

FOLLOW-UP DEL PAZIENTE CON BIOPROTESI AORTICA “SUTURELESS”

Dopo il ricevimento del marchio CE, dal marzo 2013 sono state impiantate anche in Italia le prime protesi aortiche sutureless, cioè che non richiedono l'uso di suture chirurgiche durante l'impianto. L'unico vero dispositivo che risponde a queste caratteristiche è la bioprotesi PERCEVAL-S prodotta da Sorin Group (Livanova) ed è composta da una valvola di pericardio bovino montata su uno stent autoespandibile di nitinolo. Vi sono altri due tipi di bioprotesi aortiche che hanno una tecnica di impianto rapida ma che richiedono, come da istruzioni per l'uso della casa produttrice, l'uso di alcune suture: si tratta della 3F (Medtronic), attualmente non più in commercio, e della INTUITY (Edwards LifeSciences) composta da pericardio bovino montato su uno stent con una base di cromo-cobalto espandibile con pallone. L'aggettivo sutureless andrebbe quindi riferito solo a Perceval, mentre per descrivere tutti e tre i dispositivi si potrebbe usare la definizione di valvole a rapido impianto (rapid deployment valves). A prescindere dalle definizioni, tutte queste valvole sono impiantate durante intervento cardiocirurgico convenzionale, cioè in circolazione extracorporea ed arresto cardioplegico. La via d'accesso invece può essere la classica sternotomia mediana oppure possono essere impiantate attraverso accessi chirurgici ridotti come la minitoracotomia anteriore destra o varie sternotomie parziali. La riduzione del tempo di clampaggio aortico, e quindi di circolazione extracorporea, rappresenta il più immediato e facilmente intuibile vantaggio offerto da questi dispositivi. Sono stati riportati in letteratura diversi benefici in termini di decorso clinico postoperatorio ed anche in termini di riduzione dei costi ospedalieri. Questi risultati derivano però da casistiche retrospettive e/o studi non randomizzati pertanto robuste conclusioni non possono essere. Al contrario, lo studio randomizzato valvole suture versus Perceval (Persist-AVR Trial), che ha appena terminato l'arruolamento, ci darà presto maggiori informazioni in merito. Per quanto riguarda il follow-up, in cosa si differenzia la cura a lungo termine di questi pazienti rispetto a quelli che hanno ricevuto una bioprotesi convenzionale? Di seguito cercheremo di affrontare le principali peculiarità e le eventuali criticità alle quali bisogna fare attenzione.

TERAPIA ANTITROMBOTICA

Non vi sono indicazioni specifiche per la terapia antitrombotica da seguire per

questo tipo di protesi. Le “istruzioni per l’uso” consigliano terapia anticoagulante a breve termine. Cosa, come e per quanto tempo non è precisato e quindi si rende necessario far riferimento a linee guida più generali che ci orientino nella gestione di una qualunque bioprotesi aortica impiantata per via chirurgica. Nelle linee guida ESC 2017 il presidio con evidenza più rilevante è l’aspirina a bassa dose (75-100 mg die) consigliata per i primi tre mesi con classe IIa e livello di evidenza C.¹

L’anticoagulazione potrebbe essere considerata come alternativa all’antiaggregazione sempre per i primi tre mesi (classe IIb, livello di evidenza C). Dopo i primi tre mesi non ci sono altre indicazioni come anche quale antiaggregante alternativo sarebbe consigliabile usare in caso di allergia all’aspirina. L’associazione aspirina/anticoagulante non trova supporto in queste linee guida ESC, mentre viene dato credito per inserire i nuovi anticoagulanti orali, in caso di necessità di scoagulare il paziente, ma solo dopo i primi tre mesi (tassativamente esclusi invece per le protesi meccaniche, classe III, livello di evidenza B, l’uso degli inibitori diretti della trombina).

