



Relazione finale del progetto:

VALUTAZIONE A LUNGO TERMINE DELL'IMPIANTO DI PROTESI BIOLOGICHE PERICARDICHE (1999-2016)

Progetto svolto dal Dottor Andrea De Martino presso la S.C. di Cardiocirurgia dell'A.O. Ordine Mauriziano di Torino.

La sostituzione valvolare cardiaca con protesi nei giovani adulti è caratterizzata da diversi potenziali problemi nel corso della vita residua del paziente: complicazioni comuni includono la tromboembolia, il sanguinamento ed il reintervento. La sostituzione della valvola nei giovani adulti implica una scelta tra una protesi meccanica, con i rischi di una terapia anticoagulante permanente, e una bioprotesi con una durata a lungo termine limitata che richiede un eventuale reintervento. Fin dai primi studi effettuati sui sostituti protesici biologici, le protesi meccaniche sono state gradualmente abbandonate in pazienti anziani in favore di protesi biologiche sempre più performanti. Questo trend ha subito un ulteriore sviluppo negli ultimi quindici anni grazie all'introduzione della tecnologia di impianto percutaneo di bioprotesi (TAVI) e l'impianto di protesi in una pregressa bioprotesi impiantata chirurgicamente (*valve in valve*). Tutto ciò ha radicalmente modificato il trattamento di scelta nei giovani adulti, per i quali da alcuni anni si preferisce sempre di più la scelta di una bioprotesi anziché di protesi meccanica, in particolar modo in posizione aortica. Pochi studi di grandi dimensioni esaminano l'impatto della sostituzione valvolare aortica con bioprotesi sulla vita dei giovani adulti; abbiamo quindi esaminato gli *outcome* medici, fisici e psicosociali in una coorte di giovani pazienti adulti sottoposti a sostituzione della valvola aortica con bioprotesi pericardica Carpentier Edwards Perimount (CEP), in quanto largamente utilizzata e per la quale sono ampiamente dimostrate la durabilità e le performance emodinamiche in vastissime serie di pazienti.

Metodi

Questo studio ha utilizzato dati raccolti in modo prospettico di pazienti con sostituzione della valvola aortica (AVR) con protesi aortica CEP presso la SD di Cardiocirurgia dell'A.O. Ordine Mauriziano di Torino tra il 1999 e il 2016 (N = 1120). Abbiamo scelto da questa coorte i pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni (N = 155) per studiare i risultati di questo sostituto che ha già dimostrato eccellenti risultati in prestazioni emodinamiche, durata e soddisfazione del paziente in molti altri studi del passato, quando era raro l'impianto di bioprotesi in pazienti di età inferiore a 65 anni.

I pazienti sono stati seguiti in una visita di follow-up dedicata tre mesi dopo l'intervento e, successivamente, su base annuale. Dei 155 pazienti, 2 sono stati persi al follow-up a una media di $2,2 \pm 1,2$ anni dopo l'intervento di sostituzione della valvola aortica. Il resto della coorte è stato seguito per una media di $7,9 \pm 5,0$ anni dopo l'intervento (tempo massimo di follow-up: 15,7 anni). L'operazione iniziale consisteva di AVR isolata in 95 pazienti: tra questi, 34 hanno ricevuto una sternotomia parziale e 6 una minitoracotomia. Tutte le operazioni sono state eseguite mediante circolazione extracorporea standard e ipotermia sistemica moderata. Il cuore era protetto da cardioplegia ematica anterograda. Le bioprotesi CEP sono state impiantate usando sia punti singoli che doppi di ticon 2/0 rinforzati da feltri subannulari.

Durante il periodo postoperatorio, i pazienti trattati con anticoagulanti hanno ricevuto inizialmente eparina fino a quando l'INR (international normalized ratio) era entro il range terapeutico. I pazienti con fibrillazione atriale cronica, precedente trombosi venosa profonda o embolia polmonare erano scagolati con warfarin secondo le linee guida in vigore al momento. Il warfarin è stato successivamente sospeso se si manteneva il ritmo sinusale e non erano presenti altre indicazioni per l'anticoagulazione, e sostituito con antiaggregante a vita (acido acetilsalicilico 100-mg/die), se non controindicato.

