

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CARDIO NEFRO TORACICHE

Ciclo 35

Settore Concorsuale: 06/E1 - CHIRURGIA CARDIO - TORACO - VASCOLARE

Settore Scientifico Disciplinare: MED/23 - CHIRURGIA CARDIACA

TRATTAMENTO TRANSCATETERE E CHIRURGICO DELLA STENOSI
VALVOLARE AORTICA SEVERA IN HESPERIA HOSPITAL MODENA
NELLA SECONDA DECADE DEL VENTUNESIMO SECOLO

Presentata da: Davide Gabbieri

Coordinatore Dottorato

Gaetano Domenico Gargiulo

Supervisore

Gaetano Domenico Gargiulo

Co-supervisore

Italo Ghidoni

Esame finale anno 2023

ABSTRACT

Background Nella seconda decade del ventunesimo secolo la strategia transcateretere TAVI (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*) ha affiancato la sostituzione valvolare aortica (AVR) nel trattamento della stenosi valvolare aortica severa, divenendo parte integrante delle linee guida internazionali principalmente sulla base di trials clinici randomizzati controllati. Lo scopo di questo studio è quello di valutare nella pratica clinica *real world* di un singolo centro cardiocirurgico l'impatto e l'evoluzione del trattamento transcateretere *balloon expandable* della stenosi valvolare aortica severa sia nell'*early* che nel *late term*, confrontandolo con il tradizionale trattamento chirurgico di sostituzione valvolare aortica.

Materiali e metodi Nel decennio 2010-2020, una popolazione di 1486 di pazienti affetti da stenosi valvolare aortica severa isolata è stata sottoposta a sostituzione valvolare aortica isolata (n 1049) o TAVI *balloon expandable* (n 437) presso Hesperia Hospital Modena. È stata analizzata la *In-hospital mortality* e la *All-cause mortality* dell'intera popolazione, utilizzando il sistema ANPR (Anagrafe Nazionale della Popolazione Residente). Per i pazienti residenti in Emilia Romagna (n 1196) al momento della procedura di sostituzione valvolare aortica (n 879) o TAVI *balloon expandable* (n 317), sono stati individuati ed analizzati gli episodi di ricovero contenenti nelle SDO (Scheda Dimissione Ospedaliera) i codici di diagnosi delle Malattie del Sistema Circolatorio (390-459) e/o codici intervento Interventi sul Sistema Cardiovascolare (35-39) nei 5 anni precedenti e successivamente la procedura di sostituzione valvolare aortica o TAVI *balloon expandable* fino a termine del periodo di studio relativamente alla *Heart Failure*, *All Stroke*, angioplastica coronarica percutanea (PCI), reintervento sulla protesi valvolare aortica precedentemente impiantata, endocardite su protesi aortica e impianto di pacemaker definitivo.

Risultati L'orientamento verso la strategia transcateretere dei pazienti ad alto rischio chirurgico od inoperabili ha determinato una marcata eterogeneità nelle 2 popolazioni, con la popolazione TAVI mediamente più anziana di quella AVR (età media 82.2 vs. 72.7 anni) e maggiormente gravata da comorbidità, quali patologia polmonare cronaca (p 0.001), arteriopatia extracardiaca (p 0.001), pregressi interventi cardiovascolari (p 0.001), e storia clinicamente evidente di cardiopatia ischemica (p 0.001). La *In-hospital mortality* è stata del 1.4% nella AVR e 2.1% nella TAVI (p NS), con fattori predittivi di *In-hospital mortality* i principali score di rischio chirurgico, una insufficienza renale cronica in terapia sostitutiva dialitica, una peggior classe funzionale NYHA, il ricorso alle emotrasfusioni e le complicanze emorragiche. La sopravvivenza a 5 anni è stata del 85.74% nella AVR e del 59.45% nella

TAVI, con la procedura TAVI come fattore predittivo di *All-cause mortality* (HR 1.44 95% CI 1.14-1.82). Il tasso di riospedalizzazione per *Heart Failure* a 5 anni è stato del 20.6% per AVR e 51.3% per TAVI, con insufficienza renale cronica in terapia sostitutiva (HR 5.67 95% CI 3.06-10.49) come principale fattore predittivo. Il tasso di All Stroke a 5 anni è stato del 3.7% nella AVR e del 7.5% nella TAVI, con fibrillazione atriale preoperatoria come principale fattore predittivo (HR 1.91 95% CI 1.06-3.45). Il tasso di PCI a 5 anni è stato del 3.1% sia nella AVR che nella TAVI, con una *previous* PCI come principale fattore predittivo (HR 4.86 95% CI 2.57-9.21). L'incidenza di impianto di PM a 30 giorni è stata del 2.9% nella AVR e 3.4% nella TAVI (p NS).

Conclusioni Nella pratica clinica *real-world* di un centro cardiocirurgico a medio volume, la strategia transcateretere TAVI *balloon expandable* ha mostrato una eccellente *performance* a 30 giorni in confronto con la AVR, che invece ha mostrato una migliore *performance* durante il successivo periodo di follow-up. L'eterogeneità delle due popolazioni, dovuta all'orientamento alla TAVI principalmente dei pazienti ad alto rischio chirurgico ed inoperabili, è verosimilmente alla base di questo differente trend degli *outcomes* rilevati.

A Teresa

INDICE

1. INTRODUZIONE	5
2. STENOSI VALVOLARE AORTICA	8
2.1 CLASSIFICAZIONE ANATOMICA	8
2.2 FISIOPATOLOGIA	11
2.3 CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE ED ANATOMICA DELLA STENOSI VALVOLARE AORTICA SECONDO I CRITERI <i>AMERICAN HEART ASSOCIATION</i> E <i>AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY</i> (AHA/ACC)	12
3. LINEE GUIDA	14
3.1 LINEE GUIDA AHA/ACC 2020 PER LA SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA	14
3.2 LINEE GUIDA ESC/EACTS 2021 PER LA SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA	24
3.3 DIFFERENZE TRA LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	28
3.4 L'HEART TEAM	34
4. FRAILITY	37
5. TAVI	41
5.1 EPIDEMIOLOGIA	41
5.2 I "TALLONI D'ACHILLE" DELLA TAVI	46
5.4 EVOLUZIONE DELLA TECNOLOGIA TRANSCATETERE EDWARDS® <i>BALLOON-EXPANDABLE</i>	65
6. VARC	71
7. BACKGROUND	93
8. MATERIALI E METODI	95
9. RISULTATI	104
10. DISCUSSIONE	154
11. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	193

ABBREVIAZIONI

FDA: *Food and Drug Administration*

CE: *Conformité Européenne*

AVR: *Aortic Valve Replacement*

TAVI: *Transcatheter Aortic Valve Implantation*

SAS: *Stenosi Aortica Severa*

FE: *Frazione d'Eiezione*

ACC: *American College of Cardiology*

AHA: *American Heart Association*

ESC: *European Society of Cardiology*

EACTS: *European Association for Cardiothoracic Surgery*

PM: *Pacemaker*

THV: *Transcatheter Heart Valve*

PCI: *Percutaneous Coronary Intervention*

PVE: *Prosthetic Valve Endocarditis*

HF: *Heart Failure*

VARC: *Valve Academic Research Consortium*

FEV1: *Forced Expiratory Volume in the 1st second*

DLCO: *Capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio*

NYHA: *New York Heart Association*

TIA: *Attacco Ischemico Transitorio*

BNP: *Brain Natriuretic Peptide*

BMI: *Body Mass Index*

PVL: *Perivalvular leakage*

ViV: *Valve-in-Valve*

BPCO: *Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva*

KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

CABG: *Coronary Artery Bypass Graft*

ESKD: *End Stage Kidney Disease*

1. INTRODUZIONE

Il processo di sviluppo della tecnologia alla base della *Transcatheter Aortic Valve Implantation* (TAVI) nacque alla fine degli anni Ottanta, simultaneamente all'evidenza dei limiti della valvuloplastica aortica per il trattamento delle stenosi valvolari aortiche calcifiche non operabili (1). Sebbene la valvuloplastica aortica fosse associata a un miglioramento della qualità di vita a medio termine (2), lo scarso beneficio in termini di sopravvivenza ed un tasso di ristenosi che arrivava fino all'80% a un anno (3), portarono ad un rapido declino di questa metodica. In realtà, il concetto di TAVI ha origine già negli anni Settanta, quando diversi progetti, aventi come obiettivo il trattamento dell'insufficienza valvolare aortica, rimasero allo stato sperimentale (4). Fu solo nel 1989 che Henning-Rud Andersen impiantò, per la prima volta, una valvola *stented*, espandibile mediante pallone, attraverso l'utilizzo di un catetere nell'aorta di un maiale (5). Passarono molti anni prima che i risultati sperimentali potessero essere traslati nella pratica clinica del trattamento della patologia valvolare aortica dell'essere umano. Nel 2000 Philip Bonhoeffer sviluppò una valvola *stented*, costituita da un condotto di vena giugulare bovina inserita in uno stent in platino e iridio, che, dopo essere stata testata su modelli sperimentali animali, fu utilizzata per il primo impianto umano in un'arteria polmonare di un paziente in età pediatrica (6). Contemporaneamente, Alain Cribier e la sua collaboratrice, Helene Eltchaninoff, misero a punto dei modelli animali sperimentali per il trattamento della patologia della valvola aortica, utilizzando durante la loro attività di ricerca il primo modello di valvole cardiache THV (*Transcatheter Heart Valve*) *balloon-expandable*. Queste protesi valvolari erano composte da uno stent integrante una valvola con tre lembi in poliuretano. L'utilizzo del pericardio bovino, unitamente ad un più efficiente sistema di rilascio della protesi THV e al miglioramento della tecnica di impianto, permisero all'equipe dell'ospedale Charles-Nicolle di Rouen di eseguire, il 16 aprile 2002, il primo impianto di TAVI in un uomo. Il paziente era un cinquantasettenne in shock cardiogeno, con stenosi valvolare aortica severa e multiple controindicazioni all'intervento cardiocirurgico di sostituzione valvolare aortica secondo tecnica chirurgica tradizionale (7). Dopo i primi casi, il gruppo francese di Cribier ottenne l'approvazione dalla *French Administration* al reclutamento dei pazienti da sottoporre a TAVI in studi prospettici (I-REVIVE trial e RECAST trial), con lo scopo di rendere questa tecnica standardizzata e dimostrarne il vantaggio in termini di miglioramento sia a livello emodinamico che a livello ecocardiografico valvolare, con netta riduzione dei gradienti transvalvolari (8,9). Come ipotizzabile, gran parte dei primi pazienti arruolati e sottoposti a TAVI erano in condizioni cliniche molto compromesse e la loro sopravvivenza, pur senza disfunzione protesica, non

superava in media sei mesi, proprio a causa delle loro comorbidità. Inoltre, la procedura transcateretere era gravata da un'incidenza del 25% di *perivalvular leak* moderato-severo, correlato alla disponibilità ed all'utilizzo di una sola protesi transcateretere *balloon-expandable* di un unico *size* (23mm). Nel gennaio 2004, in seguito all'acquisizione della "Percutaneous Valve Technologies" da parte della *Edwards Lifesciences*[®] (*Irvine, CA, USA*), la TAVI entrò in una nuova era. Da quel momento vennero migliorate le protesi e il sistema di rilascio e vennero sviluppati nuovi approcci per l'impianto. La valvola Edwards SAPIEN[®] (inizialmente denominata Cribier-Edwards[®]) consisteva in una valvola di tre lembi in pericardio bovino, pretrattato per attenuarne la degenerazione calcificazione, montati in uno stent d'acciaio inossidabile, dilatabile mediante pallone. Questa protesi era disponibile in due misure: 23 e 26 mm. Il sistema di rilascio incorporava un catetere denominato Retroflex[®], *steerable*, concepito per l'approccio retrogrado transfemorale (10). Simultaneamente, venne sviluppato l'approccio transapicale in minitoracotomia sinistra, utilizzando un differente sistema di rilascio, denominato Ascendra[®] (11). I soddisfacenti risultati di diversi *trials* clinici (REVIVE, PARTNER e TRAVERSE) portarono ad una considerevole diffusione nella pratica clinica della procedura TAVI.

Nello stesso periodo, veniva ideato un altro *device* valvolare transcateretere, basato sul concetto del *self-expandable*: la CoreValve[®], oggi commercializzata dalla Medtronic (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Essa consisteva in uno stent in nitinolo auto-espandibile, contenente una valvola in pericardio porcino. Questo dispositivo permetteva l'impianto transfemorale attraverso introductori di calibro 21 Fr e 18 Fr, di diametro inferiore rispetto a quelli da 22 Fr e 24 Fr richiesti dalla Edward SAPIEN[®] (12). Il marchio CE, per entrambi i modelli valvolari, fu ottenuto nel 2007. Da allora, in linea con le prime direttive della EACTS e della ESC sulla tematica (13), diverse centinaia di pazienti vennero trattati ed inclusi nei registri, stratificandoli per approccio e per differente *device*. Questi registri contribuirono a valutare con maggior precisione le metodiche di screening dei pazienti, gli aspetti tecnici della procedura, la prevenzione e la gestione delle complicanze. I risultati a breve e lungo termine migliorarono con l'esperienza ed il progresso delle tecnologie; la frequenza di successo della procedura raggiunse progressivamente valori superiori al 95%. Si osservarono eccellenti risultati emodinamici, comparabili con i risultati della sostituzione valvolare aortica chirurgica, oltre a miglioramenti dello stato funzionale dei pazienti e della sopravvivenza a lungo termine rispetto alla sola terapia medica. Le complicanze diminuirono con l'esperienza, raggiungendo un livello accettabile in questa popolazione di pazienti ad

alto rischio chirurgico. Inoltre, si osservarono risultati sovrapponibili con entrambi i modelli di valvola, *balloon-expandable* e *self-expandable*, fatta eccezione per una maggiore incidenza di disturbi di conduzione con la *self-expandable* CoreValve®. Con la diffusione della procedura, i risultati delle TAVI migliorarono e divennero maggiormente riproducibili, con una mortalità del 6% e 10% ad un mese e ad un anno, rispettivamente, ed una sopravvivenza dell'80% dopo TAVI transfemorale nel registro SOURCE (14). Cruciali per la diffusione della procedura furono i risultati del PARTNER, uno studio randomizzato controllato basato sull'utilizzo delle protesi *balloon-expandable* Edwards SAPIEN®, condotto dal 2009 in 26 centri negli USA ed includente 1056 pazienti ad alto rischio chirurgico ed inoperabili (15). I pazienti furono divisi in due coorti: pazienti operabili (PARTNER 1A), assegnati con processo di randomizzazione a TAVI (transfemorale o transapicale) o a sostituzione valvolare aortica, e pazienti non operabili (PARTNER 1B), assegnati con processo di randomizzazione a TAVI transfemorale o a trattamento medico. I risultati confermarono che, per i pazienti non operabili, la TAVI era nettamente superiore alla terapia medica, dimostrando una netta riduzione di tutte le cause di mortalità e di riospedalizzazione ad un anno, abbinata ad un aumento assoluto della sopravvivenza del 20%. Nei pazienti ad alto rischio chirurgico, invece, si dimostrò come la TAVI non fosse inferiore alla sostituzione valvolare aortica chirurgica per tutte le cause di mortalità a un anno (16). Sulla base di questi risultati la strategia terapeutica TAVI fu approvata dalla FDA nel novembre 2011 per i pazienti con stenosi valvolare aortica severa aventi controindicazione assoluta alla chirurgia e divenne una valida alternativa all'intervento di chirurgia tradizionale per i pazienti ad alto rischio. In seguito a questo evento, la tecnica si diffuse in circa 400 nuovi centri, mediante un training attivo e vennero apportate innovazioni alla valvola e al sistema di rilascio. Dal 2010, in Europa, fu resa disponibile la nuova protesi Edwards SAPIEN XT®, costituita da uno stent *balloon-expandable* in cromo-cobalto ad alta forza radiale contenente una valvola in pericardio bovino pretrattato con un nuovo *design* dei lembi e disponibile in una misura aggiuntiva di 29 mm. Fu progettata insieme ad un nuovo sistema di rilascio, denominato NovaFlex®, compatibile con cateteri di diametro inferiore (18 Fr e 19 Fr), che permise di estendere l'approccio transfemorale all'80% dei pazienti. Da allora, l'evoluzione tecnologica, sia nel campo *balloon-expandable* che *self-expandable*, non si è più arrestata, portando ad una progressiva diminuzione del calibro degli introduttori, al concetto del delivery system *sheathless*, allo sviluppo di valvole più performanti da un punto di vista emodinamico e con miglior *sealing* perivalvolare, contribuendo ad una notevole diffusione della procedura. L'utilizzo di questi nuovi prodotti, in pazienti a rischio intermedio, venne inizialmente valutato

sia in Europa, nel trial SURTAVI, che negli USA, nel trial PARTNER 2 (17). L'estensione dell'indicazione a pazienti più giovani, con il completo *shift* al trattamento transcateretere nel ruolo di gold standard nel trattamento della stenosi valvolare aortica severa non potrà prescindere da un miglioramento tecnologico dei *devices* e da una migliore prevenzione delle complicanze. Tra queste vanno annoverate quelle vascolari, emorragiche, neurologiche, quelle legate ai disturbi di conduzione ed ai *leak* perivalvolari. Inoltre, sarà fondamentale una maggiore conoscenza sulla durabilità a lungo termine delle valvole transcateretere. La piena accettazione della metodica da parte della comunità medica è testimoniata dall'enorme diffusione che questa strategia terapeutica ha avuto dal 2002 fino ai giorni nostri, in cui è ormai considerata una pietra miliare nel trattamento della stenosi valvolare aortica in pazienti con controindicazioni all'intervento di chirurgia tradizionale, ma anche nei pazienti ad alto e medio rischio operatorio. Rappresenta, in aggiunta, una valida alternativa in pazienti a basso rischio operatorio, in cui è possibile perseguire un approccio transfemorale. Con il continuo progresso tecnologico abbiamo infatti assistito ad una notevole riduzione della mortalità a 30 giorni, a 2 anni e del rischio di stroke maggiore, pari, se non inferiori, a quelli della cardiocirurgia anche nei pazienti a basso rischio (in base a quanto emerso dal PARTNER 3 e dall'Evolute LR trial) (18,19). Questi progressi potrebbero configurare, nel prossimo futuro, uno *shift* nel trattamento della stenosi valvolare aortica severa, con la TAVI sempre più nel ruolo di prima opzione terapeutica, grazie alla minor invasività e ad una rapida ripresa funzionale del paziente, con benefici clinici sovrapponibili alla chirurgia convenzionale (20).

2. STENOSI VALVOLARE AORTICA

2.1 CLASSIFICAZIONE ANATOMICA

La stenosi valvolare aortica rappresenta il 25% di tutte le valvulopatie (21). Il vizio consiste in un'ostruzione all'eiezione sistolica del sangue dal ventricolo sinistro (VS) (22). Schematicamente l'ostruzione può avvenire a quattro diversi livelli:

- **Valvolare.** È dovuta per lo più a processi infiammatori e degenerativi, quali la malattia reumatica e la degenerazione aterosclerotica calcifica dell'anziano. Nella maggior parte dei casi la stenosi si produce su valvole tricuspidi morfologicamente indenni alla nascita, sulle quali intervengono gli stessi fattori di rischio che si associano all'aterosclerosi coronarica (età, sesso maschile, fumo, diabete mellito, ipertensione, ipercolesterolemia e aumento dei livelli ematici della proteina C-reattiva) (22) (Figura 1).

In alcuni casi esiste una predisposizione anatomica valvolare su base congenita, come nella bicuspidia valvolare aortica. Quest'ultima è caratterizzata dalla presenza di due lembi e viene categorizzata, da un punto di vista anatomico, in tipo 0, 1 o 2 utilizzando la classificazione di Sievers and Schmidke, basata sulla presenza (o meno) di uno o due rafe (23). Recentemente, l'utilizzo della tecnica TAVI nel trattamento della valvulopatia bicuspide ha portato all'introduzione di una nuova classificazione anatomica da parte di Yoon et al., basata sul grado di calcificazione dei lembi e del rafe, in grado di predire l'*outcome* della procedura dopo TAVI (24) (Figura 2). La bicuspidia, di per sé, non comporta un'ostruzione significativa ma, col passare degli anni, l'eccessiva turbolenza del flusso attorno ai lembi valvolari anomali produce fibrosi, calcificazione e quindi una imperfetta apertura dell'apparato valvolare.

Un'ulteriore eziologia della stenosi valvolare aortica è quella reumatica, che frequentemente si accompagna anche ad insufficienza valvolare: il processo infiammatorio produce fusione delle commissure, irrigidimento e retrazione dei bordi valvolari con formazione di noduli calcifici sulle superfici libere (Figure 4 e 5).

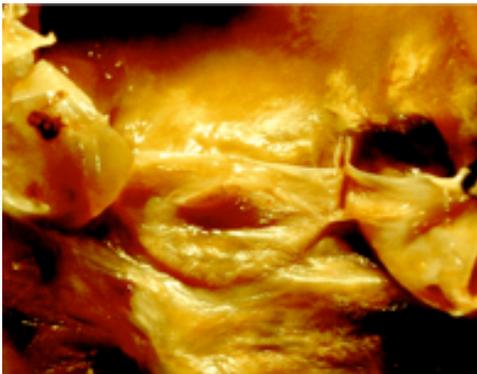


Figura 1: degenerazione senile di una valvola aortica



Figura 2: valvola aortica bicuspide



Figura 3: degenerazione reumatica di una valvola aortica



Figura 4: calcificazioni su una valvola aortica

- **Sopravalvolare e sottovalvolare.** Sono forme congenite di stenosi valvolare aortica e si manifestano nell'infanzia o nella giovinezza: sono causate dalla presenza di diaframmi o restringimenti nelle immediate vicinanze dell'ostio valvolare. Clinicamente sono sovrapponibili alle stenosi valvolari congenite (Figure 5 e 6).

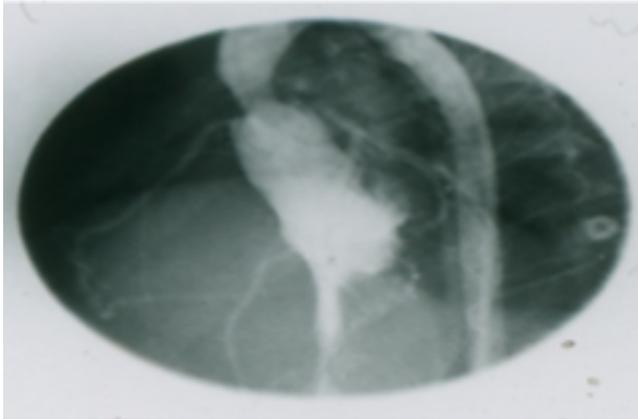


Figura 5: stenosi aortica sopravalvolare

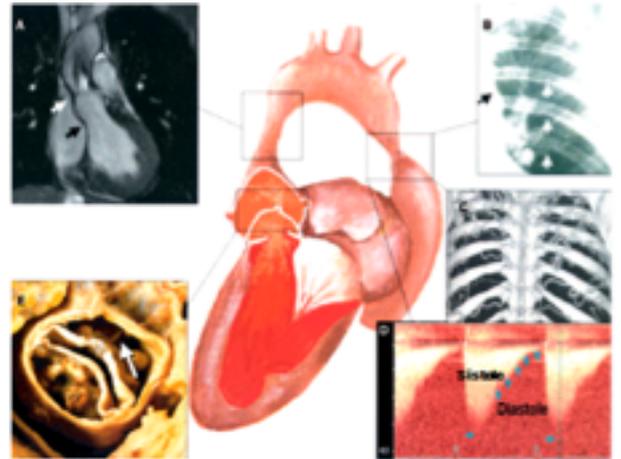


Figura 6: stenosi aortica sottovalvolare

- **Subaortica.** È l'ostruzione caratteristica della cardiomiopatia ipertrofica, malattia su base ereditaria, che si manifesta in età adulta; l'ostruzione si produce durante la contrazione sistolica, per avvicinamento del lembo anteriore mitralico al setto ipertrofico (SAM: systolic anterior motion).

2.2 FISIOPATOLOGIA

Quando l'ostio della valvola aortica è ridotto rispetto al normale, si crea una resistenza all'efflusso ventricolare sinistro che genera un gradiente di pressione ai due lati, ventricolare e aortico, della valvola (gradiente transvalvolare aortico ΔP). Per vincere la resistenza all'eiezione del sangue, la pressione in VS deve aumentare; in particolare, il gradiente pressorio ventricolo-aorta aumenta di oltre 50 mmHg quando l'area valvolare è diminuita di un terzo del normale (Figura 7).

Il sovraccarico cronico di pressione sistolica produce una ipertrofia concentrica del VS, che consiste in un ispessimento delle pareti senza una dilatazione, con volumetrie ventricolari sinistre inizialmente costanti (Figura 8).

Questo meccanismo di compenso rispetta la legge di Laplace:

Lo sforzo di parete, o postcarico (WS) è direttamente proporzionale al prodotto della pressione endocavitaria (P) per il raggio della cavità (r) ed inversamente proporzionale al doppio dello spessore della parete (h). $WS = Pr/2h$

In questo modo il ventricolo mantiene a valori quasi normali il postcarico, ma il meccanismo di compenso rappresentato dall'ipertrofia parietale ha due conseguenze:

- Aumento del consumo di O_2 per aumento della massa muscolare. A ciò si aggiunge una accentuata compressione delle arterie coronarie subendocardiche, per l'aumento della pressione endocavitaria e un prolungamento del tempo della sistole, a discapito del tempo del riempimento diastolico coronarico. Tutti questi fattori possono provocare ischemia miocardica, anche in assenza di coronaropatia.
 - Diminuzione della compliance del VS: la maggiore rigidità della parete ventricolare fa aumentare la pressione diastolica ventricolare, anche in assenza di scompenso cardiaco. Ciò si ripercuote anche sulle pressioni atriali, con le cavità atriali che andranno incontro ad una progressiva ipertrofia e dilatazione.
- Lo sforzo fisico rappresenta la situazione che più frequentemente può compromettere i meccanismi di compenso del cuore affetto da stenosi aortica sotto sforzo possono manifestarsi:

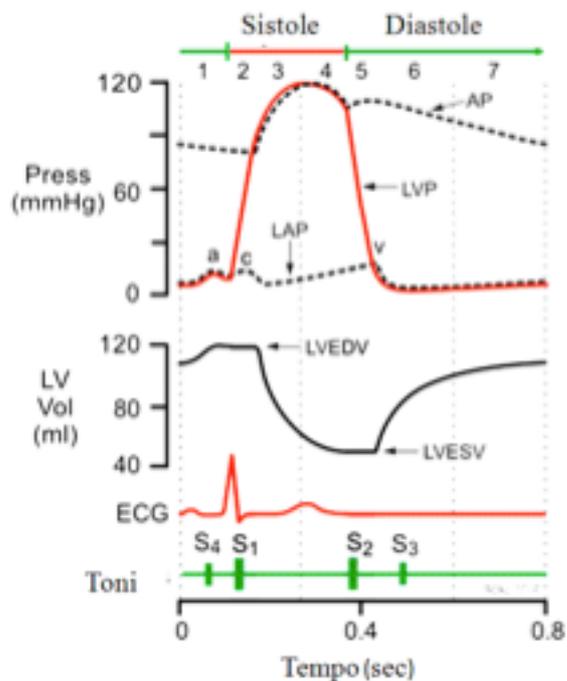


Figura 7: ciclo cardiaco

- Angina da sforzo, per aumento del consumo di O₂ in una situazione in cui è compromessa la perfusione coronarica.
- Sincope, per ipoperfusione da riduzione delle resistenze periferiche (per un meccanismo riflesso a partenza dai barocettori ventricolari, stimolati dall'abnorme pressione in ventricolo).
- Dispnea da sforzo, segno di congestione polmonare in seguito all'aumento della pressione in atrio sinistro; nella maggior parte dei casi è il primo sintomo della malattia (25).

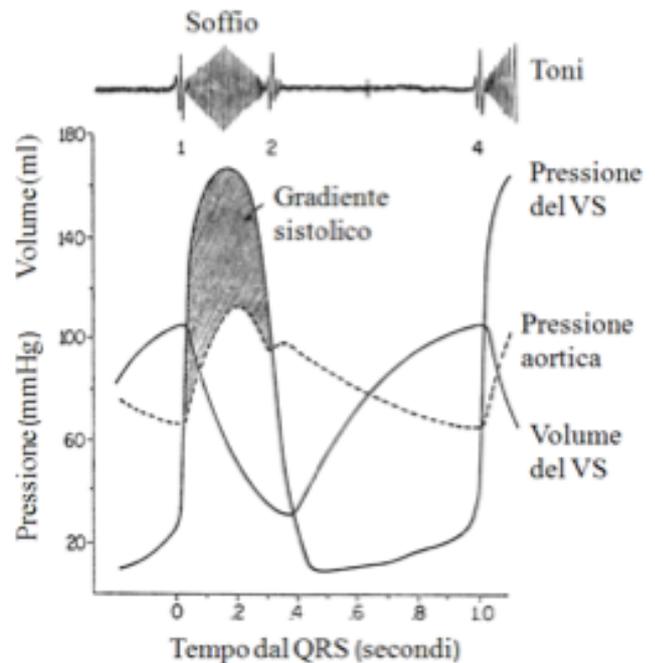


Figura 8: ciclo cardiaco in presenza di una stenosi aortica

2.3 CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE ED ANATOMICA DELLA STENOSI VALVOLARE AORTICA SECONDO I CRITERI DELL'AMERICAN HEART ASSOCIATION E AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY (AHA/ACC)

Per definirne la gravità, la classificazione della stenosi valvolare aortica prende in considerazione la velocità del jet aortico, il gradiente pressorio medio e l'area valvolare (26). Le stenosi aortiche si definiscono (Figura 9):

- - lieve: gradiente medio inferiore a 20 mmHg o velocità del jet aortico tra 2.0 e 2.9 m/s;
- - moderata: gradiente medio tra 20 e 39 mmHg o velocità del jet aortico fra 3.0 e 3.9 m/s;
- - severa: gradiente medio maggiore di 40 mmHg o velocità del jet aortico maggiore di 4,0 m/s, area valvolare aortica minore di 1,0 cm²

Stage	Definition	Valve Anatomy	Valve Hemodynamics	Hemodynamic Consequences	Symptoms
A	At risk of AS	<ul style="list-style-type: none"> ■ BAV (or other congenital valve anomaly) ■ Aortic valve sclerosis 	Aortic $V_{max} < 2$ m/s with normal leaflet motion	None	None
B	Progressive AS	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mild to moderate leaflet calcification/fibrosis of a bicuspid or trileaflet valve with some reduction in systolic motion or ■ Rheumatic valve changes with commissural fusion 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mild AS: aortic V_{max} 2.0–2.9 m/s or mean $\Delta P < 20$ mm Hg ■ Moderate AS: aortic V_{max} 3.0–3.9 m/s or mean ΔP 20–39 mm Hg 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Early LV diastolic dysfunction may be present ■ Normal LVEF 	None
C: Asymptomatic severe AS					
C1	Asymptomatic severe AS	Severe leaflet calcification/fibrosis or congenital stenosis with severely reduced leaflet opening	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aortic $V_{max} \geq 4$ m/s or mean $\Delta P \geq 40$ mm Hg ■ AVA typically is ≤ 1.0 cm² (or AVAi 0.6 cm²/m²) but not required to define severe AS ■ Very severe AS is an aortic $V_{max} \geq 5$ m/s or mean $P \geq 60$ mm Hg 	<ul style="list-style-type: none"> ■ LV diastolic dysfunction ■ Mild LV hypertrophy ■ Normal LVEF 	<ul style="list-style-type: none"> ■ None ■ Exercise testing is reasonable to confirm symptom status
C2	Asymptomatic severe AS with LV systolic dysfunction	Severe leaflet calcification/fibrosis or congenital stenosis with severely reduced leaflet opening	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aortic $V_{max} \geq 4$ m/s or mean $\Delta P \geq 40$ mm Hg ■ AVA typically ≤ 1.0 cm² (or AVAi 0.6 cm²/m²) but not required to define severe AS 	LVEF < 50%	None
D: Symptomatic severe AS					
D1	Symptomatic severe high-gradient AS	Severe leaflet calcification/fibrosis or congenital stenosis with severely reduced leaflet opening	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aortic $V_{max} \geq 4$ m/s or mean $\Delta P \geq 40$ mm Hg ■ AVA typically ≤ 1.0 cm² (or AVAi ≤ 0.6 cm²/m²) but may be larger with mixed AS/AR 	<ul style="list-style-type: none"> ■ LV diastolic dysfunction ■ LV hypertrophy ■ Pulmonary hypertension may be present 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Exertional dyspnea, decreased exercise tolerance, or HF ■ Exertional angina ■ Exertional syncope or presyncope
D2	Symptomatic severe low-flow, low-gradient AS with reduced LVEF	Severe leaflet calcification/fibrosis with severely reduced leaflet motion	<ul style="list-style-type: none"> ■ AVA ≤ 1.0 cm² with resting aortic $V_{max} < 4$ m/s or mean $\Delta P < 40$ mm Hg ■ Dobutamine stress echocardiography shows AVA < 1.0 cm² with $V_{max} \geq 4$ m/s at any flow rate 	<ul style="list-style-type: none"> ■ LV diastolic dysfunction ■ LV hypertrophy ■ LVEF < 50% 	<ul style="list-style-type: none"> ■ HF ■ Angina ■ Syncope or presyncope
D3	Symptomatic severe low-gradient AS with normal LVEF or paradoxical low-flow severe AS	Severe leaflet calcification/fibrosis with severely reduced leaflet motion	<ul style="list-style-type: none"> ■ AVA ≤ 1.0 cm² (indexed AVA ≤ 0.6 cm²/m²) with an aortic $V_{max} < 4$ m/s or mean $\Delta P < 40$ mm Hg <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Stroke volume index < 35 mL/m² ■ Measured when patient is normotensive (systolic blood pressure < 140 mm Hg) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Increased LV relative wall thickness ■ Small LV chamber with low stroke volume ■ Restrictive diastolic filling ■ LVEF $\geq 50\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ HF ■ Angina ■ Syncope or presyncope

AR indicates aortic regurgitation; AS, aortic stenosis; AVA, aortic valve area circulation; AVAi, AVA indexed to body surface area; BAV, bicuspid aortic valve; ΔP , pressure gradient between the LV and aorta HF, heart failure; LV, left ventricular; LVEF, left ventricular ejection fraction; and V_{max} , maximum velocity.

Figura 9 Classificazione, funzionale e anatomica, AHA/ACC delle stenosi valvolari aortiche (26)

La gestione dei pazienti con stenosi valvolare aortica si basa su un'accurata diagnosi della causa e dello stadio della malattia. Secondo la classificazione AHA/ACC 2020 (26) gli stadi della stenosi valvolare aortica permettono di stratificare i pazienti come: pazienti a rischio (stadio A), affetti da progressiva ostruzione emodinamica a livello valvolare (stadio B), affetti da stenosi aortica asintomatica severa (stadio C) e affetti da stenosi aortica sintomatica

(stadio D). Ogni stadio è definito in base ai sintomi del paziente, all'anatomia valvolare, all'emodinamica della valvola aortica e alle ripercussioni morfologiche ed emodinamiche del ventricolo sinistro e del circolo polmonare. La severità, dal punto di vista emodinamico, è meglio definita dalla massima velocità transaortica (o gradiente pressorio medio) quando la gittata massima transaortica è normale. Alcuni pazienti con stenosi aortica hanno una gittata massima transaortica ridotta, che può essere legata o ad una disfunzione sistolica del ventricolo sinistro con una bassa frazione d'eiezione o ad un ventricolo sinistro di dimensioni ridotte, ipertrofico, con un basso volume d'eiezione. La stenosi aortica con basso flusso è classificata come D2 (con una bassa frazione d'eiezione) o D3 (con una frazione d'eiezione normale). La valutazione emodinamica e strumentale della valvola aortica deve, comunque, essere sempre correlata al quadro clinico del paziente.

3. LINEE GUIDA

3.1 LINEE GUIDA AHA/ACC 2020 PER LA SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA

- CLASSE 1 A: l'intervento è indicato in pazienti adulti con stenosi aortica severa (stadio D1) e sintomi ascrivibili alla stenosi aortica (dispnea, scompenso cardiaco, angina, storia di sincope/presincope, comparsa di sincope/presincope durante test da sforzo)
- CLASSE 1 B-NR: l'intervento è indicato in pazienti adulti asintomatici con stenosi aortica severa e funzione ventricolare sinistra FE del ventricolo sinistro < 50% (stadio C2).
- CLASSE 1 B-NR: l'intervento è indicato in pazienti asintomatici con stenosi aortica severa (stadio C1) che devono sottoporsi ad intervento cardiocirurgico per altre indicazioni.
- CLASSE 1 B-NR: l'intervento è raccomandato in pazienti sintomatici con stenosi aortica severa basso flusso – basso gradiente e ridotta FE del ventricolo sinistro (stadio D2).
- CLASSE 1 B-NR: l'intervento è raccomandato in pazienti sintomatici con stenosi aortica severa basso flusso – basso gradiente e normale FE del ventricolo sinistro (stadio D3) se la sintomatologia è ascrivibile prevalentemente alla stenosi aortica.
- CLASSE 2a B-NR: l'intervento è ragionevole nei pazienti apparentemente asintomatici con stenosi aortica severa (stadio C1) e basso rischio chirurgico, se un test da sforzo dimostra una ridotta tolleranza allo sforzo (normalizzata per sesso ed

età) o una riduzione della pressione arteriosa sistemica ≥ 10 mmHg rispetto al valore basale durante il picco del test.

- CLASSE 2a B-NR: l'intervento è ragionevole nei pazienti apparentemente asintomatici con stenosi aortica serrata o molto severa (definita come una velocità di flusso transvalvolare ≥ 5 m/s) e basso rischio chirurgico.
- CLASSE 2a B-NR: l'intervento è ragionevole nei pazienti apparentemente asintomatici con stenosi aortica severa (stadio C1) e basso rischio chirurgico, se i livelli sierici di BNP sono più alti di 3 volte del valore normale.
- CLASSE 2a B-NR: l'intervento è ragionevole nei pazienti apparentemente asintomatici con stenosi aortica severa (stadio C1) e basso rischio chirurgico, se test seriati dimostrano un aumento della velocità di flusso transvalvolare $\geq 0,3$ m/s per anno.
- CLASSE 2b B-NR: l'intervento può essere considerato nei pazienti asintomatici con stenosi aortica severa ad alto gradiente (stadio C1) e progressiva riduzione della FE del ventricolo sinistro, che diventa $< 60\%$, valutata su almeno 3 studi di imaging seriati.
- CLASSE 2b C-EO: l'intervento può essere considerato nei pazienti con stenosi aortica moderata (stadio B) che vengono sottoposti ad intervento cardiocirurgico per altre indicazioni.

COR	LOE	RECOMMENDATIONS
1	A	1. In adults with severe high-gradient AS (Stage D1) and symptoms of exertional dyspnea, HF, angina, syncope, or presyncope by history or on exercise testing, AVR is indicated (1-7).
1	B-NR	2. In asymptomatic patients with severe AS and an LVEF <50% (Stage C2), AVR is indicated (8-11).
1	B-NR	3. In asymptomatic patients with severe AS (Stage C1) who are undergoing cardiac surgery for other indications, AVR is indicated (12-16).
1	B-NR	4. In symptomatic patients with low-flow, low-gradient severe AS with reduced LVEF (Stage D2), AVR is recommended (17-24).
1	B-NR	5. In symptomatic patients with low-flow, low-gradient severe AS with normal LVEF (Stage D3), AVR is recommended if AS is the most likely cause of symptoms (25-27).
2a	B-NR	6. In apparently asymptomatic patients with severe AS (Stage C1) and low surgical risk, AVR is reasonable when an exercise test demonstrates decreased exercise tolerance (normalized for age and sex) or a fall in systolic blood pressure of ≥ 10 mm Hg from baseline to peak exercise (13,28-30).
2a	B-R	7. In asymptomatic patients with very severe AS (defined as an aortic velocity of ≥ 5 m/s) and low surgical risk, AVR is reasonable (15,31-35).
2a	B-NR	8. In apparently asymptomatic patients with severe AS (Stage C1) and low surgical risk, AVR is reasonable when the serum B-type natriuretic peptide (BNP) level is >3 times normal (32,36-38).
2a	B-NR	9. In asymptomatic patients with high-gradient severe AS (Stage C1) and low surgical risk, AVR is reasonable when serial testing shows an increase in aortic velocity ≥ 0.3 m/s per year (39,40).
2b	B-NR	10. In asymptomatic patients with severe high-gradient AS (Stage C1) and a progressive decrease in LVEF on at least 3 serial imaging studies to <60%, AVR may be considered (8-11,33).
2b	C-EO	11. In patients with moderate AS (Stage B) who are undergoing cardiac surgery for other indications, AVR may be considered.

Figura 10: linee guida ACC/AHA 2020 (26)

LINEE GUIDA ACC/AHA 2020 PER LA SCELTA AVR VERSUS TAVI NEI PAZIENTI PER I QUALI È APPROPRIATA LA PROTESI BIOLOGICA

- CLASSE 1 A: per i pazienti con età < 65 anni o aspettativa di vita > 20 anni, stenosi aortica severa (sintomatica e non) ed indicazione a sostituzione valvolare aortica, è raccomandata la AVR.
- CLASSE 1 A: per i pazienti sintomatici con stenosi aortica severa, età compresa tra i 65 e gli 80 anni ed assenza di controindicazioni anatomiche alla TAVI transfemorale, sia TAVI che AVR sono raccomandate dopo un processo decisionale condiviso basato principalmente sull' equilibrio tra l' aspettativa di vita del paziente e la durabilità della valvola.
- CLASSE 1 A: per i pazienti sintomatici con stenosi aortica severa, età > 80 anni o più giovani ma con aspettativa di vita < 10 anni, ed assenza di controindicazioni

anatomiche alla TAVI transfemorale, è raccomandata la TAVI transfemorale, preferibile rispetto alla AVR.