Anche nelle linee guida americane 2017, l’antiaggregazione con aspirina è consigliata in classe IIa / livello di evidenza B mentre l’anticoagulazione per tre-sei mesi ha guadagnato quasi la stessa forza di raccomandazione: classe IIa / livello di evidenza B-NR.² L’obiettivo di INR è chiaramente fissato a 2.5. Non è

invece specificato se le due terapie antitrombotiche debbano essere prescritte insieme per i primi mesi con invece è suggerito per le valvole meccaniche. E’ esperienza nell’Istituzione degli autori prescrivere ai pazienti a basso rischio di sanguinamento warfarin associato ad aspirina per i primi mesi e proseguire poi con solo quest’ultima a tempo indeterminato.

PACEMAKER

La sostituzione valvolare aortica convenzionale isolata ha un’incidenza inferiore al 1% di blocco della conduzione atrioventricolare con necessità di impianto di stimolatore cardiaco definitivo.³ L’avvento delle protesi impiantate per via transcatetere (TAVI) ha invece portato tale rischio a valori molto più elevati (fino al 25% circa con alcune protesi auto espandibili). Anche le protesi auto ancoranti impiantate a cielo aperto hanno portato, a fronte di un miglioramento nei tempi di clampaggio aortico, un incremento del rischio di pacemaker. Un recente studio internazionale multicentrico attesta il rischio al 10.4%, considerando tutti i tipi di protesi a rilascio rapido mentre l’esperienza personale con Perceval è circa la metà

(5.6%).^{4,5} Questi numeri sono sicuramente destinati a ridursi con il crescere dell'esperienza degli operatori ed il miglioramento dei device. Dal punto di vista del follow-up, i pazienti con protesi sutureless non dovrebbero presentare situazioni critiche dal punto di vista aritmologico. Gli eventuali disturbi avanzati della conduzione dovrebbero essersi già estrinsecati durante la degenza ospedaliera. E' evidente che comunque necessitano di un occhio più attento i pazienti con blocco di branca destra pre-esistente e quelli che sviluppano un blocco di branca sinistra dopo l'intervento che non regredisce nelle prime giornate postoperatorie.⁶ Sapere dunque che il paziente è portatore di una protesi autoancorante è un'informazione importante per il medico che nel follow-up si troverà a prescrivere o titolare dei farmaci con effetto dromotropo negativo.

RISONANZA MAGNETICA

L'esecuzione di un esame di risonanza magnetica (RM) potrebbe rendersi necessario nell'immediato decorso postoperatorio ed a lungo termine in un paziente portatore di protesi sutureless. La letteratura a riguardo della sicurezza di questi tipo di esami non è abbondante e soprattutto bisogna tener conto che il paziente cardio-operato potrebbe essere portatore di altri device metallici, fili di osteosintesi, stimolatori epicardici temporanei e quindi la valutazione della sicurezza dell'esame va fatto considerando l'insieme del paziente e non solo la valvola. Oramai da molto tempo però i materiali impiantati in cardiocirurgia possono considerarsi completamente compatibili con RM anche appena impiantati.⁷ Per maggior precauzione, è comunque routine posticipare un esame di risonanza ad almeno un mese dall'intervento se la cosa è clinicamente possibile. Infatti per quanto riguarda la possibile mobilizzazione, la cicatrizzazione dei tessuti attorno ai device con metallo è verosimilmente a buon punto dopo il suddetto intervallo mentre il surriscaldamento del device non sembra clinicamente rilevante. Per quanto riguarda pacemaker e defibrillatori si faccia riferimento alle istruzioni specifiche di questi apparecchi. I dettagli invece delle schede tecniche con le condizioni alle quali può essere sottoposto un paziente portatore di una delle due bioprotesi autoancoranti in commercio sono qui riportati.

Perceval

Non-clinical testing demonstrated that the Perceval is MR Conditional. A patient with this device can be scanned safely immediately after placement under the following conditions: - Static magnetic

field of 1.5 Tesla or 3.0 Tesla only - Maximum spatial gradient magnetic field of 2500 Gauss/cm or less - Maximum whole-body averaged specific absorption rate (SAR) of 4 W/kg in the First Level Controlled Mode for the MR system.