La mortalità dopo la sostituzione valvolare è stata definita come precoce (in ospedale o entro 30 giorni dall'intervento) o tardiva. L'ictus è stato definito come la presenza di un deficit neurologico della durata di oltre 24 ore. Gli eventi di sanguinamento sono stati classificati come maggiori (che richiedono ricovero ospedaliero o trasfusione, oppure a localizzazione intracranica, oppure cui consegue il decesso), o minori.

Il reintervento è stato definito come qualsiasi operazione che ha riparato, alterato o sostituito una valvola precedentemente operata. Il reintervento per deterioramento strutturale della valvola (SVD) è stato definito come un reintervento eseguito principalmente a causa di stenosi o insufficienza, escludendo l'infezione o la trombosi. L'insufficienza cardiaca è stata definita come nelle precedenti pubblicazioni come classe funzionale 3 o 4 New York Heart Association (NYHA) per più di 4 settimane consecutive o decesso la cui causa principale fosse lo scompenso cardiaco.

La qualità della vita è stata determinata con i punteggi dei componenti fisici e mentali di un quiz a forma breve (SF12), che è stato completato telefonicamente durante l'anno 2017. Le informazioni ottenute dai pazienti hanno riguardato: (1) stato funzionale corrente utilizzando la classificazione di scompenso cardiaco NYHA; (2) stato di occupazione e/o di invalidità permanente; (3) percezione della malattia; (4) umore e stato affettivo; (5) soddisfazione complessiva del paziente per la protesi impiantata.

Risultati

Ci sono stati 2 decessi precoci (1%) (mortalità ospedaliera di 30 giorni).

Dei due decessi, uno si è verificato dopo la sostituzione della valvola aortica e mitrale a causa di insufficienza multiorgano, l'altro si è verificato dopo fallimento di una procedura di rimodellamento della radice secondo Yacoub.

La sopravvivenza complessiva a 5, 10 e 15 anni è stata di $92,7 \pm 1,7$, $88,3 \pm 2,4$ e $80,1 \pm 4,7\%$ dopo AVR e $83,1 \pm 6,3$, $78,9 \pm 7,2$ e $69,1 \pm 11,2\%$ dopo doppia sostituzione (DVR), rispettivamente. La sopravvivenza a lungo termine è stata significativamente peggiore dopo la sostituzione della doppia valvola rispetto alla sostituzione aortica (HR: 2,2; IC 95%: 1,1, 4,5; P = 0,03). Fattori di rischio multivariati indipendenti per la riduzione della sopravvivenza a lungo termine in pazienti dopo AVR erano insufficienza ventricolare sinistra preoperatoria, fibrillazione atriale preoperatoria e la necessità di concomitante bypass aortocoronarico al momento dell'AVR. Le dimensioni della protesi, l'età al momento dell'intervento, la fibrillazione atriale, la dimensione atriale sinistra, la classe di insufficienza cardiaca (NYHA) preoperatoria non hanno avuto effetti significativi.

Nel numero limitato di pazienti giovani sottoposti a DVR nella coorte, l'unico fattore di rischio indipendente per ridotta sopravvivenza era la fibrillazione atriale preoperatoria.

Due ictus si sono verificati nel periodo postoperatorio nella coorte (2%). Gli unici fattori di rischio indipendenti per l'ictus embolico erano la fibrillazione atriale (HR: 2,8; IC 95%: 1,1, 7,2; P = 0,04) e il fumo (HR: 4,0; IC 95%: 1,4, 11; P = 0,008).

Nessun sanguinamento intracranico si è verificato nella coorte durante il periodo di follow-up. In 11 pazienti che hanno avuto episodi di sanguinamento in siti extracranici, 3 hanno necessitato ricovero ospedaliero.

Il reintervento è avvenuto in 8 pazienti, con mortalità complessiva del 6,0%. L'insufficienza cardiaca è apparsa più frequente nei pazienti impiantati con una protesi di piccole dimensioni (19-21) (HR: 2,7; IC 95%: 0,8, 9,0; P = 0,12), ma la tendenza non era significativa. Questa relazione era indipendente dalla fibrillazione atriale (HR: $18,6 \pm 32,6$ per lo stato ricorrente di NYHA III o IV, P = 0,10).

La qualità della vita si è dimostrata alta in tutti i test, con quelli fisici risultati migliori nei pazienti di età inferiore ai 55 anni. Non c'era altra differenza significativa nei punteggi di componenti fisici o mentali di SF-12 tra le dimensioni della protesi.

