



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**COMPLICANZE EMORRAGICHE
POST IMPIANTO VALVOLARE
AORTICO TRANSCATETERE (TAVI)**

Relatore: **Chiar.mo**
Prof. Federico Guerra

Tesi di Laurea di:
Sofia Garruto

Correlatore:
Dott. Gabriele Gabrielli

A.A. 2019/2020

INDICE

Introduzione.....	6
--------------------------	----------

Capitolo 1: LA STENOSI AORTICA

1.1 EPIDEMIOLOGIA	7
1.2 PATOGENESI	8
1.3 FISIOPATOLOGIA	10
1.4 SINTOMATOLOGIA	11
1.5 ESAME OBIETTIVO	13
1.6 IMAGING DIAGNOSTICO	14
1.6.1 ECOCARDIOGRAFIA	14
1.6.2 STRESS TEST	15
1.6.3 TC CARDIACA	16
1.6.3 CATETERISMO CARDIACO	17
1.7 EVOLUZIONE DELLA PATOLOGIA	17
1.8 TERAPIA	18
1.8.1 TRATTAMENTO MEDICO E COMORBILITÀ ASSOCIATE	18
1.8.2 VALVULOPLASTICA AORTICA CON PALLONCINO	19
1.8.2 SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA	20

Capitolo 2: LA TAVI: IMPIANTO VALVOLARE AORTICO

TRANSCATETERE

2.1 VALVOLE CARDIACHE TRANSCATETERE	23
2.2 LA PROCEDURA	26
2.3 APPROCCI VASCOLARI	27
2.4 IMPIANTO VALVOLARE	30
2.5 VALUTAZIONE DEL PAZIENTE	31
2.6 LA SALA	35
2.7 VOLUME	36
2.8 GESTIONE DEL PAZIENTE NEL POST-OPERATORIO	36
2.9 CONFRONTO TAVI E SAVR	37
2.9.1 RISULTATI	38
2.9.2 ASPETTI ECONOMICI	39
2.10 LE COMPLICANZE DELLA TAVI	40
2.10.1 SANGUINAMENTO DEL SITO DI ACCESSO	40
2.10.2 STROKE	41
2.10.3 TROMBOSI VALVOLARE	41
2.10.4 PARAVALVULAR LEAK O RIGURGITO PARAVALVOLARE	42
2.10.5 IMPIANTO DI PACEMAKER PERMANENTE (IPP)	42
2.10.6 COMPLICANZE VASCOLARI MAGGIORI (CVM)	43

Capitolo 3: OGGETTO E SCOPO DELLO STUDIO	
.....	47
Capitolo 4: MATERIALI E METODI	
4.1 TIPO DI STUDIO E CENTRI COINVOLTI	48
4.2 SELEZIONE DEI PAZIENTI/POPOLAZIONE IN STUDIO	48
4.3 PROTOCOLLO DI STUDIO E RACCOLTA DEI DATI	49
4.3.1 DATI AL BASALE PRE-TAVI	49
4.3.2 DATI POST-TAVI	50
4.3.3 INDAGINI STRUMENTALI	51
4.4 ANALISI STATISTICA	52
Capitolo 5: RISULTATI	
5.1 DESCRIZIONE DELLA POPOLAZIONE (PRE-TAVI)	53
5.2 PROCEDURA	56
5.3 RISULTATI PROCEDURALI	59
5.4 DESCRIZIONE DELLA POPOLAZIONE (POST-TAVI)	63
5.5 DESCRIZIONE DEGLI ENDPOINTS RICONTRATI	63
Capitolo 6: DISCUSSIONE	
.....	73
Conclusioni	75
Bibliografia	76

INTRODUZIONE

La stenosi aortica severa sintomatica ha un tasso di mortalità a due anni del 50% se non trattata.

Fino a poco tempo fa, la sostituzione della valvola con la chirurgia open è stata l'unico trattamento efficace, purtroppo però fino a un terzo dei pazienti è considerato non candidabile alla procedura.

L'impianto trans-catetere della valvola aortica (TAVI) è un'opzione di trattamento emergente per questi pazienti.

Però le complicanze vascolari, dovute a cateteri dal diametro grande, costituiscono un problema clinico rilevante, specialmente per i pazienti più anziani.

Le complicanze riportate includono dissezione arteriosa, perforazione, pseudoaneurismi, rottura, ematoma ed altre che costituiscono, insieme con la rottura dell'anulus, l'occlusione coronarica, l'arresto cardiaco e l'insufficienza renale, le cause principali di eventi avversi nei pazienti sottoposti a TAVI.

La letteratura ha finora indagato poco il loro effetto sulla mortalità e sulla morbilità procedurale, ma è necessario caratterizzare adeguatamente queste complicanze vascolari per ridurre gli outcomes clinici sfavorevoli.¹

¹ Sneha Raju et al., «Vascular Complications and Procedures Following Transcatheter Aortic Valve Implantation», *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 58, n. 3 (settembre 2019): 437–44, <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.03.014>.

Capitolo 1

LA STENOSI AORTICA

La valvola aortica è localizzata tra l'aorta ascendente e il ventricolo sinistro del cuore. Si apre per permettere la fuoriuscita di sangue dal ventricolo sinistro all'aorta durante la sistole e si chiude per evitare che il sangue refluisca al ventricolo in diastole.

1.1 EPIDEMIOLOGIA

La stenosi valvolare aortica si verifica quando la valvola si restringe parzialmente, ostruendo il flusso sanguigno dal ventricolo sinistro del cuore all'aorta.

La causa più comune negli uomini di età superiore ai 65 anni e nelle donne di età superiore ai 75 è la calcificazione degenerativa: la deposizione di calcio sulla valvola nel tempo, che ne provoca un restringimento.

In pazienti più giovani, la stenosi è generalmente dovuta alla valvola aortica bicuspidale congenita, condizione ereditaria in cui la valvola aortica ha due cuspidi invece che tre. Il restringimento della valvola fa sì che il cuore lavori più duramente e generalmente è una condizione progressiva, conducendo a ipertrofia il ventricolo sinistro (ispessimento delle pareti del ventricolo) e scompenso cardiaco.

La prevalenza della stenosi valvolare aortica da moderata a severa aumenta con l'età.

Dall'1 fino al 2% delle persone di età superiore ai 65 anni e il 12% delle persone di età superiore ai 75 anni ha stenosi aortica calcifica. Tra questi over 75, il 3.4% ha stenosi aortica severa, $\frac{3}{4}$ dei quali sintomatica.²

L'ispessimento o calcificazione dei lembi valvolari aumenta con l'età, con un rate di progressione da sclerosi aortica a stenosi del 1.8% per anno.

Con l'invecchiamento della popolazione, ci aspettiamo che il numero di individui con stenosi aortica aumenti del doppio fino al triplo nei paesi sviluppati nei prossimi decenni.

² Timothy Maguire, «Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe, Symptomatic Aortic Valve Stenosis at Intermediate Surgical Risk: A Health Technology Assessment» 20, n. 2 (2020): 121.

1.2 PATOGENESI

La stenosi valvolare aortica (SA) ha tre cause principali: la valvola bicuspidale congenita con sovrapposta calcificazione, la calcificazione di una normale valvola con tre lembi e la malattia reumatica.³

Le persone che nascono con anomalie dei lembi valvolari, come la valvola aortica bicuspidale, hanno un maggior rischio di sviluppare stenosi valvolare, anche se tali deformità potrebbero non determinare problemi fino all'età adulta.⁴

La malattia reumatica della valvola è una rara causa di stenosi aortica e risulta in un ispessimento nodulare dei lembi valvolari e coinvolgimento della porzione prossimale dell'aorta.

Raramente la stenosi aortica è causata da aterosclerosi severa dell'aorta e della valvola aortica, questa forma di stenosi aortica si verifica più frequentemente in pazienti con severa ipercolesterolemia e in bambini omozigoti per iperlipoproteinemia di tipo II.

Un'ostruzione subaortica dinamica potrebbe essere causata dalla cardiomiopatia ipertrofica.

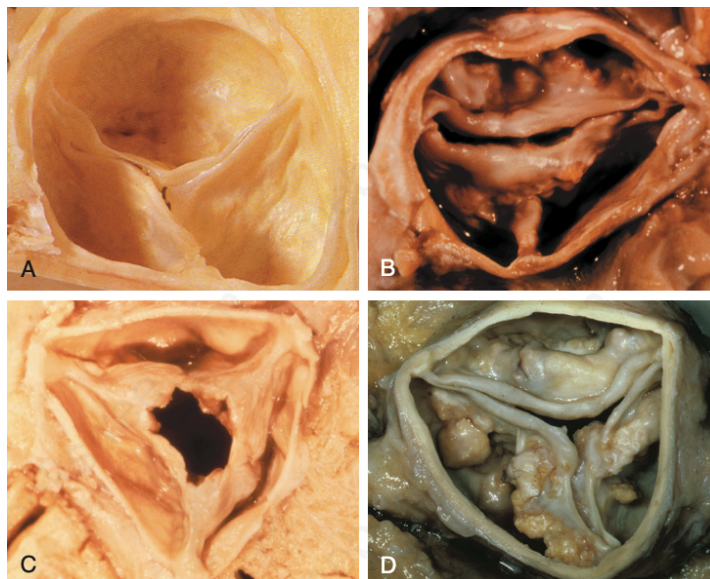


Figura 1: Principali tipi di stenosi valvolare aortica. **A**, valvola normale. **B**, stenosi bicuspidale congenita. **C**, stenosi reumatica. **D**, stenosi calcifica degenerativa.⁵

³ Douglas P. Zipes et al., a c. di, *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Eleventh edition, international edition (Philadelphia, PA: Elsevier, 2019).

⁴ Shayan Sehatzadeh, Hong-Anh Tu, Corinne Holubowich, Caroline Higgins, Jeanne McKane., «Transcatheter Aortic Valve Implantation for Treatment of Aortic Valve Stenosis: A Health Technology Assessment.», Ontario health technology assessment series, 16 (19), 1–94 (novembre 2016).

Malattia valvolare aortica congenita

Malformazioni congenite potrebbero essere valvole unicuspidi, che tipicamente producono ostruzione severa e spesso fatale in bambini di età inferiore ad un anno, oppure valvole bicuspidi, che raramente determinano un severo restringimento dell'orifizio aortico nell'infanzia.

La valvola bicuspidale congenita normalmente determina stenosi solo tardivamente, quando si sovrappone la calcificazione, però può causare un severo rigurgito aortico in alcuni giovani adulti affetti.

Sclerosi valvolare aortica

La malattia valvolare aortica degenerativa o calcifica, che colpisce una valvola bicuspidale congenita o una normale valvola con tre lembi, è la più comune causa di stenosi aortica negli adulti.

La sclerosi aortica, identificata sia con ecocardiografia che con TC, è lo stadio iniziale della malattia calcifica valvolare e, anche in assenza di stenosi valvolare o di malattia cardiovascolare nota, è associata ad un aumentato rischio di infarto del miocardio e a mortalità cardiovascolare e non.

Associazioni epidemiologiche sono state documentate tra fattori di rischio cardiovascolari e malattia valvolare aortica calcifica, suggerendo che trattare e prevenire questi fattori di rischio potrebbe ridurre il rischio di sviluppare stenosi aortica.

Attraverso una complessa interazione di eventi molecolari, la valvola evolve da pieghevole e flessibile a rigida e immobile, caratterizzata da fibrosi e calcificazioni.

Il processo è iniziato dall'infiltrazione di lipidi e dallo stress ossidativo, che attirano e attivano le cellule infiammatorie e promuovono il rilascio di citochine.

Le cellule interstiziali valvolari, che sono il tipo cellulare predominante, sono sottoposte a una riprogrammazione osteogenica che promuove la mineralizzazione della matrice extracellulare e il rimodellamento fibro-calcifico della valvola.

Per la stenosi aortica calcifica sono stati descritti clustering familiari e polimorfismi genetici che includono il recettore della Vit. D, alleli dell'IL-10, recettori degli estrogeni, recettore del TGF-beta e allele E4 delle apolipoproteine.

⁵ Zipes et al., *Braunwald's Heart Disease*.

Stenosi aortica reumatica

Con il declino della febbre reumatica nei paesi sviluppati, la sua frequenza si è ridotta molto.

La stenosi risulta dall'adesione e fusione delle commissure e delle cuspidi conducendo alla retrazione e all'irrigidimento dei bordi liberi delle cuspidi. Su entrambe le superfici si sviluppano noduli calcifici e l'orifizio è ridotto a una piccola, tonda o triangolare, apertura. Come conseguenza, la valvola aortica reumatica è spesso anche rigurgitante e spesso accompagnata da insufficienza mitralica.

1.3 FISIOPATOLOGIA

Una volta presente anche una lieve ostruzione, si verificherà progressione emodinamica in quasi tutti i pazienti, con il passaggio da ostruzione lieve a severa che potrà richiedere meno di 5 anni o più di 10.

Di fronte ad una valvola aortica ostruita, pertanto di fronte ad un sovraccarico pressorio, per garantire l'output cardiaco si rende necessario un aumento pressorio cronico nel ventricolo sinistro (LV). In risposta, il ventricolo tipicamente va incontro a rimodellamento ipertrofico con ipertrofia dei miociti e ispessimento delle pareti, il quale riduce lo stress di parete ed è un meccanismo compensatorio necessario a garantire l'eiezione del ventricolo sinistro quando si ha un aumento del post-carico (valvola ostruita).

Eppure, in pazienti con stenosi aortica, l'ipertrofia del ventricolo sinistro si associa a maggiori disfunzioni ventricolari severe, a sintomi di scompenso cardiaco e ad un'aumentata mortalità, quindi potrebbe avere effetti deleteri a lungo termine e determinare peggiori outcomes clinici.

Questa ipertrofia cardiaca tiene conto di fenomeni sia adattativi che mal-adattativi, di sesso, genetica e anomalie metaboliche.

Il rimodellamento ipertrofico apporta rigidità alle pareti del ventricolo, in quanto provoca fibrosi miocardica e rilascio di prodotti finali di glicazione avanzata, determinando complessivamente una riduzione della funzione diastolica ventricolare. La contrazione atriale gioca un ruolo fondamentale in questo contesto, determinando un corretto riempimento del ventricolo sinistro, e dunque una pressione di tele-diastole

ventricolare abbastanza elevata tale da permettere al ventricolo un'efficace contrazione, evitando così la congestione polmonare. Una certa disfunzione diastolica persiste anche dopo trattamento chirurgico di stenosi aortica.

La funzione sistolica ventricolare, misurata come frazione di eiezione, rimane normale nella maggioranza dei pazienti con stenosi aortica, fino alle ultime fasi. Lo sviluppo e la severità della disfunzione sistolica sono il risultato della severità della stenosi, di anomalie metaboliche, della pressione arteriosa, ipertrofia inadeguata o maladattativa, ischemia e fibrosi.

La fibrosi miocardica, fenomeno incluso nel rimodellamento ipertrofico e i cui meccanismi biologici non sono ancora chiari, è un importante fattore di rischio per risultati clinici avversi in pazienti con stenosi aortica, i quali saranno meno suscettibili di una riduzione della sintomatologia anche dopo la sostituzione valvolare. L'ischemia miocardica deriva direttamente dal rimodellamento ipertrofico. Un ventricolo ipertrofico consuma una quota di ossigeno maggiore, purtroppo però questa quota extra non può essere apportata in quanto, a causa dell'ipertrofia, il tempo di diastole si riduce e così anche la densità capillare miocardica. Quindi, anche in assenza di coronaropatia, si genera uno squilibrio tra la domanda e l'offerta di ossigeno, il che conduce a ischemia, specialmente subendocardica.

Al progredire della stenosi valvolare, la riserva coronarica si riduce progressivamente finché qualunque stato di aumentata richiesta di ossigeno scatenerà questo squilibrio e la sintomatologia.

1.4 SINTOMATOLOGIA

La sintomatologia tipicamente insorge verso i 50-70 anni nei pazienti affetti da malformazioni congenite (valvola bicuspidale) e dopo i 70 anni nei pazienti con stenosi calcifica.

La maggior parte dei pazienti oggi è diagnostica prima dell'esordio dei sintomi grazie a reperti auscultatori confermati all'ecocardiografia.

La sintomatologia più comune include la triade composta da dispnea da sforzo, angina e sincope, ma anche graduale intolleranza all'esercizio fisico, affaticamento, e infine scompenso cardiaco.

I sintomi insorgono principalmente durante uno sforzo in quanto c'è una limitata capacità di aumentare la gittata cardiaca con l'esercizio.

La dispnea da sforzo può essere dovuta anche alla disfunzione diastolica ventricolare sinistra, tale per cui l'eccessivo aumento pressorio in tele-diastole può condurre a congestione polmonare.

Ortopnea obbligata, dispnea parossistica notturna ed edema polmonare sono sintomi tardivi che riflettono gradi diversi di ipertensione polmonare venosa ma oggi normalmente si interviene prima che questi insorgano.

L'angina è frequente nei pazienti con stenosi aortica severa e ricalca l'angina dei pazienti con coronaropatia (CAD), scatenata dall'esercizio e alleviata dal riposo.

Nei pazienti senza CAD l'angina è dovuta all'aumentata richiesta di ossigeno del miocardio dovuta all'ipertrofia e alla ridotta disponibilità di ossigeno per eccessiva compressione coronarica, mentre nei pazienti con CAD è dovuta ad occlusione coronarica e squilibrio di ossigeno.

La sincope spesso è dovuta alla ridotta perfusione cerebrale che si verifica sotto sforzo, infatti in questo caso la pressione arteriosa cala a causa della vasodilatazione sistemica ma l'aumento della gittata cardiaca è inadeguato a causa della valvola stenotica. Potrebbe anche essere dovuta a un malfunzionamento del meccanismo barorecettoriale o ad una risposta vasodepressoria scatenata dall'eccessivamente elevata pressione sistolica del ventricolo sinistro che si verifica durante lo sforzo.

La sincope a riposo potrebbe essere causata dalla fibrillazione atriale, responsabile di un'inadeguata contrazione dell'atrio e quindi di un non corretto riempimento ventricolare con rapida e importante caduta della gittata cardiaca.

Ancora, l'elevato shear stress a livello valvolare genera aggregazione piastrinica con conseguente riduzione del fattore di Von Willebrand, determinando uno stato di coagulopatia. Non è infatti infrequente che pazienti con severa stenosi aortica e compresenza di angiodisplasia a livello gastrointestinale vadano incontro a sanguinamenti in questo distretto.

1.5 ESAME OBIETTIVO

Ispezione e Palpazione

Importante è la valutazione delle carotidi e la palpazione del loro decorso, che riflette la forma dell'onda pressoria.

Il polso carotideo è parvus e tardus, cioè è ridotto di ampiezza e a lenta ascesa, generalmente indice di stenosi severa.

In condizioni di ipertensione, la curva pressoria si modifica e così anche il polso carotideo, pertanto un polso carotideo normale non ci fa escludere una stenosi severa. È possibile inoltre la palpazione di un fremito sistolico, espressione del soffio di eiezione.

Auscultazione

Il soffio di eiezione sistolico della stenosi aortica, anch'esso indice di severità, è eiettivo, in crescendo-decrescendo, lento a raggiungere il picco, si ascolta meglio alla base del cuore con irradiazione alle carotidi.

La cessazione del soffio prima di A2 (suono prodotto dalla chiusura della valvola aortica) è di aiuto nel differenziarlo da un soffio mitralico pansistolico. Nei pazienti con valvola aortica calcifica, il soffio sistolico è così forte che può irradiarsi all'apice per cui viene scambiato per un soffio di rigurgito mitralico.

Generalmente un soffio forte e sempre più lento a raggiungere il picco è rappresentativo di stenosi severa, eppure l'intensità del soffio non è un parametro affidabile nel determinare la gravità della stenosi.

Infatti quando il ventricolo sinistro esita in insufficienza sistolica e la gittata cardiaca si riduce, il soffio si fa più corto e più dolce.

Lo sdoppiamento del secondo tono ci indica una stenosi non ancora severa, perché implica lembi valvolari abbastanza flessibili da produrre un suono udibile di chiusura. Invece un secondo tono (S2) singolo suggerisce o che la valvola è così rigida da non produrre un suono udibile, o che il suono di chiusura della valvola polmonare è coperto dal prolungato soffio di eiezione aortico, o che la sistole ventricolare prolungata fa

ritardare la chiusura della valvola aortica, che andrà a coincidere con quella della polmonare determinando un unico tono.

L'intensità del soffio sistolico da stenosi aortica varia se cambia la durata di riempimento diastolico, come per esempio nella fibrillazione atriale, questo invece non succede nell'insufficienza mitralica.

