

Impianto transcateretere di valvola aortica per il trattamento dell'insufficienza valvolare aortica pura

Matteo Casenghi^{1,2}, Enrico Poletti¹, Antonio Popolo Rubbio¹, Nedy Brambilla¹, Luca Testa¹,
Francesco Bedogni¹, Federico De Marco¹

¹Cardiologia-UTIC e Interventistica, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI)

²Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma, Roma

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has become an established alternative to surgery in patients with calcific aortic stenosis. Broad implementation of devices and increased experience have led operators to explore the feasibility of TAVI in off-label indication such as pure native aortic valve regurgitation. Given the technical issues related to the absence of leaflet calcification and aortic root or ascending aorta dilation, this procedure is typically performed in patients in whom surgical risk is deemed prohibitive. Although recently published data have shown encouraging results in patients treated with new generation prostheses, new iteration of transcatheter valves, specifically designed for the treatment of aortic regurgitation, is needed. Nowadays, with no dedicated system on the horizon and in order to guarantee the best results, efforts should be made to improve patient selection.

Key words. Aortic regurgitation; Complications; Native aortic valve regurgitation; Transcatheter aortic valve implantation.

G Ital Cardiol 2021;22(9 Suppl 1):215-285

INTRODUZIONE

L'intervento di impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI) è oggi approvato per il trattamento della stenosi aortica severa calcifica indipendentemente dal profilo di rischio chirurgico, sia in pazienti considerati inelleggibili per la sostituzione valvolare aortica chirurgica sia per quelli considerati a basso rischio¹⁻⁴.

Parallelamente all'ampliamento delle indicazioni e allo sviluppo delle bioprotesi valvolari e dei sistemi di rilascio gli operatori hanno iniziato a valutare e testare la fattibilità dell'utilizzo *off-label* di questa tecnica, ad esempio in caso di degenerazione di bioprotesi chirurgica in posizione aortica o mitralica (*valve-in-valve*), di stenosi aortica in pazienti con valvola bicuspidale o in caso di insufficienza aortica (IA) pura. Se nei primi due casi la presenza di un punto di ancoraggio della protesi transcateretere (*sewing ring* delle bioprotesi e lembi calcifici della valvola aortica bicuspidale) ha facilitato l'utilizzo *off-label* della TAVI, nei pazienti con IA pura, che spesso presentano un rigurgito aortico severo, la TAVI è tutt'oggi considerata una valida opzione al trattamento chirurgico solo in pochi casi selezionati^{5,6}.

Nella pratica clinica sono tre gli scenari che possono prevedere l'utilizzo di un approccio percutaneo per il trattamento dell'IA severa: 1) quadro di valvulopatia aortica mista con rigurgito prevalente; 2) IA da degenerazione di bioprotesi aortica; 3) IA pura su valvola nativa in valvola non calcifica.

IMPIANTO TRANSCATERETERE DI VALVOLA AORTICA NELLA VALVULOPATIA MISTA

Sull'onda degli ottimi risultati del trattamento della stenosi aortica calcifica, diversi pazienti con steno-insufficienza aortica sono stati trattati per via percutanea con successo⁵.

La steno-insufficienza aortica si definisce come coesistenza di stenosi aortica e IA di grado almeno moderato. Questo quadro morboso è stato considerato un criterio di esclusione nei primi trial randomizzati di confronto tra TAVI e chirurgia nei pazienti con stenosi aortica^{1,2}. Se confrontati ai pazienti con stenosi aortica isolata, i pazienti con valvulopatia mista rappresentano una popolazione con una più elevata percentuale di tessuto fibrotico, invece che una sostituzione calcifica del tessuto valvolare, e più spesso presentano un anulus di dimensioni incrementate. Non a caso, nella fase post-procedurale i tassi di rigurgito di grado moderato o severo sono più elevati in questo sottogruppo di pazienti. Grazie al precondizionamento ventricolare sinistro⁷, però, i tassi di mortalità generale e cardiaca appaiono comunque paragonabili al gruppo della stenosi aortica pura se non addirittura migliori^{5,8,9}. A conferma di questa ipotesi, un recente lavoro di Chahine et al.¹⁰ ha dimostrato come, confrontando pazienti sottoposti a TAVI per stenosi aortica isolata a quelli con valvulopatia aortica mista, i tassi di mortalità fossero maggiori nel primo gruppo, anche in seguito ad analisi di *propensity score matching* (20.4% vs 15.3%, $p=0.02$); in ultimo, analizzando in entrambe le popolazioni il sottogruppo di individui con rigurgito residuo post-procedurale almeno moderato, si evinceva come il precondizionamento attuato dall'IA preesistente permettesse ai pazienti con valvulopatia aortica mista di avere un tasso di sopravvivenza più elevato rispetto ai pazienti con stenosi aortica pura (sopravvivenza a 3 anni: 86.8% vs 75%, $p=0.03$).

© 2021 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Federico De Marco Cardiologia-UTIC e Interventistica,
IRCCS Policlinico San Donato, Via Morandi 30, 20097
San Donato Milanese (MI)
e-mail: federico.demarco@gmail.com

Da un punto di vista tecnico, dato il ridotto grado di calcificazione valvolare, all'atto di scegliere la taglia della bioprotesi transcateretere, in alcuni casi con poco calcio potrebbe essere necessario effettuare un *oversizing* maggiore a quello che potremmo ipotizzare nei pazienti con stenosi aortica pura. Tutti i tipi di protesi possono essere utilizzati in questa categoria di pazienti, dato che l'ancoraggio avviene come nei pazienti con stenosi aortica classica, e potrebbe essere interessante valutare in futuro la nuova protesi autoespandibile Evolut Pro+ 34 mm¹¹.