La disabilità era più frequente nei pazienti scoagulati rispetto ad altri pazienti (31,2 contro 21,7%, rispettivamente; OR corretto: 2,8, IC 95%: 1,1, 7,3, P = 0,03).

Una percentuale più alta di pazienti con AVR in terapia anticoagulante ha risposto "sì" alla domanda "la malattia valvolare o la protesi hanno influito significativamente sul lavoro, sulla carriera o sul reddito?" (35.2 vs 23.0%, rispettivamente; OR corretto: 2.2; IC 95%: 1.02, 5.1; P = 0.04).

Discussione

I pazienti che necessitano di sostituzione valvolare in giovane età affrontano una situazione difficile, in quanto non esiste ancora un sostituto ideale della valvola nativa: le protesi meccaniche presentano il problema dell'anticoagulante orale a vita, mentre le bioprotesi sono caratterizzate da una degenerazione dei tessuti di cui sono composte. In questo studio di follow-up su 155 pazienti operati tra i 18 ei 65 anni per la sostituzione della valvola aortica con le moderne protesi, le analisi multivariate hanno indicato che:

- (1) la sopravvivenza a lungo termine è molto buona dopo AVR con la bioprotesi pericardica Carpentier Edwards Perimount;
- (2) i fattori di rischio per la riduzione della sopravvivenza a lungo termine comprendono disfunzione ventricolare sinistra e fibrillazione atriale preoperatoria;
- (3) l'incidenza di ictus in questa coorte di pazienti più giovani è circa la metà di quella registrata di solito in popolazioni di età maggiore;
- (4) l'incidenza di reintervento in una popolazione più giovane è aumentata, ma il rischio operatorio è probabilmente inferiore a quello legato alla terapia anticoagulante orale;
- (5) la capacità fisica e la libertà da disabilità sono migliori nei pazienti dopo AVR con bioprotesi in terapia antiaggregante rispetto ai pazienti in cura con anticoagulanti orali.

Questi risultati suggeriscono che le bioprotesi aortiche pericardiche possono costituire un'alternativa praticabile alle valvole meccaniche nei pazienti che necessitano di AVR e desiderano evitare l'anticoagulante orale. Le bioprotesi aortiche sembrano essere associate a un migliore risultato in termini di capacità fisica, funzionamento sociale e soddisfazione per la protesi.

Diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare il processo di calcificazione precoce che caratterizza le protesi biologiche, tra cui reazioni immunologiche, aumento del turnover di calcio e lesioni indotte dall'uso. Più recentemente, con l'avvento delle bioprotesi di ultima generazione che impiegano processi di fissazione e anti-mineralizzazione evoluti, ci si attende risultati a lungo termine più promettenti.

Conclusioni

Negli ultimi 15 anni c'è stato un cambiamento monumentale verso l'uso di bioprotesi. Questo cambiamento si è verificato anche nella nostra istituzione per i seguenti motivi:

- (1) le bioprotesi attuali sembrano avere tassi più bassi di degenerazione strutturale della valvola;
- (2) il rischio chirurgico legato al reintervento ha continuato a diminuire nel tempo, anche grazie all'introduzione di tecniche mininvasive;
- (3) i pazienti giovani sottoposti a chirurgia valvolare sono spesso riluttanti ad accettare il warfarin.

In questo studio si sono voluti analizzare, in una sottopopolazione più giovane rispetto ad altri studi, le prestazioni e il tasso di degenerazione di una delle protesi pericardiche più utilizzate: abbiamo ricevuto, seppur con i limiti legati alla metodica retrospettiva, conferma delle eccellenti proprietà emodinamiche e un tasso molto basso di degenerazione strutturale della protesi. Per la sostituzione della valvola aortica le bioprotesi CEP si sono rivelate performanti, quanto a durata, anche nei pazienti giovani. Sebbene l'incidenza del deterioramento strutturale della valvola sia correlata con l'età del paziente al momento dell'impianto, non è raro vedere una bioprotesi impiantata da 15 anni o più e mantenere eccellenti prestazioni emodinamiche per tutta la sua

durata. Come in passato, le decisioni sulla scelta della protesi devono essere individualizzate e discusse tra il paziente ed i medici, tenendo conto dei progressi tecnologici e chirurgici che hanno permesso un avanzamento della qualità del trattamento di pazienti con patologia valvolare aortica.

Dr. Andrea De Martino

