

VALUTAZIONE DELLA CLINICAL EFFICACY E DELLA PERFORMANCE EMODINAMICA NEGLI INTERVENTI DI SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA CHIRURGICA (SAVR) E DI IMPIANTO TRANSCATETERE DI PROTESI AORTICA (TAVI)

Descrizione del progetto

La valvulopatia aortica è una patologia frequente nella popolazione anziana, con prognosi infausta se non viene trattata¹. In figura 1 sono presenti riscontri anatomo-patologici di stenosi aortica ad eziologia reumatica (1a) e degenerativa (1b). Per 50 anni la sostituzione valvolare aortica chirurgica (SAVR) è stata l'unica terapia efficace, rappresentando tutt'oggi il *gold standard* per il trattamento della valvulopatia aortica. Sono disponibili protesi biologiche e meccaniche. Il tessuto delle bioprotesi è soggetto a calcificazione nel tempo, un fenomeno definito "degenerazione valvolare strutturale" (SVD). La disfunzione della bioprotesi rende necessaria la sostituzione della stessa, in media dopo 12-18 anni. Le protesi meccaniche, non soggette a deterioramento, hanno durata illimitata, ma necessitano di terapia anticoagulante orale a vita per prevenirne la trombosi.

In passato, i pazienti ritenuti ad eccessivo rischio chirurgico non venivano operati: in questo contesto la TAVI (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*) si è dimostrata un'utile metodica per il trattamento della valvulopatia aortica. La procedura è infatti meno traumatica rispetto alla SAVR, permettendo al paziente con multiple comorbidità e con età avanzata di tollerare meglio l'intervento. La TAVI presenta diverse criticità. La durata della protesi (esclusivamente biologica) è condizionata da elementi diversi rispetto alla SAVR: la bioprotesi subisce una riduzione delle proprie dimensioni con una manovra detta di *crimping*, per rendere possibile l'introduzione del dispositivo nell'arteria periferica. Si producono così microlesioni nel tessuto biologico della protesi che determinerebbero una più rapida degenerazione rispetto alle bioprotesi impiegate nella SAVR.

Per identificare precocemente la SVD è importante monitorare nel tempo la funzione tramite l'ecocardiografia. Questa metodica di imaging permette di valutare l'entità dei gradienti transprotesici che, se eccessivamente aumentati, possono rendere necessario il re-intervento. Le alterazioni di conduzione possono necessitare dell'impianto di un pacemaker (PM) permanente.

Quando la performance emodinamica viene valutata tramite i gradienti transprotesici delle bioprotesi, bisogna considerare che la struttura protesica è profondamente diversa in SAVR e TAVI, soprattutto se quest'ultima ha *design* sovra-anulare. Risulta quindi poco sensato confrontare globalmente i risultati emodinamici dei modelli protesici per TAVI e SAVR. Per definire se vi sia un modello protesico con miglior performance emodinamica, è logico confrontare protesi con design simile. Il presente progetto di ricerca ha l'obiettivo di valutare gli *outcomes* clinici in termini di mortalità entro 2 anni dall'intervento.

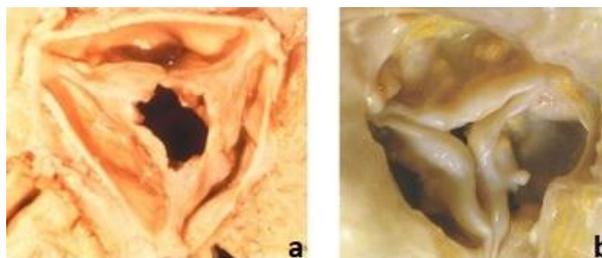


Figura 1: a: stenosi aortica reumatica; b: stenosi aortica degenerativa

La performance emodinamica verrà valutata tramite il confronto dei modelli protesici per TAVI (Edwards Sapien 3 valve) e SAVR (Edwards Magna Ease), strutturalmente simili.

