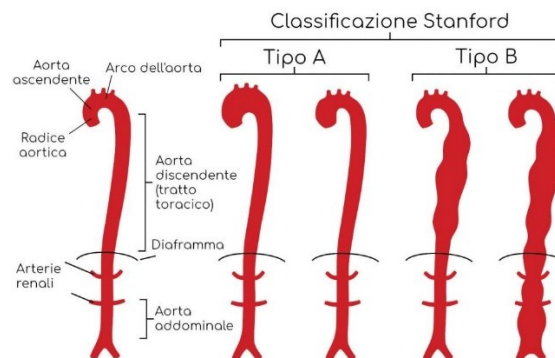


Figura 6.7 Anatomia dell'aorta (a sinistra) e classificazione della dissezione Stanford (a destra).

La gestione della dissezione dipende dal sito in cui è avvenuta e dall'eventuale presenza di compromissioni dei vasi. Se il paziente è iperteso è necessario un controllo serrato della pressione sanguigna tramite β -bloccanti e devono essere evitati vasodilatatori arteriosi diretti come la Idralazina. Nel caso in cui il paziente sia ipoteso, dovrebbero essere somministrati fluidi per mantenere un valore di pressione arteriosa media ≥ 70 mm Hg. Per i pazienti con dissezione Stanford di tipo A, che sono ipoteso, è necessario un intervento chirurgico. Coloro che presentano una Stanford di tipo B possono essere sottoposti a gestione medica (controlli ferrei della pressione sanguigna e del battito cardiaco con successivi follow-up) o più raramente a riparazione endovascolare [16].

6.3.2 Rottura aortica

La rottura aortica è un evento raro (< 1%) ma generalmente catastrofico. Il paziente mostra un iniziale danno all'aorta che gradualmente si espande causando una grave emorragia. La rottura può essere dovuta alla puntura dell'aorta da parte del catetere di trasporto, specialmente se il dispositivo è fatto inavvertitamente avanzare senza un filo guida. Un'altra causa può essere l'applicazione di una forza eccessiva durante l'avanzamento del catetere lungo un'acuta angolazione dell'aorta.

Questo danno porta rapidamente a uno shock emorragico con ipoperfusione delle estremità e degli organi vitali. I pazienti sviluppano sintomi di perdita di volume come ipotensione, tachicardia, acido lattico. In base alla dimensione e alla posizione della lacerazione, potrebbero esserci gradualmente o improvvisi scompensi nell'emodinamica. Nei pazienti stabili con rottura

contenuta, la diagnosi può essere confermata tramite angiografia o angiografia con tomografia computerizzata.

La gestione di questa complicanza dipende dal sito di lacerazione e prevede una riparazione chirurgica o endovascolare con innesto di stent coperto. La mortalità rimane comunque elevata [16].

6.3.3 Dissezione dei vasi pelvici

La dissezione dei vasi pelvici è la complicanza vascolare più comune nei pazienti sottoposti a TAVR per via transfemorale e si verifica nel 6.5% dei casi. Il vaso dissezionato più frequentemente è l'arteria iliaca esterna (Figura 6.8) [16].

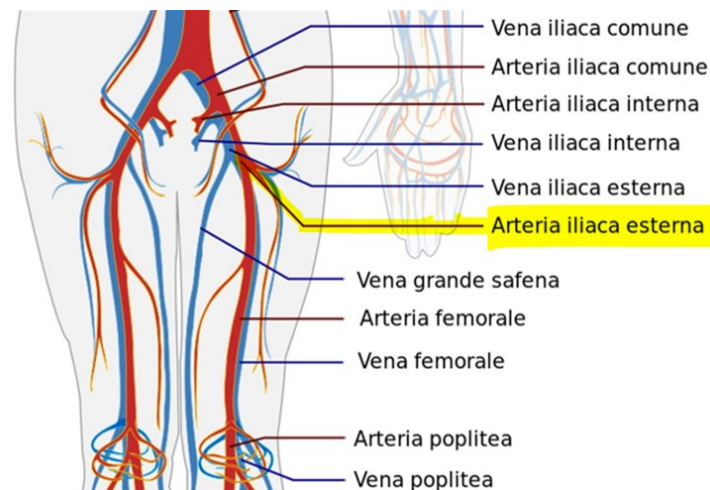


Figura 6.8 Arteria iliaca esterna.

Solitamente il danno si verifica durante il posizionamento iniziale del catetere di trasporto ma non è visibile finché esso non viene rimosso; in seguito viene riconosciuto tramite angiografia di routine.

Una dissezione piccola inizialmente può non essere riconosciuta ma in seguito potrebbe compromettere i vasi a causa di chiusura per formazione di trombo o di raccolta di sangue nel falso lume con compressione delle strutture neurovascolari circostanti.

Se non vi è compromissione neurovascolare, è preferibile optare per un attento monitoraggio e permettere quindi una guarigione spontanea. Una dissezione estesa, invece, può compromettere il flusso vascolare nelle basse estremità e predisporle alla rottura. Nel caso di danno grave è necessario un intervento: una riparazione endovascolare porta a buoni risultati ed è la modalità preferita.

La diagnosi viene confermata da angiografia (Figura 6.9) o Doppler vascolare [16].

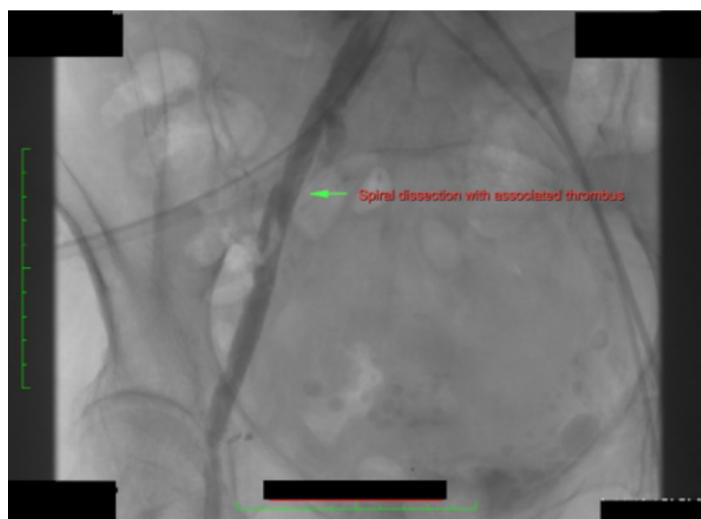


Figura 6.9 Angiografia che mostra dissezione dell'arteria iliaca con presenza di trombo (freccia verde).

6.3.4 Rottura dei vasi pelvici

La rottura dei vasi pelvici è una complicanza potenzialmente fatale. Si manifesta nel 3-5% dei casi ed è associata ad un'elevata mortalità, ma con l'avvento di sistemi di trasporto a basso profilo, l'incidenza è diminuita. Tipicamente si manifesta quando il catetere viene rimosso, quindi è assolutamente necessaria un'attenzione all'emodinamica in questa fase delicata. In base alla gravità dell'emorragia, il paziente può manifestare un'instabilità emodinamica immediata o nelle ore successive.

Nella maggior parte dei centri ospedalieri, è routine effettuare un'angiografia pelvica in seguito alla rimozione dello stent (lasciando il filo conduttore in posizione). La punta è posizionata nell'arteria femorale comune in modo da mostrare un eventuale stravasamento del materiale di contrasto nello spazio extravascolare (Figura 6.10).