IMPIANTO TRANSCATERETERE DI VALVOLA AORTICA NELLE BIOPROTESI DEGENERATE

L'utilizzo di protesi transcateretere per il trattamento della degenerazione di bioprotesi chirurgica si è dimostrato sicuro ed efficace negli ultimi 10 anni, con tassi di sopravvivenza a 1 anno tra l'85.4% e l'87.6%, tanto da essere previsto dalle indicazioni d'uso per alcuni tipi di dispositivi^{12,13}. I dati dei due registri sulle *valve-in-valve* (registro globale sulle *valve-in-valve* e registro VIVID) hanno mostrato come, per la degenerazione di bioprotesi, il meccanismo alla base della stessa risultasse essere misto (stenosi e IA) nel 24.3% e 30.3% dei casi e rigurgito puro nel 33.7% e 30.3% dei casi, rispettivamente, nei due registri^{14,15}.

Il successo procedurale come definito dal Valve Academic Research Consortium (VARC) si è attestato sul 58.9%, nonostante vada ricordato come i criteri VARC in origine fossero stati ideati per le sole procedure di TAVI su valvola nativa¹⁴. Infatti, il tasso di fallimento relativamente alto era da attribuire con ogni probabilità ai valori di gradiente transvalvolare mediamente più elevati (*mismatch* protesi-paziente)¹⁶ e al tasso di occlusioni coronariche, entrambe complicanze più frequenti nelle procedure di *valve-in-valve* rispetto alle TAVI su valvola nativa¹⁷.

Le bioprotesi degenerate con meccanismo rigurgitante hanno un minor rischio di sviluppare elevati gradienti post-procedurali e in questi pazienti il trattamento con procedura *valve-in-valve* risulta efficace con buoni tassi di successo procedurale^{6,18}. Per identificare invece quei pazienti a rischio più elevato di occlusione coronarica, un attento studio della tomografia computerizzata pre-TAVI è fondamentale ai fini della preparazione pre-procedurale, permettendo di ridurre il tasso di complicanze^{6,19}. È necessario ricordare che il trattamento con procedura *valve-in-valve* risulta più semplice nei pazienti con protesi chirurgiche munite di stent, che funge da guida fluoroscopica; al contrario, le bioprotesi *stentless*, non presentando un anello radiopaco evidenziabile alla fluoroscopia, sono tecnicamente più complesse. In questi casi specifici l'utilizzo di angiografie ripetute può aiutare nel trovare il corretto posizionamento e raggiungere il risultato ottimale in entrambi gli scenari²⁰.

IMPIANTO TRANSCATERETERE DI VALVOLA AORTICA NELL'INSUFFICIENZA AORTICA SU VALVOLA NATIVA NON CALCIFICA

Le due suddette situazioni clinico-anatomiche tipicamente non presentano particolari insidie dal punto di vista tecnico, se non le poche elencate. Al contrario, il trattamento dell'IA severa su valvola nativa non calcifica con TAVI rappresenta una sfida molto più complessa, essendo un campo per molti aspetti

ancora in evoluzione e dove solo negli ultimi anni si stanno iniziando a raccogliere evidenze tecnico-scientifiche. Nonostante l'evoluzione dei sistemi di rilascio e delle rispettive bioprotesi, la TAVI in questo gruppo di pazienti viene ancora considerata una procedura riservata a quei pazienti sintomatici nonostante la terapia medica ottimizzata, per cui l'opzione chirurgica è da ritenersi impercorribile dato il rischio proibitivo.

Epidemiologia, fisiopatologia ed evidenze scientifiche sull'insufficienza aortica

Seppur non rappresenti la valvulopatia più frequente nella popolazione generale, il riscontro di IA di grado almeno moderato raggiunge tassi del 2.0-2.5% nei pazienti con più di 70 anni, gravando in maniera non trascurabile sulla sanità pubblica²¹. Alla base di questa valvulopatia si possono avere diversi meccanismi, che vanno da una degenerazione che affligge primariamente le cuspidi oppure un processo patologico più ampio che coinvolge radice aortica e aorta ascendente, determinando in entrambi i casi un doppio sovraccarico, volumetrico e pressorio, ai danni del ventricolo sinistro. Dall'insorgenza dei sintomi di scompenso congestizio, la mortalità in assenza di trattamento chirurgico varia dal 10% al 20% dei pazienti all'anno²² e se non trattata l'IA severa si associa a un tasso di mortalità del 50% a 10 anni^{8,23}. Nonostante non siano disponibili dati di studi randomizzati sul confronto tra approccio chirurgico e conservativo, diversi lavori osservazionali hanno suggerito come i benefici di una sostituzione chirurgica siano nettamente superiori ad un approccio basato unicamente sulla terapia medica (con sopravvivenza a 5 e 10 anni dopo chirurgia rispettivamente del 92% e 78%, e tassi di mortalità nei pazienti considerati inoperabili superiore al 70% a 2 anni)²⁴⁻²⁶.

Nonostante l'elevato livello di evidenza della sostituzione valvolare aortica chirurgica nei pazienti con IA severa, che viene attualmente considerata l'approccio standard da tutte le principali linee guida internazionali^{4,5}, un'indagine ha mostrato come solo un paziente su 5 con IA severa e disfunzione ventricolare sistolica moderata vada effettivamente incontro a chirurgia. Interessante è valutare come, soffermandosi su pazienti con disfunzione sistolica severa (frazione di eiezione <30%), l'intervento di sostituzione valvolare aortica venisse effettuato in una minima porzione di pazienti con IA severa, con tassi che si attestano intorno al 3%⁶.

