

Mismatch protesi-paziente dopo impianto transcateretere di valvola aortica

Pier Pasquale Leone¹, Matteo Pagnesi², Damiano Regazzoli¹, Azeem Latib³

¹U.O. Cardiologia, Cardio Center, Humanitas Clinical and Research Center - IRCCS, Rozzano (MI)

²U.O. Cardiologia Interventistica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

³Cardiology Department, Montefiore Medical Center, New York, NY, USA

Prosthesis-patient mismatch (PPM) is present when the actual area of an implanted prosthetic valve is too small compared to the size of the patient's body. Its main hemodynamic consequence is that of generating higher than expected gradients through prosthetic valves which are normally functioning. This review aims to update on the incidence of PPM after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and its long-term clinical impact through a review of the clinical studies available to date. Furthermore, this review will focus on some particular settings, such as TAVI procedures in small annuli or valve-in-valve, which have a higher risk of encountering this complication. Finally, we will focus on the strategies available to reduce the risk of PPM when planning a TAVI procedure.

Key words. Aortic stenosis; Prosthesis-patient mismatch; Small annuli; Transcatheter aortic valve implantation; Valve-in-valve.

G Ital Cardiol 2020;21(11 Suppl 1):265-345

L'impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI) in pazienti affetti da stenosi aortica ha ottenuto ottimi risultati clinici in una vasta gamma di pazienti, inizialmente in soggetti inoperabili, quindi in quelli ad alto, intermedio ed infine anche a basso rischio chirurgico¹⁻¹¹. Nonostante importanti miglioramenti in tecnica di impianto e caratteristiche dei dispositivi, quali performance emodinamiche, durata e trombogenicità, le valvole protesiche sono ancora soggette a potenziali insuccessi, quali ad esempio la disfunzione strutturale della valvola, dovuta a cambiamenti permanenti intrinseci alla valvola protesica (es. usura, rottura delle cuspidi o degenerazione calcifica), e la disfunzione non strutturale della valvola a causa di anomalie non intrinseche alla protesi (es. rigurgito paravalvolare [PVR] o malposizionamento)¹². Il mismatch protesi-paziente (PPM) è considerato parte di questo secondo gruppo, in quanto non rappresenta una disfunzione intrinseca della protesi.

DEFINIZIONE DEL MISMATCH PROTESI-PAZIENTE

Il PPM fu descritto per la prima volta nel 1978 da Rahimtoola, il quale scriveva che il mismatch della protesi può essere considerato presente quando l'area effettiva della valvola protesica, dopo l'inserimento nel paziente, è inferiore a quella di una normale valvola umana¹³. Ne deriva che un'area effettiva dell'orifizio valvolare (EOA) inferiore alle attese in relazione alla superficie corporea del paziente (BSA) si tradurrà in gradienti transvalvolari più elevati. La relazione tra gradienti transprotesici, flussi ed area può essere semplificata dalla seguente equa-

zione: $GPT = Q^2/[k \times EOA^2]$. Questa mostra che il gradiente di pressione transvalvolare (GPT) è direttamente correlato al quadrato del flusso transvalvolare (Q) e inversamente correlato al quadrato dell'EOA, mentre k è una costante; pertanto, l'EOA deve essere proporzionata al requisito di flusso affinché i gradienti rimangano bassi¹⁴. A riposo, il flusso transvalvolare è in gran parte correlato alla gittata cardiaca, che a sua volta è determinata dalla BSA; il PPM si verifica quindi quando l'EOA della valvola protesica è troppo piccola rispetto alle dimensioni del corpo di un paziente¹⁵⁻¹⁷, con la conseguente persistenza di gradienti elevati. In linea con queste considerazioni fisiologiche, l'unico parametro consistentemente in correlazione con il GPT e quindi utilizzato per caratterizzare il PPM è l'EOA indicizzata (EOAi), ovvero l'EOA della protesi divisa per la BSA del paziente³. In particolare, la relazione tra GPT ed EOAI è curvilinea, ed un'EOAI $\leq 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ è generalmente considerata come soglia per il PPM in posizione aortica, con valori compresi tra $0.65\text{-}0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ classificati come PPM moderato e quelli $<0.65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ come PPM severo^{17,18}. Tuttavia, l'EOAI può sovrastimare la severità del PPM nei pazienti obesi (indice di massa corporea $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$)^{19,20}, pertanto la European Association of Cardiovascular Imaging ed il Valve Academic Research Consortium-2 consigliano di utilizzare limiti inferiori di EOAI in questi pazienti, ovvero $<0.70 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ per PPM moderato e <0.55 o $<0.60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ per PPM severo^{21,22}. Tale classificazione è importante perché l'impatto prognostico del PPM aumenta con la sua severità; metanalisi riportano infatti che il PPM severo e moderato sono associati ad un aumento della mortalità rispettivamente di 1.8 e 1.2 volte²³⁻²⁵.

EPIDEMIOLOGIA DEL MISMATCH PROTESI-PAZIENTE

Dal punto di vista epidemiologico, studi condotti su pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica chirurgica (SAVR) stimano una prevalenza di PPM moderato tra il 20% ed il

© 2020 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Damiano Regazzoli Cardio Center, Humanitas Clinical and Research Center - IRCCS, Via Manzoni 56, 20089 Rozzano (MI)
e-mail: damiano.regazzoli@gmail.com

70%, mentre quella di PPM severo tra il 2% e l'11%²⁶. In particolare, la SAVR⁶ è associata ad un alto rischio di PPM in pazienti con piccoli anelli, che espone questa categoria di pazienti ad un peggioramento delle prestazioni protesiche ed una prognosi peggiore.

La prevalenza di PPM in pazienti sottoposti a TAVI tende ad essere inferiore rispetto ai pazienti trattati chirurgicamente, ed è riportata tra il 6.3% e il 46.3% per il PPM di grado moderato e tra lo 0% e il 14.8% per il PPM severo^{27,28}; nella metanalisi di Takagi e Umemoto²⁹ si stima una prevalenza di PPM moderato e severo del 26.7% (intervallo di confidenza [IC] 95% 20.8-32.7%) e dell'8.0% (IC 95% 4.9-11.1%), rispettivamente, e del 35.1% (IC 95% 26.8-43.4%) nel complesso. Gli stessi autori, in un'altra metanalisi condotta su 745 pazienti (399 sottoposti a TAVI e 346 a SAVR), hanno riscontrato una riduzione significativa di PPM moderato (odds ratio [OR] 0.36, IC 95% 0.14-0.90), severo (OR 0.36, IC 95% 0.20-0.63) e complessivo (OR 0.23, IC 95% 0.07-0.79) dopo TAVI rispetto a chirurgia¹⁶.