Figura 6.10 Angiografia post-procedurale che mostra uno stravasamento dall'arteria iliaca esterna destra con perforazione e rottura (freccia rossa).

Il trattamento immediato prevede di far avanzare il catetere nell'aorta addominale per tamponare il sito di rottura. Questo permette di guadagnare tempo per attuare misure ulteriori quali il rapido ripristino del volume e l'avanzamento di un palloncino di occlusione. La terapia definitiva prevede uno stent coperto che favorisca una completa risoluzione. Raramente, nel caso in cui l'anatomia vascolare non sia favorevole, potrebbe essere necessaria una riparazione vascolare diretta [16].

6.3.5 Ematoma nel sito di accesso

L'ematoma nel sito di accesso in seguito a TAVR è un fenomeno comune (11-18% dei casi) che implica un aumento della degenza ospedaliera, infezioni secondarie, trasfusioni di sangue e mortalità. L'incidenza è in calo grazie all'uso dei cateteri più sottili e all'esperienza degli operatori [17]. Il paziente generalmente soffre di dolore persistente e gonfiore nel sito di accesso e la diagnosi viene confermata con esami clinici (Figura 6.11) [16].

Nella maggior parte dei casi, l'ematoma viene prontamente gestito con una compressione manuale e con inibizione dell'anticoagulazione. Un ematoma in espansione, però, può comprimere le strutture circostanti e quindi deve essere trattato in modo percutaneo attraverso l'arteria femorale [17].



Figura 6.11 Grande ematoma con presenza di bolle (a) e ecografia di grande ematoma che comprime il nervo femorale causando dolore (b).

6.3.6 Pseudoaneurisma

Lo pseudoaneurisma può formarsi nel caso di emostasi (coagulazione) incompleta; si manifesta come un ematoma pulsante che comunica con il lume arterioso (Figura 6.12).

I fattori di rischio per la formazione di pseudoaneurisma sono: calcificazione dei vasi, età avanzata, sesso femminile, obesità, cateteri troppo grandi, puntura simultanea arteriosa e venosa, guasto del dispositivo percutaneo.

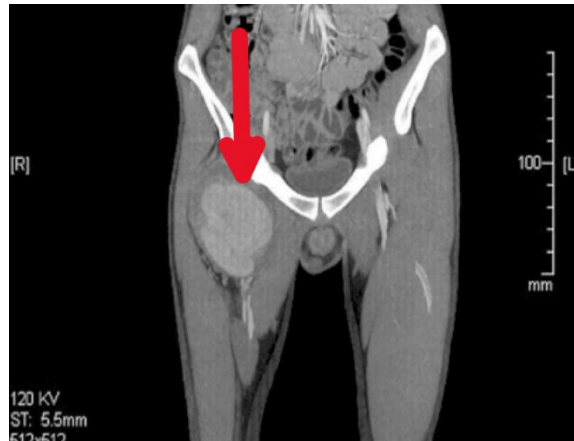


Figura 6.12 CT che mostra pseudoaneurisma nell'arteria femorale superficiale.

Nel caso in cui si avverta dolore continuo, gonfiore con o senza soffio o brividi, in seguito a TAVR, è necessario effettuare un'ecografia duplex.

Uno pseudoaneurisma di dimensioni minori di 3-3.5 cm si risolve spontaneamente nel 50% dei casi e, se non è doloroso, richiede solo un monitoraggio con esami ad ultrasuoni. Se le dimensioni sono maggiori, è necessaria un'iniezione di trombina che risulta efficace nel 100% dei casi. Altre modalità di gestione di questa complicanza includono compressione con guida a ultrasuoni, riparazione chirurgica, embolizzazione a bobina percutanea e rimozione con stent coperti [17].

6.3.7 Prevenzione

Le complicanze vascolari costituiscono un fattore determinante del risultato finale della TAVR. Per prevenirle, devono essere rispettate tutte le procedure necessarie. Come primo step deve essere eseguita una tecnica d'accesso meticolosa per prevenire qualsiasi lesione ai vasi; è importante, inoltre, conoscere l'anatomia vascolare del paziente ed eseguire una CTA (computed tomography aangiography, angiografia con tomografia computerizzata) prima della procedura.

La CTA produce una mappa dell'anatomia dell'aorta e dei vasi pelvici. Fornisce anche la misura dell'anulus aortico così da scegliere la dimensione corretta della valvola, riducendo il rischio di rottura dell'anello o sottodimensionamento del dispositivo che può indurre leak paravalvolari. Con questa tecnica vengono anche individuati aneurismi, dissezioni aortiche e calcificazioni; vengono misurati i diametri dei vasi pelvici, prestando molta attenzione all'analisi di tortuosità, calcificazioni e strozzature. Queste informazioni sono indispensabili per la scelta dell'approccio da usare, per la dimensione della guaina e per la conseguente scelta del dispositivo [16].

6.4 Complicanze cerebrovascolari

Gli eventi cerebrovascolari (cerebrovascular events, CVEs) in seguito a TAVR sono rari ma temuti. Possono presentarsi come ictus, attacchi ischemici transitori (transient ischemic attack, TIA) o eventi neurologici silenti che provocano, però, gravi lesioni cerebrali evidenziate in seguito a neuroimaging.

I CVEs provocano un incremento della mortalità e sono indicatori di morbidità in quanto hanno un forte impatto sulla qualità della vita.

Questi eventi sono ampiamente sottodiagnosticati, a causa sia dell'assenza di una definizione e classificazione standard, sia degli esami neurologici approfonditi che non fanno parte dei check-up di routine [3].

L'incidenza di CVEs nel primo mese è di circa 5%, di cui il 50% si manifesta entro le prime 24 ore. Il 90% dei pazienti, invece, presenta lesioni cerebrali silenti diagnosticate tramite MRI [9].

6.4.1 Ictus

Secondo il VARC, l'ictus è definito come un deficit neurologico locale o generale persistente per più di 24 ore. È provocato da una disfunzione cerebrale, spinale o retinale causata da ischemia o emorragia con evidenza di una lesione tramite neuroimaging. Se l'episodio dura meno di 24 ore e il neuroimaging non dimostra nuovi infarti o emorragie, viene definito attacco ischemico transitorio [9].

Secondo un recente lavoro del Neurologic Academic Research Consortium [18], questo danno cerebrale può essere diviso in 3 tipologie: tipo 1 (lesione evidente al sistema nervoso centrale), tipo 2 (lesione nascosta al sistema nervoso centrale), tipo 3 (disfunzione neurologica senza lesione al sistema nervoso centrale).

Anche se il rischio di ictus si manifesta nelle prime 24 ore in seguito a TAVR, le complicazioni neurologiche si possono manifestare anche nei mesi seguenti.

Come possibili cause di ictus possono essere considerate la trombosi della valvola bioprotesica e la terapia anticoagulante. Nello studio GALILEO, infatti, è emerso che gli eventi tromboembolici erano più frequenti nei pazienti trattati con bassa dose di aspirina e Rivaroxaban, anche se la trombosi del lembo era minore in questo gruppo [18].

Da alcuni studi è emerso che il tasso di ictus grave o invalidante è tra 0% e 5% dopo 3 mesi dall'operazione. Generalmente l'incidenza aumenta nei pazienti classificati ad alto rischio (3.8%-5%) rispetto a quelli considerati a basso rischio (0%-1.4%) [19].