- CLASSE 1 A: per i pazienti con indicazione ad intervento di sostituzione valvolare aortica nei quali è preferibile l'utilizzo di bioprotesi, ma che per motivi anatomici o di altro genere non sono candidabili ad una TAVI transfemorale, è raccomandata la AVR.
- CLASSE 1 A: per i pazienti di qualsiasi età con stenosi valvolare aortica severa sintomatica e rischio chirurgico alto o proibitivo, la TAVI è raccomandata qualora sia presumibile una sopravvivenza post-procedurale > 12 mesi con un'accettabile qualità della vita.
- CLASSE 1 B-NR: per i pazienti asintomatici con stenosi aortica severa e FE del ventricolo sinistro < 50%, età < 80 anni, assenza di controindicazioni anatomiche alla TAVI transfemorale, la scelta tra TAVI e AVR dovrebbe seguire le stesse raccomandazioni stilate per i pazienti sintomatici.
- CLASSE 1 B-NR: per i pazienti asintomatici con stenosi aortica severa e test da sforzo anomalo o con stenosi aortica serrata o molto severa o con rapida progressione della valvulopatia o con livelli sierici di BNP elevati è raccomandabile la AVR, preferibile alla TAVI.
- CLASSE 1 C-EO: per i pazienti di qualsiasi età con stenosi aortica severa sintomatica e rischio chirurgico alto o proibitivo per i quali la presumibile sopravvivenza post-procedurale sia < 12 mesi o il miglioramento della qualità di vita sia minimo, sono raccomandate cure palliative sempre dopo processo decisionale condiviso (anche con il paziente).
- CLASSE 2b C-EO: nei pazienti in condizioni cliniche critiche con stenosi aortica severa, la valvuloplastica aortica percutanea potrebbe essere considerata come *bridge* verso AVR o TAVI.

COR	LOE	RECOMMENDATIONS
1	A	1. For symptomatic and asymptomatic patients with severe AS and any indication for AVR who are <65 years of age or have a life expectancy >20 years, SAVR is recommended (1-3).
1	A	2. For symptomatic patients with severe AS who are 65 to 80 years of age and have no anatomic contraindication to transfemoral TAVI, either SAVR or transfemoral TAVI is recommended after shared decision-making about the balance between expected patient longevity and valve durability (1,4-8).
1	A	3. For symptomatic patients with severe AS who are >80 years of age or for younger patients with a life expectancy <10 years and no anatomic contraindication to transfemoral TAVI, transfemoral TAVI is recommended in preference to SAVR (1,4-10).
1	B-NR	4. In asymptomatic patients with severe AS and an LVEF <50% who are ≤80 years of age and have no anatomic contraindication to transfemoral TAVI, the decision between TAVI and SAVR should follow the same recommendations as for symptomatic patients in Recommendations 1, 2, and 3 above (1,2,4-10).
1	B-NR	5. For asymptomatic patients with severe AS and an abnormal exercise test, very severe AS, rapid progression, or an elevated BNP (COR 2a indications for AVR), SAVR is recommended in preference to TAVI (1-3,11).
1	A	6. For patients with an indication for AVR for whom a bioprosthetic valve is preferred but valve or vascular anatomy or other factors are not suitable for transfemoral TAVI, SAVR is recommended (1-3,11).
1	A	7. For symptomatic patients of any age with severe AS and a high or prohibitive surgical risk, TAVI is recommended if predicted post-TAVI survival is >12 months with an acceptable quality of life (12,13,14,15).
1	C-EO	8. For symptomatic patients with severe AS for whom predicted post-TAVI or post-SAVR survival is <12 months or for whom minimal improvement in quality of life is expected, palliative care is recommended after shared decision-making, including discussion of patient preferences and values.
2b	C-EO	9. In critically ill patients with severe AS, percutaneous aortic balloon dilation may be considered as a bridge to SAVR or TAVI.

Figura 11: linee guida per la scelta AVR vs TAVI (26)

Nei pazienti candidati all'impianto di una protesi valvolare biologica, la valutazione successiva riguarda la scelta tra AVR e TAVI; nei pazienti considerati ad alto rischio per AVR, la scelta è tra TAVI e cure palliative, mentre qualora il rischio chirurgico non sia considerato alto, bisogna valutare la fattibilità tecnica di entrambe le procedure.

Il primo aspetto da considerare, quando entrambe le opzioni (AVR e TAVI) sono possibili, è la ridotta presenza di dati riguardo alla durabilità della TAVI: infatti, se dopo AVR la degenerazione protesica si verifica generalmente in un tempo superiore ai 10 anni, i dati più attendibili riguardo la durabilità della TAVI non si estendono oltre i 5 anni di follow-up (27).

Uno dei fattori chiave nel processo decisionale è l'aspettativa di vita del paziente, da rapportare ai dati certi sulla durabilità della protesi. Per una donna in USA l'aspettativa di vita "ulteriore" è di 25 anni a 60 anni, 17 a 70 e 10 a 80; per un uomo è di 22 a 60, 14 a 70,

8 a 80. Tuttavia, la scelta del tipo di procedura da proporre non può basarsi solo sulla età anagrafica, ma anche sulle eventuali comorbidità del paziente sia cardiovascolari che non cardiovascolari, nonché su un corretto processo informativo su rischi e benefici delle procedure proposte, concordando (anche) con il paziente l'iter terapeutico da seguire.

Dopo questa doverosa premessa possiamo indicare alcuni punti chiave:

- l'AVR ha dimostrato di avere eccellente durata e positivi *outcome* sia con bioprotesi che con protesi meccanica. I primi studi randomizzati controllati comparanti AVR con TAVI sono stati eseguiti solo su pazienti ad alto rischio chirurgico e con età maggiore di 80 anni. Studi più recenti hanno incluso pazienti a rischio basso e intermedio e con età di circa 75 anni, ma mancano studi riguardo ai pazienti di età inferiore a 65 anni. Per questo motivo, le evidenze scientifiche attuali impongono la AVR come procedura di scelta per i pazienti di età inferiore ai 65 anni (salvo presenza di comorbidità significative che ne riducano l'aspettativa di vita), anche se non è escluso che l'utilizzo della TAVI possa essere in futuro esteso, quando saranno disponibili dati certi sulla durata della TAVI a lungo termine.

- Per i pazienti di età compresa tra i 65 e gli 80 anni, sia AVR che TAVI risultano procedure efficaci, in caso di stenosi aortica severa (sia ad alto flusso, sia nei casi di *low-flow low-gradient*). Se, da un lato, con la procedura TAVI sono riportate una ridotta mortalità, un'ospedalizzazione più breve, un sanguinamento di minor entità, una minore insorgenza di aritmie atriali, un dolore post-operatorio ridotto ed una più rapida ripresa delle normali attività quotidiane, dall'altra, la AVR si associa ad una minore incidenza di *leak* perivalvolari, un minore rischio di impianto di PM definitivo e di reintervento (28).

- La TAVI è comunque sicura ed efficace nel trattamento di tutti i pazienti adulti con SAS, indipendentemente dalle valutazioni sul rischio chirurgico. Il tasso di mortalità per le TAVI transfemorali è significativamente minore in confronto alle procedure di AVR; allo stesso modo si osserva una ridotta incidenza di fibrillazione atriale, ictus, complicanze emorragiche maggiori ed ospedalizzazione prolungata; inoltre, le valvole utilizzate nella TAVI hanno una durata di almeno 5 anni (a fronte della mancanza di dati riguardanti periodi di tempo maggiore) e la valutazione della durata è spesso inficiata dal fatto che esse sono state per lo più impiantate su pazienti ultraottantenni, la cui aspettativa di vita era inferiore rispetto alla probabile durata della valvola (29-32) . Qualora si verificasse una significativa degenerazione della protesi si potrebbe comunque considerare la possibilità di effettuare un reimpianto di THV (THV-in-THV). Esistono anche accessi vascolari differenti da quello transfemorale (approcci alternativi), qualora questo fosse controindicato. La scelta sul tipo

di valvola (balloon-expandable o self-expandable) dipende fondamentalmente dal quadro anatomico del paziente (18,19).

- Nei pazienti con SAS e disfunzione ventricolare sinistra (FE <50%), l'intervento di sostituzione valvolare è sempre indicato. In questi casi, la scelta AVR o TAVI deve essere guidata dalle medesime considerazioni che si applicano agli altri pazienti. Tuttavia, la TAVI, da un punto di vista fisiopatologico, potrebbe essere particolarmente indicata in questa classe di pazienti per due motivi: la possibilità di evitare un'ischemia miocardica, che invece sarebbe inevitabile per la AVR e la importante riduzione del post-carico determinata da una maggiore area valvolare effettiva postprocedurale (33). D'altro canto, i trial randomizzati controllati evidenziano che la disfunzione ventricolare sinistra è di per sé foriera di peggiori *outcomes*, anche per i pazienti sottoposti a TAVI. Ancora una volta, la scelta del tipo di procedura deve tenere conto di molteplici fattori, non ultimi la preferenza del paziente e l'attenta valutazione di eventuali significativi rischi operatori in caso di necessità di futuro reintervento. Riguardo ad un possibile utilizzo "preventivo" della TAVI nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e stenosi aortica moderata, gli studi in corso hanno fornito risultati promettenti

- Attualmente, gli studi randomizzati controllati che comparano TAVI e AVR riguardano esclusivamente pazienti con SAS sintomatica (34). Per questo motivo, nei pazienti con SAS asintomatica (in cui vengano ascritti alla SAS l'anormale risposta pressoria all'esercizio fisico, gli elevati livelli ematici di BNP, la rapida progressione emodinamica, intesa come rapido aumento annuo delle velocità) o stenosi aortica serrata asintomatica (intesa come velocità di flusso transvalvolare > 5 m/s), le raccomandazioni prevedono di preferire AVR a TAVI, fermo restando la necessità di un processo decisionale condiviso che tenga conto delle condizioni anatomiche e dell'eventuale preferenza del paziente.

- Per quanto riguarda la procedura TAVI, è dimostrato come la via di accesso da preferire sia quella transfemorale. Gli studi dimostrano, infatti, come il tasso di mortalità delle procedure TAVI eseguite con accessi diversi da quello transfemorale sia più alto rispetto alla AVR. Sebbene l'aumento della mortalità vada ricondotto alla polivasculopatia (che preclude l'accesso femorale) del paziente piuttosto che al tipo di approccio in sé, attualmente, in caso di non praticabilità di accesso transfemorale, in pazienti eleggibili a TAVI, viene raccomandato di includere nel processo decisionale la possibilità di ricorrere a AVR e la possibilità di proseguire con terapia medica.

- Nei pazienti giudicati a rischio chirurgico proibitivo e quindi inoperabili, uno studio randomizzato controllato prospettico ha comparato la TAVI alla terapia medica palliativa (inclusa valvuloplastica aortica percutanea): il tasso di mortalità per tutte le cause a 2 anni è risultato significativamente minore per i pazienti sottoposti a TAVI (43,3% vs 68%), così come il tasso di riospedalizzazione (55% vs 72,5%) nonché la presenza di una classe NYHA III-IV nei pazienti ad 1 anno dalla TAVI (25,2% vs 58%); dall' altro lato, il tasso di major stroke è risultato significativamente maggiore nei pazienti TAVI sia a 30 giorni dalla procedura (5,05% vs 1%) sia a 2 anni (13,8% vs 5,5%), così come il tasso di complicanze vascolari maggiori (16,2% vs 1,1%). Similmente, in uno studio (non randomizzato con 489 pazienti con stenosi aortica severa sintomatica e rischio chirurgico proibitivo trattati con TAVI *self-expandable*) la mortalità ad 1 anno per tutte le cause era significativamente minore nei pazienti TAVI (26% vs 43%).

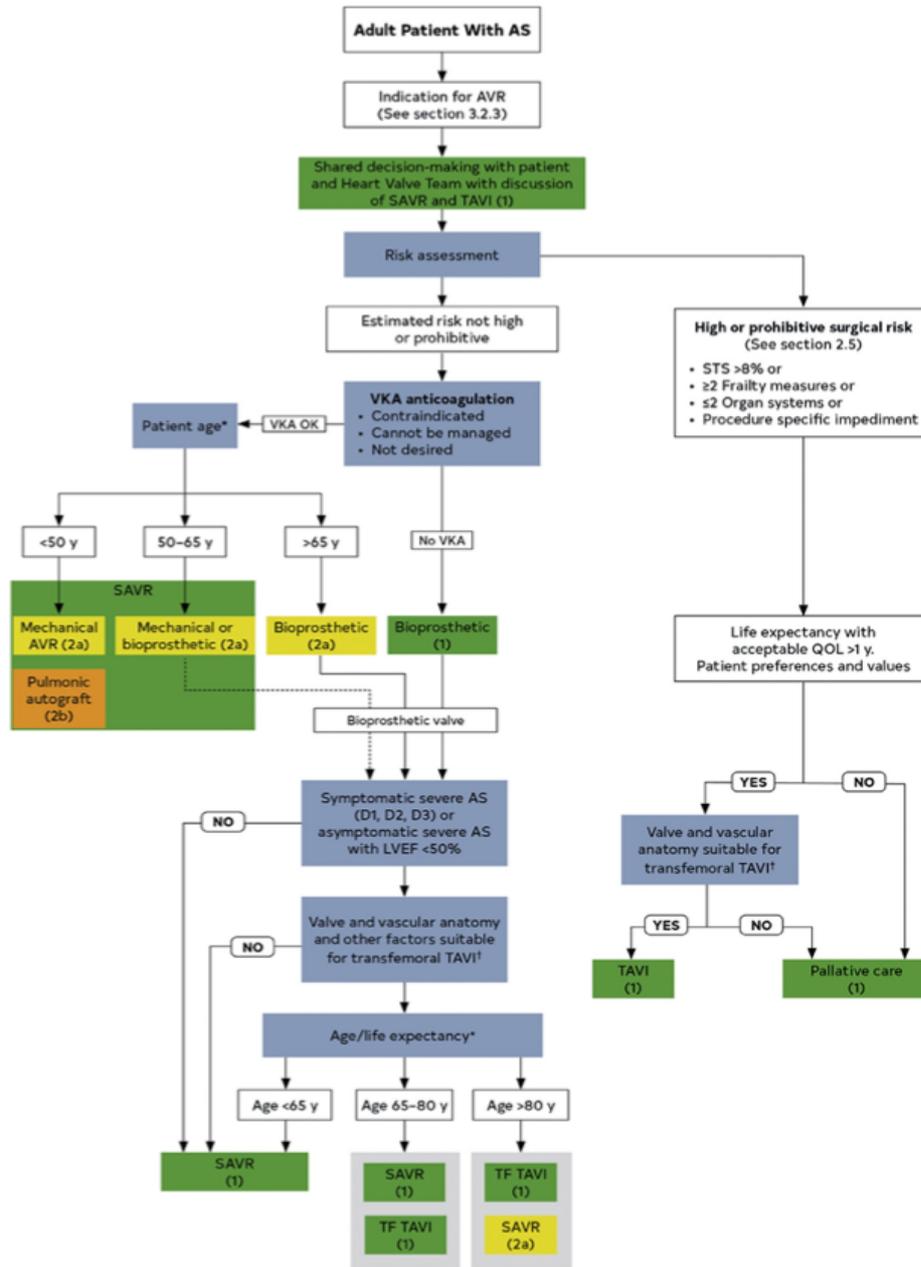
- Il beneficio della TAVI in termini di sopravvivenza e di riduzione dei sintomi è ben documentabile in pazienti propriamente selezionati. Numerose condizioni cliniche sono di per sé associate ad *outcomes* peggiori dopo TAVI (età avanzata, ipertensione polmonare, anemia, epatopatia, BPCO, vasculopatia cerebrale, altre malattie sistemiche). Per questo motivo è sempre appropriato il ricorso a score di rischio chirurgico, come l' "STS score", che tiene in considerazione le comorbidità del paziente e che risulta in grado di identificare quei pazienti che avranno un beneficio significativo dopo TAVI. Anche le considerazioni prettamente "tecnico-chirurgiche" possono essere determinanti nella scelta delle strategie terapeutiche. Infatti, un paziente con anatomia chirurgica sfavorevole a AVR (es. aorta a porcellana, pregressa irradiazione mediastinica) potrebbe avere risultati migliori con la TAVI, come anche nel caso di pazienti fragili o con malattie multisistemiche di grado moderato-severo. Ancora una volta, risulta chiaro quanto sia determinante una valutazione "caso per caso", al fine di fornire al singolo paziente la migliore strategia terapeutica (35).

- La TAVI non è raccomandata in pazienti con aspettativa di vita <1 anno e nei pazienti con possibilità di "sopravvivenza con beneficio" <25% a 2 anni.

- La valvuloplastica aortica percutanea ha un ruolo nel trattamento di stenosi aortica severa dei bambini, degli adolescenti e dei giovani adulti, mentre il suo ruolo nei pazienti più anziani è molto limitato. Il meccanismo con cui la procedura riduce (seppur con risultati modesti) la severità della stenosi aortica nei pazienti anziani è essenzialmente dovuto alla frattura delle calcificazioni cuspidaliche e, in misura minore, allo stiramento dell'annulus e alla separazione delle commissure fuse dalle calcificazioni. A seguito della procedura, dal punto

di vista emodinamico, si rileva un'immediata riduzione delle pressioni transvalvolari, ma raramente l'area valvolare effettiva supera il 1 cm². A fronte di un rapido miglioramento post-procedurale dei sintomi, sono frequenti le complicanze acute periprocedurali (insufficienza aortica severa) o nei 6-12 mesi successivi (ristenosi severa, deterioramento clinico). In conclusione, la valvuloplastica percutanea non è raccomandata come possibile alternativa alla AVR. Alcuni operatori considerano la valvuloplastica un'interessante strategia terapeutica in pazienti fortemente sintomatici con stenosi aortica severa ed edema polmonare refrattario o shock cardiogeno, utilizzando la procedura come ausilio per ottenere una stabilizzazione clinica e poter portare il paziente alla procedura definitiva (TAVI o AVR) nelle migliori condizioni ("bridge to TAVI" o "bridge to AVR). In ogni caso, questo approccio di "bridge to" è sempre meno frequente, in considerazione degli ottimi risultati dimostrati dall'esecuzione della TAVI anche in pazienti critici (36-38).

FIGURE 3 Choice of SAVR Versus TAVI When AVR is Indicated for Valvular AS



Colors correspond to **Table 2**. *Approximate ages, based on US Actuarial Life Expectancy tables, are provided for guidance. The balance between expected patient longevity and valve durability varies continuously across the age range, with more durable valves preferred for patients with a longer life expectancy. Bioprosthetic valve durability is finite (with shorter durability for younger patients), whereas mechanical valves are very durable but require lifelong anticoagulation. Long-term (20-y) data on outcomes with surgical bioprosthetic valves are available; robust data on transcatheter bioprosthetic valves extend to only 5 years, leading to uncertainty about longer-term outcomes. The decision about valve type should be individualized on the basis of patient-specific factors that might affect expected longevity. †Placement of a transcatheter valve requires vascular anatomy that allows transfemoral delivery and the absence of aortic root dilation that would require surgical replacement. Valvular anatomy must be suitable for placement of the specific prosthetic valve, including annulus size and shape, leaflet number and calcification, and coronary ostial height. See ACC Expert Consensus Statement. (20) AS indicates aortic stenosis; AVR, aortic valve replacement; LVEF, left ventricular ejection fraction; QOL, quality of life; SAVR, surgical aortic valve replacement; STS, Society of Thoracic Surgeons; TAVI, transcatheter aortic valve implantation; TF, transfemoral; and VKA, vitamin K antagonist.

Figura 12: algoritmo per la scelta AVR vs TAVI (26)

3.2 LINEE GUIDA ESC/EACTS 2021 PER LA SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA

- CLASSE 1 B: l'intervento è raccomandato nei pazienti sintomatici con stenosi aortica severa ad alto gradiente (gradiente medio ≥ 40 mmHg, velocità di picco transvalvolare ≥ 4 m/s, area valvolare ≤ 1 cm² o ≤ 0.6 cm²)
- CLASSE 1 B: l'intervento è raccomandato nei pazienti sintomatici con stenosi aortica severa a basso flusso (VS ≤ 35 ml/m²) e nei pazienti con stenosi aortica severa con basso gradiente (< 40 mmHg) con ridotta FE del ventricolo sinistro ($< 50\%$) ed evidenza di ridotta riserva contrattile.
- CLASSE 1 B: l'intervento è raccomandato nei pazienti asintomatici con stenosi aortica severa e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (FE $< 50\%$), senza altre cause.
- CLASSE 1 C: l'intervento è raccomandato nei pazienti asintomatici con stenosi aortica severa ed insorgenza di sintomi durante test da sforzo.
- CLASSE 2a B: l'intervento dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con stenosi aortica severa e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (FE $< 55\%$) senza altre cause.
- CLASSE 2a B: l'intervento dovrebbe essere considerato nei pazienti asintomatici con stenosi valvolare aortica severa, FE $> 55\%$ e test da sforzo normale, qualora il rischio procedurale sia basso e sia presente almeno una tra le seguenti condizioni: stenosi aortica serrata o molto severa (gradiente medio ≥ 60 mmHg o velocità di picco > 5 m/s); severa calcificazione valvolare valutata con TC cuore e progressione della velocità di picco transvalvolare $\geq 0,3$ m/s/anno; elevati livelli sierici di BNP (più del triplo atteso per età e sesso) confermati da ripetute misurazioni e senza ulteriori spiegazioni.
- CLASSE 2a C: l'intervento dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con stenosi aortica severa e persistente riduzione della pressione arteriosa sistemica, > 20 mmHg, durante test da sforzo.
- CLASSE 2a C: l'intervento dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti sintomatici con stenosi aortica severa "basso flusso – basso gradiente" e FE normale dopo accurata conferma della severità della stenosi.
- CLASSE 2a C: l'intervento dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti sintomatici con stenosi aortica severa a "basso flusso – basso gradiente" e FE ridotta senza riserva di flusso, soprattutto qualora la TC valvolare calcolata con il "calcium score" confermasse la severità della stenosi aortica".

- CLASSE 3 C: l'intervento non è raccomandato nei pazienti con severe comorbidità quando l'intervento è improbabile che possa migliorare la qualità di vita o prolungare la sopravvivenza per più di 1 anno.

Recommendations on indications for intervention^a in symptomatic (A) and asymptomatic (B) aortic stenosis and recommended mode of intervention (C)

A) Symptomatic aortic stenosis	Class^b	Level^c
Intervention is recommended in symptomatic patients with severe, high-gradient aortic stenosis [mean gradient ≥ 40 mmHg, peak velocity ≥ 4.0 m/s, and valve area ≤ 1.0 cm ² (or ≤ 0.6 cm ² /m ²)]. ^{235,236}	I	B
Intervention is recommended in symptomatic patients with severe low-flow (SVI ≤ 35 mL/m ²), low-gradient (< 40 mmHg) aortic stenosis with reduced ejection fraction ($< 50\%$), and evidence of flow (contractile) reserve. ^{32,237}	I	B
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient (< 40 mmHg) aortic stenosis with normal ejection fraction after careful confirmation that the aortic stenosis is severe ^d (Figure 3).	IIa	C
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient severe aortic stenosis and reduced ejection fraction without flow (contractile) reserve, particularly when CCT calcium scoring confirms severe aortic stenosis.	IIa	C
Intervention is not recommended in patients with severe comorbidities when the intervention is unlikely to improve quality of life or prolong survival > 1 year.	III	C
B) Asymptomatic patients with severe aortic stenosis		
Intervention is recommended in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and systolic LV dysfunction (LVEF $< 50\%$) without another cause. ^{9,238,239}	I	B
Intervention is recommended in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and demonstrable symptoms on exercise testing.	I	C
Intervention should be considered in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and systolic LV dysfunction (LVEF $< 55\%$) without another cause. ^{9,240,241}	IIa	B
Intervention should be considered in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and a sustained fall in BP (> 20 mmHg) during exercise testing.	IIa	C

<p>Intervention should be considered in asymptomatic patients with LVEF >55% and a normal exercise test if the procedural risk is low and one of the following parameters is present:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Very severe aortic stenosis (mean gradient ≥ 60 mmHg or $V_{\max} > 5$ m/s).^{9,242} ● Severe valve calcification (ideally assessed by CCT) and V_{\max} progression ≥ 0.3 m/s/year.^{164,189,243} ● Markedly elevated BNP levels ($> 3 \times$ age- and sex-corrected normal range) confirmed by repeated measurements and without other explanation.^{163,171} 	IIa	B
--	------------	----------

Figura 13: linee guida ESC 2021(39)

LINEE GUIDA ESC 2021 PER LA SCELTA AVR VS TAVI NEI PAZIENTI PER I QUALI È APPROPRIATA LA PROTESI BIOLOGICA

- CLASSE 1 C: gli interventi sulla valvola aortica devono essere eseguiti in centri dedicati al trattamento della patologia valvolare cardiaca con dichiarata *expertise* e riconosciuti dati di *outcome*, che hanno un'attività cardiologica interventistica e chirurgica e un approccio strutturato come "Heart Team".
- CLASSE 1 C: la scelta tra l'intervento chirurgico e quello transcateretere deve essere basata su un'attenta valutazione dei fattori clinici, anatomici e procedurali da parte dell'Heart Team dedicato, bilanciando i rischi ed i benefici di ciascun approccio in ciascun paziente. La raccomandazione dell'Heart Team deve essere discussa con il paziente, che solo così potrà scegliere il trattamento e fornire un consenso informato.
- CLASSE 1 A: la TAVI è raccomandata in pazienti con età ≥ 75 anni o in pazienti ad alto rischio chirurgico (STS-PROM / EuroSCORE II $> 8\%$) o non candidabili alla chirurgia.
- CLASSE 1 B: AVR è raccomandata in pazienti con età < 75 anni e basso rischio chirurgico (STS-PROM/EuroSCORE II $< 4\%$) o in pazienti che sono operabili e non candidabili a TAVI transfemorale.
- CLASSE 1 B: AVR o TAVI sono procedure raccomandate per i rimanenti pazienti, in accordo con le caratteristiche cliniche, anatomiche e procedurali.
- CLASSE 2b C: la TAVI con accesso diverso da quello transfemorale potrebbe essere considerata nei pazienti considerati inoperabili e non candidabili a TAVI transfemorale.

- CLASSE 2b C: la valvuloplastica aortica percutanea può essere considerata come *bridge* verso AVR o TAVI nei pazienti emodinamicamente instabili e (se fattibile) in quelli con stenosi aortica severa che richiedano trattamento urgente non cardiaco.

C) Mode of intervention		
Aortic valve interventions must be performed in Heart Valve Centres that declare their local expertise and outcomes data, have active interventional cardiology and cardiac surgical programmes on site, and a structured collaborative Heart Team approach.	I	C
The choice between surgical and transcatheter intervention must be based upon careful evaluation of clinical, anatomical, and procedural factors by the Heart Team, weighing the risks and benefits of each approach for an individual patient. The Heart Team recommendation should be discussed with the patient who can then make an informed treatment choice.	I	C
SAVR is recommended in younger patients who are low risk for surgery (<75 years ^e and STS-PROM/EuroSCORE II <4%) ^{e,f} , or in patients who are operable and unsuitable for transfemoral TAVI. ²⁴⁴	I	B
TAVI is recommended in older patients (≥75 years), or in those who are high risk (STS-PROM/EuroSCORE II ^f >8%) or unsuitable for surgery. ^{197–206,245}	I	A
SAVR or TAVI are recommended for remaining patients according to individual clinical, anatomical, and procedural characteristics. ^{202–205,207,209,210,212 f,g}	I	B
Non-transfemoral TAVI may be considered in patients who are inoperable and unsuitable for transfemoral TAVI.	IIb	C
Balloon aortic valvotomy may be considered as a bridge to SAVR or TAVI in haemodynamically unstable patients and (if feasible) in those with severe aortic stenosis who require urgent high-risk NCS (Figure 11).	IIb	C

Figura 14: linee guida ESC 2021 per la scelta AVR vs TAVI (39)

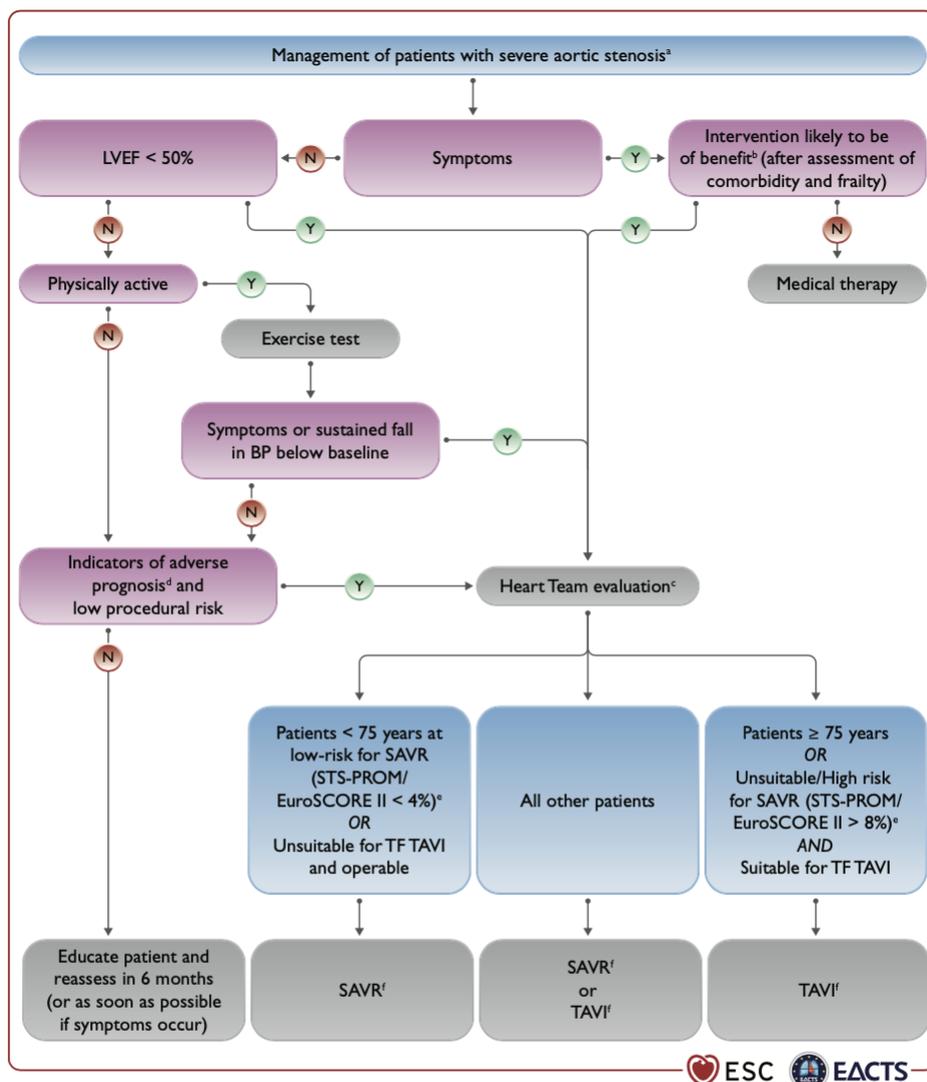


Figure 4 Management of patients with severe aortic stenosis. BP = blood pressure; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; LVEF = left ventricular ejection fraction; SAVR = surgical aortic valve replacement; STS-PROM = Society of Thoracic Surgeons – predicted risk of mortality; TAVI = transcatheter aortic valve implantation; TF = transfemoral. ^aSee Figure 3: Integrated imaging assessment of aortic stenosis. ^bProhibitive risk is defined in Supplementary Table 5. ^cHeart Team assessment based upon careful evaluation of clinical, anatomical, and procedural factors (see Table 6 and table on Recommendations on indications for intervention in symptomatic and asymptomatic aortic stenosis and recommended mode of intervention). The Heart Team recommendation should be discussed with the patient who can then make an informed treatment choice. ^dAdverse features according to clinical, imaging (echocardiography/CT), and/or biomarker assessment. ^eSTS-PROM: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>, EuroSCORE II: <http://www.euroscore.org/calc.html>. ^fIf suitable for procedure according to clinical, anatomical, and procedural factors (Table 6).

Figura 15: algoritmo per scelta AVR vs TAVI (39)

3.3 DIFFERENZE TRA LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le linee guida per il trattamento della stenosi valvolare aortica sono oggetto di continua revisione da parte delle diverse società scientifiche cardiologiche/cardiochirurgiche.

Per quanto concerne l'età dei pazienti che dovrebbe portare a scegliere AVR o TAVI esistono delle incongruenze. Nelle linee guida americane viene raccomandata la AVR per pazienti di età <65 anni e/o con 20 o più anni di aspettativa di vita e la TAVI per pazienti >80

anni di età e/o con meno di 10 anni di aspettativa di vita. Per i pazienti con età intermedia tra i due intervalli viene consigliato di valutare attentamente quale tecnica adottare in base all'aspettativa di vita e alla durata prevista della valvola. D'altra parte, le linee guida europee indicano la AVR come tecnica di riferimento per pazienti <75 anni di età (e STS/EuroSCORE II <4%) e la TAVI transfemorale per quelli >75 anni o con score >8%. Nelle linee guida viene fortemente ribadito come la scelta della metodica d'intervento debba essere valutata da un Heart Team e l'intervento debba avere luogo in un centro dotato di cardiocirurgia e cardiologia interventistica.

Quando il rischio chirurgico è basso ed è presente un'altra patologia cardiaca che richiede intervento chirurgico (valvulopatie multiple, stenosi/occlusioni coronariche multiple richiedenti CABG, endocardite o aneurisma dell'aorta ascendente) entrambe le linee guida concordano nell'indicazione alla AVR.

Per quanto riguarda la severità della patologia valvolare aortica, entrambe le linee guida sostanzialmente concordano nel raccomandare l'intervento per i pazienti sintomatici con alto gradiente transvalvolare o in situazione di *low flow-low gradient* e bassa FE (<50%). Anche in pazienti asintomatici con *high gradient* e bassa FE viene raccomandata l'operazione.

Riguardo ai pazienti asintomatici non *high gradient*, la forza delle raccomandazioni è inferiore. Per questi pazienti vengono suggeriti ulteriori accertamenti, dal test da sforzo, ad un nuovo esame ecocardiografico che mostri una stenosi severa, fino alla pianificazione del *calcium score* con CT cardiaca.

Le linee guida concordano, invece, nel controindicare l'operazione in pazienti con gravi comorbidità quando le possibilità di ottenere un significativo miglioramento della qualità di vita siano ridotte e in caso di una aspettativa di vita <1 anno.

Un elemento di discussione che richiederà ulteriori approfondimenti è la necessità di individuare o costruire uno score di rischio che includa tutte quelle condizioni che possono pregiudicare l'esito della strategia terapeutica, sia TAVI che AVR, dalla *frailty* al decadimento cognitivo. Questa problematica ha notevole rilevanza nel momento in cui la scelta della strategia TAVI vs AVR sia fatta facendo riferimento ad un preciso intervallo di uno score.

Nell'ambito della decisione tra valvole meccaniche e biologiche nell'ambito della AVR, entrambe le linee guida evidenziano la necessità di effettuare una scelta condivisa con il

paziente, con particolare riguardo alla terapia anticoagulante ed alla possibilità di un futuro reintervento.

Un altro punto in cui le linee guida concordano è la preferenza per la valvola meccanica in pazienti giovani (<40 anni per ESC, <50 anni per AHA) e senza controindicazioni alla terapia anticoagulante a vita. Nei pazienti con controindicazioni alla terapia anticoagulante, viene raccomandata la valvola biologica.

Le linee guida ESC riportano, tra le raccomandazioni di classe 2a, la preferenza per le valvole meccaniche in pazienti già in terapia anticoagulante per altra valvola meccanica precedentemente impiantata e in quelli ad alto rischio in caso di futuro reintervento chirurgico; invece, le valvole biologiche sono suggerite per pazienti con reintervento chirurgico improbabile o a basso rischio e in donne che desiderano una gravidanza. (28, 30, 40-46)

Le linee guida ribadiscono l'importanza di centri dedicati (Heart Valve Center) e del ruolo di esperti nel trattamento delle valvulopatie cardiache. Questo è finalizzato a garantire al paziente una valutazione individualizzata dal punto di vista clinico, anatomico e dei fattori procedurali, soppesando rischi e benefici, per giungere ad una scelta terapeutica che sia personalizzata.

Una lacuna importante è stata colmata con i risultati dei recenti studi PARTNER 3 ed Evolut Low Risk, nei pazienti a basso rischio. Questi studi hanno valutato il ruolo della TAVI, con valvole *balloon expandable* e *self-expandable*, rispettivamente, in confronto alla sostituzione valvolare aortica chirurgica. Nello specifico, il PARTNER 3 ha dimostrato un potenziale vantaggio della TAVI nel confronto tra i due trattamenti sull'endpoint primario, costituito da mortalità, stroke o riospedalizzazione (HR 0.52, 95% CI 0.35 – 0.76, $p < 0.001$ ad un anno; HR 0.63, 95% CI, 0.45 – 0.88), $p = 0.007$ a due anni).

Similmente, l'Evolut Low Risk Trial ha mostrato, a 2 anni, un'incidenza dell'endpoint primario di morte e stroke invalidante del 5.3% per il gruppo trattato con TAVI e del 6.7% per quello sottoposto a chirurgia, evidenziando la non inferiorità della metodica transcateretere (differenza di 1.4 punti percentuali).

Per i pazienti con meno di 75 anni, a basso rischio chirurgico, la raccomandazione introdotta in classe I è l'opzione chirurgica; analoga indicazione è data per i pazienti non idonei ad essere candidati a TAVI. Viceversa, il trattamento percutaneo, in particolare transfemorale, è raccomandato per i pazienti con età uguale o superiore a 75 anni, o ad alto rischio chirurgico (STS >8 o EuroSCORE II >8).

La scelta del limite di età dei 75 anni è stata molto discussa, anche durante la presentazione delle linee guida, e si configura come una differenza rilevante rispetto alle linee guida americane. Tuttavia, la scelta è stata giustificata sulla base delle evidenze di *outcome* a intermedio e lungo termine dopo TAVI, che risultano ancora insufficienti per pazienti al di sotto dei 65 anni, ed in considerazione della durabilità media delle bioprotesi, attualmente ritenuta intorno ai 10 anni.

Per tutti gli altri pazienti, che non trovano una chiara definizione di strategia terapeutica nelle linee guida, la scelta tra TAVI e chirurgia deve essere discussa in Heart team, sulla base delle caratteristiche individuali del paziente dal punto di vista clinico, anatomico, e procedurale, nonché condividendo la decisione con il paziente stesso per una scelta informata.

Nonostante le linee guida cerchino di fare chiarezza nel trattamento della stenosi valvolare aortica severa, esiste una zona grigia di scenari clinici ed anatomici a rischio intermedio che richiede una accurata valutazione caso per caso. L'incertezza è acuita dal fatto che molte di queste condizioni cliniche ed anatomiche hanno portato all'esclusione di questi pazienti dai principali trial che hanno indicato un'equivalenza tra TAVI e AVR. Come già sottolineato, con i dati emersi finora, in caso di anatomia valvolare e accesso transfemorale favorevole alla TAVI, questa tecnica è comparabile alla AVR; invece, in pazienti con anatomia e accesso transfemorale sfavorevoli alla TAVI, la AVR rimane la prima scelta.

Un'altra situazione in cui la AVR rimane ancora l'approccio da prediligere rispetto alla TAVI è il caso di una valvola aortica severamente calcifica, con un tratto di efflusso ventricolare sinistro altrettanto calcifico.

Riguardo ai possibili disturbi di conduzione postprocedurali, fin dalla sua introduzione nella pratica clinica la TAVI è stata gravata da una maggior incidenza di queste complicanze. Le ultime evoluzioni tecnologiche sembrano ridurre l'incidenza di queste complicanze, ma in pazienti giovani e con lunga aspettativa di vita la AVR rimane la strategia di prima scelta.

Le dimensioni estreme dell'annulus, sia in termini di *small annulus* che di *large annulus* rappresentano un altro caso in cui la AVR costituisce la prima scelta, anche se i risultati riportati da studi multicentrici e singole esperienze monocentriche mostrano risultati incoraggianti con la strategia transcateretere (20).

In pazienti con stenosi valvolare aortica non calcifica, come quelli giovani con forma reumatica, non esistono studi attendibili che permettono di poter escludere il rischio di

embolizzazione o dislocazione della valvola impiantata transcateretere. Pertanto, in questi pazienti la AVR è ancora la prima scelta.

Altre condizioni anatomiche, come una bassa origine degli osti coronarici, un'aorta orizzontale e accessi femorali di calibro ridotto o non percorribili per le loro caratteristiche anatomopatologiche rappresentano casi in cui la AVR è ancora la prima scelta.

Diversi studi sono stati condotti per far fronte all'esclusione dai trial principali dei pazienti affetti da bicuspidia. I risultati dei principali trials clinici randomizzati mostrano l'efficacia della TAVI anche in questi casi, principalmente in pazienti anziani (per i giovani la AVR rimane la prima scelta). Un'altra classe di pazienti frequentemente esclusa dai trial clinici randomizzati è quella affetta da disturbi valvolari misti, dato che la presenza di stenosi o di insufficienza mitralica e/o di insufficienza tricuspidalica moderato-severa viene riscontrata in un 30% di pazienti valutati per il trattamento della stenosi aortica severa. Nel caso di insufficienza mitralica primaria severa e/o tricuspidalica severa concomitanti l'opzione chirurgica è ad oggi la prima scelta, mentre per la stenosi mitralica moderato-severa, l'insufficienza mitralica e tricuspidalica moderata, la strategia transcateretere comincia a fornire risultati promettenti in termini di efficacia e durabilità.

Un ultimo aspetto da considerare è una gestione dei pazienti che consideri, già dal primo intervento, l'evenienza di possibili reinterventi. Questo è ancora più rilevante se si pensa a pazienti che richiedono, in giovane età, un trattamento mediante TAVI o AVR con valvola biologica. Nel ventaglio delle possibilità, appurata l'efficacia sia di un reintervento chirurgico che di un valve-in-valve, possono essere incluse strategie AVR-AVR-TAVI, ma anche TAVI-AVR-TAVI o AVR-TAVI-TAVI. Le ultime due strategie, in caso fossero entrambe fattibili, potrebbero raccogliere le preferenze dei pazienti che non desiderano plurimi interventi a cuore aperto, con un tempo di recupero periprocedurale più breve e la possibilità di tornare rapidamente alla vita quotidiana e all'attività lavorativa. In ogni caso, una strategia da evitare nei pazienti (e alla quale occorrerà prestare particolare attenzione in futuro, vista la diffusione della TAVI e possibili futuri cambiamenti nelle linee guida) è la TAVI-TAVI-AVR, perché comporterebbe una chirurgia complessa in un paziente diventato anziano con plurime comorbidità. (18,19, 47-50)

In sintesi, si concorda che la decisione sulla TAVI debba essere presa nel contesto di un team dedicato (Heart Team), ma ancora oggi non ci sono criteri univoci che guidino il processo decisionale. Sia le linee guida europee che quelle canadesi, raccomandano la TAVI nei pazienti con età >75 anni, mentre quelle americane la raccomandano in quelli con

età > 80 anni o con aspettativa di vita < 10 anni; tutte le linee guida indicano come sia AVR che TAVI possano essere considerate per i pazienti con età compresa tra i 65 e gli 80 anni (a meno di controindicazioni alla TAVI transfemorale) dopo un processo decisionale condiviso, che tenga conto dell' equilibrio tra l'aspettativa di vita del paziente e la durabilità della valvola.