Questi risultati sono confermati da analisi post-hoc degli studi cardine che hanno confrontato la TAVI con la chirurgia, le quali hanno mostrato come le bioprotesi transcatteteri comportino un gradiente residuo inferiore, una maggiore area valvolare ed un ridotto rischio di sviluppare PPM^{2,3,30-33}. Nella coorte A dello studio PARTNER I, il PPM era più frequente (60% vs 47%) e più spesso grave (28% vs 20%) dopo SAVR che dopo TAVI³⁴. Inoltre, il tasso di PPM è più alto dopo SAVR che dopo TAVI nei casi di impianto di valvole chirurgiche sia con che senza stent³².

Si ipotizza che le possibili ragioni dei superiori risultati emodinamici con valvole transcatteteri (THV) rispetto alle valvole chirurgiche siano:

- il minor ingombro dello stent su cui è alloggiata la THV rispetto a quella chirurgica;
- l'assenza di un vero e proprio anello di cucitura che occupi lo spazio anulare;
- il sovradimensionamento sistematico della THV rispetto all'anello aortico, specialmente in pazienti con anelli valvolari di piccole dimensioni.

A tal proposito, Rodés-Cabau et al.³⁰ hanno mostrato nei pazienti inclusi nella coorte A del trial PARTNER e nel parallelo registro non randomizzato che il vantaggio emodinamico

delle THV è fortemente associato alla presenza di un anello aortico di piccole dimensioni, osservando un'incidenza di PPM severo in questo gruppo di quasi la metà rispetto a quella osservata nel gruppo chirurgico (19.7% vs 37.5%; p=0.03). In aggiunta, è interessante notare che, sebbene il tasso di PPM severo sia diminuito progressivamente con l'aumento della dimensione dell'anello aortico nel gruppo chirurgico, il tasso di PPM severo è rimasto costante indipendentemente dalla dimensione dell'anello aortico nei pazienti sottoposti a TAVI nella coorte randomizzata e nel registro³⁰ (Figura 1).

PROGNOSI DEL MISMATCH PROTESI-PAZIENTE

L'impatto del PPM sugli outcome clinici in pazienti sottoposti a SAVR è noto dai primi studi clinici condotti in questa popolazione, che hanno dimostrato come il PPM sia un fattore di rischio comune e modificabile che porta ad una peggiore funzione emodinamica della valvola, una minore regressione dell'ipertrofia del ventricolo sinistro (VS), un minore recupero di riserva di flusso coronarico ed uno stato alterato della coagulazione del sangue^{14,18,35}. Inoltre, il PPM è associato a una significativa riduzione nel tempo dell'indice cardiaco, specialmente nei pazienti con PPM severo, e, parallelamente, ad un aumento significativo del rischio di episodi di scompenso cardiaco congestizio^{18,36}. Allo stesso modo è stato dimostrato che esso ha un forte impatto sulla mortalità soprattutto a breve, ma anche a lungo termine, dei pazienti sottoposti a SAVR: infatti, il PPM severo, così come il PPM di grado moderato, sono associati ad un rischio aumentato di mortalità a 30 giorni (il periodo di maggiore vulnerabilità del VS), in particolare modo nei pazienti con una ridotta frazione di eiezione³⁷; il fatto che tale rischio perduri sino a 5 e 8 anni dall'intervento^{22,38,39} può invece essere spiegato dall'aumentato rischio di degenerazione strutturale della valvola o da un aumentato rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco⁴⁰.

Nonostante le evidenze sopra riportate in pazienti sottoposti a SAVR, l'impatto clinico del PPM in pazienti sottoposti a TAVI non è del tutto chiaro ad oggi. Ad esempio, una metanalisi non ha riscontrato differenze statisticamente significative nella mortalità tardiva tra pazienti con PPM severo e pazienti senza PPM (hazard ratio [HR] 1.32, IC 95% 0.65-2.67) e tra pazienti con PPM almeno moderato e pazienti senza PPM (HR 1.01, IC 95% 0.80-1.27)²⁹. Gli autori argomentano tali

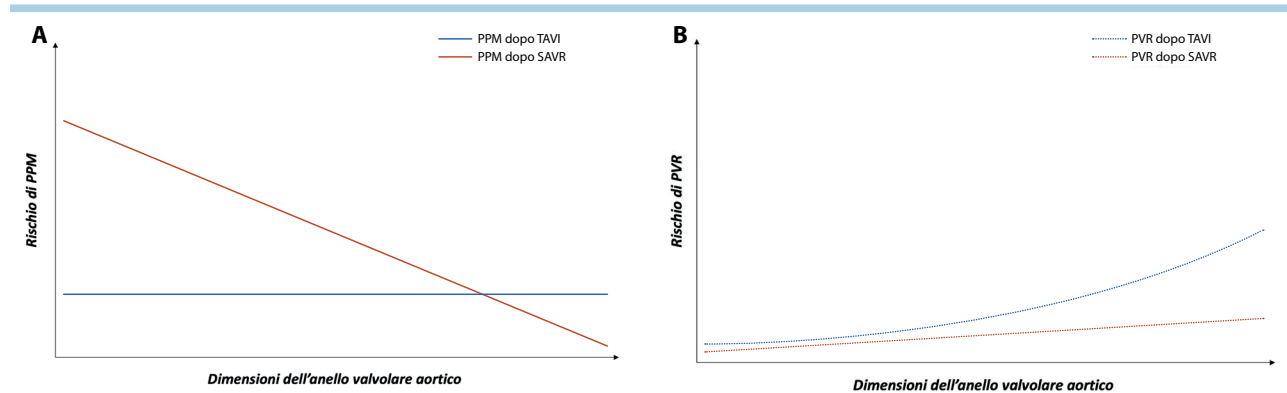


Figura 1. Rischio di (A) mismatch protesi-paziente (PPM) e (B) rigurgito paravalvolare (PVR) in pazienti sottoposti a impianto transcatteteri di valvola aortica (TAVI) e sostituzione valvolare aortica chirurgica (SAVR) in base alle dimensioni dell'anello valvolare aortico.

risultati riferendosi al fatto che, mentre i pazienti senza PPM dopo SAVR hanno una prestazione emodinamica della valvola ottimale (ovvero non stenosi residua, in assenza di PVR), i pazienti senza PPM dopo TAVI hanno spesso PVR che può compromettere la regressione di massa del VS, influenzare negativamente la sopravvivenza, e quindi mascherare l'effetto del PPM sulla regressione di massa del VS e la sopravvivenza dopo TAVI²⁹.