I fattori di rischio per ictus possono essere divisi in:

- preoperatori come: fibrillazione atriale cronica, sesso femminile, angina, disturbi cardiovascolari, disturbi vascolari periferici, diabete mellito, malattia ateromatosa, ipertensione cronica [18];
- intraoperatori come: post-dilatazione a palloncino della valvola protesica, dislocazione o embolizzazione della valvola, ipertensione nel paziente post-impianto, dimensione dell'anulus aortico, utilizzo di fili guida rigidi, tempo totale nel laboratorio di cateterizzazione [18]. L'instabilità emodinamica, causata da una rapida stimolazione ventricolare o farmaci anestetici, può contribuire a un'ipoperfusione cerebrale durante la procedura. Anche la scelta dell'accesso per l'operazione è importante: gli approcci transaortico, transapicale e transascellare hanno portato a tassi più alti di ictus invalidante rispetto all'accesso transfemorale. Inoltre, il tipo di valvola può influenzare il rischio di questa patologia: il test SOLVE-TAVI ha evidenziato che l'incidenza era più alta con l'uso del dispositivo SAPIEN 3 rispetto all'Evolut R (4.7% vs. 0.5%) [3];
- post-operatori come nuova insorgenza di fibrillazione atriale. Questa è associata a un aumento dell'incidenza di ictus del 95% dei casi [18].

È importante dunque adottare delle misure di prevenzione per l'ictus.

I dispositivi di protezione embolico cerebrale sono studiati per evitare l'embolia cerebrale durante TAVR. Questi strumenti proteggono l'ostio dei rami sovraortici. Le loro principali caratteristiche sono: stabilità durante la procedura, capacità di filtraggio, abilità di preservare l'integrità delle pareti aortiche [3]. Questi filtri, dunque, sono progettati per filtrare o deviare i potenziali emboli cerebrali durante la TAVR che potrebbero causare ictus [18].

I dispositivi vengono posizionati attraverso l'origine dei vasi sovraortici prima dell'inserimento dello stent e vengono poi rimossi alla fine della procedura. Sono classificati in filtri di cattura o deviatori: i primi possono trattenere il materiale embolico mentre i secondi lo respingono attraverso l'aorta discendente [3].

Esistono diversi tipi di questi dispositivi (Tabella 6.2) come: SENTINEL (Claret Medical Inc., Santa Rosa, CA), Embol-X (Edwards Lifesciences, Irvine, CA), TriGuard (Keystone Heart, Tampa, FL) e Embrella (Edwards Lifesciences) [18].

Table 1. Cerebral Protection Devices. * Two vessel protection (brachiocephalic and left common carotid artery); ** Three vessel protection (brachiocephalic, left common carotid and left subclavian artery). Fr = French.

	SENTINEL™ Cerebral Protection System	TriGuard™	Embrella Embolic Deflector Device	Wirion Embolic Protection System	Embol-X	Point- Guard™ Dynamic Cerebral Embolic Protection	ProtEmbo® Cerebral Protection System	Emblok Embolic Protection System with Modified Pigtail Catheter	Emboliner™ Total Embolic Protection Catheter	Captis™ Embolic Protection System
Mechanism	Capture	Deflection	Deflection	Capture	Capture	Deflection	Deflection	Capture	Capture	Capture
Access site and delivery approach	Radial artery–6 Fr	Femoral artery–9 Fr	Radial/brachial artery–6 Fr	Radial/brachial artery–6 Fr	Direct aortic–14 Fr	Unclear	Left radial–6 Fr	Femoral artery–11 Fr	Femoral artery	Femoral artery
Coverage	Partial protection *	Full protection **	Partial protection *	Partial protection *	Full protection **	Full protection **	Full protection **	Full protection **	Full protection (cerebral and peripheral vessels)	Full protection (cerebral and peripheral vessels)
Mesh pore size (µm)	140	140	100	120	120	-	60	125	-	-
Main evidence	MISTRAL-C; CLEAN-TAVI; SENTINEL	DEFLECT I-III	PROTAVI-C	WISE	Wendt D, Ann Thorac Surg 2015	-	-	Latib A, JACC Cardiovasc Interv. 2020	Pasupati S, J Am Coll Cardiol. 2020	-
Ongoing trial	PROTECTED- TAVR	REFLECT	-	-	-	-	PROTEMBO SF Trial	-	-	CAPTIS® Study
Manufacturer	Boston Scientific, Marlborough, MA, USA	Keystone Heart Ltd., Caesarea, Israel	Edwards Lifesciences, Irvine, CA, United States	Cardiovascular Systems Inc., St. Paul, MN, USA	Edwards Lifesciences Corp., Irvine, CA, USA	Transverse Medical Inc., Denver, CO, USA	Protembis, Aachen, Germany	Innovative Cardiovascu- lar Solutions, Grand Rapids, MI, USA	Emboline Inc., Santa Cruz, CA, USA	Filterlex Medical Ltd., Yokneam, Israel

Tabella 6.2 Dispositivi di protezione cerebrale. *Protezione di due vasi (arteria brachiocefalica e arteria carotide comune sinistra); **Protezione di tre vasi (arteria brachiocefalica, arteria carotide comune sinistra e arteria succlavia sinistra).

Dispositivo SENTINEL

Questo dispositivo è il più usato ed è progettato per catturare residui aterosclerotici durante TAVR. È formato da due filtri conici in poliuretano (dimensione dei pori 140 µm) montati su un catetere di 6 Fr. (Figura 6.13 e Figura 6.14). Viene posizionato attraverso l'arteria brachiocefalica e la carotide sinistra. Il filtro prossimale (lunghezza 4 cm) viene guidato attraverso l'arteria brachiocefalica proteggendo tutte le aree del cervello alimentate dall'arteria vertebrale destra e carotide destra. Il filtro distale (lunghezza 4.5 cm) viene impiegato nella carotide sinistra. L'arteria vertebrale sinistra non è coperta dal dispositivo, qui un secondo filtro può essere posizionato per una copertura cerebrale completa.

Il limite principale nell'utilizzo del sistema Sentinel è la mancanza di diverse dimensioni disponibili.

Uno studio ha mostrato che si è rivelato sicuro e capace di catturare emboli nel 99% dei pazienti esaminati [3].



Figura 6.13 Dispositivo SENTINEL.

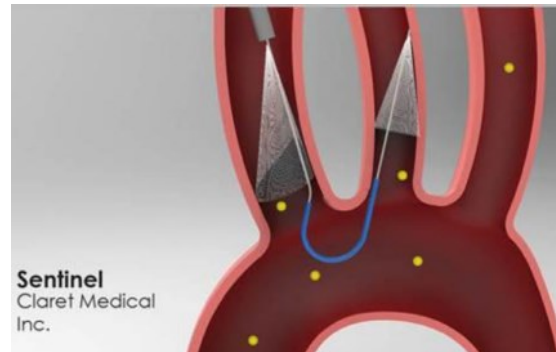


Figura 6.14 Dispositivo SENTINEL in situ.

Dispositivo Embol-X

Questo dispositivo a filtro è stato progettato inizialmente per la protezione da emboli cerebrali durante gli interventi chirurgici, ora viene usato anche durante TAVR. È una maglia in poliestere (dimensione dei pori 120 μm) assemblata su una struttura in Nitinol autoespandibile che deve essere posizionata direttamente all'interno dell'aorta ascendente (Figura 6.15 e Figura 6.16).