Il soffio da stenosi aortica aumenta di intensità quando aumenta il volume di sangue nel ventricolo sinistro, come nello squatting, si riduce stando in piedi o facendo la manovra di Valsalva.

1.6 IMAGING DIAGNOSTICO

1.6.1 ECOCARDIOGRAFIA

L'imaging ecocardiografico permette un'accurata definizione dell'anatomia valvolare e della severità della calcificazione valvolare, di verificare eventuali altre valvulopatie, di valutare l'ipertrofia del ventricolo sinistro e la funzione sistolica dello stesso con il calcolo della frazione di eiezione.

L'ecocardiografia doppler permette inoltre la misurazione della velocità del jet (picco trans-valvolare), il gradiente medio pressorio trans-valvolare e l'area valvolare aortica (dell'orifizio stenotico), tutti parametri che definiscono la severità della patologia e possono predire l'outcome clinico del paziente. In particolare:

- la velocità di picco trans-valvolare aortico (V_{max}) è ottenuta con metodica doppler ad onda continua;
- il gradiente pressorio trans-valvolare massimo (G_{max}) è ricavabile dalla velocità di picco tramite l'equazione di Bernulli, mentre il gradiente pressorio trans-valvolare medio (G_{med}) è ottenuto dalla differenza dell'integrale tempo/gradiente pressorio;
- l'Area Valvolare Aortica (AVA) è ricavabile mediante l'equazione di continuità.

Però la valutazione della severità della stenosi aortica può essere inficiata da ipertensione sistemica o da disfunzione ventricolare sinistra. In questa seconda condizione si determina una riduzione della gittata cardiaca tale per cui il gradiente

trans-valvolare può essere basso e sottostimare la gravità della stenosi, rendendo necessario una prova da sforzo con dobutamina.

STENOSI SEVERA

Velocità del jet aortico maggiore o uguale a 4 m/sec

Gradiente pressorio transvalvolare medio di almeno 40 mmHg

Area valvolare aortica inferiore o uguale ad 1 cm².

STENOSI MODERATA

Velocità del jet aortico compresa tra 3 e 3.9 m/sec

Gradiente pressorio transvalvolare medio compreso tra 20 e 39 mmHg

Area valvolare aortica compresa tra 1 e 1,5 cm²

STENOSI LIEVE

Velocità del jet aortico compreso tra 2 e 2.9 m/sec

Gradiente pressorio transvalvolare inferiore a 20 mmHg

Area valvolare aortica compresa tra 1,5 e 2 cm²

1.6.2 STRESS TEST

Sottoporre i pazienti ad un test da sforzo può essere utile qualora siano apparentemente asintomatici, per scatenare la sintomatologia, ma vanno assolutamente evitati in pazienti già sintomatici.

Pazienti che sviluppano sintomi o presentano un calo pressorio durante l'esercizio devono considerarsi sintomatici.

Stenosi aortica severa a basso flusso, basso gradiente e ridotta FE

Pazienti con sintomi da scompenso cardiaco e stenosi aortica severa possono costituire un dilemma per il clinico in quanto indistinguibili da un paziente con cardiomiopatia dilatativa e valvola calcifica non severamente stenotica.

Nella distinzione può aiutare il cambiamento che si verifica nell'emodinamica valvolare durante un transitorio aumento di flusso, provocato dall'aumento della gittata cardiaca prodotto dalla dobutamina.

Se si verifica un aumento della velocità aortica almeno fino a 4 m/sec, con AVA che rimane inferiore a 1 cm², possiamo dire che la stenosi è severa.

Se non fosse severa, una bassa dose di dobutamina dovrebbe far aumentare l'area valvolare di più di 0.2 cm².

Il test con dobutamina ci dà anche informazioni riguardo la riserva contrattile del miocardio, predittore di rischio operatorio e sopravvivenza dopo sostituzione valvolare in questi pazienti.

Stenosi aortica severa a basso flusso, basso gradiente ma FE conservata si verifica tipicamente in pazienti più giovani con un piccolo ventricolo sinistro ipertrofico o in coloro che soffrono di ipertensione. Valutare la valvola dopo il trattamento dell'ipertensione può essere d'aiuto.

Distinguere una stenosi aortica severa da una pseudosevera in questi casi può essere difficile.

In questo caso può aiutare il nitroprussiato, che determinando un abbassamento delle resistenze periferiche avrebbe condotto a un aumento nel gradiente valvolare aortico senza cambiamenti nell'area valvolare.

1.6.3 TC CARDIACA

La tomografia computerizzata è utile nella valutazione della dilatazione aortica, specialmente in pazienti con sospetta o nota patologia della radice aortica, frequente in coloro che hanno una valvola bicuspidale.

La TC ci aiuta a stabilire la calcificazione valvolare per predire il tasso di progressione della patologia, o in quei casi in cui è difficile stabilire la severità della stenosi aortica (basso flusso, basso gradiente).

Si usa molto anche nei pazienti destinati a sostituzione valvolare per studiare l'anatomia vascolare, quando si pensa ad un approccio trans-catetere.

1.6.4 CATETERISMO CARDIACO

Oggi è raccomandato solo qualora esami non invasivi siano inconcludenti, ovvero vi sia incongruenza tra la sintomatologia ed il quadro ecocardiografico, oppure si può utilizzare per fare un'angiografia coronarica prima di un intervento chirurgico. Il miglior punto per misurare la pressione valvolare post stenotica è a livello delle arterie coronarie, la pressione ventricolare sinistra si può registrare simultaneamente usando un catetere a coda "pigtail" con doppio lume, il prossimale nel lato aortico della valvola e il distale nel lato ventricolare.

Fondamentale è assicurarsi che gli orifizi del catetere siano nella giusta posizione per evitare errori di lettura.

Il più piccolo lume aortico del catetere pigtail dotato di due lumi dovrebbe essere continuamente irrigato (con il contrasto) e si dovrebbe verificare che la pressione sia la stessa in entrambi i lumi prima e dopo la misurazione del gradiente pressorio.

Il miglior parametro per determinare la severità della stenosi aortica è il gradiente pressorio medio, che è quello integrato tra pressione nel ventricolo sinistro e pressione in aorta attraverso tutto il tempo di eiezione sistolica .

Mentre il gradiente "picco-picco", cioè la differenza tra il picco pressorio nel ventricolo sinistro e quello nell'aorta centrale, non si dovrebbe usare in quanto non rappresenta una misura fisiologica a causa della differenza temporale dei due picchi pressori.

1.7 EVOLUZIONE DELLA PATOLOGIA

Pazienti asintomatici

La diagnosi di stenosi aortica si fa per lo più con il reperto auscultatorio del soffio eiettivo caratteristico, seguito da conferma ecocardiografica.

Se il paziente è asintomatico, lo si sottopone a follow up clinico ed ecocardiografico con una tempistica dipendente della gravità della stenosi: ogni 6-12 mesi se stenosi severa, ogni 1-2 anni se moderata, ogni 3 o 5 anni se lieve, a meno che non ci sia comparsa di nuovi segni e sintomi.

La severità dell'ostruzione generalmente aumenta negli anni, anche se il tasso di progressione è abbastanza difficile da predire.

Il più forte fattore predittivo di progressione da asintomatico a sintomatico è la velocità del jet aortico all'ecografia doppler.

Quando la velocità è inferiore a 3 m/sec generalmente la maggior parte dei pazienti rimane asintomatica, mentre evolve a sintomatica quando la velocità è superiore a 4m/sec.

Considerando comunque la variabilità della severità emodinamica all'insorgenza dei sintomi, test da sforzo e livelli sierici di BNP sono stati considerati quali predittori dell'inizio dei sintomi e misure di progressione della patologia.

Pazienti sintomatici

Dal momento che il paziente è sintomatico, il rischio di morte cardiaca improvvisa aumenta molto e la prognosi è sfavorevole a meno che non si ripristini un corretto flusso sanguigno.

La sopravvivenza generale senza sostituzione valvolare aortica (AVR) è di 1-3 anni dall'insorgenza dei sintomi, e si abbassa quanto più bassi sono la gittata cardiaca e il gradiente trans-valvolare.

Coloro che non sono suscettibili di sostituzione valvolare, necessitano frequentemente di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e angina.

1.8 TERAPIA

1.8.1 TRATTAMENTO MEDICO E COMORBIDITA' ASSOCIATE

La terapia medica non ha dimostrato di inficiare in alcun modo la progressione della patologia nei pazienti con stenosi aortica.

Inoltre sia studi osservazionali che retrospettivi dimostrano in modo convincente che la sostituzione valvolare aortica (AVR) è superiore alla terapia medica nei pazienti con stenosi aortica severa.

I pazienti asintomatici devono essere invitati a riferire qualunque cambiamento nel quadro sintomatologico e devono essere valutati e trattati per tutti i fattori di rischio cardiovascolare.

Le comorbilità più frequentemente associate alla stenosi aortica sono l'ipertensione, la coronaropatia (CAD), la fibrillazione atriale e lo scompenso cardiaco.

L'ipertensione accompagna molto spesso la stenosi aortica, eppure spesso si è stati riluttanti nel suo trattamento in quanto si pensava che una vasodilatazione non sarebbe stata compensata da un aumento della gittata, ma recentemente è stato dimostrato che un aumento si verifica anche di fronte a stenosi severa.

Considerando che l'ipertensione costituisce un aumento del carico per il ventricolo sinistro, il quale andrà incontro a rimodellamento ipertrofico, e che è associata ad eventi cardiovascolari e mortalità, essa dovrebbe essere sempre trattata in modo egualmente soddisfacente con ACE inibitori o Sartani.

La coronaropatia è frequentemente associata a stenosi aortica in quanto il paziente è tipicamente anziano, la prevenzione primaria e secondaria devono essere effettuate se necessarie e la prescrizione di statine deve essere indipendente dalla presenza di stenosi aortica.

La fibrillazione atriale o il flutter atriale potrebbero svilupparsi fino in un terzo dei pazienti più anziani con stenosi aortica, esacerbati dalla dilatazione atriale sinistra secondaria alla disfunzione diastolica del ventricolo.

Quando compare la fibrillazione, è lecito supporre una concomitante insufficienza mitralica. Con la fibrillazione, l'atrio non si contrae efficacemente, il ventricolo non si riempie e c'è un brusco calo della gittata cardiaca e della pressione arteriosa, determinando per esempio angina, pertanto va trattata prontamente con cardioversione.

Nei pazienti con scompenso cardiaco i diuretici, il nitroprussiato e gli inibitori della fosfodiesterasi 5 possono ridurre la congestione e apportare leggero sollievo dai sintomi, quindi costituiscono una terapia bridge volta a rendere il paziente emodinamicamente stabile e quindi eseguire la procedura di sostituzione valvolare in modo più sicuro.

1.8.2 VALVULOPLASTICA AORTICA CON PALLONCINO

La valvuloplastica con palloncino, ovvero l'introduzione di un catetere sul quale viene montato un pallone volto a dilatare la valvola stenotica, determina miglioramenti della sopravvivenza e della qualità della vita solo a breve termine, della durata di qualche

mese, con un tasso di nuova stenosi del 80% entro 1 anno dalla procedura, questo perché ha solo un modesto effetto emodinamico nei pazienti con stenosi aortica calcifica.

Pertanto non è un'alternativa alla sostituzione valvolare aortica (AVR) per la stenosi calcifica.

Può però costituire una terapia bridge in vista di un'AVR definitiva, ad esempio in pazienti con recente scompenso cardiaco acuto o insufficienza renale acuta, per dare loro il tempo di stabilizzarsi prima dell'intervento di sostituzione, oppure può considerarsi una terapia palliativa in pazienti non candidabili ad AVR.

1.8.3 SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA

INDICAZIONI

- negli pazienti con stenosi severa e sintomatica, anche se i sintomi sono lievi
- nei pazienti con stenosi severa e FE ventricolare sinistra inferiore al 50%
- nei pazienti con stenosi severa asintomatica che devono sottoporsi a bypass coronarico o ad altri interventi cardiocirurgici
- nei pazienti con stenosi severa apparentemente asintomatica ma positiva ai test di stress
- può essere suggerita in pazienti con stenosi severa ed asintomatici con basso rischio chirurgico se presenti marcatori di rapida progressione della patologia o se la stenosi è particolarmente severa.

ESITI DELLA SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA

La AVR può essere eseguita chirurgicamente (SAVR) o per via transcateretere (TAVI).

In entrambi i casi si assiste ad un miglioramento della dispnea da sforzo e dell'angina in quasi tutti i pazienti, aumento della tolleranza all'esercizio, una frazione di eiezione ridotta si normalizza o comunque migliora, l'ipertrofia ventricolare sinistra e la fibrosi miocardica regrediscono solo parzialmente, così come la disfunzione diastolica.⁶

⁶ Zipes et al., *Braunwald's Heart Disease*.

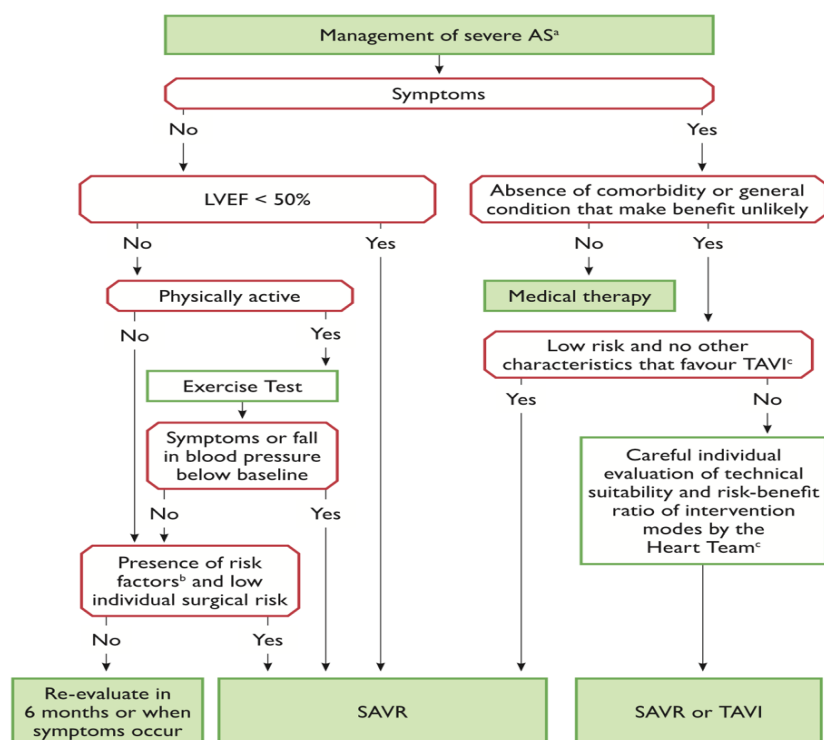


Figura 2: Gestione della stenosi aortica severa⁷

SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA CHIRURGICA (SAVR)

è il trattamento convenzionale per pazienti con stenosi aortica severa e sintomatica con rischio chirurgico basso o medio.

Nella SAVR i chirurghi sostituiscono la valvola danneggiata con una artificiale, meccanica o biologica, attraverso un'incisione nel torace.

La procedura è chirurgica a cuore aperto, necessita di bypass cardiopolmonare (con macchina cuore-polmoni) e si effettua in anestesia generale.

I pazienti che si sottopongono a SAVR e necessitano di rivascularizzazione possono considerare di combinare l'intervento di sostituzione valvolare con un bypass aorto-coronarico.

⁷ Helmut Baumgartner, «The 2017 ESC/EACTS Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease: What Is New and What Has Changed Compared to the 2012 Guidelines?», *Wiener Klinische Wochenschrift* 130, n. 5–6 (marzo 2018): 168–71, <https://doi.org/10.1007/s00508-017-1297-5>.

Capitolo 2

LA TAVI: IMPIANTO VALVOLARE AORTICO TRANSCATETERE

La sostituzione (TAVR) o impianto (TAVI) di valvola aortica trans-catetere è una manovra meno invasiva rispetto alla SAVR, infatti consiste nel posizionare una valvola pieghevole artificiale dentro alla valvola cardiaca esistente utilizzando un catetere. Quando la nuova valvola è espansa, essa spinge la valvola ristretta verso l'esterno e regola il flusso sanguigno dal ventricolo sinistro all'aorta.⁸

La TAVI è considerata non inferiore alla sostituzione valvolare aortica chirurgica (SAVR) nei pazienti ad alto rischio chirurgico, ed inoltre il trial PARTNER ha confermato quest'intervento come standard per pazienti inoperabili e come alternativa alla chirurgia nei pazienti ad alto rischio, nei quali altri trial hanno dimostrato un tasso di sopravvivenza ad 1 anno significativamente superiore con la TAVI rispetto alla SAVR.⁹

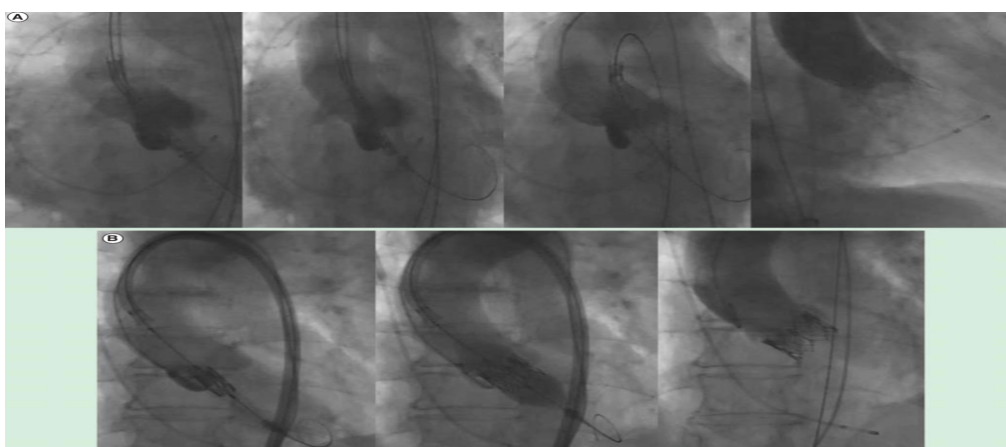


Figura 2.1: A, Immagine fluoroscopica durante il posizionamento dell'auto-espandibile CoreValve attraverso retrazione della guaina esterna. B, Posizionamento della Edwards Sapien XT espandibile con pallone.¹⁰

⁸ Maguire, «Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe, Symptomatic Aortic Valve Stenosis at Intermediate Surgical Risk: A Health Technology Assessment».

⁹ Mohamed El-Mawardy, Mohamed Abdel-Wahab, e Gert Richardt, «Transcatheter Aortic Valve Implantation: Technique, Complications and Perspectives», *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 12, n. 8 (agosto 2014): 1005–24, <https://doi.org/10.1586/14779072.2014.929942>.

¹⁰ El-Mawardy, Abdel-Wahab, e Richardt.

2.1 VALVOLE CARDIACHE TRANSCATETERE

Gli stent utilizzati nella TAVI sono diversi, ma i principali sono:

1) Valvole **Edwards Sapien** o **ESV**:

con una struttura tubulare espandibile con il pallone, in cromo cobalto con i lembi valvolari fatti di pericardio bovino montati sul frame dello stent. Sono intra-anulari.¹¹

Per quanto riguarda la più recente SAPIEN3, gli introduttori sono di 14 French per le valvole di 20, 23 e 26 mm, di 16 French per le valvole di 29 mm.¹²

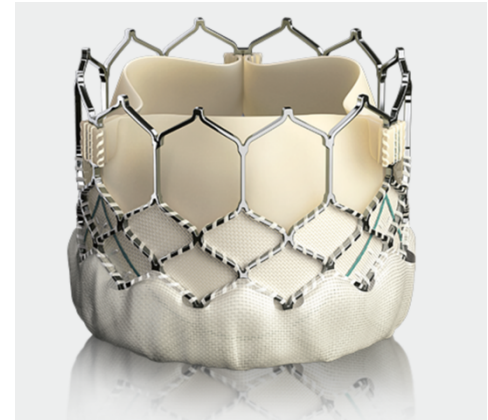


Figura 2.2: Edwards Sapien Valve

2) Valvole **Medtronic CoreValve** o **MCV**:

sono valvole di pericardio porcino montate su un frame auto-espandibile, sono ancorate non solo nell'anulus aortico ma anche superiormente nell'aorta sopra coronarica, pertanto sono sovra-anulari.

Le CoreValve esistono di diverse dimensioni: 23, 26, 29 e 31 mm.



Figura 2.3: Medtronic CoreValve

¹¹ Maguire, «Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe, Symptomatic Aortic Valve Stenosis at Intermediate Surgical Risk: A Health Technology Assessment».