Successivamente, il suo impatto sulla funzione emodinamica della valvola e sugli outcome clinici è stato progressivamente più riconosciuto anche tra i pazienti trattati per via percutanea^{30,31,33,41}. Inoltre, il PPM è stato associato ad un minor miglioramento della classe funzionale, ad una minore regressione della massa ventricolare e della disfunzione diastolica ed alla riduzione della sopravvivenza, in particolare quando di grado severo^{34,42-44}.

STUDI CHE HANNO VALUTATO IL MISMATCH PROTESI-PAZIENTE DOPO IMPIANTO TRANSCATETERE DI VALVOLA AORTICA

Numerosi studi hanno riportato risultati sull'incidenza e l'impatto clinico del PPM dopo TAVI; la Tabella 1 riporta studi selezionati tra cui ricordiamo corollari dei trial randomizzati cardine che hanno confrontato TAVI con SAVR (PARTNER coorte A, PARTNER 3, Evolut Low Risk) e cinque registri ad alta numerosità^{34,45-50}.

Per quanto riguarda i trial condotti su valvole "balloon-expandable" (BEV), l'incidenza di PPM severo nella coorte A del PARTNER e nel relativo registro³⁴ dopo impianto di Sapien BEV (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) è stata particolarmente alta (rispettivamente 19.7% e 13.6%), anche se ridotta significativamente rispetto a pazienti sottoposti a SAVR, e la sua presenza non ha inficiato i tassi di mortalità nella popolazione complessiva. È importante segnalare, però, che il PPM severo ha avuto un impatto significativo sulla sopravvivenza dopo TAVI nel sottogruppo di pazienti senza PVR post-procedurale. Nei pazienti sottoposti ad impianto di Sapien 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) nello studio PARTNER 3 il tasso di mortalità, ictus o riospedalizzazione ad 1 anno è stato simile nei pazienti con e senza PPM severo, anche se l'incidenza è stata minore (5.8%) rispetto al PARTNER⁴⁵.

Le percentuali di PPM moderato e severo riportate nello studio Evolut Low Risk in pazienti sottoposti ad impianto di valvole "self-expandable" (SEV) Evolut Pro, Evolut R e CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) sono risultate inferiori (9.9% e 1.1% rispettivamente per PPM moderato e severo) a quanto riportato per le BEV. In aggiunta, i pazienti sottoposti a TAVI hanno registrato gradienti più bassi, EOA più grande e meno PPM rispetto a SAVR per tutte le dimensioni anulari sino ad 1 anno, con particolare vantaggio tratto dai pazienti con piccole dimensioni anulari sottoposti a TAVI⁴⁶.

Tra gli studi osservazionali inclusi, il registro Swiss TAVI, condotto su 448 pazienti di cui 224 trattati con BEV (Sapien, Sapien XT e Sapien 3) e 224 trattati con SEV (CoreValve, Evolut R), non ha mostrato differenze significative ad 1 anno in termini di mortalità cardiovascolare e classe funzionale in pazienti con o senza PPM; le SEV sono state associate ad una frequenza più bassa di PPM rispetto a BEV indipendentemente dall'area dell'anello⁴⁷.

Allo stesso modo, la proporzione di PPM dopo TAVI in pazienti giapponesi con corporatura ridotta arruolati nel registro OCEAN-TAVI è stata del 9.8%, e la mortalità ad 1 anno nel gruppo con PPM è stata simile a quella nel gruppo senza PPM, per cui gli autori concludevano che il PPM non è un fattore di rischio per mortalità in pazienti asiatici sottoposti a TAVI⁴⁸.

Il registro STS/TVT ACC comprendente 62 125 pazienti arruolati tra il 2014 ed il 2017 ha invece mostrato una differenza significativa ad 1 anno in termini di mortalità nei pazienti con PPM severo, moderato e senza PPM (rispettivamente 17.2%, 15.6% e 15.9%; $p=0.02$), così come in termini di riospedalizzazione per scompenso cardiaco (rispettivamente 14.7%, 12.8% e 11.9%; $p<0.0001$)⁴⁹. Schofer et al.⁵⁰ hanno invece riportato i risultati su 1309 pazienti sottoposti a TAVI con BEV e SEV in un registro monocentrico prospettico, registrando una mortalità a 3 anni maggiore in pazienti con PPM severo vs senza PPM unicamente nel sottogruppo con frazione di eiezione $<40\%$ (68.0% vs 45.1%; $p=0.041$).

PRECAUZIONI PER PREVENIRE IL MISMATCH PROTESI-PAZIENTE

Alla luce dell'impatto emodinamico e clinico del PPM (in particolare del PPM di grado severo), la sua prevenzione nei pazienti con stenosi aortica severa sottoposti a sostituzione valvolare chirurgica o transcaterere appare fondamentale. Tuttavia, la strategia preventiva dovrebbe essere personalizzata secondo le caratteristiche cliniche di base, il rischio stimato di PPM e il rischio chirurgico previsto.

I pazienti con un piccolo anello aortico (<21 mm) sono decisamente a maggior rischio di PPM dopo SAVR⁵¹. È possibile stimare il rischio di PPM conoscendo il diametro anulare aortico (che determina la dimensione della protesi che può essere impiantata) e la BSA del paziente (che determina i requisiti della gittata cardiaca). Con queste informazioni, si può calcolare l'EOA indicizzata attesa (dividendo il valore di riferimento di EOA normale per il modello e la dimensione della protesi da impiantare per la BSA).

L'impatto del PPM non è equivalente in tutti i pazienti, sottolineando quindi l'importanza di strategie preventive personalizzate. Il PPM sembra essere infatti relativamente ben tollerato nei pazienti anziani e sedentari con preservata funzionalità del VS, mentre il suo impatto potrebbe essere dannoso sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita nei giovani (<70 anni), nonché nei pazienti con funzionalità sistolica ventricolare compromessa (frazione di eiezione $<50\%$), ipertrofia ventricolare sinistra severa, concomitante rigurgito mitralico e/o stenosi aortica "paradoxical low-flow low-gradient"^{19,24,37}. I pazienti più giovani, fisicamente attivi, hanno una maggiore richiesta metabolica e maggiori requisiti di gittata cardiaca e sono quindi più sensibili all'impatto negativo del PPM su longevità e qualità di vita. Il sottogruppo di pazienti più vulnerabili al PPM è probabilmente quello con compromissione preesistente della funzione sistolica ventricolare^{19,37}, i quali tollerano meno un aumento del postcarico del VS. Un secondo sottogruppo di pazienti vulnerabili è quello con concomitante rigurgito mitralico, poiché il postcarico residuo del VS può ostacolare la regressione del rigurgito mitralico dopo correzione della stenosi aortica.