I pazienti protetti con Embol-X hanno mostrato una significativa riduzione del volume lesionato nella zona dell'arteria cerebrale centrale, delle arterie vertebrali e di quelle basilari [3].



Figura 6.15 Dispositivo Embol-X.



Figura 6.16 Dispositivo Embol-X in situ.

Dispositivo TriGuard

Il dispositivo TriGuard è stato progettato per deviare gli emboli cerebrali di dimensioni maggiori di 140 μm e consente allo stesso tempo un flusso di sangue massimale al cervello. Permette una protezione cerebrale completa grazie a una maglia semipermeabile a cupola su una struttura in Nitinol posizionata attraverso un catetere femorale di 8 Fr. (Figura 6.17, Figura 6.18 e Figura 6.19).



Figura 6.17 Dispositivo TriGuard.

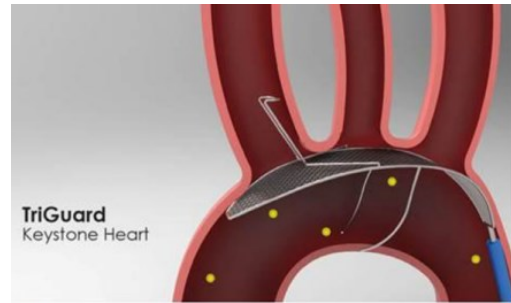


Figura 6.18 Dispositivo TriGuard in situ.

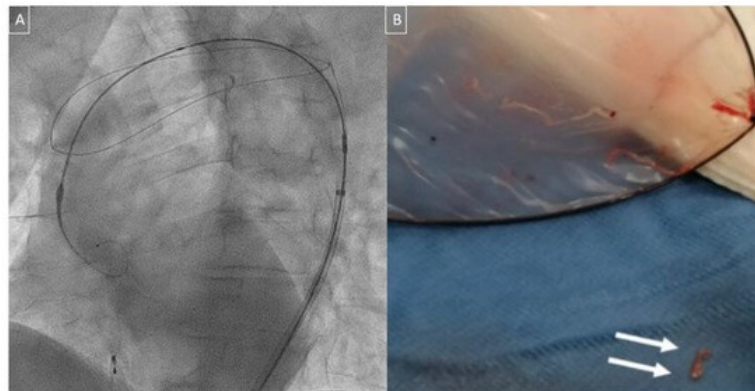


Figura 6.19 Dispositivo utilizzato durante TAVR (A) ed emboli catturati (B).

Gli studi DEFLECT I e DEFLECT II hanno mostrato la flessibilità e la sicurezza di questo dispositivo, mentre il DEFLECT III ha evidenziato che il suo utilizzo riduce del 50% la possibilità di lesioni ischemiche cerebrali e del 40% il volume lesionato [3].

Dispositivo Embrella

Il dispositivo Embrella è studiato per deviare i residui durante TAVR. È costituito da una struttura in Nitinol di forma ovale (lunghezza 59 mm) coperta con una membrana porosa in poliuretano che deve essere inserita attraverso le arterie radiali o brachiali con un catetere di 6Fr. (Figura 6.20 e Figura 6.21). La struttura presenta due petali posizionati lungo la curvatura dell'aorta capaci di coprire l'entrata dell'arteria brachiocefalica e carotide. Tuttavia, lo studio PROTAVI-C non ha rilevato benefici, ma al contrario qualche danno: l'inserimento di questo dispositivo potrebbe essere associato a una micro-embolia. Il dispositivo non è più disponibile [3].



Figura 6.20 Dispositivo Embrella.

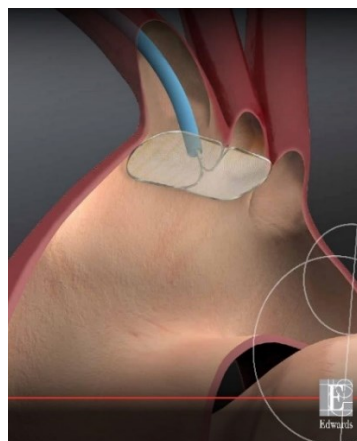


Figura 6.21 Dispositivo Embrella in situ.

6.4.2 Infarto miocardico

Secondo la definizione VARC, l'infarto del miocardio è definito come la presenza di nuovi segnali ischemici (evidenza di una nuova perdita di miocardio vitale, cambiamenti nei segmenti ST, nuove onde Q patologiche, aritmie ventricolari) o sintomi (dolore al petto o mancanza di respiro), associati a un aumento dei biomarker cardiaci entro 72 ore dalla procedura (Figura 6.22) [9].

L'incidenza è molto bassa: va da 0% a 2.8% dopo 30 giorni dall'impianto e da 0.4% a 3.5% dopo 1 anno.

Il rischio per questa complicanza è maggiore nei pazienti con disturbi già presenti alle arterie coronarie [19]. Inoltre, potenziali cause possono essere: ischemia, compressione del tessuto miocardico per espansione della valvola protesica, micro-embolia coronaria e trauma diretto all'apice ventricolare durante l'approccio transapicale. Altri indicatori per un danno miocardico sono: disfunzione renale, mancato uso di β -bloccanti, utilizzo dell'approccio transapicale, durata della procedura e profondità d'impianto della protesi [9].

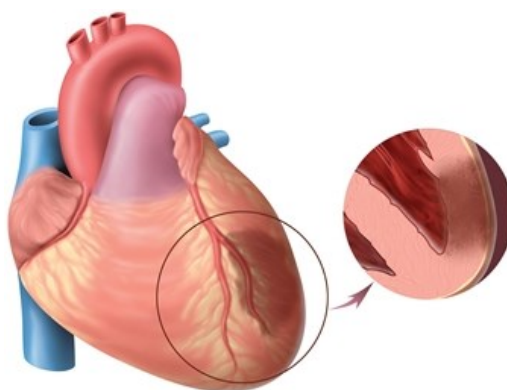


Figura 6.22 Necrosi di una parte del miocardio a base dell'infarto provocata da mancanza di irrorazione sanguigna

6.5 Emorragie

Con emorragia si intende la fuoriuscita di sangue dai vasi sanguigni. Il rischio per emorragie nei pazienti sottoposti a TAVR deve essere distinto in:

- periprocedurale: le emorragie possono verificarsi a causa di complicazioni legate al sito di accesso o non, che possono essere aggravate dall'uso di una terapia antitrombotica; fattori che aumentano il rischio sono: età, disturbi ai vasi periferici, disturbo cronico ai reni.
- Post-procedurale: il rischio per emorragie è legato a condizioni e patologie del paziente, che richiedono un uso prudente della terapia antitrombotica.

Dagli studi è emerso che il tasso di episodi di emorragia grave varia tra 2.4% e 41.7% nei 30 giorni successivi all'operazione e tra 3.2% e 46.1% dopo 1 anno. La riduzione della dimensione dei cateteri, l'utilizzo dell'accesso transfemorale e l'esperienza degli operatori hanno contribuito a diminuire il rischio [19].

La prevenzione di emorragie comincia con emostasi attraverso compressione manuale per 10 minuti e successivamente con applicazione di una benda di pressione per 12 ore. In caso di emorragia persistente, viene eseguita un'angioplastica percutanea transluminale (percutaneous transluminal angioplasty, PTA) per 3 minuti. Se il fenomeno persiste, viene impiantato uno stent coperto in Nitinolo. L'indicazione per protamina rimane a descrizione dell'operatore in base alla situazione angiografica e al rischio trombotico del paziente.