Se da un lato, le linee guida raccomandano di valutare il rischio chirurgico per AVR e, qualora questo fosse considerato intermedio o alto, di preferire la TAVI, dall'altro, non vi è ancora concordanza su cosa basarsi per definire cosa sia un rischio intermedio o alto: la maggior parte delle linee guida raccomandano l'utilizzo dello score STS/PROM, ma anche all'interno di questo score il *cut-off* per il rischio intermedio-alto è variabile (3-15% a seconda degli studi). Solo alcune linee guida identificano specifici fattori anatomici e clinici come sfavorevoli per la chirurgia, quali un'aorta a porcellana, un torace "ostile", una precedente toracotomia e, soprattutto, un pregresso intervento di rivascolarizzazione miocardica chirurgica con bypass pervi.

Le linee guida STS sono le uniche che non raccomandano la sostituzione valvolare aortica per la prevenzione della morte improvvisa in caso di stenosi aortica severa asintomatica con normale FE del ventricolo sinistro (51-54).

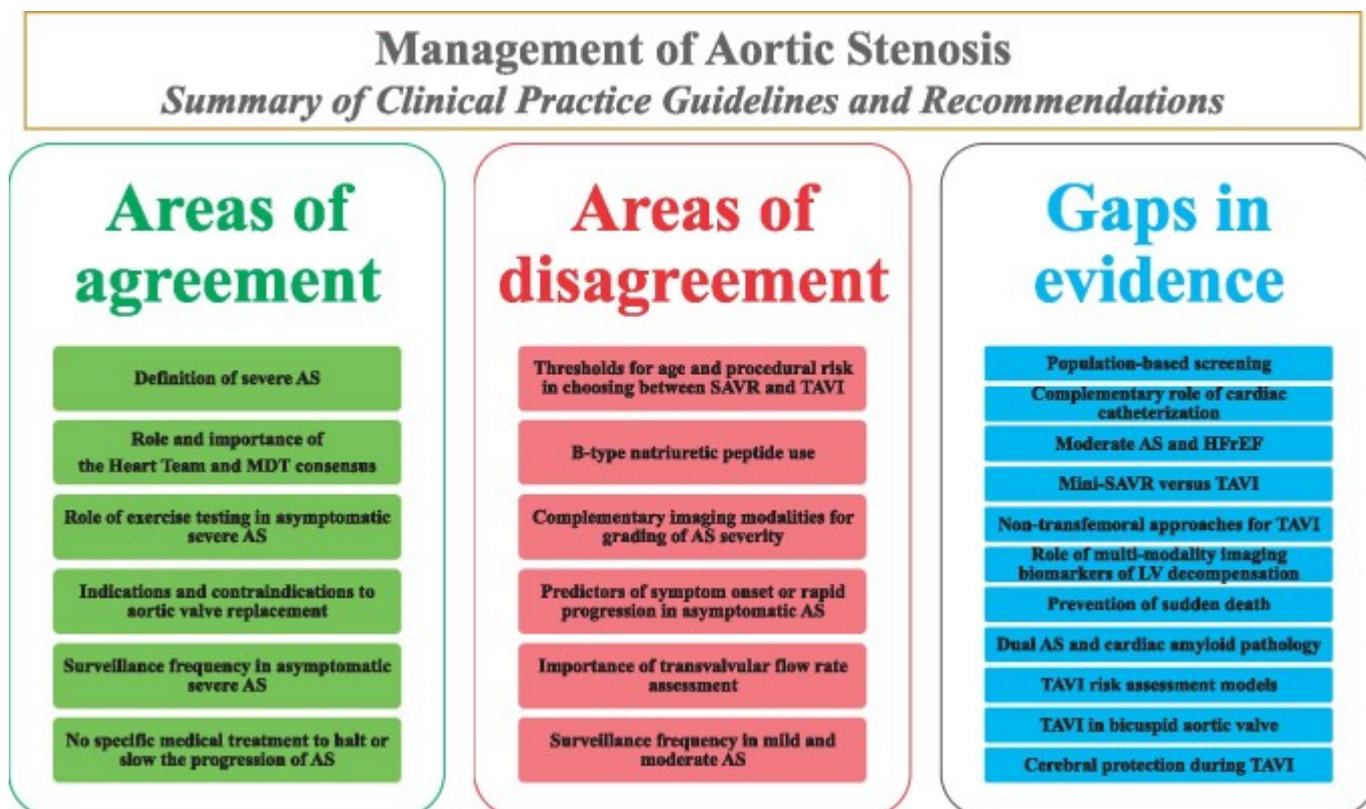


Figura 16: schema riassuntivo della comparazione tra le linee guida nella gestione del paziente con stenosi valvolare aortica severa

3.4 L'HEART TEAM

Sebbene, districandosi tra le linee guida, sia possibile delineare un percorso terapeutico chiaro per alcune categorie di pazienti, esiste, altresì, una vasta categoria di pazienti che possiamo collocare in una sorta di “zona grigia”, in quanto non corrispondono pienamente ai criteri stabiliti per le classi di raccomandazioni con maggiori livelli di evidenza. D’altra parte, le stesse linee guida affermano chiaramente come l’approccio terapeutico debba essere il più multidisciplinare possibile, con il coinvolgimento di esperti dedicati del settore (nonché del paziente stesso) al fine di delineare un percorso “individualizzato” per ciascun paziente. La presenza di un team dedicato alla patologia valvolare, che opera in centri *ad hoc*, riflette proprio questo tipo di esigenza.

Un Heart team specializzato è costituito da un gruppo di operatori sanitari qualificati, che collaborano per determinare il piano terapeutico migliore per ciascun paziente. Questa entità si fonda su un approccio multidisciplinare per la selezione del paziente, che sfrutti le competenze del cardiologo clinico, dei cardiologi interventisti, dei cardiocirurghi, degli esperti di imaging, degli anestesisti e dell'intero staff del laboratorio di emodinamica e della sala operatoria.

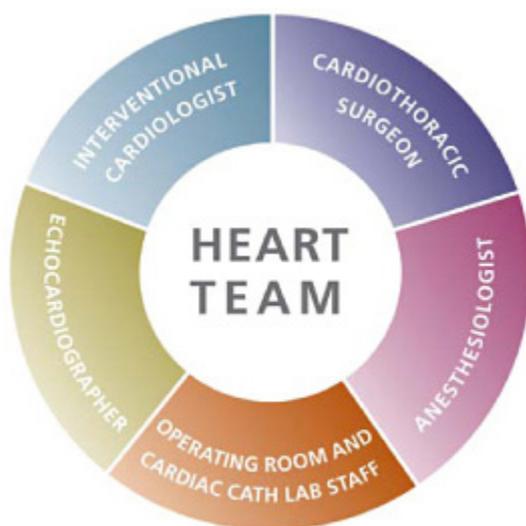


Figura 17: composizione dell'Heart Team

Il ruolo dell'Heart team, attraverso il suo approccio multidisciplinare, è proprio quello di proporre al paziente la migliore strategia terapeutica possibile. Questo assume particolare rilevanza per coloro che non rientrano pienamente nei criteri delle linee guida o che si collocano in una zona intermedia.

La discussione multidisciplinare dei pazienti complessi è raccomandata dalle linee guida internazionali sulla gestione delle patologie valvolari ed è parte dell'attività clinica di molti centri. Tuttavia, mancano in letteratura trial clinici randomizzati a supporto della gestione

multidisciplinare e non sono stati identificati i parametri che permettano di valutarne l'efficienza. L'Heart team è comunque un promettente strumento nella “*best practice*” per il trattamento delle valvulopatie, che potrebbero portare al miglioramento dell'*outcome* intraospedaliero e ad un'ottimizzazione delle risorse (55). Infatti, in uno studio recentemente pubblicato (56), che ha preso in esame 1004 pazienti con patologia valvolare ed alta complessità clinica (età media 75 anni, EuroSCORE II medio 9,4%, STS-PROM medio 5,6%) si è evidenziato, sebbene con i limiti di uno studio non multicentrico e puramente osservazionale, come l'approccio multidisciplinare non solo sia fattibile, ma risulti anche in un miglioramento effettivo dei risultati di mortalità a breve termine (rispetto a quelli attesi dagli score di rischio chirurgico).

Fermo restando il ruolo chiave dell'Heart Team nell' iter terapeutico della stenosi valvolare aortica severa, non esiste ancora una standardizzazione della procedura da seguire. Ad esempio, uno studio del 2017, che prendeva in considerazione 250 centri TAVR (57), ha evidenziato come nel 97% dei casi fosse stato consultato l'Heart Team del centro e che, mentre la presenza del cardiologo e del cardiocirurgo era costante, la presenza di altri specialisti era decisamente meno comune. Un ulteriore studio (58) ha messo in evidenza come per il trattamento della patologia valvolare aortica potessero essere messi in pratica 3 diversi tipi di approccio basato sull' Heart Team, sottolineando l'importanza dello stesso, ma altresì la necessità di una standardizzazione procedurale.

Il ruolo dell'approccio multidisciplinare è bene evidente se si considera, ad esempio, il ruolo del chirurgo (59): se, infatti, taluni pazienti potessero essere considerati a basso rischio chirurgico basandosi esclusivamente su aspetti clinici o ecocardiografici, questi potrebbero presentare fattori anatomici (es. aorta a porcellana) che li porrebbero nella categoria “ad alto rischio chirurgico” e che solo il chirurgo può determinare. Similmente al trattamento della patologia valvolare aortica, il ruolo dell'Heart Team viene sempre più allargato al trattamento delle altre patologie valvolari (60, 61) e della coronaropatia (62). Questo rimarca ulteriormente il ruolo chiave, presente e futuro, di questa squadra di professionisti nel trattamento, sempre più “personalizzato”, delle patologie cardiovascolari. Considerando i promettenti risultati in termini di qualità di trattamento proposto con questo approccio multidisciplinare ed in accordo con le recenti linee guida americane ed europee, appare evidente che sia necessario proseguire sulla strada tracciata, cercando di standardizzare quanto più possibile la procedura di istituzione del team e le modalità di organizzazione dello stesso.

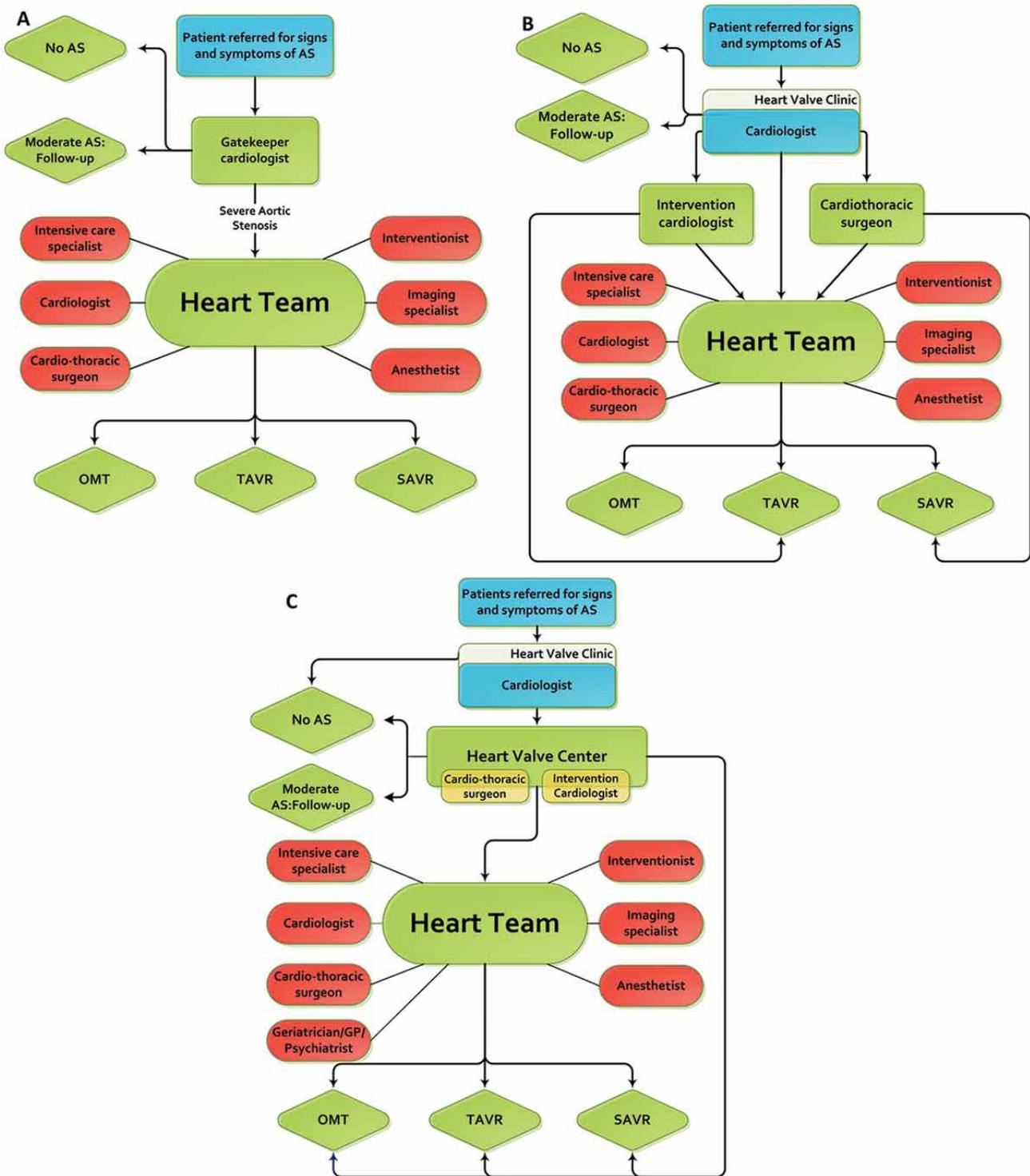


Figura 18: modello applicativo di approccio Heart Team per la stenosi aortica

4. FRAILITY

Fin dall'introduzione della TAVI nella pratica clinica per il trattamento della stenosi valvolare aortica, è emersa l'importanza della valutazione della *frailty* del paziente nel processo decisionale TAVI versus AVR. Questo è finalizzato, da un lato, ad individuare quei pazienti che, a prescindere da un rischio chirurgico convenzionale basso, presentino una *frailty* tale da far propendere per una strategia meno invasiva (come quella transcateretere), dall'altro, ad evitare di sconfinare nel campo della *futility*, ossia di sottoporre a procedura, transcateretere o chirurgica, pazienti con una *frailty* tale da non trarre beneficio dalla procedura stessa (63,64). In generale, la scelta di eseguire una procedura (così come il tipo di intervento) dovrebbe basarsi sull'analisi del rischio-beneficio nel singolo paziente. Il rischio legato alla procedura e la mortalità a medio termine dovrebbero essere comparati al beneficio che la procedura potrebbe apportare, alla luce della storia naturale della patologia valvolare e delle conseguenze a lungo termine dell'intervento (65). La mortalità operatoria in cardiocirurgia può essere stimata mediante una vasta gamma di score chirurgici, basati sulla combinazione di differenti fattori di rischio, come l'STS score e l'EuroSCORE. Questi score hanno, nel tempo, mostrato dei limiti, essendo stati sviluppati unicamente sulle caratteristiche preoperatorie della popolazione di pazienti chirurgici e sulla procedura da effettuare. Pertanto, spesso non prendono in considerazione lo stato di compromissione dei principali organi e apparati dei pazienti, la "*frailty*" (vulnerabilità) del paziente ed alcune problematiche specificatamente legate alla procedura (66). Alla luce di queste considerazioni, già nel 2014, la ACC/AHA Task Force introdusse nella pratica clinica un sistema di valutazione del rischio che prendeva in considerazione tutti questi fattori (Figura 19), affiancando al sistema classico di valutazione del rischio STS (a): lo stato di compromissione dei principali organi e apparati del paziente (b), la "*frailty*" (vulnerabilità) del paziente (c), ed alcune problematiche specificatamente legate alla procedura chirurgica o transcateretere (d) (67).

	Low Risk (Must Meet ALL Criteria in This Column)	Intermediate Risk (Any 1 Criterion in This Column)	High Risk (Any 1 Criterion in This Column)	Prohibitive Risk (Any 1 Criterion in This Column)
STS PROM*	<4%	4%–8%	>8%	Predicted risk with surgery of death or major morbidity (all-cause) >50% at 1 y
	AND	OR	OR	
Frailty†	None	1 Index (mild)	≥2 Indices (moderate to severe)	OR
	AND	OR	OR	
Major organ system compromise not to be improved postoperatively‡	None	1 Organ system	No more than 2 organ systems	≥3 Organ systems OR
	AND	OR	OR	
Procedure-specific impediment§	None	Possible procedure-specific impediment	Possible procedure-specific impediment	Severe procedure-specific impediment

Figura 19: Valutazione del rischio tramite STS score, frailty, disfunzione d'organo e problemi procedura-specifici

- a) L'STS score è uno strumento per predire il rischio dell'intervento chirurgico. In un'analisi sugli interventi di sostituzione valvolare aortica, nel database STS dal 2002 al 2010, l'80% dei pazienti aveva un rischio previsto di mortalità (PROM) minore del 4% ed una mortalità media pari all'1,4 %. Il 14 % dei pazienti aveva un PROM dal 4% all'8% ed una mortalità media del 5,1% ed il 6% dei pazienti aveva un PROM maggiore dell'8 % ed una mortalità media dell'11,1%.
- b) Lo stato di compromissione dei principali organi e apparati: secondo la ACC/AHA Task Force devono essere valutati l'apparato cardiocircolatorio (disfunzione sistolica o diastolica del ventricolo sinistro, disfunzione del ventricolo destro, grado di reversibilità di un'eventuale ipertensione polmonare), l'apparato renale (insufficienza renale cronica pari o superiore allo stadio 3), l'apparato respiratorio (FEV1<50% o DLCO2 <50% del valore predetto), il sistema neurologico (demenza, malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, accidente cerebrovascolare con persistente limitazione fisica), l'apparato gastrointestinale (malattia di Crohn, retto-colite ulcerativa), lo stato nutrizionale od una concentrazione di albumina sierica <3.0 gr/dl, una storia di neoplasia maligna attiva ed infine la funzionalità epatica (stadio di una eventuale cirrosi, sanguinamento di varici esofagee, valori elevati di INR in assenza di terapia anticoagulante orale)
- c) La *frailty* è definita come una sindrome fisiologica caratterizzata da una ridotta riserva funzionale e resistenza agli stress. È la conseguenza del declino cumulativo delle funzioni di organi e apparati, che determina una riduzione della resistenza agli stress e definisce il grado di vulnerabilità del paziente. Vi concorrono fattori molto diversi, di natura biologica, medica ed ambientale. Inoltre, il suo impatto clinico è condizionato dall'ambiente fisico, sociale e dalle situazioni che perturbano l'equilibrio della vita quotidiana. In uno studio sulla fragilità condotto da Fried et al. (68) sono stati identificati i seguenti criteri diagnostici:
- perdita di peso (4.5 kg in un anno)
 - affaticamento (*self-reported*: fatica in almeno 3 giorni/settimana)
 - riduzione della forza muscolare (*hand grip*: sollevare meno di 5.85 kg e 3.37 kg nel maschio e nella femmina, rispettivamente)
 - ridotta attività fisica (valutabile con PASE: *Physical Activity Scale for Elderly*)
 - riduzione della velocità del cammino (più di 7 secondi a percorrere 4.57 metri)

Qualora siano presenti 3 dei 5 *items* sopraelencati, si può parlare di fragilità; se, al contrario, sono presenti meno di 3 *items*, si diagnostica una condizione di pre-fragilità.

Essendo la *frailty* definita come uno stato di declino psico-fisico e di vulnerabilità caratterizzato da debolezza fisica e ridotta riserva fisiologica (69), nella sua genesi sono coinvolti molteplici organi e apparati, come quello neuromuscolare, il sistema metabolico, il sistema immunitario, lo stato nutrizionale e il sistema cognitivo; il risultato è un aumento della vulnerabilità del paziente. Secondo un modello ampiamente accettato, la fragilità si manifesta con un numero crescente di deficit funzionali. Inizialmente il danno non si traduce in una chiara disfunzione, perché si limita a ridurre gli elementi in sovrannumero; tuttavia, ne consegue una minore capacità di soddisfare un aumento delle richieste legate allo stress. La valutazione clinica della cosiddetta età biologica di un paziente, contrapposta all'età anagrafica, è probabilmente la forma più semplice ed immediata di valutazione soggettiva del grado di fragilità. Gli organi ed apparati che sembrano impattare maggiormente sul grado di *frailty* sono il cervello, il sistema endocrino, il sistema immunitario e l'apparato muscoloscheletrico. La fisiopatologia alla base della *frailty* è principalmente legata ad una anormalità del sistema endocrino, con bassi livelli di testosterone ed un aumentato grado di insulino-resistenza, oltre ad un'inflammatione sistemica cronica di grado lieve. La *frailty* rappresenta un fattore di rischio chirurgico, essendo intrinsecamente correlata ad un aumento di mortalità e morbilità. Nei pazienti chirurgici è, pertanto, un fattore predittivo indipendente di complicanze postoperatorie e di prolungata degenza ospedaliera (70). Esistono inoltre diverse correlazioni tra *frailty* e malattia cardiovascolare, prima fra tutte l'inflammatione cronica di grado lieve. Infatti, sia nei pazienti con *frailty*, sia in quelli affetti da patologie cardiovascolari, si può rilevare un'attivazione dei neutrofili e dei monociti, un aumento della proteina C-reattiva, dell'interleuchina 6 e dei marker trombotici (come il fattore VIII e il D-dimero) (71-75). L'inflammatione sembra essere un fattore predisponente delle suddette condizioni attraverso due vie distinte. Nelle malattie cardiovascolari, può portare all'ossidazione delle lipoproteine e all'attivazione della placca aterosclerotica (76). Nei pazienti con *frailty*, invece, si ritiene che possa causare uno stato catabolico neuro-ormonale, attraverso il rilascio di aminoacidi dai muscoli, compromettendone la risposta allo stress e la rigenerazione tessutale, inducendo sarcopenia (77). L'insulino-resistenza, l'ipovitaminosi D, l'anemia, la leucocitosi e l'iperfibrinogenemia sono aspetti comuni in entrambi le condizioni (78). Questi dati suggeriscono una via biologica comune, che sembra essere alla base degli *outcomes* sfavorevoli (sia cardiaci sia extra cardiaci), come la disabilità, la prolungata ospedalizzazione e la mortalità.

- d) Problematiche specificatamente legate alla procedura chirurgica, quali la presenza di tracheostomia, severa calcificazione dell'aorta ascendente (aorta a porcellana), malformazioni del torace, *grafts* coronarici adesi alla parete posteriore dello sterno, pregressa radiazione toracica.

Diversi modelli di score sono stati sviluppati per calcolare il rischio operatorio dei pazienti da sottoporre a chirurgia cardiaca. Alcuni fra questi, come l'*Age*, il *Creatinine*, l'*Ejection Fraction (ACEF)* e il *Parsonnet*, sono stati ben presto sostituiti dai più comuni STS score ed EuroSCORE (79, 80). Sebbene questi ultimi siano stati ampiamente impiegati, presentano dei limiti intrinseci, poiché la loro predittività si basa sulla popolazione esistente nel momento storico in cui vennero creati. Diversi aspetti rilevanti, come una malattia calcifica severa dell'aorta, una calcificazione anulare mitralica, l'ipertensione polmonare, lo stato nutrizionale e la *frailty* non sono presi in esame. Nello specifico, l'EuroSCORE sovrastima il rischio operatorio in pazienti con una buona riserva funzionale residua e lo sottostima nei pazienti fragili con le stesse comorbidità. L'STS score può sia sottostimare che sovrastimare il rischio di complicanze perioperatorie e la mortalità, rendendo il suo valore sulla mortalità a lungo termine non predittivo. L'esigenza di *scores* che valutassero la riserva funzionale residua nei pazienti anziani, nonché la loro capacità di fronteggiare un evento stressante, come l'intervento cardiocirurgico, ha portato alla creazione di *score* di rischio specifici per questa popolazione. Il *FCSS (Frailty and Cardiac Surgery Study)* è uno studio prospettico, concepito per fornire una stima accurata delle capacità di recupero del paziente anziano, unendo la valutazione della *frailty* agli *score* di rischio cardiocirurgico tradizionali (81). Il FCSS permette una stratificazione del rischio, focalizzando l'attenzione sulla mortalità, sulla morbilità e sul miglioramento della qualità di vita (inteso come percezione soggettiva di benessere). L'analisi include quattro scale di *frailty* comunemente usate, tre scale per calcolare il grado di disabilità e cinque *score* di rischio cardiocirurgico (Figura 20).

Frailty scales
5-m gait speed
CHS frailty scale ^[27]
Expanded CHS frailty scale ^[27,117]
MacArthur study of successful aging sub-dimensions ^[118]
Disability scales
Nagi scale ^[119]
Katz activities of daily living ^[120]
Older americans research and services instrumental activities of daily living ^[121]
Cardiac surgery risk scores
Revised Parsonnet score ^[79]
Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality (STS-PROM) ^[77]
Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality or Major Morbidity (STS-PROMM) ^[77]
Logistic EuroSCORE ^[80]
Age-Creatinine-Ejection Fraction (ACEF) score ^[78]

Figura 20: Score di frailty, disabilità e rischio in cardiocirurgia usati nello studio FCS (82)

L'FCSS ha dimostrato come la *frailty* e la disabilità siano importanti predittori indipendenti di mortalità. Vari metodi sono stati utilizzati per valutare la *frailty* e la disabilità. Questi sistemi valutano la capacità di svolgere le attività della vita quotidiana (indice di Katz), come alimentarsi, lavarsi, vestirsi, spostarsi, andare in bagno, il mantenimento o meno della continenza urinaria/fecale, e calcolano la velocità della deambulazione, la forza nella presa e la massa muscolare. Tra tutti i metodi per valutare la *frailty*, riveste un ruolo di grande interesse il *gait speed*, che analizza la capacità di percorrere 5 metri in meno di 6 secondi. Questi sistemi di valutazione della *frailty* e della disabilità, combinati fra loro, hanno permesso di distinguere 3 categorie di pazienti:

- a) il paziente non fragile (autonomo nell'esecuzione di tutte le attività giornaliere e capace di percorrere 5 metri in meno di 6 secondi);
- b) il paziente lievemente fragile (incapace di eseguire una delle attività giornaliere e capace di percorrere 5 metri in meno di 6 secondi);
- c) il paziente con grado di *frailty* da moderato a severo (incapace di compiere 2 o più attività giornaliere);

con un *outcome* peggiore per i pazienti con grado di *frailty* da moderato a severo. Questo sistema combinato di valutazione della *frailty* e della disabilità, data la sua semplicità e rapidità di esecuzione, rappresenta un utile strumento da utilizzare nel contesto di un Heart Team durante il processo decisionale TAVI versus AVR.

5. TAVI

5.1 EPIDEMIOLOGIA

La stenosi valvolare aortica è la più comune patologia valvolare cardiaca, con una prevalenza fino al 10% nella popolazione più anziana. La sostituzione valvolare aortica a cuore aperto è stato il trattamento di scelta per decenni e ha portato a risultati eccellenti. Recentemente, la TAVI, per la prima volta eseguita da Cribier nel 2002, è diventata uno standard di cura, anche grazie alla minor invasività che la contraddistingue.

Il numero di procedure transcateretere è cresciuto annualmente in tutto il mondo nell'ultimo decennio, con significative differenze da nazione a nazione. Mylotte et al. hanno dimostrato che il sistema di rimborso ha influenzato la penetrazione della TAVI nei vari paesi (83). Grazie all'introduzione di un *Diagnosis-Related Group* apposito per la TAVI nel gennaio 2008 e all'assicurazione sanitaria obbligatoria del paese, il 46% di tutte le TAVI eseguite nel 2011, nell'Europa occidentale, sono state eseguite in Germania. È interessante notare

come, nonostante il 40% delle sostituzioni valvolari aortiche fosse stato eseguito tramite TAVI, non si osservò un decremento nel numero delle AVR rispetto agli anni precedenti (84). Questo fenomeno potrebbe essere spiegato dal fatto che molti dei pazienti sottoposti a TAVI non fossero candidabili precedentemente ad AVR (85).

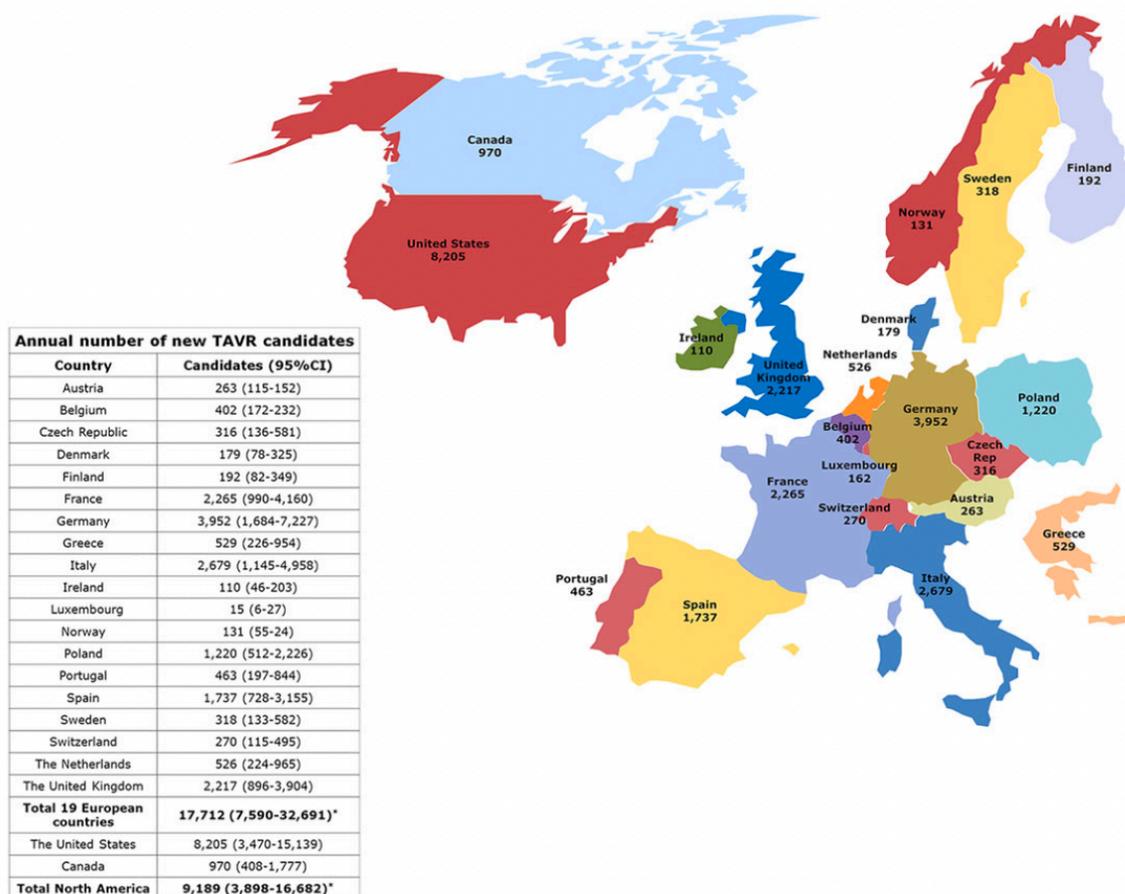


Figura 21, numero di nuovi pazienti candidati a TAVI nel mondo (86)

La Germania è stata una tra le principali nazioni in cui la TAVI ha avuto un'ampia diffusione nei dieci anni passati. Nel corso degli anni, il numero di TAVI è cresciuto rapidamente in Germania e dal 2013 ha sorpassato il numero di AVR. Nel 2018, all'incirca 21000 TAVI sono state eseguite in 85 centri. Di conseguenza, il numero di AVR ha iniziato a diminuire. In base ai risultati forniti da recenti trial randomizzati controllati, è possibile aspettarsi un'ulteriore crescita del tasso relativo di TAVI legato all'adozione della tecnica transcateretere in pazienti a rischio chirurgico intermedio e basso.

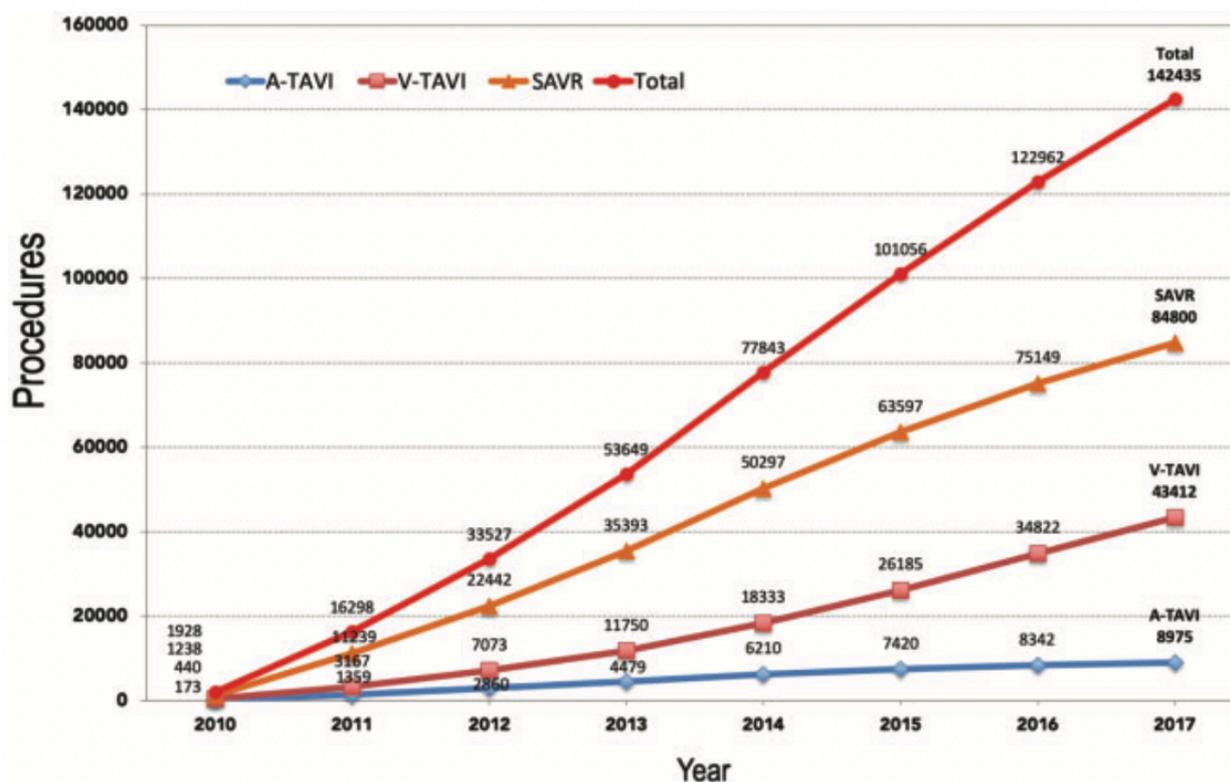


Figura 22: andamento del numero di TAVI e AVR in Germania dal 2010 al 2017 (87)

In Germania, la TAVI può essere eseguita solo in centri con un reparto di cardiocirurgia, limitando, pertanto, il numero di centri in cui è possibile eseguire questa tecnica; tuttavia, il numero di queste procedure per centro si attesta tra le 20 e le 1000 l'anno. La *German Cardiac Society (DGK)* ha certificato 46 centri che possiedono gli standard qualitativi richiesti e che eseguono oltre 50 procedure per anno (88). Inoltre, la *German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (DGTHG)* pretende requisiti di alto livello per riconoscere un chirurgo come certificato per l'impianto valvolare transcateretere.

La decisione sulla modalità di intervento da preferire è presa dall'Heart team locale, come raccomandato dalle linee guida ESC/EACTS (52). Per ottenere il rimborso in Germania, è necessario fornire dati sul decorso ospedaliero. Per poter ottenere dati sull'utilizzo della tecnica nella *real-world practice* e poter seguire pazienti in follow-up lunghi, la DGK e la DGTHG hanno creato il *German Aortic Valve Registry (GARY)* nel 2010 (89). L'intenzione era di raccogliere dati su tutti i pazienti sottoposti ad una procedura sulla valvola aortica in Germania e di analizzare risultati sia a breve, che, soprattutto, a lungo termine. Tutti i centri tedeschi che eseguono una TAVI o una AVR si impegnano a fornire i dati raccolti prospetticamente in ospedale ad un'agenzia indipendente (*BQS, Institut für Qualität und Patientensicherheit, Dusseldorf, Germany*). Questa analizza i dati e raccoglie le informazioni sul follow-up attraverso contatti telefonici o questionari ad 1, 3 e 5 anni dalla procedura

iniziale. Il supporto finanziario al GARY è stato fornito da società scientifiche, industrie farmaceutiche, la *German Heart Foundation*, la *Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufforschung (DZHK)*, una fondazione privata (Dr Rolf M. Schwiete Stiftung) e, più recentemente, dal contributo di fondi governativi. L'obiettivo sarebbe di trasformare questo registro volontario in uno ufficiale, sottoposto a leggi governative; questo fine probabilmente verrà raggiunto nel 2023. Nonostante questo cambiamento, è garantito che questi dati rimarranno disponibili per ulteriori analisi scientifiche.

In oltre 9 anni, 97 centri aderenti hanno reclutato più di 140000 pazienti che hanno dato il consenso e vengono seguiti in follow-up. Infatti, il GARY rappresenta il più vasto dataset di interventi sulla valvola aortica al mondo e l'unico registro che racchiude lo spettro completo di procedure sulla valvola aortica. Il 60% è costituito da procedure chirurgiche, la parte restante da procedure transcateretere. Dato che la partecipazione è, attualmente, su base volontaria, solo i due terzi dei pazienti sottoposti ad intervento sono inclusi, ma un follow-up che coinvolge oltre il 98% di questi pazienti certifica la qualità del registro.

Grazie al vastissimo database GARY molti studi sono stati presentati a congressi internazionali e sono stati pubblicati su importanti riviste scientifiche.

Alcuni risultati sono comparabili con quelli emersi dai trial randomizzati controllati. Analizzando i risultati procedurali di 13860 pazienti registrati nel GARY nel 2011 (90)., attraverso un confronto tra la coorte sottoposta ad AVR e quella sottoposta a TAVI, si è evidenziato che quest'ultima comprendesse pazienti con età superiore di 10 anni e con un rischio chirurgico maggiore. Ciò nonostante, la mortalità in ospedale dei pazienti trattati con TAVI in questo periodo era bassa (transfemorale 5.1%, transapicale 7.7%). Per la AVR, la mortalità intraospedaliera della procedura isolata era del 2.1% e del 4.5% per la procedura combinata AVR-CABG. Questo ha permesso di concludere che la AVR era associata ad ottimi risultati, ma anche la TAVI, in pazienti ad alto rischio e più anziani, permetteva di ottenere risultati comparabili con quelli dei trial.

L'impatto della TAVI nella gestione dei pazienti con stenosi valvolare aortica e gli effetti della curva di apprendimento sono emersi dall'analisi dei risultati perioperatori e dalle complicanze di 15964 TAVI, effettuate dal 2011 al 2014 (91). La mortalità intraospedaliera della TAVI è stata del 5.2%, in pazienti con un'età media di 81 anni. Complicanze severe, comportanti un rischio per la vita dei pazienti (definite come morte nello stesso giorno della procedura, conversione alla sternotomia, ridotta eiezione cardiaca postprocedurale richiedente un supporto meccanico, rottura dell'annulus e dissezione aortica) si sono attestate al 5% e complicanze tecniche della procedura al 4.7%. Un significativo calo delle

complicanze tecniche è stato osservato nel corso dei 4 anni di osservazione. Similmente, anche nei 42776 pazienti sottoposti ad AVR, si è osservato un calo nell'età media di un anno (da 73 a 72 anni) ed una riduzione del profilo di rischio dovuta al passaggio di pazienti a rischio maggiore nella TAVI (92).

La TAVI permette di ottenere miglioramenti considerevoli nella qualità della vita, specialmente in termini di autonomia motoria e attività quotidiane (93). Questa affermazione è fondata su quanto è emerso dall'analisi di 3875 pazienti sottoposti a TAVI dopo un anno. La consistenza dei miglioramenti era superiore nella coorte sottoposta a TAVI transfemorale rispetto alla coorte sottoposta a TAVI transapicale. Tuttavia, occorre segnalare che un gruppo di pazienti non riferiva alcun miglioramento. Numerosi fattori pre e postoperatori (età, sesso femminile, BMI, classe NYHA III e IV, disfunzione neurologica, dialisi, vasculopatia periferica, insufficienza mitralica di grado II o superiore, TIA postoperatori o stroke) erano stati identificati come predittivi di *outcomes* peggiori.

L'impianto transcateretere, nel sesso femminile, è associato ad una mortalità ad 1 anno più bassa (94). Una funzionalità ridotta del ventricolo sinistro riveste un ruolo prognostico negativo nei pazienti di sesso maschile, ruolo che pare meno rilevante nelle donne. Un altro studio su pazienti con stenosi valvolare aortica di basso grado ha evidenziato il ruolo prognostico negativo della disfunzione ventricolare sinistra, rispetto ad una funzionalità conservata, durante il primo anno di follow-up (95).

Un altro studio ha indagato il beneficio di una sedazione cosciente rispetto ad un'anestesia generale nella TAVI. La sedazione era associata ad un tasso inferiore di sindrome da bassa portata, insufficienza respiratoria, delirium, rianimazione cardiopolmonare e mortalità precoce (96). Questo aspetto non era mai stato indagato in nessun trial randomizzato controllato e suggerisce che la sedazione cosciente potrebbe diventare la prima scelta nella TAVI.

7613 pazienti a rischio intermedio sono stati valutati usando uno score specifico. Nonostante importanti differenze per età e rischio tra le coorti di TAVI e AVR, non furono evidenziate differenze nella mortalità ad 1 anno (97). Analogamente, nei pazienti a basso rischio (STS score <4%) sottoposti a TAVI, la mortalità ad 1 anno si è rivelata inferiore a quella della coorte AVR, anche se sono emersi risultati simili dopo 1 anno (98).