Tabella 1. Studi sul mismatch protesi-paziente dopo impianto transcaterete di protesi aortica.

Studio	Disegno dello studio	N. pazienti	Età (anni)	Approccio	Dispositivo	Tasso di PPM	Outcome clinici
Registro STS/TVT ACC ⁴⁹	Multicentrico Retrospectivo	62 125	82 (76-87)	ND	ND	Moderato 24.6% Severo 12.1%	Mortalità a 1 anno: 15.9% no PPM vs 15.6% PPM moderato vs 17.2 PPM severo (p=0.02). Riospedalizzazione per insufficienza cardiaca a 1 anno: 11.9% no PPM, 12.8% PPM moderato, 14.7% PPM severo (p<0.0001). Ictus a 1 anno e qualità di vita a 1 anno: simili in pazienti con vs senza PPM severo.
PARTNER 3 ⁴⁵	Multicentrico Prospettico Randomizzato	496	73 ± 6	TF	Sapien 3	Severo 5.8%	Mortalità, ictus o riospedalizzazione cardiaca a 1 anno: simile in pazienti con vs senza PPM severo.
PARTNER I coorte A ³⁴	Multicentrico Prospettico Randomizzato	304	84 ± 7	217 TF 87 TA	Sapien	Moderato 26.6% Severo 19.7%	Mortalità a 2 anni: 32.9% no PPM, 29.9% PPM moderato, 18.6% PPM severo (p=0.12).
Registro NRCA PARTNER IA ³⁴	Multicentrico Prospettico	1637	85 ± 6	772 TF 865 TA	Sapien	Moderato 30.2% Severo 13.6%	Mortalità a 1 anno: 14.8% no PPM, 14.2% PPM moderato, 17.9% PPM severo (p=0.47).
Registro Swiss TAVI ⁴⁷	Monocentrico Prospettico	448	83 ± 6	ND	224 BEV 224 SEV	Moderato 31.3% BEV e 26.8% SEV Severo 15.6% BEV e 6.7% SEV	Mortalità cardiovascolare a 1 anno: 6.6% no PPM, 6.3% PPM moderato, 10.3% PPM severo (p=0.32 per severo vs no-moderato). Classe NYHA a 1 anno: simile in pazienti con vs senza PPM.
Evolut Low Risk Trial ⁴⁶	Multicentrico Prospettico Randomizzato	722	74 ± 6	99.0% TF 1.0% Non-TF	22.3% Evolut PRO 74.1% Evolut R 3.6% CoreValve	Moderato 9.9% Severo 1.1%	ND
Registro OCEAN-TAVI ⁴⁸	Multicentrico Prospettico	1546	PPM 84 (80-87) No PPM 85 (82-88)	1277 TF 269 Non-TF	1268 Sapien XT 139 Sapien 3 139 CoreValve	Moderato 8.9% Severo 0.7%	Mortalità a 1 anno: 8.1% no PPM, 10.8% PPM moderato, 0% PPM severo (p=0.69). Mortalità cardiovascolare a 1 anno: 2.3% no PPM, 4.2% PPM moderato, 0% PPM severo (p=0.44). Riospedalizzazione per insufficienza cardiaca a 1 anno: 23.1% PPM, 10.3% no PPM (p=0.002).
Schofer et al. ⁵⁰	Monocentrico Retrospectivo	1309	81 ± 7	834 TF 439 TA 36 altro	646 BEV 593 SEV 70 altro	Moderato 22.9% Severo 12.9%	Mortalità a 3 anni: simile in pazienti con vs senza PPM (p=0.59). Nel sottogruppo di pazienti con frazione di eiezione <40%, mortalità a 3 anni maggiore in pazienti con PPM severo vs no PPM (68.0% vs 45.1%, p=0.041).

Dati riportati come mediana (range interquartile) o media ± deviazione standard. I tassi di PPM moderato e severo sono intraospedalieri (ecocardiogramma pre-dimissione) o a 30 giorni, in base a come riportato dallo studio.
BEV, valvola espandibile con pallone; ND, non disponibile; NYHA, New York Heart Association; PPM, mismatch protesi-paziente; SEV, valvola autoespandibile; TA, transapicale; TF, transfemorale.

Un algoritmo riportato precedentemente da Pibarot et al.⁵² per la selezione dei pazienti e delle procedure per la prevenzione del PPM teneva conto anche del rischio chirurgico previsto del singolo paziente per la decisione di una sostituzione valvolare chirurgica o transcateretere. Nel futuro prossimo, visti anche i risultati dei primi trial randomizzati su pazienti a basso rischio chirurgico, la soglia per l'utilizzo della TAVI potrebbe scendere ulteriormente, cosicché l'aspetto del rischio chirurgico potrebbe non essere più dirimente per la scelta dell'approccio per la sostituzione valvolare aortica (Figura 2).

Il miglioramento delle prestazioni emodinamiche delle protesi transcateretere, notato per la prima volta con la BEV Sapien XT (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA), sembrava essere più pronunciato in pazienti con anelli piccoli³⁰. Al contrario, la nuova generazione di Sapien 3 è stata progettata con una "gonna" esterna per ridurre l'incidenza di PVR, aumentando tuttavia il rischio di PPM¹⁰. Infatti, il recente studio PARTNER 3, che ha confrontato TAVI con Sapien 3 e SAVR in pazienti a basso rischio chirurgico, è stato il primo studio, tra quelli che hanno confrontato sostituzione valvolare transcateretere e chirurgica, a mostrare gradienti più elevati ed un tasso più elevato di PPM nel gruppo di pazienti trattati con approccio percutaneo¹⁰.

Al contrario, le SEV hanno dimostrato di ridurre costantemente l'incidenza di PPM rispetto a SAVR in anelli di tutte le dimensioni³¹, con una maggiore riduzione tra i pazienti con anelli piccoli. In particolare, una importante caratteristica strutturale della maggior parte delle valvole in questa categoria che potrebbe spiegare l'inferiore gradiente transvalvolare e l'EOAi più elevata rispetto alle BEV è la posizione sopra-anula-

re delle cuspidi valvolari. Infatti, tale posizione permette di evitare l'ingombro sovrapposto di anello nativo, cuspidi native, telaio dello stent e lembi protesici, con conseguente maggiore EOA rispetto alle THV con architettura intra-anulare.

