

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia



TESI DI LAUREA

**IMPATTO DEL TIPO DI VALVOLA BIOPROTESICA SUL
DANNO MIocardICO PERIPROCEDURALE E SULLA
MORTALITA' DOPO SOSTITUZIONE DI VALVOLA
AORTICA TRANSCATETERE**

RELATORE

Chiar.mo Prof. Manrico Balbi

CORRELATORE

Dott. Vincenzo De Marzo

CANDIDATO

Enrico Arnaboldi

ANNO ACCADEMICO 2019-2020

INDICE

- **ABSTRACT** **Pag 3**
- **CAPITOLO 1: “La stenosi della valvola aortica”** **Pag 4**
 - 1.1 Eziologia e patogenesi della stenosi valvolare aortica
 - 1.2 Fisiopatologia
 - 1.3 Manifestazioni cliniche
 - 1.4 Diagnosi
 - 1.5 Storia naturale e prognosi
- **CAPITOLO 2: “Opzioni Terapeutiche”** **Pag 29**
 - 2.1 Terapia Medica
 - 2.2 Valvuloplastica aortica con pallone
 - 2.3 Sostituzione chirurgica della valvola aortica (SAVR)
 - 2.4 Sostituzione transcateretere della valvola aortica (TAVI)
- **CAPITOLO 3: “STUDIO SPERIMENTALE”** **Pag 57**
 - 3.1 Background e Scopo dello Studio
 - 3.2 Materiali e Metodi
 - 3.3 Risultati
 - 3.4 Discussione
 - 3.5 Conclusioni
- **BIBLIOGRAFIA** **Pag 73**
- **RINGRAZIAMENTI** **Pag 84**

ABSTRACT

BACKGROUND E SCOPO: Il danno miocardico peri-procedurale (PPMI) dopo TAVI è una complicanza comune la cui patogenesi e impatto sulla mortalità non sono ancora completamente definiti. L'uso di valvole self-expandable (SEV) vs. mechanical-expandable (MEV) potrebbe associarsi ad un diverso tasso di PPMI.

Scopo primario del nostro studio è valutare l'incidenza, i predittori e l'impatto del tipo di valvola sul PPMI; scopo secondario è indagare la relazione tra PPMI e mortalità a 30 giorni e ad 1 anno.

MATERIALI E METODI: Sono stati arruolati tutti i pazienti consecutivamente sottoposti a TAVI eseguita con successo secondo i criteri VARC-2 dal 2014 al 2019. Il PPMI è stato definito secondo i criteri VARC-2 (elevazione della troponina entro 72 ore dalla TAVI, con un picco che eccede 15x il limite superiore di riferimento).

RISULTATI: La popolazione dello studio includeva 596 pazienti, 258 (43.3%) uomini, l'età media 83.4 ± 5.5 anni. Sono state posizionate 368 (61.7%) MEV e 228 (38.3%) SEV.

Si è osservato PPMI in 471 (79.0%) pazienti. All'analisi logistica multivariata aggiustata per età e sesso, SEV (OR:2.70, 95%CI:1.64-4.55, $p < 0.001$), clearance della creatinina basale (OR:0.98, 95%CI:0.97-1.00, $p = 0.011$) e frazione d'eiezione (OR:1.05, 95%CI:1.02-1.07, $p < 0.001$) sono risultati predittori di PPMI.

La mortalità per tutte le cause è stata 2.5% a 30 giorni e 8.1% ad 1 anno; il PPMI non era associato ad una maggiore mortalità a 30 giorni ($p = 0.488$) e ad 1 anno ($p = 0.139$).

All'analisi logistica multivariata EUROSCORE II e sanguinamenti maggiori/a rischio vita sono risultati predittori di morte a 30 giorni, mentre EUROSCORE II ed insufficienza renale acuta sono risultati predittori di morte ad 1 anno.

CONCLUSIONI: L'impianto di SEV è associato ad un'incidenza superiore di PPMI, tuttavia il PPMI non ha mostrato correlazione con la mortalità.

CAPITOLO 1: LA STENOSI DELLA VALVOLA AORTICA

1.1 Epidemiologia

La stenosi della valvola aortica (SA) è una valvulopatia che comporta una progressiva ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro con conseguente ipertrofia ventricolare sinistra e sintomi quali sincope, angina e dispnea.

Questa valvulopatia interessa il 25% di tutti i pazienti con lesioni valvolari. La percentuale di soggetti con stenosi valvolare aortica sintomatica risulta essere superiore nel sesso maschile (circa 80%) [1].

Il Cardiovascular Health Study ha ottenuto evidenze su un campione di 5201 pazienti uomini e donne di età superiore ai 65 anni riguardo la prevalenza di sclerosi aortica nel 26% di pazienti, intendendo per stenosi aortica un ispessimento o calcificazione dei lembi senza un'ostruzione significativa [2].

È stato inoltre evidenziato come l'aumento della prevalenza della stenosi aortica e della sclerosi sia correlato all'aumentare dell'età: presenza di sclerosi aortica nel 20% in pazienti tra i 65 e i 75 anni, nel 35% tra i 75 e i 85 anni e nel 48% in pazienti di età superiore a 85 anni; la prevalenza di SA passa da 1-3% per età inferiori a 75 anni a oltre il 4% in età superiore a 85 anni [3]. Aronow et al. hanno osservato, in uno studio effettuato su 2805 pazienti anziani, che la SA, diagnosticata mediante ecocardiografia doppler, risultava interessare il 15% dei pazienti di sesso maschile con età media di 80 anni ed il 17% di pazienti di sesso femminile con età media di 81 anni. Tra i rilievi effettuati, le diagnosi di SA severa è stata fatta in 62 casi (2%), di SA moderata in 149 casi (5%), e di SA lieve in 25 casi (9%) [4].

1.2 Eziologia e patogenesi della stenosi valvolare aortica

La SA risulta essere la principale causa di ostruzione all'eiezione del ventricolo sinistro, concorrendo con altre cause quali la stenosi sopravalvolare e sottovalvolare.

La stenosi sopravalvolare è una malattia congenita; quella sottovalvolare, membranosa/fibromuscolare, può essere dovuta a un'ostruzione fibromuscolare congenita o ad un'ostruzione muscolare (cardiomiopatia ipertrofica).

A costituire il substrato eziologico della SA riscontriamo: valvola aortica bicuspid calcifica (patologia congenita, riscontrata in circa il 53% dei casi), degenerazione calcifica dei lembi valvolari in valvola normalmente tricuspide, o pregressa infiammazione reumatica (**Figura 1**). La principale causa di SA nell'adulto è la degenerazione di una valvola congenita bicuspid o di una normale valvola tricuspide [5].

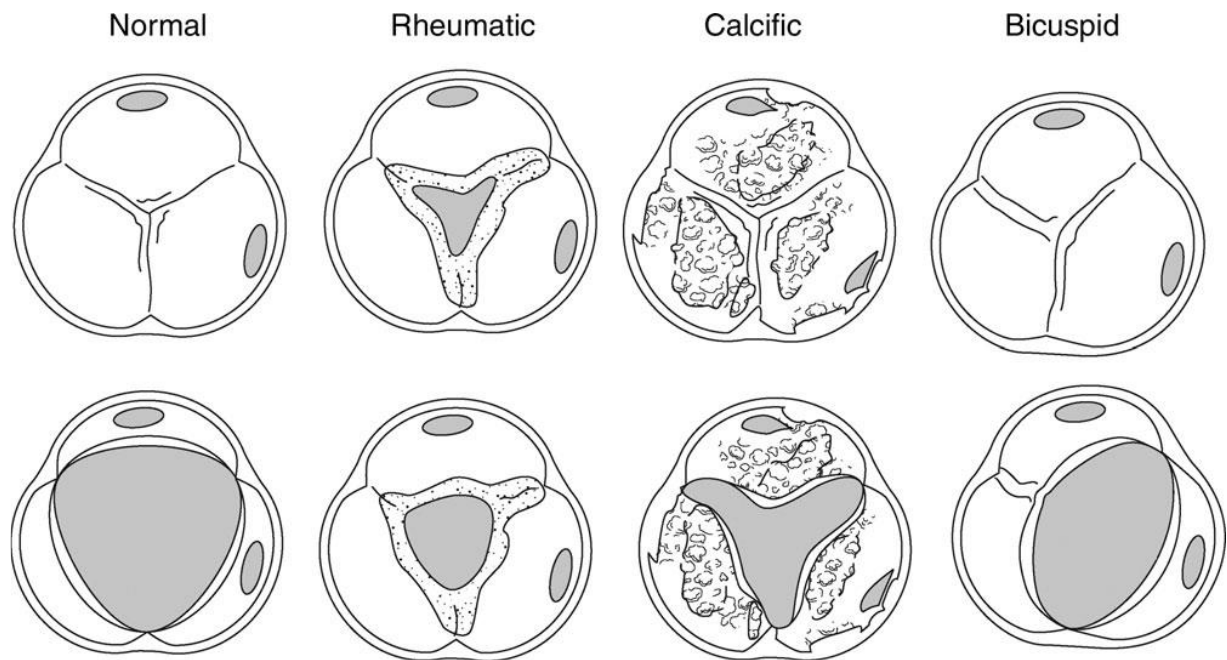


Figura 1: Morfologia normale e correlata alle alterazioni che determinano la stenosi valvolare aortica (adattata da C. Otto, Principles of Echocardiography, 2007).

È interessante notare come la presenza di valvola bicuspid congenita interessi circa la metà dei pazienti al di sotto dei 70 anni, e al contrario interessi solamente poco più di un quarto dei pazienti al di sopra dei 70 anni. Inoltre nei pazienti al di sotto dei 70 anni solo il 18% risulta essere portatore di SA degenerativa; quota che sale a circa la metà dei casi (48%) nei pazienti al di sopra dei 70 anni [6].

Inoltre si può notare come la percentuale di valvulopatie di natura reumatica si mantenga costante nelle due fasce di età, variando dal 25% < 70 anni al 23% > 70 anni (**Figura 2**).

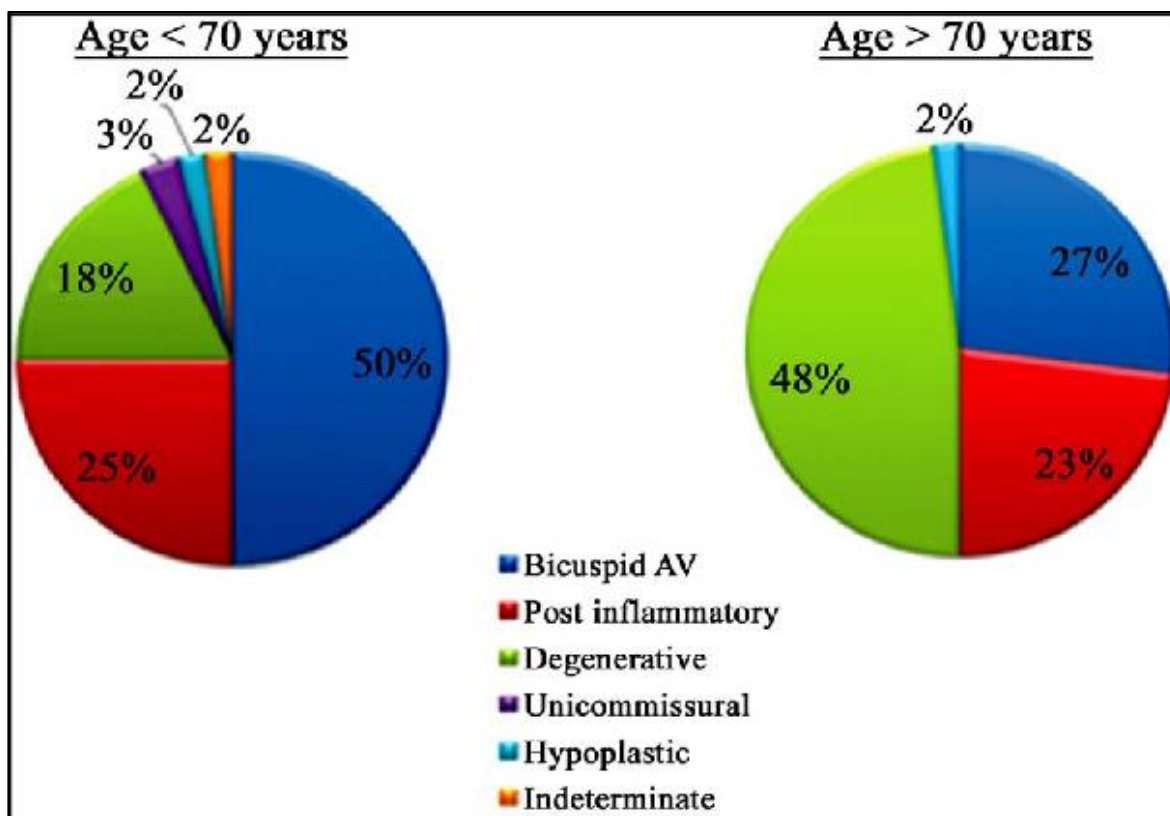


Figura 2: Differente prevalenza delle eziologie della SA in base all'età.

La *stenosi aortica degenerativa calcifica* (denominata anche *stenosi aortica senile* o *sclerocalcifica*) rappresenta la più diffusa causa di SA negli adulti > 70 anni: si riscontra in circa il 2-7% della popolazione > 65 anni) e si può associare a fibrosi e fusione delle cuspidi valvolari. Questo tipo di stenosi si sviluppa in seguito ad un processo di tipo degenerativo dovuto a un fenomeno di stress emodinamico (*wear and tear*), che può portare ad un'ostruzione valvolare di grado variabile: da lieve a significativa [1].

Anche nel caso in cui la sclerosi valvolare aortica (ispessimento e calcificazione dei lembi valvolari) non determini ostruzione all'efflusso del ventricolo sinistro, si associa con un aumento del rischio di morte cardiovascolare e infarto miocardico tra le persone con più di 65 anni.

In seguito allo stress meccanico che insiste sulla valvola, si verificano le prime modificazioni ultrastrutturali della stessa, potendo riscontrare un infiltrato cellulare infiammatorio cronico (macrofagi e linfociti T), depositi lipidici nella sede della lesione e nella zona fibrotica contigua,

ispessimento fibrotico con presenza di collagene ed elastina e infine la calcificazione della valvola che si può manifestare con i sintomi a partire dalla settima-ottava decade di vita [7].

Il processo di degenerazione e calcificazione valvolare condivide numerose caratteristiche con la patogenesi dell'aterosclerosi tra cui la disfunzione endoteliale, l'accumulo di lipidi, l'attivazione di cellule infiammatorie ed il rilascio di citochine che agendo sui fibroblasti promuovono la proliferazione cellulare ed il rimodellamento della matrice. In questo contesto infiammatorio, un ulteriore punto di collegamento con l'aterosclerosi è rappresentato dall'ossidazione delle LDL che vengono successivamente captate da macrofagi scavengers, che si trasformano in cellule schiumose. Un importante fattore patogenetico è dato dalla differenziazione in senso osteoblastico dei miofibroblasti valvolari, i quali iniziano a produrre proteine della matrice ossea, permettendo così la deposizione di cristalli di idrossiapatite di calcio.

Molti dei principali fattori di rischio per aterosclerosi sono stati associati anche alla stenosi aortica, tra essi troviamo: l'aumento del colesterolo LDL, il fumo di sigaretta, il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, la nefropatia cronica e la sindrome metabolica [1].

La *stenosi aortica congenita* si caratterizza per lo sviluppo di fibrosi e calcificazioni nel corso dei primi tre decenni di vita che possono determinare un restringimento dell'area valvolare. Molto spesso si riscontra l'ispessimento delle cuspidi valvolari e la rigidità delle stesse che sono congenitamente anomale. La stenosi può non essere significativa fino all'adolescenza. L'ostruzione che si determina porta a ipertrofia del ventricolo sinistro. Spesso si può riscontrare la dilatazione dell'aorta ascendente; ciò è dovuto ad alterazioni a carico della tonaca media aortica e può portare a dissezione aortica.

La *malattia reumatica dei lembi valvolari aortici* può essere suggerita dalla presenza in anamnesi di febbri reumatiche. La malattia reumatica determina una fusione commissurale dei lembi che può, a volte, determinare la formazione di una valvola bicuspidale calcifica e rigida, rendendo difficile o persino impossibile riconoscere la natura primitiva della valvulopatia (congenita o reumatica).

La conformazione che quindi la valvola si trova ad assumere, la rende particolarmente vulnerabile agli stress emodinamici e può così provocarne la fibrosi, la calcificazione e di

conseguenza un ulteriore restringimento. Se l'ostruzione è significativa porta allo sviluppo della sintomatologia; spesso si associa al coinvolgimento della valvola mitrale e ad insufficienza aortica [1].

1.3 Fisiopatologia

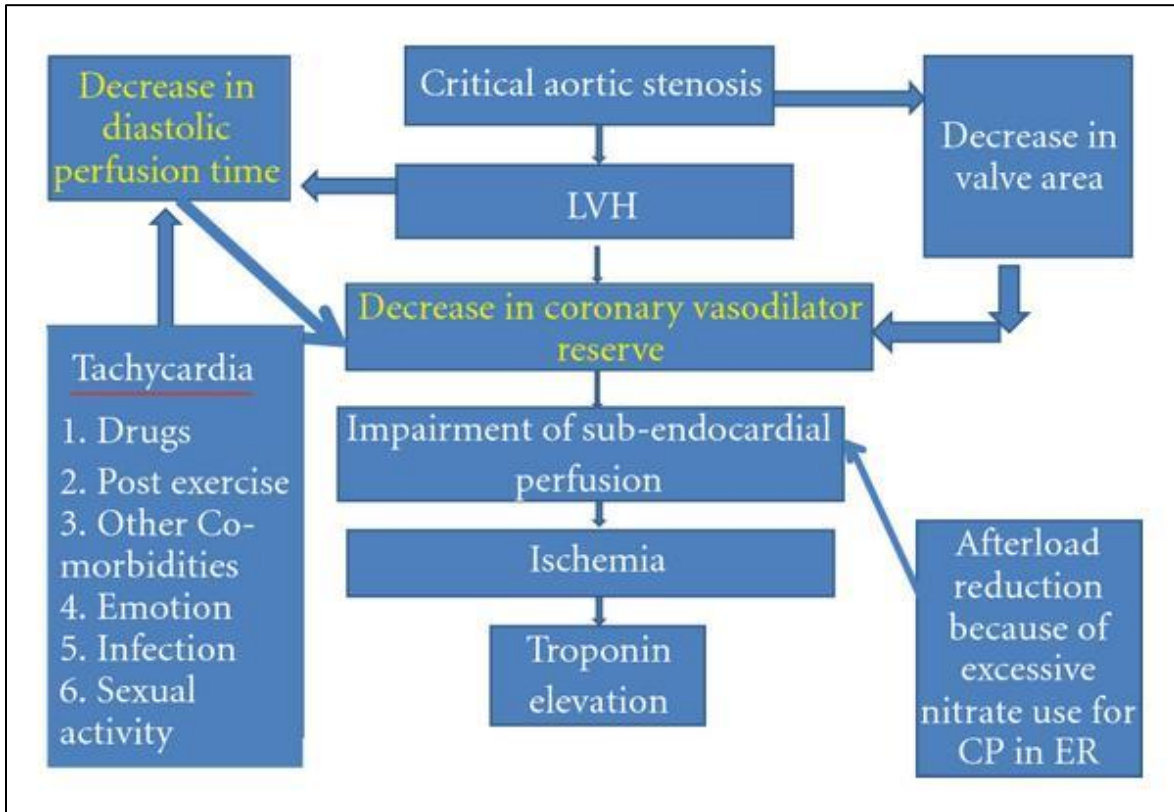


Figura 3: Fisiopatologia della stenosi aortica.

La SA presenta come caratteristica emodinamica principale l'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro (VS), determinando quindi un gradiente pressorio tra ventricolo sinistro e aorta.

Con l'accentuarsi della SA si determina un aumento dei gradienti pressori, con un progressivo sovraccarico pressorio sul VS. L'eccessivo stress di parete sistolico determina la comparsa di ipertrofia concentrica del VS (LVH), con modulazione dei geni responsabili della contrazione e della distensione del VS (**Figura 3**). La maggiore massa ventricolare permette di generare

pressioni più elevate che possano compensare il sovraccarico di pressione pur mantenendo un normale stress di parete.

L'equazione di Laplace ci permette di calcolare per approssimazione il postcarico su una determinata area del miocardio (stress di parete): $Stress = Pressione \times Raggio / (2 \times Spessore)$.

Si evince quindi, che all'aumentare della pressione (numeratore), l'aumento di spessore (denominatore) riesce a compensare il sovraccarico di pressione, per cui, almeno all'inizio, lo stress di parete rimane entro valori normali.

L'ostruzione, in genere, si sviluppa gradualmente permettendo al ventricolo sinistro di potersi addattare a questo aumento di pressione; si determina quindi un aumento di spessore della parete del ventricolo sinistro in grado di bilanciare l'aumento di pressione, mantenendo o facendo tornare normale il picco della tensione parietale sistolica (**Figura 4**).

L'ipertrofia ventricolare sinistra che si determina, di tipo concentrico, risulta favorire il mantenimento dello stress sistolico sviluppato dal miocardio entro valori di normalità, riuscendo quindi a contribuire al mantenimento di una corretta portata cardiaca senza dilatazioni del ventricolo sinistro.

Tuttavia a lungo termine si sviluppa *fibrosi miocardica irreversibile* a causa dell'eccessiva ipertrofia, del declino della funzione ventricolare sinistra o del progredire delle anomalie della funzione diastolica.

Nella maggior parte dei pazienti con SA severa si riscontra una frazione di eiezione (FE) a riposo normale e contariamente a quanto avviene fisiologicamente, non aumenta con l'aumentare dell'esercizio fisico.

Questi pazienti mostrano una ridotta compliance della parete ventricolare ipertrofica, come dimostrato dall'aumento della pressione telediastolica ventricolare nella maggior parte dei casi di SA severa con FE preservata.

Un'ostruzione severa all'efflusso risulta essere correlata a dati rilevabili quali un *gradiente medio sistolico* superiore a 40 mmHg con una portata cardiaca normale o un' *area valvolare aortica (AVA)* inferiore a 1.0 cm² ovvero inferiore a 0.6 cm²/m² di superficie corporea in un adulto di normali dimensioni.

La curva pressoria del VS assume una caratteristica forma ad apice arrotondato, per via della contrazione sempre più isometrica.

Anche nei casi di FE normale bisogna porre attenzione alle dimensioni della cavità ventricolare, in quanto, nel caso di loro riduzione, con ipertrofia significativa, si determina una riduzione della gittata sistolica e quindi di conseguenza una riduzione della portata cardiaca.

La funzione contrattile ventricolare può essere compromessa da una cardiopatia ischemica sovrapposta, e, nelle fasi terminali, si deteriora per il concomitante aumento del post-carico. Al deteriorarsi della funzione contrattile si affiancano la diminuzione della gittata cardiaca e del gradiente sistolico tra VS e aorta, l'aumento delle pressioni atriale media sinistra, arteriosa polmonare e ventricolare destra.

Fibrillazione atriale (FA) e dissociazione atrioventricolare possono provocare rapida progressione dei sintomi.

L'ipertrofia ventricolare che si verifica in seguito alla SA richiede un aumento dell'apporto di ossigeno alle fibre muscolari cardiache, anche in assenza di una coronaropatia ostruttiva. L'aumento delle pressioni diastoliche in misura superiore alla pressione di perfusione coronarica (*driving pressure*), tuttavia, non permette un sufficiente sostegno metabolico per il muscolo ipertrofico, anche a fronte di una diminuita densità capillare.

Ne consegue quindi che lo strato subendocardico vada incontro a sofferenza ipossica, rilevabile con aumento di produzione di lattato.