Materiali e Metodi

I pazienti affetti da stenosi, insufficienza o steno-insufficienza aortica severa afferenti all'Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino tra settembre 2017 e dicembre 2019 sono stati valutati in sede di Heart Team per identificare la metodica di trattamento più idonea tra SAVR e TAVI. L'Heart Team è un gruppo multidisciplinare composto da cardiocirurghi, cardiologi, cardioanestesisti e radiologi. Esso è una figura fondamentale nel percorso terapeutico del paziente cardiopatico poiché in grado di individuare il trattamento con maggiori benefici e minori rischi per il singolo paziente. Sono stati esclusi i pazienti trattati anche per altre cardiopatie o valvulopatie nel corso dello stesso intervento, le SAVR per endocardite infettiva ed i re-interventi (*redo surgery* e *TAVI valve-in-valve*). I pazienti che rispettavano i criteri di inclusione ed esclusione sono stati 440 (figura 2).

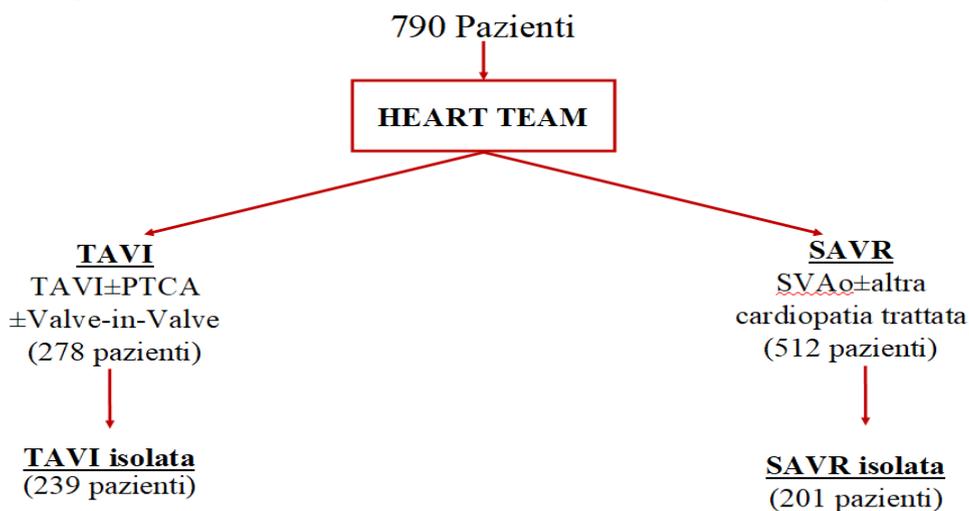


Figura 2: flow-chart per la decisione dell'indirizzo terapeutico

La TAVI è stata riservata ai pazienti giudicati ad eccessivo rischio cardiocirurgico per età, comorbidità od anatomia sfavorevole alla chirurgia.

Le metodiche terapeutiche sono state confrontate tramite i risultati a breve e medio termine. Nel follow-up sono state valutate le performance clinico-emodinamiche con ecocardiogramma e visita medica specialistica a 3 mesi, 1 e 2 anni dall'intervento. La *clinical efficacy* è stata analizzata tramite la sopravvivenza post-operatoria, mentre la performance emodinamica è stata valutata tramite i gradienti transprotesici. Questi ultimi sono stati valutati al momento della dimissione ed al follow-up nei pazienti che hanno ricevuto l'impianto delle bioprotesi per TAVI "Edwards Sapien 3" ed "Edwards Sapien 3 ULTRA" e per SAVR "Edwards Magna Ease".

Descrizione tecnica dei dispositivi protesici per SAVR e per TAVI.