In sintesi, dovrebbero essere prese in considerazione strategie preventive per evitare o minimizzare il PPM nei pazienti ad alto rischio (pazienti con piccolo anello aortico) e nei pazienti vulnerabili al PPM (pazienti giovani, con funzione sistolica del VS compromessa, ipertrofia severa del VS, concomitante rigurgito mitralico o stenosi aortica "paradoxical low-flow low-gradient"). Al giorno d'oggi, il panorama delle THV disponibili sul mercato si sta ampliando progressivamente (parallelamente al miglioramento dei dispositivi in commercio) e la scelta della valvola più adeguata per il singolo paziente può garantire, specie in contesti particolari quali i pazienti con anelli aortici piccoli, migliori risultati acuti e a lungo termine.

CONTESTI PARTICOLARI

Valve-in-valve

Attualmente, la grande maggioranza delle SAVR vengono eseguite mediante impianto di protesi biologiche, perché associate a meno complicanze trombotiche ed emorragiche rispetto alle valvole meccaniche⁵³. Tuttavia, le bioprotesi hanno una durata limitata; i più recenti studi riportano un tempo tra impianto e degenerazione entro 10-15 anni^{54,55}, quando i pazienti sono spesso ad alto rischio chirurgico a causa di età e comorbidità^{56,57}. L'impianto di THV all'interno delle bioprotesi degenerate ("valve-in-valve" [ViV]) rappresenta un'alternativa meno invasiva alla chirurgia in questo contesto⁵⁸. Le bioprotesi chirurgiche hanno però spesso un piccolo diametro interno

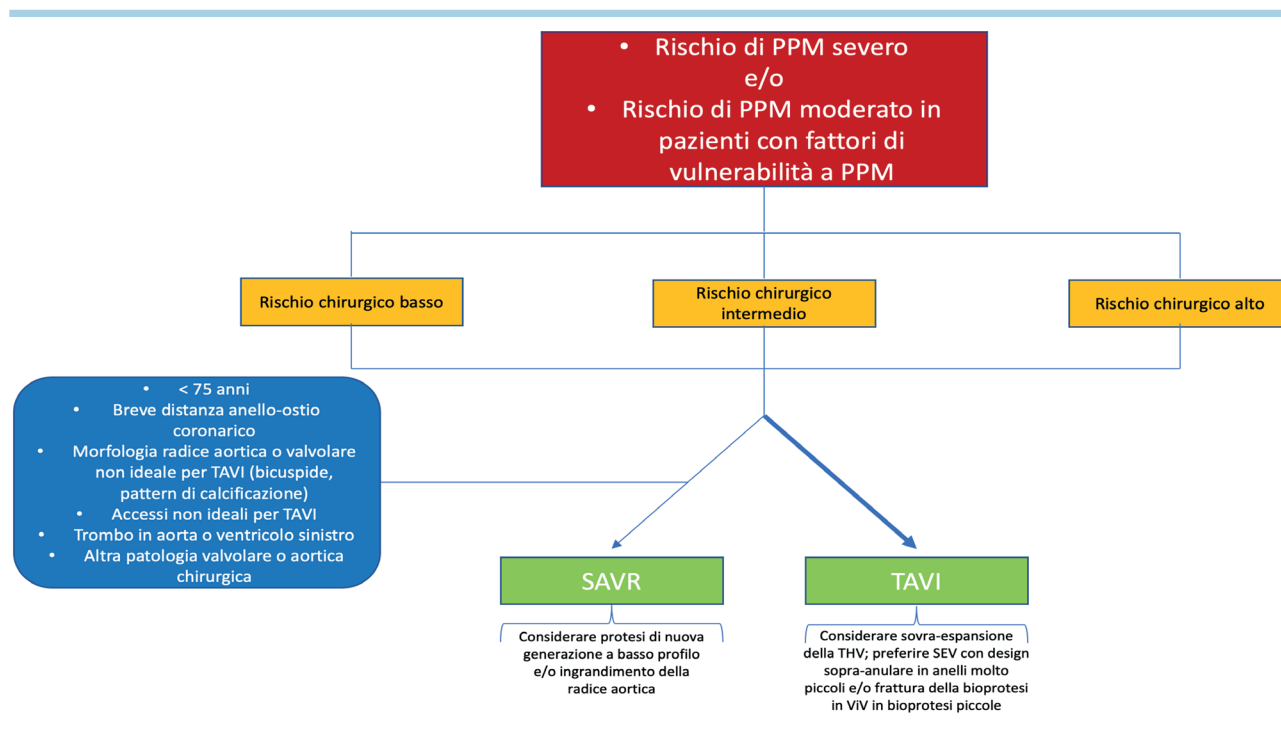


Figura 2. Algoritmo per la prevenzione del mismatch protesi-paziente (PPM).

SAVR, sostituzione valvolare aortica chirurgica; SEV, valvola autoespandibile; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; THV, valvola transcateretere; ViV, valve-in-valve.

ed uno stent non elastico, che predispongono alla sottospansione delle THV al momento dell'impianto di ViV⁵⁹. Di conseguenza, sono comuni gradienti post-procedurali elevati dopo l'impianto di ViV in sede aortica, con un'incidenza di PPM e PPM severo rispettivamente del 37% e 10.5%⁶⁰. Inoltre, nel registro VIVID (Valve-in Valve International Data), si è evidenziato come l'impianto di valvole chirurgiche di piccole dimensioni sia associato ad un aumento di mortalità dopo impianto di ViV⁶¹, un'associazione che è stata dimostrata, almeno in parte, relazionata a PPM preesistente, ovvero PPM della bioprotesi chirurgica⁶².