D'altra parte, l'intervento di sostituzione di valvola aortica è associato a una mortalità peri-procedurale del 4%, che sale al 6.8% se associata a intervento di bypass coronarico²⁷. L'intervento di riparazione di valvola aortica invece viene eseguito solo in casi selezionati (i.e. prollasso di cuspidi in bicuspidia), ma l'esito è generalmente meno efficace rispetto al corrispettivo eseguito su valvola mitralica²⁸. In caso di aneurisma di aorta ascendente, la sostituzione con tubo è associata a una mortalità che va dall'1% al 10% e dipende principalmente dalla severità del rigurgito valvolare e dal grado di disfunzione ventricolare preesistente⁷.

Lo stato dell'arte sull'impianto transcateretere di valvola aortica nell'insufficienza aortica pura

I primi report sull'utilizzo delle protesi autoespandibili di prima generazione per il trattamento dell'IA su valvola nativa hanno mostrato un'elevata incidenza di complicanze procedurali, guidate dalla necessità di impiantare una seconda valvola (nel 18.6% dei pazienti) e da un rigurgito aortico post-procedurale almeno moderato (nel 21% dei pazienti)²⁹. Nonostante

l'utilizzo più frequente di protesi autoespandibili sovra-anulari (la CoreValve risultava essere la valvola più rappresentata nei primi lavori pubblicati sulla TAVI nell'IA), i tassi non trascurabili di complicanze procedurali erano espressione diretta delle innumerevoli criticità presentate dalle bioprotesi di prima generazione per il trattamento dell'IA pura³⁰.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati dati provenienti da alcuni registri e report su pazienti inoperabili con IA severa. Questi hanno dimostrato come l'intervento di sostituzione percutanea in questo gruppo di pazienti sia potenzialmente fattibile. Se paragonati ai pazienti con stenosi aortica severa o valvulopatia aortica mista, i pazienti con IA severa mostrano una prognosi significativamente peggiore, nonostante tendano ad essere più giovani, con classe NYHA più elevata e un'alta incidenza di ipertensione polmonare severa⁸.

La metanalisi pubblicata da Franzone et al.³¹ ha mostrato come i pazienti con IA pura sottoposti a TAVI andassero incontro ad impianto di protesi autoespandibili nel 79% mentre le protesi *balloon-expandable* fossero utilizzate solo nel 21% dei casi. Il successo procedurale si attestava tra il 74% e il 100%, e le due complicanze più comuni risultavano essere il rigurgito aortico post-procedurale da moderato a severo (9% dei pazienti, intervallo di confidenza [IC] 95% 0-28%, $I^2=90\%$) e la necessità di impianto di una seconda valvola (7% dei casi)³¹. In particolare, è interessante notare come la necessità di impianto di una seconda valvola per migrazione o malposizionamento della prima sia strettamente associato all'assenza di calcificazioni della valvola nativa: nello specifico, il confronto tra i tassi di embolizzazione in pazienti con IA pura non calcifica e quelli riscontrati nei pazienti con stenosi aortica severa (con tassi inferiori all'1% nel registro più recente)³² è particolarmente esplicativo. Inoltre, la visualizzazione fluoroscopica subottimale delle valvole non calcifiche, insieme alle ridotte capacità di ancoraggio e di *sealing*, rendono conto del notevole impatto di queste complicanze nel sottogruppo delle IA pure non calcifiche (Figura 1).

Successivamente, Yoon et al.³³, studiando la più ampia popolazione ad oggi disponibile, hanno dimostrato come i pazienti con IA severa sottoposti a TAVI avessero un tasso di morte correlata alla procedura pari al 3%, una conversione alla chirurgia open del 3.6%, un tasso di ostruzione coronarica dell'1.2%, una incidenza di rottura di radice aortica dell'1.5%, un reintervento nel 4.2% dei casi, la necessità di una seconda valvola del 16.6% e l'impianto di un pacemaker nel 18.2% dei pazienti. La presenza di rigurgito aortico resi-

duo almeno moderato è stata associata ad un significativo incremento della mortalità per tutte le cause rispetto ai pazienti con rigurgito residuo di grado lieve (46.1% vs 21.8%, $p=0.001$), nonché un aumentato tasso di riospedalizzazione (66.0% vs 27.1%, $p=0.003$). All'analisi multivariata i predittori di mortalità risultavano essere il rigurgito aortico almeno moderato (hazard ratio [HR] 2.85, IC 95% 1.52-5.35; $p=0.001$), il rigurgito mitralico almeno moderato al basale, la frazione di eiezione <45% e l'STS score³³.

Recentemente, Sawaya et al.³⁴ hanno messo a confronto l'intervento di TAVI nelle due popolazioni: IA severa pura vs IA severa da degenerazione di bioprotesi. Oltre a confermare la miglior performance delle protesi di nuova generazione rispetto alle precedenti grazie alla riduzione della necessità di impiantare una seconda protesi (seppur non in maniera significativa con un 10% vs 24%, $p=0.156$) e alla ridotta incidenza di rigurgito post-procedurale almeno moderato (2% vs 29%, $p=0.004$), i ricercatori hanno mostrato come all'analisi multivariata i predittori di outcome peggiore nei pazienti sottoposti a TAVI per IA pura severa fossero un ridotto indice di massa corporea (<20 kg/m²), un rischio chirurgico elevato (STS score >8), l'insorgenza di complicanze vascolari maggiori e infine la presenza in seguito alla procedura di un rigurgito di grado moderato o severo (HR 4.88, IC 95% 1.39-17.11; $p=0.013$).

Infine, De Becker et al.³⁵, in una casistica retrospettiva di 254 pazienti, hanno ribadito ancora una volta come l'introduzione sul mercato delle bioprotesi di nuova generazione si sia associata a un miglioramento generale dell'outcome dei pazienti trattati con TAVI per IA. Anche in questo lavoro l'impatto maggiore delle bioprotesi attualmente utilizzate si è riscontrato principalmente nella riduzione dei tassi di malposizionamento e di rigurgito almeno moderato nel post-procedura, con un evidente incremento dei tassi di successo del dispositivo (47% vs 82%, $p<0.001$).