Da un punto di vista ultrastrutturale, nei pazienti con SA severa, sono state documentate variazioni nel miocardio. Si sono infatti riscontrati l'aumento della dimensione dei nuclei cellulari miocardici, la perdita di miofibrille, l'accumulo di mitocondri, la presenza di estese aree citoplasmatiche prive di materiale contrattile, proliferazione di fibroblasti e di fibre collagene nello spazio interstiziale. Negli adulti con SA si può riscontrare ipertrofia delle cellule miocardiche. È stata segnalata anche una correlazione inversamente proporzionale tra il diametro delle fibre miocardiche e la frazione di eiezione ventricolare sinistra [1] [8].

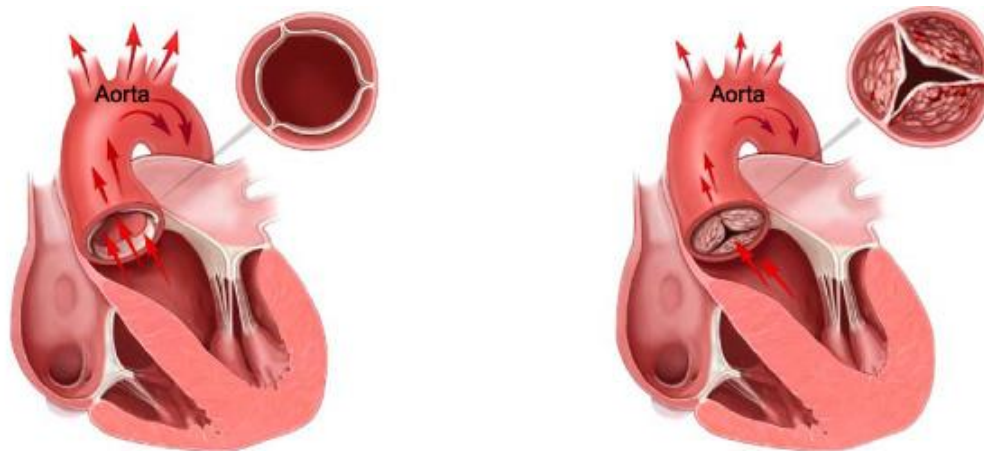


Figura 4: Rappresentazione del cuore in fase di eiezione: a) senza SA, valvola completamente aperta; b) con SA, la valvola si apre solo parzialmente causando un'ostruzione al flusso di sangue dal VS all'aorta. Si noti l'ispessimento parietale del VS.

1.4 Manifestazioni cliniche

La stenosi aortica è caratterizzata da una triade clinica che si caratterizza per dispnea da sforzo, angina pectoris e sincope. In seguito alle alterazioni che si vengono a determinare possono comparire sintomi e segni correlati ad insufficienza cardiaca, sia diastolica che sistolica.

In presenza di una stenosi che riduca l'orifizio valvolare ad almeno 1.0 cm^2 si avranno i primi sintomi.

A questa triade si possono inoltre associare astenia, cianosi periferica, cachessia e altre manifestazioni indicative di bassa portata. Queste, tuttavia, tendono a comparire più tardivamente e con il peggioramento della stenosi.

La dispnea è dovuta all'aumento della pressione telediastolica del ventricolo sinistro, per mancato rilasciamento e ridotta compliance del VS, che si ripercuote a livello polmonare determinando un aumento della pressione capillare.

L'angina pectoris tende a manifestarsi più tardivamente. La sua comparsa si deve alla dissociazione tra le richieste miocardiche di ossigeno e la ridotta perfusione ascrivibile alla compressione esercitata dal miocardio ipertrofico sui vasi coronarici. Nei pazienti con età superiore a 65 anni spesso coesiste con coronaropatia. L'angina si verifica in circa due terzi dei pazienti con stenosi aortica critica (metà dei quali hanno una significativa ostruzione arteriosa

coronarica), ed è in genere simile a quella che si osserva nei soggetti affetti da arteriopatia coronarica, essendo di solito precipitata dall'esercizio fisico e attenuata dal riposo [8].

La sincope, generalmente precipitata dall'esercizio, è conseguenza dell'ipotensione causata dalla vasodilatazione che si verifica nei muscoli che stanno sostenendo l'esercizio e dell'inadeguata vasocostrizione dei muscoli a riposo.

Sintomi premonitori possono precedere la sincope, che può essere prolungata dal verificarsi di aritmie. Può inoltre derivare dall'incapacità di aumentare la gittata cardiaca oppure da un'aritmia, quale una fibrillazione ventricolare (FV) transitoria dalla quale i pazienti recuperino spontaneamente o una fibrillazione atriale (FA) transitoria con perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare o un BAV transitorio dovuto ad un'estesa calcificazione valvolare che porti a coinvolgere anche il sistema di conduzione cardiaca, a cui consegua una rapida riduzione della portata cardiaca.

Nel caso di peggioramento della patologia, potrebbero comparire ortopnea, dispnea parossistica notturna o edema polmonare, che indicherebbero un'insufficienza ventricolare sinistra.

Nelle fasi preterminali della malattia è caratteristica la comparsa di ipertensione polmonare grave, insufficienza ventricolare destra, ipertensione venosa sistemica con epatomegalia, fibrillazione atriale e insufficienza tricuspide.

Caratteristico della patologia è un soffio sistolico da eiezione, grazie al quale si può giungere alla diagnosi di SA in fase pre-sintomatica, portando quindi ad un outcome più favorevole. Infatti, una volta che i sintomi si siano manifestati, la prognosi diviene infausta se non si interviene.

L'insorgenza dei sintomi tipicamente avviene tra i 50 ed i 70 anni nei pazienti con valvola aortica bicuspidale e dopo i 70 anni nei pazienti con stenosi valvolare senile.

La comparsa di una disfunzione diastolica o sistolica può essere valutata dal punto di vista clinico, strumentale e laboristico (soprattutto mediante il peptide natriuretico cerebrale, BNP).

In questi pazienti è stata riscontrata una maggiore incidenza di malformazioni arterovenose a livello gastrointestinale che possono determinare emorragie ed anemia.

Il sanguinamento è spesso causato da un difetto acquisito della struttura del fattore di von Willebrand [9].

1.5 Diagnosi

-Esame obiettivo

All'esame obiettivo il paziente può avere ritmo regolare o FA, spesso nel caso di associazione con valvulopatia mitralica.

Di riscontro nelle fasi terminali è una caduta della pressione arteriosa sistolica con diminuzione della pressione differenziale. Bisogna prestare particolare attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica lieve associata a insufficienza della stessa come anche nei pazienti anziani con letto arterioso anelastico, poichè tanto la pressione arteriosa che quella differenziale possono essere normali o aumentate. In caso di coesistenza di insufficienza aortica si può riscontrare un ritardo alla palpazione contemporanea dell'itto e delle carotidi.

Il polso, caratterizzato da una fase ascendente rallentata, è piccolo e prolungato (*pulsus parvus et tardus*), con un progressivo aumento fino al raggiungimento di un picco sostenuto ritardato, ed è possibile riscontare un fremito alla palpazione a livello carotideo (*fremito carotideo*). Questi reperti, tuttavia, possono essere mascherati in pazienti di età avanzata dall'irrigidimento della parete arteriosa.

Il polso venoso giugulare mostra di solito onde *a* ampie, riflesso della ridotta compliance ventricolare destra conseguente ad ipertrofia del setto interventricolare.

La possibilità di palpare un fremito sistolico precordiale, soprattutto al secondo spazio intercostale su ambedue i lati dello sterno oppure a livello dell'incisura soprasternale, è aumentata quando il paziente si china in avanti restando in completa espirazione.

Risulta raro riscontare manifestazioni di insufficienza ventricolare destra con congestione venosa sistemica, epatomegalia ed edemi, prima che siano evidenti i sintomi e i segni di insufficienza ventricolare sinistra. Se dovessero comparire prima, si può considerare il cosiddetto *effetto Bernheim*, ovvero lo spostamento del setto interventricolare ipertrofico che sporgendo e invadendo la cavità ventricolare destra, ne ostacola il riempimento.

Nell' 80-90% dei pazienti adulti con SA grave è presente un IV tono di galoppo, e all'auscultazione alla base del cuore si può rilevare il soffio caratteristico della stenosi aortica ovvero un soffio sistolico (meso-sistolico) che compare dopo il primo tono, aumenta di intensità fino a raggiungere un picco a metà della fase eiettiva, dopodichè progredisce in decrescendo, terminando prima di S₂, permettendo la sua distinzione da un soffio olosistolico da rigurgito

mitralico. Sebbene un soffio sistolico 3/6 o più intenso sia indicativo di SA severa, il suo riscontro è poco sensibile e molti pazienti con SA severa hanno un soffio lieve.

L'intensità del soffio sistolico varia da un battito all'altro in base alla durata del riempimento diastolico che varia in presenza di una FA o di una contrazione prematura.

Questo soffio mesosistolico è ben trasmesso lungo il decorso delle arterie carotidi e all'apice. Nei pazienti con stenosi aortica calcifica il soffio è aspro e raspante sulla base cardiaca, ma le sue componenti di alta frequenza si irradiano selettivamente all'apice risultando descritto come un "grido di gabbiano" (*fenomeno di Gallavardin*).

In genere, più è grave la stenosi più lunga sarà la durata del soffio e più tardiva la sua acme sistolica.

In alcuni pazienti con stenosi aortica degenerativa oppure aterosclerotica la calcificazione può essere grave ma l'ostruzione può non essere rilevante, perché manca la fusione delle cuspidi valvolari, dando luogo così ad un soffio più lieve, ma più evidente in corrispondenza dell'apice rispetto a quello della stenosi congenita o reumatica. Inoltre in molti pazienti con SA dominante si riscontrano frequentemente soffi diastolici di alta tonalità in decrescendo secondari ad insufficienza aortica.

In caso di scompenso ventricolare sinistro con riduzione della portata cardiaca, il soffio della SA si fa più lieve o scompare del tutto ed il polso nella sua fase ascendente rallenta e diventa più difficile da apprezzare. In questo modo una stenosi aortica occulta può essere la causa dell'insufficienza cardiaca.

S₁ è di solito normale o debole. S₂ può essere singolo perché la calcificazione e l'immobilità della valvola aortica rendono A₂ inudibile, oppure perché P₂ è nascosto da un prolungato soffio aortico d'eiezione o infine perché l'allungamento della sistole ventricolare sinistra fa sì che A₂ coincida con P₂.

In caso di stenosi estremamente grave si può rilevare all'auscultazione uno sdoppiamento (*sdoppiamento paradossale*) del secondo tono cardiaco correlabile con il ritardo della chiusura della valvola aortica, suggerendo un'associata disfunzione ventricolare sinistra. In questo caso P₂ sarà accentuato con comparsa di ipertensione polmonare.

Il soffio della SA è intensificato dallo squatting per l'incrementata gittata cardiaca o se si giace supini, mentre diminuisce di intensità durante la fase dello sforzo della manovra di Valsalva per

la riduzione del flusso transvalvolare, durante lo sforzo isometrico o assumendo la stazione eretta.

Nella SA grave alla palpazione, l'itto della punta è potente, ingrandito e prolungato, ma generalmente non risulta spostato di molto rispetto alla posizione normale.

-Elettrocardiogramma

Dal punto di vista elettrocardiografico, in circa l'85% dei pazienti con SA grave il riscontro principale è un tracciato indicativo di ipertrofia ventricolare sinistra. Nelle fasi avanzate della patologia, nelle derivazioni I e aVL e nelle precordiali sinistre si osservano una depressione del tratto ST e l'inversione dell'onda T, indicative di sovraccarico ventricolare. Tuttavia è importante considerare che l'assenza di alterazioni elettrocardiografiche di coinvolgimento ventricolare sinistro non esclude la presenza di un'ostruzione, anche grave.

Inoltre la progressiva evoluzione delle anomalie del tratto ST e dell'onda T nei pazienti tenuti sotto controllo, indica una continua progressione dell'ipertrofia.

In più dell'80% dei pazienti portatori di stenosi aortica grave isolata si possono riscontrare segni di ingrandimento atriale sinistro.

In circa il 10-15% dei casi è possibile il riscontro di FA soprattutto in fase terminale della patologia nel caso di SA pura; altrimenti tale riscontro può suggerire la possibilità di una concomitante valvulopatia mitralica o di una associata cardiopatia ischemica.

Dato il contesto di SA calcifica, l'estendersi delle infiltrazioni calcaree può raggiungere anche le vie di conduzione elettrica cardiaca, determinando quindi all'ECG, in circa il 5% dei casi, vari gradi di blocco atrioventricolare o blocchi di branca. Questi difetti di conduzione sono più comuni nei pazienti con concomitante valvulopatia mitralica.

-Radiografia del torace

La radiografia del torace può mostrare un leggero o nessun ingrandimento globale dell'ombra cardiaca per molti anni. Il cuore si presenta solitamente di dimensione normale o leggermente ingrandito con arrotondamento del margine del ventricolo sinistro e dell'apice. Segni di cardiomegalia si possono osservare in caso di concomitante insufficienza valvolare o nel caso sia in atto scompenso ventricolare sinistro.

La SA si associa spesso ad una dilatazione poststenotica della porzione ascendente dell'aorta, evidenziabile con RX lungo il margine cardiaco superiore destro nella proiezione frontale.

La calcificazione aortica, visibile nella quasi totalità dei pazienti con SA emodinamicamente significativa, e la cui osservazione è più accurata con ecocardiografia e fluoroscopia, può già, talora, essere osservata nella proiezione laterale.

La presenza di calcificazione valvolare, tuttavia, non porta necessariamente alla diagnosi di stenosi valvolare o di SA grave, ma l'assenza di calcificazioni valvolari in un adulto tende a far ritenere che non sia presente una stenosi aortica severa [5].

L'ipertrofia senza dilatazione può dare nella proiezione anteroposteriore un arrotondamento dell'apice cardiaco e in quella laterale una dislocazione in senso posteriore.

Quando, verso gli stadi tardivi della malattia si sviluppa insufficienza cardiaca, si osserva un ingrandimento dell'area cardiaca determinato dalla dilatazione ventricolare e atriale sinistra; in caso di coinvolgimento polmonare si riscontrano segni di congestione venosa ed edema, con ridistribuzione del flusso. Nel caso di sovrapposizione di insufficienza ventricolare destra, anche il ventricolo e l'atrio destri appariranno dilatati.

-Ecocardiografia

L'ecocardiografia trans-toracica (TTE) costituisce il Gold Standard per la diagnosi della SA e aiuta a fare una classificazione dell'entità della stessa sulla base dei dati che si possono ottenere. I reperti chiave che si riscontrano con questa metodica sono l'ispessimento, la calcificazione e la ridotta apertura sistolica dei lembi valvolari, e l'ipertrofia del ventricolo sinistro. Permette quindi di determinare la severità dell'ostruzione vascolare, fornisce informazioni sull'eziologia e valuta la presenza di comorbidità, tra cui patologie della radice aortica e insufficienza aortica. L'approccio parasternale sinistro o precordiale è il migliore nella maggior parte dei pazienti per lo studio morfologico della valvola aortica.

Può essere utile per individuare eventuali valvulopatie coesistenti come la stenosi mitralica o l'insufficienza aortica che a volte si associano alla stenosi aortica. Inoltre permette di individuare la SA come causa di ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro, misurare le dimensioni dell'aorta ascendente prossimale, spesso dilatata.

Nel caso di valvola bicuspidale, le cuspidi sono asimmetriche ed assumono posizione eccentrica all'interno della radice aortica. Le cuspidi sono ipomobili, presentano un vario grado di

ispessimento ed iperecogenicità e perdono, in fase sistolica, l'aspetto normale, mostrando echi paralleli tra loro e alle pareti dell'aorta, densi e multipli all'interno del bulbo aortico nell'area corrispondente ai lembi (conformazione a cupola), che quindi suggeriscono la presenza di calcificazione valvolare e rafforzano la diagnosi di stenosi aortica.

L'ostruzione dell'orifizio valvolare può essere messa in evidenza anche con l'ecografia trans-esofagea (TEE), non necessaria routinariamente per una caratterizzazione adeguata ma utilizzata spesso quando non è possibile ottenere dati attendibili con l'ecocardiografia trans-toracica.

All'ecocardiografia transtoracica è possibile anche valutare l'eventuale presenza di segni indiretti, quali l'ipertrofia ventricolare sinistra di tipo concentrico ed eventuale dilatazione post-stenotica dell'aorta sopravalvolare, le eventuali anomalie associate a carico della valvola mitrale, l'entità della frazione di eiezione (FE) e l'ingrandimento atriale. Talora gli indici Doppler riscontrabili risultano suggestivi per un'alterata funzione diastolica.

Tramite ecocardiografia trans-toracica con Doppler è possibile ricavare importanti dati per una caratterizzazione ottimale della SA; è infatti molto importante andare a valutare l'effettiva area valvolare, esclusivamente tramite ecocardiografia, ed i gradienti pressori medio e massimo trans-valvolari, che possono essere ricavati mediante la misurazione Doppler ad onda continua della velocità di flusso massima trans-aortica o invasivamente mediante cateterismo cardiaco.

Nello studio emodinamico viene misurata la differenza massima che si ha tra il picco della curva pressoria intraventricolare ed il picco della curva pressoria aortica definendo così il *gradiente picco-picco* (**Figura 5**).

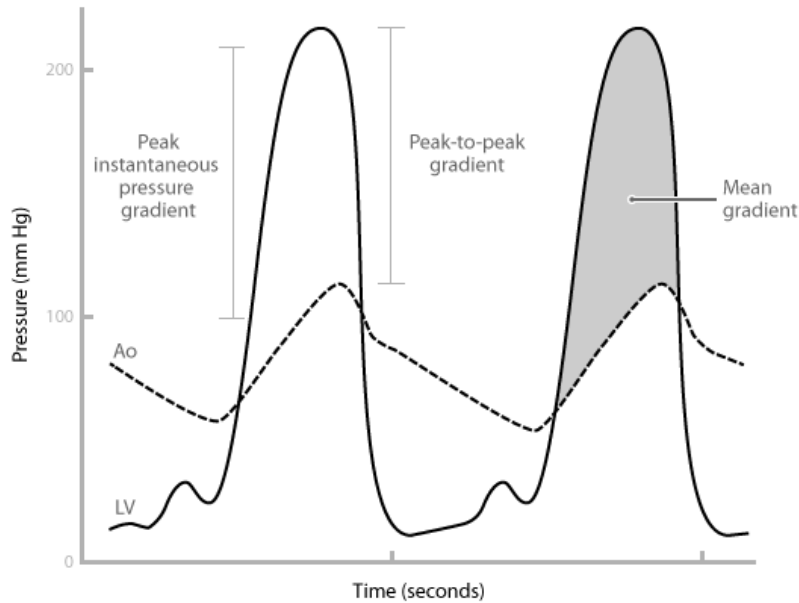


Figura 5: Curve pressorie del VS e dell'aorta in condizione di SA.

Il Doppler invece è in grado di rilevare il gradiente massimo istantaneo che si verifica durante l'eiezione ventricolare. Questo risulterà essere superiore al gradiente picco-picco, rappresentando in maniera più fedele il reale ostacolo all'eiezione ventricolare.

Queste due curve sono importanti parametri da valutare e monitorare nel tempo in quanto con il peggiorare della condizione stenotica si modificano ed in particolar modo la fase di ascesa della curva pressoria intraventricolare si farà meno ripida e la curva pressoria aortica tenderà ad appiattirsi. La combinazione di queste modificazioni esiterà dunque in una minore differenza tra il gradiente picco-picco e il gradiente di picco istantaneo nelle stenosi di maggiore entità.

La valutazione del gradiente attraverso un orifizio stenotico può non rendere conto in maniera esauriente dell'entità della stenosi poiché questo non dipende solo dall'area dell'orifizio, ma anche dal flusso che lo attraversa; quindi variazioni della gittata cardiaca (per variazioni della volemia, della frequenza cardiaca, e per disfunzione della pompa ventricolare) esitano in variazioni del gradiente transvalvolare. A questo fine infatti si utilizza la misura dell'*area valvolare aortica* (AVA).

Se presente una riduzione dell'*area valvolare aortica* (AVA), dato ottenibile tramite l'equazione di continuità $A_{LVOT} V_{LVOT} = A_{AV} V_{AV} = A_{AV} VTI_{AV}$ (dove A= area, V= velocità di picco, VTI= integrale velocità-tempo, LVOT= output del ventricolo sinistro, AV= valvola aortica), si può definire la gravità della SA sulla base dei valori riscontrati, assumendo come

valore normale un'area di circa 3-4 cm² (**Figura 6**). Il vantaggio che deriva dall'utilizzo di questa equazione è la possibilità di svincolarsi dall'influenza delle modificazioni della portata cardiaca e della presenza di insufficienza aortica (IAo) associata. In soggetti con aritmie, come FA, la misurazione deve essere effettuata come media su quattro o cinque battiti consecutivi.

La SA viene definita:

- lieve: > 1.5 cm²;
- moderata: 1.0 – 1.5 cm²;
- severa: < 1.0 cm².

	Aortic Jet Velocity (m/s)	Mean Gradient (mmHg)	Valve Area (cm ²)
Normal	≤2.0	<5	3.0–4.0
Mild	<3.0	<25	>1.5
Moderate	3.0–4.0	25–40	1.0–1.5
Severe	>4.0	>40	<1.0

Figura 6: Classificazione SA.

Nelle linee guida ESC/EACTS per la gestione delle malattie valvolari cardiache, viene sottolineato come l'AVA sia, dal punto di vista teorico, una misurazione ideale della severità della SA ma, tuttavia, abbia limitazioni tecniche nella pratica clinica. Molto spesso infatti non si ha una totale corrispondenza tra i parametri emodinamici e la sintomatologia clinica, come dimostrato dalla presenza di pazienti con SA severa del tutto asintomatici e pazienti sintomatici pur senza una SA emodinamicamente significativa.

Per le decisioni cliniche infatti l'AVA deve essere presa in considerazione assieme alla velocità di efflusso, al gradiente pressorio medio, alla funzionalità ventricolare, alla grandezza e allo spessore della parete, al grado di calcificazione valvolare, alla pressione arteriosa e allo stato funzionale (**Figura 7**).

Infatti una valutazione esclusiva dell'AVA per stimare il grado di severità della SA può portare a un errore nella valutazione soprattutto nei pazienti con disfunzione ventricolare. In questi pazienti infatti la funzionalità ventricolare è depressa e pertanto la forza generata per aprire una valvola con lembi fibrosi non è sufficiente per un'apertura completa dell'orifizio valvolare risultando quindi nel rilievo di un'area valvolare inferiore a quella reale. Questo determina una sovrastima dell'entità della stenosi (*pseudostenosi*) e quindi una gestione non adeguata. Infatti

questa sarà considerata al pari di una stenosi di eguale entità secondo il valore di AVA riscontrata in un soggetto con funzionalità ventricolare conservata.

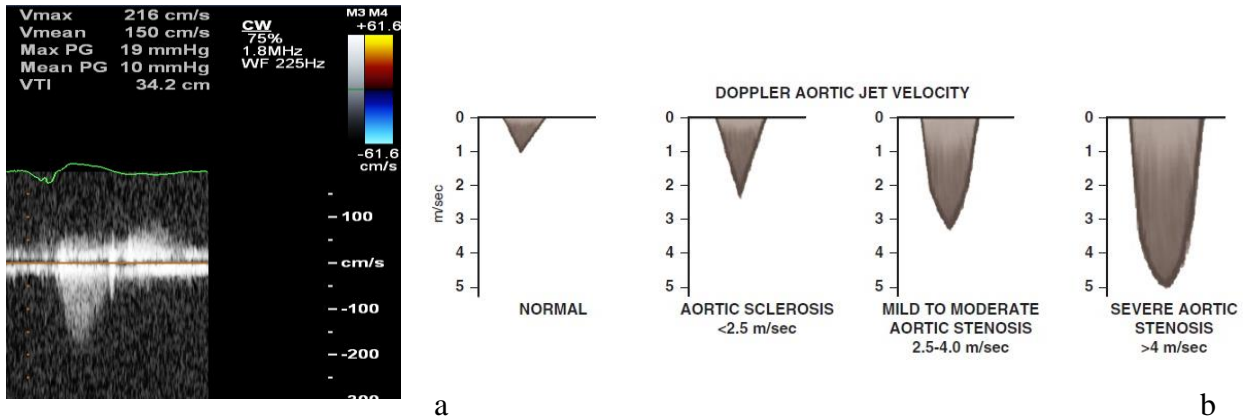


Figura 7: a) Spettro Doppler SA; b) Doppler aortic jet velocity, da Braunwald Heart Disease ed. 10.