Detto questo, è chiaro come la prevenzione di PPM parta già dal momento della SAVR iniziale. Come già descritto²⁴, il PPM severo è associato ad un aumento di mortalità e di riospedalizzazione per insufficienza cardiaca dopo chirurgia. Inoltre, il PPM severo può aumentare lo stress meccanico delle cuspidi valvolari e la turbolenza di flusso, che a sua volta può accelerare la degenerazione strutturale delle bioprotesi^{40,63,64}. Pertanto, i pazienti con PPM severo possono necessitare di una procedura ViV più precoce. Come già accennato^{31,62}, la presenza di PPM severo preesistente influisce negativamente sugli outcome emodinamici, funzionali e clinici dopo ViV. I chirurghi dovrebbero quindi fare uno sforzo particolare per impiantare una valvola bioprotesica con la più grande EOA possibile in relazione alle dimensioni del corpo del paziente, per evitare il PPM al momento della SAVR. Questo obiettivo può essere raggiunto utilizzando nuove generazioni di valvole a basso profilo, bioprotesi stentless o sutureless, oppure eseguendo associati interventi di ingrandimento della radice aortica per permettere l'impianto di una bioprotesi di dimensioni maggiori. Dato che la TAVI è associata a meno PPM rispetto a SAVR, specialmente nei pazienti con anelli aortici nativi di piccole dimensioni^{34,41}, si può anche considerare di eseguire la TAVI come procedura iniziale. A supporto di questa eventualità, l'impianto di ViV in una THV degenerata è generalmente associato a gradienti residui minori rispetto all'impianto di ViV in una bioprotesi chirurgica degenerata.

In pazienti con PPM severo preesistente sottoposti ad impianto di ViV è preferibile utilizzare protesi con design sopra-anulare⁶². Lo sviluppo di nuove bioprotesi chirurgiche composte da uno stent espandibile potrà anche aiutare a migliorare i risultati in seguito a ViV in futuro, specialmente in pazienti con PPM severo preesistente. Ad esempio, la valvola INSPIRIS (Edwards Lifesciences), recentemente approvata dalla Food and Drug Administration, ha un telaio di stent espandibile, nonché marcatori visibili in fluoroscopia, che possono facilitare e ottimizzare una futura procedura ViV. Nel frattempo, un'alternativa in questi pazienti sarebbe quella di fratturare lo stent della bioprotesi mediante una post-dilatazione (o meno frequentemente pre-dilatazione) con un pallone non compliant da valvuloplastica. Tale procedura può essere eseguita in piccole bioprotesi chirurgiche per facilitare l'impianto di ViV con SEV o BEV, con conseguente potenziale riduzione dei gradienti transvalvolari residui⁶⁵.

Anelli piccoli

L'attenzione a questo sottogruppo specifico di pazienti deriva dal fatto che i pazienti con anelli aortici piccoli hanno mostrato il massimo beneficio in termini di emodinamica valvolare e PPM negli studi che hanno confrontato i risultati dopo TAVI e SAVR, specialmente in caso di impianto di SEV.

Infatti, quando confrontate direttamente con BEV nello studio CHOICE e nel relativo registro, le SEV CoreValve ed Evolut R hanno mostrato un gradiente medio post-procedurale inferiore e un'EOAi maggiore rispetto alla BEV Sapien 3, con un conseguente tasso inferiore di PPM⁶⁶. Allo stesso modo, in un'analisi mediante "propensity score matching" che ha coinvolto 246 pazienti con stenosi aortica e piccoli anelli aortici, la SEV Accurate Neo (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) ha mostrato gradienti più bassi ed un tasso inferiore di PPM rispetto alla BEV Sapien 3⁶⁷.

Al contrario, i dati pubblicati di recente hanno mostrato che la SEV Portico (St. Jude Medical, Minneapolis, MN, USA) presentava gradienti post-procedurali e tasso di PPM simili a Sapien XT⁶⁸. Tra le SEV attualmente disponibili, Portico è l'unica con cuspidi intra-anulari, il che, come già accennato, può spiegare questo risultato; allo stesso modo, in un recente studio che ha fornito un confronto diretto, sebbene non randomizzato, delle SEV in una coorte "real-world" di pazienti con stenosi aortica e anelli piccoli (TAVI-SMALL), la SEV Portico ha mostrato un gradiente medio significativamente più alto, un'EOAi più bassa e di conseguenza tassi più alti di PPM moderato rispetto alle valvole Evolut R ed Evolut PRO, mentre le prestazioni della Accurate Neo sono state intermedie⁶⁹.

Evolut PRO è la valvola più recentemente messa in commercio, e i dati disponibili su performance ed outcome clinici sono ancora poco numerosi^{70,71}. Questa protesi si basa sulla piattaforma Evolut R, con l'aggiunta di una "gonna" esterna di pericardio suino per la riduzione del PVR⁷¹. Questa caratteristica aggiuntiva ha sollevato preoccupazioni riguardo al rischio di gradienti post-procedurali più elevati, che però non sono stati confermati da studi preliminari⁷⁰.

L'ipotesi che le cuspidi intra-annulari predispongano a sviluppo di aumentati gradienti transvalvolari è ulteriormente corroborata dai dati ecocardiografici post-procedurali osservati nel gruppo di pazienti trattati con Accurate nel medesimo studio. Infatti, i pazienti sottoposti ad impianto di Accurate transapicale (design intra-anulare) hanno riportato gradienti medi più alti, EOAi più piccola e, di conseguenza, un tasso più elevato di PPM rispetto a quelli trattati con il dispositivo Accurate Neo transfemorale (design sopra-anulare).

Infine, i dati disponibili su pazienti con anelli molto piccoli trattati con SEV si sono rivelati promettenti rispetto a quanto osservato dopo l'impianto di Sapien XT nel registro OCEAN-TAVI; infatti, i gradienti medi post-procedurali nei pazienti con anelli molto piccoli variavano da 12.2 ± 4.8 mmHg con Sapien XT da 23 mm a 15.4 ± 4.1 mmHg con Sapien XT da 20 mm, rispetto a 10 ± 0.4 mmHg nel registro multicentrico TAVI-SMALL, suggerendo ulteriormente la migliore funzione emodinamica delle SEV rispetto alle BEV nei pazienti con anelli piccoli e ad alto rischio di PPM significativo⁷².

Sempre nel registro TAVI-SMALL, l'incidenza di PVR severo è stata molto bassa e coerente tra i gruppi di pazienti trattati con le diverse SEV. Al contrario, il tasso complessivo di rigurgito più che lieve è stato significativamente più alto nei pazienti trattati con Portico rispetto agli altri gruppi SEV, il che può essere spiegato dalla bassa forza radiale e dall'assenza di una gonna esterna in questo dispositivo.