Le principali protesi valvolari aortiche utilizzate nel presente studio sono le bioprotesi. Queste sono composte da una struttura di sostegno (*stent*) di cromo-cobalto (protesi Edwards Carpentier Magna Ease, SAPIEN 3 e SAPIEN 3 ULTRA), oppure di nichel-titanio (Medtronic CoreValve Evolut R ed Evolut PRO). Il tessuto biologico montato sul supporto può essere pericardio bovino oppure suino a seconda del modello protesico. Lo *stent* delle protesi impiegate in SAVR è rigido, non comprimibile. Le protesi TAVI sono invece composte da uno *stent* flessibile e comprimibile per consentirne il *crimping*. Le protesi meccaniche, costruite in carbonio pirolitico, sono utilizzabili unicamente nella SAVR poiché non comprimibili, e sono composte da un supporto esterno in cui sono inseriti due emidischi (protesi *bileaflet*) che si muovono in sincrono durante le fasi del ciclo cardiaco (figura 3).

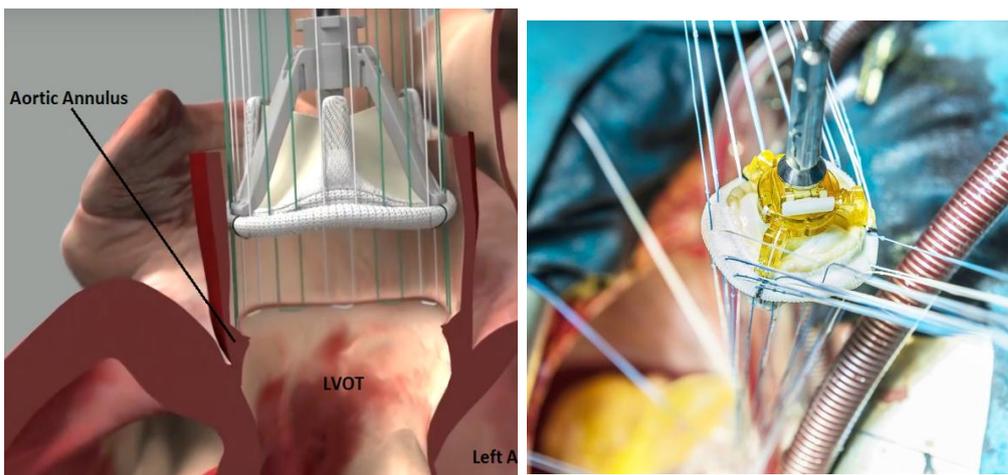


Figura 3: Protesi aortiche per SAVR e TAVI (da sinistra a destra): Carpentier-Edwards Perimount Magna Ease (bioprotesi), Carbmedics standard (protesi meccanica), Medtronic CoreValve Evolut PRO (TAVI), Edwards SAPIEN 3 ULTRA (TAVI).

Le protesi per entrambe le procedure sono disponibili in differenti misure (diametri) per poter impiantare la protesi più adatta secondo l'anatomia del paziente.

Nella SAVR si accede al mediastino medio mediante un'incisione di circa 3-4 cm (ministernotomia superiore), si rimuovono le cuspidi malate della valvola nativa e si impianta la protesi con una sutura (continua, oppure a punti staccati singoli oppure a punti staccati ad "U" con *pledget*)

(figg. 4 e 5).



Figg. 4 e 5: impianto di bioprotesi con punti staccati ad "U", SAVR

Nella TAVI si ottiene un accesso arterioso periferico (più frequentemente femorale), si attraversa la valvola malata (*crossing*) e si impianta al suo interno la protesi (senza rimuovere le cuspidi calcifiche, che vengono compresse verso la parete del bulbo aortico) (figg. 6 e 7).