¹² Amir Solomonica, Tawfiq Choudhury, e Rodrigo Bagur, «Newer-Generation of Edwards Transcatheter Aortic Valve Systems: SAPIEN 3, Centera, and SAPIEN 3 Ultra», *Expert Review of Medical Devices* 16, n. 2 (febbraio 2019): 81–87, <https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1555465>.

3) Valvole **Acurate Neo** della Boston Scientific, auto espandibili sovra-anulari, sono di pericardio porcino montate su una cornice di nitinol. Questo tipo di valvola esiste in diverse taglie: S da usare quando il diametro dell'anulus è compreso tra 21 e 23 mm, M quando è compreso tra 23 e 25 mm ed L quando è compreso tra 25 e 27 mm. L'introduttore è normalmente di 14 French (F).¹³



Figura 2.4: Acurate Neo Valve

4) Valvola **Portico** della Abbott: è composta da una valvola aortica di pericardio bovino montata su una cornice di nitinol auto-espandibile. I lembi sono localizzati a livello anulare. La valvola è riposizionabile e recuperabile, se necessario, prima del rilascio finale. Generalmente si esegue una predilatazione con pallone e non è richiesta la stimolazione rapida. La Portico esiste in quattro diverse taglie: 23, 25, 27 e 29 mm. L'introduttore consiste in un morbido cono di 18 F per le valvole di 23 e 25 m, di 19 F per quelle di 27 e 29 mm.¹⁴



Figura 2.5: Abbott Portico Valve

¹³ Maguire, «Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe, Symptomatic Aortic Valve Stenosis at Intermediate Surgical Risk: A Health Technology Assessment».

¹⁴ Maurizio Taramasso et al., «The Portico Transcatheter Aortic Valve for the Treatment of Severe Aortic Stenosis», *Future Cardiology* 15, n. 1 (gennaio 2019): 31–37, <https://doi.org/10.2217/fca-2018-0070>.

I costi relativi ai dispositivi utilizzati nella TAVI si aggirano attorno ai 23.000 dollari e sono molto maggiori rispetto a quelli usati nella SAVR, 6.000 dollari.¹⁵

Se prima le valvole necessitavano di sistemi di rilascio abbastanza larghi, di 22-25 F, ora tutti i dispositivi sono disponibili con sistemi di rilascio inferiori, di 18-20 F, favorendo l'applicazione trans-femorale nella maggior parte dei pazienti.

Dispositivo **MCV**

La Medtronic CoreValve è un dispositivo lungo che permette un vasto range di profondità di impianto ed è associato a minor instabilità emodinamica durante l'installazione, così da poter essere rilasciato senza stimolazione (pacing) ventricolare rapida. Potrebbe anche essere installato senza pre-dilatazione con palloncino, eliminando così interamente il bisogno della stimolazione rapida.

Se posizionata erroneamente, è potenzialmente recuperabile, anche se questo è ovviamente impegnativo dal punto di vista tecnico.

Ha un rischio di ostruzione coronarica acuta per distacco di un lembo valvolare nativo basso.

Dispositivo **ESV**

La valvola Edwards Sapien XT offre una terapia più focalizzata.

Studi comparativi tra ESV e MCV hanno evidenziato una percentuale di successo superiore per quanto riguarda la ESV, attribuibile a:

- un minor frequente rigurgito aortico moderato
- una minor frequente necessità di impiantare più di una valvola

Ciò nonostante gli outcomes clinici a 30 giorni sono comparabili.¹⁶

¹⁵ Maguire, «Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe, Symptomatic Aortic Valve Stenosis at Intermediate Surgical Risk: A Health Technology Assessment».

¹⁶ El-Mawardy, Abdel-Wahab, e Richardt, «Transcatheter Aortic Valve Implantation».

2.2 LA PROCEDURA

L'impianto di valvola aortica trans-catetere può essere eseguito:

- in anestesia locale con sedazione o in anestesia generale se il catetere è inserito utilizzando l'accesso trans-femorale
- solo in anestesia generale se si utilizzano altri accessi.

La via femorale è la più comune, inserendo il catetere nell'arteria femorale comune, ma quando questa non è praticabile, per esempio a causa di calcificazione o tortuosità o ridotto diametro dell'arteria, si possono utilizzare altre vie.¹⁷

La maggior parte dei centri oggi pratica tecniche completamente percutanee utilizzando dispositivi di chiusura vascolare al posto di incisioni chirurgiche e questo permette di evitare l'anestesia generale.¹⁸

La TAVI si esegue in una sala operatoria ibrida dotata di imaging multimodale avanzato e capace di ospitare il materiale e l'equipe necessari sia per una TAVI che per una chirurgia a cuore aperto.

Sarebbe auspicabile che la procedura venisse eseguita da un team multidisciplinare preparato nelle complesse procedure endovascolari cardiache e costituito da:

- un cardiocirurgo
- un cardiologo interventista
- un anestesista cardiaco esperto in ecocardiografia.
- uno specialista di imaging cardiaco
- Infermieri esperti.¹⁹

La tomografia computerizzata multi-detector (MDCT) e l'angiografia ileo-femorale sono volte a valutare la dimensione, la tortuosità e il grado di calcificazione delle arterie iliaco-femorali e sono obbligatorie per determinare la praticabilità di un approccio trans-femorale.

La misurazione dell'anulus aortico è fondamentale per definire la dimensione valvolare più adeguata: una dimensione eccessiva può aumentare il rischio di rottura dell'anulus

¹⁷ Maguire, «Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe, Symptomatic Aortic Valve Stenosis at Intermediate Surgical Risk: A Health Technology Assessment».

¹⁸ El-Mawardy, Abdel-Wahab, e Richardt, «Transcatheter Aortic Valve Implantation».

¹⁹ «Transcatheter Aortic Valve Implantation for Treatment of Aortic Valve Stenosis: A Health Technology Assessment.»

ed occlusione coronarica, mentre una dimensione ridotta può portare a rigurgito paravalvolare (PAR) e embolizzazione della valvola.

La misurazione dell'anulus si può effettuare attraverso ecocardiografia trans-esofagea (ETE), angiografia della radice aortica (durante angiografia coronarica), MDCT o una combinazione di queste, anche se sembra che l'ecocardiografia sottostimi le dimensioni dell'anulus, se comparata alla MDCT.

L'integrazione della MDCT riduce l'incidenza del PAR moderato, della morte intraospedaliera, della rottura dell'anulus e di PAR severo.

L'angiografia coronarica si esegue prima della procedura TAVI per valutare l'eventuale presenza di coronaropatia, in quanto eseguire una TAVI in un paziente coronaropatico determina diverse problematiche, quali limitazioni all'accesso coronarico e peggioramento dell'ischemia miocardica nel momento di stimolazione rapida ventricolare.

D'altronde, eseguire un PCI (intervento coronarico percutaneo) in un paziente con stenosi aortica severa potrebbe essere problematico, ed eseguirlo prima di una TAVI significherebbe necessità di doppia anti-aggregazione e quindi aumento del sanguinamento e delle complicanze vascolari, ma anche aumento del rischio di stroke e del danno renale legato alla somministrazione di mezzo di contrasto.

Comunque, in caso di stenosi severa nei principali vasi coronarici, prima della TAVI si esegue una rivascolarizzazione parziale o completa delle coronarie.

2.3 APPROCCI VASCOLARI

APPROCCIO TRANS-FEMORALE

È la prima scelta.

Un'accurata valutazione dell'anatomia ileo-femorale è di massima importanza nel determinare l'appropriatezza di questo approccio.

APPROCCIO TRANS-APICALE

L'approccio necessita di una piccola toracotomia laterale sinistra e di una perforazione diretta dell'apice ventricolare sinistro. Normalmente per far avanzare la valvola si usa

una guida più larga rispetto all'approccio trans-femorale, anche se la modalità di impianto è simile.

Vantaggi:

- evita il passaggio di cateteri larghi attraverso il sistema iliaco-femorale, l'arco aortico, aorta ascendente e valvola aortica;
- aumentata coesione della valvola protesica nell'anulus aortico, utile in caso di aorta orizzontale;
- offre la possibilità di ottenere immagini ecocardiografiche trans-esofagee molto accurate, tali da ridurre la quota di contrasto usata nella procedura.

Svantaggi:

- si esegue in anestesia generale;
- necessita di toracotomia;
- determina una lesione del miocardio per la perforazione apicale;
- sono possibili complicanze emorragiche.

APPROCCIO TRANS-AORTICO

Si effettua attraverso un'emisternotomia o una toracotomia destra.

Vantaggi:

- questa via non prevede il passaggio di cateteri larghi attraverso il sistema iliaco-femorale, l'arco aortico, ed evita anche la perforazione dell'apice ventricolare;

Svantaggi:

- toracotomia;
- anestesia generale.

APPROCCIO SUBCLAVEARE

Vantaggi:

- la distanza così breve tra l'accesso vascolare e la valvola aortica nativa si associa ad un miglior controllo della valvola durante il suo posizionamento;

Svantaggi:

- necessita di un'incisione chirurgica per isolare l'arteria succlavia sinistra, ed un qualsiasi danno all'arteria può esitare in un massivo sanguinamento intratoracico difficile da controllare.

APPROCCIO TRANS-ASCELLARE

Si può eseguire un'incisione chirurgica per isolare l'arteria ascellare sinistra, ma si può anche accedere per via percutanea utilizzando un dispositivo di chiusura vascolare o uno stent graft.

Vantaggi:

- qualunque danno all'arteria ascellare può essere facilmente riparato senza conseguenze cliniche importanti, infatti l'occlusione dell'ascellare verrebbe compensata dalla circolazione collaterale tra tronco tireocervicale della succlavia e arteria sottoscapolare.²⁰

APPROCCIO TRANS-CAROTIDEO

Può essere proposto quando gli approcci trans-femorali o trans-ascellari non sono disponibili.

Questo approccio è alquanto complesso in quanto, dopo aver preparato l'arteria carotide comune, si deve testare la perfusione cerebrale collaterale attraverso un'occlusione meccanica della carotide e registrando la pressione attraverso un ago di Seldinger inserito cranialmente all'occlusione.

Serve inoltre un monitoraggio continuo della saturazione dell'O₂ cerebrale.²¹

APPROCCIO TRANS-CAVALE

È uno degli approcci più recenti descritti per la TAVI.

Permette il passaggio di un introduttore di grandi dimensioni grazie alla natura venosa dell'accesso, senza per questo aumentare il rischio di sanguinamenti maggiori.

²⁰ El-Mawardy, Abdel-Wahab, e Richardt, «Transcatheter Aortic Valve Implantation».

²¹ Stergios Tzikas, Georgios Bompotis, Nikolaos Sarantzis, Konstantinos Toutouzas, Ioannis Lazaridis, Ioannis Styliadis, Tousoulis Dimitrios, Vassilios Vassilikos, «Transcarotid approach for TAVI Presentation of a challenging case», s.d.

Questo approccio prevede la creazione di un dotto tra la cava inferiore e l'aorta, atto a garantire il passaggio dell'introduttore e del sistema di rilascio dalla vena cava all'aorta, attraverso il retroperitoneo.

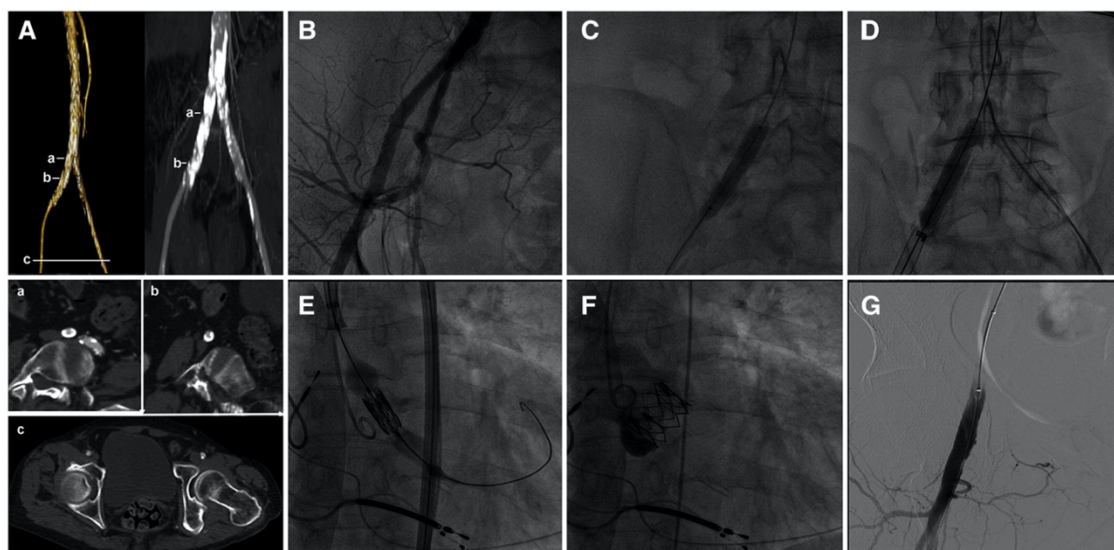
Alla TC l'aorta deve mostrare poche calcificazioni nella zona di passaggio, per evitare lacerazioni della parete aortica. La fistola aorto-cavale necessiterà poi di un dispositivo di chiusura di tipo cardiaco. La complicanza più frequente è un ematoma retroperitoneale.²²

2.4 IMPIANTO VALVOLARE

La valvuloplastica aortica con palloncino non si esegue sistematicamente prima dell'impianto della valvola, a meno che non si tratti della Acurate Neo.

La valvola Edwards è posizionata utilizzando la fluoroscopia, angiografia o ETE; l'espansione valvolare si raggiunge gonfiando il pallone sotto stimolazione ventricolare rapida (180-220 bpm) per ridurre al minimo l'output cardiaco ed evitare embolizzazioni valvolari durante la procedura.

La valvola Medtronic di solito viene posizionata tramite fluoroscopia ed angiografia e può essere inserita senza stimolazione rapida, retraendo la guaina esterna del catetere di rilascio.²³



²² Interventional Cardiology Review 2018;13(3):145–50

²³ El-Mawardy, Abdel-Wahab, e Richardt, «Transcatheter Aortic Valve Implantation».

Figura 2.6: A, TC pre-procedurale dei vasi periferici. Una significativa calcificazione concentrica viene rilevata in a, b, e c. B, la TAVI viene posizionata attraverso il lato destro. C, Predilatazione dell'arteria femorale. D, predilatazione delle arterie iliache. E, F impianto della valvola Edwards Sapien XT con successo. G, l'angiografia dimostra l'assenza di danno vascolare in seguito a retrazione del catetere.²⁴

La durabilità clinica delle valvole trans-catetere finora è stata ben documentata fino a 5 anni, un tempo sufficientemente lungo per dare un adeguato benefit alla maggior parte dei candidati, che sono molto anziani.

2.5 VALUTAZIONE DEL PAZIENTE

La valutazione per sottoporre o meno un paziente a una TAVI segue gli stessi principi base della SAVR.

Lo screening è fatto in un ambiente clinico dedicato, basandosi su:

- valutazione dell'anamnesi patologica remota/storia medica;
- ecocardiografia trans-toracica;
- RX torace;
- esami del sangue con particolare attenzione all'emoglobina, alla funzionalità renale ed epatica, all'emostasi e agli elettroliti;
- angiografia coronarica;
- imaging aorto-iliaco-femorale con angiografia e TC.

Se possibile, è auspicabile eseguire gli studi di imaging nel centro in cui si effettua la TAVI, in quanto potrebbero esserci sfumature rispetto a come il team multidisciplinare effettua e interpreta questi studi.

Assessment dell'anatomia e funzionalità della valvola aortica

Si effettua con ecocardiografia trans-toracica (TTE) per evidenziare una velocità di picco del jet aortico >4 m/sec, gradiente transvalvolare medio >40 mmHg, e/o area valvolare aortica <1 cm².

²⁴ Neil Ruparelia et al., «Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients with Small Diseased Peripheral Vessels», *Cardiovascular Revascularization Medicine* 16, n. 6 (settembre 2015): 326–30, <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2015.05.013>.

Nei pazienti con FE severamente ridotta, sospetta stenosi aortica ma che hanno un basso gradiente transaortico bisogna effettuare un test di stress con dobutamina a bassa dose per verificare la presenza della stenosi e di una riserva contrattile.

Assessment dell'anatomia e funzionalità del ventricolo sinistro

Con ecocardiografia trans-toracica. Pazienti con severa disfunzione sistolica ventricolare e coronarie ostruite non rivascolarizzate, oppure rigurgito mitralico severo o poca riserva contrattile, sono a maggior rischio di instabilità emodinamica periprocedurale.

Assessment dell'anatomia coronarica

Con angiografia coronarica, effettuata prima della TAVI.

Una coronaropatia multivasale severa può essere un'indicazione relativa sia a SAVR con bypass combinato, o in alternativa ad una TAVI preceduta o seguita da rivascolarizzazione percutanea.

Inoltre, durante la procedura potrebbe verificarsi un'ostruzione coronarica in seguito a dislocamento di una cuspidale della valvola nativa: questo succede nel momento in cui la nuova valvola impiantata si apre, perché ribaltando i lembi aortici nativi questi possono andare ad occludere le coronarie.

Il rischio di occlusione è stimato alla TC in base all'altezza di origine delle coronarie (distanza tra l'anulus e l'ostio <12 mm), al volume dei lembi aortici nativi, al diametro della radice aortica (ristretto), alla valvola che si intende impiantare. Il rischio è maggiore quanto più la valvola si posiziona in alto.

Assessment dell'accesso arterioso

Diametro, grado di calcificazione e tortuosità dei vasi arteriosi devono essere studiati con angiografia o meglio con angio-TC, che da una valutazione più completa. La risonanza magnetica e gli ultrasuoni intravascolari possono essere d'aiuto nei pazienti con disfunzione renale grave. L'imaging dovrebbe comprendere l'intero percorso vascolare dal sito di accesso proposto, generalmente arteria femorale comune, alla valvola aortica. Un'aorta ascendente dilatata può essere una controindicazione

all'impianto di protesi che in parte si fissano lì (MCV), ma non all'impianto di quelle che si fissano esclusivamente sull'anulus.

Tortuosità severa dell'aorta, aneurismi, ateroma che protrude o trombo sono controindicazioni relative ma non assolute all'accesso trans-catetere.²⁵

Neanche l'aorta a porcellana costituisce una controindicazione: questa patologia, caratterizzata da una calcificazione circonferenziale o quasi dell'aorta ascendente, è spesso associata a calcificazione valvolare o coronarica.

L'aorta a porcellana può costituire un fattore aggiuntivo per selezionare il paziente per la TAVI e a volte addirittura l'indicazione primaria alla TAVI anche in pazienti a basso rischio chirurgico.²⁶

Essa infatti non è un problema finché il lume aortico, incluso quello della radice, sono sufficientemente larghi: i sistemi di posizionamento valvolare trans-arteriosi misurano approssimativamente 7 mm di diametro esterno e pertanto possono essere accolti da un'arteria compliante dal diametro di almeno 6 mm.

Assessment funzionale

Nel paziente anziano sintomatico con stenosi severa, un test del cammino (5 metri) è superiore alla classe NYHA per stabilire la compromissione funzionale.

Si valutano anche le funzioni neurocognitive con il Mini Mental Test e la fragilità. Pazienti con patologie polmonari severe, tumori maligni o demenza potrebbero non beneficiare in modo significativo della TAVI, o anzi peggiorare nonostante una procedura eseguita con successo.

In questi casi, per selezionare i pazienti si richiede la collaborazione di infermieri esperti, medici, altri specialisti, esperti di etica.²⁷

²⁵ John Webb et al., «Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Canadian Cardiovascular Society Position Statement», *Canadian Journal of Cardiology* 28, n. 5 (settembre 2012): 520–28, <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.04.015>.

²⁶ Gian Luca Martinelli et al., «A New Approach for Severe Aortic Regurgitation in Porcelain Aorta with Sutureless Perceval Valve: A Case Report», *International Journal of Surgery Case Reports* 59 (2019): 124–27, <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.04.044>.

²⁷ Webb et al., «Transcatheter Aortic Valve Implantation».

Rischio chirurgico

Le nuove linee guida ESC/EACTS 2017 fornite dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) e dall'Associazione Europea di Chirurgia Cardio-Toracica (EACTS) riguardo alla gestione delle valvulopatie cardiache, evidenziano come l'aumentata complessità nella valutazione del paziente e nelle decisioni di trattamento, sia questo chirurgico o radiologico interventistico, richieda la partecipazione di un team multidisciplinare altamente specializzato e di volumi sufficientemente alti per fornire al paziente una cura ottimale.