Sono stati condotti vari studi sul profilo farmacodinamico delle diverse strategie antitrombotiche. Ad esempio, l'obiettivo di uno di questi studi [20] è stato quello di valutare se l'inversione di eparina tramite somministrazione di protamina riduce l'incidenza di emorragie. American College of Cardiology Foundation/American Association for Thoracic Surgery/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions/Society of Thoracic Surgeons raccomandano l'anticoagulazione con eparina prima del posizionamento dello stent nell'arteria femorale. La somministrazione di protamina per annullare l'eparina è indicata come opzione di terapia tranne nei pazienti classificati a rischio minimo di emorragia.

A tutti gli 873 pazienti di questo studio è stata somministrata eparina non frazionata all'inizio della procedura. Al termine, il sito di accesso è stato valutato effettuando un'angiografia per verificare la presenza di complicazioni vascolari o emorragie. Su 873 pazienti, 677 hanno ricevuto una somministrazione di protamina. Complessivamente, le cause di mortalità ed emorragie gravi risultavano essere del 3.2% nei 677 pazienti trattati con protamina rispetto a 8.7% nei rimanenti. Il tasso di emorragie pericolose per la vita era dello 0.1% rispetto al 2.6% (Tabella 6.3).

L'unico caso di emorragia con pericolo di vita nel gruppo di somministrazione di protamina è stato causato da una forte emorragia intra-addominale che ha causato un letale shock emorragico.

Complessivamente, da questo studio è emerso che:

- 1) la protamina diminuisce il tasso di mortalità ed emorragie;
- 2) la somministrazione di questo farmaco è sicura e non fa aumentare l'incidenza di eventi trombotici;
- 3) la giacenza ospedaliera risulta minore [20].

	Overall Cohort (N = 873)	Protamine Administration (n = 677)	Control Cohort (n = 196)	p Value
Primary endpoint	39 (4.5)	22 (3.2)	17 (8.7)	0.003
30-day mortality	22 (2.5)	16 (2.4)	6 (3.1)	0.61
In-hospital mortality	15 (1.7)	11 (1.6)	4 (2.0)	1.00
Life-threatening bleeding	6 (0.7)	1 (0.1)	5 (2.6)	0.003
Major bleeding	15 (1.7)	7 (1.0)	8 (4.1)	0.008
Key secondary endpoints				
Major vascular complications	12 (1.4)	6 (0.9)	6 (3.1)	0.03
Minor vascular complications	171 (19.6)	127 (18.8)	44 (22.4)	0.26
Stroke	17 (1.9)	10 (1.5)	7 (3.6)	0.08
Myocardial infarction	2 (0.2)	2 (0.3)	0 (0)	1.00
Acute kidney injury	79 (9.0)	60 (8.9)	19 (9.7)	0.77
Red blood cell transfusion	72 (8.2)	49 (7.2)	23 (11.7)	0.05
In-hospital stay, days	11.5 ± 6.3	11.1 ± 5.8	12.7 ± 7.8	0.05
1-yr mortality	90 (10.3)	66 (9.7)	24 (12.2)	0.35

Values are n (%) or mean ± SD. Bold indicates a p value < 0.05.

Tabella 6.3 Endpoint clinici dello studio sulla somministrazione di eparina/protamina.

6.6 Disturbi della conduzione²

Durante TAVR, la protesi valvolare cardiaca viene inserita in una posizione intra-anulare e richiede di esercitare una certa pressione contro l'anulus per mantenere lo stent in posizione. È necessario un leggero sovradimensionamento per assicurare la valvola e ridurre il rigurgito paravalvolare; tuttavia, un sovradimensionamento eccessivo può provocare un aumento della compressione del sistema di conduzione. Durante l'inserimento del filo guida e l'impianto della valvola, si potrebbe provocare un danno meccanico temporaneo o persistente al tessuto circostante. La maggior parte di queste problematiche può risolversi nel corso del tempo; altre invece richiedono l'impianto di un pacemaker permanente (permanent pacemaker implantation, PPMI).

² Il sistema di conduzione elettrica del cuore crea e conduce un impulso elettrico dagli atri a tutto il corpo ventricolare, creando così la contrazione per pompare il sangue nell'organismo.

I disturbi della conduzione quali blocco di branca sinistra e la conseguente necessità di PPMI sono stati segnalati, tra gli studi, con incidenze diverse anche in relazione al tipo di valvola usata: l'incidenza è maggiore in seguito a un impianto di CoreValve rispetto a Sapien [3].

6.6.1 Blocco di branca sinistra

All'interno dell'atrio destro, il nodo atrioventricolare è posizionato dentro il triangolo di Koch. Questo è delineato dal tendine di Todaro, dall'orifizio del seno coronario e dal lembo settale della valvola tricuspide. Il nodo atrioventricolare è localizzato proprio sotto l'apice di questo triangolo (Figura 6.23). Questo nodo continua poi con la banda di His, forando la membrana settale e penetrando a sinistra attraverso il corpo fibroso centrale. Sul lato sinistro, il sistema di conduzione esce immediatamente al di sotto della membrana settale ed è posizionato superficialmente sulla cresta del setto interventricolare dove dà luogo alla branca sinistra (Figura 6.24) [5].

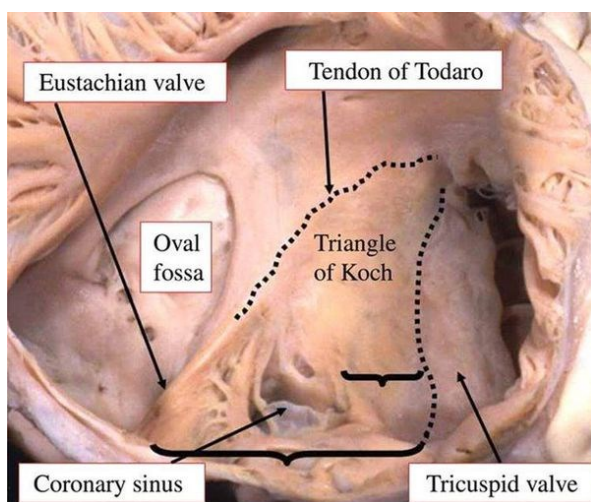


Figura 6.23 Triangolo di Koch.

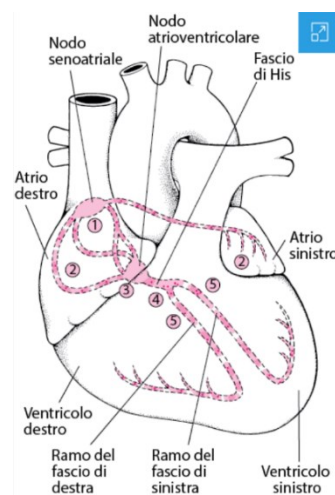


Figura 6.24 Il nodo senoatriale (1) dà origine a impulso elettrico che corre attraverso gli atri destro e sinistro (2) facendoli contrarre. Raggiunto il nodo atrioventricolare (3), l'impulso corre lungo il fascio di His (4) che si divide nella branca destra e sinistra (5). L'impulso poi si diffonde attraverso i ventricoli facendoli contrarre.