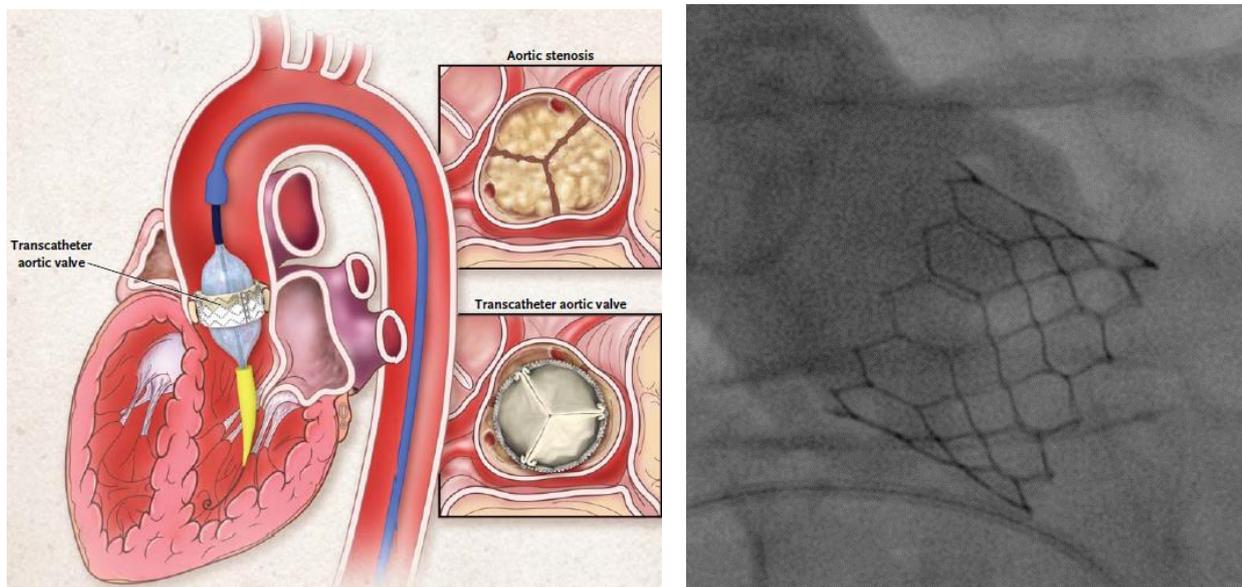


Fig. 6 e 7: impianto di protesi TAVI Edwards SAPIEN 3

Risultati

L'efficacia e la fattibilità della procedura di TAVI è dimostrata da diversi studi multicentrici internazionali²⁻⁶. I dati dello studio qui presentato, in accordo con la letteratura, mostrano come la metodica transcateretere conduca ad una maggior frequenza di alterazioni di conduzione cardiaca rispetto alla SAVR. Infatti, il blocco di branca sinistro di nuova insorgenza (ancora presente alla dimissione e durante il follow-up) in TAVI vs SAVR è stato rispettivamente del 30.8% vs 0% ($p < 0.001$); l'impianto di un pacemaker definitivo (PMD) entro la dimissione è stato necessario nel 13.9% (TAVI) vs 1.6% (SAVR) ($p < 0.001$). Le alterazioni del ritmo cardiaco si sono verificate più frequentemente tra i pazienti sottoposti a SAVR; in particolare la fibrillazione atriale (FA) di nuova insorgenza si è manifestata nel 4.5% dei pazienti TAVI vs il 32.4% dei pazienti SAVR ($p < 0.001$). Al momento della dimissione, la quasi totalità dei pazienti SAVR non presentava più l'FA, nella maggior parte dei casi regredita con la cardioversione farmacologica (frequenza di FA di nuova insorgenza alla dimissione in TAVI vs SAVR 4.5% vs 6.7%, $p = 0.491$).

La frequenza di decessi entro 30 giorni e ad un anno è risultata sovrapponibile tra i due gruppi. Nel primo caso 3 (1.3%) vs 6 (3.0%) pazienti (TAVI vs SAVR) risultavano deceduti (log rank $p = 0.204$). Ad 1 anno dall'intervento, 25 pazienti TAVI (10.5%) e 13 pazienti SAVR (6.5%) non sono sopravvissuti (log rank $p = 0.158$). Se si confronta la mortalità 2 anni dopo l'intervento, 45 (19.8%) tra i pazienti TAVI e 15 tra i (7.5%) SAVR risultavano deceduti (log rank $p = 0.001$), verificandosi quindi una notevole divergenza delle curve di sopravvivenza (figura 8).