In caso di stenosi aortica, i pazienti più difficili rimangono quelli con stenosi a basso gradiente e ridotta FE ma senza riserva di flusso (allo stress test con dobutamina);

Per loro ora si raccomanda di considerare l'intervento meno invasivo, cioè la TAVI, specie quando lo score del calcio alla TC conferma stenosi severa. Le linee guida indicano invece la chirurgia con un livello di raccomandazione IIa (dovrebbe considerarsi) nel caso di pazienti asintomatici con stenosi aortica severa e:

- livelli di BNP uguali o maggiori di tre volte il range di normalità corretto per età e sesso;
- pressione sistolica polmonare severamente elevata (> 60 mmHg) a riposo;

entrambi confermati da misurazioni ripetute.

Comunque, le raccomandazioni riguardo quale approccio scegliere, tra SAVR e TAVR, sono l'aspetto più controverso del documento, il quale enfatizza sia l'importanza di una decisione condivisa da un team valvolare cardiaco che includa cardiologi e cardiocirurghi, sia il bisogno di un reparto di cardiocirurgia nel sito in cui si eseguono le TAVI, per questioni di sicurezza. L'età del paziente e la sua aspettativa di vita sono determinanti nella scelta tra le due procedure, specie in vista del fatto che la TAVI ha durata limitata, necessita frequentemente dell'impianto di un pacemaker permanente e determina spesso rigurgito paravalvolare.

La SAVR rimane l'approccio preferito nei pazienti con basso rischio chirurgico, definito come:

- EuroSCORE II e STS (Società dei Chirurghi Toracici) score $< 4\%$, EuroSCORE I $< 10\%$;

- assenza di altri fattori di rischio stabiliti quali: fragilità, aorta a porcellana, sequele di irradiazione toracica.

La SAVR è più indicata se:

- Età < 75 anni
- Accesso sfavorevole per una TAVI
- Breve distanza tra ostio coronarico e anulus
- Morfologia valvolare o della radice aortica sfavorevole
- Grado e pattern di calcificazione
- Trombi in aorta o nel ventricolo sinistro
- Sospetta endocardite.

La TAVI è chiaramente raccomandata nei pazienti non suscettibili o a rischio proibitivo di SAVR, specie nei pazienti più anziani e con accesso trans-femorale praticabile.

La TAVI è preferita se:

- EuroSCORE II o STS score > o uguale a 4
- Comorbidità severe non adeguatamente rappresentate negli score (fragilità, mobilità limitata, aorta a porcellana, sequele di irradiazione toracica)
- Età > 75 anni
- Previa chirurgia cardiaca
- Accesso trans-femorale favorevole
- Morfologia valvolare, della radice aortica e dell'anulus favorevoli
- Presenza di bypass coronarico intatto
- Severa scoliosi o deformità toracica
- Necessaria concomitante rivascolarizzazione coronarica.²⁸

2.6 LA SALA

Sarebbe auspicabile che la TAVI venisse eseguita in una sala operatoria specializzata polivalente, in quanto l'alto rischio della procedura necessita di una pronta disponibilità di anestesia e bypass cardiopolmonare periferico. Spesso però è una sala di

²⁸ Baumgartner, «The 2017 ESC/EACTS Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease».

emodinamica allestita con dei carrelli forniti di materiali specifici per l'esecuzione della TAVI.

Una stanza relativamente larga è appropriata per accogliere l'anestesia, l'ecocardiografia, le pompe di gonfiaggio del pallone intra-aortico ed il supporto cardiopolmonare. Il flusso d'aria deve rispettare gli standard della sterilità chirurgica e i raggi X devono essere collaudati per il cateterismo cardiaco.

2.7 VOLUME

Il numero di casi effettuati sia dall'istituto che a livello individuale dal singolo operatore deve essere adeguato al fine di ottenere outcomes ottimali.

A differenza della maggior parte delle procedure trans-catetere, la TAVI ha un potenziale significativo di severi eventi avversi che necessitano di grande competenza per essere controllati, ma che sono ampiamente evitabili con l'esperienza.

Ciascun istituto dovrebbe effettuare un minimo di 25-50 interventi per anno.

Gli outcomes non dipendono solo dall'esperienza del singolo operatore, ma dal team multidisciplinare, che deve efficacemente identificare i candidati appropriati e gestire il paziente nel pre, durante e nel post-operatorio.

2.8 GESTIONE DEL PAZIENTE NEL POST-OPERATORIO

Siccome i pazienti sottoposti a TAVI sono a rischio di complicanze legate a compromissione delle vie aeree, sanguinamenti, scompenso cardiaco congestizio, insufficienza renale ed eventi neurologici, è raccomandato che trascorrono almeno una notte in terapia intensiva.

Inoltre, la possibilità di un BAV necessita di un pacemaker profilattico temporaneo e di un monitoraggio prolungato con elettrocardiografia per 48 ore. La profilassi delle complicanze trombo-emboliche legate alla valvola è empirica.²⁹

Secondo le ultime linee guida ESC/EACTS, la trombosi valvolare si osserva meno frequentemente se il paziente è in terapia anticoagulante orale piuttosto che in

²⁹ Webb et al., «Transcatheter Aortic Valve Implantation».

antiaggregazione; l'effetto positivo sulla trombosi va però soppesato con l'aumentato rischio di sanguinamento dovuto agli anticoagulanti orali.

Pertanto nelle protesi biologiche il trattamento d'elezione rimane l'aspirina a bassa dose a vita (raccomandazione IIa vs IIb per anticoagulanti orali), insieme a clopidogrel nei primi 3 mesi.

La doppia antiaggregazione dovrebbe essere considerata per 3-6 mesi, ma si preferisce la monoterapia quando il rischio di sanguinamento è alto.

I nuovi anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K dovrebbero essere considerati in caso di FA e valvulopatia aortica, insufficienza mitralica e valvole bioprotesiche aortiche dopo il terzo mese dall'impianto.

Sempre nei pazienti con indicazione alla terapia anticoagulante, come i pazienti con FA, l'aggiunta di aspirina a basse dosi agli anticoagulanti orali (duplice terapia) ora è solo una raccomandazione IIb.

Se le preoccupazioni riguardo il rischio ischemico prevalgono, si può pensare ad una triplice terapia (anticoagulante orale e doppia antiaggregazione) nei primi 6 mesi, seguita da duplice terapia (anticoagulante orale con un agente antiaggregante) fino al dodicesimo mese, ed esclusivo anticoagulante successivamente, oppure una duplice terapia sin dall'inizio.³⁰

I pazienti dovrebbero fare un ecocardiogramma prima della dimissione e/o a un mese dall'intervento e dovrebbero essere rivalutati dal proprio medico e dal team cardiologico dopo un mese, con una visita specialistica cardiologica annuale.³¹

2.9 CONFRONTO TAVI E SAVR

La letteratura contemporanea, e nello specifico i trials SURTAVI e PARTNER 2, hanno voluto comparare l'efficienza e la sicurezza delle procedure TAVI e SAVR, in pazienti affetti da stenosi aortica severa con rischio chirurgico intermedio.

Gli studi hanno voluto verificare se vi fosse una differenza statisticamente significativa tra le due procedure, in merito alle complicanze.

³⁰ Baumgartner, «The 2017 ESC/EACTS Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease».

³¹ Webb et al., «Transcatheter Aortic Valve Implantation».

2.9.1 RISULTATI

Non è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa tra le due procedure nei due anni successivi di follow up per quanto riguarda:

- Mortalità
- Stroke disabilitanti
- Attacco ischemico transitorio
- Infarto acuto del miocardio.

È stato inoltre dimostrato che la TAVI ha un rischio statisticamente significativo più basso della SAVR nei primi 30 giorni di follow up, ma solo da uno dei due studi, di:

- Stroke
- Emorragie severe
- Infarto, qualora l'accesso sia transfemorale.

Entrambi gli studi hanno evidenziato che la TAVI ha un rischio statisticamente significativo inferiore della SAVR nei primi 30 giorni di follow up in merito a:

- Fibrillazione atriale
- Insufficienza renale acuta.

Infine gli studi hanno evidenziato un rischio statisticamente significativo aumentato nella procedura TAVI rispetto alla SAVR nei primi 30 giorni di follow up per quanto riguarda:

- Complicanze vascolari maggiori
- Paravalvular leak o rigurgito paravalvolare aortico: secondo il trial PARTNER 2 i pazienti con rigurgito paravalvolare da moderato a severo hanno un aumentato rischio di morte a 2 anni.
- Re-intervento valvolare aortico: come ad esempio dilatazione con palloncino, riparazione o riposizionamento valvolare, reimpianto.
- Impianto di un nuovo pacemaker permanente: anche se solamente lo studio SURTAVI ha dimostrato un rischio statisticamente significativo maggiore per la TAVI.

Gli studi hanno inoltre analizzato lo stato di salute e la qualità della vita dei pazienti, basandosi su punteggi definiti da parametri quali la limitazione fisica, la limitazione

sociale, la presenza di sintomi; La qualità della vita migliora tanto nei pazienti sottoposti a TAVI quanto in quelli sottoposti SAVR, anche se gli studi evidenziano un miglioramento statisticamente significativo maggiore nella TAVI con accesso trans-femorale rispetto alla SAVR nei primi 30 giorni di follow up; Questo può trovare spiegazione nel fatto che la manipolazione del complesso muscolo scheletrico del torace richiesto per la SAVR e per la TAVI trans-toracica può aumentare il dolore post-operatorio inficiando la qualità della vita.

2.9.2 ASPETTI ECONOMICI

In adulti con stenosi aortica severa e rischio chirurgico intermedio, gli studi hanno dimostrato che la procedura TAVI può essere comparata alla SAVR per efficacia in termini di costi e può addirittura risultare più conveniente quando l'impianto è trans-femorale.³²

Nuovi studi si sono proposti di investigare l'incidenza delle complicanze peri-procedurali post TAVI e il loro impatto sull'utilizzo delle risorse.

Dal 2012 al 2018 si è assistito a un significativo aumento, dal 71 al 90%, delle TAVI non complicate e a un decremento dell'utilizzo delle risorse dal 75 a ben il 12%.

In questi studi è emerso come:

- 1) la tecnologia emergente, intesa come evoluzione delle valvole bioprotesiche e dei sistemi di rilascio dei dispositivi
- 2) l'esperienza aumentata dell'operatore

abbiano determinato la riduzione dell'utilizzo delle risorse e il tasso di complicanze peri-procedurali; Questo è stato possibile attraverso:

- 1) un'accurata selezione del paziente: sono stati identificati coloro che avrebbero beneficiato di più della procedura ed i pazienti unfit venivano differiti o ottimizzati prima di sottoporvisi
- 2) sono stati emessi dei protocolli di monitoraggio post-operatorio più stringenti.

³² Maguire, «Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe, Symptomatic Aortic Valve Stenosis at Intermediate Surgical Risk: A Health Technology Assessment».

Stabilire il rischio di complicanze post-operatorie dei pazienti da sottoporre a TAVI è difficile, pertanto capire i fattori indipendenti associati allo sviluppo di suddette complicanze è molto importante.³³

Da questi studi è emerso che i principali fattori prognostici indipendenti sono età e fragilità, mentre i fattori indipendentemente associati all'utilizzo delle risorse sono:

- una peggiore condizione di base: espressa come età avanzata, maggiore fragilità, STS score maggiore, classe NYHA III/IV, aumentato rigurgito tricuspide in partenza.
- Impianto di pacemaker permanente post TAVI, che è risultato essere la complicanza più dispendiosa
- Insorgenza di complicanze vascolari post TAVI.

2.10 LE COMPLICANZE DELLA TAVI

2.10.1 SANGUINAMENTO DEL SITO DI ACCESSO

Il sanguinamento è una complicanza comune della TAVI trans-femorale. L'impianto di uno stent percutaneo nell'arteria femorale può garantire l'emostasi del sito di accesso evitando la necessità di una riparazione chirurgica vascolare più invasiva. Il rilascio dello stent avviene generalmente per avanzamento anterogrado di un filo guida dall'arteria femorale controlaterale all'arteria lesionata.

In alternativa, studi recenti affermano la possibilità di posizionare comunque lo stent, ma per via retrograda: il filo guida viene inserito nel vaso femorale ipsilaterale al sanguinamento ma distalmente a questo, si fa avanzare il filo fino all'aorta addominale, segue il rilascio dello stent nell'arteria femorale comune, con garanzia di emostasi.³⁴

³³ Alexis K. Okoh et al., «Periprocedural Complications after Transcatheter Aortic Valve Replacement and Their Impact on Resource Utilization», *Cardiovascular Revascularization Medicine*, febbraio 2020, S1553838920300361, <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.01.025>.

³⁴ Hussein Sliman, Avinoam Shiran, Dallit Mannheim, Eyal Avraham, Ron Karmeli, Nader Khader, Barak Zafir, Ronen Rubinshtein, Ronen Jaffe, «Retrograde femoral artery stent graft implantation for treatment of access-site bleeding following TAVI», maggio 2019.

2.10.2 STROKE

Lo stroke è una seria complicanza della sostituzione valvolare che può aumentare sostanzialmente la morbilità e mortalità acuta e a lungo termine.³⁵

Nonostante l'evoluzione nella tecnica, l'incidenza di strokes clinicamente significativi rimane ad oggi attorno al 4%.

L'uso della risonanza magnetica ha dimostrato lesioni silenti da emboli nel cervello dal 58 fino al 100% dei pazienti sottoposti a TAVI, le quali purtroppo si associano a deterioramento cognitivo a lungo termine. Questo ha portato allo sviluppo di dispositivi di protezione cerebrale capaci di catturare sia di deviare gli emboli durante la procedura. Ad oggi in letteratura ci sono risultati consistenti a supporto del fatto che il loro utilizzo riduca il volume della lesione.

Purtroppo finora questi dispositivi non hanno determinato un cambiamento degli endpoints clinici in trials randomizzati, ma sembrano comunque suggerire un impatto favorevole nella riduzione di deficit neurologici.³⁶

2.10.3 TROMBOSI VALVOLARE

L'ispessimento dei lembi valvolari con trombosi in seguito a TAVI è un riscontro molto frequente, specialmente nei pazienti che non prendono anticoagulanti.

Le raccomandazioni attuali suggeriscono l'uso di angio-TC per il suo riscontro.

Nella maggior parte dei casi la trombosi valvolare ha un decorso subclinico; Sintomi quali angina e dispnea insorgono nel follow up solo in una piccola percentuale di pazienti e si associano ad incremento del gradiente medio trans-valvolare rilevato all'ecocardiografia.³⁷

³⁵ Julia Seeger et al., «Rate of Peri-Procedural Stroke Observed with Cerebral Embolic Protection during Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Patient-Level Propensity-Matched Analysis», *European Heart Journal* 40, n. 17 (1 maggio 2019): 1334–40, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy847>.

³⁶ C. Simsek et al., «The Rationale of Using Cerebral Embolic Protection Devices during Transcatheter Aortic Valve Implantation», *Netherlands Heart Journal* 28, n. 5 (maggio 2020): 249–52, <https://doi.org/10.1007/s12471-020-01380-7>.

³⁷ M. Marwan et al., «Leaflet Thrombosis Following Transcatheter Aortic Valve Implantation», *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* 12, n. 1 (gennaio 2018): 8–13, <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2017.11.002>.

2.10.4 PARAVALVULAR LEAK (PVL) O RIGURGITO PARAVALVOLARE

Definito come una perdita di sangue tra la nuova valvola e la valvola nativa, di solito a causa di un'incompleta tenuta anulare, il paravalvular leak (PVL) viene quantificato accuratamente con ecocardiografia trans-esofagea intraoperatoria.

La perdita para-valvolare moderata o severa si riscontra oggi nel 3 fino al 6 % dei casi, però un lieve rigurgito paravalvolare si verifica fino in un terzo dei pazienti.

La presenza di un anche minimo rigurgito paravalvolare in pazienti ad alto rischio si dimostra associata a una sopravvivenza significativamente peggiore se comparata a quella dei pazienti che non sviluppano PVL. Tra i fattori di rischio di PVL, la calcificazione della zona di rilascio del dispositivo gioca un ruolo chiave, pertanto determinare di routine il volume del calcio, magari con TC multidetector contrast-enhanced, può fornire informazioni utili per la pianificazione dell'intervento.

La perdita para-valvolare, all'inizio significativamente problematica, ora ha ridotto la sua incidenza: questo è presumibilmente accaduto per l'introduzione di dispositivi di nuova generazione con guide esterne più piccole, un maggior uso di una successiva dilatazione con palloncino e per l'introduzione di nuove protesi migliorate; Nello specifico, CoreValve ha performance meno efficienti in presenza di severa calcificazione, mentre la Sapien3 è associata a una minor incidenza di PVL.³⁸

2.10.5 IMPIANTO DI PACEMAKER PERMANENTE (IPP)

L'insorgenza di disturbi di conduzione che richiedono l'impianto di un pacemaker permanente (IPP) in seguito a TAVI, costituisce ancora una seria complicanza della procedura. Questa complicanza è particolarmente importante considerando che persone sempre più giovani vengono sottoposte a TAVI e quindi con una lunga aspettativa di vita.

I disturbi possono essere blocchi atrioventricolari di primo, secondo e terzo grado, blocco di branca destro o sinistro completi, severa bradicardia, ed altri.

³⁸ Francesco Pollari et al., «Risk Factors for Paravalvular Leak after Transcatheter Aortic Valve Replacement», *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 157, n. 4 (aprile 2019): 1406-1415.e3, <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.085>.

In un recente studio il tasso di pacemaker permanenti impiantati post-TAVI è stato del 12%, dove il 10% in seguito ad aritmie insorte precocemente, mentre solo il 2% in seguito ad aritmie insorte tardivamente (ovvero dopo 48 ore dall'intervento).

Inoltre, il numero di impianti di pacemaker è stato nettamente inferiore per le valvole espanse con pallone. Volendo identificare i fattori predittivi indipendenti di aritmie precoci che necessitano di IPP, sono emersi:

- tempo del PQ;
- blocco di branca destro preesistente;
- predilatazione.

Come fattori predittivi indipendenti di aritmie tardive che necessitano di IPP sono stati identificati:

- ritardo di conduzione intraventricolare preesistente;
- blocco di branca destro preesistente;
- valvole auto-espandibili;
- Predilatazione.

Pertanto emerge chiaramente come il fatto di avere aritmie preesistenti sia determinante nel dover impiantare poi un pacemaker permanente.³⁹

2.10.6 COMPLICANZE VASCOLARI MAGGIORI (CVM)

Sono la dissezione aortica, rottura di aorta, rottura dell'anulus, perforazione ventricolare sinistra, nuovo aneurisma apicale o psuedoaneurisma, embolizzazione distale.

Le CVM post TAVI sono associate ad una significativa morbilità e mortalità a causa della perdita di sangue, della necessità di trasfusioni e dell'instabilità emodinamica, inoltre sembrano incidere anche sulla sopravvivenza a lungo termine.⁴⁰

Inizialmente la TAVI prevedeva un accesso femorale ottenuto con un'incisione chirurgica. In queste procedura si utilizzavano guide di un certo calibro (>19 Fr).

³⁹ Nynke H M Kooistra et al., «Late Onset of New Conduction Disturbances Requiring Permanent Pacemaker Implantation Following TAVI», *Heart*, 31 gennaio 2020, heartjnl-2019-315967, <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315967>.

⁴⁰ Konstantinos Filis et al., «Vascular Complications during Transcatheter Aortic Valve Implantation: The Role of the Vascular Surgeon», *Vascular*, 20 febbraio 2020, 170853812090265, <https://doi.org/10.1177/1708538120902659>.

Indagando sulle complicanze vascolari associate, alcuni studi hanno evidenziato questi predittori indipendenti:

- Genere femminile
- una guida dal calibro maggiore (>19 Fr)
- l'esperienza dell'operatore
- la calcificazione dell'arteria femorale comune
- un'aumentata ratio tra la guida e l'arteria femorale > 1.05
- insufficienza renale
- vasculopatia periferica.

Con il tempo si è assistito ad una graduale riduzione delle dimensioni dei cateteri guida (14-16 Fr) e ad un aumento della manualità da parte degli operatori con tecniche di chiusura vascolare percutanee anche di fori grandi.

Per queste ragioni molti hanno adottato un approccio completamente percutaneo, eseguendo quindi tecniche di accesso vascolare micropuntato percutaneo eco-guidato con cateteri generalmente di 14-16 Fr.

I vantaggi osservati in questa procedura meno invasiva, rispetto a una TAVI trans-femorale eseguita con incisione chirurgica, sono:

- minori emorragie
- un più basso tasso di infezione
- tempo di ospedalizzazione inferiore e dimissione precoce
- costi procedurali minori.