Limitazioni tecnico-anatomiche

Alcuni dei pazienti considerati a rischio proibitivo per cardiocirurgia potrebbero quindi beneficiare di un intervento di TAVI; tuttavia, se paragonati ai pazienti con stenosi aortica calcifica, la principale limitazione è rappresentata dall'assenza di un punto di ancoraggio del dispositivo. Essendo ideate per il trattamento della stenosi aortica calcifica, le bioprotesi transcateretere presentano tre livelli di ancoraggio (aorta ascendente, cuspidi aortiche e *virtual basal ring*) (Figura 2) e la forza di frizione che si crea dal contatto tra stent metallico e il

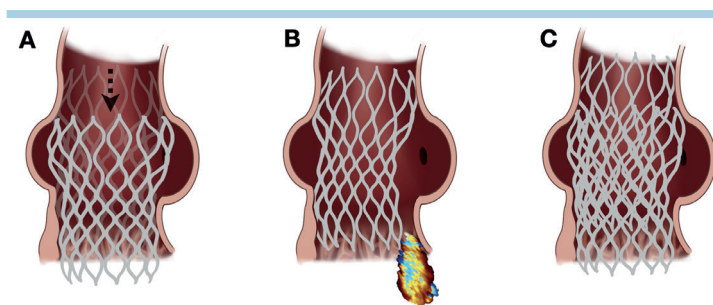


Figura 1. Principali complicanze nell'impianto transcateretere di valvola aortica in pazienti con insufficienza aortica non calcifica pura. (A) Migrazione/embolizzazione di valvola; (B) rigurgito paravalvolare di grado moderato; (C) necessità di una seconda valvola.

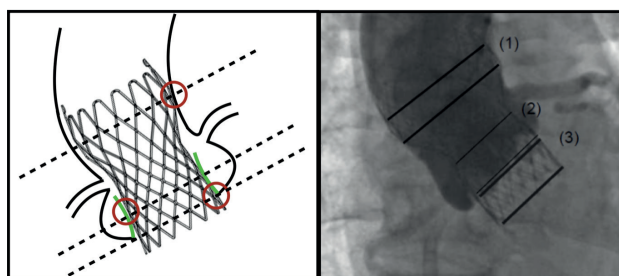


Figura 2. I tre piani di ancoraggio delle protesi autoespandibili: aorta ascendente (1), cuspidi aortiche (2) e *virtual basal ring* (3).

calcio su valvola nativa rende il dispositivo stabile durante il rilascio e nel post-procedura. I pazienti con IA pura spesso presentano una radice aortica e un'aorta ascendente dilatate, nonché un anulus ellittico non calcifico e con tratto di efflusso di dimensioni incrementate. Le protesi attualmente disponibili in commercio spesso non dispongono delle taglie sufficienti a trattare valvole con strutture anatomiche di queste dimensioni ed inoltre la mancanza di calcificazioni valvolari che non permettono di avere una visualizzazione fluoroscopica ottimale del piano anulare associato all'ipercontrattilità del ventricolo sinistro ed al jet di rigurgito possono compromettere il corretto impianto, limitando il controllo e il posizionamento della bioprotesi nel momento del rilascio della valvola.

Considerazioni tecniche

Negli ultimi 10 anni il successo del dispositivo è migliorato dal 61.3% all'81.1% ($p < 0.001$)³³. Parte di questo successo è da attribuirsi allo sviluppo di protesi di nuova generazione, nonostante la maggior parte dei dispositivi utilizzati e testati nei diversi studi non siano dedicati al trattamento di questa patologia specifica^{31,33-35}. Le valvole di nuova generazione, se confrontate con le precedenti, sono caratterizzate dalla capacità

di essere riposizionate e ricatturabili o di avere le *skirt* appositamente studiate per ridurre il tasso di rigurgito paravalvolare residuo. Queste caratteristiche hanno permesso di dimezzare il tasso di reimpianto (12.7% vs 24.4%, $p = 0.007$), di ridurre l'incidenza di rigurgito aortico almeno moderato (4.2% vs 18.8%, $p < 0.001$) e la mortalità cardiovascolare ad 1 anno (9.6% vs 23.6%, $p = 0.008$)³³. Sfortunatamente, alcuni dei dispositivi di nuova generazione che avevano dimostrato qualche promettente risultato nell'IA pura, quali la Lotus valve (Boston Scientific, Natick, MA, USA) e la DirectFlow (DirectFlow Medical, Santa Rosa, CA, USA), non sono più disponibili in commercio.

Attualmente le bioprotesi più utilizzate nel trattamento di questi pazienti risultano essere l'Evolut R 34 mm (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) e la ACURATE Neo 2 L (Boston Scientific, Natick, MA, USA)³⁶. Recentemente è stata introdotta sul mercato europeo una nuova valvola *balloon-expandable*, la MyVal (Meril Life Sciences, Gujarat, India), che grazie alle protesi con diametro nominale fino a 32 mm, con cui è possibile trattare pazienti con area valvolare fino a 840 mm², potrebbe aumentare significativamente il numero di pazienti con IA pura trattabili per via percutanea (Figura 3). In ogni caso le principali limitazioni identificate con le valvole di prima generazione, ovvero l'indisponibilità di protesi della taglia sufficiente ad essere ancorate all'interno di un anulus particolarmente grande, permangono anche con le bioprotesi di ultima generazione, seppur con risultati migliori.