Tratto da: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/P150011d.pdf Intuity

Safety in the Magnetic Resonance (MR) Environment MR Conditional Non-clinical testing has demonstrated that the EDWARDS INTUITY Elite valve, model 8300AB is MR Conditional. A patient with the valve can be scanned safely, immediately after placement of this valve under the following conditions: • Static magnetic field of 1.5 tesla and 3.0 tesla • Maximum spatial magnetic gradient field of 2670 Gauss/cm or less • Maximum MR system-reported, whole body averaged SAR of 2.0 W/kg in the normal operating mode for 15 minutes of MR scanning per sequence.

Tratto da: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/p150036d.pdf

Queste raccomandazioni sono anche riportate nella tessera tascabile che di solito possiede ogni portatore di protesi cardiaca e che può essere mostrata al personale di Radiologia prima di esami RM.

DEGENERAZIONE

Come tutti i sostituti protesici di tipo biologico, anche le valvole sutureless andranno incontro a processi degenerativi. Gli studi scientifici indipendenti ci diranno quale sarà il destino di questi device, nel frattempo il nostro paziente seguirà la routine di controlli come tutti gli altri pazienti portatori di bioprotesi suture. In accordo alle linee guida ESC 2017, i controlli ecocardiografici, dopo quelli del primo mese, devono avere cadenza annuale in caso di regolare funzionamento della bioprotesi e di assenza di nuovi sintomi.¹ E' necessario ricorrere all'ecocardiogramma transesofageo in caso di immagini di scarsa qualità al transtoracico e sospetta endocardite. Potrebbe infatti essere che la visualizzazione dei lembi valvolari non sia adeguata al transtoracico a causa dello stent della protesi che occupa la radice aortica. In caso di sospetta trombosi e/o panno sembra che la TAC cardiosincronizzata ed alta risoluzione possa essere informativa.

A nostro avviso una situazione particolare merita un'attenzione in più nel follow-up: nel caso di impianto di sutureless in valvola bicuspid, dopo alcuni anni è stata descritta una dislocazione che ha provocato recidiva di dispnea, importante rigurgito paravalvolare e necessità di re intervento. Se il nostro paziente era quindi portatore

di una bicuspidia ed ha ricevuto una protesi sutureless, sembrando favorevole l'anatomia intraoperatoria, questa paziente andrà seguito comunque nel follow-up con un occhio clinico ed ecocardiografico più attento.

Tornano invece ad una possibile degenerazione di questo tipo di protesi, lo scenario terapeutico possibile oramai vede protagonista una procedura TAVI valve-in-valve. Non vi è ancora uno studio che confronti quale valvola TAVI sia migliore in questo tipo di valvola chirurgica. Dopo la pubblicazione di alcune esperienze con le protesi autoespandibili, un approccio con una protesi balloon-expandable sembra più proficuo in termini di precisione di impianto e di non ulteriore apposizione di maglie metalliche nella porzione dei seni di Valsalva (che potrebbe ostacolare la pervietà e l'accesso alle coronarie).^{8,9}La letteratura

presenta entrambi gli approcci valve-in-valve per trattare una sutureless degenerata, ma la nostra esperienza istituzionale al momento attuale preferisce l'uso della protesi Sapien3 per i motivi sopra esposti.

ACCESSO ALLE CORONARIE

Nel caso fosse necessario eseguire una coronarografia con protesi a rapido rilascio in situ, non dovrebbero sussistere particolari accorgimenti per il cardiologo interventista. Soprattutto nel caso della protesi Intuity, l'accesso alle coronarie non dovrebbe differire rispetto a pazienti portatori di bioprotesi suture, dato che la valvola è auto ancorata nell'anulus aortico. Nel caso invece della Perceval, lo stent occupa tutta la radice aortica ma le maglie sono molto ampie e di solito lo stent non dovrebbe impedire l'accesso alle coronarie. Anche la manovrabilità dei cateteri dovrebbe essere routinaria al contrario di quanto è stato riportato nel caso delle valvole transcateretere autoespandibili dove le maglie fitte possono ostacolare l'esecuzione di un'angioplastica.¹⁰ Ad oggi non risultano in letteratura segnalazioni di particolari accorgimenti da adottare in caso di cateterismo coronarico dopo protesi chirurgiche sutureless.