Nonostante questo, le complicanze vascolari (CV) e il fallimento del dispositivo percutaneo di chiusura vascolare (PCDF) hanno continuato a limitare la sicurezza generale della TAVI trans-femorale percutanea. Pertanto alcuni studi hanno voluto individuare l'incidenza e i fattori predittivi clinici e TC-angiografici di complicanze vascolari maggiori in pazienti sottoposti a TAVI trans-femorale percutanea.

Diversamente da quanto rilevato per le TAVI con incisione chirurgica, è stato qui dimostrato che:

- profondità e diametro dell'arteria femorale comune
- ratio tra guida e arteria iliaca esterna e ratio tra guida e arteria femorale > 0.75

nessuno di questi parametri costituiva un fattore predittivo indipendente di CV maggiori, sebbene mostrassero un'univariata associazione con CV maggiori. Questo è stato giustificato dall'impiego di guide dal diametro minore, capaci di entrare all'interno di qualunque arteria, per quanto calcifica.

Anche il genere femminile è risultato indicatore univariato di complicanze vascolari maggiori e mostrava un forte trend verso l'aumentato rischio ma non è risultato statisticamente significativo.

I reali fattori predittivi indipendenti di CV maggiori emersi sono:

- Coronaropatia: i pazienti con CAD potrebbero avere una quota maggiore di aterosclerosi e potrebbero essere meno capaci di compensare una CV, conducendo una CV minore ad una CV maggiore.
- Tortuosità dei vasi pelvici: almeno due curve > 90 gradi.

Il tasso di complicanze vascolari maggiori osservato in questo studio era particolarmente basso (6%) grazie a:

- ridotta dimensione delle guide (14-16 F) usate nello studio
- alla maggiore esperienza dell'operatore
- ai progressi tecnologici fatti nella procedura, come l'uso dell'accesso vascolare micropuntato ecoguidato
- al fatto che molti pazienti sottoposti alla procedura avessero un rischio chirurgico solo intermedio.

Lo stesso studio ha dimostrato inoltre che sebbene la mortalità a 30 giorni fosse in generale bassa (2.6%), le morti riguardavano esclusivamente pazienti che avevano avuto una complicanza vascolare maggiore, mentre complicanze vascolari minori o PDCF non incrementavano il rischio di mortalità; Dunque anche se il rischio di complicanze vascolari maggiori è diminuito nel tempo, il loro impatto clinico rimane alto.⁴¹

Altri studi recenti affermano che uno standardizzato consulto preoperatorio da parte di un chirurgo vascolare potrebbe ridurre il rischio di quelle complicanze vascolari che necessiterebbero di riparazione e pertanto associate a mortalità precoce.

⁴¹ Wayne Batchelor et al., «Incidence, Prognosis and Predictors of Major Vascular Complications and Percutaneous Closure Device Failure Following Contemporary Percutaneous Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement», *Cardiovascular Revascularization Medicine*, gennaio 2020, S1553838920300166, <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.01.007>.

Nello specifico, nei pazienti che erano stati valutati da un chirurgo vascolare prima di sottoporsi alla procedura TAVI, è stato dimostrato che:

- venivano condotti più esami di imaging vascolare
- le complicanze vascolari che necessitavano del coinvolgimento di un chirurgo vascolare sono state inferiori
- si sono verificate meno emorragie severe e quindi minor ricorso a trasfusioni
- dissezioni, trombosi aortiche, rotture, pseudoaneurismi, fistole artero-venose, trombosi venose profonde sono avvenuti con la stessa incidenza in entrambi i gruppi, valutati pre-intervento dal chirurgo e non
- si è verificato un maggior numero di ematomi
- degenza ospedaliera inferiore
- mortalità precoce inferiore.

Fattori associati ad un aumentato rischio di complicanze:

- età superiore agli 80 anni: unico fattore di rischio indipendente. L'età si associa ad aumentata calcificazione arteriosa dunque ad aumentato rischio di dissezione, rottura o embolizzazione distale
- BMI superiore a 30 kg/m²: fattore di rischio indipendente di complicanze delle ferite
- Approccio trans-femorale: probabilmente perché rispetto ad un trans-ascellare utilizza guide di calibro maggiore
- Dispositivi di chiusura: il loro uso è stato associato a pseudoaneurismi femorali, specie con il dispositivo Prostar (a singola sutura) più che con il Proglide (a doppia sutura)

Il consulto pre-operatorio da parte del chirurgo vascolare ha aumentato il numero di lesioni trattate conservativamente: la valutazione clinica delle vie di accesso disponibili, un dettagliato imaging vascolare con angiografia, una strategia multidisciplinare sono fattori di notevole importanza per migliorare l'outcome di questa procedura.⁴²

⁴² Filis et al., «Vascular Complications during Transcatheter Aortic Valve Implantation».

Capitolo 3

OGGETTO E SCOPO DELLO STUDIO

La stenosi aortica severa sintomatica ha un tasso di mortalità a due anni del 50% se non trattata.

Fino a poco tempo fa, la sostituzione della valvola con la chirurgia open è stata l'unico trattamento efficace, mentre oggi l'impianto trans-catetere della valvola aortica (TAVI) è un'opzione di trattamento emergente per i pazienti non suscettibili di chirurgia. Pertanto lo scopo di questo studio è quello di descrivere l'esperienza clinica, svolta presso il dipartimento di Emodinamica e la Clinica di Cardiologia e Aritmologia dell'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Torrette di Ancona, nel trattamento della stenosi aortica severa mediante TAVI.

Nello specifico, questo studio si propone di indagare i fattori determinanti le complicanze vascolari maggiori della procedura ed il loro effetto sulla mortalità e sulla morbilità procedurale, in quanto costituiscono tuttora un problema clinico rilevante, specialmente per i pazienti più anziani.

Capitolo 4

MATERIALI E METODI

4.1 TIPO DI STUDIO E CENTRI COINVOLTI

Lo studio è stato di tipo osservazionale monocentrico, svolto nella SOD di Emodinamica e nella Clinica di Cardiologia e Aritmologia degli Ospedali Riuniti Torrette di Ancona.

4.2 SELEZIONE DEI PAZIENTI/POPOLAZIONE IN STUDIO

Dal 1 Giugno 2016 al 31 dicembre 2019 sono stati arruolati per lo studio sia pazienti ricoverati nel Dipartimento di Scienze Cardiovascolari dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti Torrette di Ancona, sia pazienti indirizzati al reparto di Emodinamica da medici del territorio e da altri ospedali regionali.

Tutti questi pazienti si presentavano con una diagnosi di stenosi aortica severa sintomatica. Generalmente avevano un rischio chirurgico elevato o intermedio, ma sporadicamente lo avevano basso.

I pazienti arruolati sono stati 350, di questi 349 (99,7%) sono stati sottoposti a TAVI con approccio transfemorale e 1 (0,3%) con approccio transascellare.

Per valutare l'adeguatezza ai criteri di inclusione per il trattamento percutaneo, tutti i pazienti sono stati vagliati da un Heart team e sottoposti a visita cardiologica, ECG, esami ematochimici, Ecocardiografia Doppler e talvolta cateterismo cardiaco.

I criteri di inclusione con i quali sono stati arruolati i pazienti sono stati:

- Pazienti con stenosi aortica severa sintomatica
- Pazienti con STS score o EuroSCORE > o uguale a 4, o anche inferiore ma che hanno rifiutato l'intervento chirurgico open (SAVR)
- Pazienti con stenosi aortica severa e FE < 50%
- Pazienti con stenosi aortica severa apparentemente asintomatica ma positiva ai test di stress.

4.3 PROTOCOLLO DI STUDIO E RACCOLTA DEI DATI

Le caratteristiche di ogni singolo paziente sono state analizzate da un team di Cardiologi Clinici, Emodinamisti, Ecocardiografisti e Anestesisti che hanno vagliato l'indicazione o meno alla TAVI.

La visita di controllo si è tenuta ad 1 mese circa dall'intervento e si componeva di esame clinico e anamnestico, ECG, Ecocardiografia ed esami ematici.

4.3.1 DATI AL BASALE PRE-TAVI

Nel dettaglio, la raccolta dati prevedeva:

- **Caratteristiche demografiche:**
 - Età
 - sesso
- **Caratteristiche cliniche basali:**
 - BMI
 - Classe NYHA
 - Comorbidità quali ipertensione, diabete, fumo, dislipidemia, COPD, pregresso accidente cerebro vascolare (CVA), FA, pregresso IMA, CAD (coronary artery disease), CABG (coronary artery bypass graft), PCI (percutaneous coronary intervention), aorta a porcellana, PAD (arteriopatia periferica), cancro in fase attiva, epatopatia, dialisi
 - STS ed EuroSCORE
 - Terapia farmacologica al basale cioè terapia assunta dal paziente prima di sottoporsi alla TAVI: aspirina, P2Y12i, anticoagulanti anti Vitamina K, NAOCs
- **Caratteristiche laboratoristiche:**
 - piastrine
 - creatinina (mg/dl)
 - Hb
- **Parametri ECO:**
 - gradiente transvalvolare medio al basale

- area valvolare al basale
- FEVS al basale
- **Caratteristiche della procedura:**
 - Tipo di approccio (transfemorale e transascellare)
 - Accesso principale (arteria femorale comune destra, arteria femorale comune sinistra, arteria femorale superficiale destra, arteria ascellare)
 - Accesso ancillare (radiale, femorale, brachiale)
 - Protezione coronarica: cannulazione e posizionamento di una guida in coronaria per intervenire qualora si chiudesse
 - Valvuloplastica
 - Tipologia di pallone
 - Tipologia di valvola (CoreValve, Edwards Sapien ed altre)
 - Dimensioni della valvola
 - Impianto di doppia valvola
 - Valve in valve
 - Postdilatazione
 - Migrazione della valvola
 - Impianto di pacemaker permanente
 - PCI: precedente, contemporanea e successiva alla TAVI
 - Coronaria trattata: 1 tronco comune (LM), 2 interventricolare anteriore (IVA), 3 circonflessa (CX), 4 coronaria destra (CD)
 - Contrasto medio: ml di mdc utilizzati durante la procedura.

4.3.2 DATI POST-TAVI

Nell'immediato post operatorio e nel periodo di degenza ospedaliera fino alla dimissione sono stati raccolti i seguenti dati:

- **Data**
- **Caratteristiche laboratoristiche:**
 - Worst creatinina: il peggior valore di creatinina successivo alla TAVI
 - Nadir Hb: la peggior Hb post procedurale

- **Caratteristiche ECO:**
 - Gradiente medio transvalvolare
 - PVL (paravalvular leak): assente, lieve o moderato
- **Eventuale dialisi post procedurale**

4.3.3 INDAGINI STRUMENTALI

ECOCARDIOGRAFIA:

In tutti i pazienti è stata eseguita un'ecocardiografia.

Le immagini sono state acquisite con pazienti in decubito laterale sinistro o destro per ottenere una proiezione mirata alla valutazione della valvulopatia aortica, in proiezione parasternale asse lungo, asse corto e nelle proiezioni apicali (2,3,4,5 camere).

Nella valutazione della severità della stenosi valvolare aortica, la velocità di picco e medie trans-valvolari aortiche (V_{max} e V_{med}) sono state calcolate con metodica doppler continuo, derivandone successivamente il gradiente massimo (G_{max}) secondo l'equazione di Bernulli. Il gradiente medio (G_{med}) è risultato dalla stima dei gradienti istantanei su traccia doppler continua durante eiezione ventricolare.

L'area valvolare aortica (AVA) è stata calcolata secondo l'equazione di continuità e indicizzata per la superficie corporea (AVA_i).

È stata inoltre effettuata una stima qualitativa di un'eventuale insufficienza valvolare aortica associata mediante color doppler.

CORONAROGRAFIA:

Quasi tutti i pazienti sono stati sottoposti a coronarografia pre-intervento.

CATETERISMO CARDIACO:

Alcuni pazienti hanno effettuato anche un cateterismo cardiaco sinistro qualora consentito dall'anatomia valvolare o in caso d'incongruenze all'ecocardiografia.

Attraverso il cateterismo è possibile valutare la pressione telediastolica, telesistolica ventricolari sinistre, il gradiente picco a picco e il grado di insufficienza aortica

associata. Quest'ultimo ha mostrato di concordare strettamente con il dato ecocardiografico.

4.4 ANALISI STATISTICA

Per quanto riguarda l'analisi descrittiva, le variabili continue sono state testate per la normalità con il test di Kolmogorov-Smirnov. L'ipotesi nulla prevedeva che le variabili si distribuissero lungo una distribuzione normale, ma dal test di verifica delle ipotesi è emerso sempre un livello di significatività inferiore a quello scelto (α) dello 0.05, pertanto l'ipotesi nulla è stata rifiutata.

Per le variabili dicotomiche invece la compilazione del database ha previsto l'inserimento di "0" o di "No" in caso di assenza della variabile, "1" o "Yes" in caso di presenza della variabile, "2" in caso di attuale assenza della variabile con previa presenza della stessa.

Per ogni modalità (0 o 1) sono state riportate la frequenza e la percentuale associata. L'evento più importante riscontrato (endpoint primario), ovvero il sanguinamento maggiore, è stato studiato con due tipologie di analisi, entrambe volte alla ricerca della probabilità di sviluppare questo endpoint: una univariata e una multivariata, entrambe utilizzando come modello la regressione logistica (Logit).

L'analisi univariata ha voluto verificare la relazione tra la variabile dipendente (endpoint primario) e le singole variabili indipendenti (le caratteristiche basali e procedurali della popolazione in studio).

Per ogni relazione si è cercato di studiare se per ogni variazione della caratteristica basale o procedurale sono associate variazioni nella probabilità di sviluppare l'endpoint (sanguinamento maggiore).

L'analisi multivariata si pone lo stesso obiettivo ma mettendo in relazione l'endpoint primario con tutte le suddette caratteristiche basali contemporaneamente.

Per gli endpoints secondari è stata effettuata un'analisi di sopravvivenza utilizzando lo stimatore Kaplan-Meier: quest'analisi ha l'obiettivo di stimare la frazione di pazienti che non sopravvivono ad un determinato evento (endpoint) per un certo periodo di tempo, dopo il trattamento TAVI.

Capitolo 5

RISULTATI

5.1 DESCRIZIONE DELLA POPOLAZIONE (PRE-TAVI)

Sono stati raccolti dati di 350 pazienti rispondenti ai criteri di inclusione; Nello specifico, i pazienti in studio sono stati arruolati dal 1 giugno 2016 al 31 dicembre 2019.

La popolazione era costituita sia da pazienti ricoverati nel Dipartimento di Scienze Cardiovascolari dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti Torrette di Ancona, sia da pazienti indirizzati al reparto di Emodinamica da medici del territorio e da altri ospedali regionali.

Caratteristiche generali:

All'arruolamento la popolazione era caratterizzata da un'età media di 70.04 ± 5.5 anni, 197 individui di sesso femminile, corrispondenti al 56.3% della popolazione, con BMI medio di 26.5 ± 4.6

CARATTERISTICHE GENERALI		
Numero pazienti arruolati	350	
Femmine (numero, %)	197	56.3
Maschi (numero, %)	153	43.7
Età (media, dev.st)	70.04	5.5
BMI (media, dev.st)	26.51	4.6

Comorbilità:

L'ipertensione era presente in 293 pazienti (83.7%), diabete in 97 pazienti (27.7%), fumo in 20 pazienti (5.7%), dislipidemia in 222 pazienti (63%), COPD in 83 pazienti (23.7%), pregresso CVA in 38 pazienti (11%), FA in 100 pazienti (28.6%), pregresso IMA in 77 pazienti (22%), CAD 185 pazienti (53%), CABG 49 pazienti (14%), PCI in

47 pazienti (13%), aorta a porcellana in 63 pazienti (18%), PAD (arteriopatia periferica) in 55 pazienti (16%), cancro in fase attiva in 23 pazienti (7%), epatopatia in 5 pazienti (1%), dialisi in 3 pazienti (1%), STS medio di 4.9 ± 2.7 ed EuroSCORE medio di 6.2 ± 5.3 .

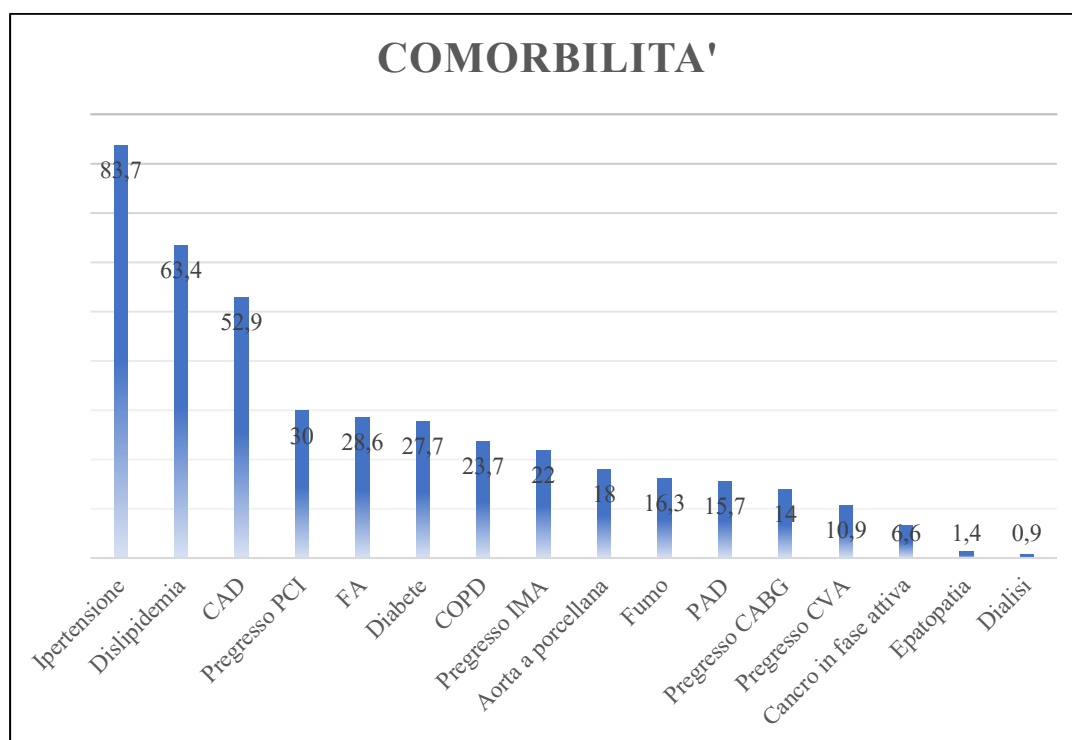


Figura 5.1: Elaborazione personale

Dati laboratoristici:

La popolazione aveva in media una creatinina (suggestiva della funzionalità renale) di 1.1 ± 0.7 mg/dl (v.n. 0.50-1.20), 195.000 ± 60.000 piastrine. Non è stata riscontrata una franca anemia, infatti i valori medi di Hb erano di 12 ± 1.7 g/dl.

Terapia farmacologica:

222 pazienti (63.4%) erano in trattamento con aspirina, 127 pazienti (36.3%) con inibitori del recettore piastrinico P2Y12, 46 pazienti (13.1%) facevano anticoagulanti anti Vitamina K, mentre 36 (10.3%) prendevano nuovi anticoagulanti orali NOACs.

Classe funzionale NYHA:

All'arruolamento si è rilevato una classe NYHA I in 2 pazienti (0.6%), classe NYHA II 66 pazienti (18.9%), classe NYHA III in 214 pazienti (61.1%), classe NYHA IV in 68 pazienti (19.4%).

CLASSE NYHA	N.	%
I	2	0.6
II	66	18.9
III	214	61.1
IV	68	19.4

Parametri ecocardiografici:

All'arruolamento hanno rilevato una frazione di eiezione (FE%) media di $55.26 \pm 10.74\%$ con una FE maggiore o uguale al 35% in 338 pazienti.

Il gradiente transvalvolare medio è risultato essere di 50.27 ± 16.1 mmHg. L'area valvolare media era di 0.68 ± 0.19 cm².

PARAMETRI ECOCARDIOGRAFICI	Media	Dev. Standard
Gradiente Medio (Baseline)	50.27	16.1
Area Valvolare (Baseline)	0.68	0.19
FEVS (Baseline)	55.26	10.74

Tutti i pazienti con indicazione alla TAVI prima della procedura sono stati sottoposti a TC aortica, dell'albero coronarico e dell'asse iliaco femorale.

Eventuali coronaropatie sono state trattate nella maggior parte dei casi durante procedure antecedenti la TAVI.