Il ruolo prognostico del PVR residuo e del PPM è ancora oggetto di discussione; sebbene entrambi siano stati identificati come fattori predittivi di outcome peggiori, il peso relativo di ciascuno non è chiaro nei pazienti con anelli piccoli. Tuttavia, l'incidenza di PVR significativo sembra essere più

bassa nei pazienti con anelli piccoli rispetto a quelli con un'area anulare maggiore^{18,30,34}. Ciò può spiegare perché i pazienti con anello aortico piccolo sottoposti a TAVI nella coorte A del trial PARTNER abbiano dimostrato una migliore sopravvivenza rispetto a SAVR, mentre è stata osservata una tendenza opposta (migliore sopravvivenza dopo SAVR rispetto a TAVI) in pazienti con anelli grandi. Allo stesso tempo, questa osservazione può fornire un razionale per un'aggressiva prevenzione del PPM, rendendo così le SEV una buona scelta in questo contesto.

CONCLUSIONI

Il PPM è presente quando l'EOA della valvola protesica, dopo l'impianto nel paziente, è inferiore a quella di una normale valvola umana. È una complicanza non rara, ma prevenibile, che può avvenire in determinate circostanze dopo TAVI, come ad esempio in pazienti con dimensioni anulari ridotte o dopo impianto di ViV. Le BEV sono più spesso associate all'occorrenza di PPM, in quanto intra-anulari, mentre le SEV con cuspidi sopra-anulari risentono meno dell'ingombro sterico dei

tessuti a livello dell'anello nativo. Un'accurata pianificazione pre-procedurale e un'adeguata scelta della valvola da impiantare sono fondamentali per prevenire questa complicanza.

RIASSUNTO

Il mismatch protesi-paziente (PPM) è presente quando l'area effettiva di una valvola protesica impiantata è relativamente piccola rispetto alla superficie corporea del paziente trattato. La principale conseguenza emodinamica è quella di generare gradienti più alti del previsto attraverso valvole protesiche altresì normalmente funzionanti. Questa rassegna ha lo scopo di analizzare incidenza ed impatto clinico del PPM dopo impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI) mediante una revisione degli studi clinici disponibili ad oggi. Inoltre, verrà fornito un focus particolare su alcuni contesti specifici, quali le procedure di TAVI in anelli piccoli o di "valve-in-valve", che hanno un rischio più elevato di PPM. Infine, ci si concentrerà sulle strategie disponibili per minimizzare il rischio di sviluppare mismatch protesi-paziente nella pratica clinica.

Parole chiave. Anelli piccoli; Impianto transcateretere di valvola aortica; Mismatch protesi-paziente; Stenosi aortica; Valve-in-valve.

BIBLIOGRAFIA

1. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al.; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-607.
2. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al.; PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012;366:1686-95.
3. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al.; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.
4. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al.; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012;366:1696-704.
5. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al.; US CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790-8.
6. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al.; SURTAVI Investigators. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321-31.
7. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al.; PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-20.
8. Pagnesi M, Chiarito M, Stefanini GG, et al. Is transcatheter aortic valve replacement superior to surgical aortic valve replacement? A meta-analysis of random-

- ized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1899-901.
9. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al.; Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1706-15.
10. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al.; PARTNER 3 Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695-705.
11. Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2184-94.
12. Akins CW, Miller DC, Turina MI, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:732-8.
13. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation* 1978;58:20-4.
14. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart* 2006;92:1022-9.
15. Dumesnil JG, Honos GN, Lemieux M, et al. Validation and applications of indexed aortic prosthetic valve areas calculated by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:637-43.
16. Dumesnil JG, Yoganathan AP. Valve prosthesis hemodynamics and the problem of high transprosthetic pressure gradients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6 Suppl 1:S34-8.
17. Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve posi-

- tion and its prevention. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1131-41.
18. Pibarot P, Dumesnil JG, Lemieux M, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on hemodynamic and symptomatic status, morbidity, and mortality after aortic valve replacement with a bioprosthetic heart valve. *J Heart Valve Dis* 1998;7:211-8.
19. Mohty D, Dumesnil JG, Echahidi N, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: influence of age, obesity, and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:39-47.
20. Coisne A, Ninni S, Edmé JL, et al. Obesity paradox in the clinical significance of effective prosthetic orifice area after aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:208-10.
21. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:589-90.
22. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:S45-60.
23. Fallon JM, DeSimone JP, Brennan JM, et al. The incidence and consequence of prosthesis-patient mismatch after surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2018;106:14-22.
24. Head S, Mokhles M, Osnabrugge