Se il segnale elettrico lungo la branca sinistra si blocca, avviene il cosiddetto blocco di branca sinistra (left bundle branch block, LBBB). L'insorgenza di un blocco di branca sinistra persistente in seguito a TAVR avviene nel 4%-65% dei casi. Il range è decisamente più alto nei pazienti che hanno ricevuto una protesi CoreValve rispetto a una Sapien (rispettivamente 9%-65% vs. 4%-18%). Questo disturbo si manifesta principalmente durante la procedura stessa o

nelle 24 ore seguenti, anche se si potrebbe presentare dopo le 24 ore. In più della metà dei pazienti si risolve, ma quando persiste è necessario un impianto permanente di PPMI [3].

I fattori di rischio predittivi per LBBB possono essere di tipo clinico o procedurale. I primi includono la preesistenza di anomalie di conduzione (specialmente una durata prolungata del complesso QRS), sesso femminile, precedente innesto di bypass nell'arteria coronaria, diabete mellito e calcificazione della valvola aortica. I rischi di tipo procedurale includono: profondità d'impianto della protesi, utilizzo del dispositivo CoreValve, sovraespansione o eccessivo allungamento del tratto di deflusso ventricolare, impianto di protesi grandi in uno spazio più piccolo [5].

6.6.2 Impianto permanente di pacemaker (PPMI)

Con le nuove generazioni di valvole, il tasso complessivo di PPMI in seguito a TAVR è tra 2.3% e 36.1%. Condizioni che implicano un impianto di pacemaker sono: LBBB, blocco atrioventricolare completo e intraprocedurale, uso di valvole autoespandibili, profondità d'impianto (ID), sesso maschile, preesistenza di conduzioni anormali atrioventricolari. In particolare, molti studi hanno confermato che l'ID è uno dei più importanti fattori di rischio. Nuovi indicatori di PPMI sono: sovradimensionamento della protesi rispetto all'anulus, posizione e quantità di calcio e lunghezza della membrana settale (MSL). Quest'ultima è un punto di riferimento anatomico della distanza tra l'anulus aortico e il punto d'uscita della banda di His, in cui il sistema di conduzione attraversa il lato sinistro del cuore. Hamdan et al. [3] hanno scoperto che la differenza della distanza tra MSL e la profondità d'impianto è l'indicatore più potente di blocco ventricolare e, insieme alla calcificazione nel setto basale, quello più potente per PPMI. (Figura 6.25) [3].

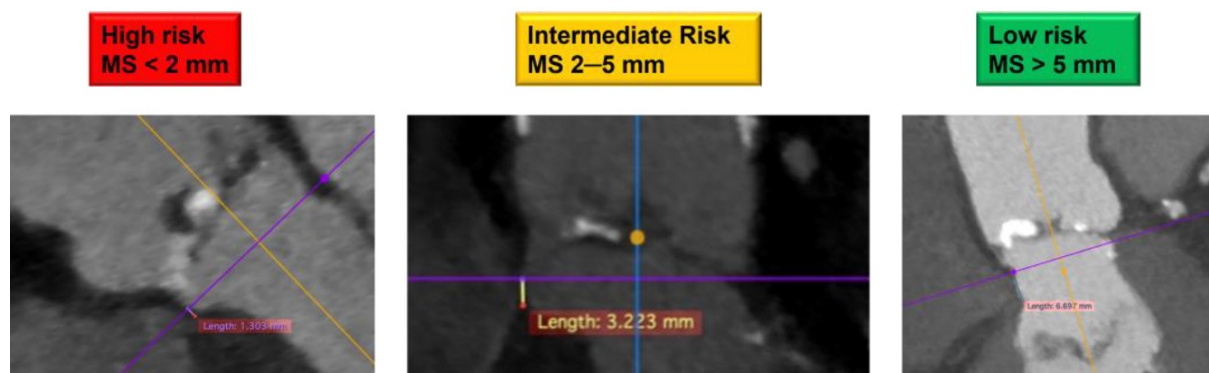


Figura 6.25 Impatto della lunghezza della membrana settale.

6.6.3 Misure per ridurre il rischio di PPMI

Jilaihawi et al. [3], prendendo in considerazione MSL, hanno applicato una meticolosa tecnica di impianto valvolare provando ad evitare qualsiasi interferenza meccanica con la banda di His. Hanno determinato una strategia di impianto consistente nella misura della membrana settale con una CT preoperatoria e un target della profondità della valvola che risulti minore di MSL. Il loro lavoro ha riportato uno dei più bassi tassi di PPMI e LBBB post-TAVR: da 9.7% è sceso a 3%.

È stata recentemente proposta una strategia che minimizza il rischio di interazione tra sistema di conduzione e protesi e che comprende meglio la posizione del sistema di conduzione. Utilizzando la tecnica di sovrapposizione di cuspidi (cusp overlap technique), la cuspidi non coronaria (NCC) viene isolata dalla cuspidi coronaria sinistra (LCC) e destra (RCC). Gada et al. [3] hanno dimostrato che isolando la NCC e sovrapponendo le commessure di LCC e RCC lungo il piano anulare basale, la visuale risulta ottimizzata durante l'impianto TAVR. La tecnica delle cuspidi sovrapposte allunga la visuale del tratto di deflusso ventricolare sinistro separando il sistema di conduzione dal piano anulare e isola la NCC (Figura 6.26). Questa visuale fluoroscopica consente una profondità d'impianto precisa minimizzando il rischio di interazione con il sistema di conduzione [3].

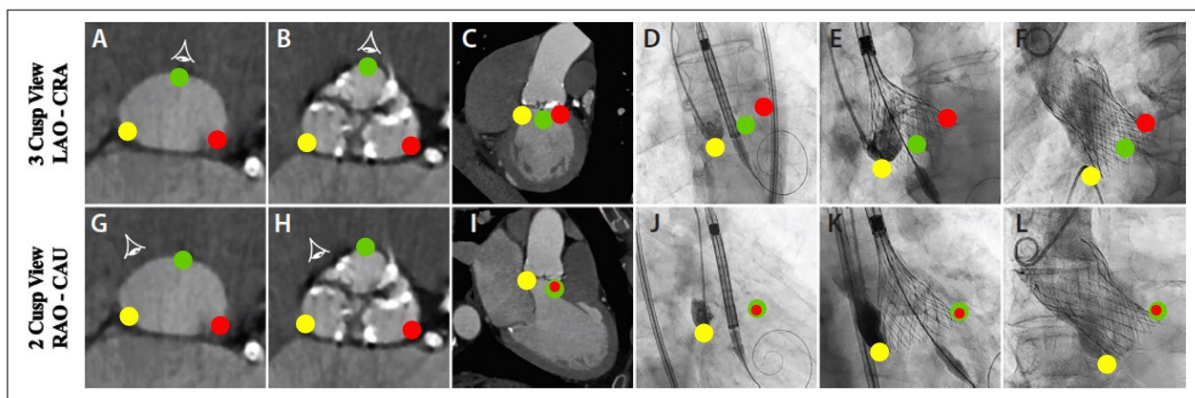


Figura 6.26 Tecnica di sovrapposizione delle cuspidi. Vista tradizionale delle tre cuspidi visibili (A-C). La NCC (pallino giallo) è sul lato sinistro, la RCC (pallino verde) è al centro e la LCC (pallino rosso) è sulla destra. Segue posizionamento valvola transcateretere (D-F). Nuova visuale delle due cuspidi dove LCC e RCC sono sovrapposti e NCC è isolata (G-I). NCC rimane a sinistra mentre RCC e LCC sono sovrapposti sul lato destro. Segue posizionamento valvola transcateretere (J-L).