5.2 PROCEDURA

I pazienti selezionati sono stati tutti premedicati con terapia antibiotica di profilassi. L'antiaggregazione con Aspirina o Clopidogrel o entrambi è stata iniziata dopo la procedura, scegliendo tra questa o l'anticoagulazione sulla base del rischio emorragico e delle comorbidità del paziente. Tutte le procedure sono state eseguite nella sala di emodinamica sotto guida fluoroscopica.

Se le condizioni emodinamiche del paziente sono precarie può rendersi necessaria l'anestesia generale con intubazione orotracheale, altrimenti è possibile limitarsi alla sedazione del paziente associata ad analgesia.

La procedura ha inizio con il posizionamento di un dispositivo di protezione cerebrale (Claret) attraverso l'arteria radiale destra; questo è dotato di due filtri che sono rilasciati rispettivamente nel tronco brachiocefalico a destra e in carotide comune sinistra, lasciando pertanto libera l'arteria vertebrale sinistra attraverso la quale potrebbero viaggiare alcuni emboli determinando stroke.

A seguire, nell'arteria radiale sinistra si introduce un catetere pig-tail e lo si porta in aorta ascendente.

Il pigtail svolge una duplice funzione:

- Funge da punto di reperi qualora si vogliono effettuare controlli angiografici della valvola durante la procedura
- Permette di controllare il sito di accesso chirurgico e la presenza di eventuali perforazioni vasali con emorragie o ematomi alla fine della procedura.

Nella vena femorale destra (se l'arteria femorale destinata all'introduzione del device valvolare è la sinistra), o nella vena giugulare si posiziona un introduttore abbastanza piccolo di 5 o 6Fr, attraverso il quale si inserisce un pacemaker temporaneo transvenoso che viene collocato all'apice del ventricolo destro, vicino al setto interventricolare. Il rapid pacing è fondamentale per rallentare l'attività contrattile del cuore e permettere un corretto posizionamento valvolare.

In base a quanto emerso dallo studio pre-impianto dell'asse arterioso aorto-iliaco-femorale, si utilizza l'accesso femorale o transascellare.

L'arteria femorale destra o sinistra rappresenta la via più frequentemente selezionata per l'inserimento della valvola, ma se sono presenti stenosi, calcificazioni e "kinking", l'approccio transascellare rappresenta una valida alternativa.

Si può scegliere se esporre il vaso chirurgicamente o utilizzare dispositivi di chiusura percutanea, come il Proglide, per il quale si opta maggiormente.

Quando si posiziona il primo introduttore, di circa 6 Fr, all'inizio della procedura, si esegue il preimpianto di due di questi dispositivi di chiusura, applicando 2 punti di sutura metallici che però saranno legati solo al termine della procedura, chiudendo completamente il vaso femorale creando una borsa di tabacco.

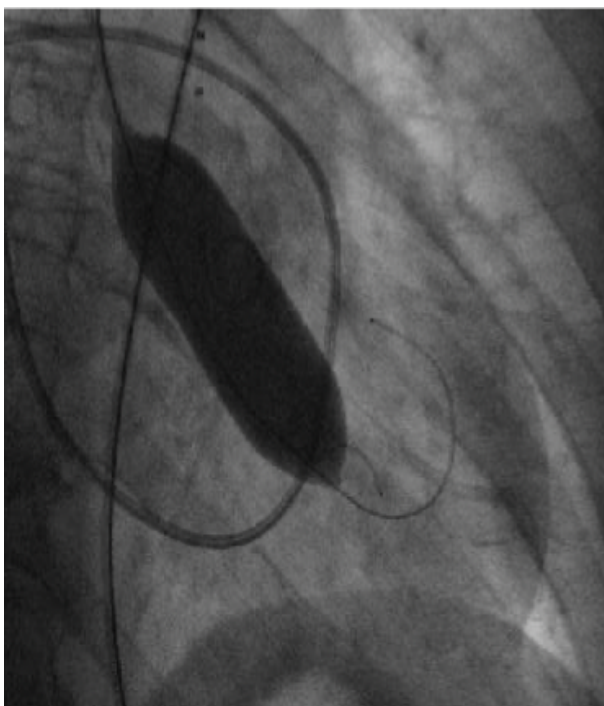
Si somministra Eparina sodica (100IU/kg iv) per mantenere un ACT tra 200 e 300 s. Il pig-tail, posizionato nella cuspid non coronarica della valvola aortica nativa, è un importante punto di riferimento durante il rilascio del device. Piccole iniezioni di mezzo di contrasto rendono possibile la visualizzazione dell'anulus aortico, dopo aver trovato la proiezione angiografica ottimale.

La visione ottimale è quella in cui è possibile visualizzare le tre cuspidi valvolari allineate sullo stesso piano.

Nell'arteria femorale destinata al passaggio della valvola si inserisce un catetere di 5 o 6 Fr e una guida retta così da consentire di sondare più facilmente la valvola aortica stenotica;

Dopo aver passato la valvola, il catetere avanza all'interno del ventricolo sinistro, la guida viene rimossa e connessa al trasduttore. Quindi si misura il gradiente transvalvolare usando entrambi i cateteri in contemporanea.

Successivamente, confermato il gradiente, si introduce una nuova guida super-stiff, si sfilano il catetere e l'introduttore; Al suo posto, si posiziona un nuovo introduttore dal frenchaggio adeguato per la valvola e a questo punto si può effettuare o meno una predilatazione.

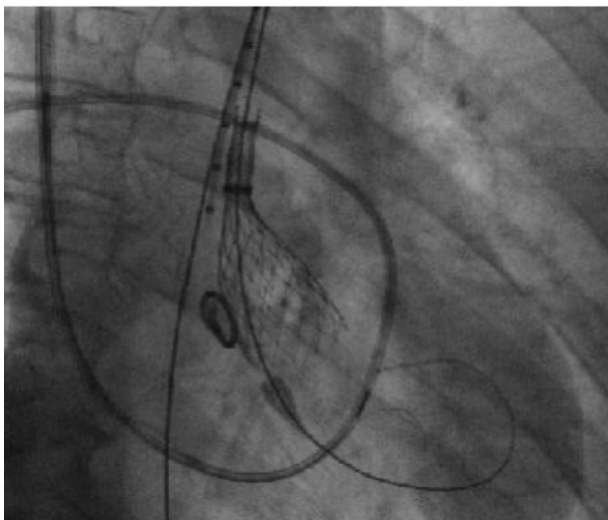


Per esempio per la CoreValve di Medtronic, si monta sul catetere il pallone per effettuare la valvuloplastica e lo si fa avanzare verso l'annulus aortico. Tale manovra è tassativamente da eseguire durante pacing temporaneo ad alta frequenza per minimizzare la gittata pulsatoria e per stabilizzare il pallone durante il gonfiaggio. Se vengono eseguiti più gonfiaggi, è opportuno attendere la completa normalizzazione dei valori pressori tra le varie sequenze di rapid pacing.

Figura 5.2: Valvuloplastica

Il pallone viene poi rimosso mantenendo la guida nel ventricolo sinistro.

Dopodiché si passa all'introduzione del delivery system contenente la protesi all'interno, si fa scorrere lungo l'aorta fino al posizionamento e rilascio in corrispondenza dell'anulus della valvola nativa.



Questo è un momento delicato in cui il device viene lasciato espandere gradualmente, usando un sistema manuale che consente un rilascio controllato. Durante questa fase ci si aiuta con ripetute piccole iniezioni di mezzo di contrasto e si ritira il catetere permettendo la totale espansione del dispositivo.

Figura 3.3: Fase di rilasciamento e autoespansione del dispositivo

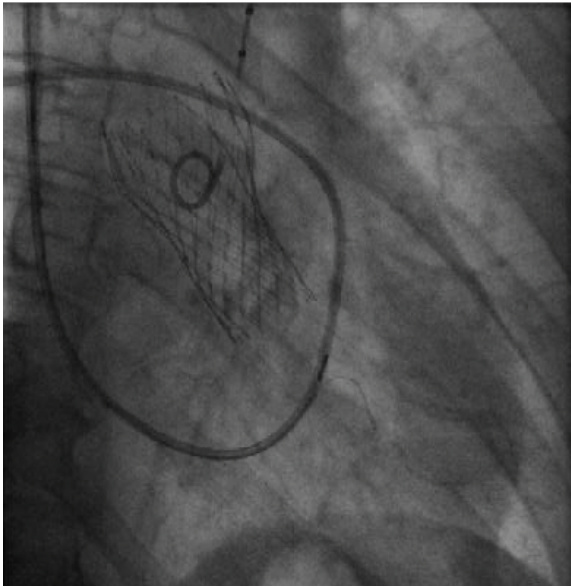


Figura 5.4: Completamento dell'autoespansione

Una volta che l'espansione della valvola è avvenuta, il dispositivo di rilascio del device viene ritirato.

Successivamente di norma si effettua un'aortografia di controllo post-rilascio associata a valutazione ecocardiografica transtoracica e raramente transesofagea per valutare la localizzazione ed il grado di un eventuale reflusso aortico, il gradiente residuo transprotesico, la pervietà delle arterie coronarie e per escludere eventuali complicanze come l'emopericardio e la dissezione aortica.

Al termine della procedura si ritira l'introduttore e si effettua l'emostasi con le 2 suture precedentemente posizionate del dispositivo di chiusura.

Nel caso di arteriotomia, si otterrà la chiusura del vaso con sutura chirurgica, mentre l'emostasi della vena controlaterale si ottiene utilizzando sempre un sistema di chiusura percutanea. L'emostasi si completa antagonizzando l'eparina con la somministrazione di protamina solfato.

Terminata la procedura il paziente viene normalmente messo in doppia anti-aggregazione per 3-6 mesi, dopo di che sarà sufficiente un solo agente antiaggregante.

Il pacemaker temporaneo è mantenuto per 24/72 ore al fine di valutare e trattare l'eventuale comparsa di disturbi avanzati della conduzione, generalmente blocchi di branca sinistra o BAV di terzo grado, durante monitoraggio intensivo in U.T.I.C.

5.3 RISULTATI PROCEDURALI

Su 350 pazienti sono state impiantate in totale 294 valvole, 1 da 20 mm, 66 da 23 mm, 6 da 25 mm, 95 da 26 mm, 12 da 27 mm, 86 da 29 mm, 3 da 31 mm, 25 da 34 mm. Le valvole scelte per l'impianto sono state principalmente la CoreValve di Medtronic (42.3%), la Edwards Sapien (33.4%) e altre tra cui la Lotus, la Portico e l'AccurateNeo nel restante 24.3%.

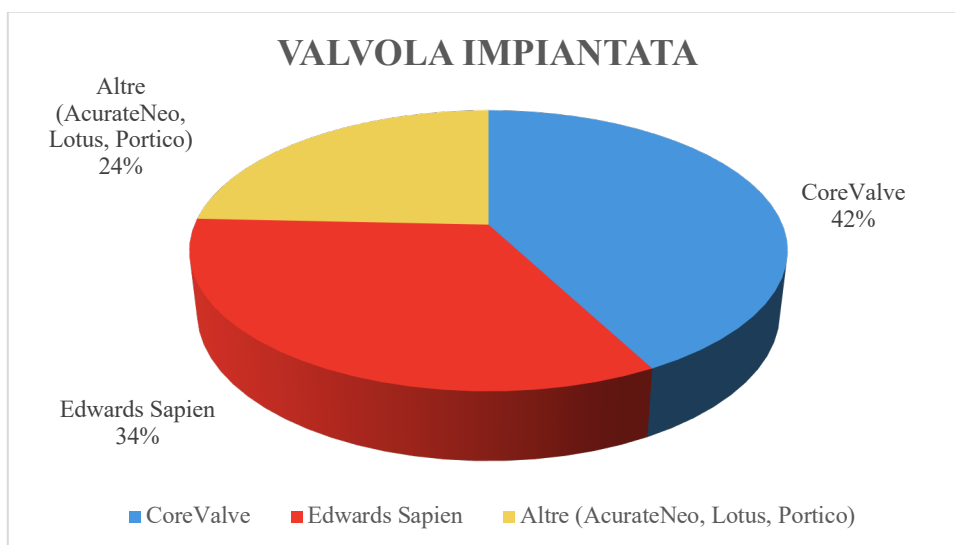


Figura 5.5: Valvola Impiantata.

I palloni scelti per dilatare la valvola sono stati diversi, e a volte in uno stesso paziente se ne è usato più di uno. Più frequentemente, in ben 90 pazienti, è stato utilizzato il CBV 23, a seguire in 60 pazienti il CBV20, in 58 il CBV 25, in 24 il CBV28, 19 pazienti hanno ricevuto il pallone Edwards 23, 18 pazienti il CBV 18, 15 pazienti il pallone Edwards 20, 11 pazienti l'Edwards 25 e in pochissimi altri pazienti sono stati utilizzati altri palloni tra cui il Mullins 20 e 22, il Nucleus 20 e 22.

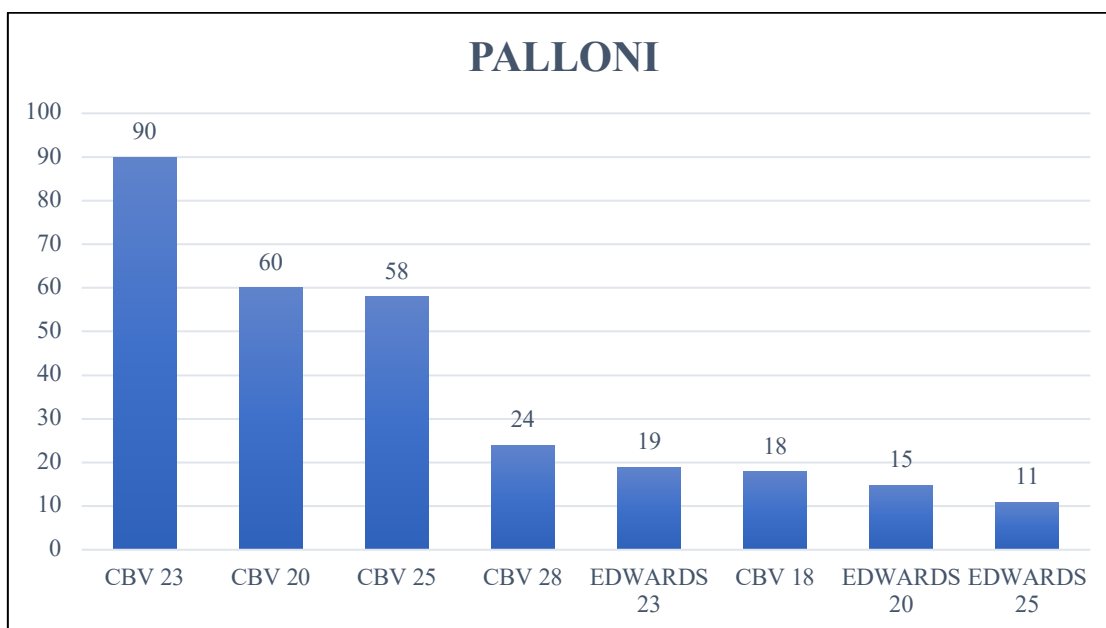


Figura 5.6: Palloni

L'accesso è stato effettuato attraverso l'arteria femorale in tutti i pazienti eccetto uno, dove è stato transascellare.

In 287 pazienti si è scelta l'arteria femorale comune (AFC) destra, in 59 l'AFC sinistra e in 3 l'AF superficiale destra.

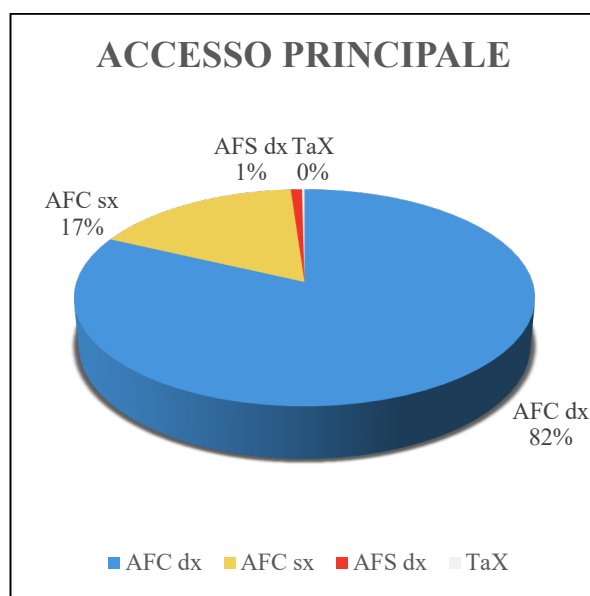


Figura 5.7: Accesso Principale

L'accesso ancillare è stato radiale nel 59.4% dei pazienti, femorale nel 40.3% e brachiale nello 0.3%

In 16 casi si è eseguita una Valve In Valve, ovvero si è posizionata una nuova valvola in un paziente che aveva già una valvola precedentemente impiantata, probabilmente perché degenerata o comunque non più performante.

Il posizionamento di due valvole cardiache transcaterete (2 THV) è avvenuto in 10 pazienti (2.9%). La valvuloplastica si è effettuata in 167 pazienti (47.7%) e in 155 pazienti (44.3%) si è resa necessaria una post-dilatazione con pallone a causa della presenza di depositi di calcio anulari che impedivano la corretta espansione del device, sebbene posizionato correttamente.

Il posizionamento della valvola, il suo funzionamento, eventuali leak periprotetici e le associate conseguenze emodinamiche sono stati valutati immediatamente dopo l'impianto, prima del trasferimento del paziente in unità di cure intensive.

Oltre all'angiografia sono state utilizzate a tale scopo l'ecocardiografia transtoracica e raramente quella transesofagea.

In alcuni casi il ruolo dell'ecocardiografia è stato fondamentale per risolvere dubbi emersi dall'esame angiografico post-rilasciamento della valvola protesica, riguardo all'entità e alla precisa collocazione del rigurgito.

La migrazione valvolare si è verificata in 7 pazienti (2%) e la protezione coronarica si è applicata a 17 pazienti (4.9%).

Un intervento coronarico percutaneo (PCI) si è effettuato durante la procedura TAVI in 22 pazienti (6.3%) e precedentemente a questa in 20 pazienti (5.7%) mentre successivamente alla procedura in soli 5 pazienti (1.4%),

La coronaria più frequentemente stenotica e pertanto trattata è risultata essere l'IVA, occlusa in 10 pazienti sui 47 totali trattati con PCI.

In 46 pazienti (13.1%) si è reso necessario l'impianto di un pacemaker permanente (IPP) per comparsa di disturbi di conduzione, causati verosimilmente dal posizionamento del device e dalla sua interferenza con i limitrofi apparati di conduzione cardiaca.

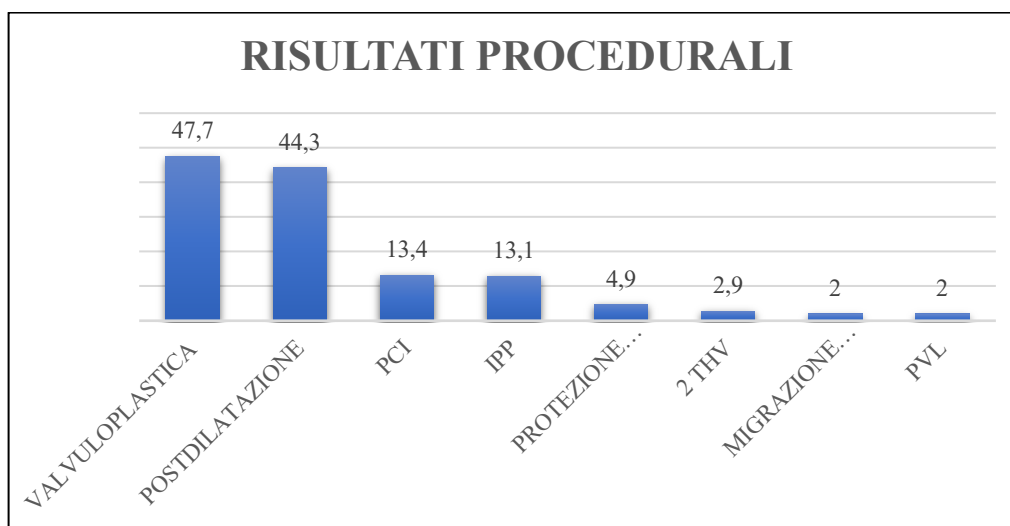


Figura 5.8: Risultati Procedurali

5.4 DESCRIZIONE DELLA POPOLAZIONE (POST-TAVI)

Alla dimissione il gradiente medio era passato da circa 50.27 ± 16.01 a 7.05 ± 3.88 mmHg. Il leak paravalvolare si è verificato di grado lieve in 116 pazienti (33.1%) ma di grado moderato solamente in 8 pazienti (2.3%).