In realtà, già da diversi anni è iniziata la sperimentazione di alcune bioprotesi disegnate con lo scopo di essere utilizzate nei pazienti con IA severa. Se è vero che inizialmente necessitassero di un accesso transapicale³⁷⁻⁴⁰, attualmente solo due sono i dispositivi con accesso transfemorale che rientrano in questo sottogruppo di valvole dedicate: la Trilogy Heart Valve System (JenaValve Technology, Inc., Irvine, CA, USA) e la J-Valve system (JC Medical Inc., Burlingame, CA, USA). La protesi Trilogy è l'unica specificatamente elaborata per il trattamento dell'IA che ha recentemente ricevuto la marchiatura CE. Si tratta di una protesi autoespandibile, che a differenza della JenaValve (transapicale 32Fr) prevede l'utilizzo di un sistema di rilascio

BIOPROTESI	DIMENSIONI	CARATTERISTICHE GENERALI	RANGE
	Edwards Sapien 3 29 Altezza: 22.5 mm Diametro: 29 mm	- Ballon-expandable - Intra-annulare - Sealing cuff	Area: 540-680 mm ² Area massima: 742 mm ²
	Myval 32 Altezza: 21 mm Diametro: 32 mm	- Ballon-expandable - Intra-annulare - Sealing cuff	Area: 700-840 mm ² Area massima: 840 mm ²
	Evolut R 34 Altezza: 46 mm Diametro: 26 - 30 mm	- Self-expandable - Sopra-annulare - Riposizionabile - Ricatturabile	Area: 510 - 730 mm ² Perimetro: 81.7 - 94.2 mm
	Evolut Pro+ 34 Altezza: 46 mm Diametro: 26 - 30 mm	- Self-expandable - Sopra-annulare - Riposizionabile - Ricatturabile - Sealing cuff	Area: 510 - 730 mm ² Perimetro: 81.7 - 94.2 mm
	ACURATE Neo 2 L Altezza: 51 mm Diametro: 27 mm	- Self-expandable - Sopra-annulare - Parzialmente riposizionabile - Non ricatturabile - Sealing cuff	Area: 490 - 570 mm ² Perimetro: 79 - 85 mm

Figura 3. Bioprotesi transcateretere attualmente utilizzate nel trattamento dell'insufficienza aortica non calcifica pura.

con accesso transfemorale 18Fr⁴¹. Dal punto di vista tecnico la bioprotesi consiste in uno stent metallico in nitinolo, su cui viene montata una membrana di pericardio porcino: la particolarità della bioprotesi è il meccanismo di ancoraggio, che differisce dagli altri sistemi valvolari dal momento che si basa sul fissaggio diretto di una struttura metallica protesica esterna alle cuspidi della valvola nativa. In questo modo non necessita di calcificazioni o punti di repere su cui stabilizzare la maglia metallica dello stent⁴². Dal 2020 è in corso l'arruolamento per il trial ALLIGN-AR (NCT04415047), studio che si preme di indagare per la prima volta gli outcome di pazienti con IA severa pura trattati con un dispositivo dedicato alla patologia rigurgitante aortica.

La J-Valve presenta un design simile a quello della Trilogy in quanto prevede inizialmente l'allineamento alle cuspidi aortiche native e successivamente il *grasping* delle stesse da parte di tre estroflessioni della struttura di nitinolo esterna. Una volta avvenuto l'aggancio ai lembi valvolari, la protesi viene rilasciata con meccanismo autoespandibile. Legandosi direttamente alle cuspidi, l'obiettivo è quello di ottenere un valido ancoraggio, riducendo il tasso di rigurgiti paravalvolari. Recentemente è stato eseguito il primo impianto su uomo di J-Valve con accesso transfemorale⁴³; in futuro nuovi studi saranno necessari per confermare la sua efficacia per il trattamento di questa casistica specifica (Figura 4).

Oltre alle caratteristiche dei materiali, i fattori che contribuiscono a migliorare la sicurezza e l'efficacia della procedura sono il miglioramento delle tecniche di imaging e l'aumentata esperienza degli operatori. Dal momento che spesso i pazienti con IA severa rappresentano un gruppo di individui con anato-

mia complessa, caratterizzata da una radice aortica e un'aorta ascendente dilatate e un anulus più spesso ellittico, la pianificazione pre-procedurale con l'imaging multimodale è mandatoria (Figura 5). Le analisi tomografiche e l'ecocardiogramma color-Doppler aiutano nel delineare le peculiarità anatomiche del singolo paziente e a sollevare le potenziali problematiche tecniche che possono presentarsi durante la procedura, affermandosi pertanto come due passaggi imprescindibili per effettuare un adeguato planning procedurale. Gli aspetti essenziali che non possono in alcun modo essere trascurati sono: 1) la morfologia della valvola (es. tricuspide vs bicuspid); 2) l'anulus (calcificazioni, perimetro ed area); 3) l'identificazione del meccanismo alla base dell'IA (deficit di coaptazione, prollasso o retrazione delle cuspidi); 4) dimensione e funzione del ventricolo sinistro, nello specifico valutando il perimetro del tratto di efflusso; e 5) dimensioni di radice aortica e aorta ascendente. La taglia della protesi dovrebbe essere scelta sulla base della misurazione del perimetro e dell'area anulare, ricordando che viene raccomandato il sovradimensionamento di almeno un 10-20%. Quando si utilizzano protesi autoespandibili viene raccomandato un più alto grado di sovradimensionamento del perimetro (>15%), dal momento che è stato dimostrato associarsi ad un tasso ridotto di rigurgito post-procedurale almeno moderato³³. Per valutare il grado di sovradimensionamento gli interventisti dovrebbero utilizzare l'indice di copertura protesi/anulus⁴⁴ espresso dalla seguente formula:

$$= 100 * [(diametro\ della\ protesi - diametro\ anulare) / diametro\ anulare]$$

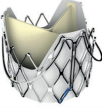
BIOPROTESI	DIMENSIONI	CARATTERISTICHE GENERALI
	Trilogy 27 Diametro annulus: 25- 27 mm	- Self-expanding - Intra-annulare - Grasping e ancoraggio diretto alle cuspidi
	J-Valve 28 Diametro annulus: 24 - 27 mm	- Self-expanding - Intra-annulare - Non ricatturabile - Grasping e ancoraggio diretto alle cuspidi

Figura 4. Bioprotesi transcateretere specificatamente disegnate per il trattamento dell'insufficienza aortica non calcifica pura.