PIASTRINE

Si è frequentemente osservato nelle prime giornate dopo impianto di valvole sutureless una trombocitopenia più evidente rispetto al calo usuale della conta piastrinica che si osserva routinariamente dopo la circolazione extracorporea (curiosamente un calo di piastrine è stato osservato anche dopo le procedure TAVI).

Sembra che il nadir sia in seconda o terza giornata e poi successivamente il numero delle piastrine rientra nella normalità. Non si sono registrati un maggior numero di eventi emorragici o trasfusioni e questo sembra suggerire che vi sia una riduzione meramente di numero e non di funzione dei trombociti.^{5,11} Durante il follow-up non sembra questo fenomeno si osservi più, comunque è utile mantenere un grado maggiore di allerta clinica, soprattutto in caso di valvole Perceval, per personalizzare al meglio la terapia antitrombotica.

In conclusione, come per ogni nuovo dispositivo o farmaco, la conoscenza dello stesso e lo studio critico del paziente che ha ricevuto una novità tecnologica ci permette di definire vantaggi e limiti rispetto a quanto inizialmente propagandato quando la novità stessa è arrivata sul mercato. Anche per le valvole auto ancoranti (sutureless ed a rapido impianto) l'attenzione nel follow-up ai pazienti portatori di questi dispositivi ci insegnerà quali futuri pazienti ne beneficeranno massimamente e quali invece richiederanno altri tipi di cure per migliorare la loro prognosi.

BIBLIOGRAFIA¹ Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Oct 1;52(4):616-664

² 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jul 11;70(2):252-289

³ D'Errigo P, Barbanti M, Ranucci M, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: results from an intermediate risk propensity-matched population of the Italian OBSERVANT study. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 1;167(5):1945-52

⁴ Di Eusanio M, Phan K, Berretta P, et al. Sutureless and Rapid-Deployment Aortic Valve Replacement International Registry (SURD-IR): early results from 3343 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018

⁵ Villa E, Dalla Tomba M, Messina A, et al. Sutureless aortic valve replacement in high risk patients neutralizes expected worse hospital outcome: A clinical and economic analysis. *Cardiol J.* 2018 Sep 20. [Epub ahead of print]

⁶ Villa E, Clerici A, Messina A, et al. Risk Factors for Permanent Pacemaker after Implantation of Surgical or Percutaneous Self-Expanding Aortic Prostheses. *J Heart Valve Dis.* 2016 Nov;25(6):663-671.

⁷ Baikoussis NG, Apostolakis E, Papakonstantinou NA, Sarantitis I, Dougenis D. Safety of magnetic resonance imaging in patients with implanted cardiac prostheses and metallic cardiovascular electronic devices. *Ann Thorac Surg*. 2011 Jun;91(6):2006-11.

⁸ Amabile N, Zannis K, Veugeois A, Caussin C. Early outcome of degenerated self-expandable sutureless aortic prostheses treated with transcatheter valve implantation: A pilot series. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Dec;152(6):1635-1637.

⁹ Mangner N, Holzhey D, Misfeld M, Linke A. Treatment of a degenerated sutureless Sorin Perceval[®] valve using an Edwards SAPIEN 3. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018 Feb 1;26(2):364-366

¹⁰ Harhash A, Ansari J, Mandel L, Kipperman R. STEMI After TAVR: Procedural Challenge and Catastrophic Outcome. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Jul 11;9(13):1412-3.

¹¹ Stanger O, Grabherr M, Gahl B, Longnus S, Meinitzer A, Fiedler M, Tevæearai H, Carrel T. Thrombocytopaenia after aortic valve replacement with stented, stentless and sutureless bioprostheses. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Feb 1;51(2):340-346.