6.7 Endocardite infettiva su valvola protesica

L'endocardite su valvola protesica (prosthetic valve endocarditis, PVE) o endocardite infettiva (infective endocarditis, IE) è un'infezione batterica sulla valvola che, seppur relativamente rara (0.4%-6%), ha un'importante rilevanza clinica per l'alto tasso di mortalità [12].

L'impianto TAVR provoca un danno al tessuto e, di conseguenza, la fibrina circolante e le piastrine possono accumularsi nel sito lesionato. I microrganismi, però, hanno la capacità di attaccare questi luoghi non epitelizzati provocando una colonizzazione con formazione di biofilm batterico. Queste infezioni si sviluppano più comunemente sul tessuto circostante la valvola o sulla struttura usata per attaccare il dispositivo (Figura 6.27 e Figura 6.28) [21].

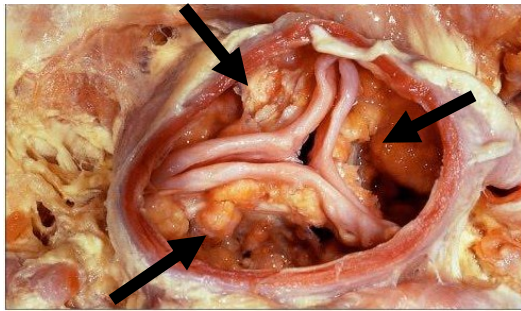


Figura 6.27 Endocardite infettiva.

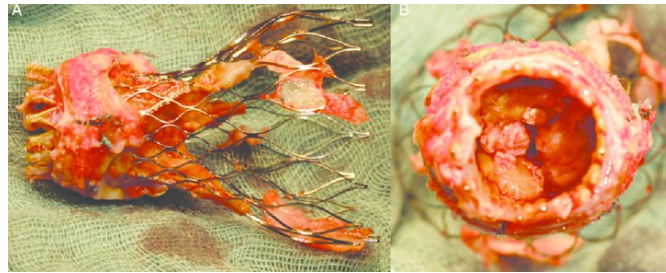


Figura 6.28 Endocardite infettiva su valvola CoreValve.

L'insorgenza dell'IE in seguito a TAVR si può differenziare in: esordio precoce (entro 2 mesi), esordio intermedio (tra 2 e 12 mesi) o esordio tardivo (dopo 1 anno). Secondo uno studio condotto da Latib et al. [12] che ha incluso 2572 pazienti, l'incidenza di IE era del 1.3% con una durata media di 158 giorni. L'insorgenza precoce è stata diagnosticata nel 28% dei casi, quella intermedia nel 52% e quella tardiva nel 20%, con un totale di 80% di casi manifestati entro il primo anno [12].

L'alto tasso di insorgenza di IE entro il primo anno seguente a TAVR è spiegato da batteriemia nosocomiale³, nonostante la somministrazione di profilassi antibiotica.

I microrganismi più comuni sono i cocci Gram-positivi quali: Stafilococco aureo, Stafilococco coagulasi negativo (*CoNS*), Streptococco ed Enterococco [21].

Latib et al. [12] hanno descritto come lo spettro batterico varia in base al tempo di insorgenza dell'endocardite: nel gruppo a esordio precoce sono prevalenti lo Stafilococco aureo e lo Stafilococco coagulasi negativo (50%), in quello a esordio intermedio compaiono maggiormente Stafilococco ed Enterococco (20%), mentre nel gruppo a esordio tardivo prevalgono ancora Stafilococco ed Enterococco (33%).

In aggiunta, in uno studio su 245 pazienti, sono state trovate notevoli differenze della localizzazione di IE tra le valvole espandibili a palloncino e quelle autoespandibili. La struttura

³ Presenza di batteri nel sangue dovuta a una scarsa igiene negli ospedali.

dello stent viene maggiormente colpita da batteri nelle valvole autoespandibili, mentre i lembi sono più colpiti in quelle espandibili a palloncino.

Alcuni dei fattori di rischio per la comparsa dell'endocardite infettiva includono: compressione del torace durante la rianimazione cardiopolmonare, calcificazione asimmetrica, impianto basso della protesi, funzione renale compromessa, stato critico pre-operatorio, quantità di mezzo di contrasto utilizzato, accesso transapicale, fibrillazione atriale, giovane età del paziente, rigurgito aortico persistente e gravi emorragie [12].

La diagnosi di TAVR-IE risulta complessa: generalmente viene eseguita secondo i criteri di Duke che prevedono un'ecocardiografia transtoracica (TTE) o transesofagea (TEE). Queste, però, sono spesso limitate dall'ombra acustica e da una scarsa visualizzazione dentro la struttura dello stent. Le guide europee sulla IE dal 2015 prevedono una PET-CT (positron emission tomography computed tomography), la cui sensibilità si aggira tra 73% e 100% [21].

6.7.1 Misure per prevenire e ridurre PVE

Per prevenire il rischio di PVE è raccomandata una profilassi antibiotica peri-procedurale così da trattare i batteri più tipici. Si può valutare, inoltre, di aumentare lo spettro antibatterico per colpire anche altri microbi. Vi è un dibattito circa l'antibiotico da utilizzare: può essere ragionevole somministrare la Cefuroxima che tuttavia risulta inefficace contro l'Enterococco fecale, lo Stafilococco aureo resistente alla meticillina e una parte dei CoNS [21].

Con lo sviluppo dell'endocardite infettiva, la terapia prevede parecchie settimane di cura antibiotica. Nei casi in cui compaiano complicazioni associate come grave disfunzione protesica, ascesso o infarto, è raccomandata una sostituzione chirurgica di valvola (SAVR) per permettere una completa eliminazione del tessuto infetto [12].

Capitolo 7. Conclusioni e prospettive future

La tecnologia innovativa della TAVR porta indiscutibilmente diversi benefici ai pazienti. Talvolta però, l'insorgenza di complicanze può rendere problematico il decorso post-operatorio.

L'obiettivo della ricerca, grazie a continui studi e miglioramenti, è quello di raggiungere una condizione ottimale per cui un impianto TAVR porti al minor rischio di complicazioni possibili. In questo ambito è importante, infatti, avere sempre aggiornata la panoramica delle diverse problematiche e riuscire ad adeguarsi alle nuove situazioni che si potrebbero presentare. A proposito di questo, risulta interessante un approfondimento sulla TAVR nell'epoca del COVID-19.

Nel gennaio 2020, negli Stati Uniti, è stato diagnosticato il primo caso di sindrome respiratoria acuta causata da Coronavirus. A causa di questa improvvisa ed inaspettata emergenza, le società cardiovascolari hanno raccomandato di posporre tutti gli interventi cardiaci non urgenti. Il COVID ha causato un arresto improvviso anche degli impianti TAVR e molti ospedali hanno operato una transizione dalle cure tradizionali verso la telemedicina e gli incontri virtuali. La TAVR veniva riservata ai pazienti sintomatici con stenosi aortica grave, mentre non era prevista per quelli asintomatici. Purtroppo, però, in quest'ultima categoria rientravano anche molti pazienti che non rivelavano i loro sintomi durante le sedute virtuali per paura di dover andare in ospedale ed entrare in contatto con un potenziale rischio di infezione.