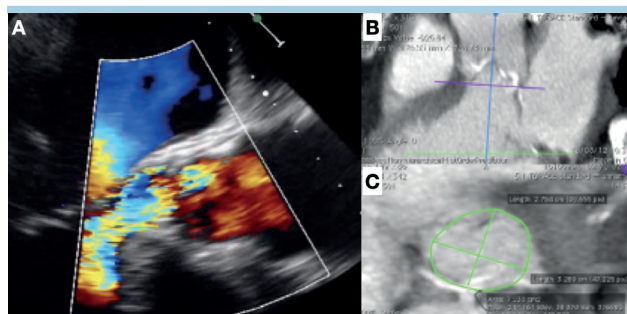


Figura 5. Il corretto planning pre-procedurale con imaging prevede l'utilizzo di entrambe le metodiche di ecocardiogramma color-Doppler (A) e tomografia computerizzata con mezzo di contrasto (B,C), che in sinergia permettono di ottimizzare la caratterizzazione anatomico-funzionale dell'insufficienza aortica severa.

Nei casi infatti in cui è possibile effettuare un buon *oversizing*, e quindi garantire un buon ancoraggio ed un *sealing* sufficiente, si possono ottenere dei buoni risultati procedurali⁴⁵.

Per ovviare al problema della mancanza di marker fluoroscopici e migliorare la stabilità del dispositivo, gli operatori possono utilizzare alcuni espedienti durante il rilascio della valvola: 1) quando possibile sarebbe preferibile scegliere una valvola autoespandibile che a differenza delle *balloon-expandable* presentano tre punti di ancoraggio (aorta ascendente, cuspidi valvolari e anulus). Inoltre, le protesi autoespandibili permettono di effettuare un miglior sovradimensionamento, grazie alla maggior forza radiale che agisce in seguito all'impianto, minimizzando comunque il rischio di rottura anulare⁴⁶; 2) la valvola deve essere mantenuta allineata in una

posizione centrale neutrale durante tutta la procedura: infatti, avanzando o ritirando il sistema di rilascio potrebbe incrementare il rischio di malposizionamento o addirittura di embolizzazione della protesi stessa; 3) quando si utilizza una protesi autoespandibile viene fortemente raccomandato l'utilizzo di un pacing rapido o controllato, dal momento che viene ridotta la pressione arteriosa sistolica e dunque il volume rigurgitante, con conseguente incremento della stabilità della valvola in fase di impianto; 4) durante l'impianto è consigliabile posizionare due cateteri *pigtail*, uno nel seno non coronarico e l'altro nel seno coronarico sinistro, in modo da assicurare un accurato posizionamento della protesi e ridurre la dose di contrasto utilizzata (Figura 6).

Nei pazienti in cui, in seguito al posizionamento della protesi, è presente un rigurgito paravalvolare severo da basso impianto, si dovrebbe prendere in considerazione il rilascio di una seconda protesi in quanto difficilmente la post-dilatazione protesica da sola è in grado di migliorare il risultato (Figura 7). Deve essere inoltre sottolineato come un'eventuale post-dilatazione può essere associata a un più elevato tasso di embolizzazione di protesi. L'impianto di *valve-in-valve* è tipicamente più semplice poiché le maglie metalliche della prima

protesi rilasciata agiscono da struttura di ancoraggio per la seconda. Qualora si optasse per l'impianto di una seconda valvola sarà necessario valutare l'utilizzo di una protesi di dimensioni ridotte, dal momento che il nuovo anulus, costituito dalla prima valvola rilasciata, risulterà di dimensioni inferiori rispetto all'anulus nativo. Infine, durante il rilascio della seconda protesi si dovrebbe mantenere in trazione, tramite uno *snare*, la valvola già impiantata, in modo da mantenerla in posizione, evitando l'embolizzazione ventricolare.

CONCLUSIONI

L'IA è caratterizzata da un ampio spettro di condizioni cliniche ed anatomiche. Nonostante la sostituzione valvolare chirurgica sia considerata lo standard terapeutico, la TAVI può giocare un ruolo fondamentale in quei pazienti selezionati in cui la chirurgia è da ritenersi a rischio troppo elevato e in cui è stato dimostrato una prognosi infausta conseguente alla gestione conservativa. Una valutazione pre-procedurale che si basi sull'analisi dell'imaging multimodale è fondamentale, perché in grado di stimare con estrema accuratezza le dimensioni

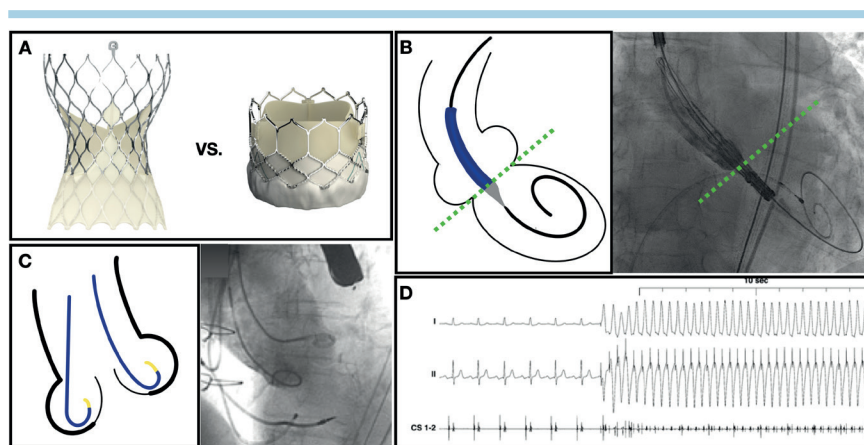


Figura 6. “Tips and tricks” per il trattamento dell’insufficienza aortica severa pura con impianto transcateretere di valvola aortica: (A) quando possibile, preferire bioprotesi autoespandibili ricatuturabili e riposizionabili; (B) mantenere la valvola in una posizione centrale e neutrale per tutta la procedura per ridurre il rischio di malposizionamento; (C) posizionare i due cateteri *pigtail* nel seno non coronarico e seno coronarico sinistro per facilitare la visualizzazione del piano valvolare; (D) utilizzare un pacing rapido durante l’impianto di protesi per aumentarne la stabilità.