Sulla base dei dati rilevati nelle linee guida ESC 2017 vengono individuate quattro categorie di SA:

- SA, elevato gradiente: AVA < 1 cm², gradiente medio ≥ 40 mmHg;
- SA, basso flusso, basso gradiente con FE ridotta: AVA < 1 cm², gradiente medio < 40 mmHg, FE < 50%, stroke volume index (SVi) = o < 35 mL/m²;
- SA, basso flusso, basso gradiente, con FE conservata: AVA < 1 cm², gradiente medio < 40 mmHg, FE ≥ 50%, SVi = o < 35 mL/m²;
- SA, flusso normale, basso gradiente, FE conservata: AVA < 1 cm², gradiente medio < 40 mmHg, FE ≥ 50%, SVi > 35 mL/m².

Qualora al termine degli accertamenti si riscontri una SA, è opportuno sottoporre il paziente a regolari e frequenti controlli di follow-up, andando a confrontare i dati ottenuti per un corretto monitoraggio dell'evoluzione della patologia ed in particolare della disfunzione ventricolare sinistra, della LVH e del rigurgito mitralico. Nel caso di pazienti asintomatici la cadenza dei controlli dovrebbe essere una volta all'anno se SA grave, ogni due anni se SA moderata e ogni 5 anni se SA lieve.

-Cateterismo cardiaco

L'utilizzo routinario del cateterismo cardiaco retrogrado del VS non è più indicato dalle linee guida ESC 2017 per la valutazione della gravità della stenosi aortica. Il suo utilizzo può riguardare alcune tipologie di pazienti per valutare con maggiore dettaglio le alterazioni presenti. Tra questi pazienti rientrano:

- pazienti con valvulopatie multiple, nei quali la definizione del ruolo di ciascuna alterazione valvolare è fondamentale per l'individuazione del più corretto trattamento interventistico definitivo;
- pazienti giovani asintomatici con SA non calcifica congenita, in cui deve essere definita con precisione l'entità dell'ostruzione all'efflusso del VS, poiché anche se asintomatico si possono valutare il trattamento chirurgico o la valvuloplastica aortica percutanea con palloncino; una valvulotomia si può effettuare immediatamente dopo cateterismo sinistro;
- pazienti nei quali si sospetti che l'ostruzione all'efflusso possa non essere valvolare, ma piuttosto sopra- o sotto-valvolare.

Generalmente il cateterismo cardiaco viene raccomandato nei casi in cui le metodiche non invasive come l'ecocardiografia, non siano diagnostiche o nel caso ci sia discrepanza tra i rilievi non invasivi e i dati clinici.

Con questa metodica si possono valutare in maniera simultanea le pressioni del VS e dell'aorta ascendente e la gittata cardiaca; permette inoltre il calcolo dell'AVA.

La funzione sistolica del VS viene calcolata a partire dai volumi telediastolici e telesistolici e dalla frazione di eiezione: nelle SA gravi la FE può sottostimare la funzione miocardica a causa dell'aumento del postcarico presente in tali condizioni.

Il cateterismo cardiaco può essere utile per valutare lo stato delle coronarie: in particolare in appropriati pazienti portatori di SA severa candidati a un trattamento chirurgico di età superiore a 35 anni o in quelli di età inferiore a 35 anni che abbiano una disfunzione sistolica del VS e segni e sintomi correlabili a coronaropatia o con due o più fattori di rischio per cardiopatia ischemica [5].

-Stress Testing

La valutazione della risposta dei pazienti all'esercizio può essere utilizzata per valutare una eventuale comparsa di sintomi e modificazioni valvolari all'ecocardiografia con Doppler e quindi smascherare altre caratteristiche non evidenti a riposo.

Nei pazienti con SA severa dovrebbe essere evitato per la possibile comparsa di tachiaritmie e FV [5].

Lo stress testing può essere effettuato ricorrendo alla somministrazione di farmaci (Dobutamina) o tramite esercizio fisico (Treadmill Test, Upright Bicycle Test).

Al test con dobutamina, studiando la velocità di jet, il gradiente medio, l'area valvolare aortica, e la frazione di eiezione preferibilmente in ogni fase, ma almeno all'inizio e al picco della dose di dobutamina, si possono ottenere risultati attendibili che possono avere un ruolo nella scelta dei trattamenti:

- AVA aumenta $> 1 \text{ cm}^2$ suggerisce una SA non severa;
- SA severa è suggerita da una AS jet $> 4.0 \text{ m/sec}$ o un gradiente medio $\geq 40 \text{ mmHg}$ che non porti a un'AVA $> 1 \text{ cm}^2$ a nessuna velocità di flusso;
- l'assenza di riserva contrattile (incapacità di aumentare la FE più del 20%) è predittore di elevata mortalità chirurgica e di un pessimo outcome a lungo termine sebbene la sostituzione valvolare possa migliorare la funzione del VS in questo sottogruppo di pazienti [10].

Con l'Exercise Test, si può notare, in casi anormali, la comparsa di segni e sintomi correlati alla SA (angina, vertigini, presincope, sincope, dispnea, astenia), un mancato o insufficiente aumento della pressione arteriosa sistolica ($\leq 20 \text{ mmHg}$), aritmie ventricolari significative, o un sottoslivellamento del tratto ST ($> 2 \text{ mm}$).

La comparsa di sintomatologia allo stress test con dobutamina è stata associata con la futura insorgenza spontanea dei sintomi nella SA.

Uno stress test alterato è stato associato ad un considerevole aumento del rischio di morte o di eventi avversi durante il follow up [11].

-TC del torace e RM

La TC e la RM sono recentemente emerse in qualità di strumenti non invasivi per la valutare la morfologia valvolare, l'area valvolare aortica, il gradiente pressorio del flusso, le alterazioni dell'aorta ascendente e la funzionalità cardiaca.

Risultano essere di particolare rilievo in quei pazienti in cui possa essere più difficile la valutazione con ecocardiografia trans-toracica, ad esempio nel caso di parete toracica spessa, deformità toraciche o pazienti anziani. Inoltre può fornire informazioni circa rilievi extracardiaci [12].

Con la TC si possono osservare i dettagli anatomici dei lembi valvolari, le corde tendinee, i muscoli papillari, oltre ad una valutazione della SA puramente anatomica sulla base della planimetria anatomica diretta della valvola in fase mediosistolica, con cuspidi aperte. Associando il tracciato ECG, la metodica ha la capacità di raffigurare in maniera accurata anomalie morfologiche della valvola aortica, come ad esempio valvole bicuspidi, unicuspidi, quadricuspidi [13]. La TC è inoltre superiore alle altre metodiche per l'individuazione e la quantificazione della calcificazione valvolare.

Potendo acquisire un'immagine tridimensionale di tutto il cuore durante il ciclo cardiaco e ricostruzioni su multipli piani, permette di ottenere una visione dell'AVA orientata sull'asse parasternale corto. La miglior finestra per la sua misurazione è durante la fase medio-tardiva della sistole, che corrisponde alla fase di eiezione [14].

Le misurazioni dell'AVA effettuate con TC sono estremamente riproducibili e fortemente correlate ai rilievi effettuati mediante ecocardiografia trans-esofagea (TEE) ed ecocardiografia trans-toracica (TTE) utilizzando l'equazione di continuità [15].

Rispetto all'ecocardiografia, la TC associata ad ECG e la RM forniscono maggiori parametri clinici per la valutazione dell'aorta ascendente. Inoltre la TC-ECG risulta essere molto più accurata dell'ECO-bidimensionale e dell'ECG-SPECT nell'analisi della funzione sistolica; è un'alternativa nella valutazione pre-operativa delle coronarie nei pazienti con bassa probabilità di patologie delle arterie coronariche.

Particolare attenzione deve essere posta al rilievo dei volumi cardiaci, poiché con la TC può esserci una piccola ma sistemica sovrastima [16].

La *Black-blood RM* è il primo step per la valutazione delle camere cardiache e delle caratteristiche morfologiche valvolari, come l'ispessimento dei lembi [17].

Al contrario la metodica *Bright-blood RM* non è affidabile per rilevare la calcificazione della valvola aortica.

Con la *SSFP cine RM* invece, si può osservare la funzione delle camere cardiache ed il movimento valvolare.

Infine tramite la *Phase-contrast RM* è possibile rilevare la velocità di picco transvalvolare.

Come per la TC anche la RM ha dimostrato essere riproducibile ed osservatore indipendente a confronto con l'ecocardiografia.

Attraverso la rilevazione con la Velocity-Encoded Cine (VENC) RM dei valori di velocità del flusso sanguigno e del volume del flusso è possibile stimare accuratamente i gradienti pressori trans-valvolari in molte condizioni cliniche; tuttavia se il flusso non è perpendicolare al piano della valvola aortica, si può incorrere in una sottostima della velocità di picco sistolica, che viene poi usata per il calcolo del picco del gradiente pressorio. La VENC RM è un mezzo affidabile e riproducibile per la stima della velocità di picco sistolica della SA, fornendo un piano di analisi parallelo al piano della valvola [18].

Per la stima dei parametri relativi alla funzionalità ventricolare sinistra, la RM non dipende da supposizioni geometriche.

Quindi di fronte ad un quadro di SA sia la TC-ECG che la RM possono fornire importanti informazioni riguardanti non solo la morfologia valvolare e la severità della stenosi ma anche riguardanti l'aorta ascendente con maggiore accuratezza rispetto alle altre metodiche.

Di non indifferente rilevanza, rimangono le limitazioni anche con queste metodiche, come ad esempio la TC-ECG che non fornisce informazioni emodinamiche aggiuntive come il gradiente pressorio transvalvolare o la presenza di rigurgito valvolare, ed inoltre può frequentemente mostrare artefatti dovuti al movimento in pazienti con elevata frequenza cardiaca.

L'utilizzo di queste metodiche di imaging fornisce un concreto ausilio alla valutazione della SA soprattutto in quei pazienti con risultati ecocardiografici insufficienti o inconcludenti [19].

1.6 Storia naturale e prognosi

Le manifestazioni cliniche della stenosi aortica tendono ad esacerbarsi in epoca tardiva e quindi i pazienti affetti da questa patologia hanno un lungo periodo di latenza prima della comparsa dei sintomi. Durante questa latenza, tuttavia, si instaura un'ostruzione gradualmente progressiva ed un aumento del sovraccarico miocardico, pur mantenendo uno stato di asintomaticità.

La comparsa dei sintomi, in genere, si verifica intorno alla settima od ottava decade di vita.

L'intervallo medio tra la comparsa dei sintomi e l'exitus dei pazienti è stato valutato a lungo, arrivando a dei valori di tempo per ognuno dei sintomi e segni principali:

- angina pectoris, 5 anni;
- sincope, 3 anni;
- dispnea, 2 anni;
- insufficienza cardiaca congestizia, 1.5 – 2 anni.

Si è osservato che in oltre l'80% dei pazienti deceduti per SA i sintomi erano comparsi meno di 4 anni prima del decesso. Tra i decessi per SA, la morte cardiaca improvvisa, probabilmente correlata ad aritmie, si verifica in circa il 10 – 20% dei casi; tuttavia, questa, si riscontra in meno dell' 1% annuo dei pazienti asintomatici.

Anche nel caso di ostruzione valvolare grave, quindi, i pazienti possono rimanere asintomatici; si possono, infatti, riscontrare valori di gradiente pressorio sistolico che superino i 150 mmHg e di pressione ventricolare sinistra addirittura oltre 300 mmHg, pur mantenendo caratteristiche morfologiche e dimensionali radiologiche relativamente poco aumentate: difatti i volumi telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro possono presentare valori normali in assenza di sintomi. Negli studi effettuati da Rapaport si notò come i pazienti che ricevettero un trattamento (farmacologico) avessero una sopravvivenza a 5 anni di circa il 40% e a 10 anni del 20% dopo la diagnosi. Inoltre in quelli con SA significativa, il trattamento aumentò la sopravvivenza a 5 anni fino al 64% [20].

Quello che si è evidenziato nonostante la SA grave sia una malattia potenzialmente letale, è che i decessi, anche improvvisi, di solito si hanno nei pazienti sintomatici.

Nel suo decorso, la valvola va incontro a fibrosi, infiammazione e calcificazione, senza che il paziente avverta sintomi.

Il fattore predittivo della progressione dei sintomi è la velocità del jet aortico calcolata mediante Doppler. La sopravvivenza libera da sintomi è dell'84% a 2 anni se la velocità del jet aortico è < 3 m/sec, scende al 21% se la velocità è > 4 m/sec [21].

L'ostruzione tende a progredire più rapidamente nei soggetti con malattia degenerativa calcifica rispetto a quelli con valvulopatia congenita bicuspidale o ad eziologia reumatica [22].

Come proposto da Ross e Braunwald nel 1968, la storia naturale della stenosi aortica ha un decorso sostanzialmente benigno nei pazienti asintomatici; al contrario, una volta comparsi i sintomi, la prognosi è rapidamente infausta (**Figura 8**) [23].

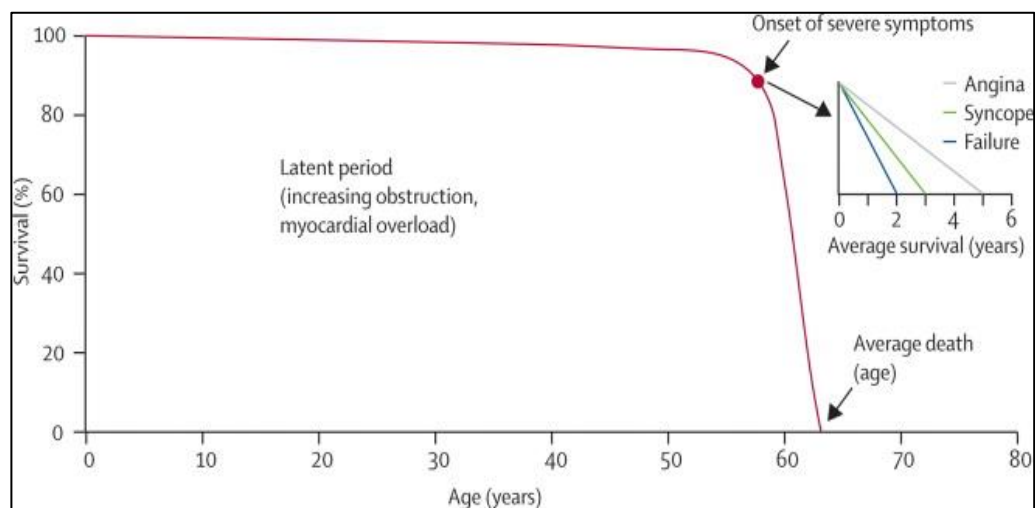


Figura 8: La storia naturale della SA: sopravvivenza media dopo l'esordio dei sintomi.

Questa considerazione ha portato ad un aumento del numero di pazienti indirizzati alla sostituzione valvolare aortica chirurgica (SAVR) o transcaterete (TAVI), tecnica che ha trasformato le prospettive di quei pazienti che in precedenza erano considerati ad elevato rischio per l'intervento chirurgico [24].

Lo sviluppo della patologia calcifica presenta fattori di rischio comuni a quelli della patologia aterosclerotica vascolare; per questo è possibile ipotizzare che un miglior controllo di questi fattori di rischio in un segmento di popolazione più ampio, attraverso indicazioni atte ad evitare pratiche quali il fumo e a migliorare lo stile di vita, in associazione all'utilizzo di farmaci per il controllo dell'ipercolesterolemia e dell'ipertensione, potrebbe portare ad una riduzione dell'incidenza della SA o della sua progressione nella severità della stenosi. Modificando i fattori di rischio, quindi, si potrebbe modificare il decorso naturale della patologia.

Il rapporto tra fattori di rischio cardiovascolare e la SA è stato analizzato da Peltier et al. , riscontrando che valori di colesterolo totale > 200 mg/dL, BMI > 30 Kg/m², tabagismo e ipertensione arteriosa erano tutti predittori indipendenti di SA [25]. Inoltre, il riscontro ecocardiografico di un aumento annuo di 0.3 m/sec della velocità di picco del jet aortico in combinazione a una valvola marcatamente calcifica identifica un gruppo di pazienti ad alto rischio, nel quale nell'80% dei casi si verifica la morte o si rende necessario ricorrere all'intervento chirurgico entro 2 anni [26]. Un altro predittore di sviluppo dei sintomi a 12 mesi è la comparsa dei sintomi durante test da sforzo [27].

Se a queste forme di prevenzione si associa un opportuno approccio interventistico, si potrebbe ottenere un importante risultato di riduzione di morbilità e mortalità correlate alla SA [24].

L'unico trattamento in grado di migliorare il decorso e la sopravvivenza in caso di SA è la sostituzione della valvola aortica, sia essa chirurgica (SAVR) o tramite approccio transcateretere (TAVI) [28]. Attualmente le linee guida consigliano la SAVR nei pazienti con SA severa sintomatici, riservando la TAVI a pazienti non candabili all'intervento chirurgico o nei pazienti ritenuti ad alto rischio di mortalità per la medesima procedura [29].

Circa il 50% dei pazienti con SA severa è asintomatica, presentando quindi un interessante campo di approfondimento per la possibilità di intervenire in questi pazienti. Infatti sebbene le linee guida suggeriscano la sostituzione valvolare aortica, nella pratica clinica si tende ad utilizzare una strategia di “*watchful waiting*” o di sorveglianza attiva per la maggior parte dei pazienti asintomatici. Data la bassa mortalità procedurale della SAVR e della TAVI isolate, è raccomandato l'intervento precoce [28].

Sebbene i pazienti asintomatici abbiano una prognosi migliore, a 5 anni i due terzi circa dei pazienti trattati in maniera conservativa sviluppano i sintomi e circa il 75% andrà incontro a morte o sostituzione valvolare [30].

In questa categoria di pazienti l'incremento annuale della velocità del jet aortico è stato stimato essere circa 0.3 m/s e la diminuzione dell'area valvolare circa 0.1 cm² all'anno [26].

Fattori di rischio quali fumo, dislipidemia, sesso maschile, diabete mellito, ipertensione, malattia renale cronica e patologia coronarica possono essere utilizzati come fattori predittivi di rapida progressione emodinamica [31]. La quantità di calcio valvolare rimane comunque il dato predittivo più importante di rapida progressione della stenosi [32].

La sopravvivenza a un anno e a cinque anni nei soggetti con SA severa asintomatica varia tra 67-97% e 38-83% rispettivamente. In questa categoria, il rischio di morire è direttamente correlato alla gravità della SA e al suo tasso di progressione. Anche l'età, l'insufficienza cardiaca cronica e l'inattività si configurano come predittori di morte o di successivo bisogno di sostituzione valvolare.

Da una metanalisi di alcuni lavori che hanno preso in esame il confronto tra la strategia di sostituzione valvolare (AVR) e un approccio di tipo conservativo al fine di esaminare il relativo rischio di morte per tutte le cause nei pazienti con SA severa asintomatica, è emerso che il tasso di mortalità per tutte le cause è circa 3.5 volte più alto nei pazienti in cui è stato usato un approccio di *watchful waiting* rispetto a quelli trattati con AVR. Questo risultato suggerisce che una sostituzione precoce della valvola stenotica possa migliorare l'outcome in questa categoria di pazienti. Tuttavia sono necessari ulteriori approfondimenti a riguardo, in quanto i campioni presi in esame presentavano notevole eterogeneità, e in alcuni casi il trattamento di AVR non veniva proposto.

Sulla base delle evidenze, rimane importante trattare il paziente asintomatico con SA severa in maniera conservativa, monitorando l'eventuale comparsa dei sintomi, il peggioramento della SA e della funzione ventricolare sinistra e altri fattori di rischio che possano suggerire una AVR precoce [28].

CAPITOLO 2: OPZIONI TERAPEUTICHE

La gestione della SA richiede innanzitutto la valutazione dei parametri di riferimento per la sua classificazione tra cui gradiente pressorio medio transvalvolare, AVA, SVi, LVEF (**Figura 9**).

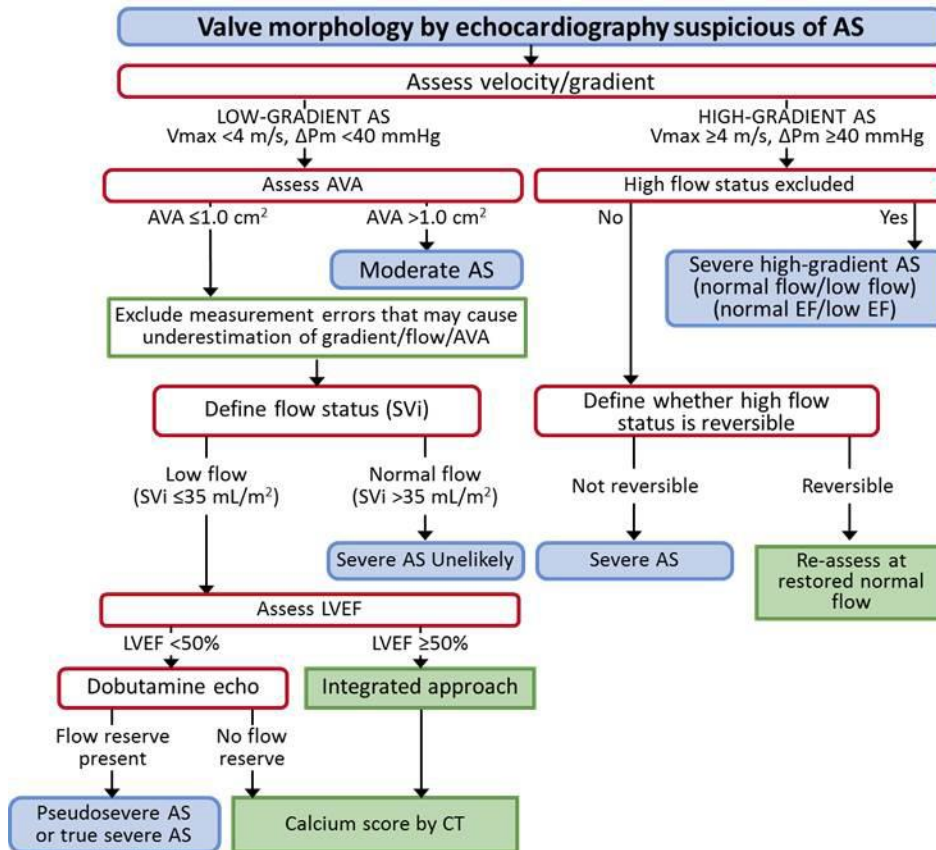


Figura 9: Classificazione della stenosi da linee guida 2017 ESC/EACTS.

Inoltre, ai fini del trattamento è importante riconoscere nel paziente la presenza della sintomatologia caratteristica, in quanto risulta essere un'importante indicazione per una gestione tempestiva della patologia.

Nella valutazione del paziente, è bene individuare le comorbilità presenti o altre condizioni generali in cui l'intervento non porti beneficio; in questi pazienti si propende verso una gestione meno interventistica e prevalentemente medica mediante terapia farmacologica e conservativa della patologia. Un ruolo centrale nella gestione del paziente con stenosi aortica è rivestito dall'Heart Team, che si configura come un team multidisciplinare costituito da specialisti

cardiologi clinici, cardiologi interventisti, cardiocirurghi, esperti di imaging, anestesisti e staff del laboratorio di emodinamica e della sala operatoria.