La funzione renale alla dimissione mediamente ha mostrato valori di creatinina sierica leggermente peggiori rispetto ai valori preprocedurali (1.40 ± 0.95 mg/dl), tanto che 2 pazienti hanno necessitato di dialisi.

Anche l'Hb è scesa a valori medi di 9.66 ± 1.6 g/dl.

5.5 DESCRIZIONE DEGLI ENDPOINTS RISCONTRATI

L'analisi condotta su 350 pazienti per un periodo di tempo di 44 mesi ha fatto riscontrare i seguenti endpoints:

FA (fibrillazione atriale), PMK (impianto di pacemaker permanente), death (mortalità), stroke/TIA, IMA (infarto del miocardio), Hosp. (ospedalizzazione), sanguinamento maggiore necessario di trasfusione (transfusion).

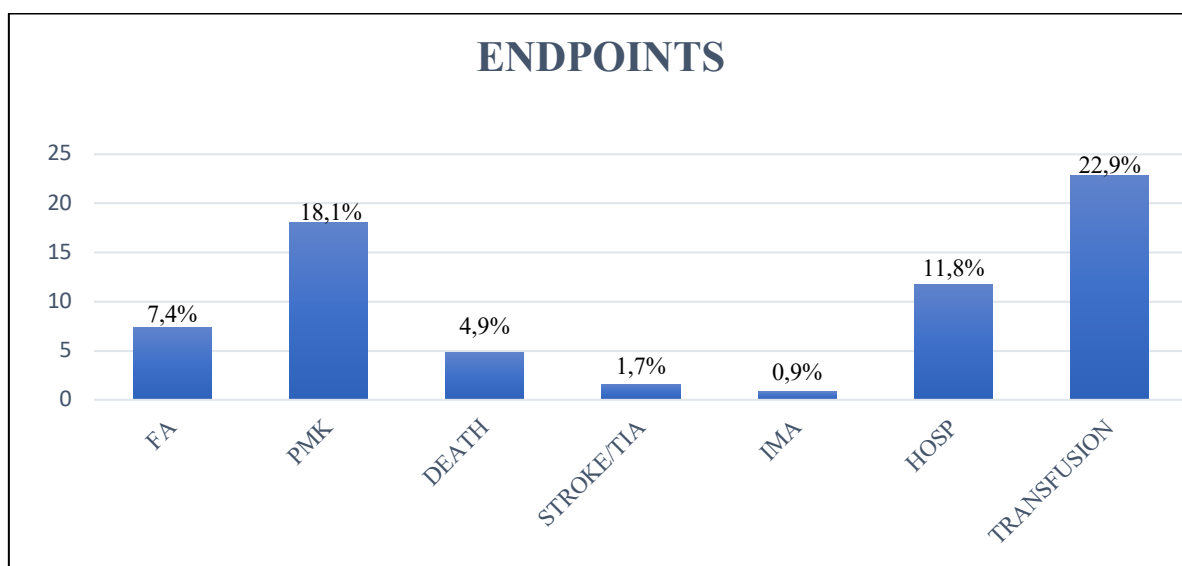


Figura 5.9: Endpoints

Endpoints	Events		Censored		Mean Survival
	N.	Percent	N.	Percent	
FA	26	7.4	324	92.6	37.104
PMK	63	18.1	285	81.9	35.691
DEATH	17	4.9	331	95.1	41.621
STROKE/TIA	6	1.7	342	98.3	43.202
IMA	3	0.9	347	99.1	43.624
HOSP	41	11.8	307	88.2	34.007

FA: dall'analisi osservazionale è emerso che 26 pazienti (7.4%) hanno sviluppato l'endpoint fibrillazione atriale, mentre 324 (92.6%) sono i pazienti *censored*, ovvero coloro che non hanno sperimentato l'evento nel periodo di tempo considerato, in questo caso 45 mesi.

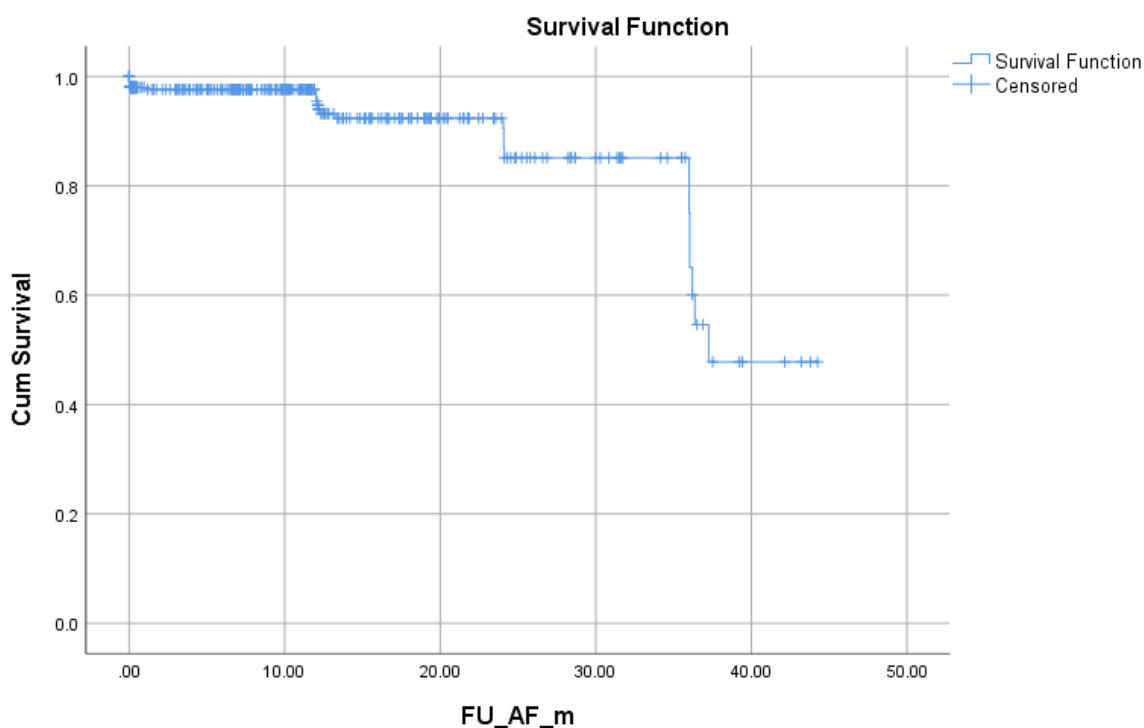


Figura 5.10: Survival Function con FU_AF

L'analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier ci mostra che la media del tempo di sopravvivenza, ovvero la stima del periodo di tempo medio (*estimate*) post TAVI al quale i pazienti non hanno ancora sviluppato la FA è di 37.10 mesi: dunque in media i pazienti non sviluppano FA prima di 37.10 mesi.

Inoltre, guardando il grafico, si evince come nei primi 12 mesi la probabilità di non sviluppare FA sia vicina al 100% (quasi 1), mentre subisce dei picchi in negativo attorno al 12-esimo, 24-esimo e 37-esimo mese, dove si riduce fino a 47.8%.

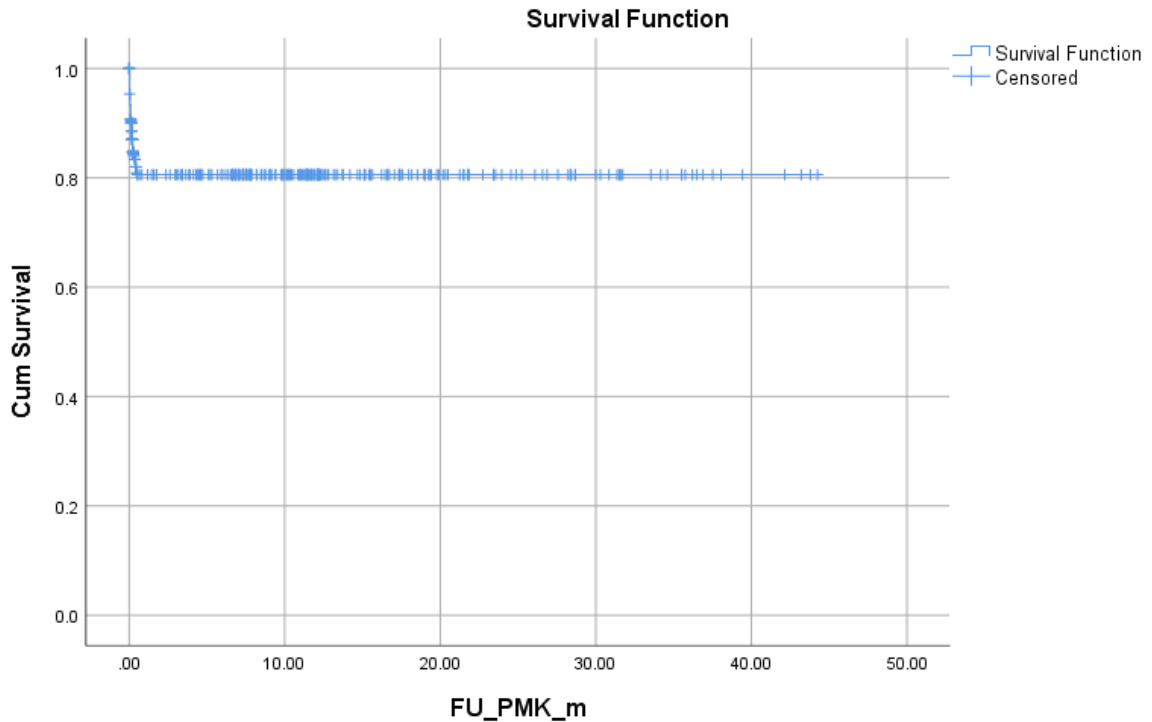


Figura 5.11: Survival Function con FU_PMK

PMK: 63 pazienti (18.1%) hanno dovuto impiantare il pacemaker in modo permanente, mentre 285 (81.9%) sono sopravvissuti a questo endpoint.

Dal grafico si rende chiaro come la probabilità di non andare incontro a questa complicanza si riduce subito all'80%, ma poi rimane costante per tutto il tempo di osservazione, ovvero nella maggior parte dei casi l'impianto di un pacemaker permanente si rende necessario nell'immediato periodo post-procedurale.

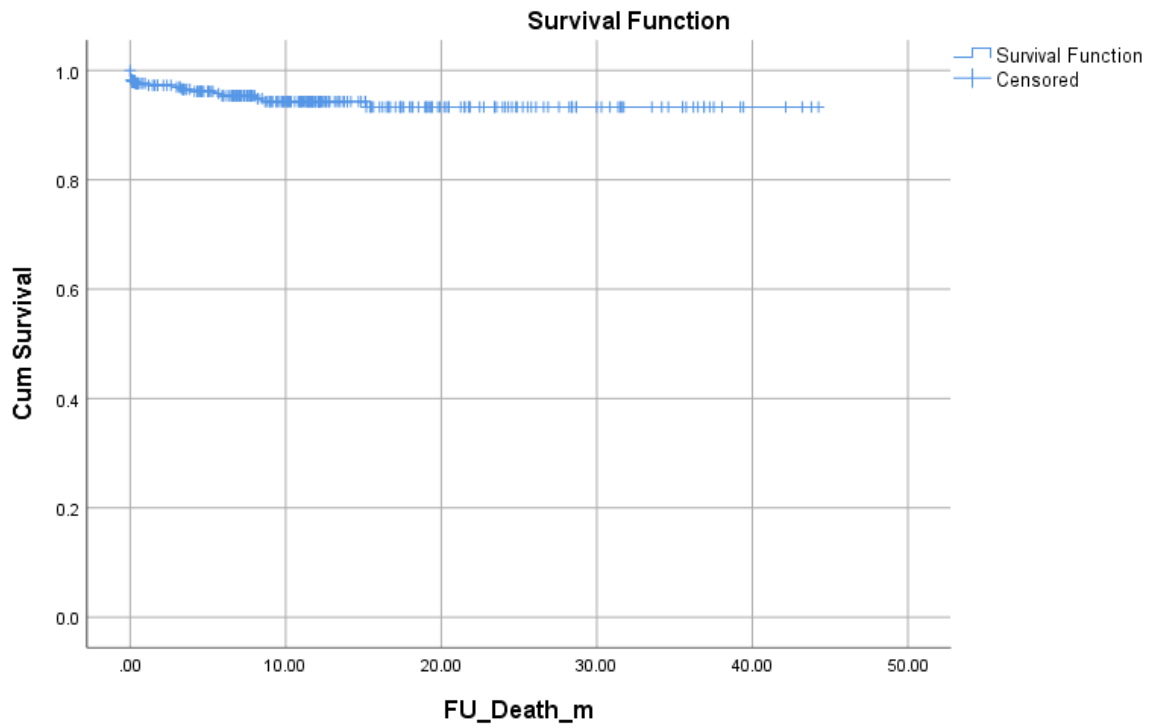


Figura 5.12: Survival Function con Death

Mortalità: nel nostro periodo di osservazione 17 pazienti sono deceduti (4.9%), mentre 331 (95.1%) sono sopravvissuti.

La media del tempo di sopravvivenza è stimato di 41.62 mesi e possiamo osservare nella curva di Kaplan-Meier come la probabilità di sopravvivenza si riduca gradualmente nei primi 15 mesi stabilizzandosi poi al 93%.

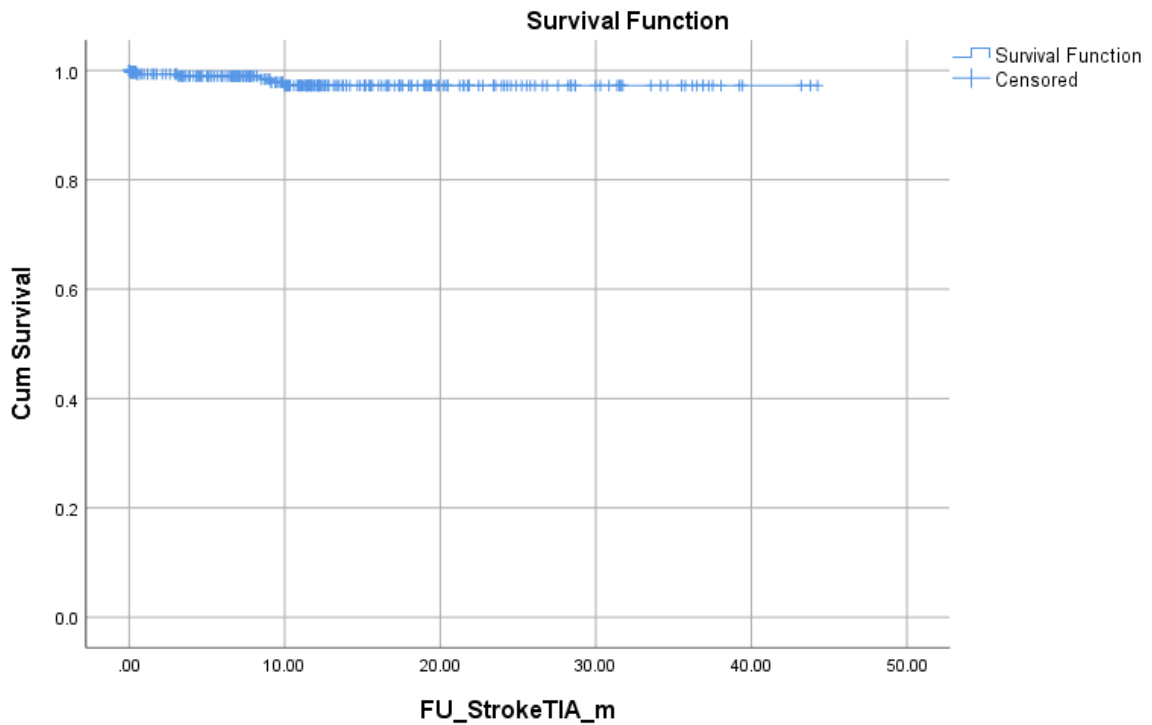


Figura 5.13: Survival Function con Stroke/TIA

Stroke/TIA: dall'analisi osservazionale è emerso che 6 pazienti (1.7%) hanno sviluppato l'endpoint stroke o TIA, mentre 342 (98.3%) sono i pazienti *censored*.

L'analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier ci mostra che la stima del periodo di tempo medio (*estimate*) post TAVI al quale i pazienti non hanno ancora sviluppato stroke/TIA è di 43.20 mesi.

Inoltre, guardando il grafico, si evince come nei primi 8 mesi la probabilità di non sviluppare stroke sia vicina al 100% (quasi 1), mentre subisce dei piccoli successivi picchi in negativo fino a stabilizzarsi, dal decimo mese in poi, al 97.2%.

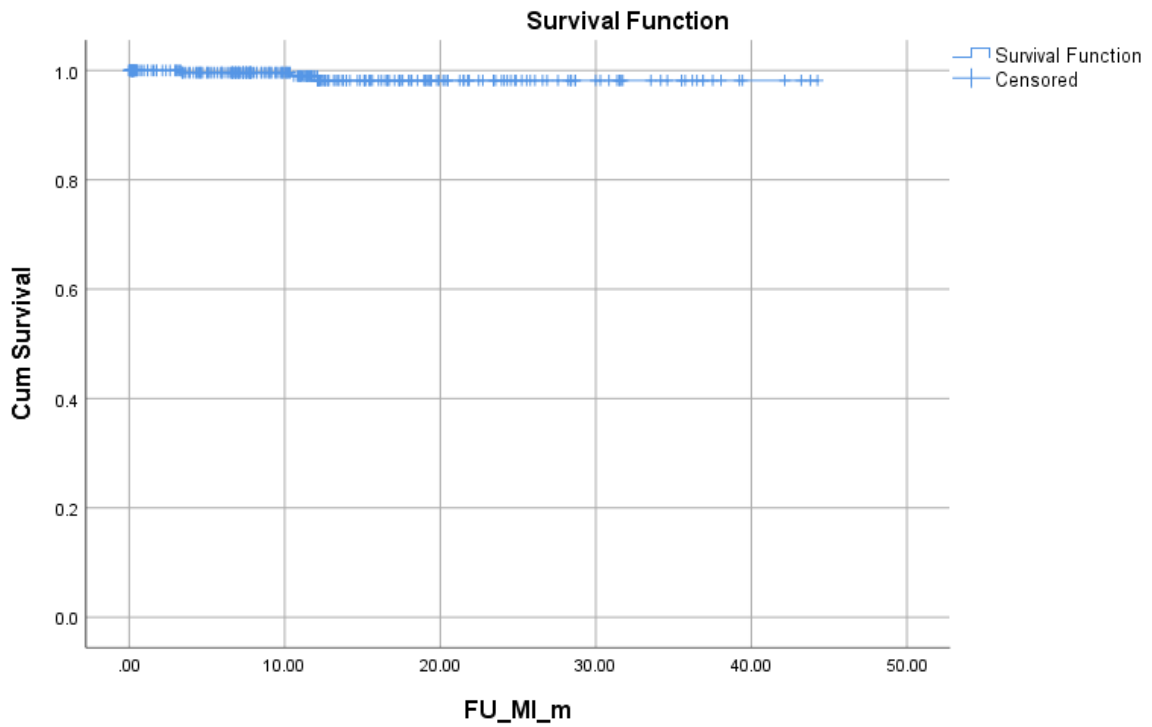


Figura 5.14: Survival Function con FU_MI

IMA: 3 pazienti hanno avuto infarto (0.9%) mentre 347 pazienti non hanno sviluppato questo endpoint (99.1%).

Nei primi 3 mesi la probabilità di non sviluppare IMA è del 100%, mentre dal dodicesimo mese, (dopo un anno dalla procedura), fino alla fine del periodo osservazionale, è del 98%.