Dato che il GARY si focalizza primariamente su lunghi periodi di follow-up (3-5 anni), i dati più rilevanti sono attesi nell'arco dei prossimi anni. Inoltre, analisi su differenti tipologie di protesi valvolari e tecniche di impianto e su specifici sottogruppi di pazienti (diabetici, con

insufficienza renale, con scompenso cardiaco, asintomatici...) sono in corso e i risultati saranno presto resi noti.

La raccolta di dati del GARY tra il 2018 e il 2019 si è focalizzata su pazienti tra i 70 e i 79 anni, in modo da poter valutare la durata a lungo termine delle protesi valvolari biologiche di TAVI e AVR, grazie ad un follow-up ecocardiografico decennale.

Registri scientifici, come il GARY, rivestono un ruolo essenziale nel definire se i risultati evidenziati dai trial randomizzati controllati siano veritieri anche nella realtà clinica; questo è il motivo per cui, l'istituzione di registri è sempre più incoraggiata dalle autorità sanitarie. Al fine di valutare i vari aspetti della patologia nelle sue diverse sfaccettature e di definire il miglior trattamento possibile nello scenario in continua evoluzione delle linee guida.

5.2 I "TALLONI D'ACHILLE" DELLA TAVI

Nonostante nell'ultimo decennio la TAVI diventata il trattamento di scelta per pazienti inoperabili e l'alternativa da preferirsi alla AVR, per pazienti ad alto rischio con stenosi valvolare aortica sintomatica severa, esistono ancora dei temi che devono essere chiariti.

Tra le questioni aperte possiamo annoverare i *leak* p *Tabella 16: Predittori indipendenti di mortalità a distanza dopo AVR o TAVI perivalvolari*. Diversamente dall'AVR, i lembi valvolari aortici calcifici non vengono rimossi durante la TAVI determinando, perciò, un *sealing* incompleto tra la valvola protesica e l'annulus nativo responsabile del *leak* perivalvolare (PVL). Un *leak* perivalvolare di entità lieve è riportato fino ad un 61% dei pazienti trattati con TAVI (99). In relazione alla AVR, un *leak* perivalvolare lieve, tradizionalmente, non è mai stato tollerato, mentre un *leak* trascurabile o lieve dopo la TAVI è considerato accettabile e benigno. Diversi studi hanno dimostrato che *leak* moderati o severi dopo TAVI sono associati ad un esito peggiore ed in alcuni studi il *leak* lieve è stato correlato ad un tasso di mortalità superiore (100-103). I risultati, a volte contraddittori, sul *leak* lieve potrebbero essere dovuti alle differenze nella definizione della sua severità dopo la procedura, nonostante la presenza delle definizioni VARC, che dovrebbero aiutare ad uniformare queste situazioni (104). In caso di *leak* perivalvolari di grado superiore al lieve, una strategia procedurale quale la post-dilatazione (ovvero una o più dilatazioni della valvola dopo il rilascio dello stent) o un impianto valve-in-valve (ViV) dovrebbero essere presi in considerazione al momento della procedura (105, 106).

L'incidenza di *leak* perivalvolari moderati e severi sta diminuendo nel corso del tempo. Questo è favorito dall'utilizzo di TC 3D per la misurazione dell'annulus, che fornisce dati più precisi di quelli forniti dall'ecocardiografia e che si è tradotto in una più precisa scelta del

size valvolare (107). La consapevolezza dell'utilità della TC cardiaca nella scelta del *size* della THV che la maggior parte delle valvole adottate nella TAVI potrebbero risultare lievemente sovrastimate dalla TC (108), insieme al miglioramento nei sistemi di rilascio della THV stessa, che ne permettono il riposizionamento, se necessario, sono due fattori che hanno contribuito a ridurre l'incidenza di *leak* perivalvolari significativi. Inoltre, lo sviluppo di nuove valvole, progettate appositamente per ridurre il *leak* perivalvolare, abbinato alla continua crescita degli operatori sui vari aspetti della procedura hanno portato ad un miglioramento dei risultati postprocedurali, in termini di *leak* perivalvolari (109).

Le complicanze vascolari (VC) sono più spesso dovute all'utilizzo di introduttori per l'approccio transfemorale. I tassi di complicanze vascolari maggiori variano dal 5.5% al 20% (110, 111). L'ampiezza di questo range potrebbe essere dovuta all'utilizzo di definizioni delle complicanze vascolari diverse da quelle VARC, ma anche alla disponibilità, in alcuni centri, di sistemi di rilascio di dimensioni ridotte (112). Il diametro degli introduttori è costantemente diminuito rispetto alle prime generazioni di dispositivi. Ad esempio, la Edwards ha ridotto il diametro dell'introduttore per una valvola da 23mm da 22 Fr a 14 Fr.

Una questione, già sollevata agli albori della TAVI e tornata attuale con la sua diffusione nella popolazione a basso rischio e di età più giovane, è la durata sul lungo termine delle valvole protesiche transcateretere. Considerato che la morfologia delle valvole differisce in modo significativo tra i diversi dispositivi, è possibile che i risultati di una specifica tipologia non siano applicabili anche alle altre. Inoltre, il fatto di non rimuovere le calcificazioni potrebbe influenzare la geometria della valvola impiantata, causandone una distorsione o un'incompleta espansione, che potrebbero causare stress meccanico sui lembi e favorirne la degenerazione. Questi fattori, abbinati al crimpatura, potrebbero condizionare la durata delle valvole (113). Rotture dello stent non sono state osservate fino ad ora durante il follow-up (114). Nel PARTNER, a distanza di 5 anni, non sono emerse degenerazioni valvolari tali da richiedere una AVR ed anche l'area valvolare e il gradiente medio sono rimasti stabili (27, 115). Il gruppo di Taggerweiler ha riportato che, a 5 anni, il 9.7% di pazienti presentava una degenerazione protesica, senza però necessità di reintervento (116). La maggior parte degli studi ha evidenziato solo disfunzioni protesiche non richiedenti una nuova operazione (117). Nelle protesi adottate in chirurgia, il tasso di fallimento è molto basso, sotto l'1% a 5 anni e il 10% a 10 anni, in pazienti di 65 anni o più (118). Dato che molti studi hanno sottolineato che la degenerazione protesica è inversamente correlata all'età, il riscontro di degenerazioni protesiche in una popolazione molto anziana, come quella della TAVI, è improbabile, a causa della minor degenerazione e dell'aspettativa di vita ridotta. Ad ogni

modo, soprattutto nell'ottica di una estensione della TAVI ad una popolazione più giovane, è auspicabile e necessario ottenere dati omogenei sulla durabilità protesica da follow-up a lungo termine (85).

Tra le complicanze più frequenti della TAVI, con incidenza nettamente superiore rispetto alla AVR, si possono annoverare i nuovi disturbi di conduzione atrioventricolari, che portano all'impianto di pacemaker permanenti (119). Questo fenomeno è dovuto alla vicinanza anatomica della valvola aortica con il nodo atrioventricolare, il fascio di His e le branche maggiori, destra e sinistra. In particolare, il grado di deposizione di calcio nei pressi del sistema di conduzione, la lunghezza del setto membranoso, la profondità dell'impianto nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro ed una corretta simulazione dell'impianto mediante TC sono elementi da tenere in considerazione per ridurre il rischio. La popolazione con pacemaker già impiantato al momento della procedura si stima intorno al 20%. Sembrerebbe esistere una correlazione tra l'impianto di protesi *self-expandable Medtronic* e lo sviluppo di questi disturbi di conduzione (soprattutto blocchi di branca sinistra e blocchi atrioventricolari di alto grado) richiedenti pacemaker, legame che pare meno evidente con i dispositivi *balloon-expandable Edwards*. Siontis et al. hanno pubblicato uno studio su 11210 pazienti, in cui il 28% aveva dovuto impiantare un pacemaker dopo TAVI con valvola Corevalve® *Medtronic* e "solo" il 6% con la *Edwards SAPIEN*® (120). Con lo sviluppo di nuove generazioni di dispositivi, il gap tra questi prodotti pare essersi ridotto significativamente (121). Sul fatto che questi disturbi di conduzione possano influenzare significativamente la prognosi dei pazienti non ci sono dati certi. Weber et al. hanno evidenziato come disturbi di conduzione del ventricolo sinistro con ventricolo destro cronicamente stimolato da pacemaker dopo TAVI siano associati ad un peggior recupero della frazione d'eiezione e ad un aumento del tasso di scompensi cardiaci dopo le procedure (20% di pazienti in classe NYHA III o IV a 3 mesi dalla procedura) (122). Nel PARTNER, i pazienti con impianto di pacemaker avevano una ospedalizzazione più lunga, un'incidenza più alta di riospedalizzazioni e di mortalità (123).

Un altro tema molto importante è l'incidenza di eventi cerebrovascolari dopo la TAVI. Inizialmente furono segnalate nuove lesioni ischemiche nel 68-84% dei pazienti sottoposti a procedura (124); ma, sul piano clinico, "solo" il 4% di queste lesioni erano stroke. Si ritiene che circa la metà degli stroke perioperatori avvenga durante la procedura o nelle prime 24 ore post-procedura e siano probabilmente di natura embolica. I meccanismi alla base del processo sembrerebbero riconducibili a multiple manovre di riposizionamento delle valvole e post-dilatazioni mediante pallone. Gli stroke tardivi, invece, possono essere legati alle

caratteristiche di rischio della popolazione sottoposta a TAVI, o ad eventi postprocedurali, quali la fibrillazione atriale. Nel PARTNER è stata riportata un'incidenza significativamente maggiore di stroke e TIA a 30 giorni e 1 anno in confronto alla AVR. Tuttavia, il tasso di stroke maggiori era simile tra le due tecniche (16, 117). Per ridurre il presentarsi di eventi periprocedurali sono stati proposti e studiati dispositivi di protezione cerebrale (membrane porose a protezione degli osti carotidei e filtri carotidei), con il fine di evitare il rilascio di emboli verso il circolo cerebrale. Occorre, però, sottolineare che anche se dovesse essere dimostrata l'efficacia di questi dispositivi, rimarrebbe il problema degli stroke a distanza di tempo dalla procedura.

La terapia antitrombotica, volta a prevenire nuove lesioni ischemiche dopo la TAVI, è stata impostata sull'esperienza della AVR, avvalendosi della duplice terapia antiaggregante Clopidogrel-ASA (acido acetilsalicilico) per 3-6 mesi, per poi valutare se proseguirla o meno (67, 125). Un evento a cui prestare particolare attenzione è una trombosi precoce della valvola. Diversi studi hanno provato a dimostrare la reale incidenza della trombosi valvolare. Latib et al. hanno riportato un tasso del 0.61% (126), mentre Leetmaa et al., attraverso uno studio mediante TC, sono giunti alla conclusione che nei primi 3 mesi la trombosi sia un fenomeno ancora più comune (4%), ma solitamente asintomatico (trombosi subclinica) (127). La trombosi solitamente si presenta entro il primo anno dalla procedura e può portare a disfunzione valvolare con rapido aumento dei gradienti transvalvolari (126, 128). Questa condizione è trattabile con eparina o Warfarin e, nel caso sia severa e resistente alla terapia, va risolta mediante AVR (129). I meccanismi proposti per spiegare questo fenomeno sono molteplici, dal posizionamento non ottimale delle valvole, causante un flusso turbolento, ai disturbi della coagulazione. Nel PORTICO IDE trial una riduzione del movimento dei lembi è stata rinvenuta nel 42.9% dei pazienti trattati con SAPIEN XT e del 43% con la Portico. Anche nel SAVORY, includente PORTICO® St. Jude Medical-Abbott, Corevalve® Medtronic, Lotus® Boston Scientific e SAPIEN 3® Edwards, è stata riscontrata una riduzione del movimento dei lembi, seppur ridotta rispetto al PORTICO, del 18%. Questi risultati hanno posto l'attenzione sulla reale rilevanza di questi fenomeni. Il fatto che esista una correlazione tra il risultato radiologico e quello clinico non è ancora stato accertato, come non si è riscontrata anche una maggior correlazione con un dispositivo rispetto ad un altro. Ad oggi, la miglior strategia preventiva deve essere ancora definita (85).

Esistono altre complicanze, come la rottura dell'annulus, la perforazione del miocardio, la dislocazione valvolare e l'impianto non ottimale, che sono diminuite con il progredire della *learning curve*. Il GARY ha evidenziato come il verificarsi di complicanze tecniche,

pericolose per la vita dei pazienti, sia in netto calo grazie all'evolversi dei dispositivi e all'esperienza accumulata dagli operatori (91). Merita un capitolo a parte l'insufficienza renale acuta che, uno studio ad hoc di Najjar et al., ha riportato tra il 3.4% e il 57% dei casi, in cui però l'ampiezza del range è dovuta all'adozione di differenti definizioni (130).

5.3 DEVICE

I primi studi clinici che esaminavano la sicurezza e l'efficacia della TAVI fornirono risultati che supportavano il concetto del trattamento transcateretere della patologia valvolare aortica e richiamarono l'interesse sia della comunità scientifica che dell'industria. Questo si tradusse nella realizzazione di nuovi dispositivi, che superarono le limitazioni dei primi prototipi di valvola aortica transcateretere (THV) ed ampliarono le applicazioni cliniche della TAVI.

Negli ultimi 10 anni si è realizzata una rivoluzione nella tecnologia della THV; diverse valvole THV sono state introdotte sul mercato, semplificando la procedura, riducendo le complicanze e migliorando gli *outcomes* procedurali. Questi progressi hanno cambiato il panorama del trattamento della patologia valvolare aortica.

EDWARDS SAPIEN®

Storicamente, la PERCUTANEOUS HEART VALVE (PHV) è stata la prima valvola aortica transcateretere ad essere impiantata nell'uomo.

Il primo prototipo consisteva in tre *leaflets* di pericardio bovino montati su uno *stent* di acciaio inossidabile, espandibile con pallone ed impiantato per via transvenosa e transtettale usando un introduttore da 24 Fr. Nei trials I-REVIVE e RECAST – i primi studi clinici che hanno esaminato l'efficacia della TAVI – è stata usata una versione rivisitata della PHV: la nuova valvola aveva i *leaflets* di pericardio equino ed è stata impiantata usando sia un approccio anterogrado che retrogrado. Lo studio RECAST ha dimostrato un tasso di successo del 75%, ma un'alta incidenza di rigurgito perivalvolare ($PVR \geq$ grado 2 nel 63% dei pazienti). Per ovviare a queste limitazioni, venne introdotta la valvola Cribier della Edwards (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA), denominata Cribier-Edwards THV. L'*inflow* della valvola, ossia la porzione ventricolare dello *stent* della valvola, era ricoperta da tessuto. La valvola poteva essere impiantata attraverso l'arteria femorale usando un introduttore da 22-24 Fr ed un catetere *steerable* dedicato, oppure con un approccio transapicale usando un introduttore da 33 Fr. (131, 132)

Una evoluzione di questo prototipo, la valvola aortica transcaterete Edwards SAPIEN THV è stata introdotta nel 2006 ed è stata la prima ad ottenere il marchio Conformité Européenne (CE). La protesi aveva i *leaflets* di pericardio bovino ed uno rivestimento sull'*inflow* ventricolare fatto di polietilene tereftalato (PET). È stata usata nel PARTNER 1, coorti A e B (15, 16). Questi studi hanno dimostrato che la TAVI è un trattamento efficace in queste categorie di pazienti affetti da stenosi valvolare aortica severa, ma hanno anche rivelato alcune limitazioni significative della tecnologia transcaterete. In particolare, l'alta incidenza di eventi cerebrovascolari, le complicanze vascolari e l'incidenza di *perivalvular leak* di entità moderata-severa, nei follow-up a 30 giorni, portarono ad una evoluzione tecnologica delle protesi ed all'introduzione della valvola Edwards SAPIEN XT®. Questa THV aveva il *frame* di cromo-cobalto con un minor profilo della struttura metallica ed un design a cella aperta. I *leaflets* della protesi si presentavano semichiusi, quando la valvola era in posizione naturale, al fine di ridurre il tempo e la differenza di pressione richiesta per la chiusura diastolica dei lembi stessi. Il *device* era impiantato con approccio transfemorale, usando il *delivery system* NovaFlex, che prevedeva di inserire il pallone all'interno della THV crimpata direttamente all'interno del sistema vascolare del paziente, in aorta discendente. Queste modifiche nel *delivery system* consentivano di ridurre il diametro del NovaFlex (18-19 Fr) rispetto al *delivery system* RetroFlex® (22-24 Fr) usato per l'impianto della valvola SAPIEN® THV.

Uno studio prospettico comparativo della Edwards SAPIEN® e della Edwards SAPIEN XT® ha evidenziato una riduzione del 65% del tasso di complicanze vascolari maggiori usando la valvola SAPIEN XT® (11.1% vs. 33.3%, $p=0.004$) (133).

Il dispositivo SAPIEN XT® è stato usato nello studio randomizzato controllato PARTNER 2 comparando gli *outcomes* dopo la TAVI e AVR in pazienti a rischio intermedio con stenosi aortica severa (32). Non venne evidenziata alcuna differenza tra i due gruppi in merito all'*endpoint* primario (tutte le cause di morte o stroke invalidanti: 19.3% vs. 21.1%, $p=0.25$) a due anni dal follow-up. Tuttavia, le complicanze vascolari maggiori (8.6% vs. 5.5%, $p=0.006$) ed un *perivalvular leak* moderato-severo (8.0% vs. 0.6%, $p<0.001$) risultarono più alte nel braccio TAVI; mentre danni renali acuti (3.8% vs. 6.2%, $p=0.02$), complicanze emorragiche *life-threatening* (17.3% vs. 47.0%, $p<0.001$) e fibrillazioni atriali di nuova insorgenza (11.3% vs. 27.3%, $p<0.001$) erano più alte nel braccio AVR. Per ridurre l'incidenza di *perivalvular leak* e per migliorare la sicurezza del *device*, la Edwards Lifesciences introdusse la valvola Edwards SAPIEN 3® che aveva un *crimping profile* più basso, un *frame* dello *stent* a celle aperte più lungo ed una gonnellina PET addizionale. L'impianto transfemorale veniva eseguito usando un introduttore espandibile eSheath® da

14-16 Fr (diametro esterno di 6 mm per le protesi da 20 mm, 23 mm e 26 mm di 6,0 mm, e di 6,7 mm per le protesi da 29 mm). L'impianto transapicale veniva eseguito usando un introduttore da 18-21 Fr ed il *delivery system Certitude*[®]. La sicurezza e l'efficacia del dispositivo sono stati testati nello studio SAPIEN 3, che includeva 1,077 pazienti a rischio intermedio (31).

Una bassa incidenza di mortalità ed ictus invalidanti è stata riscontrata ad un anno di follow-up, mentre complicanze vascolari, *perivalvular leak* moderato/severo e necessità di reintervento sono stati rilevati nel 6,1%, 2% e 1% della popolazione, rispettivamente.

L'incidenza di impianti pacemaker ad un anno di follow-up era del 12,4%, 2,5% più alta dell'incidenza riportata nel braccio SAPIEN XT[®] dello studio PARTNER 2.

Un'analisi *propensity-matched* con pazienti sottoposti ad AVR, nel PARTNER 2, ha mostrato che la TAVI con la valvola Edwards SAPIEN 3[®] era associata ad *outcomes* migliori della AVR (134). La Edwards SAPIEN 3[®] è la valvola utilizzata nello studio randomizzato PARTNER 3 (NCT02675114), che confronta la sicurezza e l'efficacia della TAVI e della AVR in 1328 pazienti a basso rischio con stenosi valvolare aortica severa (18)

La Edwards Lifesciences ha recentemente introdotto una evoluzione della SAPIEN 3, la protesi Edwards SAPIEN 3 Ultra[®]. Aumentando l'altezza dello *skirt* del 40% rispetto alla versione precedente, la Edwards SAPIEN 3 Ultra[®] può incrementare anche fino al 50% la superficie di contatto con l'anatomia della valvola nativa, il che dovrebbe ridurre ulteriormente l'incidenza di PVR (18) Il dispositivo è impiantato per via transfemorale attraverso un *delivery system* da 14 Fr. È stato testato nello studio SAPIEN 3 Ultra[®] del marchio CE (NCT03471065) e ha ottenuto l'approvazione del marchio CE nel novembre 2018 (Figura 23).

COREVALVE[®]

La CoreValve[®] (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) è stata la prima valvola auto-espandibile introdotta nella pratica clinica per il trattamento della stenosi valvolare aortica. Il dispositivo incorporava *leaflets* di pericardio porcino montati su un *frame* di nitinolo ed uno *skirt* pericardico nella porzione dell'inflow che riduceva il rischio di PVR; il suo impianto venne effettuato solo con approccio retrogrado usando l'AccuTrak[®] *delivery system* (Medtronic) da 18 Fr. La sicurezza e l'efficacia della protesi sono state esaminate dal Trial CoreValve Extreme Risk Pivotal che includeva 506 pazienti inoperabili con stenosi aortica sintomatica severa.

Il tasso di successo procedurale era del 77,6%, mentre l'incidenza della mortalità da ogni causa, ictus, complicanze vascolari maggiori, impianto di pacemaker e *perivalvular leak* da moderato a severo era rispettivamente del 24.3%, 7%, 8.4%, 21.6% e 4.2%, ad un anno di follow-up (135).

Lo studio CoreValve high-risk è stato il primo trial randomizzato che comparava la AVR alla TAVI con una protesi autoespandibile. Includeva 795 pazienti ad alto rischio che furono seguiti per un anno (136).

Lo studio riportava, nella TAVI, un'incidenza più bassa di mortalità (14.2% vs. 19.1%, $p=0.04$), danno renale acuto (15.6% vs. 6%, $p<0.001$) e fibrillazione atriale di nuova insorgenza (32.7% vs. 15.9%, $p<0.001$) ed una più alta incidenza di complicanze vascolari maggiori (6.2% vs. 2%, $p=0.004$), impianto di pacemaker (22.3% vs. 11.3%, $p<0.001$) e *perivalvular leak* moderato/severo (7.0% vs. 1.3%, $p<0.01$). Non c'era nessuna differenza tra i gruppi nell'incidenza di ictus (8.8% vs. 12.6%, $p=0.100$).

Nel tentativo di migliorarne il profilo di sicurezza, Medtronic introdusse il sistema CoreValve Evolut® caratterizzato da un frame in nitinolo più corto, per adattarsi meglio alle anatomie angolate e con forza radiale aumentata, per ottimizzare il *sealing* annulare. La *skirt* pericardica mantenne la sua altezza originale, ma venne estesa all'interno del tratto di afflusso, per ridurre al minimo il rischio di *perivalvular leak*. I *leaflets* di tessuto pericardico porcino vennero trattati con acido alfa-amino oleico per ridurre la calcificazione dei *leaflets* e migliorare la durata del dispositivo. L'impianto del dispositivo avveniva utilizzando il *delivery system* EnVeo® (Medtronic), con introduttore *in-line* a basso profilo (diametro interno: 18 Fr, diametro esterno 6,0 mm per la protesi da 23 mm, 26 mm e 29 mm e 6,7 mm per la 34 mm); il sistema EnVeo® consentiva un impianto controllato del dispositivo THV, permettendo la ricattura, il riposizionamento ed il reimpianto, se necessario.

Le protesi CoreValve ed Evolut® sono state utilizzate nello studio SURTAVI recentemente pubblicato, che ha confrontato TAVI e SAVR in 1.660 pazienti a rischio intermedio con stenosi aortica sintomatica. Non sono state rilevate differenze tra i due gruppi nell'*endpoint* primario (mortalità per tutte le cause o ictus invalidante: 12,6% vs. 14,0%, p per non-inferiorità >0.999) a due anni di follow-up; tuttavia, l'incidenza del reintervento (2,8% vs. 0,7%) e delle re-ospedalizzazione per malattia correlata alla protesi valvolare aortica (13,2% vs. Il 9,7%) era più alta nel braccio TAVI, in relazione al più alto tasso di *perivalvular leak* moderato/severo in questo gruppo (3,4% vs. 0,7%) (137).

La sicurezza e l'efficacia della protesi Evolut® sono state testate anche nello studio FORWARD, che ha coinvolto 1.038 pazienti. In questo studio il tasso di mortalità era

dell'1.9% al follow-up di 30 giorni, mentre l'incidenza di ictus, impianto di pacemaker e *perivalvular leak* moderato/severo è stata rispettivamente del 2,8%, 19,7% e 2,0% (138). Per ridurre il rischio di *perivalvular leak*, Medtronic ha recentemente introdotto una versione aggiornata della sua THV, la CoreValve Evolut PRO, che incorpora un ulteriore involucro esterno di tessuto pericardico porcino, che ricopre le prime 1,5 celle del tratto di *inflow* del dispositivo e che ha un profilo di crimpatura di 20 Fr (diametro esterno dello *sheath* di 6,7 mm). Lo studio clinico Medtronic Evolut PRO US, che ha incluso 60 pazienti con stenosi aortica sintomatica grave, ha riportato un decesso e un ictus invalidante a un mese di follow-up, mentre nessuno dei pazienti in studio aveva una *perivalvular leak* moderato/severo (139). Questi risultati promettenti hanno fornito il substrato per la conduzione dello studio FORWARD PRO, che vuole valutare la performance a lungo termine (5 anni) della protesi in 600 pazienti ad alto rischio (NCT03417011) e dello studio Medtronic Evolut Transcatheter Aortic Valve Replacement in pazienti a basso rischio (NCT02701283), che vuole confrontare TAVI e AVR in 1.200 pazienti a basso rischio con stenosi aortica severa.

JENAVALVE®

JenaValve® (JenaValve, Monaco, Germania) è una protesi autoespandibile che incorpora tre *leaflets* di tessuto porcino attaccati a un *frame* di nitinolo, una gonna pericardica porcina per ridurre l'incidenza di *perivalvular leak* e tre *feelers* progettati per abbracciare i *leaflets* valvolari nativi, fornendo un feedback tattile all'operatore e garantendo un impianto coassiale.

Questa configurazione rende il dispositivo efficace per il trattamento della stenosi aortica e del rigurgito aortico (140). L'impianto viene eseguito tramite un approccio transapicale utilizzando un *delivery system* da 32 Fr.

Nonostante la robusta evidenza scientifica a supporto della sicurezza del *device* e della efficacia del JenaValve in ambito clinico, la protesi venne rimossa dal mercato nel giugno 2016, a causa dell'uso limitato dell'accesso transapicale.

Successivamente, la protesi Everdur Plus (JenaValve) venne reintrodotta per consentirne l'impianto transfemorale. Simile alla precedente versione della JenaValve, il dispositivo incorporava tre *feelers* che consentivano il *clipping* della protesi ai *leaflets* nativi. Tuttavia, il *first-in-man study* sollevò preoccupazioni iniziali sulla sicurezza del *delivery system*, che venne successivamente riprogettato. Successivamente, l'impianto del dispositivo venne eseguito utilizzando il *Coronatic transfemoral delivery catheter*® (JenaValve) attraverso un

introduttore da 19 Fr. La sicurezza e l'efficacia di questa protesi vennero valutate nello studio Everdur CE Mark Trial-AS (134).

Recentemente, la tecnologia della JenaValve® è stata acquisita dalla statunitense JenaValve Technology, Inc (Irvine, CA, USA), ed il Trilogy® Heart Valve System transfemorale ha ricevuto nel maggio 2021 il marchio CE per il trattamento sia della stenosi che della insufficienza valvolare aortica. (JenaValve Technology Receives CE Mark for its Trilogy® TAVI System for the Treatment of Aortic Regurgitation and Aortic Stenosis, IRVINE, Calif.)

ACURATE VALVE®

La protesi ACURATE TA® (Symetis SA, Ecublens, Svizzera) è una valvola autoespandibile costituita da *leaflets* di tessuto porcino montati su un *frame* di nitinolo, con tre archi che forniscono una migliore stabilità durante l'impianto.

Il bordo inferiore/*inflow* del dispositivo forma una corona, progettata per fornire un fissaggio assiale ed è ricoperto da una *sealing skirt* in PET per ridurre l'incidenza di *perivalvular leak*. Il dispositivo è stato impiantato tramite l'approccio transapicale utilizzando un sistema *sheathless* da 28 Fr.

La sicurezza e l'efficacia della protesi sono state testate nel registro SAVI, che comprendeva 250 pazienti e che ha evidenziato il 6,8% di mortalità, il 2,8% di incidenza di ictus e nessun *perivalvular leak* significativo al follow-up di 30 giorni (141).

Per consentirne l'impianto transfemorale, Symetis ha modificato la prima versione della propria THV ed ha introdotto la protesi ACURATE neo®. Questa THV ha archi di stabilizzazione più flessibili, una corona superiore per permettere un ancoraggio sovraannulare ed un posizionamento più stabile, ed una *skirt* pericardica incorporata nel corpo dello stent e nella corona inferiore per ridurre l'incidenza di *perivalvular leak*. L'impianto viene eseguito utilizzando un *delivery system* flessibile da 18 Fr.

Il registro SAVI-TF ha esaminato la sicurezza e l'efficacia dell'ACURATE neo® in 1.000 pazienti ad alto rischio e ha riportato risultati favorevoli di un anno (142).

Nel 2017, Boston Scientific ha acquisito Symetis SA e ha recentemente introdotto l'ACURATE neo2 *advanced sealing system*® con una gonna esterna modificata per ridurre ulteriormente l'incidenza di *perivalvular leak*. La sicurezza e le prestazioni del dispositivo sono state recentemente testate nello studio ACURATE neo AS TF CE Mark che ha incluso 120 pazienti, riportando promettenti outcomes a 30 giorni (134).

LOTUS VALVE®

La Sadra Lotus® (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) è stata la prima protesi transcateretere completamente ricatturabile e riposizionabile. La prima versione di questa THV aveva tre *leaflets* pericardici bovini montati all'interno di un *frame* di nitinolo intrecciato, una membrana di *sealing* esterna (Adaptive Seal®; Boston Scientific) per ridurre il *perivalvular leak*, un marker radiopaco per facilitare il corretto posizionamento e tre meccanismi di bloccaggio per consentire la valutazione iniziale e l'eventuale riposizionamento della valvola prima del rilascio. La protesi venne inizialmente impiantata utilizzando un *delivery system* da 21 Fr, ma nel 2009 venne introdotta una versione aggiornata, che permise l'espansione meccanica controllata della valvola attraverso uno *sheath* da 18-20 Fr.

Il REPRISE II è stato il primo grande studio che ha esaminato la sicurezza e l'efficacia del secondo dispositivo Lotus in 120 pazienti ad alto rischio. Ha dimostrato un'alta incidenza di ictus (5,9%) e di impianto di pacemaker (28,6%) al follow-up a 30 giorni. L'incidenza di ictus è stata più bassa (3,0% e 4,8%) nei più grandi studi RESPOND e REPRISE 3 (n=996, n=912), mentre l'incidenza dell'impianto di pacemaker è rimasta elevata (34,6% e 35,5%, rispettivamente) (144, 145).

Per ridurre al minimo i danni causati al sistema di conduzione durante l'impianto della valvola, la Boston Scientific ha progettato la valvola LOTUS Edge®. Essa incorpora la tecnologia d'impianto Depth Guard®, che dovrebbe ridurre al minimo la profondità dell'impianto della THV e, quindi, ridurre la necessità di impianto di pacemaker (146). Il dispositivo ha ottenuto l'approvazione del marchio CE nel 2016, ma è stato rimosso dall'uso commerciale globale nel 2017, a causa di segnalazioni di rilascio prematuro del perno che collega la valvola e il *delivery system*. Dopo essere ritornata sul mercato con una valvola Lotus di quarta generazione, il dispositivo medico LOTUS Edge Valve System® è stato definitivamente ritirato nel novembre 2021 (147).

HLT VALVE®

La valvola HLT® (HLT, Inc., Maple Grove, MN, USA) è costituita da una valvola tricuspide di tessuto pericardico porcino, trattato con glutaraldeide, un frame elastico in nitinolo, una rete di nitinolo che supporta la valvola ed un rivestimento in poliestere intrecciato, per ridurre al minimo la problematica del *perivalvular leak*. Il dispositivo viene invertito in modo univoco prima dell'impianto per ancorare la valvola nativa ed è ricatturabile e riposizionabile (figura

24, A). Il primo studio sull'uomo, condotto nel 2009, ha riscontrato un elevato tasso di complicanze ed è stato interrotto a causa di problemi di sicurezza.

Il sistema della valvola è stato ridisegnato e la nuova valvola Meridian® aggiornata e il dedicato *delivery system* da 18 Fr Pathfinder® (entrambi HLT, Inc.) sono stati testati con successo nello studio RADIANT US/Canada (148). Lo studio sul marchio RADIANT CE HLT Meridian Valve CE Mark Trial è stato avviato nel 2020 ed includerà 200 pazienti a rischio intermedio/alto per esaminare la sicurezza e l'efficacia del dispositivo (134).

PORTICO VALVE®

La valvola Portico®, progettata da St. Jude Medical (St. Paul, MN, USA) e recentemente acquistata da Abbott® (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA), consiste in tre *leaflets* di tessuto pericardico bovino posizionati all'interno di uno *stent* di nitinolo, il cui *inflow* è ricoperto da una gonna di tessuto pericardico bovino.

La protesi ha un design a grandi celle per ridurre il rischio di *perivalvular leak* e facilitare l'accesso coronarico. Questa THV è stata impiantata tramite l'approccio retrogrado utilizzando un *delivery system* da 18-19 Fr.

Gli studi Portico TF EU e Portico 1 hanno esaminato la sicurezza e l'efficacia del dispositivo ed hanno dimostrato una mortalità a 30 giorni del 2,7-3,6%, un tasso di ictus del 2,4-3,2%, ed un'incidenza di complicanze vascolari maggiori del 5,5-7,2%; mentre l'incidenza di *perivalvular leak* moderato è stata del 3,9-5,7%^{13,14}. La valvola ha ottenuto l'approvazione del marchio CE dal 2012 (149, 150). Recentemente, Abbott (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) ha lanciato sul mercato il Navitor® TAVI system, che presenta migliorie nel design della THV con differente sistema di *sealing* denominato NaviSeal® Cuff e che garantisce un posizionamento stabile ed accurato con una eccellente performance emodinamica (151).

INOVARE VALVE®

La valvola Inovare® (Braile Biomedica, São José do Rio Preto, Brasile) (figura 24, B) è una protesi sviluppata nel contesto di una collaborazione tra industria, università ed agenzie governative brasiliane per soddisfare le esigenze del Brasile. La valvola è *balloon-expandable* e consiste in un *frame* di cobalto-cromo con tre maker radiopachi per l'impianto ottimale del dispositivo e tre *leaflets* creati da un singolo foglio di pericardio bovino.

L'impianto può essere eseguito tramite l'approccio transfemorale o transapicale, utilizzando un *delivery system* da 24 Fr.

Un recente rapporto dell'agenzia governativa brasiliana ha esaminato le prestazioni del dispositivo in 90 pazienti ad alto rischio sottoposti a TAVI transapicale, dimostrando risultati procedurali favorevoli, mentre alcune serie di ridotta numerosità campionaria hanno dimostrato anche la fattibilità dell'approccio transfemorale. La valvola è utilizzata in Brasile ma non ha l'approvazione del marchio CE (152, 153).

CENTERA VALVE®

CENTERA® (Edwards Lifesciences) è una valvola auto-espandibile che incorpora tre *leaflets* di tessuto pericardico bovino montati su un *frame* di nitinolo ed una gonna in PET per ridurre al minimo il rischio di PVR.

A differenza di altri dispositivi autoespandibili, il *frame* dello stent è corto, facilitando il corretto posizionamento della valvola. L'impianto è eseguito tramite un approccio transfemorale, utilizzando un *delivery system* motorizzato ed un introduttore espandibile da 14 Fr.

Un recente studio, che ha esaminato la sicurezza e l'efficacia della CENTERA® THV in 198 pazienti ad alto rischio, ha riportato un tasso di mortalità complessivo a 30 giorni dell'1% ed un'incidenza di impianto di pacemaker del 4,9%, mentre l'ictus e il *perivalvular leak* moderato/severo sono stati riportati rispettivamente nel 4,0% e nello 0,6% (154).

Lo studio randomizzato ExCEED in corso (NCT03517436) mira a confrontare i risultati della CENTERA THV e della AVR in 1.000 pazienti a rischio intermedio con grave stenosi aortica sintomatica (134).

VENUS A-VALVE®

La Venus A-Valve® (Venus Medtech, Hangzhou, Cina) è una protesi autoespandibile che incorpora tre *leaflets* pericardici porcini, attaccati in posizione sovranulare in un *frame* di nitinolo.

Il dispositivo ha tre *markers* radiopachi per facilitare il corretto posizionamento e viene impiantato tramite approccio transfemorale, utilizzando un *delivery system* da 18-20 Fr, che consente l'eventuale ricattura e riposizionamento.

La sicurezza e l'efficacia sono state recentemente testate nello studio Venus A, che ha incluso 101 pazienti a rischio intermedio o alto con stenosi valvolare aortica severa in valvola aortica nativa bicuspidale o tricuspide (155).

In questo studio l'incidenza delle complicazioni procedurali era simile ai precedenti studi TAVI, mentre quella di *perivalvular leak* moderato/severo era elevata (9,2%); tuttavia, questi

risultati dovrebbero essere interpretati con cautela poiché l'analisi ecocardiografica non è stata eseguita da un *core lab*. Questo dispositivo è stato il primo ad acquisire l'approvazione per l'uso in Cina dalla China Food and Drug Administration (figura 23).

HYDRA VALVE®

La valvola Hydra® (Vascular Innovations Co., Ltd, Nonthaburi, Thailandia) (Figura 24, C) è una protesi autoespandibile con *leaflets* pericardici bovini all'interno di un frame costituito da uno stent in nitinolo.

Il dispositivo viene impiantato tramite approccio transfemorale utilizzando un *delivery system* da 18 Fr ed è ricatturabile e riposizionabile.

Nel giugno 2020 l'Hydra TAVR System® ha ricevuto l'approvazione CE, ed è attualmente commercializzata in Europa (156).

BIOVALVE®

Biovalve® (Biotronik AG, Bülach, Svizzera) (Figura 24, D) è una valvola autoespandibile costituita da tre *leaflets* e da una *skirt* in pericardio porcino, attaccati ad un frame di nitinolo, che presenta un'elevata forza radiale nel suo *inflow*, per garantire un ancoraggio ottimale del dispositivo e minimizzare il *perivalvular leak*.

L'impianto viene eseguito tramite l'approccio transfemorale, utilizzando un *delivery system* da 18 Fr.

La protesi è stata recentemente testata nello studio BIOVALVE-I, un piccolo studio di fattibilità che includeva 13 soggetti ad alto rischio (157).

Il più ampio studio BIOVALVE-II (NCT02249000) è stato recentemente avviato e mira a valutare la sicurezza e l'efficacia del dispositivo in 73 pazienti ad alto rischio.

J-VALVE®

Il sistema J-Valve® (Jiecheng Medical Technology Co., Ltd., Suzhou, Cina) (figura 24, E) è costituito da tre *leaflets* porcini all'interno di un *frame* di nitinolo autoespandibile. Il dispositivo ha tre *graspers* a forma di U, che facilitano il posizionamento coassiale e la fissazione assiale e radiale.

La valvola viene impiantata tramite l'approccio transapicale o transfemorale, utilizzando un *delivery system* da 27 Fr o 18 Fr, rispettivamente.

Gli studi *First-In-Man* hanno dimostrato che la protesi è sicura ed efficace per il trattamento sia della stenosi aortica che dell'insufficienza aortica (156).

VITAFLOW VALVE®

La valvola VitaFlow® (MicroPort® Medical, Shanghai, Cina) (figura 24, F) è una protesi autoespandibile con tre *leaflets* pericardici bovini montati su un frame di nitinolo autoespandibile.

Il dispositivo ha una *skirt* interna ed esterna per ridurre al minimo l'entità del *perivalvular leak* e viene impiantato tramite l'approccio transfemorale utilizzando un *delivery system* motorizzato da 16-18 Fr.

La *performance* della valvola è stata recentemente validata in uno studio clinico pre-market che ha incluso 110 pazienti inoperabili, con esiti clinici ad un anno paragonabili a quelli riportati in altri studi sulle valvole (159).

Per semplificare la procedura ed ottimizzare il posizionamento della THV, MicroPort ha recentemente progettato il *delivery system* VitaFlow®, che incorpora un manipolo motorizzato per consentire la ricattura ed il riposizionamento delle valvole. Il sistema aggiornato dovrebbe essere valutato nel VitaFlow® Il Transcatheter Aortic Valve System Study (NCT03575039), che mira a reclutare 178 pazienti inoperabili con stenosi aortiche severe. Si prevede che il dispositivo otterrà l'approvazione della China Food and Drug Administration nel prossimo futuro (134).

ALLEGRA NVT VALVE®

La valvola Allegra NVT® (New Valve Technology, Hechingen, Germania) è costituita da tre *leaflets* di tessuto pericardico bovino in un frame autoespandibile, con una configurazione a forma di diamante a celle chiuse.

Il dispositivo incorpora sei markers radiopachi per facilitare il corretto posizionamento, mentre il suo *inflow* ventricolare è ricoperto da una *skirt* di pericardio bovino per ridurre al minimo il rischio di *perivalvular leak*.

L'impianto transfemorale è realizzato utilizzando uno *sheath* da 18 Fr ed il *delivery system* Permaflow® (New Valve Technology), che consente l'eventuale ricattura e riposizionamento del dispositivo.

Lo studio *first-In-Man* ha incluso 21 pazienti inoperabili e ha mostrato il 95,2% di successo procedurale e risultati clinici ed emodinamici favorevoli a 30 giorni di follow-up (160).

Lo studio NVT ALLEGRA TAVI System TF in *Failing Calcified Aortic Heart Valves in a Real-world Patient Population* (FOLLOW) (NCT03613246), recentemente iniziato, riporterà gli esiti clinici a breve e medio termine in 200 pazienti ad alto rischio sottoposti a TAVI con questa protesi.

MYVAL[®]

MyVal[®] (Meril Life Sciences Pvt. Ltd., Vapi, India) (figura 2J) è una valvola *balloon-expandable*, costituita da un frame in lega di nichel-cobalto con elevata forza radiale, un *sealing cuff* interno ed uno esterno in PET (polietilene tereftalato), per ridurre il *perivalvular leak* e tre *leaflets* di pericardio bovino.