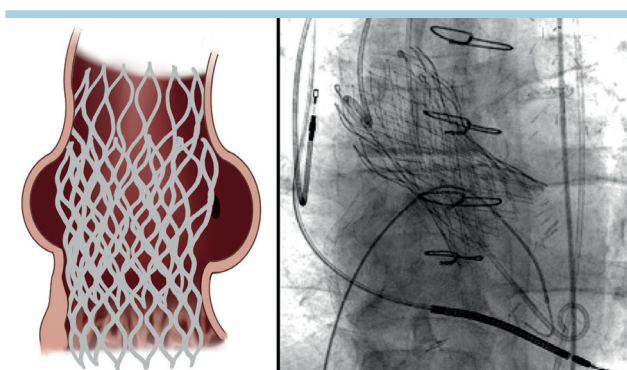


Figura 7. Gestione del rigurgito moderato e/o severo con impianto di una seconda valvola.

dell’anulus e dunque scegliere la protesi di taglia corretta. Al momento, nonostante l’introduzione sul mercato di protesi di nuova generazione, i risultati dei pazienti sottoposti a TAVI con indicazione *off-label* al trattamento dell’IA pura sono peggiori rispetto ai risultati dei pazienti sottoposti a TAVI con indicazione *on-label*. Attualmente sono state rilasciate sul mercato le prime protesi transcateretere specificatamente disegnate per l’utilizzo in questo ambito. Ulteriori sforzi dovrebbero focalizzarsi sui meccanismi di ancoraggio, sulla possibilità di renderle completamente riposizionabili e sull’immissione in commercio di protesi di taglie superiori a quelle attualmente disponibili. È inoltre auspicabile che effettuando una migliore selezione del paziente i risultati possano ulteriormente migliorare. Ciò che appare chiaro è che molto spesso questi pazienti arrivano

in sala in uno stadio molto avanzato di malattia, quando i benefici clinici che ci si potrebbe aspettare da un impianto di protesi risultano minimi. Risulta quindi cruciale identificare questi pazienti prima che raggiungano stadi di malattia ormai irreversibili o terminali.

RIASSUNTO

L'impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI) è ora approvata per il trattamento della stenosi aortica severa calcifica indipendentemente dal profilo di rischio, sia in pazienti considerati ineligibili per la sostituzione valvolare aortica chirurgica sia per quelli considerati a basso rischio. L'implementazione di nuovi dispositivi e la maggiore esperienza degli operatori hanno reso possibile la realizzazione di interventi di TAVI anche in pazienti con indicazioni

off-label, quali l'insufficienza aortica (IA) pura. In considerazione delle problematiche tecniche spesso associate ad impianto di TAVI e alla spesso associata dilatazione di radice aortica o aorta ascendente, la TAVI per il trattamento dell'IA pura viene generalmente proposta a pazienti considerati a rischio chirurgico molto elevato o proibitivo. Studi recenti sull'utilizzo di protesi transcateretere di nuova generazione hanno mostrato risultati incoraggianti sia sotto il profilo della sicurezza sia per quanto riguarda il tasso di successo della procedura. Tuttavia, affinché il trattamento percutaneo dell'IA pura si possa affermare come valida alternativa alla chirurgia, sono necessarie valvole disegnate specificatamente per il suo trattamento. Al momento, con l'introduzione sul mercato di sistemi dedicati ancora agli albori e al fine di garantire il miglior risultato possibile, è cruciale effettuare un'attenta selezione del paziente.

Parole chiave. Complicanze; Impianto transcateretere di valvola aortica; Insufficienza aortica; Insufficienza aortica pura.

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. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, et al.; CoreValve United States Clinical Investigators. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1972-81.
3. 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.
4. 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.
5. Abdelghani M, Cavalcante R, Miyazaki Y, et al. Transcatheter aortic valve implantation for mixed versus pure stenotic aortic valve disease. *EuroIntervention* 2017;13:1157-65.
6. Bedogni F, Laudisa ML, Pizzocri S, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation using Corevalve Revalving System for failed surgical aortic bioprostheses. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1228-34.
7. Parker MW, Aurigemma GP. The simple arithmetic of mixed aortic valve disease: LVH + volume load = trouble. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2330-3.
8. Testa L, Latib A, Rossi ML, et al. Core-Valve implantation for severe aortic regurgitation: a multicentre registry. *EuroIntervention* 2014;10:739-45.
9. Egbe AC, Luis SA, Padang R, Warnes CA. Outcomes in moderate mixed aortic valve disease: is it time for a paradigm shift? *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2321-9.
10. Chahine J, Kadri AN, Gajulapalli RD, et al. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in mixed aortic