I pazienti con stenosi aortica sottoposti a TAVR erano generalmente anziani e con patologie pregresse. Anche i casi di morte per COVID-19 erano molto numerosi proprio tra i pazienti anziani e con disturbi già presenti. È stato importante, quindi, riconoscere il potenziale rischio di un'infezione nosocomiale da COVID nei pazienti sottoposti a TAVR.

Prima della procedura i pazienti dovevano essere monitorati in caso di febbre, sintomi respiratori o contatti recenti con ammalati. Durante l'intervento, era consigliabile ridurre il numero di unità del personale medico presente ed effettuare l'operazione in un laboratorio di cateterizzazione a pressione negativa con anticamera o sala operatoria. Veniva raccomandato l'uso di una sedazione cosciente al posto dell'anestesia generale, omettendo l'ecocardiogramma transesofageo per ridurre il tempo di permanenza ospedaliera. In seguito alla procedura, i pazienti andavano sistemati in camere singole e dovevano essere dimessi il prima possibile, direttamente a casa e non in strutture riabilitative.

Il COVID-19, quindi, ha rappresentato una sfida senza precedenti per la cura delle malattie cardiovascolari ma, con un tempestivo riconoscimento di questo pericolo e l'alleanza di diversi specialisti, si è riusciti ad assicurare la TAVR a chi ne aveva maggiormente bisogno [22].

Per concludere, va osservato che alla base della sostituzione transcatetere della valvola aortica vi sono due pilastri fondamentali: l'ingegneria e la medicina. Alla prima spetta il compito di realizzare i dispositivi necessari per sostituire al meglio ciò che nell'essere umano non funziona come dovrebbe. È qui che interviene la medicina: essa deve perseguire il fondamentale obiettivo di riuscire ad individuare le problematiche che possono insorgere in ogni singolo paziente e a trovare le soluzioni con le cure ottimali.

Bibliografia

- [1] Leon M.B, Smith C.R, Mack M, Miller C, Moses J.W, Svensson L.G, Tuzcu M, Webb J.G, Fontana G.P, Makkar R.R, Brown D.L, Block P.C, Guyton R.A, Pichard A.D, Bavaria J.E, Herrmann H.C, Douglas P.S, Petersen J.L, Akin J.J, Anderson W.N, Wang D, Pocock S. Transcatheter Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *The new England Journal of Medicine*, 2010; 363: 1597-1607.
- [2] Alfadhli J, Jeraq M, Singh V, Martinez C. Updates on transcatheter aortic valve replacement: Techniques, complications, outcome, and prognosis. *J Saudi Heart Assoc*, 2018; 30:340-348.
- [3] Ciardetti N, Ciatti F, Nardi G, Di Muro M.F, Demola P, Sottili E, Stolcova M, Ristalli F, Mattesini A, Meucci F, Di Mario C. Advancements in Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Focused Update. *Medicina* 2021, 2021; 57:1-27.
- [4] Dasi P.L, Hatoum H, Kheradvar A, Zareian R, Alavi S.H, Sun W, Martin C, Pham T, Wang Q, Midha A.P, Raghav V, Yoganathan A.P. On the mechanics of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Annals of Biomedical Engineering*, 2017; 45: 310-331.
- [5] Auffret V, Puri R, Urena M, Chamandi C, Gabella R.T, Philippon F, Cabau-R J. Conduction Disturbances After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation*, 2017; 136: 1049-1069.
- [6] Silverton U.D, Colombini B, Perego C, Rufini S. *Fisiologia umana. Un approccio integrato*. 2021; 7: 411-529.
- [7] Forrest J.K. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Design, Clinical Application, and Future Challenges. *Yale Journey Of Biology and Medicine*, 2012; 85: 239-247.
- [8] Brennan J. M, Thomas L, Cohen J.D, Shahian D, Wang A, Mack M.J, Holmes D.R, Edwards F.H, Frankel N.Z, Baron S.J, Carrol J, Thourani V, Tuzcu M, Arnold S.V, Cohn R, Maser T, Schawe B, Strong S, Stickfort A, Patrick-L. E, Graham F.L, Dai D, Li F, Matsouaka R.A, O'Brien S, Li F, Pencina M.J, Peterson E.D. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *Journey of the American College of Cardiology*, 2017; 70: 439-450.
- [9] Malaisre S.C, Idriss A, Flaherty J.D, Churlya A. Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Curr Atheroscler Rep*, 2016,18: 1-12.
- [10] Still S, Szerlip M, Mack M. TAVR Vs. SAVR in Intermediate-Risk Patients: What Influences Our Choice of Therapy. *Current Cardiology Reports*, 2018; 20:1-6.
- [11] Otto M.C, Nishimura A.R, Bonow O-R, Carabello A.B, Erwin P.J, Gentile F, Jneid H, Krieger V.E, Mack M, McLeod C, O'Gara T.P, Rigolin H.V, Sundt M.T, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *American Heart Association*, 2021; 143:e72-e227.

- [12] Wunderlich C.N, Honold J, Swaans J.M, Siegel J. R. How to Image and Manage Prosthesis-Related Complications After transcatheter Aortic Valve Replacement. *Current Cardiology Reports*, 2021; 23: 94
- [13] Raghav V, Midha P, Sharma R, Babaliaros V, Yoganathan A. Transcatheter aortic valve thrombosis: a review of potential mechanisms. *The Royal Society Publishing*, 2021; 18:1-11.
- [14] Nakashima M, Jilaihawi H. Transcatheter Aortic Valve Leaflet Thrombosis: Prevalence, Management, and Future Directions. *Current Cardiology Reports*, 2021; 23:186.
- [15] Chakravarty T, Jilaihawi H, De la Rosa A, Makkar R. Anticoagulation Therapy After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Current Cardiology Reports*, 2020; 22:175.
- [16] Mangla A, Gupta S. Vascular complications post-transcatheter aortic valve procedures. *Indian Heart Journal*, 2016; 68:724-731.
- [17] Sardar M.R, Goldsweig M.A, Abbott J.D, Sharaf L.B, Gordon P.C, Ehsan A, Aronow D.H. Vascular complications associated with transcatheter aortic valve replacement. *Vascular Medicine*, 2017; 22(3): 234-244.
- [18] Krishnan S, Sharma A, Subramani S, Arora L, Mohananey D, Villablanca P, Ramakrishna H. Analysis of Neurological Complications After Surgical Versus Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2019; 33: 3182-3195.
- [19] Capodanno D, Collet J.P, Dangas G, Montalescot G, ten Berg M.J, Windecker S, Angiolillo J.D. Antithrombotic Therapy After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Cardiovascular Interventions*, 2021; 14:1688-1703.
- [20] Kassou A.B, Kandt J, Lohde L, Shamekhi J, Sedaghat A, Tabata N, Weber M, Sugiura A, Fimmers R, Werner N, Grube E, Treede H, Nickenig G, Sinning J.M. Safety and Efficacy of Protamine Administration for Prevention of Bleeding Complications in Patients Undergoing TAVR. *Cardiovascular Interventions*, 2020; 13:1471-1480.
- [21] Ostergaard L, Lauridsen T.K, Iversen K, Bundagaard H, Sondergaard L, Ihlemann N, Moser C, Fosbol E. Infective endocarditis in patients who have undergone transcatheter aortic valve implantation: a review. *Clinical Microbiology and Infection*, 2020; 26:999-1007.
- [22] Mentias A, Jneid H. Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Era. *Journal of the American Heart Association*, 2020; 1-4.