L'impianto del dispositivo viene eseguito tramite uno *sheath* transfemorale da 14-16 Fr. La protesi è stata inizialmente progettata per coprire le esigenze del mercato dell'India ed ha successivamente ricevuto il marchio CE nell'aprile 2019.

Oltre alle suddette protesi TAVI utilizzate in ambito clinico, ci sono diversi altri dispositivi che hanno avuto applicazioni cliniche in passato ma che ora sono stati rimossi dal mercato, nonché protesi che sono attualmente sottoposte a studi First-In-Man e prototipi che sono stati introdotti in passato ma non hanno raggiunto l'ambito clinico.

Dispositivi che sono stati rimossi dal mercato

La Direct Flow Medical[®] (Direct Flow Medical Inc., Santa Rosa, CA, USA) è l'unica valvola TAVI non metallica utilizzata nella pratica clinica.

Il dispositivo è costituito da una struttura (*cuff framework*) in tessuto di poliestere gonfiabile, con anelli gonfiabili posizionati sopra e sotto l'anello della valvola aortica nativa, per garantire l'ancoraggio della THV.

Il dispositivo è completamente riposizionabile e ricatturabile ed è impiantato tramite via transfemorale con *delivery system* da 22 Fr.

Diversi studi hanno dimostrato risultati favorevoli di sicurezza ed efficacia in pazienti ad alto rischio (161, 162). Tuttavia, Direct Flow Medical Inc. ha chiuso nel 2016, dopo la mancata garanzia dei finanziamenti e quindi attualmente il dispositivo non è disponibile per l'uso clinico.

L' Engager[®] (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) è una valvola autoespandibile con tre *leaflets* di pericardio bovino suturati in un manicotto polimerico e montati su un frame di nitinolo. Il dispositivo viene impiantato tramite l'approccio transapicale utilizzando un *delivery system* da 30 Fr.

Il primo studio di fattibilità su 30 pazienti ha sollevato preoccupazioni sulla sicurezza della protesi, dimostrando un'alta incidenza di dissezione aortica (13%) e mortalità a 30 giorni (20%), attribuita al *delivery system* rigido utilizzato per l'impianto della valvola (163, 164).

L'approvazione del marchio CE è stata ottenuta nel 2013, ma Medtronic ha ritirato volontariamente il dispositivo dal mercato due anni dopo.

Dispositivi attualmente in fase di studi FIM

La valvola cardiaca Colibri® (Colibri Heart Valve, LLC, Broomfield, CO, USA) (figura 24, G) è una valvola *ballon-expandable* preconfezionata e premontata, che incorpora tre *leaflets* di pericardio porcino disidratati e trattati per tollerare l'elevato stress a cui sono sottoposti durante la crimpatura ed il montaggio a secco. Il profilo di crimpatura della valvola è significativamente ridotto, consentendo l'impianto tramite un *delivery system* transfemorale da 14 Fr. Un singolo report nell'uomo ha confermato la fattibilità di questo concetto, ma ad oggi non ci sono dati solidi per sostenere la sicurezza e l'efficacia di questo *device* (165). Recentemente, Colibri Heart Valve e Venus Medtech hanno unito le forze per progettare un nuovo dispositivo che combina la tecnologia dei *leaflets* disidratati Colibri e il *Medtech nitinol stent frame* (166). La risultante valvola Venibri® (figura 2H) è attualmente in fase di studio *First-In-Man* e i primi promettenti risultati sono stati riportati a Transcatheter Cardiovascular Therapeutics nel 2017 (167).

La valvola Trinity® (Transcatheter Technologies GmbH, Regensburg, Germania) (Figura 24, I) è una protesi autoespandibile con tre *leaflets* di tessuto di pericardio bovino, trattati con glutaraldeide e montati su un frame di nitinolo. La valvola è ripiegata per raggiungere il minimo diametro, utilizzando fili attaccati alle corone superiore ed inferiore ed ha un *cuff* pericardico, posizionato nella corona inferiore, per ridurre l'incidenza di *perivalvular leak*. Il dispositivo è ricatturabile e riposizionabile ed è premontato sul *delivery system* utilizzando una tecnologia speciale (*Zero Crimping*®), che protegge i *leaflets* e ne aumenta la durabilità. La valvola viene impiantata per via transapicale con un *delivery system* da 31 Fr; la sua efficacia è stata recentemente testata nell'uomo in un piccolo studio di fattibilità (168). La Transcatheter Technologies GmbH ha venduto il portfolio tecnologico a Venus Medtech nel 2016.

Infine, la Valve Medical THV (Valve Medical, Tel Aviv, Israele) è una protesi autoespandibile con una struttura in nitinolo, coperta da due strati di rivestimento polimerico e con tre *leaflets* di pericardio porcino. Una caratteristica speciale è il suo design ed il basso profilo di crimpatura (12 Fr); il frame è inizialmente posizionato all'interno dell'anello della valvola nativa seguito dal bloccaggio della stessa sul frame. Uno studio *FIM* ha dimostrato che

l'impianto del dispositivo è troppo complesso e può causare instabilità emodinamica dopo l'impianto del frame; rendendo necessario un ulteriore sforzo per semplificare la procedura prima dell'uso clinico (169).

Dispositivi che non hanno raggiunto l'ambito clinico

Diversi altri prototipi non sono ancora stati testati sugli esseri umani (Figura 25). Questi includono:

- la valvola AorTx autoespandibile (Hansen Medical Inc., Mountain View, CA, USA);
- la valvola Triskele (University College di Londra, Londra, Regno Unito) che ha *leaflets* polimerici che sono più sottili, più economici, facili da realizzare e dovrebbero avere una maggiore durata;
- la FoldaValve (FOLDA LLC, Rancho Santa Margarita, CA, USA), una THV completamente ricatturabile, riposizionabile e con profilo di crimpatura basso, in cui i *leaflets* sono esterni al *frame* dello stent durante il crimpaggio;
- la valvola Vanguard II (ValveXchange Inc, Greenwood Village, CO, USA) che consente la sostituzione dei *leaflets* dopo l'impianto della valvola;
- il Syntheon TAVR, ricatturabile e riposizionabile (Syntheon Cardiology LLC, Miami, FL, USA), che ha un frame in nitinolo ed una microvite non in nitinolo che controlla l'espansione della valvola e consente una conformazione finale ottimale al contesto di impianto;
- il sistema SAT TAVI (Strait Access Technologies Ltd, Città del Capo, Sudafrica) che ha *leaflets* polimerici a basso grado di immunoreattività con potenziale lunga durata;
- l'Optimum TAV (Thubrikar Aortic Valve Inc., Rapid City, SD, USA), che dovrebbe avere una maggiore durata;
- il dispositivo sintetico Xeltis (Xeltis BV, Eindhoven, Paesi Bassi), che ha *leaflets* di polimeri bioassorbibili che permettono lo sviluppo di tessuto endogeno dopo l'impianto del dispositivo;
- la monolitica PercValv (Advanced Bio Prosthetic Surfaces Ltd, San Antonio, TX, USA), fatta di metallo nanosintetizzato (eNitinol) processato in una camera a vuoto per consentire la formazione di strutture ultrasottili e l'impianto attraverso uno *sheath* da 10 Fr;
- la valvola DJ autologa (Università di Zurigo, Zurigo, Svizzera) che si rimodella in base ai cambiamenti nel corpo umano e può avere una durata aumentata.

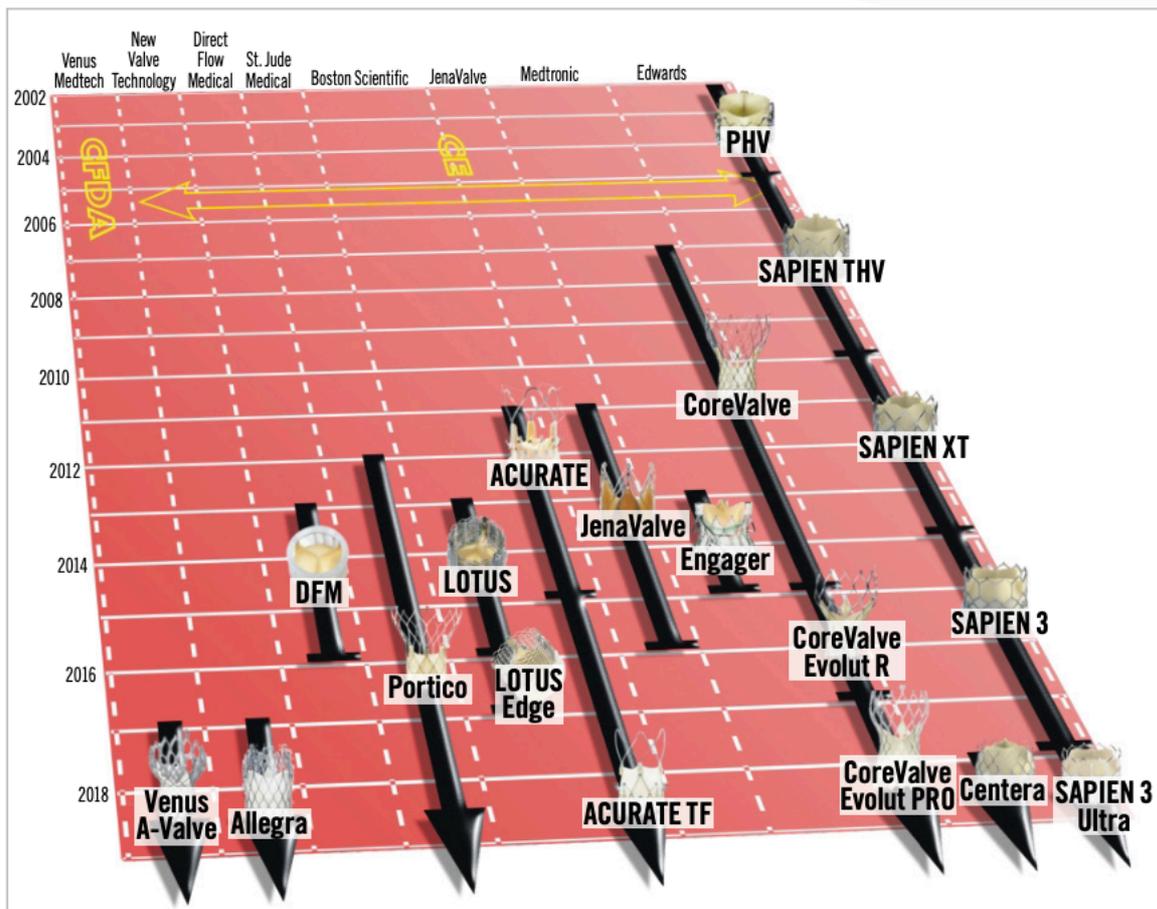


Figura 23: Evoluzione dei sistemi TAVI con marchio CE o approvazione della China Food and Drug Administration

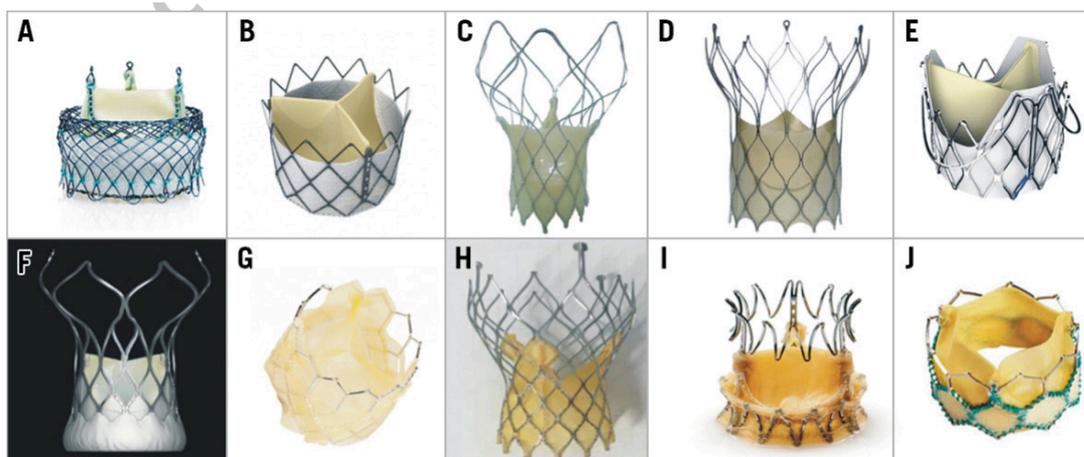


Figure 2. Examples of prostheses that have been implanted in humans but do not yet have CE mark approval. A) Meridian; B) Inovare; C) Hydra*; D) Biovalve#; E) J-Valve; F) VitaFlow; G) Colibri Heart Valve; H) Venibri; I) Trinity; J) MyVal. Reprinted with permission from Bourantas et al¹⁹, and Mercanti et al²⁰. * Reprinted from Srimahachota et al²¹ with permission from Europa Digital & Publishing. # Reprinted from Treede et al²² with permission from Europa Digital & Publishing.

Figura 24: THVs con esperienza First-In-Man

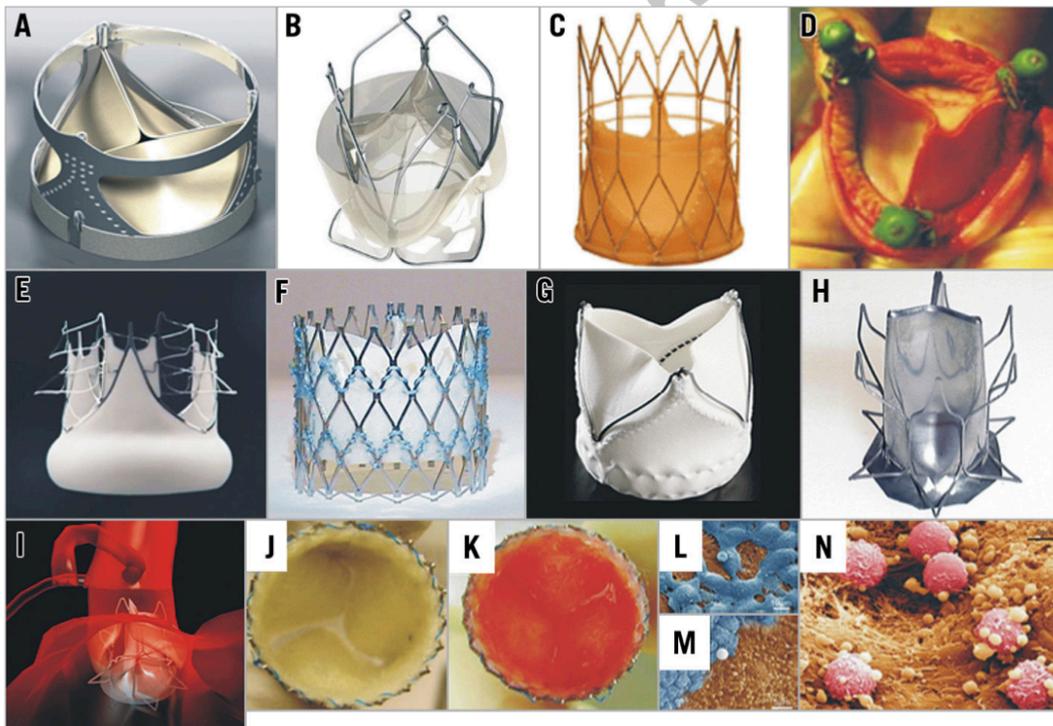


Figure 3. Prototypes assessed in animal studies but not yet implanted in humans. A) AorTx valve; B) Triskele; C) FoldaValve*; D) Vanguard II valve; E) Optimum TAV; F) Sat TAVI system; G) Xeltis prosthesis[#]; H) & I) PercValv (the device consists of a thin film eNitinol membrane and has a monolithic design); and J) DJ valve (the prosthesis leaflets consist of a non-woven poly-glycolic acid mesh seeded with bone marrow mononuclear cells using fibrin as cell carrier [K]). Electron microscopy images obtained from a valve explanted from a baboon model four weeks following implantation demonstrate endothelial cells (L), thrombocytes (M) and leukocytes (N) attached to the valve surface. Reprinted with permission from Bourantas et al¹⁹ and Bourantas et al¹. * Reprinted from Kheradvar et al²³ with permission from Europa Digital & Publishing. # Reprinted from Myazaki et al²⁴ with permission from Europa Digital & Publishing.

Figura 25: Prototipi di THV

5.4 EVOLUZIONE DELLA TECNOLOGIA TRANSCATETERE EDWARDS® BALLOON-EXPANDABLE

Durante gli ultimi 50 anni, la Edwards Lifesciences (Irvine, California, USA) è sempre stata all'avanguardia nella produzione di *devices* valvolari cardiaci, iniziando con la prima valvola meccanica nel 1960, seguita dall'introduzione della valvola biologica nel 1976 e della protesi biologica in pericardio bovino negli anni Ottanta. Un'ulteriore evoluzione della terapia sostitutiva valvolare aortica è avvenuta nel 2004, con l'acquisizione della tecnologia transcateretere valvolare dalla *Percutaneous Valve Technologies (PVT)*.

La competenza nel campo della ricerca e dello sviluppo di Edwards Lifesciences sulle bioprotesi valvolari cardiache è stata alla base dello sviluppo della prima generazione di valvole cardiache transcaterete (THV) nel 2006, la valvola Edwards SAPIEN® THV, e dell'introduzione della seconda generazione di valvole cardiache transcaterete (THV) nel 2008, la Edwards SAPIEN XT® THV. La terza ed attuale generazione di valvole cardiache transcaterete (THV), la Edwards SAPIEN 3® THV è stata approvata dalla FDA nel giugno 2015, per i pazienti con stenosi valvolare aortica ritenuti inoperabili o ad alto rischio.



Figura 26: evoluzione dei devices Edwards® balloon-expandable nell'ultimo ventennio

La prima generazione di valvola transcaterete di Edwards Lifesciences, la Edwards SAPIEN® THV, era costituita da una struttura di supporto, lo *stent*, espandibile su pallone, radiopaco, di acciaio inossidabile, con una valvola unidirezionale composta da tre cuspidi di tessuto biologico ed un rivestimento esterno in PET (polietilene tereftalato) nella porzione dell'inflow della THV. Disponibile in 3 misure, 23 mm per annulus tra 18 e 21mm; 26 mm, per annulus tra 21 e 24 mm, e 29 mm, per annulus tra 25 e 27mm. L'altezza del frame era compresa tra 14 e 19 mm e veniva impiantata per via transfemorale utilizzando un *delivery system* denominato Retroflex 3®, necessitante un introduttore da 22 Fr per la 23 mm, e da 24 Fr per la 26 mm e la 29 mm. Questo dispositivo è stato approvato dalla FDA nel 2011 per l'uso in pazienti con stenosi aortica severa sintomatica, non candidabili a chirurgia. Nel caso di approccio transapicale, il *delivery system* era denominato Ascendra®. La Edwards

SAPIEN® THV è stata la protagonista del trial PARTNER 1, coorte A e B, che dimostrò l'efficacia della TAVI nei confronti della AVR nella popolazione ad alto rischio chirurgico e rispetto alla terapia medica, rispettivamente. Tuttavia, lo stesso trial evidenziò anche limiti rilevanti della metodica transcateretere, tra i quali l'alta incidenza di accidenti cerebrovascolari, di complicanze vascolari e di *leak* perivalvolare a 30 giorni (15, 16).

La seconda generazione di valvola transcateretere di Edwards Lifesciences®, la Edwards SAPIEN XT® THV, ha cambiato il materiale di fabbricazione dello stent, passando ad una lega in cromo-cobalto, la geometria dei lembi valvolari e ha ridotto il profilo della THV, consentendo di utilizzare introduttori vascolari di diametro inferiore (16 Fr per la 23 mm e 19 Fr per la 26 mm e la 29mm) per l'approccio transfemorale. È stato ideato un nuovo delivery system denominato Novaflex+®. Il tessuto dei lembi valvolari è stato fabbricato a partire da tre sezioni uguali di pericardio bovino, conservato in soluzioni tamponate a bassa concentrazione di glutaraldeide per garantirne la durabilità, pur mantenendone le caratteristiche di flessibilità e forza. Tutte le valvole della famiglia Edwards SAPIEN® THV, dalla seconda generazione in avanti, hanno lembi valvolari in pericardio bovino trattato con il processo anticalcificante Edwards ThermaFix®. La SAPIEN XT® fu la principale protagonista del trial PARTNER 2, che ha confrontato TAVI e AVR in pazienti con SAS a rischio chirurgico intermedio. I risultati non hanno mostrato nessuna differenza significativa per mortalità e stroke invalidante a 2 anni. Nel gruppo TAVI fu rilevata un'incidenza maggiore di complicanze vascolari maggiori e *leak* perivalvolari, mentre nel gruppo AVR emerse una maggior incidenza di sanguinamenti *life-threatening*, di insufficienza renale acuta e di fibrillazione atriale postprocedurale (31).

La terza generazione di valvole a marchio Edwards, la SAPIEN 3® (170), è stata progettata per ridurre l'incidenza di eventi avversi durante la procedura, come la severità dei *leak* perivalvolari e le complicanze emorragiche e vascolari maggiori. Da un punto di vista strutturale, venne mantenuta la lega in nichel e cobalto ma lo stent era più lungo, con geometria a celle aperte per favorire eventuali interventi futuri sulle coronarie ed un profilo di crimpatura ridotto. Nella porzione dell'*inflow* della Edwards SAPIEN 3® THV è presente uno strato esterno di PET (polietilene tereftalato) con una geometria smerlata, che forma una sorta di gonna (o *skirt*) esterna. La funzionalità di questa *skirt* esterna è duplice. In acuto, ossia subito dopo l'impianto, riempendosi in diastole di sangue, il suo principale ruolo è quello di colmare spazialmente gli spazi vuoti tra il frame della valvola e l'annulus nativo, causati dai depositi eccentrici di calcio a livello dell'annulus, minimizzando in questo modo la problematica del *perivalvular leak*. Nel lungo termine, il suo principale ruolo è quello di

favorire il processo di re-endotelizzazione cronica in questi spazi, con la formazione di neotessuto che stabilizzi il frame valvolare all'annulus aortico.

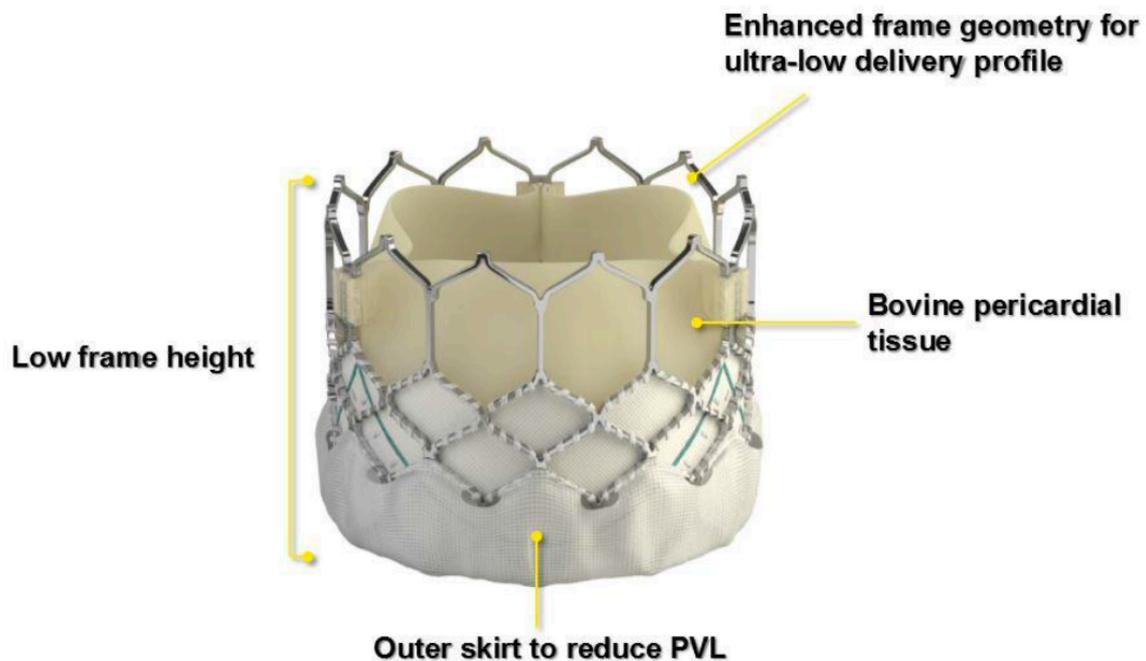


Figure 1.1.3-2: SAPIEN 3 THV

Figura 27: caratteristiche peculiari della Edwards SAPIEN 3[®] THV

Come nella precedente generazione Edwards SAPIEN XT[®] THV, i lembi della Edwards SAPIEN 3[®] THV sono stati progettati per presentarsi nella configurazione semi-chiusa al primo battito cardiaco. Tuttavia, ai *leaflets* della Edwards SAPIEN 3[®] THV è stato dato un piccolo “cap” sull’estremità centrale, ossia una leggera curvatura verso l’*outflow* aortico, al fine di consentire un’adeguata coaptazione in ogni configurazione di impianto (es, nominale, *under/overfilled* e ovale). Anche l’attaccatura delle commissure della Edwards SAPIEN 3[®] THV si differenzia leggermente dalla Edwards SAPIEN XT[®] THV. Infatti, a livello delle commissura, i *leaflets* sono attaccati attraverso una *soft tab* (linguetta) che è inserita negli *slot* del frame metallico, anziché essere suturati direttamente alla struttura metallica del *frame*, come nel caso della Edwards SAPIEN XT[®] THV. Il *delivery system* per l’approccio transfemorale con la Edwards SAPIEN 3[®] THV, denominato Commander[®], ha rappresentato un notevole evoluzione rispetto alle generazioni precedenti, migliorando

l'allineamento coassiale della THV durante l'impianto grazie ad un grado di flessibilità distale maggiore del delivery system, controllato con un indicatore di flessibilità sul manipolo. Inoltre, la riduzione del profilo di crimpatura permette al delivery system Commander® di utilizzare un introduttore, denominato (eSheath®), più piccolo ed espandibile, con un diametro di accesso vascolare minimo richiesto di 5.5 mm (eSheath® di 14 Fr per la 20, 23 e 26 mm THV ed eSheath® di 16 Fr per la 29 mm). Nello studio SAPIEN 3 dove è stata valutata la Edwards SAPIEN 3® nei pazienti a rischio intermedio si è osservata una bassa incidenza di mortalità stroke invalidante e *perivalvular leak* moderato-severo ad 1 anno e di complicanze vascolari maggiori a 30 giorni rispetto a quelle riportate nello studio PARTNER 2A dove è stata valutata la SAPIEN XT®, nei pazienti a rischio intermedio, che ha invece mostrato una minor incidenza di PM definitivo rispetto alla SAPIEN 3® (134). La Edwards SAPIEN 3® ha ricevuto il marchio CE nel 2014 ed è stata approvata dalla FDA nel 2015. La SAPIEN 3® è stata scelta per il PARTNER 3, con l'obiettivo di valutare la superiorità della TAVI rispetto alla AVR in pazienti a basso rischio. Nel gruppo TAVI è risultata una minor mortalità, incidenza di stroke invalidante e re-ospedalizzazione ad 1 anno, oltre ad una minor incidenza di sanguinamento *life-threatening*. Nel gruppo AVR, d'altro canto, è stata evidenziata una minor incidenza di blocchi di branca sinistra di nuova insorgenza ed una minor necessità di impiantare pacemaker (18). Anche a 2 anni permaneva un vantaggio della TAVI per mortalità, stroke e riospedalizzazioni, seppur con una differenza ridotta (49). Ad 1 anno, il follow-up ecocardiografico ha evidenziato una maggior incidenza di *leak* perivalvolare nei pazienti TAVI, mentre per il rigurgito intraprotetico non si segnalavano differenze significative (171). L'impianto della Edwards SAPIEN 3® THV, così come quello delle generazioni precedenti, può essere preceduto da una dilatazione della valvola aortica nativa stenotica con un pallone da valvuloplastica aortica (*balloon aortic valvuloplasty BAV*). La pre-dilatazione testa la capacità di espansione della valvola nativa e prepara l'annulus all'impianto della THV. Per quanto riguarda il Commander® *delivery system* utilizzato nell'approccio femorale e nell'approccio transucclavio/ascellare, la THV è accuratamente montata e crimpata nella porzione prossimale del pallone. Il *delivery system* viene poi inserito nell'arteria femorale o ascellare (approccio retrogrado) attraverso l'introduttore espandibile (Edwards Expandable Introducer Sheath Set: eSheath®). Arrivato in una porzione rettilinea dell'aorta discendente, nel caso dell'approccio femorale, od in aorta ascendente, nel caso dell'approccio transucclavio/ascellare, il pallone viene portato all'interno della valvola e posizionato al centro della stessa, nella posizione corretta per il rilascio della valvola. Il *delivery system* viene poi fatto avanzare, portando la THV crimpata

attraverso la valvola aortica nativa stenotica, dove verrà successivamente rilasciata mediante gonfiaggio del pallone durante una fase di *pacing* ventricolare ad alta frequenza. Nel caso di approccio transapicale (approccio anterogrado) o transaortico (approccio retrogrado), la THV è montata e crimpata direttamente sul pallone del *delivery system* denominato Certitude[®], ed inserita nel sistema vascolare attraverso un introduttore non espandibile (172)

La quarta generazione di valvola *balloon-expandable* della Edwards è la Edwards SAPIEN 3 Ultra[®], approvata dalla FDA nel 2019 ed indicata nel trattamento dei pazienti a basso rischio.

Rispetto alla Edwards SAPIEN 3[®], il design del telaio è il medesimo, mentre è stata alzata del 40% la gonnellina in PET, ottenendo un aumento dell'area di contatto con la valvola nativa del 50%. Inoltre, la porzione esterna della gonnellina è stata rimpiazzata da una struttura in polietilene tereftalato *textured*, per promuovere la re-endotelizzazione e cicatrizzazione. Questa nuova struttura non è stata ancora introdotta nella valvola da 29 mm. Inizialmente era stato ideato un *delivery system* ad hoc, omonimo, insieme al nuovo introduttore, denominato Axela Sheath[®]. Nel 2019, però, questo *delivery system*, ideato per crimpare la valvola direttamente sul pallone, in modo da ridurre il numero dei passaggi procedurali da effettuare prima del rilascio, è stato ritirato dal commercio per problematiche di rottura del pallone durante il rilascio della THV. Perciò, attualmente vengono utilizzati Commander[®] ed eSheath[®] anche per la SAPIEN 3 Ultra[®] (173). Attualmente non sono stati avviati trial con la SAPIEN 3 Ultra[®], e gli unici dati clinici a disposizione provengono da studi osservazionali e spesso senza confronto con la AVR.

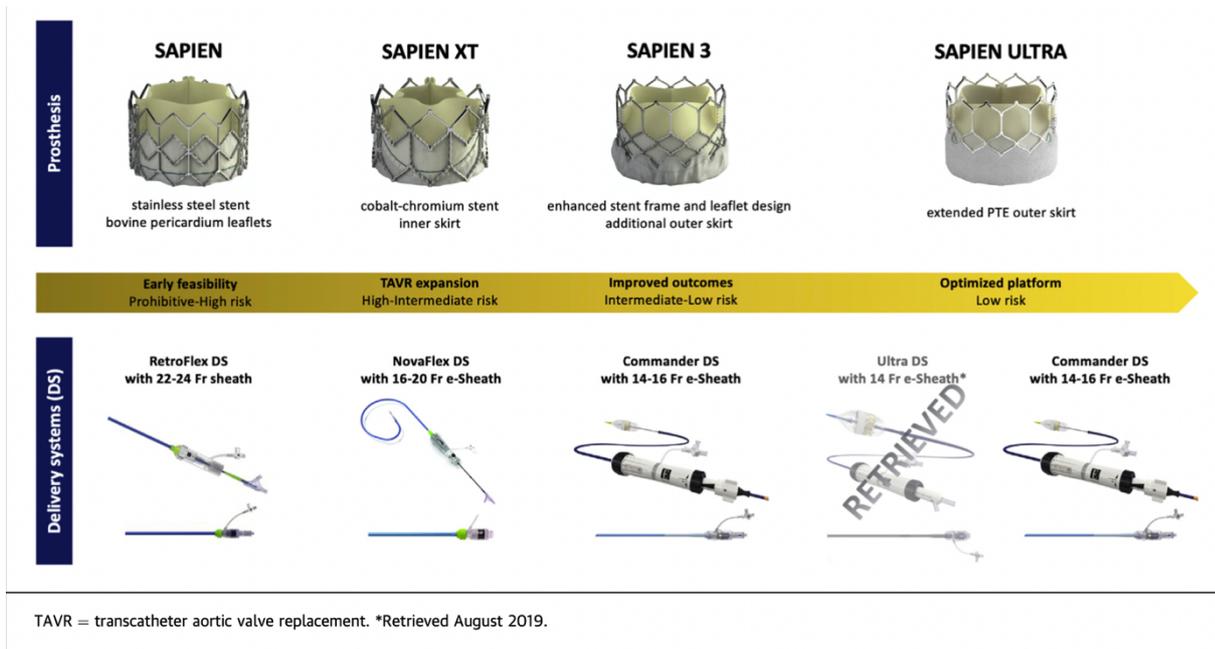


Figura 28: evoluzione Edwards® balloon-expandable THV e relativi delivery system (173)

6. VARC

Con l'introduzione dell'impianto di valvola aortica transcateretere (TAVI) nella pratica clinica del trattamento della stenosi valvolare aortica severa, è emersa la necessità di definire un sistema di codifica degli esiti e delle complicanze di questa metodica. Per standardizzare gli endpoints clinici, è stato definito un Consorzio di Ricerca Accademica (ARC) tra le Organizzazioni di Ricerca Accademica (ARO) degli USA e dell'Europa, a cui si sono uniti rappresentanti della FDA e delle aziende produttrici di dispositivi. Nella dichiarazione di *mission* dell'ARC, viene chiaramente stabilito che il "Valve Academic Research Consortium" (VARC) è stato organizzato come un amalgama di modelli ARO e linee guida multi-società, con una forte partecipazione di esperti indipendenti, della FDA e dei produttori di dispositivi medici. Gli obiettivi del VARC sono di combinare le competenze di chirurghi, cardiologi interventisti, cardiologi clinici, sperimentatori e altri specialisti (che rappresentano discipline rilevanti, tra cui ecocardiografia, la medicina vascolare e la neurologia) per arrivare a un consenso condiviso, al fine di:

- identificare gli endpoint clinici che riflettono l'efficacia e la sicurezza relative al dispositivo, alla procedura e al paziente;
- standardizzare i criteri per definire gli endpoint clinici singoli e compositi.

È importante sottolineare che questo primo manoscritto di consenso non era inteso come una "linea guida" o un "documento di orientamento", ma piuttosto come un documento per facilitare la rilevazione standardizzata degli esiti nella TAVI e in altri ambiti di ricerca clinica nelle procedure sulla valvola aortica. Questo primo documento VARC (*Valve Academic Research Consortium*) venne pubblicato nel 2011 (174), con l'obiettivo di definire consensualmente la selezione appropriata degli endpoint clinici concernenti l'efficacia e la sicurezza dei *devices*, della procedura e dei pazienti, nonché di standardizzare gli *endpoints*, singoli e composti, concernenti i trial clinici delle TAVI. Dopo la sua pubblicazione, le definizioni VARC sono state incorporate nella pratica clinica e, da quel momento, rappresentano un punto cruciale per la rilevazione ed interpretazione dei risultati nel trattamento TAVI dei pazienti con stenosi valvolare aortica severa. Il primo documento VARC proponeva tre *endpoints* composti: il successo nell'impianto del dispositivo, la sicurezza del *device* a breve termine e l'efficacia clinica. Successivamente, il Valve Academic Research Consortium-2 (175) attinse dalle precedenti linee guida per l'AVR, in modo da includere gli *endpoints* di sicurezza correlati al tempo. Pertanto, il VARC-2 raccomanda un nuovo *endpoint* composito, rappresentato dalla sicurezza della valvola correlata al tempo, che combina la disfunzione valvolare, l'endocardite su protesi e le complicanze trombotiche della protesi. Le definizioni VARC 2 sono un riesame della selezione e delle definizioni degli *endpoints* clinici definiti nel VARC 1, allo scopo di renderli più adeguati alle necessità presenti e future dei trial clinici, oltre a chiarire la stratificazione del rischio del paziente e la selezione dei casi clinici.

La stratificazione del rischio dei pazienti è fondamentale per identificare i candidati appropriati per specifiche procedure cardiache. L'EuroSCORE e l'STS score sono i modelli più comunemente usati per predire il rischio di mortalità operatoria, ma sono stati sviluppati e validati per il rischio chirurgico di una popolazione standard. Il loro potere predittivo, dunque, è subottimale nei pazienti ad alto rischio con valvulopatia aortica, sebbene sia stato dimostrato che l'STS score sia più attendibile rispetto all'EuroSCORE logistico (176). D'altra parte, questi modelli sono scarsamente utili nei pazienti considerati a rischio proibitivo di chirurgia cardiaca, una coorte di popolazione che potrebbe beneficiare particolarmente della TAVI. I modelli attuali potrebbero essere migliorati con l'aggiunta di specifiche variabili cliniche e anatomiche che incidono sulla mortalità, come l'aorta a porcellana e la *frailty* (importanti fattori non inclusi in alcun score di rischio), ma routinariamente considerati nella valutazione clinica (177). La *frailty* è spesso stimata soggettivamente, basandosi su un'analisi informale da parte del medico, sebbene le valutazioni riguardanti la performance

fisica, come l'andatura della camminata e la forza nella stretta, siano misure più oggettive in grado di misurare lo stato funzionale dell'individuo. A queste si aggiungono la valutazione dello stato cognitivo, la perdita di peso, il livello di attività e il livello di indipendenza nello svolgimento delle attività della vita quotidiana (81). Spesso, limitazioni dello stato funzionale si riscontrano in pazienti con molte comorbidità e possono essere associate a bassi livelli di albumina, a elevati livelli dei marker infiammatori e all'anemia, che solitamente riflettono lo stato di salute e la riserva fisiologica del paziente fragile. Non esiste un gold standard per quanto concerne le diverse scale di valutazione cognitiva pre-procedurale (Mini-Mental State Examination, Clinical Dementia Rating Scale e la Telephone Interview of Cognitive Status modificata) nella TAVI (178, 179).

Comorbidities	Definition/Criteria	Diagnostic Modalities
Porcelain aorta or severely atherosclerotic aorta	Heavy circumferential calcification or severe atheromatous plaques of the entire ascending aorta extending to the arch such that aortic cross-clamping is not feasible	Non-contrast axial CT at levels: Sinotubular junction Tubular ascending aorta between the sinotubular junction and the innominate artery Innominate artery Entire transverse arch
Frailty	Slowness, weakness, exhaustion, wasting and malnutrition, poor endurance and inactivity, loss of independence Criteria: 5 m walking time* Grip strength* BMI <20 kg/m ² and/or weight loss 5 kg/year Serum albumin <3.5 g/dL Cognitive impairment or dementia	Medical history Physical examination Physical performance measures Cognitive assessments Laboratory tests
Severe liver disease/cirrhosis	Any of the following: Child-Pugh class C MELD score >10 Portal-caval, spleno-renal, or transjugular intrahepatic portal shunt Biopsy proven cirrhosis with portal hypertension or hepatocellular dysfunction	Medical history Physical examination Laboratory tests Child-Pugh classification MELD score Liver biopsy
Hostile chest	Any of the following or other reasons that make redo operation through sternotomy or right anterior thoracotomy prohibitively hazardous: Abnormal chest wall anatomy due to severe kyphoscoliosis or other skeletal abnormalities (including thoracoplasty, Potts' disease) Complications from prior surgery Evidence of severe radiation damage (e.g. skin burns, bone destruction, muscle loss, lung fibrosis, or oesophageal stricture) History of multiple recurrent pleural effusions causing internal adhesions	Medical history Physical examination Chest X-ray CT scan
IMA or other critical conduit(s) crossing midline and/or adherent to posterior table of sternum	A patent IMA graft that is adherent to the sternum such that injuring it during re-operation is likely. A patient may be considered at extreme risk if any of the following are present: The conduit(s) are radiographically indistinguishable from the posterior table of the sternum. The conduit(s) are radiographically distinguishable from the posterior table of the sternum but lie within 2-3 mm of the posterior table	Axial CT scan images illustrating the graft crossing the midline so that the distance from sternum to graft can be measured. Angiogram from the lateral and PA projections and/or a CPRorVR (volume rendering) 3D reconstructed CT scan image showing relationships between the graft and the sternum
Severe pulmonary hypertension Severe right ventricular dysfunction	Primary or secondary pulmonary hypertension with PA systolic pressures greater than two-thirds of systemic pressure Criteria as defined by the guidelines (e.g. TAPSE <15 mm, RV end-systolic area >20 cm ² , etc.) [†]	Echocardiography, right and left-heart-catheterization documenting PA and systemic pressures Documentation of secondary causes of pulmonary hypertension

Figura 29: fattori di rischio non considerati dai comuni score di rischio e relative raccomandazioni VARC 2

Gli endpoint clinici sono la mortalità, l'infarto miocardico, l'ictus, il sanguinamento, il danno renale acuto, le complicanze vascolari, i disturbi di conduzione e le aritmie. Le VARC-2 raccomandano la distinzione tra mortalità procedurale immediata (gli eventi intraprocedurali o morte entro le 72 ore dalla procedura) e la mortalità procedurale (tutte le cause di mortalità, cardiovascolari e non cardiovascolari, riscontrate entro i 30 giorni dalla procedura o durante l'ospedalizzazione se la degenza postprocedurale è superiore a 30 giorni) (figura 30).

All-cause mortality
Cardiovascular mortality
Any of the following criteria:
Death due to proximate cardiac cause (e.g. myocardial infarction, cardiac tamponade, worsening heart failure)
Death caused by non-coronary vascular conditions such as neurological events, pulmonary embolism, ruptured aortic aneurysm, dissecting aneurysm, or other vascular disease
All procedure-related deaths, including those related to a complication of the procedure or treatment for a complication of the procedure
All valve-related deaths including structural or non-structural valve dysfunction or other valve-related adverse events
Sudden or unwitnessed death
Death of unknown cause
Non-cardiovascular mortality
Any death in which the primary cause of death is clearly related to another condition (e.g. trauma, cancer, suicide)

Figura 30: mortalità VARC-2 (175)

Il danno miocardico, determinato da un aumento significativo dei markers di miocardiocitonecrosi, può essere una complicanza della TAVI ed è stato associato ad un outcome peggiore (180). Le VARC-2 raccomandano la misurazione dei markers di danno miocardico prima della procedura, entro le 12-24 ore, a 72 ore e, se positivi, anche oltre questo limite. La definizione di infarto miocardico periprocedurale è determinata dalla combinazione di criteri clinici e positività di markers di danno miocardico in seguito a TAVI. Oltre questo limite l'evento acuto è da considerare come spontaneo (figura 31).