- R, et al. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27,186 patients with 133,141 patient-years. *Eur Heart J* 2012;33:1518-29.
- 25.** Dayan V, Vignolo G, Soca G, Paganini JJ, Brusich D, Pibarot P. Predictors and outcomes of prosthesis patient mismatch after aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:924-33.
- 26.** Pibarot P, Magne J, Leipsic J, et al. Imaging for predicting and assessing prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:149-62.
- 27.** Unbehaun A, Pasic M, Drews T, et al. New 29-mm balloon-expandable prosthesis for transcatheter aortic valve implantation in large annuli. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1982-90.
- 28.** Bleiziffer S, Hettich I, Hutter A, et al. Incidence and impact of prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation. *J Heart Valve Dis* 2013;22:309-16.
- 29.** Takagi H, Umemoto T; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg* 2016;101:872-80.
- 30.** Rodés-Cabau J, Pibarot P, Suri RM, et al. Impact of aortic annulus size on valve hemodynamics and clinical outcomes after transcatheter and surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:701-11.
- 31.** Deeb GM, Chetcuti SJ, Yakubov SJ, et al. Impact of annular size on outcomes after surgical or transcatheter aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2018;105:1129-36.
- 32.** Clavel MA, Webb JG, Pibarot P, et al. Comparison of the hemodynamic performance of percutaneous and surgical bioprostheses for the treatment of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1883-91.
- 33.** Hahn RT, Pibarot P, Stewart WJ, et al. Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: a longitudinal study of echocardiography parameters in cohort A of the PARTNER trial (placement of aortic transcatheter valves). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2514-21.
- 34.** Pibarot P, Weissman NJ, Stewart WJ, et al. Incidence and sequelae of prosthesis-patient mismatch in transcatheter versus surgical valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: a PARTNER trial cohort-a analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1323-34.
- 35.** Del Rizzo DF, Abdoh A, Cartier P, Doty D, Westaby S. Factors affecting left ventricular mass regression after aortic valve replacement with stentless valves. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999;11(4 Suppl 1):114-20.
- 36.** Ruel M, Rubens FD, Masters RG, et al. Late incidence and predictors of persistent or recurrent heart failure in patients with aortic prosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:149-59.
- 37.** Blais C, Dumesnil JG, Baillet R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation* 2003;108:983-8.
- 38.** Tasca G, Mhagna Z, Perotti S, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on cardiac events and midterm mortality after aortic valve replacement in patients with pure aortic stenosis. *Circulation* 2006;113:570-6.
- 39.** Mohty D, Malouf JF, Girard SE, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival in patients with small St Jude Medical mechanical prostheses in the aortic position. *Circulation* 2006;113:420-6.
- 40.** Flameng W, Herregods MC, Vercauteren M, Herijgers P, Bogaerts K, Meuris B. Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *Circulation* 2010;121:2123-9.
- 41.** Zorn GL, Little SH, Tadros P, et al. Prosthesis-patient mismatch in high-risk patients with severe aortic stenosis: a randomized trial of a self-expanding prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:1014-23.e3.
- 42.** Ewe SH, Muratori M, Delgado V, et al. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1910-8.
- 43.** Sa MP, Cavalcanti LR, Saragiotto FA, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on 1-year outcomes after transcatheter aortic valve implantation: meta-analysis of 71,106 patients. *Braz J Cardiovasc Surg* 2019;34:318-26.
- 44.** Compagnone M, Marchetti G, Taglieri N, et al. Long-term outcome of prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve replacement. *Int J Cardiol* 2020;318:27-31.
- 45.** Pibarot P, Salaun E, Dahou A, et al. Echocardiographic results of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients: the PARTNER 3 trial. *Circulation* 2020;141:1527-37.
- 46.** Mumtaz MA. Hemodynamic outcomes and predictors of prosthesis-patient mismatch after transcatheter or surgical aortic valve replacement in low-risk patients: results from the Evolut Low-Risk trial. <https://www.tctmd.com/videos/hemodynamic-outcomes-and-predictors-of-prosthesis-patient-mismatch-after-transcatheter-or-surgical-aortic-valve-replacement-in-lo.6048430773001> [accessed October 28, 2020].
- 47.** Okuno T, Khan F, Asami M, et al. Prosthesis-patient mismatch following transcatheter aortic valve replacement with supra-annular and intra-annular prostheses. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:2173-82.
- 48.** Miyasaka M, Tada N, Taguri M, et al. Incidence, predictors, and clinical impact of prosthesis-patient mismatch following transcatheter aortic valve replacement in Asian patients: the OCEAN-TAVI Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:771-80.
- 49.** Herrmann HC, Daneshvar SA, Fonarow GC, et al. Prosthesis-patient mismatch in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: from the STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2701-11.
- 50.** Schofer N, Deuschl F, Rübsamen N, et al. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation: prevalence and prognostic impact with respect to baseline left ventricular function. *EuroIntervention* 2019;14:1648-55.
- 51.** Pibarot P, Dumesnil JG. Valve prosthesis-patient mismatch, 1978 to 2011: from original concept to compelling evidence. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1136-9.
- 52.** Pibarot P, Clavel MA, Dahou A. Patient and procedure selection for the prevention of prosthesis-patient mismatch following aortic valve replacement. *EuroIntervention* 2015;11 Suppl W:W106-9.
- 53.** Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16006.
- 54.** Grunkemeier GL, Furnary AP, Wu Y, Wang L, Starr A. Durability of pericardial versus porcine bioprosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:1381-6.
- 55.** Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Candolfi P, et al. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann Thorac Surg* 2015;99:831-7.
- 56.** Fukunaga N, Okada Y, Konishi Y, et al. Clinical outcomes of redo valvular operations: a 20-year experience. *Ann Thorac Surg* 2012;94:2011-6.
- 57.** Kaneko T, Vassileva CM, Englum B, et al. Contemporary outcomes of repeat aortic valve replacement: a benchmark for transcatheter valve-in-valve procedures. *Ann Thorac Surg* 2015;100:1298-304.
- 58.** Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:252-89.
- 59.** Bapat VN, Attia R, Thomas M. Effect of valve design on the stent internal diameter of a bio-prosthetic valve: a concept of true internal diameter and its implications for the valve-in-valve procedure. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:115-27.
- 60.** Deeb GM, Chetcuti SJ, Reardon MJ, et al. 1-Year results in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement

with failed surgical bioprostheses. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1034-44.

61. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, et al. Transcatheter aortic valve implantation in failed bio-prosthetic surgical valves. *JAMA* 2014;312:162-70.

62. Pibarot P, Simonato M, Barbanti M, et al. Impact of pre-existing prosthesis-patient mismatch on survival following aortic valve-in-valve procedures. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:133-41.

63. Mahjoub H, Mathieu P, Larose E, et al. Determinants of aortic bioprosthetic valve calcification assessed by multidetector CT. *Heart* 2015;101:472-7.

64. Flameng W, Rega F, Vercalsteren M, Herijgers P, Meuris B. Antimineralization treatment and patient-prosthesis mismatch are major determinants of the onset and incidence of structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1219-24.

65. Chhatriwalla AK, Allen KB, Saxon JT,

et al. Bioprosthetic valve fracture improves the hemodynamic results of valve-in-valve transcatheter aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e005216.

66. Abdelghani M, Mankerious N, Al-lali A, et al. Bioprosthetic valve performance after trans-catheter aortic valve replacement with self-expanding versus balloon-expandable valves in large versus small aortic valve annuli: insights from the CHOICE trial and the CHOICE-Extend registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:2507-18.

67. Mauri V, Kim WK, Abumayyaleh M, et al. Short-term outcome and hemodynamic performance of next-generation self-expanding versus balloon-expandable transcatheter aortic valves in patients with small aortic annulus. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e005013.

68. Del Trigo M, Dahou A, Webb JG, et al. Self-expanding Portico valve versus balloon-expandable SAPIEN XT valve in patients with small aortic annuli: comparison

of hemodynamic performance. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69:501-5.

69. Regazzoli D, Chiarito M, Cannata F, et al. Transcatheter self-expandable valve implantation for aortic stenosis in small aortic annuli: the TAVI-SMALL Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:196-206.

70. Pagnesi M, Kim WK, Conradi L, et al. Transcatheter aortic valve replacement with next-generation self-expanding devices. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:433-43.

71. Hellhammer K, Piayda K, Afzal S, et al. The latest evolution of the Medtronic CoreValve system in the era of transcatheter aortic valve replacement: matched comparison of the Evolut PRO and Evolut R. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:2314-22.

72. Yashima F, Yamamoto M, Tanaka M, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with an extremely small native aortic annulus: the OCEAN-TAVI registry. *Int J Cardiol* 2017;240:126-31.