- valve disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:2299-306.
11. Tchetché D, Fajadet J, Latib A, Petronio A, Blackman D, Rudolph T. The new Evolut PRO+ system: optimal procedural outcomes in all patients. *EuroPCR* 2021. <https://www.pcronline.com/Cases-resources-images/Resources/Course-videos-slides/2021/The-new-Evolut-PRO-system-optimal-procedural-outcomes-in-all-patients> [ultimo accesso 30 luglio 2021].
12. 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.
13. Webb JG, Mack MJ, White JM, et al. Transcatheter aortic valve implantation within degenerated aortic surgical bioprostheses: PARTNER 2 Valve-in-Valve Registry. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2253-62.
14. Dvir D, Webb J, Brecker S, et al. Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: results from the Global Valve-In-Valve Registry. *Circulation* 2012;126:2335-44.
15. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, et al.; Valve-in-Valve International Data Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA* 2014;312:162-70.
16. Sá MPBO, Van den Eynde J, Simonato M, et al. Valve-in-valve transcatheter aortic valve replacement versus redo surgical aortic valve replacement: an updated meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:211-20.
17. Ribeiro HB, Rodés-Cabau J, Blanke P, et al. Incidence, predictors, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: insights from the VIVID registry. *Eur Heart J* 2018;39:687-95.
18. Casenghi M, Gorla R, Popolo Rubbio A, et al. One-year safety and efficacy profile of transcatheter aortic valve-in-valve implantation with the Portico system. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;98:E145-52.

19. Blanke P, Soon J, Dvir D, et al. Computed tomography assessment for transcatheter aortic valve in valve implantation: the Vancouver approach to predict anatomical risk for coronary obstruction and other considerations. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016;10:491-9.
20. Bapat VN, Attia RQ, Condemni F, et al. Fluoroscopic guide to an ideal implant position for Sapien XT and CoreValve during a Valve-in-Valve procedure. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1186-94.
21. Singh JP, Evans JC, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999;83:897-902.
22. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.
23. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Optimizing timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:746-52.
24. Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Gomez Z, Soler-Soler J. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1012-7.
25. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Nanna M. Prognosis of patients with heart failure and unoperated severe aortic valvular regurgitation and relation to ejection fraction. *Am J Cardiol* 1994;74:286-8.
26. Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, et al. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:885-92.
27. le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Goffinet C, et al. Functional anatomy of aortic regurgitation: accuracy, prediction of surgical reparability, and outcome implications of transesophageal echocardi-

ography. *Circulation* 2007;116(11 Suppl):I264-9.

28. Roy DA, Schaefer U, Guetta V, et al. Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1577-84.

29. Frerker C, Schewel J, Schewel D, et al. Expansion of the indication of transcatheter aortic valve implantation – feasibility and outcome in “off-label” patients compared with “on-label” patients. *J Invasive Cardiol* 2015;27:229-36.

30. Franzone A, Piccolo R, Siontis GCM, et al. Transcatheter aortic valve replacement for the treatment of pure native aortic valve regurgitation: a systematic review. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2308-17.

31. Kim WK, Schäfer U, Tchetché D, et al. Incidence and outcome of peri-procedural transcatheter heart valve embolization and migration: the TRAVEL registry (Transcatheter HeArt Valve EmboLization and Migration). *Eur Heart J* 2019;40:3156-65.

32. Yoon SH, Schmidt T, Bleiziffer S, et al. Transcatheter aortic valve replacement in pure native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2752-63.

33. Sawaya FJ, Deutsch MA, Seiffert M, et al. Safety and efficacy of transcatheter aortic valve replacement in the treatment of pure aortic regurgitation in native valves and failing surgical bioprostheses: results from an International Registry Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1048-56.

34. De Backer O, Pilgrim T, Simonato M, et al. Usefulness of transcatheter aortic

valve implantation for treatment of pure native aortic valve regurgitation. *Am J Cardiol* 2018;122:1028-35.

35. Purita PAM, Tahoces LS, Fraccaro C, et al. Transcatheter treatment of native aortic valve regurgitation: results from an international registry using the transfemoral ACURATE neo valve. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020;27:100480.

36. Zhu D, Chen Y, Zhang J, Hu J, Guo Y. Transapical implantation of a new second-generation transcatheter heart valve in patients with pure aortic regurgitation: a preliminary report. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20:860-2.

37. Seiffert M, Bader R, Kappert U, et al. Initial German experience with transapical implantation of a second-generation transcatheter heart valve for the treatment of aortic regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1168-74.

38. Wei L, Liu H, Zhu L, et al. A new transcatheter aortic valve replacement system for predominant aortic regurgitation implantation of the J-Valve and early outcome. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1831-41.

39. Zhu D, Chen Y, Guo Y, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation using a new second-generation TAVI system – J-Valve™ for high-risk patients with aortic valve diseases: initial results with 90-day follow-up. *Int J Cardiol* 2015;199:155-62.

40. Silaschi M, Conradi L, Wendler O, et al. The JUPITER registry: one-year out-

comes of transapical aortic valve implantation using a second generation transcatheter heart valve for aortic regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;91:1345-51.

41. Ng VG, Khaliq OK, Nazif T, et al. Treatment of acute aortic insufficiency with a dedicated device. *JACC Case Rep* 2021;3:645-9.

42. Hensey M, Murdoch DJ, Sathananthan J, et al. First-in-human experience of a new-generation transfemoral transcatheter aortic valve for the treatment of severe aortic regurgitation: the J-Valve transfemoral system. *EuroIntervention* 2019;14:e1553-5.

43. Zhu D, Chen W, Peng L, Guo Y. Valve sizing for pure aortic regurgitation during transcatheter aortic valve replacement: deformation dynamic of the aortic annulus in different valve pathology may be different. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:372-3.

44. Russo D, Musumeci MB, Nerla R, et al. Transcatheter aortic valve replacement for aortic regurgitation after septal myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Revasc Med* 2021;28S:225-6.

45. Anwaruddin S, Desai ND, Szeto WY, et al. Self-expanding valve system for treatment of native aortic regurgitation by transcatheter aortic valve implantation (from the STS/ACC TVT Registry). *Am J Cardiol* 2019;124:781-8.