<p>Peri-procedural MI (<72 h after the index procedure)</p> <p>New ischemic symptoms (e.g. chest pain or shortness of breath), or new ischemic signs (e.g. ventricular arrhythmias, new or worsening heart failure, new ST-segment changes, hemodynamic instability, new pathological Q-waves in at least two contiguous leads, imaging evidence of new loss of viable myocardium or new wall motion abnormality) AND</p> <p>Elevated cardiac biomarkers (preferable CK-MB) within 72 h after the index procedure, consisting of at least one sample post-procedure with a peak value exceeding 1.5 x as the upper reference limit for troponin or 5 x for CK-MB.* If cardiac biomarkers are increased at baseline (>99th percentile), a further increase in at least 50% post-procedure is required AND the peak value must exceed the previously stated limit</p>
<p>Spontaneous MI (>72 h after the index procedure)</p> <p>Any one of the following criteria</p> <p>Detection of rise and/or fall of cardiac biomarkers (preferably troponin) with at least one value above the 99th percentile URL, together with the evidence of myocardial ischemia with at least one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> Symptoms of ischemia ECG changes indicative of new ischemia [new ST-T changes or new left bundle branch block (LBBB)] New pathological Q-waves in at least two contiguous leads Imaging evidence of a new loss of viable myocardium or new wall motion abnormality <p>Sudden, unexpected cardiac death, involving cardiac arrest, often with symptoms suggestive of myocardial ischemia, and accompanied by presumably new ST elevation, or new LBBB, and/ or evidence of fresh thrombus by coronary angiography and/or at autopsy, but death occurring before blood samples could be obtained, or at a time before the appearance of cardiac biomarkers in the blood.</p> <p>Pathological findings of an acute myocardial infarction</p>

Figura 31: Infarto miocardico VARC-2 (95).

L'ictus è definito come un episodio di disfunzione neurologica focale o globale causato dal danno cerebrale, spinale o vascolare retinico, come risultato di emorragia o ischemia. Il TIA è definito come un episodio transitorio di disfunzione neurologica focale, senza la presenza di un danno permanente, che regredisce entro le 24 ore. Data la necessità di misurare il grado di disabilità, le VARC-2 raccomandano la distinzione tra ictus invalidante e non invalidante, secondo i criteri della scala di Rankin modificata (181, 182). La valutazione deve essere effettuata a 90 giorni dall'insorgenza dei sintomi: l'ictus sarà invalidante per un Rankin score maggiore di 2 o un aumento di categoria maggiore di 1, rispetto alla baseline preoperatoria dell'individuo; non invalidante se il suddetto score non è maggiore di 2 o l'aumento di categoria non è maggiore di 1 rispetto alla baseline pre-procedurale del paziente (figura 32).

Diagnostic criteria

Acute episode of a focal or global neurological deficit with at least one of the following: change in the level of consciousness, hemiplegia, hemiparesis, numbness, or sensory loss affecting one side of the body, dysphasia or aphasia, hemianopia, amaurosis fugax, or other neurological signs or symptoms consistent with stroke

Stroke: duration of a focal or global neurological deficit >24 h; OR <24 h if available neuroimaging documents a new haemorrhage or infarct; OR the neurological deficit results in death

TIA: duration of a focal or global neurological deficit <24 h, any variable neuroimaging does not demonstrate a new hemorrhage or infarct

No other readily identifiable non-stroke cause for the clinical presentation (e.g. brain tumour, trauma, infection, hypoglycemia, peripheral lesion, pharmacological influences), to be determined by or in conjunction with the designated neurologist*

Confirmation of the diagnosis by at least one of the following:

Neurologist or neurosurgical specialist

Neuroimaging procedure (CT scan or brain MRI), but stroke may be diagnosed on clinical grounds alone

Stroke classification

Ischemic: an acute episode of focal cerebral, spinal, or retinal dysfunction caused by infarction of the central nervous system tissue

Hemorrhagic: an acute episode of focal or global cerebral or spinal dysfunction caused by intraparenchymal, intraventricular, or subarachnoid hemorrhage

A stroke may be classified as undetermined if there is insufficient information to allow categorization as ischemic or haemorrhagic

Stroke definitions[†]

Disabling stroke: an mRS score of 2 or more at 90 days and an increase in at least one mRS category from an individual's pre-stroke baseline

Non-disabling stroke: an mRS score of <2 at 90 days or one that does not result in an increase in at least one mRS category from an individual's pre-stroke baseline

Figura 32: Ictus e TIA VARC-2 (175).

Le complicanze emorragiche sono state definite in accordo con il BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*), che ha stabilito le definizioni standard di sanguinamento per i pazienti che ricevono terapia antiaggregante e che si sottopongono a rivascolarizzazione coronarica percutanea o chirurgica (183, 184) (Figura 33).

<p>Life-threatening or disabling bleeding</p> <p>Fatal bleeding (BARC type 5) OR</p> <p>Bleeding in a critical organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, or pericardial necessitating pericardiocentesis, or intramuscular with compartment syndrome (BARC type 3b and 3c) OR</p> <p>Bleeding causing hypovolaemic shock or severe hypotension requiring vasopressors or surgery (BARC type 3b) OR</p> <p>Overt source of bleeding with drop in haemoglobin >5 g/dL or whole blood or packed red blood cells (RBCs) transfusion >4 units* (BARC type 3b)</p>
<p>Major bleeding (BARC type 3a)</p> <p>Overt bleeding either associated with a drop in the hemoglobin level of at least 3.0 g/dl or requiring transfusion of two or three units of whole blood/RBC, or causing hospitalization or permanent injury, or requiring surgery AND</p> <p>Does not meet criteria of life-threatening or disabling bleeding</p>
<p>Minor bleeding (BARC type 2 or 3a, depending on the severity)</p> <p>Any bleeding worthy of clinical mention (e.g. access site hematoma) that does not qualify as life-threatening, disabling, or major</p>

Figura 33: Sanguinamento VARC-2 (175)

Il danno renale acuto viene classificato in base al sistema AKIN (figura 34), valutato dalle 72 ore ai 7 giorni.

<p>Stage 1</p> <p>Increase in serum creatinine to 150–199% (1.5–1.99 x increase compared with baseline) OR increase of >0.3 mg/dl (>26.4 mmol/l) OR</p> <p>Urine output <0.5 ml/kg/h for >6 but <12 h</p>
<p>Stage 2</p> <p>Increase in serum creatinine to 200–299% (2.0–2.99 x increase compared with baseline) OR</p> <p>Urine output <0.5 ml/kg/h for >12 but <24 h</p>
<p>Stage 3[†]</p> <p>Increase in serum creatinine to >300% (>3 x increase compared with baseline) OR serum creatinine of >4.0 mg/dl (>354 mmol/l) with an acute increase of at least 0.5 mg/dl (44 mmol/l) OR</p> <p>Urine output <0.3 ml/kg/h for >24 h OR</p> <p>Anuria for > 12 h</p>

Figura 34: Classificazione AKIN per il danno renale acuto (175)

Le complicanze vascolari vengono distinte in maggiori, minori e correlate al fallimento del sistema percutaneo di chiusura dell'accesso vascolare. Inoltre, le VARC-2 raccomandano che tutte le complicanze vascolari vengano suddivise in correlate al sito di accesso (per esempio la rottura dell'arteria iliaca in caso di approccio transfemorale) o non correlate al sito di accesso (dissezione dell'aorta ascendente o rottura dell'aorta senza un accesso aortico diretto) (figura 35).

<p>Major vascular complications</p> <p>Any aortic dissection, aortic rupture, annulus rupture, left ventricle perforation, or new apical aneurysm/pseudo-aneurysm OR</p> <p>Access site or access-related vascular injury (dissection, stenosis, perforation, rupture, arterio-venous fistula, pseudoaneurysm, hematoma, irreversible nerve injury, compartment syndrome, percutaneous closure device failure) leading to death, life-threatening or major bleeding*, visceral ischemia, or neurological impairment OR</p> <p>Distal embolization (non-cerebral) from a vascular source requiring surgery or resulting in amputation or irreversible end-organ damage OR</p> <p>The use of unplanned endovascular or surgical intervention associated with death, major bleeding, visceral ischemia or neurological impairment OR</p> <p>Any new ipsilateral lower extremity ischemia documented by patient symptoms, physical exam, and/or decreased or absent blood flow on lower extremity angiogram OR</p> <p>Surgery for access site-related nerve injury OR</p> <p>Permanent access site-related nerve injury</p>
<p>Minor vascular complications</p> <p>Access site or access-related vascular injury (dissection, stenosis, perforation, rupture, arterio-venous fistula, pseudoaneuysms, hematomas, percutaneous closure device failure) not leading to death, life-threatening or major bleeding*, visceral ischemia, or neurological impairment OR</p> <p>Distal embolization treated with embolectomy and/or thrombectomy and not resulting in amputation or irreversible end-organ damage OR</p> <p>Any unplanned endovascular stenting or unplanned surgical intervention not meeting the criteria for a major vascular complication OR</p> <p>Vascular repair or the need for vascular repair (via surgery, ultrasound-guided compression, transcatheter embolization, or stent-graft)</p>
<p>Percutaneous closure device failure</p> <p>Failure of a closure device to achieve hemostasis at the arteriotomy site leading to alternative treatment (other than manual compression or adjunctive endovascular ballooning)</p>

Figura 35: Complicanze vascolari VARC-2 (175)

Le VARC-2 raccomandano, inoltre, il monitoraggio periprocedurale del ritmo cardiaco, per documentare eventuali peggioramenti della conduzione atrioventricolare e/o la necessità di impianto di pacemaker definitivo (figura 36).

<p>>Up to 72 h, continuous rhythm monitoring is recommended in order to maximize the detection of arrhythmias</p> <p>Data elements to be collected should include</p> <p>Baseline conduction abnormalities, paroxysmal or permanent atrial fibrillation (or flutter), and the presence of permanent pacemaker*</p> <p>Implant-related new or worsened cardiac conduction disturbance (new or worsened first-degree atrioventricular (AV) block, second-degree AV block (Mobitz I or Mobitz II), third-degree AV block, incomplete right bundle branch block, right bundle branch block, intraventricular conduction delay, left bundle branch block, left anterior fascicular block, or left posterior fascicular block, including block requiring a permanent pacemaker implant</p> <p>Persistent or transient high-degree AV block. High-grade AV block is persistent if it is present every time the underlying rhythm is checked</p> <p>New permanent pacemaker implantation, with precision of the indication and the number of days post-implant of the placement of new permanent pacemaker</p> <p>New-onset atrial fibrillation (or flutter)[†]</p> <p>Any new arrhythmia resulting in hemodynamic instability or requiring therapy[‡]</p>

Figura 36: disturbi della conduzione e aritmie VARC-2 (175)

Per quanto riguarda la valutazione della funzione valvolare, le raccomandazioni VARC-2 mantengono come esame gold standard l'ecocardiografia, tesa a valutare la posizione valvolare, la morfologia, la funzione, la dimensione e la funzione del ventricolo destro e sinistro (figura 37). L'esame deve essere ripetuto nel corso del follow-up a 30 giorni, 6 mesi, 1 anno e, in seguito, annualmente, allo scopo di evidenziare eventuali stenosi o insufficienze aortiche postprocedurali (185).

	Prosthetic Aortic Valve Stenosis ^a		
	Normal	Mild Stenosis	Moderate/Severe Stenosis
Quantitative parameters (flow-dependent) [†]			
Peak velocity (m/s)	<3 m/s	3–4 m/s	>4 m/s
Mean gradient (mmHg)	<20 mm Hg	20–40 mm Hg	>40 mm Hg
Quantitative parameters (flow-independent)			
Doppler velocity index [‡]	>0.35	0.35–0.25	<0.25
Effective orifice area [§]	>1.1 cm ²	1.1–0.8 cm ²	<0.8 cm ²
Effective orifice area	>0.9 cm ²	0.9–0.6 cm ²	<0.6 cm ²
	Prosthesis-Patient Mismatch (PPM)		
	Insignificant	Moderate	Severe
Indexed effective orifice area [†] (cm ² /m ²)	>0.85 cm ² /m ²	0.85–0.65 cm ² /m ²	<0.65 cm ² /m ²
Indexed effective orifice area [*] (cm ² /m ²)	>0.70 cm ² /m ²	0.90–0.60 cm ² /m ²	<0.60 cm ² /m ²
	Prosthetic Aortic Valve Regurgitation		
	Mild	Moderate	Severe
Semi-quantitative parameters			
Diastolic flow reversal in the descending aorta—PW	Absent or brief early diastolic	Intermediate	Prominent, holodiastolic
Circumferential extent of prosthetic valve paravalvular regurgitation (%)**	<10%	10–29%	≥30%
Quantitative parameters [‡]			
Regurgitant volume (mL/beat)	<30 ml	30–59 ml	≥60 ml
Regurgitant fraction (%)	<30%	30–49%	≥50%
EROA (cm ²)	0.10 cm ²	0.10–0.29 cm ²	≥0.30 cm ²

Figura 37: disfunzione protesica valvolare VARC-2 (175)

L'obiettivo principale del *Valve Academic Research Consortium 3* (186) è fornire un aggiornamento sulle problematiche di ricerca clinica emergenti nella terapia della valvola aortica, sorte dopo l'introduzione e l'utilizzo delle definizioni VARC-2. Un chiarimento sulle definizioni degli *endpoints* esistenti e la ricerca di nuovi *endpoints* per futuri studi clinici, possono consentire a medici, ricercatori e comitati di condurre in modo ottimale la ricerca

clinica nel campo del trattamento della valvulopatia aortica (Figura 38). Alla luce degli studi condotti e dell'evidenze emerse, la sostituzione transcateretere della valvola aortica è ora considerata una possibile strategia terapeutica anche nei pazienti a basso rischio nei quali è perseguibile un approccio transfemorale. Molti di questi sono relativamente più giovani di quelli a rischio chirurgico più elevato, ponendo così una maggiore attenzione alla valutazione degli esiti a lungo termine (>5 anni). Chiaramente, intervalli di tempo più lunghi sono associati ad una maggiore difficoltà nel determinare la causa di morte cardiovascolare. Pertanto, la mortalità per tutte le cause è un *endpoint* più affidabile per le valutazioni cliniche a lungo termine, rispetto alla mortalità per la sola causa cardiaca. Tuttavia, per soddisfare la necessità di valutare la durabilità della valvola nei pazienti a basso rischio, il VARC-3 introduce anche l'endpoint della mortalità "correlata alla valvola", definita come mortalità cardiovascolare associata a disfunzione della bioprotesi.

TABLE 1	Valve Academic Research Consortium proposed clinical endpoints
Mortality	
Neurologic events	
Hospitalization (or re-hospitalization)	
Bleeding and transfusions	
Vascular and access-related complications	
Cardiac structural complications	
Other procedural or valve-related complications	
New conduction disturbances and arrhythmias	
Acute kidney injury	
Myocardial infarction	
Bioprosthetic valve dysfunction	
Leaflet thickening and reduced motion	
Clinically significant valve thrombosis	
Patient-reported outcomes and health status	
Composite endpoints	

Figura 38: End points clinici del VARC-3 (186)

Lo stroke è considerato uno degli eventi avversi più frequenti nelle procedure cardiovascolari; il VARC-3, come il *Neurologic Academic Research Consortium* (NeuroARC), raccomanda di combinare un'appropriata valutazione dei sintomi neurologici con criteri basati sul neuroimaging (idealmente la RMN).

TABLE 3 Neurologic events

Categories of neurologic events

Overt CNS injury (NeuroARC Type 1)
All stroke*
<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Ischaemic stroke</i>† <p>Acute onset of focal neurological signs or symptoms conforming to a focal or multifocal vascular territory within the brain, spinal cord, or retina (NeuroARC Type 1a or 1aH) and fulfilling one of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Signs or symptoms lasting ≥ 24 h or until death, with pathology or neuroimaging evidence of CNS infarction, or absence of other apparent causes ■ Symptoms lasting < 24 h, with pathology or neuroimaging confirmation of CNS infarction in the corresponding vascular territory‡ <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Haemorrhagic stroke</i> <p>Acute onset of neurological signs or symptoms due to intracranial bleeding from intracerebral or subarachnoid haemorrhage not due to trauma (NeuroARC Types 1b or 1c)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Stroke, not otherwise specified</i> <p>Acute onset of neurological signs or symptoms persisting ≥ 24 h or until death but without sufficient neuroimaging or pathology evidence to be classified (NeuroARC Type 1d)</p>
Symptomatic hypoxic-ischaemic injury
Non-focal (global) neurological signs or symptoms with diffuse brain, spinal cord, or retinal cell death confirmed by pathology or neuroimaging and attributable to hypotension or hypoxia (NeuroARC Type 1e)
Covert CNS injury (NeuroARC Type 2)
Covert CNS infarction‡ or haemorrhage
Neuroimaging or pathological evidence of CNS focal or multifocal ischaemia (NeuroARC Type 2a or 2aH) or haemorrhage (NeuroARC 2b) <i>without</i> acute neurological symptoms consistent with the lesion or bleeding location
Neurologic dysfunction (acutely symptomatic) without CNS injury (NeuroARC Type 3)
TIA
Transient focal neurological signs or symptoms lasting < 24 h presumed to be due to focal brain, spinal cord, or retinal ischaemia, but <i>without</i> evidence of acute infarction by neuroimaging or pathology, or with no imaging performed (NeuroARC Type 3a or Type 3aH)
Delirium without CNS injury
Transient non-focal neurological signs or symptoms, typically of variable duration, <i>without</i> evidence of infarction on neuroimaging or pathology, or with no imaging performed (NeuroARC Type 3b)
Stroke grading*
Acute stroke severity§
<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Mild neurological dysfunction</i>: NIHSS 0-5 ■ <i>Moderate neurological dysfunction</i>: NIHSS 6-14 ■ <i>Severe neurological dysfunction</i>: NIHSS ≥ 15
Stroke disability
<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Fatal Stroke</i>: death resulting from a stroke ■ <i>Stroke with disability</i>: mRS score of ≥ 2 at 90 days <i>and</i> increase of ≥ 1 from pre-stroke baseline ■ <i>Stroke without disability</i>: mRS score of 0 (no symptoms) or 1 (able to carry out all usual duties and activities) at 90 days <i>or no</i> increase in mRS category from pre-stroke baseline
Neurological events timing
<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Periprocedural</i>: Occurring ≤ 30 days after the index procedure <ul style="list-style-type: none"> ■ Acute: Occurring ≤ 24 h after the index procedure ■ Sub-acute: Occurring > 24 h and ≤ 30 days after the index procedure ■ <i>Early</i>: Occurring > 30 days and ≤ 1 year after the index procedure ■ <i>Late</i>: Occurring > 1 year after the index procedure

Figura 39: Eventi neurologici VARC-3 (186)

L'ospedalizzazione o le riospedalizzazioni multiple sono *endpoints* clinicamente ed economicamente significativi; il VARC-3 definisce l'ospedalizzazione (o riospedalizzazione) come qualsiasi ricovero in un'unità di degenza per almeno 24 h. Sono inoltre inclusi gli accessi al pronto soccorso per meno di 24 ore, solo però se viene attuata un'importante modifica terapeutica (somministrazione di diuretici per via endovenosa, aumento della posologia della terapia cardioattiva in atto).

TABLE 4 Hospitalization (or re-hospitalization)**Definition**

Any admission after the index hospitalization or study enrolment to an inpatient unit or hospital ward for ≥ 24 h, including an emergency department stay. Hospitalizations planned for pre-existing conditions are excluded unless there is worsening of the baseline condition. Visits to urgent care centres or emergency departments < 24 h may also be included if substantive intensification of therapy changes (e.g. heart failure episodes) are enacted (e.g. intravenous diuretics, significant increases in drug therapy dosages or addition of new pharmacotherapy agents)

Categories of hospitalization

Cardiovascular hospitalization

Procedure-related or valve-related hospitalization

- **Hospitalization for new complications** such as stroke, bleeding (e.g. haemothorax, retroperitoneal haematoma), pericardial effusion, vascular or access-site complication (e.g. limb ischaemia, wound infection), new conduction disturbance or arrhythmia (e.g. atrioventricular block, atrial fibrillation), acute kidney injury, or any other procedure-related new complication, including periprocedural valve-related heart failure (e.g. paravalvular leak, worsening LV function, worsening sub-valvular obstruction)
- **Exacerbation or deterioration of previous in-hospital periprocedural complication** (e.g. ventilator-induced pneumonia, recurrent pericardial or pleural effusion, recurrent haemothorax, valve-related heart failure)
- **Bioprosthetic valve dysfunction*** such as valve thrombosis, endocarditis, structural valve deterioration, or non-structural valve dysfunction
- **Untreated diseased native aortic valve†** or its related consequences such as heart failure, syncope, angina, new-onset arrhythmia, endocarditis, or any other symptoms or consequences related to the untreated native aortic valve
- **Bleeding complications related to oral anticoagulation or antiplatelet therapy** for valve-related thromboembolic prevention or atrial fibrillation
- **Heart failure-related hospitalizations‡** requiring that new or worsening heart failure be the predominant reason for a hospital stay ≥ 24 h on the basis of symptoms and signs of heart failure with confirmation by diagnostic tests and necessitating treatment using intravenous or mechanical heart failure therapies. Includes primary (cardiac related) and secondary (non-cardiac related)

Other cardiovascular hospitalization

- **Cardiovascular hospitalization not directly related to the index procedure or the untreated native aortic valve**

Including: acute myocardial infarction or chronic coronary artery disease, hypertension, arrhythmia (not related to the procedure or aortic valve), heart failure from other specific and proven aetiologies (e.g. cardiomyopathies, concomitant untreated non-aortic valvular disease, severe right ventricular dysfunction), peripheral vascular disease

Non-cardiovascular hospitalization

- **Hospitalization not due to cardiovascular causes as defined above**

Including: non-cardiovascular infection and sepsis (e.g. urosepsis), respiratory failure that is not related to heart failure (e.g. pneumonia), renal failure, liver failure, delirium or dementia, cancer, trauma, or psychiatric illness

Figura 40 Re-ospedalizzazioni VARC-3 (186)

Sebbene la frequenza delle complicanze vascolari sia diminuita significativamente con i miglioramenti tecnici e la riduzione dei diametri dei sistemi di rilascio del dispositivo TAVI, l'uso di molteplici approcci di accesso (succlavia, ascellare, transcavale, transcarotide, aortica diretta, cardiaco-apicale) e nuovi sistemi di dispositivi di chiusura vascolare percutanea comportano la necessità di segnalare in modo appropriato le complicanze relative al sito di accesso. Il VARC-3 amplia le definizioni classiche di complicanze vascolari maggiori e minori, per classificare meglio le complicanze vascolari legate a questi approcci emergenti. Il *Valve Academic Research Consortium 3* introduce, inoltre, una nuova sottocategoria di complicanze legate all'accesso, ma non direttamente di natura vascolare (pneumotorace, danni a strutture nervose).

TABLE 6 Vascular and access-related complications***Vascular complications†****Major****One of the following:**

- Aortic dissection or aortic rupture
- Vascular (arterial or venous) injury (perforation, rupture, dissection, stenosis, ischaemia, arterial or venous thrombosis including pulmonary embolism, arteriovenous fistula, pseudoaneurysm, haematoma, retroperitoneal haematoma, infection) or compartment syndrome resulting in death, VARC type ≥ 2 bleeding, limb or visceral ischaemia, or irreversible neurologic impairment
- Distal embolization (non-cerebral) from a vascular source resulting in death, amputation, limb or visceral ischaemia, or irreversible end-organ damage
- Unplanned endovascular or surgical intervention resulting in death, VARC type ≥ 2 bleeding, limb or visceral ischaemia, or irreversible neurologic impairment
- Closure device failure‡ resulting in death, VARC type ≥ 2 bleeding, limb or visceral ischaemia, or irreversible neurologic impairment

Minor**One of the following:**

- Vascular (arterial or venous) injury (perforation, rupture, dissection, stenosis, ischaemia, arterial or venous thrombosis including pulmonary embolism, arteriovenous fistula, pseudoaneurysm, haematoma, retroperitoneal haematoma, infection) *not* resulting in death, VARC type ≥ 2 bleeding, limb or visceral ischaemia, or irreversible neurologic impairment
- Distal embolization treated with embolectomy and/or thrombectomy, *not* resulting in death, amputation, limb or visceral ischaemia, or irreversible end-organ damage
- Any unplanned endovascular or surgical intervention, ultra-sound guided compression, or thrombin injection, *not* resulting in death, VARC type ≥ 2 bleeding, limb or visceral ischaemia, or irreversible neurologic impairment
- Closure device failure‡ *not* resulting in death, VARC type ≥ 2 bleeding, limb or visceral ischaemia, or irreversible neurologic impairment

Access-related non-vascular complications**Major****One of the following:**

- Non-vascular structure, non-cardiac structure§ perforation, injury, or infection resulting in death, VARC type ≥ 2 bleeding, irreversible nerve injury or requiring unplanned surgery or percutaneous intervention
- Non-vascular access site (e.g. trans-apical left ventricular) perforation, injury, or infection resulting in death, VARC type ≥ 2 bleeding, irreversible nerve injury or requiring unplanned surgery or percutaneous intervention

Minor**One of the following:**

- Non-vascular structure, non-cardiac structure§ perforation, injury, or infection *not* resulting in death, VARC type ≥ 2 , irreversible nerve injury, or requiring unplanned surgery or percutaneous intervention
- Non-vascular access site (e.g. trans-apical left ventricular) perforation, injury, or infection *not* resulting in death, VARC type ≥ 2 bleeding, irreversible nerve injury or requiring unplanned surgery or percutaneous intervention

Figura 41 Complicanze vascolari VARC-3 (186)

Il VARC - 3 introduce una nuova categoria, denominata “complicanze strutturali cardiache”, riguardante le complicanze che interessano qualsiasi struttura cardiaca (annulus aortico, tratto d’efflusso del ventricolo. sinistro, ventricolo destro, etc.) e che si verificano durante la procedura (Figura 42)

La novità di rilievo del VARC 3, nell’ottica della valutazione della *long term durability* della protesi valvolare aortica transcateretere, è rappresentata dalla definizione, con maggior precisione rispetto al VARC 2, della *failure* e della disfunzione valvolare protesica (Figura 43). Fornisce criteri precisi per valutare la disfunzione valvolare protesica (Figura 44), stadiare la degenerazione protesica da un punto di vista emodinamico (Figura 45), diagnosticare l’ispessimento e la ridotta motilità dei *leaflets* (Figura 46) e, infine, classificare clinicamente la trombosi protesica (Figura 47).

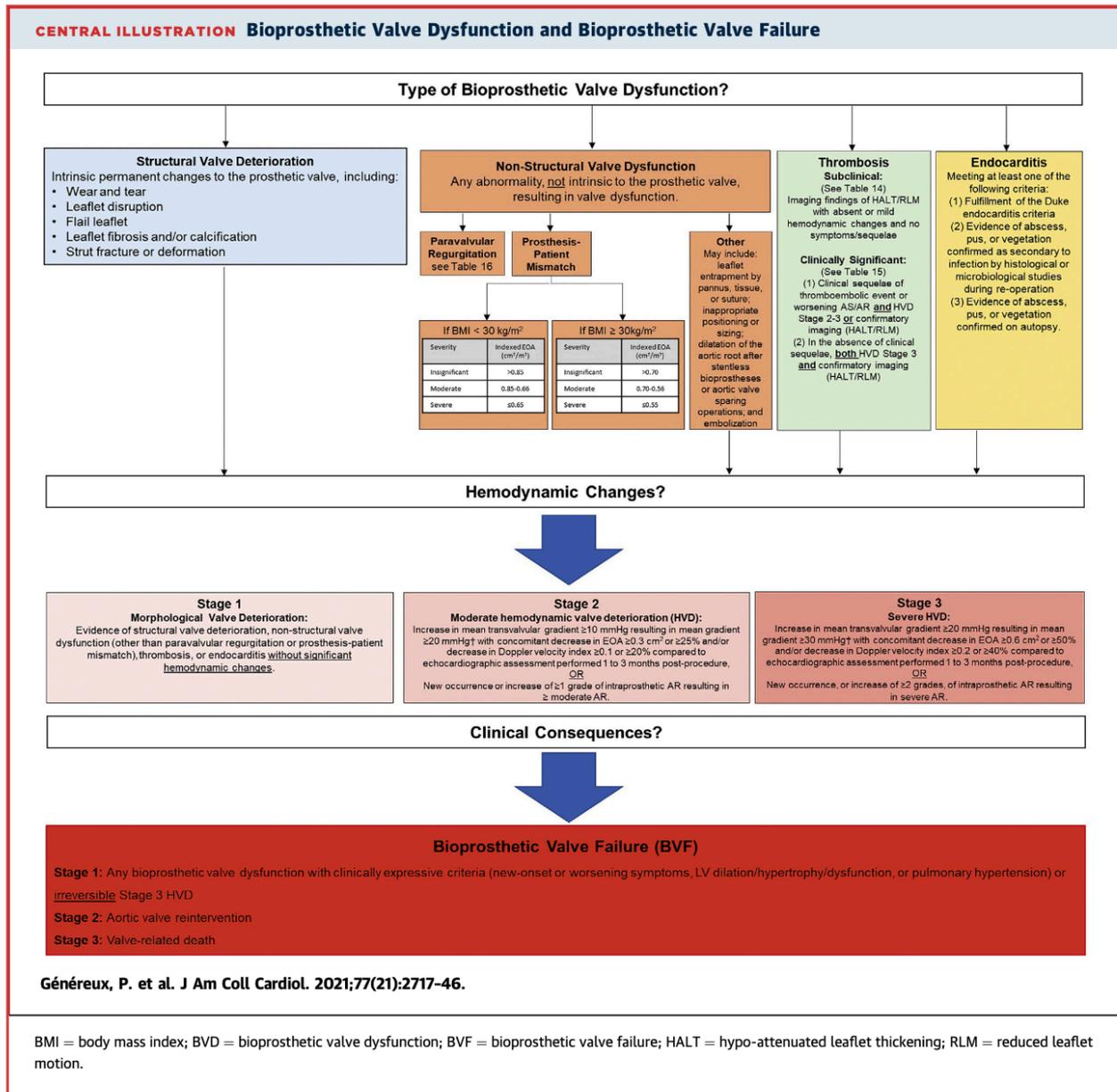
TABLE 7 Cardiac structural complications**Major****One of the following:**

- Cardiac structure* perforation, injury, or compromise resulting in death, VARC type ≥ 2 bleeding, haemodynamic compromise or tamponade, or requiring unplanned surgical or percutaneous intervention
- New pericardial effusion resulting in death, VARC type ≥ 2 bleeding, haemodynamic compromise or tamponade, or requiring unplanned surgical or percutaneous intervention
- Coronary obstruction† resulting in death, haemodynamic compromise, myocardial infarction, or unplanned surgical or percutaneous intervention. Coronary obstruction may be acute (during the procedure) or delayed (after completion of the procedure).
- Coronary artery access difficulties for needed coronary angiography or intervention, resulting in death, haemodynamic compromise, myocardial infarction, coronary or aortic root injury, compromise in aortic valve prosthesis integrity, unplanned surgical or percutaneous intervention, or the inability to perform the intended procedure

Minor**One of the following:**

- Cardiac structure* perforation, injury, or compromise *not* resulting in death, VARC type ≥ 2 bleeding, haemodynamic compromise or tamponade, or requiring unplanned surgical or percutaneous intervention
- New pericardial effusion *not* resulting in death, VARC type ≥ 2 bleeding, haemodynamic compromise or tamponade, or requiring unplanned surgical or percutaneous intervention
- Coronary obstruction *not* resulting in death, haemodynamic compromise, myocardial infarction, or unplanned surgical or percutaneous intervention
- Coronary artery access difficulties for needed coronary angiography or intervention, *not* resulting in death, haemodynamic compromise, myocardial infarction, coronary or aortic root injury, compromise in aortic valve prosthesis integrity, unplanned surgical or percutaneous intervention, or the inability to perform the intended procedure

Figura 42: Le complicanze strutturali cardiache VARC-3 (186)



Stage 1
Morphological Valve Deterioration:
Evidence of structural valve deterioration, non-structural valve dysfunction (other than paravalvular regurgitation or prosthesis-patient mismatch), thrombosis, or endocarditis without significant hemodynamic changes.

Stage 2
Moderate hemodynamic valve deterioration (HVD):
Increase in mean transvalvular gradient ≥10 mmHg resulting in mean gradient ≥20 mmHg† with concomitant decrease in EOA ≥0.3 cm² or ≥25% and/or decrease in Doppler velocity index ≥0.1 or ≥20% compared to echocardiographic assessment performed 1 to 3 months post-procedure,
OR
New occurrence or increase of ≥1 grade of intraprosthesis AR resulting in ≥ moderate AR.

Stage 3
Severe HVD:
Increase in mean transvalvular gradient ≥20 mmHg resulting in mean gradient ≥30 mmHg† with concomitant decrease in EOA ≥0.6 cm² or ≥50% and/or decrease in Doppler velocity index ≥0.2 or ≥40% compared to echocardiographic assessment performed 1 to 3 months post-procedure,
OR
New occurrence, or increase of ≥2 grades, of intraprosthesis AR resulting in severe AR.

Bioprosthetic Valve Failure (BVF)

Stage 1: Any bioprosthetic valve dysfunction with clinically expressive criteria (new-onset or worsening symptoms, LV dilation/hypertrophy/dysfunction, or pulmonary hypertension) or irreversible Stage 3 HVD

Stage 2: Aortic valve reintervention

Stage 3: Valve-related death

Figura 43: Failure e disfunzione valvolare protesica VARC-3 (186)

TABLE 12 Aortic bioprosthetic valve dysfunction**Categories of BVD****Structural valve deterioration (SVD)**

- Intrinsic permanent changes to the prosthetic valve, including wear and tear, leaflet disruption, flail leaflet, leaflet fibrosis and/or calcification, or strut fracture or deformation
- See **Table 13** for grading severity

Non-structural valve dysfunction (NSVD)

- Any abnormality, not intrinsic to the prosthetic valve, resulting in valve dysfunction. Examples include residual intra- or para-prosthetic aortic regurgitation; leaflet entrapment by pannus, tissue, or suture; inappropriate positioning or sizing; dilatation of the aortic root after stentless prostheses or aortic valve sparing operations; prosthesis-patient mismatch; and embolization

Thrombosis

- See **Tables 13-15**

Endocarditis

- Meeting at least one of the following criteria: (i) Fulfilment of the Duke endocarditis criteria (ii) Evidence of abscess, pus, or vegetation confirmed as secondary to infection by histological or microbiological studies during re-operation; and (iii) Evidence of abscess, pus, or vegetation confirmed on autopsy.

Clinical presentation

- **Subclinical:** Any bioprosthetic valve dysfunction associated with absent or mild haemodynamic changes, AND absent symptoms or sequelae
- **Bioprosthetic valve failure (BVF):**
 - **Stage 1:** Any bioprosthetic valve dysfunction associated with clinically expressive criteria (new-onset or worsening symptoms, LV dilation/hypertrophy/dysfunction, or pulmonary hypertension) or irreversible Stage 3 haemodynamic valve deterioration (HVD)
 - **Stage 2:** Aortic valve reoperation or re-intervention
 - **Stage 3:** Valve-related death*

*Valve-related death defined as in **Table 2**: cardiovascular mortality presumed to be associated with bioprosthetic valve dysfunction.

BVD = bioprosthetic valve dysfunction.

Figura 44: Criteri per la valutazione della disfunzione valvolare protesica (186)

TABLE 13 Stages of bioprosthetic valve deterioration*†**Stage 1: Morphological valve deterioration**

- Evidence of structural valve deterioration, non-structural valve dysfunction (other than paravalvular regurgitation or prosthesis-patient mismatch), thrombosis, or endocarditis *without significant haemodynamic changes*.

Stage 2: Moderate haemodynamic valve deterioration

- Increase in mean transvalvular gradient ≥ 10 mmHg resulting in mean gradient ≥ 20 mmHg‡ with concomitant decrease in EOA ≥ 0.3 cm² or $\geq 25\%$ and/or decrease in Doppler velocity index ≥ 0.1 or $\geq 20\%$ compared with echocardiographic assessment performed 1-3 months post-procedure, *OR* new occurrence or increase of ≥ 1 grade§ of intra-prosthetic AR resulting in \geq moderate AR.

Stage 3: Severe haemodynamic valve deterioration

- Increase in mean transvalvular gradient ≥ 20 mmHg resulting in mean gradient ≥ 30 mmHg‡ with concomitant decrease in EOA ≥ 0.6 cm² or $\geq 50\%$ and/or decrease in Doppler velocity index ≥ 0.2 or $\geq 40\%$ compared with echocardiographic assessment performed 1-3 months post-procedure, *OR* new occurrence, or increase of ≥ 2 grades,§ of intraprosthetic AR resulting in severe AR.

*Adapted from Capodanno *et al.* (180), Lancellotti *et al.* (184), and Dvir *et al.* (185).

†When assessing the presence and severity of haemodynamic valve deterioration, it is important to differentiate true-haemodynamic changes vs. inter-echo variability in the measurement of gradient, EOA, DVI, or AR. In particular, one should use the same window for continuous-wave Doppler interrogation when comparing gradients in early (1-3 months) post-AVR echo vs. follow-up echo. Each case with potential haemodynamic valve deterioration should be individually adjudicated to confirm presence, stage, and aetiology. Haemodynamic valve deterioration may be caused by structural valve deterioration but also by non-structural dysfunction including valve thrombosis and endocarditis. The assessment of valve leaflet morphology and structure is key to make differential diagnosis between the different aetiologies of haemodynamic valve deterioration. ‡This criterion for haemodynamic dysfunction assumes normal flow. §This criteria is assessed with the 3-class grading scheme (See Table 16).

AR = aortic regurgitation; EOA = effective orifice area; DVI = Doppler velocity index.

Figura 45: Stadiazione emodinamica della degenerazione valvolare protesica (186)

TABLE 14**Diagnosis and criteria for leaflet thickening and reduced leaflet motion*†‡****Hypo-attenuated leaflet thickening (HALT)**

- Hypo-attenuating thickening in typically meniscal configuration on one or more leaflets visually identified on computed tomography (2D multiplanar reconstructions or 3D volume-rendering), with or without reduced leaflet motion (RLM)§
- The extent of HALT should be described per leaflet, using a 4-tier grading scale in regard to leaflet involvement along the curvilinear contour, assuming maximum involvement at the base of the leaflet:
 - ≤25% (limited to the base)
 - >25% and ≤50%
 - >50% and ≤75%
 - >75%
- *Inconclusive for HALT*: imaging with insufficient image quality or presence of artifact

Reduced leaflet motion (RLM)

- Reduced leaflet excursion in the presence of HALT identified on computed tomography (2D multiplanar reconstructions or 3D volume rendering) and/or trans-oesophageal echocardiography
- The extent of RLM should be described per leaflet, using a 4-tier grading scale
 - *None*: no reduction in leaflet excursion
 - <50% reduction in leaflet excursion
 - ≥50% reduction in leaflet excursion
 - *Immobile*: immobile leaflet
 - *Inconclusive for RLM*: imaging with insufficient image quality or presence of artefact

Presentation

- *Subclinical*: Absent or mild haemodynamic changes and absent symptoms or sequela compatible with valve thrombosis or thromboembolism.
- *Clinically significant*: See **Table 15**

Timing

- *Acute*: Within 0-24 h of the index procedure
- *Subacute*: >24 h and ≤30 days after the index procedure
- *Late*: >30 days and ≤1 year after the index procedure
- *Very late*: >1 year after the index procedure

Figura 46: Criteri per definizione dell'ispessimento e ridotta motilità dei leaflets protesici (186)

TABLE 15 Clinically significant valve thrombosis

Clinical sequelae of a thromboembolic event (e.g. stroke, TIA, retinal occlusion, other evidence of systemic thromboembolism) or worsening valve stenosis/regurgitation (e.g. signs of heart failure, syncope) *and*

- Haemodynamic valve deterioration Stage 2 or 3* *or*
- Confirmatory imaging (CT evidence of HALT† or TEE findings)
- In the absence of clinical sequelae, *both*
- Haemodynamic valve deterioration Stage 3* *and*
- Confirmatory imaging (CT evidence of HALT† or TEE findings)

Timing

- **Acute:** Within 0–24 h of the index procedure
- **Subacute:** >24 h and ≤30 days after the index procedure
- **Late:** >30 days and ≤1 year after the index procedure
- **Very late:** >1 year after the index procedure

Response to anticoagulant therapy (≥3 months)

- **Resolved:** Partial or complete resolution of symptoms, imaging findings, and HVD
- **Persistent:** No improvement in symptoms, imaging findings, or HVD
- **Recurrent:** Recurrence of symptoms, imaging findings, or HVD

Certainty of diagnosis

- **Definite:** Histopathological confirmation
- **Probable:** Haemodynamic changes and imaging findings compatible with valve thrombosis, with resolution of haemodynamic changes and imaging findings following anticoagulation therapy
- **Possible:** Imaging demonstrated findings compatible with leaflet thrombosis formation, but either haemodynamic changes or imaging findings persist following anticoagulation therapy or anticoagulation therapy is not (yet) administered

Figura 47: Classificare clinica della trombosi protesica (186)

La disfunzione renale dopo la procedura è associata ad una prognosi infausta: il VARC 3 raccomanda di usare le definizioni KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*). I livelli di creatinina dovrebbero essere misurati partendo dal valore basale, poi entro 24 ore dalla procedura e idealmente ogni giorno fino a 48 ore dopo l'impianto.