L'Heart Team, quindi, sulla base delle caratteristiche del paziente e sulla base delle indicazioni contenute nelle linee guida specifiche, decide quale sia l'opzione terapeutica più indicata per il paziente in oggetto. Nella valutazione della migliore terapia applicabile, deve essere inoltre preso in esame il rapporto tra rischio e beneficio nel singolo paziente, senza trascurare la sua aspettativa di vita.

La valutazione da parte dell'Heart Team non si basa solamente sulla valutazione degli score operatori, ma anche molteplici altri fattori quali l'età, le comorbilità e le specifiche caratteristiche anatomiche e procedurali (**Figura 10**).

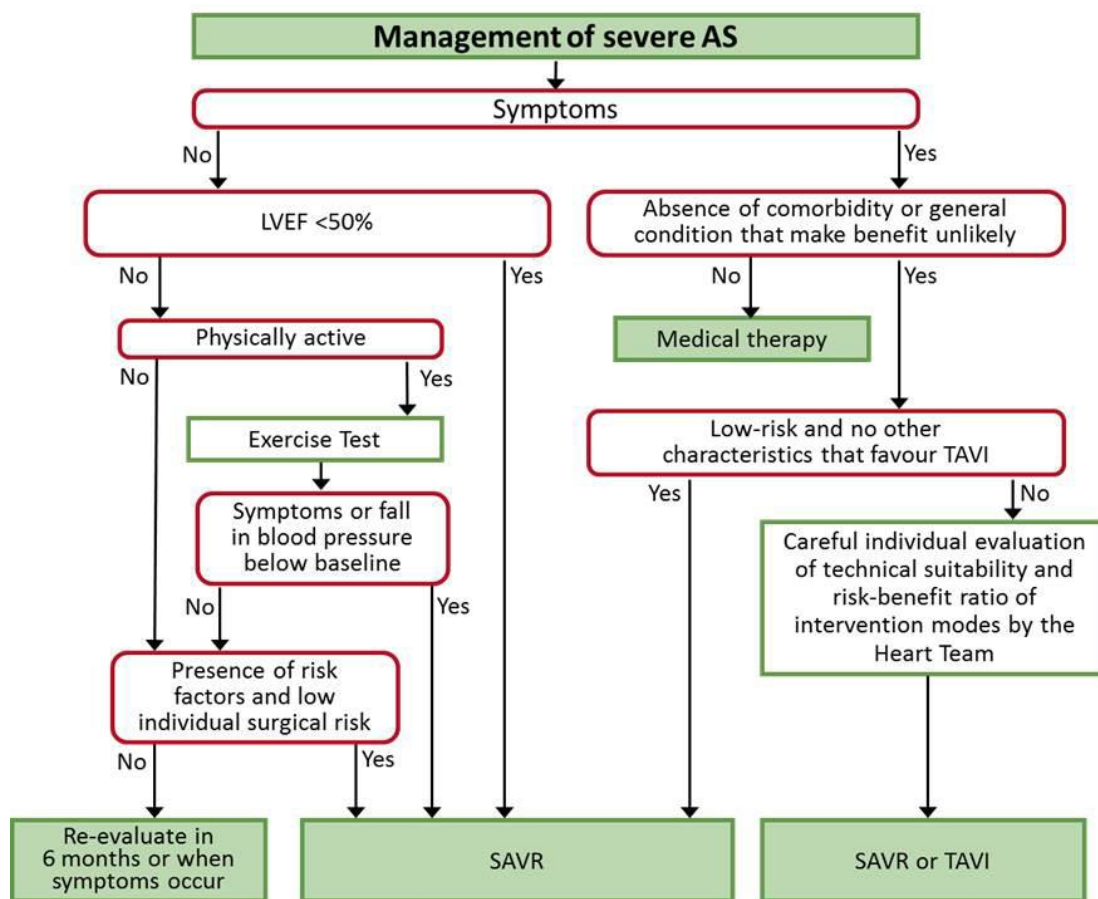


Figura 10: Flowchart decisionale per la gestione del paziente con stenosi aortica severa da linee guida 2017 ESC/EACTS.

Sulla base delle linee guida, viene indicata la migliore gestione del paziente, tenuto conto anche del grado di stenosi.

Attualmente per il trattamento di questa patologia vengono proposte:

- gestione mediante terapia medica ottimizzata;
- valvuloplastica aortica con pallone;
- intervento di sostituzione chirurgica della valvola aortica (SAVR);
- intervento di sostituzione transcateretere della valvola aortica (TAVI).

Ognuna di queste opzioni terapeutiche trova applicazione e fattibilità sulla base delle indicazioni contenute nelle linee guida per le patologie valvolari cardiache [29].

2.1 Terapia Medica

Nella gestione della patologia stenotica della valvola aortica, nei casi in cui si riscontri un grado di stenosi severa e la presenza di sintomi caratteristici, i pazienti risultano essere candidati solitamente all'intervento di sostituzione valvolare, in quanto la terapia medica non risulta offrire soluzioni che possano migliorare la progressione e la prognosi della patologia.

In accordo anche con quanto indicato dalle linee guida ESC/EACTS 2017, nessuna terapia medica per la stenosi aortica riesce a migliorare l'outcome se messa a confronto con la sua storia naturale [29].

Negli anni si è vista una possibilità di trattamento per la SA con l'utilizzo delle statine, sulla base della patogenesi di questa valvulopatia, che condivide numerose tappe con lo sviluppo di quadri aterosclerotici.

Tuttavia, sebbene in alcuni studi si sia dimostrata una certa efficacia delle statine nel ridurre il tasso di progressione della stenosi rilevando una correlazione tra questo e i livelli di colesterolo (LDL), altri studi hanno invece posto l'attenzione sul fatto che il possibile beneficio fosse legato alla loro funzione antinfiammatoria e pleiotropica piuttosto che alla riduzione dei livelli di colesterolo [33].

Nello studio SALTIRE è stato valutato l'utilizzo di atorvastatina 80 mg nella SA, riscontrando una diminuzione dell'area valvolare annua di 0.08 cm²; dato però poco significativo se rapportato con i 0.1 cm² annui di riduzione dell'area valvolare dovuti alla storia naturale della

valvulopatia. Inoltre non risultava esserci un rallentamento nella progressione durante il follow up con statine [34].

In un altro studio è stata usata la rosuvastatina 20 mg in pazienti con SA degenerativa e nei quali era presente indicazione all'utilizzo di statine per altra condizione patologica. Se messi a confronto con pazienti in cui non c'erano indicazioni all'uso delle statine per SA, si è rilevato che il tasso di progressione era in maniera moderata inversamente proporzionale al calo dei livelli di colesterolo durante il follow up [35].

Attualmente le linee guida non ritengono che l'uso delle statine possa influire in maniera determinante sulla progressione della stenosi e pertanto non sono indicate [29].

Con ulteriori studi sulle statine si potrà meglio comprendere il loro utilizzo per la stenosi aortica, individuando anche la potenziale popolazione di pazienti a cui destinare questo trattamento, in particolare quelli con valvole unicuspidi, bicuspidi, quadricuspidi o con alterazioni genetiche che li predispongano allo sviluppo di SA degenerativa.

In pazienti con SA che debbano andare incontro a TAVI o SAVR o che non siano candidabili per queste procedure ma in cui siano presenti altre condizioni patologiche quali insufficienza cardiaca o ipertensione arteriosa, le linee guida indicano il trattamento di queste condizioni secondo le rispettive linee guida; inoltre, nei pazienti con SA, risulta importante il mantenimento del ritmo sinusale.

Nel tempo è stato ipotizzato che l'utilizzo di farmaci ACE-inibitori potesse portare benefici in termini di sopravvivenza a lungo termine, agendo su altri fattori vascolari.

La nitroglicerina è utile nel far recedere l'angina pectoris.

Per gestire al meglio il paziente con SA severa ($< 1.0 \text{ cm}^2$) va evitata l'attività fisica strenua anche durante la fase asintomatica; è altresì importante fare attenzione al fine di evitare la disidratazione e l'ipovolemia e proteggere il paziente da una significativa riduzione della portata cardiaca.

2.2 *Valvuloplastica aortica con pallone*

La valvuloplastica aortica con pallone è una tecnica proposta nel 1986 da Cribier come possibile alternativa alla sostituzione valvolare aortica per quei pazienti anziani con stenosi aortica severa nei quali la chirurgia risultava essere non possibile o ad elevato rischio. Nello studio di tre casi si riscontrarono miglioramenti sia per la diminuzione del gradiente transvalvolare che per l'incremento dell'area valvolare aortica, risultando di conseguenza in un miglioramento clinico dei pazienti.

La tecnica prevedeva l'utilizzo di un pallone espandibile, inserito tramite catetere, che veniva gonfiato mediante 10 mL di miscela di soluzione fisiologica e mezzo di contrasto (50/50) a livello della valvola aortica. La dilatazione favorì una rivalutazione della stenosi valvolare da severa a moderata in accordo con i criteri emodinamici, con una riduzione nel gradiente pressorio transvalvolare [36].

In studi più recenti è stato evidenziato come questa metodica possa portare ad importanti benefici in pazienti che abbiano una stenosi valvolare aortica, in particolar modo nel caso di indice cardiaco inferiore a 2.5 L/min/m^2 . Con l'utilizzo di tale metodica in questi pazienti è stato riscontrato un miglioramento con incremento dei valori di indice cardiaco, area valvolare aortica, frazione di eiezione del ventricolo sinistro e pressione arteriosa media, e diminuzione dei valori di pressione arteriosa sistolica polmonare. Anche in termini di classe NYHA è stato possibile osservare un miglioramento dei pazienti trattati. Tuttavia non si sono osservate differenze in termini di sopravvivenza nei pazienti con indice cardiaco ridotto $< 2.5 \text{ L/min/m}^2$ o normale $> 2.5 \text{ L/min/m}^2$.

In termini di sopravvivenza, un miglior risultato si è riscontrato in quei pazienti che, dopo Balloon Aortic Valvotomy (BAV), sono stati sottoposti anche alla TAVI rispetto a pazienti nei quali non si è proceduto con la seconda metodica interventistica. Questo dato ha confermato come la BAV rimanga unicamente una strategia temporanea in grado di migliorare la condizione emodinamica ma presentando un cattivo outcome se non seguita da una terapia definitiva come TAVI o SAVR [37].

Più recentemente sono stati messi a confronto gli *in-hospital outcomes* tra pazienti sottoposti esclusivamente a TAVI e altri pazienti sottoposti prima a BAV e poi a TAVI ed è stato possibile notare come l'outcome fosse equivalente tra queste due categorie di pazienti e pertanto come la BAV possa avere un ruolo vitale come strategia di *bridging* [38].

Ad oggi, in accordo con le linee guida, la valvuloplastica aortica con pallone (BAV), in quanto effettuabile in maniera sicura e con efficacia, potrebbe essere presa in considerazione come *bridge* per TAVI o SAVR in pazienti emodinamicamente instabili o in pazienti con sintomi di stenosi aortica severa che richiedano interventi urgenti di chirurgia maggiore non cardiaca.

Inoltre potrebbe essere presa in considerazione come significato diagnostico nei pazienti con stenosi aortica severa o altre possibili cause dei sintomi (come intervento palliativo in pazienti fragili ad alto rischio in cui il ruolo della TAVI è incerto o inappropriato) e nei pazienti con grave disfunzione miocardica, insufficienza pre-renale o disfunzione d'organo che possano risultare reversibili con BAV se effettuate in centri che possano svolgere TAVI [29].

2.3 Sostituzione chirurgica della valvola aortica (SAVR)

Fino all'introduzione della TAVI, l'intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica era l'unico trattamento efficace per i pazienti affetti da SA severa sintomatica.

Attualmente, le linee guida indicano l'intervento per pazienti con SA severa sintomatica con gradiente medio ≥ 40 mmHg senza alcun limite di LVEF e per pazienti con SA a basso flusso/basso gradiente con LVEF ridotta (< 50 %) con evidenza di riserva di flusso.

In quest'ultima categoria di pazienti l'intervento può determinare un miglioramento della funzione ventricolare sinistra se la disfunzione è principalmente causata da un eccessivo post-carico. Tuttavia, il miglioramento della LVEF post-intervento è incerto nel caso il danno sia secondario a infarto miocardico esteso o cardiomiopatia.

Nei pazienti con SA a basso flusso/basso gradiente e LVEF conservata la gestione è controversa, preferendo il ricorso all'intervento nel momento in cui vi sia la comparsa dei sintomi.

La SAVR risulta indicata per i pazienti asintomatici con SA associata a disfunzione ventricolare sinistra non imputabile ad altra causa e per pazienti nei quali le prove da sforzo mostrino la comparsa dei sintomi chiaramente dovuti a SA con l'esercizio.

Nei pazienti le cui prove da sforzo evidenzino una caduta pressoria rispetto ai valori basali la SAVR dovrebbe essere presa in considerazione. Da prendere in considerazione anche nei pazienti che presentino: un incremento annuo di $V_{\max} \geq 0.3$ m/s e calcificazione valvolare severa; SA molto severa con $V_{\max} > 5.5$ m/s; valori di BNP elevati (oltre tre volte i valori normali corretti per sesso ed età) confermati su più misurazioni; ipertensione polmonare (pressione

sistolica arteriosa polmonare a riposo > 60 mmHg confermata con misurazioni invasive) non altrimenti spiegabile.

Per i pazienti con SA severa che debbano essere sottoposti ad interventi chirurgici dell'aorta ascendente o di un'altra valvola o richiedano CABG, la SAVR è indicata; dovrebbe essere inoltre presa in considerazione dall'Heart Team per pazienti che richiedano i medesimi interventi ma abbiano un grado di SA moderato [29].

L'intervento viene eseguito con anestesia generale e prevede un approccio open-chest, a cuore aperto. Si ricorre alla circolazione extracorporea (CEC) con l'uso di una macchina cuore-polmone che permetta di bypassare il cuore. Il cuore viene temporaneamente fermato.

L'approccio prevede una toracotomia con un'incisione lungo il torace che permette di esporre i tessuti e le strutture sottostanti che vengono divaricate e mantenute separate, determinando quindi in fase post-operatoria tempi di recupero più lunghi.

La protesi valvolare, di natura biologica o meccanica, viene suturata in sede con attenzione a non lesionare le strutture circostanti. Posizionato l'innesto si procede a ristabilire la normale anatomia dei vasi e a far ripartire l'attività cardiaca.

I principali fattori predittivi di mortalità operatoria sono: lo scompenso cardiaco avanzato (classe NYHA IV, funzione ventricolare sinistra gravemente compromessa); la presenza di comorbilità, in particolare broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), insufficienza renale terminale ed epatopatia; la necessità di chirurgia d'urgenza e malattia aterosclerotica associata [39].

La definizione del rischio chirurgico si basa sull'analisi di fattori cardiaci ed extracardiaci da parte di un team multidisciplinare e può avvalersi di una stima del rischio fornita da score comunemente utilizzati in cardiocirurgia quali STS-PROM score, EuroSCORE, EuroSCORE II (**Figura 11**).

Factors	Score
Patient-related factors	
Age (per 5 years or part thereof above 60)	1
Female	1
Chronic pulmonary disease	1
Extracardiac arteriopathy	2
Neurological dysfunction disease	2
Previous cardiac surgery	3
Serum creatinine >200 µmol/L	2
Active endocarditis	3
Critical preoperative state	3
Cardiac-related factors	
Unstable angina with iv nitrates	2
LV ejection fraction 30%-50%	1
<30%	3
Recent myocardial infarct (less than 90 days)	2
Pulmonary artery systolic pressure > 60 mm Hg	2
Operation-related factors	
Emergency	2
Operation other than isolated CABG	2
Surgery on thoracic aorta	3
Postinfarct septal rupture	4

Figura 11: parametri considerati nell'EuroSCORE.

La SAVR ha mostrato buoni risultati nei pazienti anziani ad alto rischio, con una mortalità pari al 3.4%. La qualità della vita e il tasso di sopravvivenza sono influenzati positivamente a medio e lungo termine indicando che la scelta dell'intervento non deve essere eseguita solo sulla base dell'età [40].

Tuttavia, non tutti i pazienti sono candidati idonei per la chirurgia e ciò risulta in un basso numero di interventi chirurgici rispetto alla prevalenza della malattia. Oltre un terzo dei pazienti anziani con SA sintomatica ed indicazione chirurgica non viene sottoposta a AVR per rischio chirurgico elevato o ritenuto tale, per errata valutazione del quadro clinico o per scelta del paziente o dei familiari [41].

2.4 Sostituzione transcateretere della valvola aortica (TAVI)

-Generalità, devices e tecniche d'impianto

Nell'arco degli anni si sono sviluppate tecniche, come la TAVR o TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation), per poter trattare la patologia valvolare stenotica aortica severa con un approccio meno invasivo rispetto al trattamento chirurgico.

La tecnica permette infatti di approcciare il trattamento della patologia attraverso cateterismo. Questo permette di sfruttare una via naturale per poter introdurre e posizionare i devices valvolari.

L'introduzione di questa metodica ha permesso di portare al trattamento pazienti considerati ad alto rischio per il trattamento chirurgico, per i quali la terapia farmacologica costituiva l'unica possibilità di cura fino a pochi anni fa.

Questa possibilità ha portato nell'arco degli anni, con lo sviluppo e una maggiore conoscenza della tecnica, ad una importante rivalutazione delle indicazioni per il trattamento in categorie di pazienti ad elevato rischio perioperatorio o anche molto anziani.

Pertanto, la TAVI è una nuova metodica che permette di trattare i pazienti ad alto rischio o inoperabili che presentano una SA severa sintomatica.

Il primo tentativo di posizionamento di una valvola protesica fu proposto da Anderson et al. nei primi anni '90. Venne utilizzato un prototipo valvolare aortico montato su un palloncino espandibile che venne posizionato in animali da esperimento attraverso un'arteria periferica.

Le valutazioni emodinamiche ed angiografiche dopo l'impianto dimostrarono l'assenza di stenosi significative; fu quindi possibile dimostrare la possibilità di impiantare valvole artificiali [42].

Nel 2002 fu Cribier ad effettuare il primo impianto di valvola aortica sull'uomo, inaugurando quindi una nuova era nel trattamento della patologia valvolare aortica.

Venne utilizzato un approccio anterogrado trans-settale per portare la protesi valvolare, costituita da tre lembi di pericardio bovino su stent con palloncino, a livello della valvola aortica nativa e successivamente posizionata mediante l'espansione del palloncino. Nel periodo post-impianto si evidenziarono miglioramenti emodinamici.

Venne così avvalorata la fattibilità dell'impianto di una valvola cardiaca protesica per via percutanea [43].

Da allora la TAVI si è evoluta molto ampliando la possibilità di intervento con approcci vascolari retrogradi e con devices di ultima generazione.

Con l'evoluzione ed il perfezionamento della tecnica da un lato e l'evoluzione dei materiali utilizzati dall'altro, è stato possibile rivedere le indicazioni al trattamento per quei pazienti non candidabili ad AVR o con elevato rischio chirurgico.

Si è quindi posto un importante quesito su come questa tecnica potesse essere applicata anche in pazienti con livelli di rischio intermedio e addirittura in quelli a basso rischio.

Come anche indicato dalle più recenti linee guida, la TAVI ha notevolmente ampliato la possibilità di trattamento della stenosi aortica severa, anche se deve essere valutata approfonditamente la sua efficacia e la sua sicurezza attraverso le diverse classi di rischio.

-Caratteristiche delle protesi valvolari aortiche

Edwards SAPIEN XT e SAPIEN 3 Valve

Queste valvole protesiche utilizzano pericardio bovino e sono dotate di stent espandibile con palloncino. Entrambe si caratterizzano per l'uso di uno stent in cromo-cobalto che conferisce un'importante forza radiale garantendo una migliore circolarità per una coaptazione uniforme dei lembi valvolari. Inoltre, questo è un segno distintivo di queste due valvole, rispettivamente di seconda e terza generazione, rispetto alla struttura in acciaio che caratterizzava lo stent della SAPIEN di prima generazione.

Il pericardio bovino va a costituire la struttura valvolare vera e propria definendo i tre lembi valvolari.

La valvola SAPIEN 3 possiede un manicotto esterno di rivestimento, che si aggiunge ad un rivestimento interno in polietilene già presente nella SAPIEN XT [44], che permette di ridurre ulteriormente il rigurgito paravalvolare [45] (**Figura 12**).

Tutte le valvole sono sottoposte ad un particolare trattamento del pericardio, testato in vivo su animale, in grado di rallentare il processo di calcificazione dei lembi, il quale si configura quale principale meccanismo di deterioramento delle protesi biologiche.

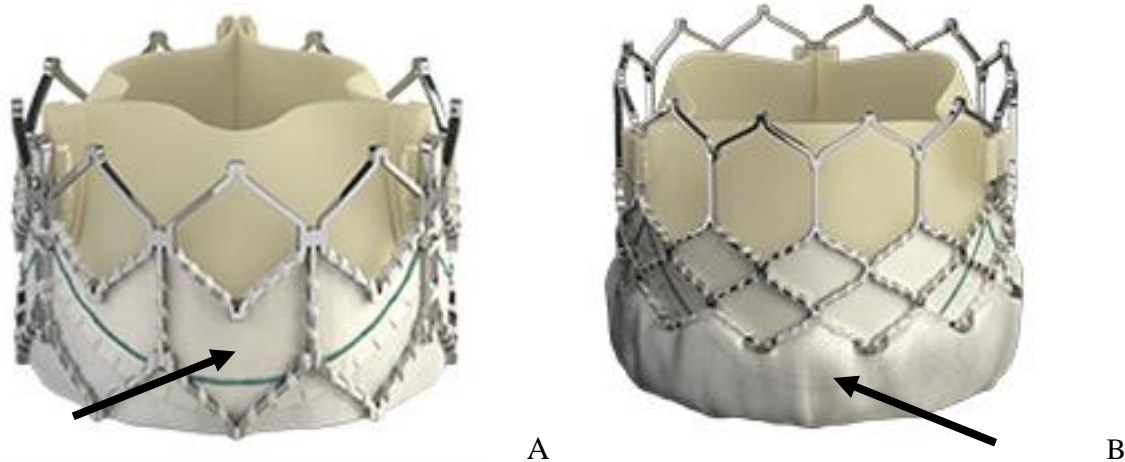


Figura 12: A) Valvola Edwards SAPIEN XT: con indicazione del rivestimento interno; B) Edwards SAPIEN 3: si noti il manicotto esterno di rivestimento.

Sia la SAPIEN XT che la SAPIEN 3 hanno mostrato un tasso inferiore di stroke se comparate con l'uso di valvole self-expandable con approccio trans-femorale; tuttavia, non si sono riscontrate differenze significative in termini di mortalità a trenta giorni dalla procedura tra le due differenti tipologie di valvole [46].

La valvola SAPIEN XT è disponibile nelle dimensioni di 20-23-26-29 mm e necessita di introduttori di 18, 19 e 20F o di un 16F “espandibile” per l'approccio trans-femorale e 26F per quello trans-apicale. Impiantabile in anelli aortici con diametro compreso tra 16 e 27 mm.

La SAPIEN 3 può essere impiantata anch'essa sia per via retrograda trans-femorale sia per via anterograda trans-apicale. Risulta disponibile nelle dimensioni di 23-26-29 mm e necessita di introduttori di dimensioni ridotte (14F e 16F).

Può essere impiantata in anelli aortici con diametro compreso tra 18 e 28 mm.