Nel modello di regressione multivariata di Cox a tre variabili indipendenti, il rischio di decesso a due anni dall'intervento, considerando il tipo di trattamento (SAVR vs TAVI) corretto per età e presenza broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), sembra essere minore per l'intervento cardiocirurgico di SAVR (rischio relativo RR=0.449, intervallo di confidenza IC al 95% 0.216-0.932, $p = 0.032$) a parità di età e presenza di BPCO.

L'età (RR= 1.010, IC95% 0.970-1.052, $p = 0.631$) e la presenza di BPCO (RR= 1.054, IC95% 0.591-1.881, $p = 0.859$) non sembrano essere associate ad un incremento significativo di morte a 2 anni di follow-up.

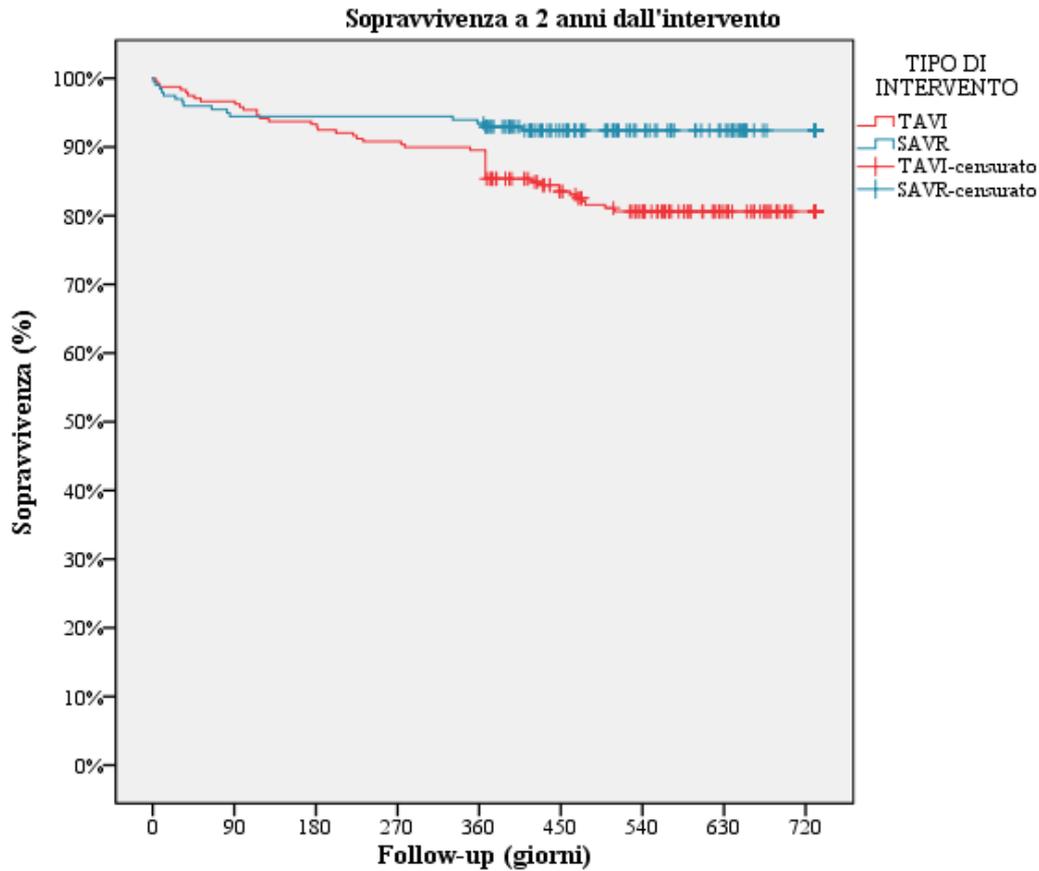


Figura 8: Curva di sopravvivenza (Kaplan-Meier) con follow-up di 2 anni, TAVI vs SAVR

Considerando il range di età 80-85 anni, sono state identificate 115 TAVI e 35 SAVR. L'età media è risultata essere di 82.3 anni vs 81.6 anni per TAVI vs SAVR, $p=0.003$. L'EuroScore II è risultato essere di 5.05% vs 3.42% per TAVI vs SAVR, $p=0.119$. Si sono verificati 20 (17.4%) decessi in TAVI vs 3 (8.6%) decessi in SAVR (log rank $p=0.218$) (figura 9).