TABLE 10 Acute kidney injury***Stage 1**

AKI that fulfils at least one of the following criteria:

- Increase in serum creatinine $\geq 150\text{--}200\%$ ($\geq 1.5\text{--}2.0\times$ increase) within 7 days compared with baseline
- Increase of $\geq 0.3\text{mg/dL}$ ($\geq 26.4\ \mu\text{mol/L}$) within 48 h of the index procedure

Stage 2

AKI that fulfils the following criterion:

- Increase in serum creatinine $>200\text{--}300\%$ ($>2.0\text{--}3.0\times$ increase) within 7 days compared with baseline

Stage 3

AKI that fulfils at least one of the following criteria:

- Increase in serum creatinine $>300\%$ ($>3.0\times$ increase) within 7 days compared with baseline
- Serum creatinine $\geq 4.0\ \text{mg/dL}$ ($\geq 354\ \mu\text{mol/L}$) with an acute increase of $\geq 0.5\ \text{mg/dL}$ ($\geq 44\ \mu\text{mol/L}$)

Stage 4

AKI requiring new temporary or permanent renal replacement therapy

Figura 48: classificazione dell'Acute Kidney Injury (186)

Nell'era moderna, in cui anche i pazienti più giovani e a basso rischio saranno trattati mediante TAVI, il VARC-3 riconosce la necessità di apportare modifiche agli *endpoints* compositi (Figura 49) e di definire l'*outcome* atteso dal paziente (Figura 50). Inoltre, è stato introdotto un ulteriore *endpoint* composito, il successo tecnico, che rappresenta la buona riuscita della TAVI. Esso deve essere misurato al momento dell'uscita dalla sala operatoria e rappresenta la vera sicurezza tecnica del dispositivo e del suo utilizzo (Figura 49).

TABLE 18 Composite endpoints**Technical success (at exit from procedure room)**

- Freedom from mortality
- Successful access, delivery of the device, and retrieval of the delivery system
- Correct positioning of a single prosthetic heart valve into the proper anatomical location
- Freedom from surgery or intervention related to the device* or to a major vascular or access-related, or cardiac structural complication

Device success (at 30 days†)

- Technical success
- Freedom from mortality
- Freedom from surgery or intervention related to the device* or to a major vascular or access-related or cardiac structural complication
- Intended performance of the valve‡ (mean gradient <20 mmHg, peak velocity <3 m/s, Doppler velocity index \geq 0.25, and less than moderate aortic regurgitation)

Early safety (at 30 days)

- Freedom from all-cause mortality
- Freedom from all stroke
- Freedom from VARC type 2-4 bleeding (in trials where control group is surgery, it is appropriate to include only Type 3 and 4 bleeding)
- Freedom from major vascular, access-related, or cardiac structural complication
- Freedom from acute kidney injury stage 3 or 4
- Freedom from moderate or severe aortic regurgitation
- Freedom from new permanent pacemaker due to procedure-related conduction abnormalities
- Freedom from surgery or intervention related to the device

Clinical efficacy (at 1 year and thereafter)

- Freedom from all-cause mortality
- Freedom from all stroke
- Freedom from hospitalization for procedure- or valve-related causes
- Freedom from KCCQ Overall Summary Score <45 or decline from baseline of >10 point (i.e. Unfavourable Outcome)

Valve-related long-term clinical efficacy (at 5 years and thereafter)

- Freedom from bioprosthetic Valve Failure (defined as: Valve-related mortality OR Aortic valve re-operation/re-intervention OR Stage 3 haemodynamic valve deterioration—See [Central Illustration](#))
- Freedom from stroke or peripheral embolism (presumably valve-related, after ruling out other non-valve aetiologies)
- Freedom from VARC Type 2-4 bleeding secondary to or exacerbated by antiplatelet or anticoagulant agents, used specifically for valve-related concerns (e.g. clinically apparent leaflet thrombosis)

*Excluding permanent pacemaker. †In-hospital may be used if 30-day data are not available. ‡Haemodynamic valve performance standards may differ depending on the specific valve sizes implanted.

Figura 49: End point compositi VARC 3 (186)

TABLE 17**General outcome from a patient-reported perspective****Favourable outcome**

At 1 year, a patient:

- Is alive; and
 - Has a KCCQ Overall Summary score ≥ 60 (roughly equivalent to NYHA Class II or better)
 - Has not had a decline of >10 points in the KCCQ Overall Summary score from baseline
-

Acceptable outcome

At 1 year, a patient:

- Is alive; and
 - Has a KCCQ Overall Summary score ≥ 45 (roughly equivalent to NYHA Class III or better)
 - Has not had a decline of >10 points in the KCCQ Overall Summary score from baseline
-

Unfavourable outcome

At 1 year, a patient:

- Is not alive; or
 - Is alive; and
 - Has a KCCQ Overall Summary score <45 (roughly equivalent to NYHA Class IV)
 - Has had a decline of >10 points in the KCCQ Overall Summary score from baseline
-

KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NYHA = New York Heart Association.

Figura 50: Outcome atteso dal paziente VARC 3 (186)

7. BACKGROUND

Nella terza decade del ventunesimo secolo la TAVI (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*) è ormai considerata una strategia terapeutica consolidata nel trattamento della stenosi valvolare aortica. Il suo ruolo è stato ben definito dalle più recenti linee guida sul trattamento della stenosi valvolare aortica, sia quelle ACC/AHA del 2020 (26) sia quelle ESC/EACTS (39), così come nelle stesse linee guida è stato codificato il ruolo dell'Heart Team nel processo decisionale terapeutico. Tuttavia, si deve tener presente che nella seconda decade del ventunesimo secolo (2010-2020) il ruolo della TAVI nel trattamento della stenosi valvolare aortica ha subito profonde e ripetute modificazioni, sulla base delle continue ed incessanti evidenze scientifiche emerse in quel lasso di tempo, che hanno costretto le società scientifiche ad un costante aggiornamento delle proprie linee guida. Nello specifico, AHA/ACC e ESC/EACTS hanno modificato le proprie linee guida sul trattamento della valvulopatia aortica nel 2014 (67) e 2017 (54) e nel 2012 (125) e 2017 (52), rispettivamente. Questa continua evoluzione nelle linee guida ha determinato, nella pratica clinica del decennio 2010-2020, una notevole eterogeneità della popolazione sottoposta a trattamento transcaterere TAVI della stenosi valvolare aortica, ulteriormente acuita dall'incessante pubblicazione di risultati di nuovi trials, di analisi retrospettive (metanalisi e review) di grandi serie multicentriche e di centri ad alto volume, nei periodi intercorrenti agli aggiornamenti delle linee guida. Il riferimento nel processo decisionale alla *real-world practice* ha avuto il vantaggio di includere nella pratica clinica una popolazione più generalizzata, meno gravata da restrittivi criteri di inclusione e tendenzialmente includente tutti i pazienti *all comers*, a differenza dei trials randomizzati controllati. Inoltre, tale cambiamento ha fortemente influenzato i criteri di selezione dei pazienti nel contesto dell'Heart Team. Questa nuova entità dinamica, la cui costituzione è stata promossa dall'avvento della TAVI nel panorama clinico, integra l'esperienza di diverse figure specialistiche, in modo da ottimizzare il processo decisionale mediante una migliore valutazione del rapporto rischio/beneficio delle varie possibilità terapeutiche. La discussione multidisciplinare dei pazienti da sottoporre a trattamento della stenosi valvolare aortica, oggi chiaramente raccomandata dalle linee guida internazionali sulla gestione delle patologie valvolari ACC/AHA ed ESC (26, 39), è parte integrante dell'attività clinica di tutti i centri in cui la terapia transcaterere si associa a quella chirurgica nel trattamento delle valvulopatie e delle cardiopatie. Pur mancando in letteratura *trials* clinici randomizzati a supporto della gestione multidisciplinare e non essendo ancora stati identificati parametri che permettano di valutarne l'efficienza, l'Heart Team è ormai considerato uno strumento

fondamentale nella “*best practice*” per il trattamento delle valvulopatie, dal momento che favorisce un miglioramento dell’*outcome* intraospedaliero ed un’ottimizzazione delle risorse (55). In sintesi, nel decennio 2010-2020, l’*Heart Team* di ogni centro cardiologico e cardiocirurgico, in cui la patologia valvolare aortica è stata trattata con strategia chirurgica e transcateretere, si è trovato a discutere riguardo al futuro terapeutico di pazienti con stenosi valvolare aortica severa basandosi su raccomandazioni e su evidenze cliniche derivanti dalla *Evidence Based Medicine* continuamente in evoluzione. Questo contesto ha avuto come ripercussione una modificazione delle caratteristiche epidemiologiche della popolazione a seconda del momento dell’arruolamento nell’iter terapeutico. Unitamente alla problematica della estrema eterogeneità della popolazione con stenosi valvolare aortica severa sottoposta ad AVR o TAVI, nel decennio 2010-2020 è emersa anche la necessità di uniformare le definizioni dei *clinical outcomes* delle TAVI. Il *Valve Academic Research Consortium* ha fornito in tre documenti successivi del 2010, 2012 e 2021 (174, 175, 186) delle definizioni standardizzate degli *endpoints* da valutare negli studi riguardanti la TAVI e confronti TAVI versus AVR. Adottate negli studi prospettici (187), le definizioni VARC sono state seguite solo in parte in alcuni studi retrospettivi di confronto tra TAVI ed AVR, principalmente a causa della difficoltà nel riclassificare gli *outcomes* della AVR secondo le definizioni VARC, esponendo inevitabilmente l’interpretazione dei risultati alla limitazione della perdita di dati potenzialmente sensibili (188). Alla luce di queste problematiche, la seguente attività di ricerca ha voluto analizzare retrospettivamente la *real-world practice* del trattamento della stenosi valvolare aortica severa mediante AVR e TAVI, in un centro di Cardiocirurgia e Cardiologia Interventistica a medio volume quale Hesperia Hospital Modena Italia nel decennio 2010-2020. Verranno esaminati i risultati a breve termine ed indagati gli *outcomes* a lungo termine, utilizzando, in quest’ultimo caso, il sistema nazionale di codifica delle patologie e degli interventi sul sistema cardiovascolare ICD-9 (*ICD-9-CM International Classification of Diseases, 9th revision - Clinical Modification*), adottato per la compilazione della Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) in modo da identificare gli *end points* tardivi secondo le definizioni VARC 2.

8. MATERIALI E METODI

Selezione dei pazienti e raccolta dei dati

Tra il Gennaio del 2010 ed il Dicembre 2020 (durata periodo di arruolamento pazienti: 120 mesi), 1486 pazienti affetti da stenosi valvolare aortica severa, su valvola aortica nativa, sono stati sottoposti ad intervento cardiocirurgico di sostituzione valvolare aortica AVR (*Aortic Valve Replacement*) o impianto percutaneo di valvola aortica TAVI (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*) mediante dispositivo *balloon-expandable* Edwards (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, US) presso il Dipartimento di Cardiologia Medico Chirurgica Toraco-Vascolare di Hesperia Hospital Modena Italia.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con stenosi valvolare aortica severa e concomitante endocardite batterica attiva al momento della procedura indice, i pazienti con pregressa chirurgia cardiaca sulla valvola aortica ed i pazienti sottoposti a pregressa TAVI. Sono stati, infine, esclusi i pazienti con stenosi valvolare aortica di entità lieve e moderata ed i pazienti con insufficienza valvolare aortica isolata.

In Hesperia Hospital Modena, in concomitanza con l'introduzione nella pratica clinica della TAVI per il trattamento della stenosi valvolare aortica severa nel 2010, è stato istituito un Heart Team interno di discussione collegiale dei casi con indicazione a trattamento. Durante l'intero periodo di studio, 2010-20, il criterio di selezione dei pazienti da sottoporre a TAVI è stato principalmente quello di identificare pazienti con controindicazioni assolute alla procedura cardiocirurgica o caratterizzati da un alto rischio chirurgico, in analogia alla strategia adottata nel PARTNER 1A e 1B (15, 16). Solo raramente, si è optato per la TAVI in pazienti a rischio chirurgico intermedio/basso, nel caso emergessero durante la discussione collegiale comorbidità e/o condizioni di fragilità non considerate negli score di rischio adottati (EuroSCORE I, II e STS score).

Sono stati esaminati i dati anagrafici, le comorbidità e lo stato clinico preoperatorio, la procedura ed il decorso ospedaliero, i risultati perioperatori e, infine, l'*outcome* a lungo termine.

Le variabili preoperatorie

Tutte le variabili operatorie sono state ottenute dal Database RERIC di Hesperia Hospital Modena Italia, la cui funzione è quella di raccogliere i dati pseudoanonimizzati degli

interventi di cardiocirurgia eseguiti in Hesperia Hospital Modena da trasmettere alla Regione Emilia-Romagna nell'ambito del debito formativo di Hesperia Hospital Modena nei confronti della Regione stessa per la costituzione del Database Regionale degli interventi di cardiocirurgia (RERIC), che consente la rilevazione dell'intera attività cardiocirurgica regionale. Dal 2010, il flusso informativo dell'attività TAVI di Hesperia Hospital Modena è stato incluso nel database RERIC di Hesperia Hospital Modena, associandosi al flusso informativo dell'attività cardiocirurgica. Tutti i pazienti hanno fornito il loro consenso al trattamento dei dati personali da parte di Hesperia Hospital Modena per finalità istituzionali, quali il debito formativo verso la Regione, all'atto del ricovero.

Per tutti i pazienti sono stati raccolti dati anagrafici, quali genere, età del paziente, regione di residenza (Emilia-Romagna versus Extra Emilia-Romagna) al momento della procedura indice, oltre che dati clinici, come l'anamnesi patologica remota, che ha mostrato la presenza di fattori di rischio cardiovascolare (diabete mellito, obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, ed abitudine tabagica) o di altre condizioni patologiche extracardiache, quali accidenti cerebrovascolari, arteriopatia extracardiaca (definizione EuroSCORE, *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (189, 190)), broncopneumopatia cronica ostruttiva (definizione EuroSCORE), *frailty* (191) ed insufficienza renale cronica, con e senza terapia sostitutiva dialitica.

L'analisi dello stato cardiaco preoperatorio ha preso in esame la classe funzionale del paziente secondo la classificazione NYHA (*New York Heart Association classification*), il timing di un eventuale infarto miocardico acuto (definizione EuroSCORE), una precedente procedura coronarica interventistica (PCI), la frazione d'eiezione ventricolare sinistra, la presenza di fibrillazione atriale permanente, l'impianto di un pacemaker definitivo, la presenza di un quadro di cirrosi epatica e di tumore attivo, l'eziologia della stenosi valvolare aortica severa (degenerazione calcifica di valvola aortica tricuspide, degenerazione calcifica di valvola bicuspidale, valvulopatia aortica reumatica cronica) ed infine le procedure cardiovascolari pregresse (Progresso CABG (*Coronary Artery Bypass Grafting*), Progresso Chirurgia Valvolare non aortica, Progresso Altra chirurgia cardiaca).

L'analisi dello stato funzionale cardiaco preoperatorio ha preso in considerazione il grado di insufficienza valvolare aortica, mitralica e tricuspidalica, un'eventuale ipertensione polmonare severa (≥ 60 mmHg), l'area valvolare aortica planimetrica, misurata con

ecocardiografia transesofagea ed il gradiente valvolare aortico medio, misurato con ecocardiografia transtoracica.

Per tutti i pazienti è stato calcolato il rischio chirurgico, EuroSCORE I e EuroSCORE II valutato secondo il sistema EuroSCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) (189, 190) e STS-PROM valutato secondo il sistema STS (*Society of Thoracic Surgeons*) Risk Calculator (192).

Le variabili procedurali

I dati operatori raccolti hanno riguardato il tempo di Circolazione ExtraCorporea (CEC), il tempo di clampaggio aortico ed il tipo di protesi valvolare aortica (meccanica versus biologica) nei pazienti sottoposti ad AVR. Per i pazienti del gruppo TAVI sono stati valutati il tipo di device *balloon-expandable* (Edwards SAPIEN®, Edwards SAPIEN XT®, Edwards SAPIEN 3®, Edwards SAPIEN 3 Ultra®), il *size* della THV e l'approccio (transfemorale vs approccio alternativo: transapicale, transaortico, transascellare).

Le variabili postprocedurali

Le variabili postoperatorie prese in considerazione per tutti i pazienti comprendono: la necessità di trasfusione di eritrociti, la durata dell'intubazione, la durata della degenza in Area Critica (Terapia Intensiva postoperatoria e Unità di Terapia Intensiva Cardiologica), le complicanze emorragiche, le complicanze vascolari, gli accidenti cerebrovascolari Stroke e TIA, la fibrillazione atriale postprocedurale, l'insufficienza renale postoperatoria e la necessità di impianto di pacemaker per blocco atrioventricolare di II grado tipo Mobitz 2, per blocco atrioventricolare III grado o per *sick sinus syndrome* (definizioni VARC-2 (175)).

Per i soli pazienti sottoposti a TAVI è stata rilevata l'incidenza postprocedurale di embolizzazione della THV, rottura dell'annulus ed occlusione coronarica.

Per tutti i pazienti è stata presa in considerazione la durata della degenza ospedaliera, nonché la mortalità ospedaliera stessa, suddivisa in *30-day mortality* e *procedural mortality* (o *in-hospital mortality*) (175).

Per tutti i pazienti è stato rilevato lo stato in vita utilizzando il sistema ANPR, Anagrafe Nazionale della Popolazione Residente dei Comuni di residenza dei pazienti al momento della procedura indice. La causa di morte (cardiaca, non cardiaca, sconosciuta) è stata

accertata attraverso contatto diretto con il Medico di Medicina Generale, da cui era seguito il paziente al momento della procedura indice.

Il successivo follow-up della popolazione oggetto di studio, residente in Emilia-Romagna al momento della procedura indice, è stato possibile grazie all'adesione di Hesperia Hospital Modena al progetto di ricerca dell'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia denominato TAVInAVEN "Sostituzione valvolare aortica per via percutanea TAVI. Area Vasta Emilia Nord", approvato dal Comitato Etico dell'Area Vasta Emilia Nord con protocollo AOU 0000184/19 in data 04/01/2019. Grazie ad esso, è stato possibile rilevare per ogni paziente, mediante l'assegnazione di un identificativo numerico assegnato univocamente a ciascun paziente della Regione Emilia-Romagna e utilizzato quale chiave di integrazione sistematica dei diversi flussi sanitari, gli episodi successivi di ricovero ospedaliero da una SDO in cui erano presenti codici di diagnosi delle Malattie del Sistema Circolatorio (390-459) e/o codici di Interventi sul Sistema Cardiovascolare (35-39). Questa rilevazione è stata realizzata non solo per il periodo successivo alla procedura indice fino alla chiusura dello studio (30/08/2022), ma anche per il periodo dei cinque anni precedenti alla procedura indice stessa. Questo metodo ha permesso di rilevare, per i pazienti residenti in Emilia-Romagna al momento della procedura indice eseguita in Hesperia Hospital Modena, complessivamente 5089 ricoveri, con SDO avente un codice di diagnosi delle Malattie del Sistema Circolatorio (390-459) e/o un codice di Interventi sul Sistema Cardiovascolare (35-39) nei 5 anni precedenti e negli anni successivi di follow-up.

L'analisi dei codici di diagnosi delle Malattie del Sistema Circolatorio (390-459) e/o dei codici di Interventi sul Sistema Cardiovascolare (35-39) rilevati dopo la procedura indice, ha permesso la ricostruzione degli *outcomes* clinici, durante il follow-up dei pazienti residenti in Emilia-Romagna al momento della procedura indice. Questi *outcomes*, ricostruiti secondo le definizioni VARC 2 (175), VARC 3 (186) ed utilizzati nella famiglia dei trials PARTNER, quali il PARTNER 3 (18), sono rappresentati:

- dalla Riospedalizzazione cardiovascolare (ospedalizzazione correlata alla procedura o correlata alla valvola [*Procedure-related or valve-related hospitalization*], ospedalizzazione per altre cause cardiovascolari [*Other cardiovascular hospitalization*])
- dall'evento *All stroke*, includente Stroke e/o TIA (*Transient Ischemic Attack*)
- dall'evento Riospedalizzazione per scompenso cardiaco (*Heart failure-related hospitalization*)

- dall'evento Reintervento su protesi valvolare aortica o THV (*Reoperation due to Bioprosthetic Valve Dysfunction and Bioprosthetic Valve Failure*)

Nei pazienti residenti in Emilia Romagna al momento della procedura indice, combinando i codici di diagnosi delle Malattie del Sistema Circolatorio (390-459) relativi alle Malattie Ischemiche del Cuore (410-414) ed i codici di Interventi sul Sistema Cardiovascolare (35-39) relativi alla procedura PCI (36.04 Infusione trombolitica nell'arteria coronarica, 36.06 Inserzione di stent medicato in arteria coronaria, 36.07 Inserzione di stent medicato in arteria coronaria, 36.09 Altra rimozione di ostruzione dell'arteria coronarica) è stata valutata la libertà da evento ischemico necessitante PCI (36.04 Infusione trombolitica nell'arteria coronarica, 36.06 Inserzione di stent medicato in arteria coronaria, 36.07 Inserzione di stent medicato in arteria coronaria, 36.09 Altra rimozione di ostruzione dell'arteria coronarica) nel follow-up. Inoltre, la stessa valutazione è stata fatta dopo esclusione della popolazione affetta da CAD, ossia da una cardiopatia ischemica clinicamente evidente, prima della procedura indice (precedente procedura coronarica interventistica (PCI), pregresso CABG (*Coronary Artery Bypass Grafting*), pregresso infarto miocardico acuto, recente infarto miocardico acuto).

Utilizzando i codici di diagnosi delle Malattie del Sistema Circolatorio (390-459) e/o i codici di intervento di Interventi sul Sistema Cardiovascolare (35-39) per i pazienti residenti in Emilia Romagna al momento della procedura indice è stato rilevato, durante il follow-up, l'evento "impianto di pacemaker" (codici di Interventi sul Sistema Cardiovascolare (35-39): 37.8 Inserzione, sostituzione, revisione e rimozione di pace-maker cardiaco), escludendo dall'analisi i pazienti residenti in Emilia Romagna con impianto di un pacemaker definitivo al momento della procedura indice AVR o TAVI.

Facendo riferimento alle attuali linee guida ACC/AHA (26) del 2020, per tutti i pazienti è stata analizzata la mortalità per tutte le cause (*All-cause mortality*) nei seguenti sottogruppi:

- STS score > 8
- Età < 65 anni
- Età compresa fra 65 ed 80 anni
- Età > 80 anni

Facendo riferimento alle attuali linee guida ESC del 2021 (39), per tutti i pazienti è stata analizzata la mortalità per tutte le cause (*All-cause mortality*) nei seguenti sottogruppi:

- Età <75 anni ed EuroSCORE II < 4%
- Età ≥75 anni ed EuroSCORE II > 4%
- Pazienti con EuroSCORE II >8%

DEFINIZIONI

Variabili preoperatorie

Una condizione d'ipertensione arteriosa è stata ravvisata nel caso in cui il paziente assumesse un trattamento antiipertensivo o presentasse elevati valori pressori arteriosi al momento del ricovero (192). Il diabete mellito è stato diagnosticato in pazienti che assumevano ipoglicemizzanti orali, insulina sottocutanea o entrambe. Una condizione di dislipidemia è stata identificata in presenza d'elevati livelli ematici di colesterolo o trigliceridi o in pazienti che utilizzavano farmaci ipocolesterolemizzanti, mentre l'obesità è stata diagnosticata in presenza di una BMI (Body Mass Index) >35 kg/m². I pazienti a cui è stata diagnosticata una malattia cerebrovascolare presentavano una storia d'attacco ischemico transitorio (TIA) e/o di deficit neurologico ischemico reversibile (RIND) e/o di pregresso stroke. L'arteriopatia extracardiaca è stata diagnosticata in presenza di una stenosi carotidea > 50% e/o di malattia vascolare periferica e/o di pregresso intervento vascolare su aorta addominale e/o carotidi e/o estremità (definizione EuroSCORE (189, 190)). Una patologia vascolare periferica è stata identificata in presenza di una storia di claudicatio, di una stenosi femorale od iliaca >70% asintomatica o di pregresso intervento vascolare periferico. La malattia broncopolmonare cronica è stata definita in presenza di uso prolungato di steroidi e/o broncodilatatori e/o di ossigenoterapia cronica (definizione EuroSCORE (189, 190)). La funzionalità renale è stata valutata con la determinazione della concentrazione sierica di creatinina (mg/dl) e con la necessità o meno della terapia sostitutiva dialitica. La frazione d'eiezione è stata valutata con l'ecocardiografia transtoracica, così come il gradiente medio transvalvolare aortico, il grado di insufficienza valvolare aortica, mitralica e tricuspidalica ed il grado di ipertensione polmonare, definita come severa per un valore di PAPs ≥60 mmHg. L'aritmia preoperatoria presa in considerazione è stata la fibrillazione atriale permanente, così come si è tenuto conto di un pregresso impianto di pacemaker. L'infarto miocardico acuto è stato definito recente quando si è verificato nei 90 giorni che precedono l'intervento, pregresso nel caso contrario (189, 190). La CAD, ossia una storia di cardiopatia ischemica clinicamente evidente, è stata definita come condizione esistente in caso di presenza di pregresso CABG e/o pregresso

PCI e/o IMA pregresso e/o IMA recente. La *frailty* è stata classificata secondo la scala di Rockwood (66).

Variabili intraoperatorie

La priorità chirurgica, ossia elezione vs. urgenza vs. emergenza, è stata definita in accordo ai criteri EuroSCORE (189, 190): “emergenza”, nel caso l’intervento sia stato eseguito nello stesso giorno in cui il paziente è stato indirizzato a chirurgia e comunque prima dell’inizio del successivo giorno lavorativo; “urgenza”, nel caso l’intervento sia stato eseguito all’inizio o dopo l’inizio della successiva giornata di lavoro ma con assoluta necessità di mantenere il paziente in regime ospedaliero prima dell’intervento; “elezione”, negli altri casi. Le protesi valvolari aortiche chirurgiche sono state classificate in biologiche e meccaniche a seconda del materiale di fabbricazione ed è stato rilevato il *label size*. Le protesi valvolari aortiche transcateretere *balloon-expandable* sono state classificate in Edwards SAPIEN[®], Edwards SAPIEN XT[®], Edwards SAPIEN 3[®] ed Edwards SAPIEN 3 Ultra[®] ed è stato rilevato il *label size*.

Variabili postoperatorie

Una ventilazione meccanica prolungata è definita come una durata della ventilazione meccanica >2 giorni dopo l’intervento o la necessità di una nuova intubazione dovuta ad insufficienza respiratoria acuta. Le disfunzioni neurologiche postoperatorie rilevate sono lo stroke ed il TIA, classificate secondo le definizioni della *Neurologic Academic Research Consortium* (NeuroARC) (193). Il danno renale acuto postoperatorio è basato sul rilevamento della creatininemia postoperatoria al tempo 0, a 72 ore ed a 7 giorni ed è stato classificato in stadio 1, stadio 2 e stadio 3 utilizzando la classificazione AKIN, a sua volta basata su una modifica della classificazione RIFLE (193), con lo stadio 3 che include i pazienti sottoposti a trattamento dialitico indipendentemente dai valori postprocedurali raggiunti dalla creatininemia. Le complicanze emorragiche sono state definite utilizzando i criteri della *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) e sono state classificate in minori e maggiori o life-threatening (175). Le complicanze vascolari sono state suddivise in minori, maggiori e legate al fallimento del sistema di chiusura percutaneo secondo le definizioni VARC 2 (175). La fibrillazione atriale postprocedurale è stata rilevata nel caso sia durata per almeno 30 minuti o che comunque abbia richiesto un trattamento ed è stata classificata in periprocedurale (<30 giorni) e in tardiva o spontanea (>30 giorni dalla procedura indice) (175). Per la TAVI, il *leak* perivalvolare postprocedurale è stato

classificato secondo un sistema di valutazione della severità a 5 gradi (0=assente o trascurabile, 1=lieve, 2=lieve-moderato, 3=moderato, 4=moderato-severo, 5=severo) proposto da Pibarot (195) ed adottato sia nelle VARC 2 che nelle VARC 3 (175, 185). Per la procedura indice TAVI, l'embolizzazione della THV (a), la rottura dell'annulus aortico (b) e l'occlusione coronarica (c) vengono classificate nella VARC 2 come complicanze correlate alla THV, e vengono definite come: a) una dislocazione aortica o ventricolare della THV al termine dell'impianto a causa della perdita del contatto della THV con l'annulus aortico nativo; b) la lesione dell'annulus aortico e/o della radice aortica da parte della THV determinate emopericardio; c) l'ostruzione (angiografica od ecocardiografica), parziale o completa, dell'ostio coronarico da parte della THV stessa, o da parte dei lembi nativi, o da parte di calcificazioni, o da parte di un processo dissettivo che avviene durante o dopo l'impianto della THV.

La mortalità è stata classificata in morte avvenuta "entro 30 giorni" e in "procedurale" (mortalità a 30 giorni o mortalità avvenuta oltre i 30 giorni ma nello stesso ricovero della procedura indice AVR o TAVI secondo le VARC 2 (175). La mortalità viene classificata in cardiovascolare e non cardiovascolare secondo le definizioni VARC 2 (175), che prevedono come il decesso per causa sconosciuta sia incluso nella mortalità cardiovascolare.

La definizione degli eventi cardiovascolari durante il follow-up, per i pazienti residenti in Emilia Romagna al momento della procedura indice, così come la loro rilevazione temporale, è basata sul sistema di codifica ICD-9-CM (versione italiana 2007 a cura di Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali), con particolare riferimento ai codici di diagnosi delle Malattie del Sistema Circolatorio (390-459) e dei codici di Interventi sul Sistema Cardiovascolare (35-39) con i quali vengono compilate le Schede di Dimissione Ospedaliera.

Analisi statistica

È stata effettuata un'analisi descrittiva della popolazione rispetto alle caratteristiche epidemiologiche e cliniche attraverso analisi uni- e bivariate. Sono state poi confrontate le variabili in esame in base alla tipologia della procedura, TAVI versus AVR. Per le variabili continue sono state calcolate, quali misure di sintesi, media e deviazione standard e/o mediana, utilizzando come test di confronto il t test (*unpaired two-tailed t test*) nei casi di confronto di medie o il test di Mann Whitney per i confronti di mediane. Per le variabili categoriche sono state costruite delle tabelle di frequenza assolute e percentuali e sono

state confrontate le distribuzioni nelle varie popolazioni, di volta in volta considerate, attraverso il test del chi quadro. Qualora le numerosità non permettessero l'utilizzo di quest'ultimo test perché troppo basse, è stato utilizzato un test di confronto non parametrico (test esatto di Fisher). Per tutti i test il livello di significatività è fissato a 0,05.

Per valutare l'effetto delle procedure utilizzate sulla mortalità a 30 giorni e intraospedaliera dell'intera popolazione, sono stati costruiti modelli di regressione logistica multivariata, utilizzando quali variabili di esposizione le informazioni pre-, intra- e postprocedurali a disposizione attraverso la procedura di *forward stepwise selection*. Tale procedura prevede che nel modello venga inserita una variabile alla volta e che quest'ultima venga mantenuta unicamente se caratterizzata da un potere discriminante adeguato. Ad ogni fase, vengono, inoltre, rimosse le variabili che, in seguito all'introduzione di altre variabili discriminanti, non sono più caratterizzate da un sufficiente potere discriminante. Per controllare il potenziale effetto confondente e valutare il ruolo di alcune covariate, rispetto all'esito preso di volta in volta in esame, nei modelli sono stati anche inclusi età e genere, oltre che le variabili di comorbidità preesistenti.

Non è stato possibile costruire modelli per alcuni sottogruppi di popolazione, che sarebbero stati interessanti dal punto di vista clinico, in quanto i dati non permettevano stime robuste, essendo poco numerosi i casi di esito osservati, come nel caso della mortalità procedurale dopo AVR e dopo TAVI.

Si è successivamente passati a mettere in rapporto gli esiti di interesse con il fattore tempo, attraverso il calcolo dell'incidenza degli stessi nell'arco di tempo del follow up (al 30 agosto 2022). Il tempo di sopravvivenza studiato si riferisce di volta in volta al diverso esito considerato: il tempo di sopravvivenza tra procedura chirurgica e decesso ed il tempo tra la procedura e un determinato evento cardiovascolare.

I dati di sopravvivenza sono stati analizzati con il metodo standard di Kaplan-Meier, attraverso la costruzione di curve di sopravvivenza e, nei casi di necessità di confronto tra due popolazioni, questo è avvenuto attraverso il log rank test, con l'obiettivo di verificare se la differenza di sopravvivenza tra i due gruppi di volta in volta considerati fosse o meno statisticamente significativa. Per correggere i valori di sopravvivenza rispetto ai vari fattori che possono aver influito sulla stessa, sono stati, infine, costruiti dei modelli di regressione di Cox e calcolati gli Hazard Ratio per misurare il rischio relativo del verificarsi di un evento ad un tempo t a parità di altri fattori. Anche in questo caso, non è stato possibile valutare alcune situazioni specifiche, in quanto il numero di eventi è risultato troppo esiguo.

L'analisi statistica è stata realizzata utilizzando il software statistico Stata (StataSE.16).

9. RISULTATI

Analisi della popolazione RERIC TAVI ed AVR

Nel periodo 2010-2020, presso il Dipartimento di Cardiologia Medico-Chirurgica Toraco-Vascolare di Hesperia Hospital Modena, 1486 pazienti sono stati sottoposti a TAVI o AVR per stenosi valvolare aortica severa isolata. Al momento della procedura indice, 1196 (80.5%) pazienti erano residenti in Emilia-Romagna, mentre 290 (19.5%) pazienti erano residenti in altra regione italiana.

Variabili preoperatorie

La tabella 1 riassume le caratteristiche della popolazione complessiva, della popolazione AVR e della popolazione TAVI.

La popolazione sottoposta a TAVI presentava età (82.2 ± 6.2 vs 72.7 ± 9.7 anni) e scores di rischio (STS-score PROM 4.5% vs 2%, EuroSCORE I 15.9% vs 7%, ed EuroSCORE II 5.2% vs 2%) maggiori, in modo statisticamente significativo, rispetto alla popolazione AVR.

Altre caratteristiche maggiormente rappresentate, in modo statisticamente significativo, nella popolazione TAVI, erano l'arteriopatia extracardiaca, la patologia polmonare cronica, i pregressi interventi cardiovascolari chirurgici, una storia di cardiopatia ischemica clinicamente evidente (CAD), la fibrillazione atriale permanente, l'impianto di PM definitivo, una frazione d'eiezione ridotta ($FE < 30\%$ e/o $30\% < FE < 50\%$), l'ipertensione polmonare severa ($PAPs \geq 60$ mmHg), l'insufficienza valvolare mitralica moderato-severa ed una peggiore classe funzionale NYHA (classi III o IV). Nella popolazione AVR, invece, si è riscontrata una maggiore abitudine tabagica e una maggiore incidenza di bicuspidia valvolare aortica. Nessuna differenza è stata rilevata tra AVR e TAVI nell'area valvolare aortica (0.7 cm^2 vs. 0.7 cm^2 *P ns*) e nel gradiente medio transvalvolare aortico preoperatorio (48.5 mmHg vs. 49 mmHg *P ns*).

	popolazione (n=1486)	AVR (n=1049; 70,6%)	TAVI (n=437; 29,4%)	p value
<i>EuroSCORE I (Logistic) (%)</i>	9,6 ± 7,7	7,0 ± 4,9	15,9 ± 9,4	<0,001
<i>EuroSCORE II (%)</i>	3,0 ± 2,7	2,0 ± 1,7	5,2 ± 4,0	<0,001
<i>STS SCORE (%)</i>	2,8 ± 2,2	2,0 ± 1,2	4,5 ± 2,8	<0,001
<i>Età (media)</i>	75,5 ± 9,8	72,7 ± 9,7	82,2 ± 6,2	<0,001
<i>Età (mediana)</i>	77,4	75,0	83,2	<0,001
<i>Genere Femminile</i>	733 (49,3%)	498 (47,5%)	235 (53,8%)	0,027
<i>Body Mass Index</i>	27,4 ± 5,0	27,5 ± 5,0	27,3 ± 5,0	0,4292
<i>Superficie Corporea</i>	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,7 ± 0,2	<0,001
<i>Diabete</i>	295 (19,9%)	194 (18,5%)	101 (23,1%)	0,042
<i>Iperensione</i>	1426 (96,0%)	993 (94,7%)	433 (99,1%)	<0,001
<i>Ipercolesterolemia</i>	955 (64,3%)	659 (62,8%)	296 (67,7%)	0,072
<i>Dialisi</i>	14 (0,9%)	8 (0,8%)	6 (1,4%)	0,267
<i>Creatininemia preoperatoria</i>	1,2 ± 5,1	1,1 ± 3,6	1,5 ± 7,5	0,145
<i>Stroke</i>	40 (2,7%)	21 (2%)	19 (4,4%)	0,004
<i>TIA</i>	55 (3,7%)	32 (3,1%)	23 (5,3%)	
<i>Fumo</i>	711 (47,9%)	544 (51,9%)	167 (38,2%)	<0,001
<i>Patologia Polmonare Cronica (def. EuroSCORE)</i>	136 (9,2%)	60 (5,7%)	76 (17,4%)	<0,001
<i>Arteriopatia extracardiaca (def. EuroSCORE)</i>	270 (18,2%)	152 (14,5%)	118 (27,0%)	<0,001
<i>Bicuspidia</i>	189 (12,7%)	182 (17,4%)	7 (1,6%)	<0,001
<i>Pregressi interventi cardiovascolari</i>	90 (6,1%)	29 (2,8%)	61 (14,0%)	<0,001
<i>Pregresso CABG</i>	55 (3,7%)	6 (0,6%)	49 (11,2%)	<0,001
<i>Pregressa Chirurgia Valvolare</i>	32 (2,2%)	18 (1,7%)	14 (3,2%)	0,072
<i>Pregressa Altra chirurgia cardiaca</i>	8 (0,5%)	5 (0,5%)	3 (0,7%)	0,700
<i>PCI pregresso</i>	327 (22,0%)	111 (10,6%)	216 (49,4%)	<0,001
<i>IMA pregresso</i>	100 (6,7%)	37 (3,5%)	63 (14,4%)	<0,001
<i>Infarto Miocardico Acuto recente (def. EuroSCORE)</i>	32 (2,2%)	18 (1,7%)	14 (3,2%)	0,072
<i>CAD (storia di cardiopatia ischemica clinicamente evidente)</i>	410 (27,6%)	150 (14,3%)	260 (59,5%)	<0,001
<i>Fibrillazione atriale preoperatoria</i>	183 (12,3%)	100 (9,5%)	83 (19,0%)	<0,001
<i>Classi NYHA III e/o IV</i>	678 (46,2%)	304 (29,0%)	383 (87,6%)	<0,001
<i>FE 30<x<50%</i>	298 (20,1%)	185 (17,6%)	113 (25,9%)	<0,001
<i><30%</i>	26 (1,8%)	14 (1,3%)	12 (2,8%)	
<i>Insufficienza Aortica moderata o severa</i>	201 (13,5%)	119 (11,3%)	82 (18,8%)	<0,001
<i>Insufficienza Mitralica moderata o severa</i>	128 (8,6%)	52 (5,0%)	76 (17,4%)	<0,001
<i>Insufficienza Tricuspidalica moderata o severa</i>	96 (6,5%)	27 (2,6%)	69 (15,8%)	<0,001
<i>Pressione Sistolica Arteria Polmonare</i>	33 (2,2%)	11 (1,1%)	22 (5,0%)	<0,001
<i>Dipendenza da pacemaker</i>	43 (2,9%)	13 (1,2%)	30 (6,9%)	<0,001
<i>Cirrosi Epatica</i>	8 (0,5%)	5 (0,5%)	3 (0,7%)	0,700
<i>Tumore attivo</i>	16 (1,1%)	11 (1,1%)	5 (1,1%)	0,871
<i>Eziologia Valvulopatia (degenerazione senile)</i>	1440 (96,9%)	1009 (96,2%)	431 (98,6%)	0,019
<i>Eziologia Valvulopatia (degenerazione di valvola bicuspidale)</i>	36 (2,4%)	33 (3,1%)	3 (0,7%)	
<i>Eziologia Valvulopatia (reumatica cronica)</i>	10 (0,7%)	7 (0,7%)	3 (0,7%)	

Tabella 1: Caratteristiche epidemiologiche della popolazione totale, AVR e TAVI.

Variabili procedurali

Il trattamento della stenosi valvolare aortica, mediante AVR e TAVI, ha mostrato un trend in aumento durante il decennio 2010-2020, fatta eccezione per gli anni 2019 e 2020, dove si è verificata una lieve flessione dell'attività complessiva (Figura 51 e Tabella 2). Parimenti, l'attività TAVI nel corso del decennio ha mostrato un progressivo incremento relativo rispetto alla AVR, nel trattamento della stenosi valvolare aortica isolata, passando da un 19% nel 2010 ad un 54.4% nel 2020 (Figura 52 e Tabella 3).