Medtronic CoreValve ReValving System

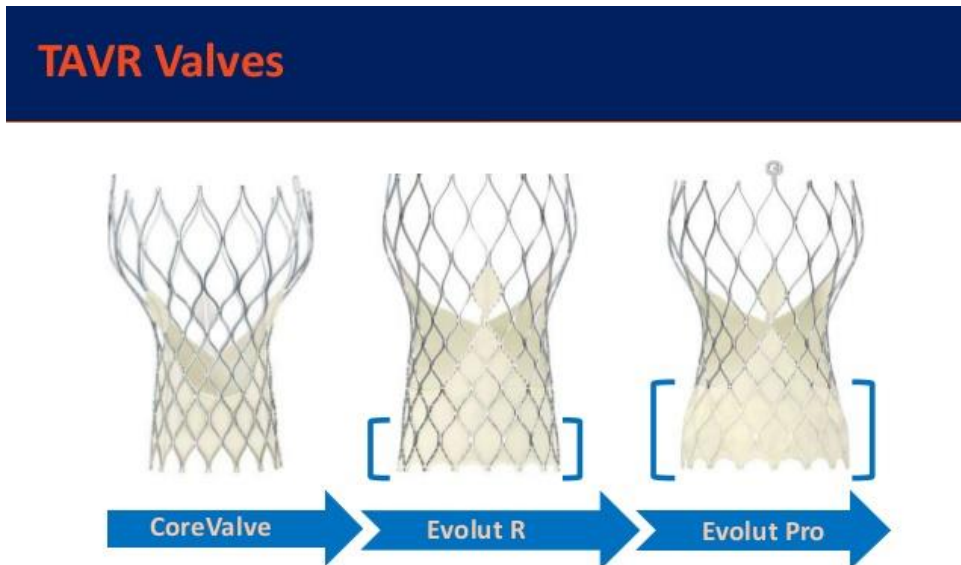


Figura 13: Evoluzione delle valvole autoespandibili Medtronic.

La valvola *CoreValve* è costituita da una struttura autoespandibile in nitinolo su cui viene cucita la porzione valvolare vera e propria costituita da tre lembi di pericardio porcino (**Figura 13**). Questa struttura in nitinolo è modellata con una forma a clessidra che permette di differenziare tre differenti zone della protesi. Riconosciamo quindi: una porzione inferiore che viene fissata al tratto di efflusso del ventricolo sinistro durante la procedura e che sviluppa un'importante forza radiale garantendo l'ancoraggio della protesi; una porzione centrale, che contiene la valvola e presenta un punto di coaptazione dei lembi valvolari sopra-anulare, maggiormente rientrante per non interferire con gli osti coronarici; una porzione superiore, che va a fissare la protesi alla parete dell'aorta garantendo stabilità longitudinale. La possibilità di avere una zona di lavoro separata dalla zona di ancoraggio mediante la struttura a clessidra, permette di evitare che nel caso in cui si presentassero anelli ellittici non si deformi la valvola vera e propria, ma solamente la porzione inferiore di ancoraggio.

La valvola è disponibile nelle dimensioni di 23-26-29-31 mm e necessita di introduttore da 18F; può essere impiantata in valvole native con anelli di diametro compreso tra i 20 e i 29 mm [47]. La valvola *CoreValveMedtronic Evolut R* si configura come un'evoluzione delle valvole autoespandibili. Essa mantiene la presenza di tre lembi valvolari costituiti da pericardio porcino e una struttura portante in nitinolo. Grazie a questo frame, la valvola ha la capacità di

conformarsi e aderire all'annulus della valvola nativa. Anche in questo caso, grazie alla valvola vera e propria sopra-anulare, viene mantenuta la distinzione tra la zona di lavoro e quella di ancoraggio; viene inoltre ottimizzata la coaptazione nei casi di anatomia non circolare. Questa conformazione favorisce l'aspetto emodinamico e porta a un miglioramento dell'area effettiva dell'orifizio.

A contraddistinguere questa valvola è la possibilità di ricattare e riposizionare la valvola, permettendo quindi di poter ottimizzare il posizionamento della stessa.

Disponibile nelle dimensioni di 23-26-29-34 mm, permette di essere utilizzata per annuli di dimensioni comprese tra 18 e 30 mm e in vasi fino a 5.0 mm di diametro con introduttori da 14F.

Nel 2017 è stata introdotta sul mercato anche la *MCV Evolut PRO*, con lo scopo di andare a ridurre una delle principali complicanze di questa tipologia di valvole, ovvero il leakage paravalvolare. Viene mantenuta la possibilità di ricaptazione e di riposizionamento della valvola.

La protesi valvolare vera e propria rimane costituita da tre lembi valvolari di pericardio porcino, cuciti su un cestello autoespandibile in nitinolo, a cui però viene aggiunto un rivestimento esterno di pericardio per aumentare la superficie di contatto a livello della zona di fissaggio anulare che aiuti a ridurre il leakage paravalvolare.

Messa a confronto con la Evolut R, conferma gli importanti miglioramenti emodinamici e la riduzione del leakage paravalvolare. Tra le due valvole non è osservabile alcuna differenza importante in termini di complicanze maggiori vascolari e sanguinamenti.

Quindi la Evolut PRO risulta essere non inferiore rispetto al suo precursore, con un outcome periprocedurale comparabile [48].

La valvola Evolut PRO è disponibile nelle dimensioni di 23-26-29-34 mm, potendo adattarsi ad un annulus di dimensione compresa tra 18 e 30 mm, con introduttori da 16F in vasi fino a 5.5 mm di diametro.

Per l'impianto di valvole autoespandibili possono essere utilizzati gli approcci per via retrograda trans-femorale, trans-ascellare e trans-aortico.

-Tecniche d'impianto

Approccio Trans-femorale (TF)

L'approccio TF è di prima scelta per l'impianto di entrambe le tipologie valvolari, espandibili con palloncino o autoespandibili. Per la sua corretta applicazione devono essere valutati adeguatamente i diametri, la tortuosità e le calcificazioni dell'asse iliaco-femorale e dell'aorta. Questo approccio prevede l'isolamento dell'arteria femorale, che può avvenire per via chirurgica, richiedendo spesso un'anestesia generale del paziente, o tramite l'incannulazione per via percutanea, necessitando di sola anestesia locale e sedazione profonda, senza dover ricorrere ad intubazione del paziente.

Si prepara a livello controlaterale anche un accesso percutaneo femorale sia venoso che arterioso con lo scopo di avanzare fino al ventricolo destro un catetere da elettrostimolazione, necessario per il pacing ad alta frequenza durante il rilascio della valvola o nel caso di CoreValve durante la valvuloplastica pre-impianto; la via arteriosa controlaterale si predispose come via accessoria che viene utilizzata per opacizzare ed individuare l'accesso primario e per avanzare un catetere pig tail in aorta ascendente.

La valvola viene fatta avanzare attraverso il sistema di rilascio su una guida extra-stiff fino all'annulus aortico e mediante controllo fluoroscopico se ne valuta il posizionamento, a seguito del quale avviene il rilascio sotto pacing rapido (200 bpm). Il sistema di rilascio viene quindi ritirato e viene chiuso il vaso per via chirurgica o attraverso il pre-posizionamento di un device di chiusura a sutura del vaso.

Approccio Trans-apicale (TA)

Talora, in alcuni pazienti, possono coesistere patologie quali ad esempio arteriopatie severe, che non consentano il passaggio della protesi biologica.

In questi casi, quindi, si ricorre ad un approccio TA, descritto per la prima volta da Walther et al. [49] ed eseguito mediante minitoracotomia anterolaterale sinistra, con divaricazione dello spazio intercostale corrispondente all'apice cardiaco per la sua esposizione e pericardiotomia. L'intervento viene eseguito a cuore battente e prevede la formazione preventiva di una "borsa di tabacco"; successivamente si esegue un foro chirurgico attraverso il quale viene fatta passare la protesi con l'ausilio di un introduttore. In questa maniera l'approccio descritto risulta essere

anterogrado, tramite attraversamento del ventricolo sinistro mediato da guida extra-support in aorta si raggiunge la valvola degenerata, a livello della quale viene rilasciata quella protesica tramite insufflazione del palloncino.

Una volta posizionata la valvola protesica, il sistema di introduzione e la guida vengono retratti; successivamente si sutura il foro di ingresso.

Questa metodica di impianto può essere utilizzata esclusivamente con valvole espandibili mediante palloncino e prevede una pre-dilatazione della valvola nativa mediante valvuloplastica durante pacing ad alta frequenza, che riduce la gittata e aumenta la stabilità del pallone durante il gonfiaggio.

Approccio Trans-ascellare

L'approccio trans-ascellare è di tipo retrogrado e può essere utilizzato nel caso la via trans-femorale non fosse percorribile per protesi autoespandibili. Richiede l'esposizione dell'arteria succlavia per via chirurgica. La preferenza di lato ricade solitamente sull'arteria succlavia di sinistra in quanto permette un miglior allineamento del sistema di rilascio nell'annulus aortico.

Spesso, si ritiene che la minor distanza tra il sito di accesso e la valvola da sostituire risulti in un rilascio più stabile e controllato.

Approccio Trans-aortico

Anche per questa modalità è possibile l'utilizzo in associazione a valvole protesiche autoespandibili.

L'impianto avviene per via retrograda, mediante ministernotomia o minitoracotomia ed esposizione dell'aorta.

L'introduzione avviene attraverso l'aorta che viene punta circa 6 cm al di sopra del livello dell'annulus valvolare aortico, in area priva di calcificazioni e senza ricorrere a pericardiotomia.

L'ingresso in aorta permette alla valvola protesica di raggiungere il piano valvolare, dove il sistema di rilascio viene azionato. Questo approccio risulta essere controindicato in caso di aorta a porcellana.

-Indicazioni cliniche nella SA e loro evoluzione

Il trattamento della stenosi aortica severa sintomatica prevede l'intervento di sostituzione valvolare che può essere effettuata tramite tecnica chirurgia (SAVR) o tramite procedura percutanea (TAVI).

Il trattamento standard prevede la sostituzione della valvola aortica degenerata tramite procedura chirurgica. L'accesso a questa procedura richiede una valutazione preventiva del paziente dal punto di vista del profilo di rischio chirurgico.

La valutazione del rischio viene eseguita tramite score validati quali STS score, EuroSCORE I, EuroSCORE II.

Sulla base di questi score è possibile effettuare una classificazione dei pazienti in differenti classi di rischio: basso rischio, rischio intermedio, alto rischio.

Deve essere tenuto presente che questi score non sono del tutto esaurienti nel definire il rischio reale dei pazienti e pertanto EuroSCORE logistico, EuroSCORE II e STS score sono talora utilizzati, in maniera inappropriata, quale unico mezzo per identificare pazienti con SA severa sintomatica ad alto rischio e quindi candidabili a TAVI.

Emerge quindi la necessità di tenere nella giusta considerazione i limiti di calibrazione degli score tradizionali, soprattutto nella popolazione ad alto rischio e la scarsa appropriatezza nell'applicazione degli score in una popolazione candidata a TAVI [50].

Risulta quindi importante nell'evoluzione delle indicazioni la necessità di valutare una possibile applicazione di metodiche alternative alla chirurgia in relazione alle differenti classi di rischio per ridurre al minimo il rischio derivante dalla procedura ma ottenendo un beneficio per la patologia.

Pertanto, la possibilità di ampliare le indicazioni della TAVI potrà portare al trattamento anche di pazienti che, a causa dell'età avanzata, della fragilità, della disfunzione del VS e/o delle significative e multiple comorbilità, vengano ritenuti non operabili. Ne deriva quindi la possibilità di garantire un miglioramento della qualità e dell'aspettativa di vita in queste categorie di pazienti.

Attualmente le linee guida per il trattamento della stenosi aortica ritengono indicato con classe di raccomandazione I e livello di evidenza B l'intervento nel caso di SA severa sintomatica fintanto che il gradiente medio trans-valvolare si mantenga ≥ 40 mmHg, senza porre un limite

di frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS) al di sotto del quale sia controindicato l'intervento chirurgico o la TAVI.

Più problematica risulta essere la gestione di pazienti con SA severa sintomatica a basso flusso/basso gradiente nei quali ci sia anche una riduzione della FEVS < 50%. In questi pazienti risulta esserci un miglioramento della funzione ventricolare sinistra se la disfunzione è primariamente causata da un eccessivo postcarico. Se invece, la causa primaria fosse di origine cicatriziale, conseguenza di infarto miocardico o cardiomiopatia, non vi è certezza di un miglioramento della funzione del ventricolo sinistro post-AVR.

In questa categoria di pazienti l'intervento risulta essere indicato nel momento in cui sia presente una riserva di flusso, essendo dimostrata una mortalità inferiore rispetto al passato, anche grazie ai miglioramenti nella chirurgia cardiaca e nelle cure perioperatorie [51].

Se questa riserva non fosse presente, in seguito ad accertamenti diagnostici quali CT calcium score che confermino la presenza di stenosi aortica severa, deve essere considerato l'intervento, in quanto post-SAVR è stato documentato un miglioramento della FEVS di almeno il 10% e dello stato clinico e presenta una mortalità a 5 anni del 31%, nettamente migliore rispetto al trattamento conservativo che presenta una mortalità pari all'87% a 5 anni; su questi pazienti, tuttavia, grava un'alta mortalità operatoria (22%) [52].

I pazienti che presentano una SA severa a basso flusso/basso gradiente con FEVS preservata risultano uno dei gruppi maggiormente "challenging", in quanto ancora i dati riguardo l'outcome dopo sostituzione chirurgica o transcateretere rimangono discussi. Per questa categoria l'intervento deve essere considerato in caso di pazienti sintomatici con ostruzione valvolare significativa [53].

Nei pazienti con severe comorbilità e in cui l'intervento presenti un'improbabile miglioramento della qualità di vita o della sopravvivenza, questo non dovrebbe essere eseguito.

Per quanto concerne la scelta del tipo di intervento da eseguire, si devono prendere in considerazione le caratteristiche cardiache ed extracardiache del paziente, il rischio chirurgico individuale tramite giudizio dell'Heart Team in associazione agli score di rischio chirurgico, la fattibilità della TAVI e i dati riguardanti l'esperienza e gli outcome del centro.

La SAVR è raccomandata nei pazienti ritenuti a basso rischio (STS o EuroSCORE II < 4% o EuroSCORE I logistico < 10% e senza fattori di rischio quali aorta porcellana, fragilità o sequele di irradiazione toracica).

Nei pazienti che tuttavia non siano ritenuti idonei per l'intervento chirurgico secondo il giudizio dell'Heart Team, la TAVI è raccomandata dalle linee guida e rappresenta un'importante alternativa di trattamento in questi pazienti [29].

Nel caso di pazienti asintomatici la gestione risulta essere controversa contrapponendo una gestione conservativa alla sostituzione valvolare precoce, pur non essendoci dati convincenti dagli studi a supporto di una raccomandazione generale di SAVR precoce, anche nei pazienti con SA severa asintomatica.

Attualmente, per i pazienti asintomatici, la TAVI non risulta essere indicata.

Al contrario la SAVR è indicata per i pazienti asintomatici con stenosi aortica severa e concomitante disfunzione ventricolare sinistra (FEVS < 50%) non imputabile ad altre cause.

Anche per quei pazienti nei quali sia presente SA severa asintomatica, ma con prova da sforzo positiva per sintomi inequivocabilmente correlati alla SA, è indicata la SAVR.

La SAVR deve essere presa in considerazione anche nel caso di frazione di eiezione conservata e assenza di alterazioni alla prova da sforzo e asintomaticità se il rischio chirurgico risulti essere basso e si presenti una delle seguenti condizioni:

- SA molto severa definita da una velocità di picco transvalvolare > 5.5 m/s;
- severa calcificazione valvolare con progressione della velocità di picco transvalvolare \geq 0.3 m/s/anno;
- marcato aumento dei livelli di BNP (superiore a tre volte il normale range corretto per sesso ed età) confermato da misurazioni seriate non imputabile ad altre cause;
- ipertensione polmonare severa (pressione sistolica arteria polmonare > 60 mmHg confermata con misurazioni invasive) senza altra causa imputabile.

Anche per pazienti asintomatici con SA severa in cui si dimostri una prova da sforzo alterata con un calo della pressione arteriosa al di sotto dei valori basali deve essere considerata la SAVR.

Se viene preso in considerazione un intervento chirurgico precoce in elezione per pazienti con prova da sforzo normale ma con presenza di fattori predittivi di outcome (caratteristiche cliniche, parametri ecocardiografici e biomarcatori) il rischio operatorio deve essere basso.

Al contrario se non sono presenti fattori predittivi, un approccio “*watchful waiting*” risulta essere sicuro e la chirurgia precoce non porterebbe benefici.

In pazienti che abbiano un rischio chirurgico aumentato (STS o EuroSCORE II \geq 4% o EuroSCORE I logistico \geq 10% o altri fattori di rischio quali aorta a porcellana, fragilità, pregressa radioterapia) l'Heart Team dovrà scegliere, sulla base delle caratteristiche cliniche ed anatomiche, dei rischi correlati alla procedura, della sua fattibilità e delle vie d'accesso, quale tecnica sia più appropriata tra SAVR e TAVI; in questo contesto la TAVI viene preferita nei pazienti anziani in cui sia possibile l'accesso per via trans-femorale, che è associato ad un minore tasso di ri-ospedalizzazioni rispetto all'approccio trans-apicale [54].

La TAVI è inoltre raccomandata nei pazienti con SA severa sintomatica che, secondo il giudizio dell'Heart Team, non siano ritenuti eleggibili al trattamento chirurgico convenzionale per la presenza di gravi comorbidità.

L'Heart Team composto da specialisti, quindi, ha un ruolo di primaria importanza nella decisione di quale sia il trattamento più appropriato per il singolo paziente, anche in considerazione di una possibile eleggibilità per chirurgia ma con rischio chirurgico alto.

Gli aspetti che devono essere considerati dal team multidisciplinare per la decisione tra SAVR e TAVI nei pazienti ad aumentato rischio chirurgico sono riportati nella tabella in **Figura 14**.

	Favours TAVI	Favours SAVR
Clinical characteristics		
STS/EuroSCORE II <4% (logistic EuroSCORE I <10%)		+
STS/EuroSCORE II ≥4% (logistic EuroSCORE I ≥10%)	+	
Presence of severe comorbidity (not adequately reflected by scores)	+	
Age <75 years		+
Age ≥75 years	+	
Previous cardiac surgery	+	
Frailty	+	
Restricted mobility and conditions that may affect the rehabilitation process after the procedure	+	
Suspicion of endocarditis		+
Anatomical and technical aspects		
Favourable access for transfemoral TAVI	+	
Unfavourable access (any) for TAVI		+
Sequelae of chest radiation	+	
Porcelain aorta	+	
Presence of intact coronary bypass grafts at risk when sternotomy is performed	+	
Expected patient–prosthesis mismatch	+	
Severe chest deformation or scoliosis	+	
Short distance between coronary ostia and aortic valve annulus		+
Size of aortic valve annulus out of range for TAVI		+
Aortic root morphology unfavourable for TAVI		+
Valve morphology (bicuspid, degree of calcification, calcification pattern) unfavourable for TAVI		+
Presence of thrombi in aorta or LV		+
Cardiac conditions in addition to aortic stenosis that require consideration for concomitant intervention		
Severe CAD requiring revascularization by CABG		+
Severe primary mitral valve disease, which could be treated surgically		+
Severe tricuspid valve disease		+
Aneurysm of the ascending aorta		+
Septal hypertrophy requiring myectomy		+

©ESC 2017

Figura 14: fattori di preferenza tra TAVI e SAVR.

In questo contesto le linee guida raccomandano che la procedura TAVI venga eseguita esclusivamente presso centri dotati di cardiocirurgia.

I pazienti eleggibili per questa procedura devono avere un'aspettativa di vita superiore ad un anno e devono verosimilmente trarre beneficio dall'intervento in termini di qualità di vita, tenendo conto delle comorbilità.

Ad oggi i dati sulla TAVI sono ancora molto limitati per i pazienti di età < 75 anni e per quelli a basso rischio chirurgico, nei quali la SAVR rimane la metodica di riferimento.

Dalla sua introduzione, diversi studi hanno valutato la possibilità di impiego della TAVI nei pazienti con SA severa. Numerosi dati hanno permesso di utilizzare questa metodica in diversi contesti.

Nello studio PARTNER è stata valutata la possibilità di utilizzare la TAVI con valvole con palloncino espandibile nei pazienti ad alto rischio chirurgico e in quelli ritenuti non idonei alla chirurgia, mettendola a confronto rispettivamente con la SAVR e con la terapia medica.

Nei pazienti ad alto rischio lo studio ha individuato due sottogruppi di pazienti in base al possibile approccio TAVI ovvero trans-femorale o trans-apicale, randomizzando ciascun sottogruppo in rapporto 1:1 per essere sottoposti a TAVI o SAVR.

Quanto è emerso da questo studio sui pazienti ad alto rischio ha permesso di considerare la TAVI una valida alternativa alla SAVR in questi pazienti.

Nello studio l'end point primario era confrontare la mortalità per tutte le cause a un anno delle due metodiche; i risultati ottenuti fecero osservare un tasso di sopravvivenza post-TAVI similare a quello della SAVR a un anno di follow-up.

Andando a considerare la mortalità per tutte le cause a trenta giorni e ad un anno dalla procedura TAVI (3.4% e 24.2%) e dalla SAVR (6.5% e 26.8%), si è visto come le percentuali fossero appunto similari.

Tuttavia c'era una differenza tra le due metodiche per quanto concerne gli end point secondari, mostrando la TAVI maggiormente legata a un tasso superiore di eventi neurologici rispetto alla SAVR sia a 30 giorni che ad 1 anno (5.5% vs. 2.4%; 8.3% vs. 4.3%).

Tra le due metodiche non si sono evidenziate sostanziali differenze ad 1 anno nel miglioramento dei sintomi cardiaci ed al 6-minute walk test.

La TAVI però, dal punto di vista emodinamico, ha mostrato una lieve superiorità nel ridurre il gradiente medio trans-valvolare e nell'aumentare l'area valvolare media; tuttavia a questa metodica si associava un aumento dei casi di rigurgito paravalvolare di grado moderato o severo.

Da questi dati è stato possibile considerare la sostituzione valvolare transcateretere come possibile alternativa alla sostituzione chirurgica nei pazienti ad alto rischio [55].

I dati ottenuti a un anno di follow-up sono stati rivalutati anche nei successivi anni, potendo quindi, a 5 anni di follow-up, fare ulteriori importanti considerazioni.

Infatti anche a 5 anni dalla procedura il confronto della mortalità per tutte le cause tra la TAVI e la SAVR non mostrò significative differenze (67.8% vs. 62.4%).

Un dato interessante che è stato possibile estrapolare dal follow-up a 5 anni è quello riguardante il tasso di ri-ospedalizzazione. Questo è stato sensibilmente più alto, mostrando un aumento dell'8.8%, nei pazienti trattati con TAVI per via trans-apicale (48.9%) rispetto a quelli trattati per via trans-femorale (40.1%).

Questa differenza si è evidenziata anche nei pazienti trattati tramite SAVR, mostrando una ri-ospedalizzazione del 6.4% più frequente nel gruppo randomizzato per approccio trans-apicale rispetto a quello per approccio trans-femorale (38.6% vs. 32.2%) [54].

Lo studio PARTNER ha inoltre valutato la fattibilità della TAVI con approccio trans-femorale ed utilizzo di una valvola ballon-expandable in pazienti non ritenuti idonei alla chirurgia (STS score \geq 10%; presenza di condizioni coesistenti con rischio predittivo di mortalità a 30 giorni dopo chirurgia \geq 15%; non adatti a chirurgia per condizioni associate a probabilità di morte o condizioni irreversibili a 30 giorni \geq 50%).

In questa coorte di pazienti la TAVI è stata confrontata con la terapia standard che spesso in questi pazienti comprendeva la valvuloplastica aortica con pallone.

Da questo studio è stato possibile comprendere l'importante riduzione della mortalità in questa categoria di pazienti mediante la strategia TAVI.