Considerando invece il range di età 75-79 anni, sono state identificate 36 TAVI e 55 SAVR. L'età media è risultata essere di 77.9 anni vs 77.6 anni per TAVI vs SAVR, $p=0.057$. L'EuroScore II è risultato essere di 5.64% vs 2.97% per TAVI vs SAVR, $p=0.014$. Si sono verificati 9 (25.0%) decessi in TAVI vs 3 (5.5%) decessi in SAVR (log rank $p=0.012$) (figura 10).

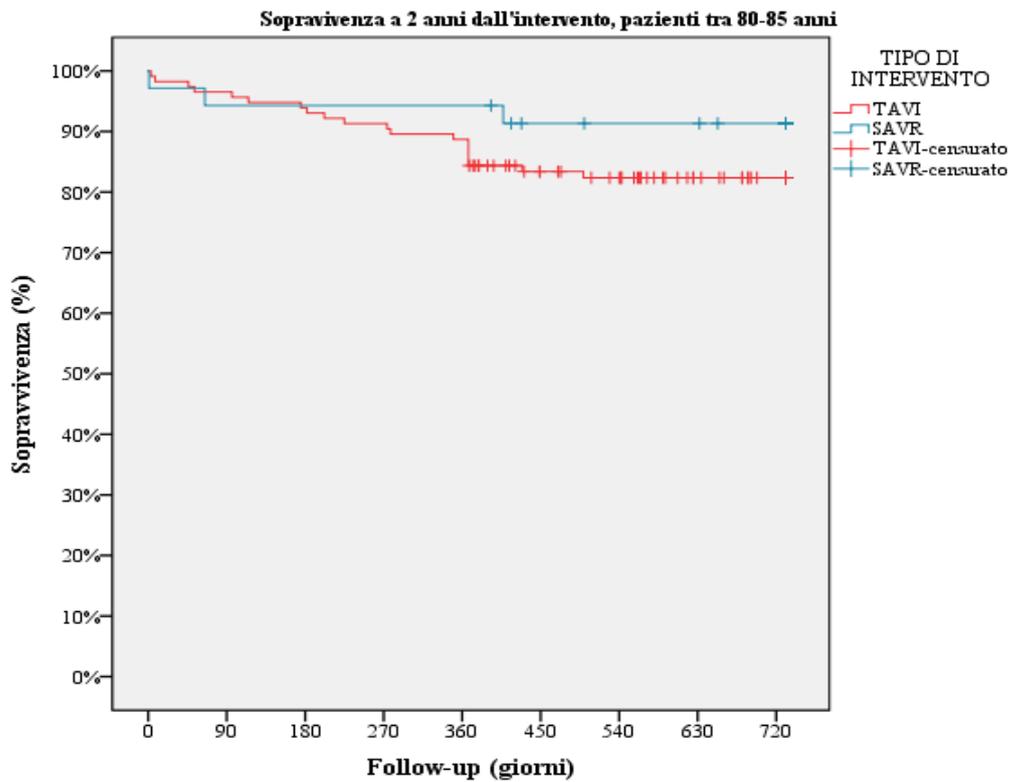


Figura 9: curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier) a 2 anni dall'intervento, range età di 80-85 anni.