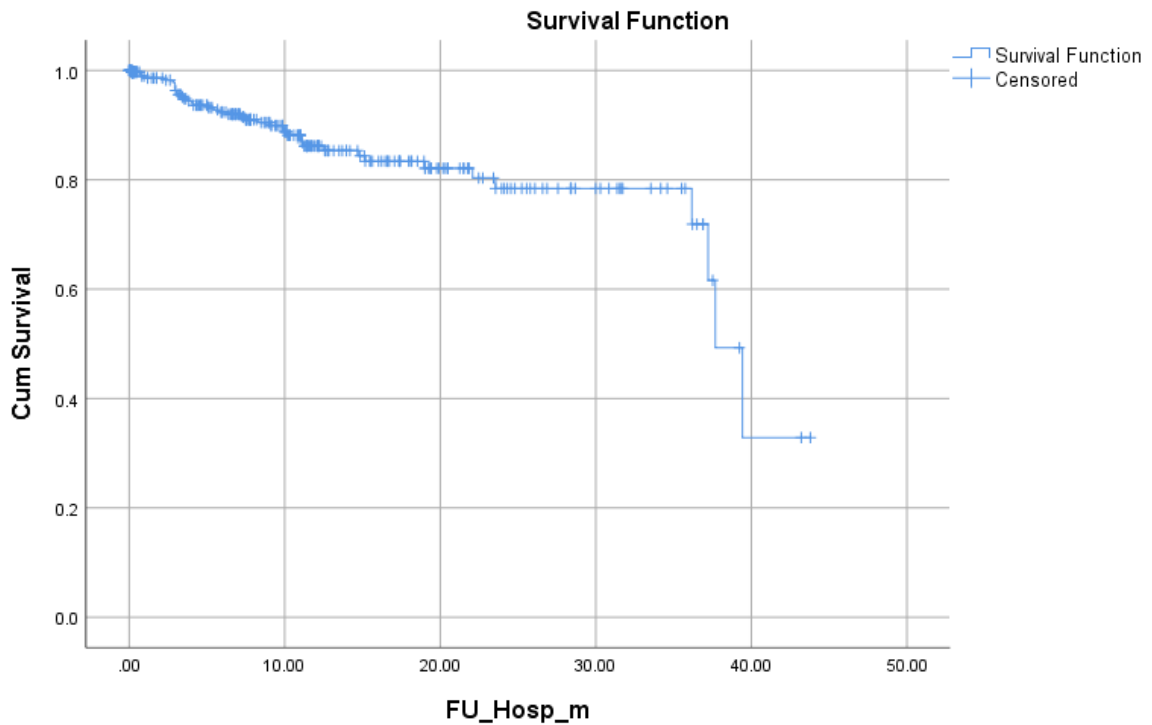


Figura 5.15: Survival Function con FU_HOSP

Hosp: 41 pazienti sono andati incontro a riospedalizzazione (11.8%), mentre 307 no (88.2%). La probabilità di non essere riospedalizzati si riduce gradualmente dal primo mese alla fine del terzo anno post procedura (36esimo mese) fino all'71.9%, per poi decrescere bruscamente fino ad una probabilità di sopravvivenza libera da riospedalizzazione solo del 32.9%.

Questo dato è spiegabile con il fatto che la popolazione in studio ha un'età media di 70 anni, pertanto è evidente che la maggior parte dei pazienti osservati esce dallo studio prima di questo periodo (36esimo mese) e che i superstiti, in quanto molto anziani, avranno una probabilità assai maggiore di essere riospedalizzati.

L'endpoint primario è risultato essere i sanguinamenti maggiori, definiti dalle linee guida della Società Internazionale di Emostasi e Trombosi (ISTH) come:

- 1) Le emorragie intracraniche o di organi e sedi critiche
- 2) Le emorragie che determinano un calo dell'Hb di almeno 2 g/dL

3) Le emorragie che richiedono intervento chirurgico, manovre di arresto o trasfusioni

4) Le emorragie fatali.

Questo endpoint non è stato studiato con la curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier in quanto esso si verifica nel periodo peri-procedurale o nell'immediato post. Venendo a mancare la variabile tempo, si è scelto di utilizzare la regressione logistica e di studiarlo in rapporto ad alcune caratteristiche basali e procedurali della popolazione in studio, quali sesso, STS ed EuroSCORE 2, aorta a porcellana, Hb al basale, piastrine, valvuloplastica e post-dilatazione.

Con un'analisi univariata abbiamo voluto verificare la relazione tra la variabile dipendente (endpoint primario) e le singole variabili indipendenti (le caratteristiche basali e procedurali della popolazione in studio). Usando il modello di regressione logistica, per ogni relazione si è cercato di studiare se a variazioni della caratteristica basale sono associate variazioni della probabilità di sviluppare l'endpoint (sanguinamento maggiore). L'analisi multivariata si pone lo stesso obiettivo ma mettendo in relazione l'endpoint primario con tutte le suddette caratteristiche basali e procedurali in esame contemporaneamente.

REGRESSIONE LOGISTICA: ANALISI UNIVARIATA

Variables	β	Sig.	Exp(β)	95% I.C. for Exp(β)
Sesso	0.833	0.003	2.300	1.340 – 3.948
STS score	0.169	0.000	1.184	1.086 – 1.292
EuroSCORE 2	0.051	0.022	1.053	1.008 – 1.100
Aorta a porcellana	0.556	0.070	1.744	0.955 – 3.185
Hb basale	-0.827	0.000	0.437	0.349 - 0.548
Valvuloplastica	0.446	0.082	1.562	0.945 - 2.583
Postdilatazione	0.556	0.030	1.744	1.054 – 2.886
Piastrine	0.000	0.016	1.000	1.000 – 1.000

Volendo ricercare la correlazione esistente tra due fattori, in questo caso tra un fattore di rischio (o fattore protettivo) ed il sanguinamento maggiore, è stato qui calcolato l'Odds Ratio (OR), che esprime una probabilità derivata dal confronto tra la frequenza di un evento negli esposti rispetto a quella nei non esposti.

In generale, se l'OR è uguale a 1, ha valore nullo; $OR > 1$ è indicativo del fatto che quella variabile aumenta la probabilità che l'evento si verifichi, mentre $OR < 1$ che quella variabile diminuisce la probabilità che l'evento accada.

Per stimare la precisione dell'OR è stato calcolato anche l'intervallo di confidenza (IC). Nell'ambito della regressione logistica, l'OR coincide con la funzione esponenziale del coefficiente di regressione, ovvero $\text{Exp}(\beta)$, che è il rapporto di probabilità associato ad un aumento di un'unità di esposizione.

Dall'analisi univariata è dunque emerso che le variabili Sesso, STS score, EuroSCORE2, Hb al basale, piastrine e postdilatazione hanno una significatività inferiore a 0.05 pertanto possono essere considerate statisticamente significative, influenzano quindi la probabilità che si verifichi il sanguinamento maggiore (endpoint primario).

Per le variabili aorta a porcellana e valvuloplastica è stata evidenziata una significatività superiore a 0.05 ma ancora inferiore a 0.1 pertanto sono meno statisticamente significative.

Volendo confrontare le variabili maggiormente significative, valutandone il coefficiente di regressione o $\text{Exp}(\beta)$, possiamo vedere come il sesso e la post-dilatazione, con $\text{Exp}(\beta)$ rispettivamente di 2.300 e 1.744, costituiscano due importanti predittori indipendenti di sanguinamento maggiore: ad esempio per quanto riguarda il sesso (0 maschile, 1 femminile) nel passaggio da 0 a 1 la probabilità di sanguinamento aumenta di 2.3 volte.

STS ed EuroSCORE2 con $\text{Exp}(\beta)$ rispettivamente di 1.184 e 1.053 sono deboli predittori indipendenti di rischio.

Le piastrine presentano un $\text{Exp}(\beta)$ di 1.000, pertanto una loro variazione non aumenta né riduce la probabilità di sanguinamento maggiore.

Per quanto riguarda l'Hb basale, oltre ad avere una significatività inferiore allo 0.05 e quindi essere statisticamente molto significativa, essa presenta un $\text{Exp}(\beta)$ di 0.437,

francamente inferiore ad 1, perciò essa costituisce un importante fattore protettivo, ovvero per ogni aumento di Hb si assiste ad una riduzione della probabilità di sviluppare sanguinamento maggiore.

REGRESSIONE LOGISTICA: ANALISI MULTIVARIATA

Variables	β	Sig.	Exp(β)	95% I.C. for Exp(β)
Sesso	0.701	0.046	2.016	1.001 – 4.019
STS score	0.102	0.058	1.108	0.997 – 1.231
Aorta a porcellana	0.596	0.142	1.815	0.819 – 4.019
Hb basale	-0.880	0.000	0.415	0.319 – 0.539
Valvuloplastica	0.479	0.133	1.614	0.864 – 3.014
Postdilatazione	0.745	0.020	2.106	1.125 – 3.942
Piastrine	0.000	0.895	1.000	1.000 – 1.000

Le variabili Valvuloplastica ed Aorta a porcellana hanno valori di significatività superiori a 0.10, pertanto non saranno considerate.

Le variabili STS score e piastrine presentano valori di significatività superiori a 0.05 pertanto sono statisticamente significative solo al 10%.

Le altre variabili invece sono tutte statisticamente significative al 5%. La variabile che risulta essere più robusta dal punto di vista statistico rimane l'Hb basale in quanto il suo livello di significatività è inferiore all'1%.

Valutando il coefficiente di regressione o Exp(β), il sesso rappresenta ancora un importante predittore di rischio di sanguinamento maggiore, così come anche la post-dilatazione, che nell'analisi multivariata assume un Exp(β) superiore (2.106). STS score ha Exp(β) di 1.108 pertanto è considerabile anch'esso un predittore di sanguinamento maggiore. L'Hb basale ha Exp(β) di 0.415, rappresentando un importante fattore protettivo da sanguinamenti maggiori.

Capitolo 6

DISCUSSIONE

L'obiettivo di questo studio è stato quello di indagare quelle variabili in grado di predire in modo indipendente il rischio di sanguinamento maggiore, al fine di stratificare il rischio al quale il paziente selezionato per la TAVI andrà incontro.

Dall'analisi dei risultati, questi fattori predittivi indipendenti di sanguinamento sono emersi essere, in ordine crescente di $\text{Exp}(\beta)$, STS score (1.108), il sesso femminile (2.016) e la post-dilatazione (2.106). Al contrario, l'Hb basale, con $\text{Exp}(\beta)$ di 0.415, è risultata essere un fattore protettivo da sanguinamento maggiore.

Endpoint secondari emersi allo studio sono stati: impianto di pacemaker permanente (IPP), insorgenza di fibrillazione atriale (FA), mortalità, stroke/TIA, infarto del miocardio (IMA), riospedalizzazione (Hosp).

Grazie alla curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier abbiamo potuto verificare che il IPP, oltre che molto frequente (18.1% dei pazienti nel periodo di osservazione), si verifica quasi esclusivamente nel periodo peri e immediatamente post-procedurale; Per questa ragione il pacemaker temporaneo che si inserisce durante la procedura viene lasciato di routine per 24-48 h.

Endpoint quali lo stroke/TIA e l'IMA sono risultati essere rari (rispettivamente 1.7% e 0.9% dei pazienti) e si verificano sostanzialmente solo dopo 8 e 12 mesi dalla procedura. La FA è molto più frequente (7.4%) ma anche in questo caso la probabilità di sopravvivere a questa complicanza si riduce solo dopo il primo anno. Ciò significa che non ci aspettiamo il verificarsi di questi eventi nell'immediato periodo post-procedurale.

Per quanto riguarda la mortalità e la riospedalizzazione per cause cardiovascolari (4.9% e 11.8% dei pazienti), avendo la popolazione in studio un'età media di 70 ± 5 anni, la probabilità per il paziente di non sviluppare questi due eventi decresce gradualmente nei primi anni post-procedura; pertanto i pazienti sottoposti a TAVI dovranno essere seguiti per queste comorbilità cardiovascolari negli anni successivi con un attento follow-up.

In generale, le complicanze post-procedurali sono risultate meno frequenti se paragonate a quelle riscontrate in letteratura (studio SURTAVI) dove ad esempio si riporta un'incidenza di stroke/TIA post-TAVI del 4%, un rischio di IPP del 25.5%, insorgenza di FA nei successivi 30 giorni del 12.9%, una mortalità del 12% a due anni, un rischio di IMA del 2.9% a due anni.⁴³

Questo trova spiegazione nel fatto che innanzitutto la popolazione in studio ha un'età media di 70±5 anni, mentre in letteratura la popolazione ha mediamente 80 anni. Inoltre la popolazione da noi osservata non ha compreso solamente pazienti ad elevato rischio chirurgico, bensì anche molti pazienti a rischio chirurgico intermedio e talvolta anche basso.

⁴³ Maguire, «Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe, Symptomatic Aortic Valve Stenosis at Intermediate Surgical Risk: A Health Technology Assessment».

CONCLUSIONI

La stenosi aortica severa sintomatica ha un tasso di mortalità a due anni del 50% se non trattata.

Dal 2002 l'impianto trans-catetere di valvola aortica (TAVI) ha costituito un'opzione emergente di trattamento valida quanto la sostituzione chirurgica (SAVR), specialmente per quei pazienti non suscettibili di chirurgia.

Eppure, nonostante benefici evidenti quali assenza di incisioni chirurgiche, assenza di anestesia generale ed assenza di utilizzo di una macchina cuore-polmoni, le complicanze vascolari maggiori post TAVI sono ancora associate ad una significativa morbilità e mortalità, causando perdita di sangue, necessità di trasfusioni ed instabilità emodinamica.

L'obiettivo di questo studio è stato pertanto quello di indagare i fattori determinanti i sanguinamenti maggiori, che hanno costituito l'endpoint primario dello studio ed il loro effetto sulla mortalità e sulla morbilità procedurale.

I fattori predittivi indipendenti rilevati da noi sono stati STS score, sesso femminile e la post-dilatazione. Al contrario, l'Hb basale è risultata essere un fattore protettivo indipendente da sanguinamento maggiore.

BIBLIOGRAFIA

- Batchelor, Wayne, Krishna Patel, Julian Hurt, James Totten, Penny Burroughs, Ginny Smith, Mig Cuervo, et al. «Incidence, Prognosis and Predictors of Major Vascular Complications and Percutaneous Closure Device Failure Following Contemporary Percutaneous Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement». *Cardiovascular Revascularization Medicine*, gennaio 2020, S1553838920300166. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.01.007>.
- Baumgartner, Helmut. «The 2017 ESC/EACTS Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease: What Is New and What Has Changed Compared to the 2012 Guidelines?» *Wiener Klinische Wochenschrift* 130, n. 5–6 (marzo 2018): 168–71. <https://doi.org/10.1007/s00508-017-1297-5>.
- El-Mawardy, Mohamed, Mohamed Abdel-Wahab, e Gert Richardt. «Transcatheter Aortic Valve Implantation: Technique, Complications and Perspectives». *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 12, n. 8 (agosto 2014): 1005–24. <https://doi.org/10.1586/14779072.2014.929942>.
- Filis, Konstantinos, George Galyfos, Fragiska Sigala, Georgios Karantzikos, Manolis Vavouranakis, Konstantinos Toutouzas, Konstantinos Albanopoulos, e Georgios Zografos. «Vascular Complications during Transcatheter Aortic Valve Implantation: The Role of the Vascular Surgeon». *Vascular*, 20 febbraio 2020, 170853812090265. <https://doi.org/10.1177/1708538120902659>.
- Hussein Sliman, Avinoam Shiran, Dallit Mannheim, Eyal Avraham, Ron Karmeli, Nader Khader, Barak Zafir, Ronen Rubinshtein, Ronen Jaffe. «Retrograde femoral artery stent graft implantation for treatment of access-site bleeding following TAVI», maggio 2019.
- Kooistra, Nynke H M, Martijn S van Mourik, Ramón Rodríguez-Olivares, Alexander H Maass, Vincent J Nijenhuis, Rik van der Werf, Jurrien M ten Berg, et al. «Late Onset of New Conduction Disturbances Requiring Permanent Pacemaker Implantation Following TAVI». *Heart*, 31 gennaio 2020, heartjnl-2019-315967. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315967>.
- Maguire, Timothy. «Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe, Symptomatic Aortic Valve Stenosis at Intermediate Surgical Risk: A Health Technology Assessment» 20, n. 2 (2020): 121.
- Martinelli, Gian Luca, Attilio Cotroneo, Edmond Stelian, Diana Benea, e Marco Diena. «A New Approach for Severe Aortic Regurgitation in Porcelain Aorta with Sutureless Perceval Valve: A Case Report». *International Journal of Surgery Case Reports* 59 (2019): 124–27. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.04.044>.
- Marwan, M., N. Mekkhala, M. Göller, J. Röther, D. Bittner, A. Schuhbaeck, M. Hell, et al. «Leaflet Thrombosis Following Transcatheter Aortic Valve Implantation». *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* 12, n. 1 (gennaio 2018): 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2017.11.002>.
- Okoh, Alexis K., Nicky Haik, Bruce Haik, Justin Gold, Chunguang Chen, Leonard Y. Lee, Marc Cohen, e Mark J. Russo. «Periprocedural Complications after Transcatheter Aortic Valve Replacement and Their Impact on Resource

- Utilization». *Cardiovascular Revascularization Medicine*, febbraio 2020, S1553838920300361. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.01.025>.
- Pollari, Francesco, Angelo Maria Dell'Aquila, Claudius Söhn, Jill Marianowicz, Pia Wiehofskey, Johannes Schwab, Matthias Pauschinger, Wolfgang Hitzl, Theodor Fischlein, e Steffen Pfeiffer. «Risk Factors for Paravalvular Leak after Transcatheter Aortic Valve Replacement». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 157, n. 4 (aprile 2019): 1406-1415.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.085>.
- Raju, Sneha, Naomi Eisenberg, Janice Montbriand, Robert J. Cusimano, Christopher Feindel, Maral Ouzounian, Eric Horlick, Mark Osten, Wendy Tsang, e Graham Roche-Nagle. «Vascular Complications and Procedures Following Transcatheter Aortic Valve Implantation». *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 58, n. 3 (settembre 2019): 437-44. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.03.014>.
- Ruparelia, Neil, Nicola Buzzatti, Vittorio Romano, Matteo Longoni, Filippo Figini, Matteo Montorfano, Hiroyoshi Kawamoto, et al. «Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients with Small Diseased Peripheral Vessels». *Cardiovascular Revascularization Medicine* 16, n. 6 (settembre 2015): 326-30. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2015.05.013>.
- Seeger, Julia, Samir R Kapadia, Susheel Kodali, Axel Linke, Jochen Wöhrle, Stephan Haussig, Raj Makkar, Roxana Mehran, Wolfgang Rottbauer, e Martin Leon. «Rate of Peri-Procedural Stroke Observed with Cerebral Embolic Protection during Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Patient-Level Propensity-Matched Analysis». *European Heart Journal* 40, n. 17 (1 maggio 2019): 1334-40. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy847>.
- Shayan Sehatzadeh, Hong-Anh Tu, Corinne Holubowich, Caroline Higgins, Jeanne McKane. «Transcatheter Aortic Valve Implantation for Treatment of Aortic Valve Stenosis: A Health Technology Assessment.», Ontario health technology assessment series, 16 (19), 1-94 (novembre 2016).
- Simsek, C., B. E. Schölzel, P. den Heijer, J. Vos, M. Meuwissen, B. van den Branden, e A. J. J. IJsselmuiden. «The Rationale of Using Cerebral Embolic Protection Devices during Transcatheter Aortic Valve Implantation». *Netherlands Heart Journal* 28, n. 5 (maggio 2020): 249-52. <https://doi.org/10.1007/s12471-020-01380-7>.
- Solomonica, Amir, Tawfiq Choudhury, e Rodrigo Bagur. «Newer-Generation of Edwards Transcatheter Aortic Valve Systems: SAPIEN 3, Centera, and SAPIEN 3 Ultra». *Expert Review of Medical Devices* 16, n. 2 (febbraio 2019): 81-87. <https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1555465>.
- Stergios Tzikas, Georgios Bompotis, Nikolaos Sarantzis, Konstantinos Toutouzas, Ioannis Lazaridis, Ioannis Styliadis, Tousoulis Dimitrios, Vassilios Vassilikos. «Transcarotid approach for TAVI Presentation of a challenging case», s.d.
- Taramasso, Maurizio, Mizuki Miura, Mara Gavazzoni, Martin Andreas, Matteo Saccocci, Gökhan Gülmez, Rishi Puri, e Francesco Maisano. «The Portico Transcatheter Aortic Valve for the Treatment of Severe Aortic Stenosis». *Future Cardiology* 15, n. 1 (gennaio 2019): 31-37. <https://doi.org/10.2217/fca-2018-0070>.

- Webb, John, Josep Rodés-Cabau, Stephen Fremes, Philippe Pibarot, Marc Ruel, Reda Ibrahim, Robert Welsh, Christopher Feindel, e Samuel Lichtenstein. «Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Canadian Cardiovascular Society Position Statement». *Canadian Journal of Cardiology* 28, n. 5 (settembre 2012): 520–28. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.04.015>.
- Zipes, Douglas P., Peter Libby, Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Gordon F. Tomaselli, e Eugene Braunwald, a c. di. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Eleventh edition, International edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019.