Infatti già a 30 giorni la mortalità per tutte le cause in seguito a TAVI era 5%, non differendo molto dal 2.8% associato alla terapia standard. A distanza di un anno queste percentuali si sono differenziate ulteriormente risultando in una riduzione di venti punti percentuali della mortalità tramite procedura TAVI (30.7% vs. 50.7%). Inoltre questa procedura è stata associata a un tasso di mortalità per cause cardiovascolari inferiore (20.5% vs. 44.6%).

Importante anche la riduzione della sintomatologia, valutata tramite la classificazione NYHA. Tuttavia nello studio si è riscontrato un tasso aumentato di stroke sia a 30 giorni (5.0% vs. 1.1%) che ad 1 anno (7.8% vs. 3.9%) nei soggetti sottoposti a TAVI.

Dai dati emerge quindi l'importanza di eseguire la sostituzione valvolare per via transcateretere anche per quei pazienti che altrimenti non sarebbero idonei ad essere sottoposti alla sostituzione tramite chirurgia [56].

In termini di mortalità per tutte le cause, anche a distanza di 2 anni dalla procedura, i dati sono stati confermati, con un forte beneficio derivante dalla TAVI.

A 2 anni di follow-up infatti la mortalità post-TAVI era 43.3%, mantenendo quindi un forte beneficio rispetto alla terapia standard, per la quale la mortalità a 2 anni si assestava all'68% [57].

Gli effetti positivi della TAVI sulla mortalità furono dimostrati anche a 5 anni di follow-up (71.8% vs. 93.6%). Inoltre si era potuto osservare un aumento della sopravvivenza media con la TAVI (31 mesi) rispetto alla sopravvivenza media dopo terapia standard (11.7 mesi) [58].

Anche per quanto concerne il tasso di stroke, sia a 2 anni (13.8%) che a 5 anni (16%) di follow-up, vi era una maggiore frequenza di eventi nel gruppo post-TAVI [57] [58].

Un'evidenza riscontrata a 2 anni di follow-up riguarda l'associazione tra i benefici della TAVI e l'STS score. È stato possibile notare una correlazione inversa tra i benefici sulla mortalità e lo score, spiegato probabilmente dal fatto che alcuni pazienti con STS score molto elevato dovrebbero essere considerati per le condizioni coesistenti severe che rendono inefficace la TAVI. A beneficiare maggiormente della riduzione della mortalità post-TAVI sono risultati essere i pazienti con STS score < 5% che non erano considerati idonei per la chirurgia, principalmente a causa di fattori anatomici [57].

Ossevando buoni risultati con la TAVI si è ampliato l'interesse per valutare anche l'utilizzo di questa metodica in categorie di rischio inferiore.

Lo studio PARTNER 2 ha proposto la valutazione della metodica TAVI, messa a confronto con la SAVR, in un'altra categoria di pazienti, ovvero quelli considerati a rischio intermedio per la chirurgia (STS score 4.0 - 8.0 % e < 4 % con coesistenti condizioni di rischio non presenti nello score).

Da questo studio, che presentava come end point primario il rischio composto di morte per tutte le cause o di stroke invalidante a 2 anni, è stato possibile estrapolare dati importanti a sostegno della fattibilità della metodica TAVI in questa categoria di pazienti, divisi in due coorti.

Nella coorte A i pazienti sono stati divisi dapprima sulla base dell'approccio TAVI (trans-femorale o trans-toracico) e successivamente divisi in rapporto 1:1 per essere sottoposti a procedura TAVI o SAVR.

In relazione all'end point primario di rischio composto di morte per tutte le cause o stroke invalidante non sono state riscontrate significative differenze tra il gruppo TAVI e il gruppo

SAVR (HR 0.89). Su questa base è stato possibile affermare la non inferiorità della TAVI come trattamento per i pazienti a rischio chirurgico intermedio.

L'approccio trans-femorale ha dimostrato un tasso inferiore di morte per tutte le cause o stroke invalidante rispetto alla chirurgia; a differenza dell'approccio trans-toracico che non ha determinato una riduzione significativa della mortalità se relazionato anch'esso alla chirurgia.

A 2 anni i tassi relativi ai singoli componenti dell'end point primario erano 16.8% post-TAVI e 18% post-SAVR per la mortalità per tutte le cause e 6.2% vs. 6.4% per il rischio di stroke invalidante.

Gli effetti tempo-dipendenti di stroke invalidante, sanguinamenti a rischio, danno renale acuto e complicanze vascolari maggiori erano associate a un maggior rischio di morte a 2 anni in entrambi i gruppi.

La procedura TAVI ha mostrato a 30 giorni una maggiore frequenza di complicanze vascolari maggiori e di rigurgito paravalvolare; al contempo ha evidenziato un miglioramento superiore alla chirurgia in termini di gradiente trans-valvolare medio ed area aortica con una minore incidenza di sanguinamenti, danno renale acuto e FA di nuova diagnosi.

Tenendo in considerazione questi dati è stata osservata la similarità tra le due metodiche circa l'end point primario ed il miglioramento dei sintomi nei pazienti a rischio chirurgico intermedio [59].

L'importanza di questi dati è stata sfruttata per comparare la TAVI nei pazienti a rischio intermedio (con valvola balloon-expandable SAPIEN 3, evoluzione della SAPIEN XT usata nel PARTNER 2A) e i pazienti trattati nel trial PARTNER 2 con SAVR.

Ad un anno di follow-up la TAVI con SAPIEN 3 ha mostrato ottimi risultati, con una riduzione importante della percentuale di morti, stroke e sintomi cardiaci rispetto alla chirurgia.

Anche il rigurgito paravalvolare si presentava in un minor numero di casi, risultando in una maggiore proporzione di pazienti con un grado di rigurgito lieve, non influenzando la mortalità.

Da questa analisi risultava quindi che la TAVI con SAPIEN 3 avesse un beneficio superiore rispetto alla chirurgia in relazione all'end point primario e alla categoria di pazienti presa in esame, suggerendo che questa potesse essere la tecnica di riferimento per i pazienti con stenosi aortica severa a rischio chirurgico intermedio [60].

Ulteriori conferme di applicazione della TAVI nei pazienti a rischio chirurgico intermedio derivano dallo studio SURTAVI che ha messo a confronto questa procedura utilizzando una

valvola self-expandable con la chirurgia. Lo scopo dello studio era di confrontare la sicurezza e l'efficacia della TAVI, eseguita con valvola self-expanding, con quelle della chirurgia nei pazienti a rischio chirurgico intermedio (STS-PROM rischio stimato di morte a 30 giorni 3-15%).

L'end point primario dello studio prendeva in considerazione la valutazione dell'incidenza di morte o stroke invalidante a 24 mesi nei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare. Su un totale di 1746 pazienti randomizzati, 1660 furono suddivisi per essere sottoposti all'una o all'altra procedura.

Dai risultati ottenuti sulla popolazione trattata, a 24 mesi l'incidenza dell'end point primario risultò essere 12.6% per la TAVI e 14% per la SAVR, dimostrando la non inferiorità della procedura transcateretere e supportando la somiglianza delle due tecniche nel follow-up a medio termine.

Entrambe le tecniche determinavano sia un miglioramento dei sintomi, valutati tramite classificazione NYHA, sia un miglioramento emodinamico. La TAVI tuttavia mostrò una maggiore riduzione del gradiente medio aortico e un maggiore aumento dell'area valvolare.

In termini di complicanze post-procedurali la TAVI ha mostrato una minor incidenza di danno renale acuto e di insorgenza o peggioramento di FA a 30 giorni rispetto alla SAVR; al contrario la SAVR ha mostrato una minor incidenza di complicanze vascolari maggiori e di necessità di impianto di pacemaker.

A 24 mesi la TAVI era associata a una minore incidenza di stroke invalidante rispetto alla chirurgia (2.6% vs. 4.5%), ma senza una differenza significativa [61].

Un'importante osservazione a sostegno dell'espansione dell'indicazioni anche per classi di rischio chirurgico inferiore deriva dal valore dell'STS-PROM dello studio SURTAVI e da quello dello studio PARTNER 2A, mostrando un valore inferiore, e quindi un rischio chirurgico inferiore, nei pazienti reclutati nel trial SURTAVI (4.5% vs. 5.8%).

L'importanza dei dati raccolti negli ultimi anni ha sviluppato un crescente interesse per la TAVI, portando costantemente a una rivalutazione del suo utilizzo nelle differenti classi di rischio chirurgico.

Con il trial PARTNER 3 è stata formulata l'ipotesi di non inferiorità e anche superiorità della TAVI eseguita con impianto di una valvola balloon-expandable SAPIEN 3 rispetto alla SAVR

nei pazienti a basso rischio chirurgico (STS-PROM < 4%), una delle possibili categorie di applicazione della procedura transcateretere negli ultimi anni.

In questo trial l'end point primario valutava il rischio composito di morte per tutte le cause, stroke o riospedalizzazione a 1 anno dalla procedura.

La percentuale riguardante l'end point primario nel gruppo TAVI era di 8.5% e nel gruppo SAVR di 15.1%.

Lo studio ha riportato che, a distanza di 30 giorni, nel gruppo TAVI vi era una minore frequenza di stroke rispetto alla chirurgia (0.6% vs. 2.4%), una minore percentuale di morti o stroke (1.0% vs. 3.3%) e di FA di nuova insorgenza (5% vs. 39.5%).

Dai dati su questa categoria di rischio si è riscontrato però un aumento della percentuale di pazienti con blocco di branca sinistra a un anno dalla TAVI (23.7%) rispetto ai pazienti post-SAVR (8.0%). Tuttavia la TAVI si associa a una minore durata dell'ospedalizzazione e ad una minore percentuale di sanguinamenti maggiori o pericolosi per la vita oltretutto ad un minor rischio di outcome peggiore a 30 giorni (morte o basso punteggio del KCCQ score).

Queste evidenze nei pazienti a basso rischio suggeriscono che il valore ed il beneficio della TAVI messo a confronto con la chirurgia potrebbe essere indipendente dal profilo di rischio [62].

Anche con l'utilizzo di una valvola autoespandibile per la procedura TAVI nei pazienti a basso rischio si è evidenziata la non inferiorità di questa procedura rispetto a quella chirurgica in relazione al rischio di morte o di stroke invalidante a 24 mesi dalla procedura.

Nell'Evolut Low Risk Trial le valutazioni sono state eseguite in pazienti selezionati a basso rischio, considerando l'incidenza di morte o stroke invalidante nei primi 24 mesi.

I dati riportati indicavano un'incidenza di questi eventi del 5.3% nei pazienti sottoposti a TAVI e del 6.7% in quelli sottoposti a chirurgia.

Il solo rischio di stroke a 24 mesi era molto inferiore nei pazienti TAVI (1.1%) rispetto alla metodica di confronto (3.5%).

Anche nella valutazione dei sintomi tramite la classificazione NYHA è stato possibile osservare un miglioramento in entrambi i gruppi al pari dei parametri emodinamici, per i quali si sono riscontrati valori migliori in seguito a TAVI, che però ha ancora una percentuale superiore di incidenza di rigurgito aortico di grado moderato o severo a 30 giorni (3.5% vs. 0.5%).

Inoltre va sempre tenuto in considerazione che con la procedura TAVI si assiste a una minore incidenza di danno renale acuto, eventi emorragici e FA rispetto alla chirurgia.

Quindi anche con una tipologia di valvola transcateretere autoespandibile, la TAVI si è dimostrata non inferiore rispetto alla chirurgia nei pazienti con SA severa a basso rischio chirurgico in termini di mortalità per tutte le cause o stroke invalidante a 24 mesi [63].

Ulteriori conferme riguardo i risultati della TAVI arrivano anche dal trial clinico NOTION, che ha messo a confronto la TAVI (con valvola self-expanding) e la SAVR in 280 pazienti, con età media di 79.1 anni e dei quali l' 81.8% era considerato a basso rischio chirurgico (STS-PROM medio 3%), randomizzati e seguiti per 5 anni.

I dati raccolti a un anno di distanza dalla procedura circa l'outcome primario, ovvero la frequenza della mortalità per tutte le cause, stroke e IMA, mostravano una percentuale simile tra le due metodiche TAVI o SAVR, rispettivamente 13.1% e 16.3%; quindi non vi era una sostanziale differenza.

È stato inoltre possibile osservare un aumento delle alterazioni della conduzione cardiaca che necessitavano l'impianto di PM nei pazienti sottoposti a TAVI, ma anche una diminuzione delle complicanze vascolari, di sanguinamento, di shock cardiogeno e di insorgenza o peggioramento di FA negli stessi pazienti [64].

I dati di outcome primario per mortalità per tutte le cause, stroke o danno miocardico a 30 giorni e ad un anno di distanza non erano statisticamente differenti tra il gruppo TAVI ed il gruppo SAVR.

Anche i dati raccolti a 5 anni di follow-up indicavano il mantenimento di questa similarità tra i due gruppi attestandosi a 38% per la TAVI e a 36.3% per la SAVR.

Anche la differenza che si era riscontrata a poca distanza dalla procedura con un aumento degli impianti di PM in pazienti sottoposti a TAVI e di insorgenza o peggioramento di FA nei pazienti sottoposti a SAVR rimase invariata a 5 anni [65].

Negli ultimi anni molti studi hanno evidenziato dati favorevoli circa l'utilizzo della procedura TAVI in pazienti di differenti classi di rischio chirurgico, permettendo quindi di poter indicare questa procedura come valida alternativa nei pazienti ad alto rischio o ritenuti non idonei all'intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica.

Da questa indicazione è quindi sorta l'ipotesi che la procedura transcateretere potesse essere non inferiore rispetto alla chirurgia e che in alcune categorie di pazienti potesse addirittura essere superiore.

I dati emersi dagli studi hanno indotto nel 2019 la FDA ad ampliare l'indicazione alla TAVI anche per i pazienti con SA severa e rischio chirurgico basso mediante l'utilizzo di diverse valvole transcateretere (SAPIEN 3, SAPIEN 3 Ultra, CoreValve Evolut R e CoreValve Evolut PRO).

È stato inoltre precisato che la procedura non dovrebbe essere eseguita nei pazienti che non siano in grado di tollerare farmaci anticoagulanti o che abbiano un'infezione attiva a livello cardiaco o in altra sede.

Inoltre le valvole CoreValve Evolut R e CoreValve Evolut PRO non dovrebbero essere utilizzate in pazienti che abbiano allergie a titanio o nichel.

Il dibattito sulla possibilità di usare la TAVI come standard di terapia nei pazienti con SA a intermedio o basso rischio chirurgico rimane quindi di interesse attuale ed in continuo aggiornamento.

CAPITOLO 3: STUDIO SPERIMENTALE

3.1 Background e Scopo dello Studio

La TAVI sta progressivamente diventando la procedura standard per il trattamento della SA severa. Oltre alla minore invasività della procedura con minori complicanze peri- e post-procedurali, la TAVI è associata ad un risultato clinico quasi equivalente alla chirurgia anche in termini di outcome di efficacia [55,59,61,63].

Tuttavia, le complicazioni peri-procedurali, tra cui si annovera il danno miocardico peri-procedurale (PPMI) che si può verificare nella TAVI potrebbero limitare il beneficio derivante da questa opzione terapeutica [55,56,66,67].

Il PPMI, documentato da un innalzamento dei biomarkers cardiaci, è un riscontro frequentemente riportato durante la TAVI [68], ma la sua definizione ed il suo significato rimangono ancora non chiari [66,69–74].

I dati fino ad ora riportati in letteratura derivano prevalentemente da piccoli studi osservazionali o retrospettivi dai quali si evincono risultati contraddittori, molto probabilmente a causa della disomogeneità delle popolazioni studiate. Il meccanismo fisiopatologico del PPMI è probabilmente multifattoriale e su di esso la valvuloplastica con pallone, il pacing rapido, la dilatazione valvolare pre- e post- TAVI, le micro-embolizzazioni e la compressione meccanica diretta del tessuto da parte dello scaffold valvolare potrebbero svolgere un ruolo significativo [66,71,73,74]. In considerazione di questo, è quindi ragionevole ipotizzare che le differenti tecnologie valvolari potrebbero avere un differente impatto sul PPMI. Le valvole self-expandable (SEV), infatti, sembrerebbero di solito associate a un tasso di PPMI più alto rispetto alle valvole mechanical-expandable (MEV) [75,76], ma è ancora una questione di vivo interesse comprendere se questa associazione sia correlata o meno alle caratteristiche basali dei pazienti, alla procedura di impianto, alla tecnologia valvolare o ad altri fattori confondenti strettamente legati al paziente stesso o alla procedura di impianto.

Lo scopo primario del nostro studio è determinare l'incidenza, i fattori predittivi e l'impatto dell'utilizzo di SEV rispetto a MEV sullo sviluppo di PPMI; lo scopo secondario è di indagare l'associazione tra PPMI e mortalità per tutte le cause a 30 giorni e ad 1 anno dalla procedura di TAVI.

3.2 Materiali e Metodi

-Popolazione in studio

Sono stati arruolati tutti i pazienti consecutivamente sottoposti a TAVI con successo tra gennaio 2014 e dicembre 2019 presso il Reparto ad alto volume di Cardiologia del Policlinico San Martino-IRCCS, Genova.

Tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato acconsentendo all'utilizzo delle loro informazioni cliniche, rese anonime, per scopi di ricerca medica, come approvato dal Comitato Etico locale.

-Dati clinici e demografici

Per ogni paziente i dati raccolti sono stati: sesso, età, indice di massa corporea (IMC), classe New York Heart Association (NYHA), diabete mellito (DM), insufficienza cronica renale (IRC), broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), storia di patologia neurologica, precedente infarto miocardico (IM), fibrillazione atriale (FA), precedente valvuloplastica e Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation score II (EUROSCORE).

L'IM precedente è stato definito in base all'anamnesi positiva per sindrome coronarica acuta a prescindere dall'eventuale rivascolarizzazione miocardica.

La CAD è stata definita dalla presenza di almeno 1 stenosi di un'arteria coronaria $\geq 50\%$ in vasi ≥ 1.5 mm.

Sono stati raccolti anche i dati ecocardiografici basali e al follow-up a 30 giorni, includendo la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FE), il gradiente trans-valvolare aortico medio e massimo.

-Parametri di laboratorio

Tra i biomarcatori sono stati valutati i valori basali e l'evoluzione giornaliera della creatinina, della clearance della creatinina (CrCl) stimata tramite formula di Cockcroft-Gault, della troponina I (TnI) e dell'emoglobina, ed i valori basali del NT-proBNP e dell'albumina.

-Dati procedurali

Tra i dati procedurali sono stati raccolti: la durata della procedura, il tipo di accesso vascolare, l'impianto valve-in-valve, la dilatazione pre- e post- TAVI e l'uso di pacing rapido.

Le TAVI eseguite con successo sono state definite in base alla presenza di tutti i seguenti criteri: assenza di mortalità durante la procedura; adeguato posizionamento di una singola protesi valvolare cardiaca nella corretta localizzazione anatomica; performance della valvola cardiaca protesica (assenza di mismatch protesi-paziente e gradiente medio valvolare aortico < 20 mmHg o velocità di picco < 3 m/s; assenza di rigurgito della valvola protesica di grado moderato o severo) [77].

CoreValve (Medtronic, Minneapolis, Minnesota), Evolut R (Medtronic, Minneapolis, Minnesota), Evolut PRO (Medtronic, Minneapolis, Minnesota), Symetis ACURATE neo (Symetis/Boston, Ecublens, Switzerland) and NVT ALLEGRA (New Valve Technology [NVT], Hechingen, Germany) sono state considerate SEV; invece SAPIEN XT (Edwards Lifesciences, Irvine, California), SAPIEN 3 (Edwards Lifesciences, Irvine, California), e SAPIEN 3 ULTRA (Edwards Lifesciences, Irvine, California) sono state considerate MEV.

-Outcome VARC-2

Sono stati anche valutati la durata della degenza, gli outcome definiti secondo i criteri Valve Academic Research Consortium (VARC)-2 (PPMI, IRA, stroke, complicanze vascolari, sanguinamenti, IM e danno miocardico peri-procedurale, aritmie post-TAVI, impianto di pacemaker permanente e tamponamento cardiaco), la mortalità a 30 giorni e ad 1 anno di follow-up.

Il PPMI è stato definito in accordo con i criteri VARC-2 come l'elevazione post-procedurale del valore di troponina (con un valore di picco che superi 15 volte il limite superiore di riferimento) entro le 72 ore successive alla TAVI in almeno un campione.

Nel caso in cui il valore di troponina basale fosse aumentato ($> 99^{\text{esimo}}$ percentile) il PPMI è stato definito per un ulteriore incremento di almeno il 50% [77].

L'insufficienza renale acuta (IRA) è stata definita in funzione dell'aumento della creatinina sierica di almeno 0.3 mg/dL o del peggioramento dell'output urinario (<0.5 mL/Kg/h per >6 h ma <12 h) entro 7 giorni dalla procedura [77].

-Statistica

Le variabili categoriche sono state espresse come frequenze e percentuali e comparate tramite test del chi-quadro o tramite test di Fisher. Le variabili continue sono state riportate come media e relative deviazioni standard (SD) o come mediana e range interquartile (IQR) in base alla loro distribuzione e sono state confrontate con il test t di Student per campioni non accoppiati.

I biomarcatori cardiaci e le altre variabili distribuite non normalmente sono state comparate con il test U di Mann-Whitney non parametrico.

Per lo scopo primario dello studio, dove il PPMI è stato fissato come variabile dipendente, abbiamo selezionato le variabili che mostravano una $p < 0.10$ all'analisi univariata forzandole in un modello di regressione logistica multivariato per valutare i predittori indipendenti del PPMI. Inoltre, per esplorare ulteriormente il potenziale ruolo confondente delle variabili correlate alla procedura (pre- e post-dilatazione, pacing rapido) che potrebbero differire in base al tipo di valvola, abbiamo forzato tali variabili nel modello multivariato.

Infine, per far emergere il potenziale ruolo dei fattori confondenti, abbiamo eseguito un'analisi pesata sul propensity score (PS).

Tramite un modello di regressione generalizzato è stato stimato il PS di ricevere una valvola SEV rispetto ad una MEV usando l'effetto medio del trattamento. Il corretto bilanciamento delle variabili è stato valutato attraverso la revisione visiva di tabelle e i grafici di equilibrio; infine, un'analisi pesata sul PS è stata eseguita utilizzando come variabile dipendente il PPMI.

Per lo scopo secondario, la mortalità per tutte le cause a 30 giorni e ad 1 anno è stata stimata e rappresentata graficamente usando il metodo di Kaplan-Meyer.

Un modello di Cox è stato usato per stimare gli hazard ratios (HRs) e l'intervallo di confidenza al 95% (CI) delle caratteristiche iniziali e procedurali sulla mortalità a 30 giorni e ad 1 anno.

Sono state eseguite analisi di sensibilità usando imputazioni multiple con la corrispondente media predittiva e con l'esclusione delle covariate in base ai valori mancanti.

Un valore di $p < 0.05$ è stato scelto per rifiutare l'ipotesi nulla.

Tutte le analisi sono state eseguite con il software R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) ed il pacchetto Twang.

3.3 Risultati

Sono stati valutati un totale di 615 pazienti che sono stati sottoposti a TAVI presso il nostro reparto di Cardiologia da gennaio 2014 a dicembre 2019. Di questi, 19 (3.1%) pazienti sono stati esclusi a causa di TAVI eseguite senza successo. Perciò la coorte finale dello studio è costituita da 596 pazienti. Le caratteristiche cliniche iniziali sono riportate nella **Tabella 1**.

Tabella 1. Caratteristiche basali dei pazienti. Tutte le misurazioni sono espresse come n (%), media (SD) o mediana con range interquartile (quartile 1 a quartile 3).

IMC: Indice di Massa Corporea; BNP: Peptide Natriuretico Cerebrale; CAD: Malattia arteriosa coronarica; BPCO: Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva; CrCl: Clearance della Creatinina; FE: Frazione di Eiezione del ventricolo sinistro; IM: Infarto Miocardico; NYHA: New York Heart Association; PPMI: danno miocardico peri-procedurale; TAVI: Impianto transcateretere di valvola aortica.