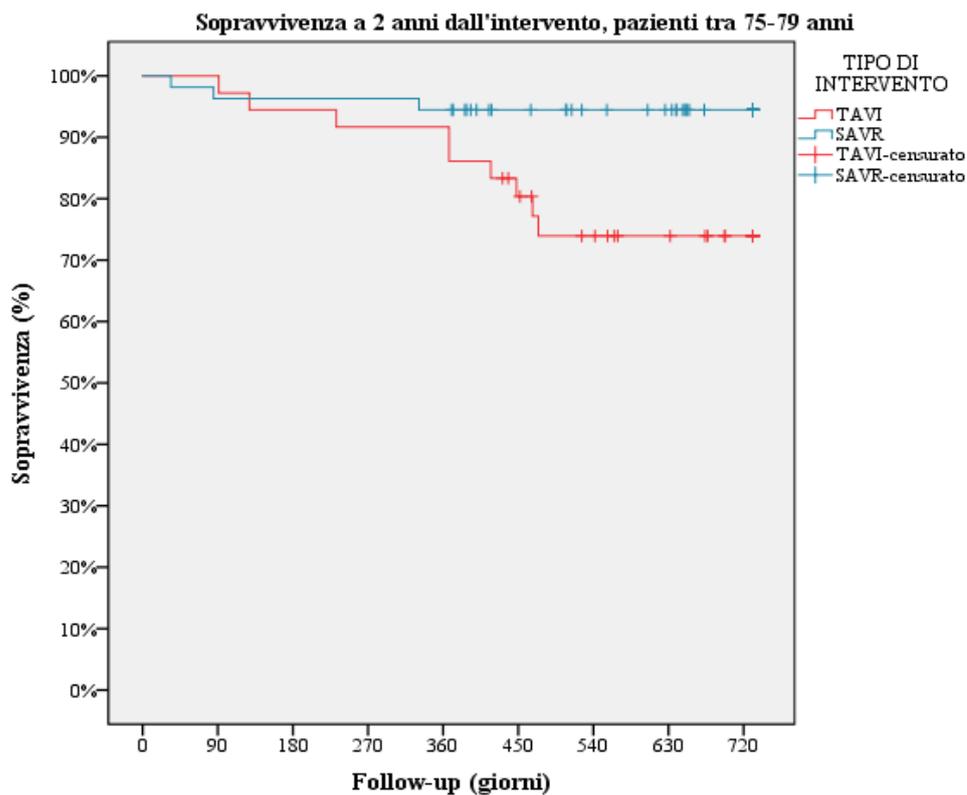


Figura 10: curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier) a 2 anni dall'intervento, range età di 75-79 anni.

Considerate le differenti caratteristiche al baseline dei due gruppi, per i pazienti tra gli 80 e gli 85 anni, sottoporsi a TAVI piuttosto che SAVR non sembra influire sul rischio di decesso a 2 anni dall'intervento ($p=0.218$). Tuttavia, se si considerano pazienti più giovani (età tra 75 e 79 anni), il rischio di non sopravvivere a 2 anni aumenta considerevolmente se l'intervento terapeutico scelto è la TAVI, probabilmente a causa della maggior severità delle comorbidità di tali pazienti.

Analizzando la performance emodinamica, i gradienti transprotesici in TAVI e SAVR sono risultati sovrapponibili se si confrontano i modelli *Edwards Sapien 3 valve* (81 bioprotesi) ed *Edwards Magna Ease* (147 bioprotesi) (gradiente transprotesico medio alla dimissione 11.7 mmHg vs 12.4 mmHg per TAVI vs SAVR, p=0.557). Anche durante il follow-up tale differenza non significativa viene mantenuta (tabella 1).