Variabile	Totale (n=596)	No PPMI (n=125)	PPMI (n=471)	p value
Età	83.4 (5.5)	83.1 (5.7)	83.5 (5.4)	0.420
Uomini	258 (43.3)	68 (54.4)	190 (40.3)	0.007
IMC	25.3 (4.2)	25.6 (4.4)	25.2 (4.1)	0.274
NYHA				0.012
classe I	31 (5.2)	7 (5.6)	24 (5.1)	
classe II	246 (41.3)	44 (35.2)	202 (42.9)	
classe III	280 (47.0)	58 (46.4)	222 (47.1)	
classe IV	39 (6.5)	16 (12.8)	23 (4.9)	
EUROSCORE II	4.4 (3.3 a 6.5)	4.6 (3.4 a 7.0)	4.3 (3.2 a 6.4)	0.194
Diabete	166 (27.9)	47 (37.6)	119 (25.3)	0.012
Precedente IM	108 (18.1)	29 (23.2)	79 (16.8)	0.129
CAD	267 (44.8)	70 (56.0)	197 (41.8)	0.006
Precedente valvuloplastica	52 (8.7)	16 (12.8)	36 (7.6)	0.097
Pre-TAVI creatinina (mg/dL)	1.1 (0.9 a 1.4)	1.1 (0.9 a 1.4)	1.1 (0.9 a 1.4)	0.914
Pre-TAVI CrCl (mL/minute)	37.5 (28.6 a 49.6)	41.3 (32.0 a 53.8)	36.8 (27.6 a 48.1)	0.012
Emoglobina basale (mg/dL)	12.0 (10.9 a 13.1)	12.2 (11.5 a 13.2)	11.9 (10.8 a 12.9)	0.015
NT-proBNP basale (ng/dL)	3401.0 (1564.8 a 7788.3)	3897.0 (2023.0 a 8023.0)	3258.0 (1403.5 a 7672.5)	0.252
Fibrillazione Atriale	205 (34.4)	47 (37.6)	158 (33.5)	0.466
BPCO	141 (23.7)	36 (28.8)	105 (22.3)	0.160
FE (%)	55.0 (48.0 a 60.0)	55.0 (40.0 a 55.0)	55.0 (50.0 a 60.0)	<0.001
Gradiente aortico massimo (mmHg)	100.0 (82.0 a 112.0)	96.0 (69.8 a 108.3)	99.0 (80.0 a 112.0)	0.052
Gradiente aortico medio (mmHg)	51.5 (44.0 a 60.0)	49.0 (40.0 a 60.0)	51.5 (44.8 a 60.0)	0.056

L'età media era di 83.4±5.5 anni e 258 (43.3%) pazienti erano uomini, l'EUROSCORE II mediano era 4.4% (IQR: 3.3 a 6.5). Duecento sessantasette (44.8%) pazienti erano affetti da CAD, il valore mediano basale della creatinina era 1.1 (IQR: 0.9 a 1.4) mg/dL, mentre il valore mediano basale della CrCl era 37.5 (IQR: 28.6 a 49.6) mL/min.

La **Tabella 2** illustra le caratteristiche procedurali.

Tabella 2. Caratteristiche procedurali. Tutte le misurazioni sono espresse come n (%), media (SD) o mediana con range interquartile (quartile 1 a quartile 3).

PPMI: danno miocardico peri-procedurale.

Variabile	Totale (n=596)	No PPMI (n=125)	PPMI (n=471)	p value
Tipo di Protesi				<0.001
SAPIEN XT	29 (4.9)	9 (7.2)	20 (4.2)	
SAPIEN 3	285 (47.8)	71 (56.8)	214 (45.4)	
SAPIEN 3 ULTRA	54 (9.1)	17 (13.6)	37 (7.9)	
CoreValve	70 (11.7)	6 (4.8)	64 (13.6)	
Evolut R	58 (9.7)	5 (4.0)	53 (11.3)	
Evolut PRO	85 (14.3)	15 (12.0)	70 (14.9)	
ACURATE neo	10 (1.7)	1 (0.8)	9 (1.9)	
NVT ALLEGRA	5 (0.8)	1 (0.8)	4 (0.8)	
Accesso Vascolare				0.407
Femorale	551 (92.4)	120 (96.0)	436 (92.6)	
Transapicale	18 (3.0)	2 (1.6)	16 (3.4)	
Succlavio	27 (4.5)	4 (3.2)	23 (4.9)	
Valve-in-valve	18 (3.0)	5 (4.0)	13 (2.8)	0.670
Pre-dilatazione	336 (56.4)	64 (51.2)	272 (57.7)	0.341
Post-dilatazione	57 (9.6)	11 (8.8)	46 (9.8)	0.944
Pacing Rapido	505 (84.7)	111 (88.8)	394 (83.7)	0.301
Durata Procedura	113.0 (86.0 a 146.0)	117.0 (87.0 a 140.8)	111.00 (86.0 a 147.0)	0.760

Abbiamo posizionato 29 (4.9%) SAPIEN XT, 285 (47.8%) SAPIEN 3, 54 (9.1%) SAPIEN 3 ULTRA, e 5 (0.8%) NVT ALLEGRA, 70 (11.7%) CoreValve, 58 (9.7%) Evolut R, 85 (14.3%) Evolut PRO, e 10 (1.7%) ACURATE neo.

La tempistica mediana della procedura è stata di 113.0 (IQR: 86.0 a 146.0) minuti, 551 (92.4%) procedure sono state eseguite con approccio trans-femorale, in 336 (56.4%) pazienti è stata

eseguita una pre-dilatazione, 57 (9.6%) una post-dilatazione, mentre in 505 (84.7%) è stato eseguito il pacing rapido.

-PPMI predictors

L'incidenza degli eventi avversi secondo le definizioni VARC-2 è riportata nella **Tabella 3**.

Tabella 3. VARC-2 outcomes. Tutte le misurazioni sono espresse come n (%), media (SD) or mediana con range interquartile (quartile 1 a quartile 3).

CrCl: Clearance della Creatinina; PM: Pacemaker; PPMI: danno miocardico peri-procedurale;

TAVI: Impianto transcateretere di valvola aortica; TnI: Troponina I.

Variabile	Totale (n=596)	No PPMI (n=125)	PPMI (n=471)	p value
Mortalità per tutte le cause a 30 giorni	15 (2.5)	2 (1.6)	13 (2.8)	0.679
Mortalità per tutte le cause a 1 anno	48 (8.1)	6 (4.8)	42 (8.9)	0.167
Complicanze cerebrovascolari	15 (2.5)	3 (2.4)	12 (2.5)	1.000
Major stroke	4 (0.7)	1 (0.8)	3 (0.6)	
Minor stroke	11 (1.8)	2 (1.6)	9 (1.9)	
Post-TAVI TnI	1.5 (0.8 a 2.8)	0.4 (0.2 a 0.6)	2.0 (1.2 a 3.3)	<0.001
Complicanze emorragiche	99 (16.6)	14 (11.2)	85 (18.0)	0.090
Life-threatening	9 (1.5)	1 (0.8)	8 (1.7)	
Major	28 (4.7)	4 (3.2)	24 (5.1)	
Minor	62 (10.4)	9 (7.2)	53 (11.3)	
Complicanze vascolari	90 (15.1)	13 (10.4)	78 (16.6)	0.164
Major	32 (5.4)	3 (2.4)	29 (6.2)	
Minor	59 (9.9)	10 (8.0)	49 (10.4)	
Post-TAVI creatinina (mg/dL)	1.2 (0.9 a 1.6)	1.2 (1.0 a 1.5)	1.2 (0.9 a 1.6)	0.433
Post-TAVI CrCl (ml/minuto)	35.3 (25.6 a 47.4)	40.6 (31.7 a 54.0)	34.1 (24.1 a 46.4)	<0.001
Insufficienza Renale Acuta	152 (25.5)	26 (20.8)	126 (26.8)	0.214
Impianto di Pacemaker permanente	84 (14.1)	10 (8.0)	74 (15.7)	0.040
Tamponamento cardiaco	7 (1.2)	2 (1.6)	5 (1.1)	0.976

Il PPMI è stato osservato in 471 (79.0%) pazienti. Il PPMI è risultato essere meno frequente tra i pazienti maschi (40.3% vs 54.4%, p=0.007) e in quelli con storia di CAD (41.8% vs. 56.0%, p=0.006) o diabete (25.3% vs. 37.6%, p=0.012); al contrario, una FE più alta (55.0 [IQR: 50.0 a 60.0] vs. 55.0 [IQR: 40.0 a 55.0], p=0.001), valori di CrCl basali più bassi (36.8 [IQR: 27.6 a 48.1] mL/minuto vs. 41.3 [IQR: 32.0 a 53.8], p=0.012) e l'impianto di una valvola SEV

piuttosto che MEV (42.5% vs. 22.4%, $p < 0.001$) sono risultati essere associati ad una più alta incidenza di PPMI.

All'analisi di regressione logistica multivariata aggiustata per età e sesso, le valvole SEV (OR: 2.70, 95%CI: 1.64-4.55, $p < 0.001$), la CrCl basale (OR: 0.98, 95%CI: 0.97-1.00, $p = 0.011$) e la FE (OR: 1.05, 95%CI: 1.02-1.07, $p < 0.001$) risultavano essere fattori predittivi indipendenti di PPMI (**Tabella 4**).

Tabella 4. Regressione logistica multivariata per danno miocardico peri-procedurale adattata per sesso ed età.

CAD: Malattia arteriosa coronarica; CrCl: Clearance della Creatinina; FE: Frazione di Eiezione del ventricolo sinistro; SEV: Self-expandable Valve; TAVI: Impianto transcateretere di valvola aortica.

Fattore Predittivo	Univariata			Multivariata		
	OR	95% CI	p value	OR	95% CI	p value
Sesso (maschile)	0.56	0.37-0.82	0.390	0.81	0.50-1.31	0.390
Età	1.01	0.98-1.05	0.466	0.96	0.92-1.01	0.111
SEV	2.52	1.62-4.05	<0.001	2.70	1.64-4.55	<0.001
Pre-TAVI CrCl	0.99	0.98-1.00	0.031	0.98	0.97-1.00	0.011
FE	1.03	1.01-1.05	<0.001	1.05	1.02-1.07	<0.001
Diabete	0.57	0.38-0.87	0.009	0.82	0.51-1.36	0.443
CAD	0.58	0.39-0.86	0.007	0.67	0.42-1.07	0.090
Gradiente aortico massimo	1.01	1.00-1.02	0.014	1.01	1.00-1.02	0.165

Caratteristicamente, l'uso di SEV, la CrCl basale e FE rimanevano indipendentemente associati ad un'incidenza più alta di PPMI anche quando sono state forzate nel modello multivariato la pre-dilatazione, la post-dilatazione, e l'uso del pacing rapido per aggiustare il modello per eventuali fattori confondenti peri-procedurali (**Tabella 5**).

Tabella 5. Regressione logistica multivariata per danno miocardico peri-procedurale adattata per pre-dilatazione, post-dilatazione e pacing rapido.

CAD: Malattia arteriosa coronarica; CrCl: Clearance della Creatinina; FE: Frazione di Eiezione del ventricolo sinistro; SEV: Self-expandable Valve; TAVI: Impianto transcateretere di valvola aortica.

Fattore Predittivo	Univariata			Multivariata		
	OR	95% CI	p value	OR	95% CI	p value
Sesso (maschile)	0.56	0.37-0.82	0.390	0.76	0.46-1.26	0.283
Età	1.01	0.98-1.05	0.466	0.97	0.92-1.01	0.156
SEV	2.52	1.62-4.05	<0.001	2.99	1.59-5.99	0.001
Pre-TAVI CrCl	0.99	0.98-1.00	0.031	0.98	0.97-1.00	0.015
FE	1.03	1.01-1.05	<0.001	1.05	1.02-1.07	<0.001
Diabete	0.57	0.38-0.87	0.009	0.74	0.45-1.24	0.244
CAD	0.58	0.39-0.86	0.007	0.76	0.46-1.25	0.280
Gradiente aortico massimo	1.01	1.00-1.02	0.014	1.01	1.00-1.02	0.178
Pre-dilatazione	1.24	0.82-1.86	0.312	1.04	0.63-1.73	0.867
Post-dilatazione	1.09	0.56-2.28	0.809	0.87	0.41-1.99	0.729
Pacing rapido	0.65	0.34-1.15	0.158	1.37	0.58-3.24	0.469

Infine, in un'analisi secondaria di sensibilità nella quale abbiamo adattato la popolazione in base alle differenze nelle caratteristiche iniziali ed ai potenziali fattori confondenti elaborando un modello basato sul PS tenendo conto delle differenti valvole usate (SEV vs. MEV), abbiamo confermato la maggiore prevalenza del PPMI tra i pazienti che hanno ricevuto una SEV rispetto a quelli nei quali è stata impiantata una MEV ($p < 0.001$).

-Mortalità per tutte le cause

Il follow-up mediano è stato di 18.5 (IQR: 7.6 a 34.0) mesi; nel complesso abbiamo osservato 15 (2.5%) morti per tutte le cause a 30 giorni e 48 (8.1%) morti per tutte le cause ad 1 anno.

Il PPMI non è risultato significativamente associato ad un maggior tasso di mortalità per tutte le cause né a 30 giorni (HR: 1.69, 95%CI: 0.38-7.50, $p=0.488$) né ad 1 anno (HR: 1.90, 95%CI: 0.81-4.47, $p=0.139$) (**Tabella 6 e Figura 15**).

Un modello di Cox adattato per età e sesso ha mostrato solamente EUROSCORE II (HR: 1.14, 95%CI: 1.06-1.23, $p < 0.001$) e complicanze emorragiche maggiori/ a rischio di vita (HR: 5.91, 95%CI: 1.31-26.64, $p=0.020$) quali fattori predittivi indipendenti di mortalità per tutte le cause a 30 giorni, e IRA (HR: 2.45, 95%CI: 1.12-5.35, $p=0.024$) ed EUROSCORE II (HR: 1.07,

95%CI: 1.02-1.15, p=0.048) quali fattori predittivi indipendenti di mortalità per tutte le cause ad 1 anno (**Tabella 6**).

Tabella 6. Modelli di Cox per la mortalità per tutte le cause a 30 giorni e ad 1 anno.

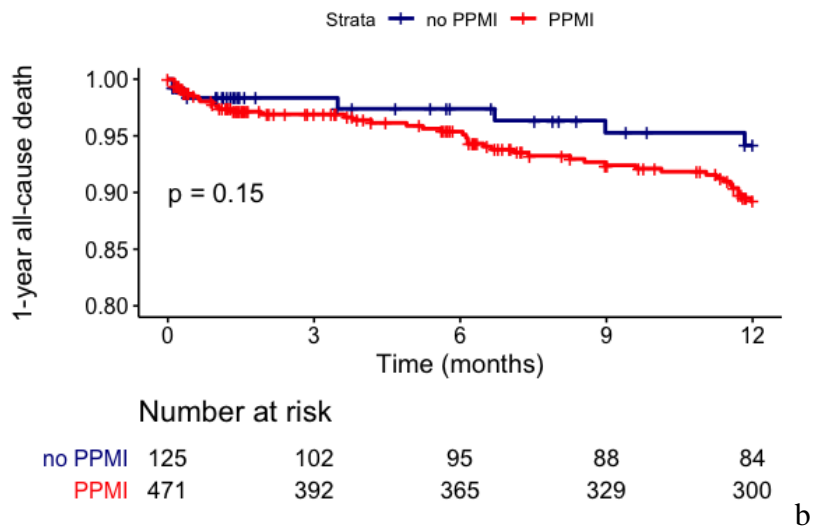
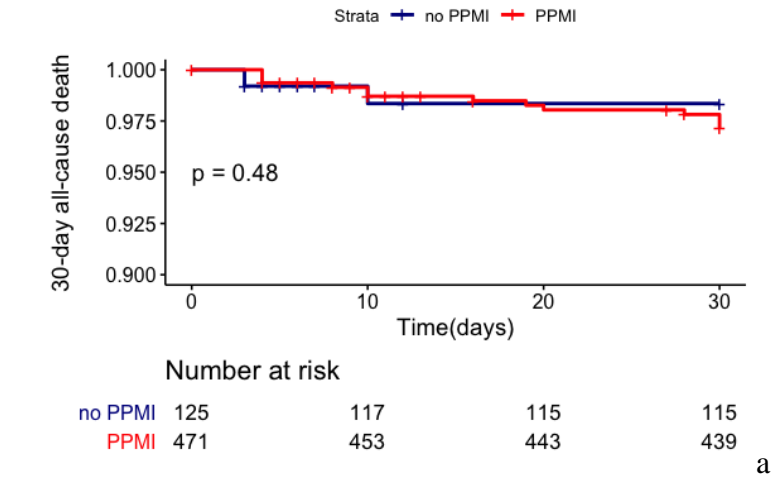
IRA: Insufficienza Renale Acuta; BNP: Peptide Natriuretico Cerebrale; CrCl: Clearance della Creatinina;

PPMI: danno miocardico peri-procedurale.

	Univariata			Multivariata		
	HR	95% CI	p value			
<i>Mortalità per tutte le cause a 30 giorni</i>						
Età	0.94	0.87-1.02	0.149	0.91	0.83-1.05	0.391
Sesso (maschile)	0.66	0.23-1.93	0.445	0.62	0.20-1.90	0.403
EUROSCORE II	1.15	1.06-1.23	<0.001	1.14	1.06-1.23	<0.001
IRA	1.96	1.69-5.49	0.025	1.39	0.46-4.17	0.551
Complicanze vascolari	2.86	0.98-8.36	0.052	1.05	0.23-4.36	0.981
Complicanze emorragiche maggiori/a rischio vita	7.64	2.61-22.35	<0.001	5.91	1.31-26.64	0.020
PPMI	1.69	0.38-7.50	0.488	-	-	-
<i>Mortalità per tutte le cause a 1 anno</i>						
Età	0.97	0.93-1.02	0.285	0.95	0.89-1.02	0.156
Sesso (maschile)	0.88	0.49-1.56	0.652	1.16	0.54-2.48	0.706
EUROSCORE II	1.09	1.03-1.15	0.002	1.07	1.02-1.15	0.048
IRA	2.83	1.59-5.07	<0.001	2.45	1.12-5.35	0.024
CrCl basale	0.97	0.95-0.99	0.002	0.98	0.96-1.00	0.108
NT-proBNP basale	1.01	1.01-1.02	0.003	1.00	0.99-1.01	0.643
Accesso non trans-femorale	1.77	1.20-3.95	0.016	1.26	0.50-3.20	0.621
Complicanze emorragiche maggiori/a rischio vita	4.49	2.17-9.27	<0.001	3.06	0.66-14.23	0.153
PPMI	1.90	0.81-4.47	0.139	-	-	-

Figura 15. Curve di Kaplan-Meyer per la mortalità per tutte le cause a 30 giorni (a) e ad 1 anno (b) in relazione al PPMI.

PPMI: danno miocardico peri-procedurale.



3.4 Discussione

Questo studio retrospettivo su una coorte di pazienti sottoposti a TAVI in un singolo centro ad alto volume ha evidenziato due principali conclusioni:

1) l'incidenza di PPMI è stata più alta con il posizionamento di SEV se comparata con MEV;

2) il PPMI non ha mostrato avere alcun impatto sulla mortalità per tutte le cause ad 1 anno. Nonostante un certo grado di PPMI rappresenti un riscontro comune dopo l'esecuzione della TAVI [59,70–72,77–79], i suoi fattori determinanti e l'impatto sulla mortalità rimangono ancora non chiari [80,81].

Tutti i precedenti studi erano di dimensioni limitate e con un disegno di tipo retrospettivo, andando ad includere spesso tutti i pazienti che si sottoponevano a TAVI senza una pre-selezione che tenesse in considerazione i potenziali fattori confondenti e i bias per PPMI [69–72,75,76,78,79,82].

Date queste limitazioni, la letteratura non mostra pareri concordi né riguardo il ruolo del PPMI [80,81] sulla prognosi, né riguardo l'impatto del tipo di valvola, SEV vs. MEV, sul verificarsi del PPMI [75,76].

Nel nostro studio abbiamo osservato un tasso di PPMI (79.0%) più alto rispetto ad altre pubblicazioni precedenti nelle quali il PPMI variava da 50.0% a 77.0% [69,75,76,79].

Risulta interessante notare che questo risultato potrebbe essere correlato alla definizione di PPMI usata come riferimento, poiché la TnI risulta essere meno stabile e maggiormente correlata alle complicanze peri-procedurali e alle cause non cardiache di rialzo dei valori rispetto a CK-MB [77].

Unicamente Ribeiro et al. hanno riscontrato un tasso più alto di PPMI (99.0%), probabilmente perché hanno eseguito un numero maggiore di procedure trans-apicali rispetto alla nostra coorte di pazienti (62.4% vs. 3.0%) [70].

Da questo punto di vista, la definizione di PPMI in relazione all'elevazione della TnI potrebbe essere considerata quantomeno fuorviante, sebbene sia ancora inclusa nei criteri VARC-2 [77].

In accordo con quanto dimostrato nei precedenti studi [71,75,76], abbiamo confermato l'associazione significativa tra le valvole SEV ed il PPMI, insieme ad una peggiore funzione renale basale (come indicato dai valori di clearance della creatinina minori) e ad una FE più alta, anche forzando nel modello multivariato potenziali fattori confondenti peri-procedurali quali la pre-dilatazione, la post-dilatazione e l'utilizzo di pacing rapido.

Nonostante da un lato l'utilizzo di SEV riduca l'utilizzo di pacing rapido ed il conseguente eccessivo periodo di ipotensione rispetto alle MEV, dall'altro le SEV solitamente portano ad una maggiore compressione del miocardio peri-valvolare (spesso per oversizing delle valvole o per un impianto più profondo del frame metallico), a procedure di rilascio più lunghe, bradiaritmie o tachiaritmie di maggiore durata che necessitano di supporto emodinamico inotropo [72,79], ed infine determinano un tasso più alto di ischemia indotta dall'ipoperfusione ed una minore stabilità emodinamica rispetto alle MEV.

Abbiamo inoltre dimostrato l'alto grado di correlazione tra una maggiore frazione di eiezione ed il PPMI. Quest'importante associazione è probabilmente legata ad una maggiore quantità di tessuto miocardico vitale che può quindi determinare un maggiore rilascio di enzimi cardiaci.

Contrariamente agli studi precedenti [71,72,76], non si è osservata alcuna associazione indipendente del PPMI con la valvuloplastica pre-TAVI, la durata media della procedura ed i precedenti IM o CAD.

Non è stato possibile identificare una relazione tra il PPMI e la mortalità per tutte le cause a 30 giorni e ad 1 anno post-TAVI: i dati della letteratura su questo argomento sono altamente controversi, dal momento che diverse pubblicazioni [70,71,76,80,82] hanno riscontrato un PPMI chiaramente correlato a una mortalità più alta, ma al contrario altri studi non sono stati in grado di trovare alcuna associazione significativa con la mortalità [68,75].

Nonostante ciò, i nostri risultati risultano essere in linea con la stragrande maggioranza della letteratura dal momento che abbiamo considerato la mortalità per tutte le cause, potendo osservare solamente che il PPMI risulta essere fortemente associato unicamente ad una più alta mortalità cardiovascolare [68,75].

Una recente meta-analisi eseguita da Michail et al. ha riportato le mortalità per tutte le cause a 30 giorni (5.2%) e a 1 anno (18.6%) complessivamente più alte rispetto al nostro studio (2.5% e 8.1% rispettivamente) [70,71,76,82]; il fatto che nel nostro studio non sia stato possibile riscontrare alcuna associazione tra PPMI e mortalità rispetto ai loro risultati potrebbe essere

spiegato almeno in parte dal fatto che una maggiore mortalità per tutte le cause potrebbe significare anche maggiori complessità e disomogeneità dei pazienti, ma anche un numero superiore di procedure complicate.

Inoltre la maggior parte delle precedenti pubblicazioni ha incluso tutti i pazienti sottoposti a TAVI, senza tenere in considerazione la via di accesso utilizzata e l'insorgenza di complicanze quali pericardiocentesi, pericardiotomia, conversione a chirurgia open o altri importanti eventi che avrebbero potuto condizionarne la prognosi [68,70–72,77,78,80].

Dal momento che non ci sono state gravi complicazioni nel presente studio e si sono eseguite solo 18/596 (3.0%) procedure trans-apicali, il PPMI presumibilmente non incide sulla prognosi nel nostro studio.

I pazienti che andavano incontro ad un outcome peggiore spesso hanno mostrato la presenza di PPMI, ma abbiamo ipotizzato che ciò possa essere legato ad un bias indotto dalle maggiori comorbidità o da complicanze peri-procedurali.

In aggiunta, per poter meglio valutare il ruolo dell'impianto di SEV sul PPMI eliminando elementi confondenti basali e rendendo maggiormente omogenei i dati, abbiamo eseguito un'analisi di sensibilità secondaria con il pacchetto Twang di R tramite il calcolo, per ogni paziente, del PS di ricevere una valvola SEV piuttosto che una valvola MEV.

Rispetto a quanto sia in nostra conoscenza, questo studio è il primo ad usare un'analisi del PS per adattarsi alle differenze nelle caratteristiche iniziali e a qualunque elemento di possibile confusione in questo campo.

Come risultato, abbiamo confermato una prevalenza di PPMI più alta tra i pazienti che hanno ricevuto una SEV, senza tuttavia osservare alcuna associazione con una maggiore mortalità.

-Limitazioni

In primo luogo, non abbiamo dosato le CK-MB, che risultano essere più stabili rispetto alla TnI e meno soggette ad un aumento per cause non cardiache, ovvero spesso in seguito a diverse comorbidità acute e croniche.

In secondo luogo, nonostante abbiamo documentato la storia di CAD dei pazienti, non abbiamo informazioni sulla completezza della rivascolarizzazione pre-TAVI. Comunque, nei precedenti studi [68,69], una rivascolarizzazione incompleta è sembrata non incidere sul PPMI.

Inoltre, non abbiamo dati sulla gestione dell'annulus aortico (ad esempio riposizionamento/recupero della valvola) e non abbiamo valutato il danno miocardico con accurate tecniche di imaging.

Infine, i pazienti non sono stati distribuiti tramite randomizzazione per uno specifico tipo di valvola ma l'analisi con PS potrebbe rappresentare un tentativo di ridurre questo bias.

3.5 Conclusioni

Il nostro studio conferma che il PPMI definito da un aumento dei valori di troponina è una comune complicanza post-TAVI.

Il PPMI si è dimostrato associato con il posizionamento di SEV, ma non ha alcuna influenza sulla mortalità a 30 giorni e ad 1 anno, rappresentando, al più, uno "spettatore innocente".

Di conseguenza, sono necessari studi dedicati con un'attenta selezione dei pazienti e un disegno di tipo prospettico per definire meglio il ruolo preciso del PPMI nello scenario della TAVI.

BIBLIOGRAFIA

1. Dennis L. Kasper Anthony S. Fauci Stephen L. Hauser Dan L. Longo J. Larry Jameson Joseph Loscalzo. Harrison Principi di Medicina Interna. 19° ed. Vol. 2. Casa Editrice Ambrosiana; 2016.
2. Blase A Carabello, Paulus WJ. Aortic stenosis. *The Lancet*. 14 marzo 2009;373(9667):956–66.
3. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, Kuller LH, Manolio TA, Mittelmark MB, Newman A, O’Leary DH, Psaty B, Rautaharju P, Tracy RP, Weiler PG. The cardiovascular health study: Design and rationale. *Annals of Epidemiology*. febbraio 1991;1(3):263–76.
4. Wilbert S. Aronow, Itzhak Kronzon. Prevalence and severity of valvular aortic stenosis determined by Doppler echocardiography and its association with echocardiographic and electrocardiographic left ventricular hypertrophy and physical signs of aortic stenosis in elderly patients. *The American Journal of Cardiology*. aprile 1991;67(8):776–7.
5. Rahimtoola SH. Aortic valve disease. In Fuster V, Alexander RW. O’Rourke Ra, eds. *Hurst’s The Heart*, 10 ed. New York, McGraw Hill: 1998: 1667-1695.
6. Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD. Temporal Changes in the Causes of Aortic Stenosis: A Surgical Pathologic Study of 646 Cases. *Mayo Clinic Proceedings*. febbraio 1987;62(2):119–23.
7. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O’Brien KD. Characterization of the early lesion of «degenerative» valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. agosto 1994;90(2):844–53.
8. Eugene Braunwald. *Braunwald’s Heart Disease*. 8° ed. Vol. 2.
9. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, Bauters A, Decoene C, Goudemand J, Prat A, Jude B. Acquired von Willebrand Syndrome in Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 24 luglio 2003;349(4):343–9.
10. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *European Journal of Echocardiography*. 1 gennaio 2009;10(1):1–25.

11. Redfors B, Pibarot P, Gillam LD, Burkhoff D, Bax JJ, Lindman BR, Bonow RO, O’Gara PT, Leon MB, Généreux P. Stress Testing in Asymptomatic Aortic Stenosis. *Circulation*. 16 maggio 2017;135(20):1956–76.
12. Chun EJ, Choi SI, Lim C, Park K-H, Chang H-J, Choi D-J, Kim DH, Lee W, Park JH. Aortic Stenosis: Evaluation with Multidetector CT Angiography and MR Imaging. *Korean J Radiol*. 2008;9(5):439.
13. Willmann JK, Weishaupt D, Lachat M, Kobza R, Roos JE, Seifert B, Lüscher TF, Marincek B, Hilfiker PR. Electrocardiographically Gated Multi-Detector Row CT for Assessment of Valvular Morphology and Calcification in Aortic Stenosis. *Radiology*. ottobre 2002;225(1):120–8.
14. Feuchtner GM, Dichtl W, Friedrich GJ, Frick M, Alber H, Schachner T, Bonatti J, Mallouhi A, Frede T, Pachinger O, zur Nedden D, Müller S. Multislice Computed Tomography for Detection of Patients With Aortic Valve Stenosis and Quantification of Severity. *Journal of the American College of Cardiology*. aprile 2006;47(7):1410–7.
15. Pouleur A-C, le Polain de Waroux J-B, Pasquet A, Vanoverschelde J-LJ, Gerber BL. Aortic Valve Area Assessment: Multidetector CT Compared with Cine MR Imaging and Transthoracic and Transesophageal Echocardiography. *Radiology*. settembre 2007;244(3):745–54.
16. van der Vleuten PA, Willems TP, Götte MJW, Tio RA, Greuter MJW, Zijlstra F, Oudkerk M. Quantification of global left ventricular function: comparison of multidetector computed tomography and magnetic resonance imaging. a meta-analysis and review of the current literature. *Acta Radiol*. dicembre 2006;47(10):1049–57.
17. Arai AE, Epstein FH, Bove KE, Wolff SD. Visualization of aortic valve leaflets using black blood MRI. :7.
18. Caruthers SD, Lin SJ, Brown P, Watkins MP, Williams TA, Lehr KA, Wickline SA. Practical Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Clinical Quantification of Aortic Valve Stenosis: Comparison With Echocardiography. *Circulation*. 4 novembre 2003;108(18):2236–43.
19. Bamgartner H. Is there a role for multislice computed tomography in aortic stenosis? *European Heart Journal*. 7 aprile 2006;27(24):2923–4.

20. Rapaport E. Natural history of aortic and mitral valve disease. *The American Journal of Cardiology*. febbraio 1975;35(2):221–7.
21. Otto CM. Valvular Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. giugno 2006;47(11):2141–51.
22. Wagner S, Selzer A. Patterns of progression of aortic stenosis: a longitudinal hemodynamic study. *Circulation*. aprile 1982;65(4):709–12.
23. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *The American Journal of Cardiology*. gennaio 1988;61(1):123–30.
24. Bonow RO, Greenland P. Population-Wide Trends in Aortic Stenosis Incidence and Outcomes. *Circulation*. 17 marzo 2015;131(11):969–71.
25. Peltier M, Trojette F, Sarano ME, Grigioni F, Slama MA, Tribouilloy CM. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve. *The American Journal of Cardiology*. gennaio 2003;91(1):97–9.
26. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective Study of Asymptomatic Valvular Aortic Stenosis: Clinical, Echocardiographic, and Exercise Predictors of Outcome. *Circulation*. 6 maggio 1997;95(9):2262–70.
27. Authors/Task Force Members, Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Priori SG, Blanc J-J, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Document Reviewers, Zamorano JL, Angelini A, Antunes M, Fernandez MAG, Gohlke-Baerwolf C, Habib G, McMurray J, Otto C, Pierard L, Pomar JL, Prendergast B, Rosenhek R, Uva MS, Tamargo J. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 7 giugno 2006;28(2):230–68.

28. Généreux P, Stone GW, O’Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, Pibarot P, Bax JJ, Bonow RO, Leon MB. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. maggio 2016;67(19):2263–88.
29. Falk V, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Munoz DR, Rosenhek R. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. :53.
30. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. Outcome of 622 Adults With Asymptomatic, Hemodynamically Significant Aortic Stenosis During Prolonged Follow-Up. *Circulation*. 21 giugno 2005;111(24):3290–5.
31. Kamath AR, Pai RG. Risk factors for progression of calcific aortic stenosis and potential therapeutic targets. *Int J Angiol*. 2008;17(2):63–70.
32. Clavel M-A, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, Araoz PA, Michelena HI, Cuff C, Larose E, Miller JD, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. Impact of Aortic Valve Calcification, as Measured by MDCT, on Survival in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 23 settembre 2014;64(12):1202–13.
33. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors on the Progression of Calcific Aortic Stenosis. *Circulation*. 30 ottobre 2001;104(18):2205–9.
34. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA. A Randomized Trial of Intensive Lipid-Lowering Therapy in Calcific Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 9 giugno 2005;352(23):2389–97.
35. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, Barros IM, Azevedo LF, Rocha-Gonçalves F, Rajamannan NM. Rosuvastatin Affecting Aortic Valve Endothelium to Slow the Progression of Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 6 febbraio 2007;49(5):554–61.
36. Cribier A, Saoudi N, Berland J, Savin T, Rocha P, Letac B. PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL VALVULOPLASTY OF ACQUIRED AORTIC STENOSIS IN ELDERLY PATIENTS: AN ALTERNATIVE TO VALVE REPLACEMENT? *The Lancet*. gennaio 1986;327(8472):63–7.
37. Calcaianu M, Crimizade U, Messas N, Bresson D, Wiedemann J-Y, Roth O, Kindo M, Morel O, Levy J, Jacquemin L, Ohlmann P. Immediate benefit of balloon aortic

- valvuloplasty in severe aortic stenosis: hemodynamic echographic assessment in Intensive Coronary Care Unit. *Vascul Dis Ther*. 2019.
38. Kawsara A, Alqahtani F, Eleid MF, El-Sabbagh A, Alkhouli M. Balloon Aortic Valvuloplasty as a Bridge to Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*. marzo 2020;13(5):583–91.
 39. Di Eusanio M, Fortuna D, De Palma R, Dell'Amore A, Lamarra M, Contini GA, Gherli T, Gabbieri D, Ghidoni I, Cristell D, Zussa C, Pigini F, Pugliese P, Pacini D, Di Bartolomeo R. Aortic valve replacement: Results and predictors of mortality from a contemporary series of 2256 patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. aprile 2011;141(4):940–7.
 40. Harris RS, Yan TD, Black D, Bannon PG, Bayfield MS, Hendel PN, Wilson MK, Valley MP. Outcomes of Surgical Aortic Valve Replacement in Octogenarians. *Heart, Lung and Circulation*. agosto 2013;22(8):618–26.
 41. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *European Heart Journal*. 1 dicembre 2005;26(24):2714–20.
 42. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *European Heart Journal*. maggio 1992;13(5):704–8.
 43. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation*. 10 dicembre 2002;106(24):3006–8.
 44. Nietlispach F, Wijesinghe N, Wood D, Carere RG, Webb JG. Current balloon-expandable transcatheter heart valve and delivery systems. *Cathet Cardiovasc Intervent*. 1 febbraio 2010;75(2):295–300.
 45. Binder RK, Rodés-Cabau J, Wood D, Webb J. Edwards SAPIEN 3 valve. *EuroIntervention*. settembre 2012;8(Q):Q83–7.

46. Vlastra W, Chandrasekhar J, Muñoz-Garcia AJ, Tchétché D, de Brito FS, Barbanti M, Kornowski R, Latib A, D'Onofrio A, Ribichini F, Baan J, Tijssen JGP, Trillo-Nouche R, Dumonteil N, Abizaid A, Sartori S, D'Errigo P, Tarantini G, Lunardi M, Orvin K, Pagnesi M, del Valle R, Modine T, Dangas G, Mehran R, Piek JJ, Delewi R. Comparison of balloon-expandable vs. self-expandable valves in patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation: from the CENTER-collaboration. *European Heart Journal*. 1 febbraio 2019;40(5):456–65.
47. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, Mueller R, Menichelli M, Schmidt T, Zickmann B, Iversen S, Stone GW. Percutaneous Implantation of the CoreValve Self-Expanding Valve Prosthesis in High-Risk Patients With Aortic Valve Disease: The Siegburg First-in-Man Study. *Circulation*. 10 ottobre 2006;114(15):1616–24.
48. Hellhammer K, Piayda K, Afzal S, Kleinebrecht L, Makosch M, Hennig I, Quast C, Jung C, Polzin A, Westenfeld R, Kelm M, Zeus T, Veulemans V. The Latest Evolution of the Medtronic CoreValve System in the Era of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*. novembre 2018;11(22):2314–22.
49. Walther T, Dewey T, Borger MA, Kempfert J, Linke A, Becht R, Falk V, Schuler G, Mohr FW, Mack M. Transapical Aortic Valve Implantation: Step by Step. *The Annals of Thoracic Surgery*. gennaio 2009;87(1):276–83.
50. Pulignano G, Gulizia MM, Baldasseroni S, Bedogni F, Cioffi G, Indolfi C, Romeo F, Murrone A, Musumeci F, Parolari A, Patané L, Pino PG, Mongiardo A, Spaccarotella C, Bartolomeo RD, Musumeci G. Stratificazione del rischio in chirurgia cardiaca e per l'impianto transcateretere di valvola aortica specifico per il paziente anziano. *g ital cardiol*. 2016;17:34.
51. Levy F, Laurent M, Monin JL, Maillet JM, Pasquet A, Le Tourneau T, Petit-Eisenmann H, Gori M, Jobic Y, Bauer F, Chauvel C, Leguerrier A, Tribouilloy C. Aortic Valve Replacement for Low-Flow/Low-Gradient Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. aprile 2008;51(15):1466–72.
52. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, Guéret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Jobic Y, Adams C, Lelong B, Pasquet A, Chauvel C, Metz D, Quéré J-P, Monin J-L. Outcome After Aortic Valve Replacement for Low-Flow/Low-Gradient Aortic Stenosis Without

- Contractile Reserve on Dobutamine Stress Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. maggio 2009;53(20):1865–73.
53. Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Rossebø A, Pedersen TR, Skjærpe T, Willenheimer R, Wachtell K, Neumann F-J, Gohlke-Bärwolf C. Outcome of Patients With Low-Gradient “Severe” Aortic Stenosis and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. marzo 2011;123(8):887–95.
 54. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia S, Bavaria J, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros V, Pichard A, Herrmann HC, Brown DL, Williams M, Davidson MJ, Svensson LG, Akin J. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. giugno 2015;385(9986):2477–84.
 55. Smith CR, Svensson LG, Makkar RR, Thourani VH, Herrmann HC, Pocock SJ. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *The New England Journal of Medicine*. 2011;12.
 56. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 21 ottobre 2010;363(17):1597–607.
 57. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Webb JG, Herrmann HC, Bavaria JE, Kodali S, Brown DL, Bowers B, Dewey TM, Svensson LG, Tuzcu M, Moses JW, Williams MR, Siegel RJ, Akin JJ, Anderson WN, Pocock S, Smith CR, Leon MB. Transcatheter Aortic-Valve Replacement for Inoperable Severe Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 3 maggio 2012;366(18):1696–704.
 58. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, Webb JG, Mack MJ, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Herrmann HC, Szeto WY, Pichard AD, Williams MR, Fontana GP, Miller DC, Anderson WN, Smith CR, Akin JJ, Davidson MJ. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard

- treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. giugno 2015;385(9986):2485–91.
59. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 28 aprile 2016;374(17):1609–20.
 60. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, Smalling R, Lim S, Malaisrie SC, Kapadia S, Szeto WY, Greason KL, Kereiakes D, Ailawadi G, Whisenant BK, Devireddy C, Leipsic J, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Jaber WA, Cohen DJ, Suri R, Tuzcu EM, Svensson LG, Webb JG, Moses JW, Mack MJ, Miller DC, Smith CR, Alu MC, Parvataneni R, D'Agostino RB, Leon MB. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *The Lancet*. maggio 2016;387(10034):2218–25.
 61. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PWJC, Kappetein AP. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 6 aprile 2017;376(14):1321–31.
 62. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2 maggio 2019;380(18):1695–705.
 63. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, Forrest JK, Tchétché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson

- N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2 maggio 2019;380(18):1706–15.
64. Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrøm T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Olsen PS, Søndergaard L. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. maggio 2015;65(20):2184–94.
65. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jørgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrøm T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Steinbrüchel DA, Olsen PS, Søndergaard L. Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes From the NOTION Randomized Clinical Trial in Patients at Lower Surgical Risk. *Circulation*. 11 giugno 2019;139(24):2714–23.
66. Genereux P, Head SJ, Wood DA, Kodali SK, Williams MR, Paradis J-M, Spaziano M, Kappetein AP, Webb JG, Cribier A, Leon MB. Transcatheter aortic valve implantation 10-year anniversary: review of current evidence and clinical implications. *European Heart Journal*. 1 ottobre 2012;33(19):2388–98.
67. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, Antunes M, Bax J, Cormier B, Cribier A, De Jaegere P, Fournial G, Kappetein AP, Kovac J, Ludgate S, Maisano F, Moat N, Mohr F, Nataf P, Pierard L, Pomar JL, Schofer J, Tornos P, Tuzcu M, van Hout B, Von Segesser LK, Walther T. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 18 gennaio 2008;29(11):1463–70.
68. Kim W-K, Liebetrau C, van Linden A, Blumenstein J, Gaede L, Hamm CW, Walther T, Möllmann H. Myocardial injury associated with transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Clin Res Cardiol*. maggio 2016;105(5):379–87.
69. Koskinas KC, Stortecky S, Franzone A, O’Sullivan CJ, Praz F, Zuk K, Räber L, Pilgrim T, Moschovitis A, Fiedler GM, Jüni P, Heg D, Wenaweser P, Windecker S. Post-

Procedural Troponin Elevation and Clinical Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JAHA*. 23 febbraio 2016.

70. Ribeiro HB, Larose É, de la Paz Ricapito M, Le Ven F, Nombela-Franco L, Urena M, Allende R, Amat-Santos I, Dahou A, Capoulade R, Clavel M-A, Mohammadi S, Paradis J-M, De Larochelière R, Doyle D, Dumont É, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Myocardial injury following transcatheter aortic valve implantation: insights from delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance. *EuroIntervention*. giugno 2015;11(2):205–13.
71. Rodés-Cabau J, Gutiérrez M, Bagur R, De Larochelière R, Doyle D, Côté M, Villeneuve J, Bertrand OF, Larose E, Manazzoni J, Pibarot P, Dumont E. Incidence, Predictive Factors, and Prognostic Value of Myocardial Injury Following Uncomplicated Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. maggio 2011;57(20):1988–99.
72. Yong ZY, Wiegerinck EMA, Boerlage-van Dijk K, Koch KT, Vis MM, Bouma BJ, Henriques JPS, Cocchieri R, Piek JJ, de Mol BAJM, Baan J. Predictors and Prognostic Value of Myocardial Injury During Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. giugno 2012;5(3):415–23.
73. Nilsson L, Appel C-F, Hultkvist H, Vánky F. Evaluation of the Valve Academic Research Consortium-2 Criteria for Myocardial Infarction in Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Prospective Observational Study. *Body S*, curatore. *PLoS ONE*. 12 giugno 2015;10(6):e0130423.
74. Saia F, Bordoni B, Marrozzini C, Ciuca C, Moretti C, Branzi A, Marzocchi A. Incidence, prognostic value and management of vascular complications with transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Future Cardiology*. maggio 2011;7(3):321–31.
75. Stundl A, Schulte R, Lucht H, Weber M, Sedaghat A, Shamekhi J, Zur B, Grube E, Mellert F, Welz A, Fimmers R, Nickenig G, Werner N, Sinning J-M. Periprocedural Myocardial Injury Depends on Transcatheter Heart Valve Type But Does Not Predict Mortality in Patients After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*. agosto 2017;10(15):1550–60.
76. Nara Y, Watanabe Y, Kataoka A, Nakashima M, Hioki H, Nagura F, Kawashima H, Konno K, Kyono H, Yokoyama N, Kozuma K. Incidence, Predictors, and Midterm

- Clinical Outcomes of Myocardial Injury After Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *Int Heart J.* 30 novembre 2018;59(6):1296–302.
77. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es G-A, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document†. *European Heart Journal.* ottobre 2012;33(19):2403–18.
 78. Barbash IM, Dvir D, Ben-Dor I, Badr S, Okubagzi P, Torguson R, Corso PJ, Xue Z, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Prevalence and Effect of Myocardial Injury After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *The American Journal of Cardiology.* maggio 2013;111(9):1337–43.
 79. Sinning J-M, Hammerstingl C, Schueler R, Neugebauer A, Keul S, Ghanem A, Mellert F, Schiller W, Müller C, Vasa-Nicotera M, Zur B, Welz A, Grube E, Nickenig G, Werner N. The prognostic value of acute and chronic troponin elevation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention.* aprile 2016;11(13):1522–9.
 80. Michail M, Cameron JN, Nerlekar N, Ihdahid AR, McCormick LM, Gooley R, Niccoli G, Crea F, Montone RA, Brown AJ. Periprocedural Myocardial Injury Predicts Short- and Long-Term Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ: Cardiovascular Interventions.* novembre 2018.
 81. Ludman PF. Cardiac Marker Release During Transcatheter Aortic Valve Implantation: Too Multifaceted to Simplify. *Circ: Cardiovascular Interventions.* novembre 2018.
 82. Sharma V, Dey T, Sankaramangalam K, Alansari SAR, Williams L, Mick S, Krishnaswamy A, Svensson LG, Kapadia S. Prognostically Significant Myocardial Injury in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAHA.* 16 luglio 2019.

RINGRAZIAMENTI

Questo incredibile percorso di sei anni è giunto al termine.

Innanzitutto desidero ringraziare il mio relatore, Prof. Manrico Balbi, per avermi dato la possibilità di svolgere la tesi in Cardiologia, mio grande interesse, e per la sua disponibilità.

Ringrazio il Dott. Vincenzo De Marzo per avermi consigliato ed assistito con pazienza nella stesura della tesi, nonché per la sua disponibilità ed il tempo dedicatomi.

Ringrazio la mia famiglia per l'appoggio dimostratomi, un pensiero anche per chi non c'è più.

Un ringraziamento davvero speciale va ai miei genitori e a mio fratello Eugenio, che mi hanno sempre sostenuto durante questo impegnativo percorso, incoraggiandomi e sopportandomi con incredibile pazienza.

Questo traguardo è anche Vostro!

Desidero ringraziare gli amici di sempre e i compagni con i quali ci siamo confrontati e sostenuti durante questi anni.