	TAVI (N= 81)	SAVR (N= 147)	<i>p value</i>
Pre-operatorio			
PG max	77.0 (±23.5)	83.5 (±18.0)	0.236
PG medio	47.8 (±12.0)	51.3 (±13.2)	0.316
Dimissione			
PG max	21.2 (±9.5)	21.5 (±8.1)	0.911
PG medio	11.7 (±5.3)	12.4 (±3.9)	0.557
Follow-up (3 mesi)			
PG max	21.5 (±8.1)	23.0 (±8.4)	0.661
PG medio	12.0 (±5.0)	13.1 (±4.3)	0.546
Follow-up (6 mesi)			
PG max	23.4 (±8.6)	21.1 (±9.2)	0.567
PG medio	12.0 (±7.3)	11.7 (±4.4)	0.899
Follow-up (1 anno)			
PG max	18.2 (±4.5)	20.6 (±6.2)	0.418
PG medio	9.5 (±2.0)	11.4 (±3.3)	0.171
Follow-up (2 anni)			
PG max	17.3 (±5.5)	18.5 (±5.2)	0.512
PG medio	9.9 (±3.1)	10.6 (±4.5)	0.225
<i>Tabella 1: gradienti transprotesici pre-operatori ed al follow-up, TAVI (Edwards Sapien 3 valve) vs SAVR (Edwards Magna Ease valve).</i>			

Conclusioni

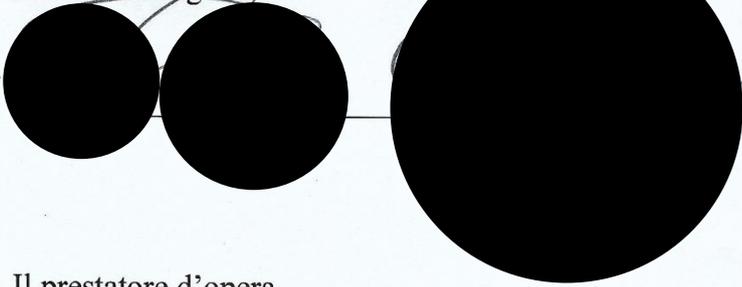
Le procedure di SAVR e TAVI risultano sicure ed efficaci nel trattamento della valvulopatia aortica. Per poter identificare la miglior strategia terapeutica è essenziale la presenza di un gruppo multidisciplinare quale l'Heart Team, nei centri che si occupano di valvulopatie. Questo permette di scegliere l'indirizzo terapeutico più adatto per il paziente, identificando tutti i fattori prognostici per poter porre l'indicazione o la controindicazione alla TAVI piuttosto che alla SAVR. L'utilità dell'Heart Team è evidenziata dalla sovrapponibile mortalità ad 1 anno di pazienti SAVR e TAVI, nonostante abbiano un rischio preoperatorio spesso diverso.

I gradienti transprotesici sono risultati sovrapponibili dal momento della dimissione e successivamente al follow-up, facendo registrare l'assenza di casi di SVD e dimostrando l'eccellente performance emodinamica a due anni di follow-up di entrambe le metodiche terapeutiche.

Bibliografia

1. Carabello Blase A, P. W. J. (2009). Aortic stenosis. *The Lancet*, 373(9667), 101–118.
2. Svensson, L. G., Ph, D., Tuzcu, E. M., Webb, J. G., Fontana, G. P., Makkar, R. R., Ph, D. (2011). Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients - the PARTNER trial. *The New England Journal of Medicine*, 364(23), 2187–2198.
3. Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M. J., Makkar, R. R., Svensson, L. G., Kodali S. K., PARTNER 2 Investigators. (2016). Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients: the PARTNER 2 trial. *The New England Journal of Medicine*, 374(17), 1609–1620.
4. Adams, D. H., Popma, J. J., Reardon, M. J., Yakubov, S. J., Coselli, J. S., Deeb, G. M., U.S. CoreValve Clinical Investigators. (2014). Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *The New England Journal of Medicine*, 370(19), 1790–1798.
5. Al-Atassi, T., & Thourani, V. H. (2017). Transcatheter aortic valve replacement in intermediate-risk patients. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 153(4), 1321– 1331.
6. Mack, M. J., Leon, M. B., Thourani, V. H., Makkar, R., Kodali, S. K., Russo, M., Smith, C. R. (2019). Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients: the PARTNER 3 trial. *New England Journal of Medicine*, 380(18), 1695–1705.

Il Responsabile Scientifico del Progetto di Ricerca
(Dottor Paolo Centofanti)
firmato in originale



Il prestatore d'opera
(Dottor Enrico Giuseppe Italiano)
firmato in originale