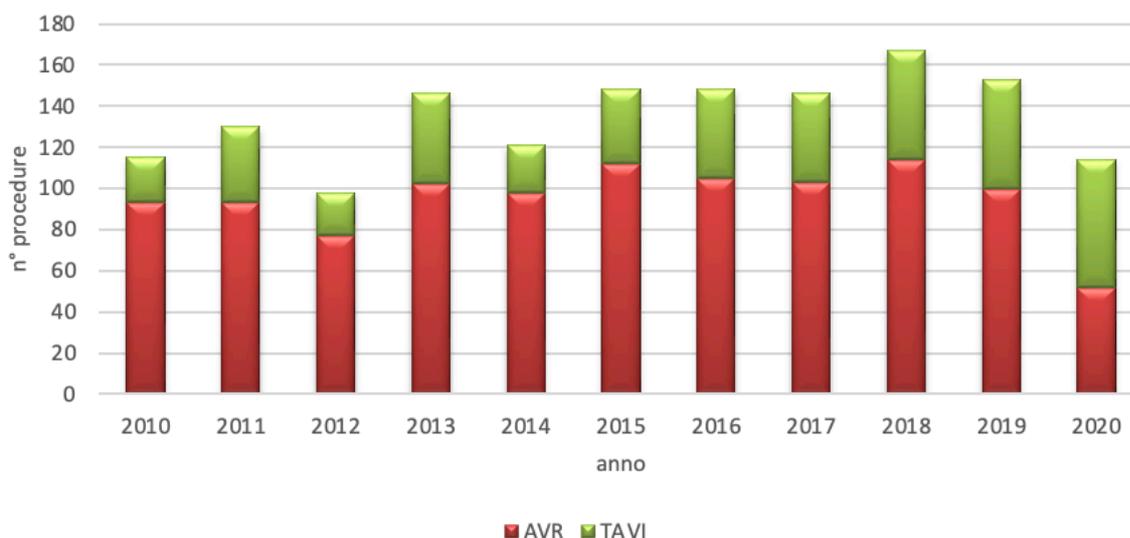


Figura 51: Attività assoluta annua AVR e TAVI

Anno	AVR	TAVI	Totale
2010	93	22	115
2011	93	37	130
2012	77	21	98
2013	102	44	146
2014	98	23	121
2015	112	36	148
2016	105	43	148
2017	103	43	146
2018	114	53	167
2019	100	53	153
2020	52	62	114
Totale	1049	437	1486

Tabella 2: Attività assoluta AVR e TAVI decennio 2010-2020 in Hesperia Hospital Modena

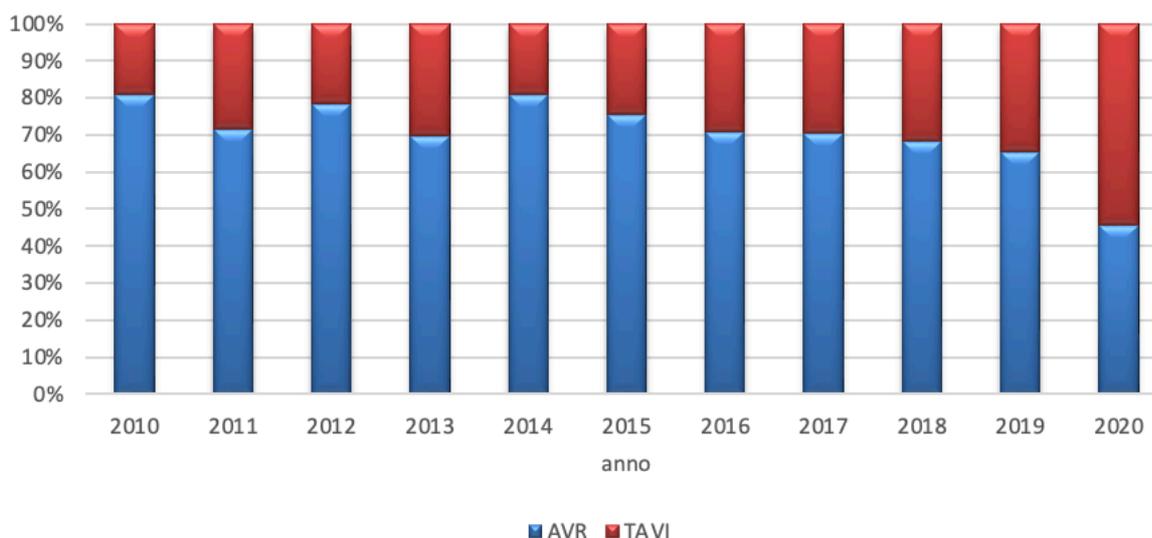


Figura 52: Attività relativa annua AVR e TAVI

Anno	AVR	TAVI	Totale
2010	80,8695652	19,1304348	100
2011	71,5384615	28,4615385	100
2012	78,5714286	21,4285714	100
2013	69,8630137	30,1369863	100
2014	80,9917355	19,0082645	100
2015	75,6756757	24,3243243	100
2016	70,9459459	29,0540541	100
2017	70,5479452	29,4520548	100
2018	68,2634731	31,7365269	100
2019	65,3594771	34,6405229	100
2020	45,6140351	54,3859649	100

Tabella 3: Attività relativa AVR e TAVI decennio 2010-2020 in Hesperia Hospital Modena

Nella popolazione AVR vi è stata una netta predilezione per la protesi valvolare biologica durante tutto il periodo di studio (Figura 53 e Tabella 4). Nel complesso, è stata impiantata una valvola biologica nel 94,1% dei pazienti, mentre si è optato per una valvola meccanica nel 5.9% dei pazienti. L'età media dei pazienti in cui è stata impiantata una valvola biologica è stata $73,7 \pm 8,4$ anni, mentre per le valvole meccaniche $56,1 \pm 13,1$ anni. Il tempo medio di CEC ed il tempo medio di clampaggio aortico sono stati di 83 ± 21.8 minuti e 60.6 ± 17.9 minuti, rispettivamente.

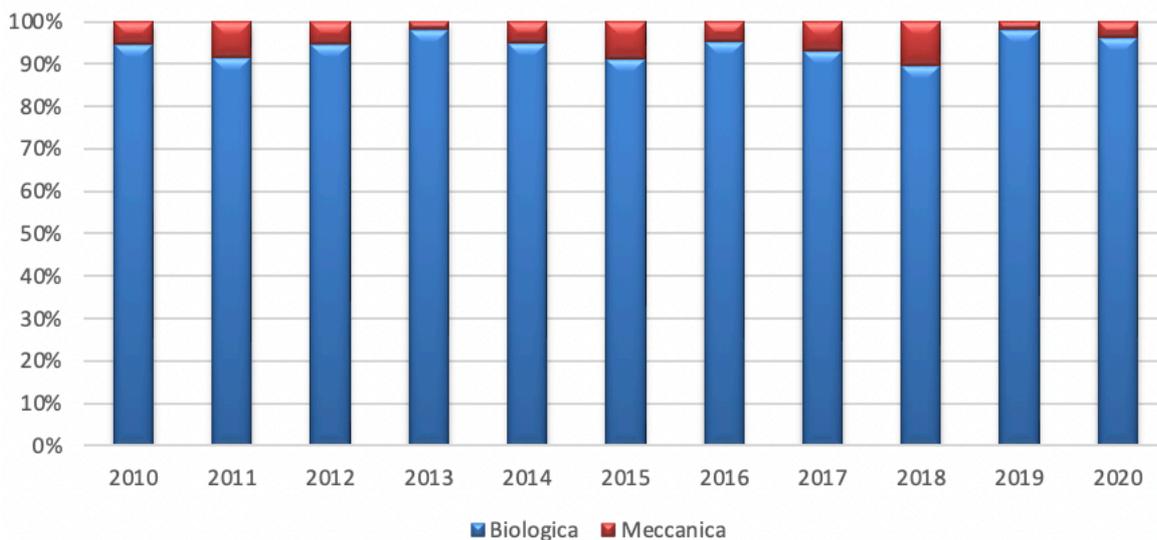


Figura 53: Protesi biologiche e meccaniche nella AVR nel periodo 2010-2020

Anno	Biologiche	Meccaniche	Totale
2010	94,6236559	5,37634409	100
2011	91,3978495	8,60215054	100
2012	94,8051948	5,19480519	100
2013	98,0392157	1,96078431	100
2014	94,8979592	5,10204082	100
2015	91,0714286	8,92857143	100
2016	95,2380952	4,76190476	100
2017	93,2038835	6,7961165	100
2018	89,4736842	10,5263158	100
2019	98	2	100
2020	96,1538462	3,84615385	100

Tabella 4: Protesi biologiche e meccaniche nel periodo 2010-2020 in Hesperia Hospital Modena

Nella popolazione TAVI, l'approccio più frequentemente utilizzato è stato quello transfemorale (60.9%), seguito da quello transapicale (24 %), transaortico (13,7%) e transascellare (1.4 %). Le Figura 55 e 56 (e le Tabelle 5 e 6) illustrano l'evoluzione dell'approccio TAVI durante il periodo di studio 2010-2020. Il tipo di valvola Edwards *balloon-expandable* più frequentemente utilizzata è stata la Edwards SAPIEN 3® (n=213, 48,7%), seguita dalla Edwards SAPIEN XT® (n=123, 28.2%), dalla Edwards SAPIEN 3 Ultra® (n=92, 21.1%), e, infine, la Edwards SAPIEN® (n=9, 2.1%). Il size della THV maggiormente rappresentato è la THV 26 mm (n=187, 42.8%), seguito dalla THV 23 mm (n=173, 39.6%), dalla THV 29 mm (n=71, 16.2%), ed infine dalla THV 20 mm (n=6, 1.4%)

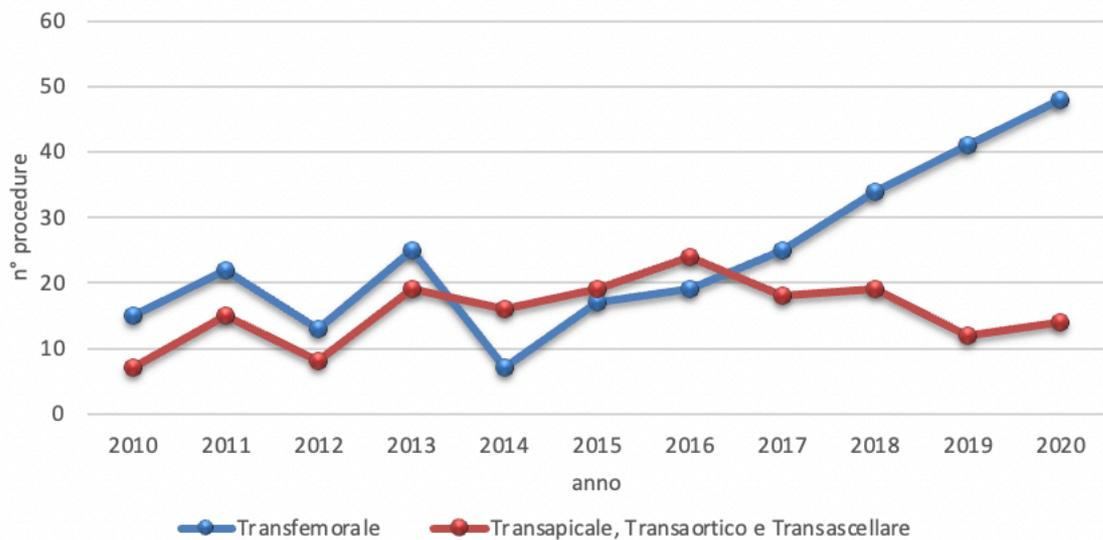


Figura 54: Evoluzione dell'approccio TAVI nel periodo 2010-2020

Anno	Approccio		Totale
	Transfemorale	Transapicale, Transaortico e Transascellare	
2010	15	7	22
2011	22	15	37
2012	13	8	21
2013	25	19	44
2014	7	16	23
2015	17	19	36
2016	19	24	43
2017	25	18	43
2018	34	19	53
2019	41	12	53
2020	48	14	62
Totale	266	171	437

Tabella 5: Evoluzione dell'approccio TAVI nel periodo 2010-2020 in Hesperia Hospital Modena

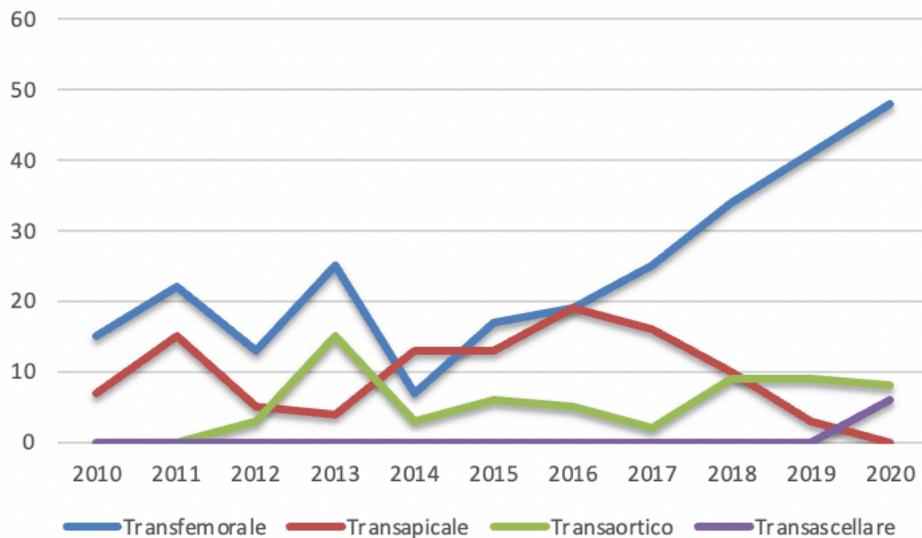


Figura 55: Evoluzione relativa per approccio TAVI nel decennio 2010-20

	Transfemorale	Transapicale	Transaortico	Transascellare	Totale
2010	15	7	0	0	22
2011	22	15	0	0	37
2012	13	5	3	0	21
2013	25	4	15	0	44
2014	7	13	3	0	23
2015	17	13	6	0	36
2016	19	19	5	0	43
2017	25	16	2	0	43
2018	34	10	9	0	53
2019	41	3	9	0	53
2020	48	0	8	6	62
Totale	266	105	60	6	437

Tabella 6: Evoluzione relativa per approccio TAVI nel decennio 2010-20 in Hesperia Hospital Modena

Variabili postprocedurali

La popolazione sottoposta a TAVI ha mostrato un tempo medio di ventilazione meccanica, una durata media di degenza in Area Critica, una degenza media postoperatoria (*In-hospital stay*), una necessità di emotrasfusione ed un'incidenza di fibrillazione postprocedurale, inferiore, in modo statisticamente significativo, rispetto alla popolazione AVR. Le complicanze vascolari, in particolari quelle minori, e le complicanze emorragiche maggiori sono, invece, risultate statisticamente maggiori nella popolazione TAVI.

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata nell'incidenza di danno renale postprocedurale, di stroke e TIA e di impianto postprocedurale di PM.

	popolazione (n=1486)	AVR (n=1049; 70,6%)	TAVI (n=437; 29,4%)	p value
<i>Trasfusione emoderivati</i>	695 (46,8%)	529 (50,4%)	166 (38,0%)	<0,001
<i>Numero unità emoderivati</i>	1,3 ± 3,0	1,5 ± 3,3	1,0 ± 2,0	0,006
<i>Trasfusione emoderivati 1 unità</i>	209 (14,1%)	150 (14,3%)	59 (13,5%)	<0,001
<i>Trasfusione emoderivati 2 unità</i>	247 (16,6)	189 (18,0%)	58 (13,3%)	
<i>Trasfusione emoderivati >2 unità</i>	244 (16,4%)	194 (18,5%)	50 (11,4%)	
<i>Ore Totali di Ventilazione Meccanica</i>	13,72 ± 61,3	14 ± 62,4	13,1 ± 58,8	0,812
<i>Ventilazione meccanica 1-5 ore</i>	238 (16,0%)	177 (16,9%)	61 (14,0%)	<0,001
<i>Ventilazione meccanica 6-12 ore</i>	904 (60,8%)	583 (55,6%)	321 (73,5%)	
<i>Ventilazione meccanica 13-24 ore</i>	91 (6,1%)	90 (8,6%)	1 (0,2%)	
<i>Ventilazione meccanica 25- 48 ore</i>	14 (0,9%)	13 (1,2%)	1 (0,2%)	
<i>Ventilazione meccanica >48 ore</i>	37 (2,5%)	29 (2,8%)	8 (1,8%)	
<i>Giorni di Permanenza in Cure Intensive</i>	2,1 ± 5,9	2,2 ± 6,6	1,7 ± 3,5	0,129
<i>Ore Totali di Permanenza in Cure Intensive (media)</i>	37,3 ± 81,8	38,5 ± 82,8	34,2 ± 79,6	0,359
<i>Ore Totali di Permanenza in Cure Intensive (mediana)</i>	20	20	19	0,950
<i>Giorni in Cure Intensive 1-2 (giorni)</i>	1135 (76,4%)	775 (73,9%)	360 (82,4%)	0,006
<i>Giorni in Cure Intensive 3-4 (giorni)</i>	139 (9,4%)	107 (10,2%)	32 (7,3%)	
<i>Giorni in Cure Intensive >4 (giorni)</i>	174 (11,7%)	137 (13,1%)	37 (8,5%)	
<i>Insufficienza Renale grado 1 (VARC-2)</i>	34 (2,3%)	25 (2,4%)	9 (2,1%)	0,751
<i>Insufficienza Renale grado 2 (VARC-2)</i>	7 (0,5%)	5 (0,5%)	2 (0,5%)	
<i>Insufficienza Renale grado 3 (VARC-2)</i>	13 (0,9%)	11 (1,1%)	2 (0,5%)	
<i>Minor Bleeding (VARC-2)</i>	9 (0,6%)	5 (0,5%)	4 (0,9%)	0,017
<i>Major Bleeding (VARC-2)</i>	34 (2,3%)	17 (1,6%)	17 (3,9%)	
<i>Minor Vascular Complications (VARC-2)</i>	31 (2,1%)	0 (0%)	31 (7,1%)	<0,001
<i>Major Vascular Complications (VARC-2)</i>	9 (0,6%)	0 (0%)	9 (2,1%)	
<i>Percutaneous Vascular Complications (VARC-2)</i>	13 (0,9%)	0 (0%)	13 (3,0%)	
<i>Stroke (VARC2)</i>	10 (0,7%)	8 (0,8%)	2 (0,5%)	0,732
<i>TIA (VARC2)</i>	5 (0,3%)	4 (0,4%)	1 (0,2%)	0,999
<i>Fibrillazione Atriale postoperatoria neoinsorta</i>	344 (23,2%)	332 (31,7%)	12 (2,8%)	<0,001
<i>Pacemaker implantation in-hospital</i>	34 (2,3%)	24 (2,3%)	10 (2,3%)	0,999
<i>In-hospital stay (giorni) (media)</i>	11,1 ± 11,9	11,6 ± 11,9	9,6 ± 12,0	0,004
<i>In-hospital stay (giorni) (mediana)</i>	8	9	7	<0,001

Tabella 7: Caratteristiche postprocedurali dell'intera popolazione, di quella sottoposta ad AVR e di quella sottoposta a TAVI.

L'analisi dell'in-hospital stay ha evidenziato una significativa differenza tra la durata media dopo AVR (11,6±11,9 giorni) e dopo TAVI eseguita con approccio transfemorale (7,7±10,0 giorni), mentre non è emersa una differenza statisticamente significativa confrontando AVR e TAVI con approcci alternativi (Tabella 8).

	AVR	TAVI	p value
AVR vs TAVI approccio transfemorale	11,6 ± 11,9	7,7 ± 10,0	<0,001
AVR vs TAVI approccio transapicale	11,6 ± 11,9	12,2 ± 11,9	0,643
AVR vs TAVI approccio transaortico	11,6 ± 11,9	14,3 ± 17,5	0,100
AVR vs TAVI approccio transaortico	11,6 ± 11,9	5,8 ± 3,0	0,233
AVR vs TAVI approccio <u>non</u> transfemorale	11,6 ± 11,9	12,7 ± 14,0	0,283

Tabella 8: In-hospital stay in AVR e TAVI

In particolare, dividendo l'intera durata dello studio, 2010-2020, in un primo periodo 2010-2015 e in un secondo periodo, 2016-2020, l'analisi della durata media e della mediana dell'in-hospital stay, dopo AVR e TAVI transfemorale, ha evidenziato una significativa differenza tra le 2 strategie in entrambi i periodi di studio ed una riduzione della durata dell'*in-hospital stay nell'ambito* della stessa procedura con il progredire della learning curve per entrambe le procedure, con una durata media dell'in-hospital stay della TAVI transfemorale nell'anno 2020 di 5,1 giorni.

AVR vs TAVI approccio transfemorale			
Media	AVR	TAVI	p value
Anni 2010-2015	12,8 ± 15,1	9,6 ± 13,5	0,050
Anni 2016-2020	10,3 ± 5,8	6,6 ± 6,8	<0,001
Mediana			
Anni 2010-2015	9	7	<0,001
Anni 2016-2020	9	5	<0,001

Tabella 9: AVR vs TAVI transfemorale

	Approccio Transfemorale	Altri approcci
2010	10,3	9,7
2011	8,9	18,6
2012	8,3	11,9
2013	13,7	15,5
2014	7,4	13,5
2015	5,6	11,2
2016	9,3	11,7
2017	7,4	14,3
2018	6,1	12,2
2019	6,8	7,7
2020	5,1	13,1

Tabella 10: Durata media in-hospital stay TAVI transfemorale vs TAVI con approccio alternativo nei singoli anni dello studio

Le TAVI sono state complicate da embolizzazione della THV in 1 caso (0.23%), trattato con stabilizzazione della THV in aorta addominale ed impianto di seconda THV. La rottura di

annulus/radice aortica si è verificata in 2 casi (0.46%), necessitanti detamponamento chirurgico e riparazione chirurgica della radice aortica, mentre l'occlusione coronarica è avvenuta in 3 casi (0.69%), necessitanti PCI contestuale (Tabella 11). Un leak perivalvolare \geq moderato è stato riscontrato nel 2.1% dei pazienti alla dimissione (Tabella 12).

EMBOLIZATION	1 (0,23%)
ANNULAR INJURY	2 (0,46%)
CORONARY OBSTRUCTION	3 (0,69%)

Tabella 11: Complicanze procedurali TAVI

Leak perivalvolare aortico	n°	%
Assente/Trivial	358	81.9%
Lieve	58	13.2%
Lieve-moderato	12	2.7%
Moderato	9	2.1%
Totale	437	100

Tabella 12: Entità del perivalvular leak postprocedurale.

Mortalità a 30 giorni e mortalità procedurale

La mortalità a 30 giorni e procedurale (*In-hospital mortality*) in tutta la popolazione è stata del 1.2% (n=18) ed 1.6% (n=24), rispettivamente. Nei pazienti sottoposti ad AVR, la mortalità a 30 giorni e procedurale (*In-hospital mortality*) è stata del 1.3% (n=14) ed 1.4% (n=15), rispettivamente. Nella popolazione sottoposta a TAVI, la mortalità a 30 giorni e procedurale (*In-hospital mortality*) è stata del 0.9% (n=4) e 2.1% (n=9), rispettivamente. Nessuna differenza statisticamente significativa tra AVR e TAVI è stata rilevata per questi due parametri. La tabella 13 riassume la mortalità a 30 giorni e procedurale (*In-hospital mortality*) dell'intera popolazione, di quella sottoposta ad AVR e di quella sottoposta a TAVI.

	popolazione (n=1486)	AVR (n=1049; 70,6%)	TAVI (n=437; 29,4%)	p value
mortalità a 30gg	18 (1,2%)	14 (1,3%)	4 (0,9%)	0,610
mortalità procedurale	24 (1,6%)	15 (1,4%)	9 (2,1%)	0,380

Tabella 13: Mortalità a 30 giorni e mortalità procedurale.

Ad un'analisi bivariata, valori maggiori nei tre sistemi di valutazione del rischio chirurgico, (EuroSCORE , EuroSCORE 2 e STS-PROM) una maggiore incidenza di *End Stage Kidney*

Disease in terapia sostitutiva dialitica, una peggiore classe funzionale (NYHA III-IV) ed un grado di insufficienza mitralica \geq moderato tra le variabili preoperatorie, così come una maggiore incidenza di emotrasfusione e di complicanze emorragiche maggiori e minori hanno mostrato una significatività statistica nei confronti della mortalità procedurale (*in-hospital mortality*). Nel gruppo AVR, un maggiore tempo di CEC e di clampaggio aortico sono risultati statisticamente significativi, mentre nel gruppo TAVI è emerso come statisticamente significativo un maggiore ricorso ad un approccio alternativo (Tabella 14).

	Mortalità intraospedaliera		
	pz in vita (n=1462; 98,4%)	deceduti (n=24; 1,6%)	p value
Variabili preoperatorie			
<i>EuroSCORE I</i>	9,5 ± 7,7	13,2 ± 8,8	0,021
<i>EuroSCORE II</i>	2,9 ± 2,9	4,8 ± 4,1	0,002
<i>STS score</i>	2,7 ± 2,0	5,5 ± 5,7	<0,001
<i>Dialisi</i>	10 (0,7%)	4 (16,7%)	<0,001
<i>Classi NYHA III e IV</i>	670 (45,8%)	17 (70,8%)	0,015
<i>Insufficienza Mitralica moderata o severa</i>	123 (8,4%)	5 (20,8%)	0,031
Variabili procedurali			
AVR			
<i>Tempo Clampaggio</i>	60,1 ± 17,8	70,2 ± 20,5	0,030
<i>Tempo CEC</i>	82,7 ± 21,4	104,6 ± 35,4	<0,001
TAVI			
<i>Approcci alternativi (Transapicale, Transaortico e Transascellare)</i>	162 (37,9%)	9 (100%)	<0,001
Variabili postoperatorie			
<i>Trasfusione emoderivati</i>	673 (46,1%)	22 (91,7%)	<0,001
<i>Minor e Major Bleeding</i>	39 (2,7%)	4 (16,7%)	<0,001

Tabella 14: Variabili statisticamente significative all'analisi statistica della mortalità intraospedaliera

All-cause mortality

Per tutta la popolazione oggetto di studio (n=1486 pazienti, follow-up medio 2046±1110 giorni) è stato possibile identificare lo stato in vita al 30/08/2022 e la causa di mortalità, distinta in cardiaca vs. non cardiaca.

La mortalità per tutte le cause (*All-cause mortality*) a 30 giorni, 1 anno, 2 anni, 5 anni e 8 anni è stata del 98.9%, 94.9%, 78.2%, e 61.3%, rispettivamente (Figura 56).

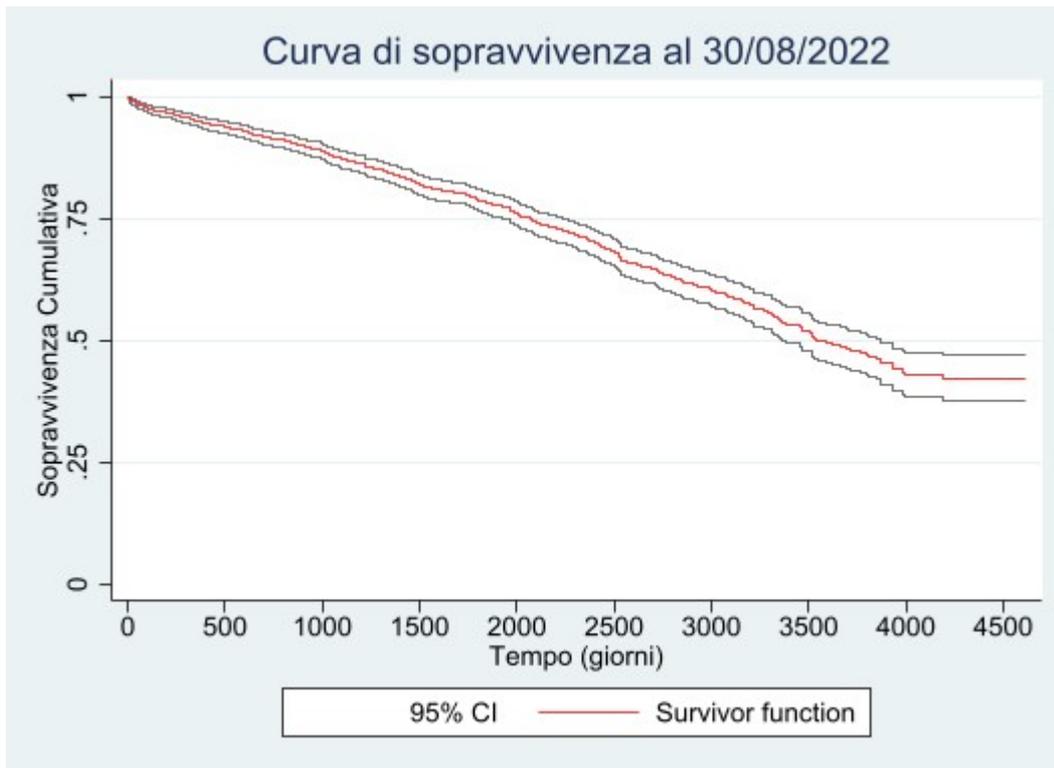


Figura 56: Sopravvivenza a lungo termine nella popolazione complessiva

	t =30gg		t =365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza
Popolazione complessiva	1473	98,99	1412	94,95	796	78,57	348	61,33

Tabella 15: Probabilità di sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni nella popolazione complessiva

L'analisi della *All-cause Mortality*, mediante regressione di Cox, ha evidenziato come fattori predittivi indipendenti di mortalità a distanza: l'età (HR 1.07 95% CI 1.05-1.09 p value 0.001), la patologia polmonare cronica (HR 2,01 95% CI 1,55-2,61 p value 0.001), una frazione d'eiezione <30% (HR 1,53 95% CI 1,25- 1,87 p value 0.001), la fibrillazione atriale permanente preoperatoria (HR 2,32 95% CI 1.85-2,93 p 0.001), la *End Stage Kidney Disease* in terapia sostitutiva dialitica (HR 5.92, CI 95% 3.25-10.77 p 0.001), la TAVI come tipologia della procedura (HR 1.44, CI 95% 1.14-1.82 p 0.003), la trasfusione di emoderivati (HR 1.75, CI 95% 1.46-2.11 0.001), lo stroke/TIA (*All-stroke* VARC2) (HR 2.36, CI 95% 1.11-5.01 p 0.026) ed una maggior durata della degenza postoperatoria (*In-hospital stay*) (HR 1.01, CI 95% 1-1.01 p 0.030). La bicuspidia valvolare aortica, come eziologia della stenosi valvolare aortica severa, sembrerebbe essere un fattore protettivo nei confronti della

mortalità a distanza (*All-cause mortality*) (HR 0.60, CI 95% 0.36-0.99 p 0.045). Nel gruppo TAVI, l'adozione di un approccio alternativo è risultato un fattore predittivo di mortalità a distanza per tutte le cause (*All-cause Mortality*) (HR 1.40, CI 95% 1.07-1.84, p 0.014). Le restanti variabili preoperatorie, procedurali e postoperatorie non sono risultate significative alla regressione logistica secondo Cox (Tabella 16).

Dall'analisi della mortalità per tutte le cause (*All-cause mortality*) a lungo termine, emerge come la probabilità di sopravvivenza a 30 giorni, ad 1 anno, 5 anni e 8 anni sia del 98.9%, 96.2%, 85.7% e 69.5%, e del 99.3%, 91.8%, 59.5% e 38.5% nei gruppi AVR e TAVI, rispettivamente, con un follow-up medio di 2046 (± 1110) giorni/paziente (Figura 57 e Tabella 17).

Mortalità a lungo termine		Haz. Ratio	[95% Conf. Interval]		p value
<i>Età</i>		1,07	1,05	1,09	<0,001
<i>Patologia Polmonare Cronica</i>	no	1			
	si	2,01	1,55	2,61	<0,001
<i>FE</i>	>30 %	1			
	<30 %	1,53	1,25	1,87	<0,001
<i>Fibrillazione atriale preoperatoria</i>	no	1			
	si	2,32	1,85	2,93	<0,001
<i>Dialisi</i>	no	1,00			
	si	5,92	3,25	10,77	<0,001
<i>Bicuspidia</i>	no	1,00			
	si	0,60	0,36	0,99	0,045
<i>Procedura</i>	AVR	1,00			
	TAVI	1,44	1,14	1,82	0,003
<i>Trasfusione eritrociti</i>	no	1			
	si	1,75	1,46	2,11	<0,001
<i>Stroke/TIA</i>	no	1			
	si	2,36	1,11	5,01	0,026
<i>Giorni degenza</i>		1,01	1,00	1,01	0,030

Tabella 16: Predittori indipendenti di mortalità a distanza dopo AVR o TAVI

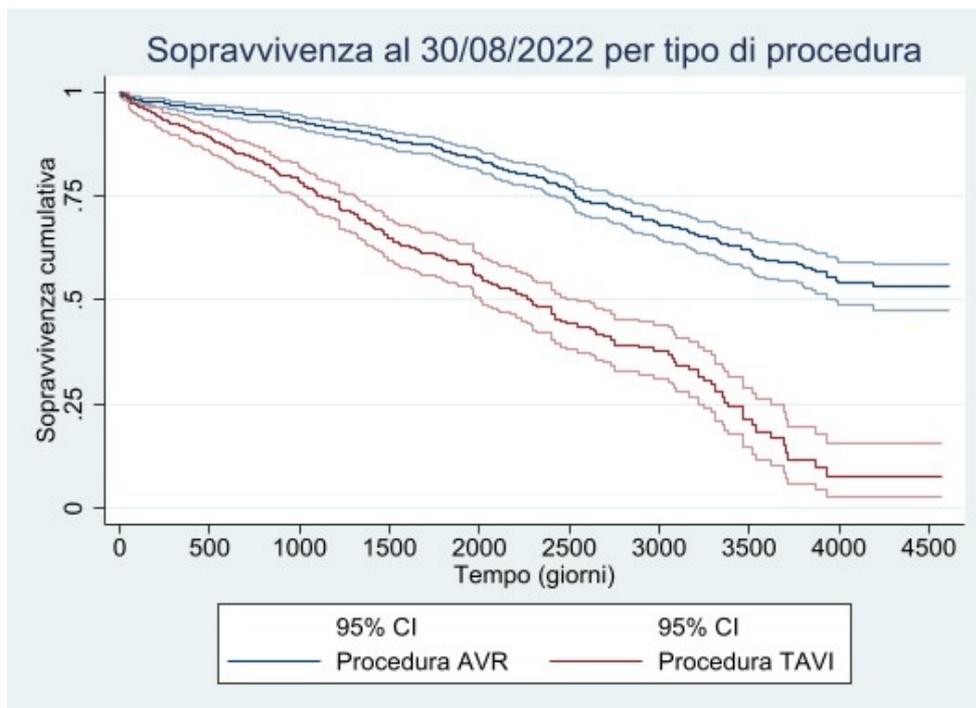


Figura 57: Sopravvivenza cumulativa nella popolazione sottoposta ad AVR o TAVI

Per tipo di procedura		t = 30gg		t = 365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza
AVR	1038	98,86	1011	96,28	651	85,74	295	69,48	
TAVI	436	99,31	402	91,76	146	59,45	54	38,45	

Tabella 17: Probabilità di sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e termine periodo di follow-up per tipo di procedura.

La differenza nella sopravvivenza a distanza (Kaplan-Meier survival estimates) nei due gruppi è risultata statisticamente significativa (Log rank test $p < 0.001$).

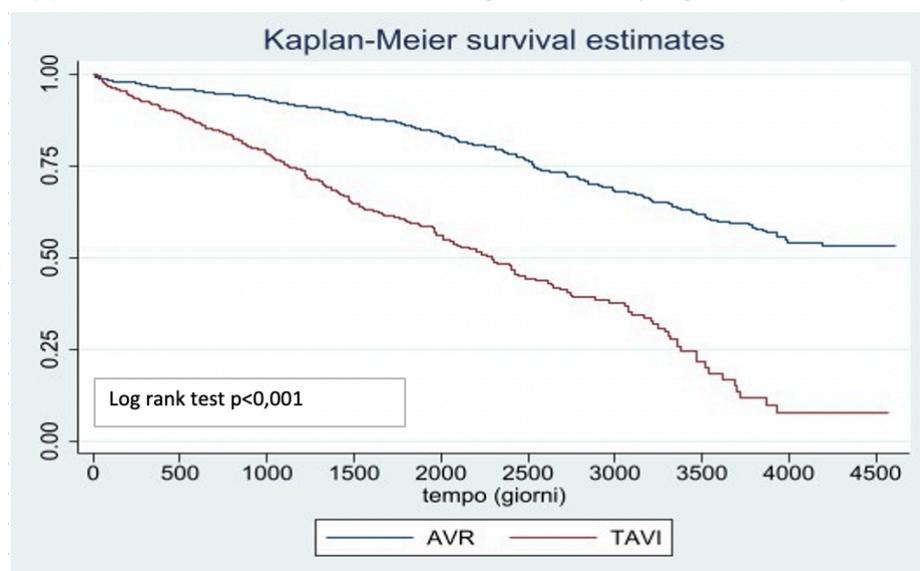


Figura 58: Kaplan-Meier Survival curve per AVR e TAVI

Nella popolazione sottoposta a TAVI (n=437), l'analisi della sopravvivenza a distanza (*Kaplan-Meier survival estimates*) per tipo di approccio ha evidenziato una probabilità di sopravvivenza differente, in modo statisticamente significativo, nel caso di ricorso all'approccio transfemorale rispetto all'adozione di un approccio alternativo (Log rank test p 0.013) (Figura 59).

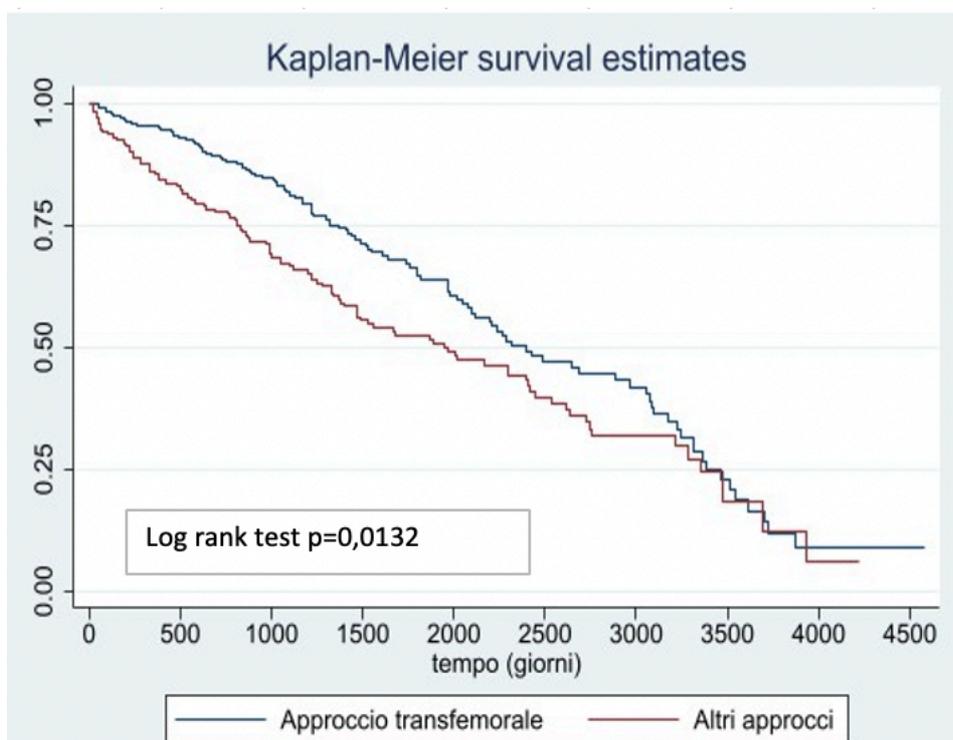


Figura 59: Kaplan-Meier Survival curve per approccio transfemorale e approcci alternativi nella popolazione TAVI

La probabilità di sopravvivenza a 30 giorni, ad 1 anno, a 5 anni e a 8 anni è stata del 99.9% vs 98.3%, 95.5% vs 86%, 64% vs 52.4%, e 43.2 e 31.9% nel caso di approccio transfemorale e di approcci alternativi, rispettivamente (Tabella 18).

		t =30gg		t =365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza
Per approccio	transfemorale	266	99,99	255	95,49	82	64,02	33	43,17
	altro approccio	170	98,25	148	85,96	65	52,40	22	31,93

Tabella 18: Probabilità di sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni nella popolazione TAVI in base a tipo di approccio.

L'analisi della mortalità a distanza per causa cardiaca (*Cardiac cause*) su tutta la popolazione di studio (n=1486), mediante la regressione di Cox, ha confermato, rispetto alla *All-cause mortality*, come fattori predittivi indipendenti di mortalità: l'età (HR 1.03 95% CI

1.01- 1.05 p value 0.002), la patologia polmonare cronica (HR 1.93 95% CI 1.36-2.75 p value 0.001), la fibrillazione atriale preoperatoria (HR 1.41 95% CI 1.07- 1.85 p value 0.014) e la *End Stage Kidney Disease* in terapia sostitutiva dialitica (HR 2.84, CI 95% 1.24-6.5 p 0.014), mentre ha fatto emergere il ruolo di una pregressa storia di cardiopatia ischemica clinicamente evidente (HR 1.33 95% CI 1- 1.75 p value 0.046). (Tabella 19).

		Haz. Ratio	[95% Conf. Interval]		p value
Età		1,03	1,01	1,05	0,002
Patologia Polmonare Cronica	no	1			
	si	1,93	1,36	2,75	<0,001
CAD	no	1			
	si	1,33	1,00	1,75	0,046
Fibrillazione atriale preoperatoria	no	1			
	si	1,41	1,07	1,85	0,014
Dialisi	no	1,00			
	si	2,84	1,24	6,50	0,014

Tabella 19: Predittori indipendenti di mortalità cardiaca (Cardiac Cause) a distanza dopo AVR o TAVI

Considerando la sopravvivenza dell'intera popolazione (n=1486), in relazione alla causa di mortalità (cardiaca nel 66% e non cardiaca nel 34% dei casi), dal confronto tra mediane di funzioni di sopravvivenza emerge che, per le morti con eziologia non cardiaca, la mediana sia di circa 1600 giorni, mentre per le morti con eziologia cardiaca sia di 2800 giorni.

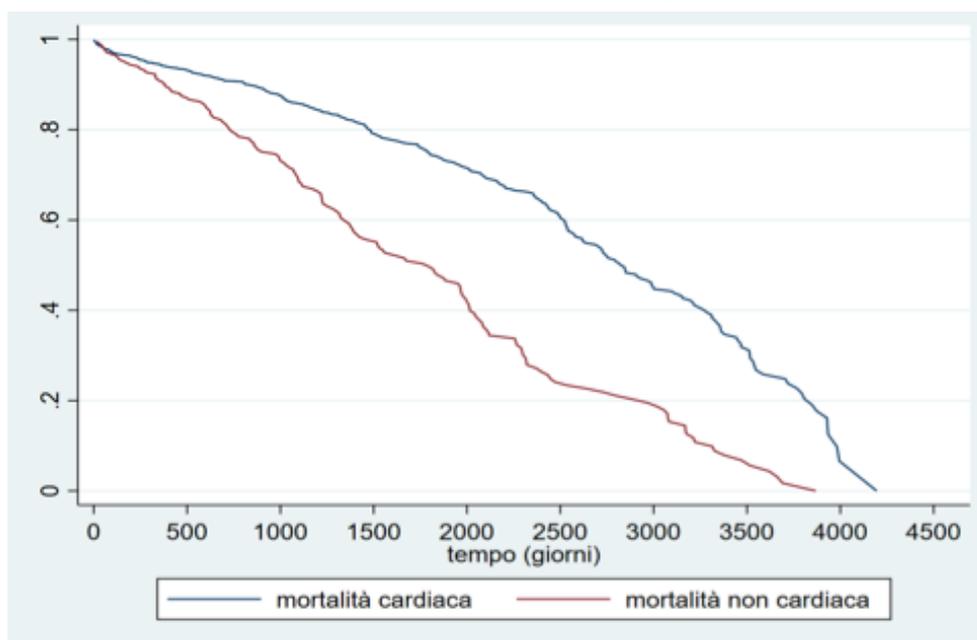


Figura 60: Probabilità di sopravvivenza in relazione a causa cardiaca vs causa non cardiaca di mortalità a distanza.

L'eziologia della causa non cardiaca di mortalità (34%) è rappresentata da cause polmonari nel 7%, da causa renale nel 2%, da cause neoplastiche nel 8%, da accidenti cerebrovascolari nel 12% e da altro nel 5%.

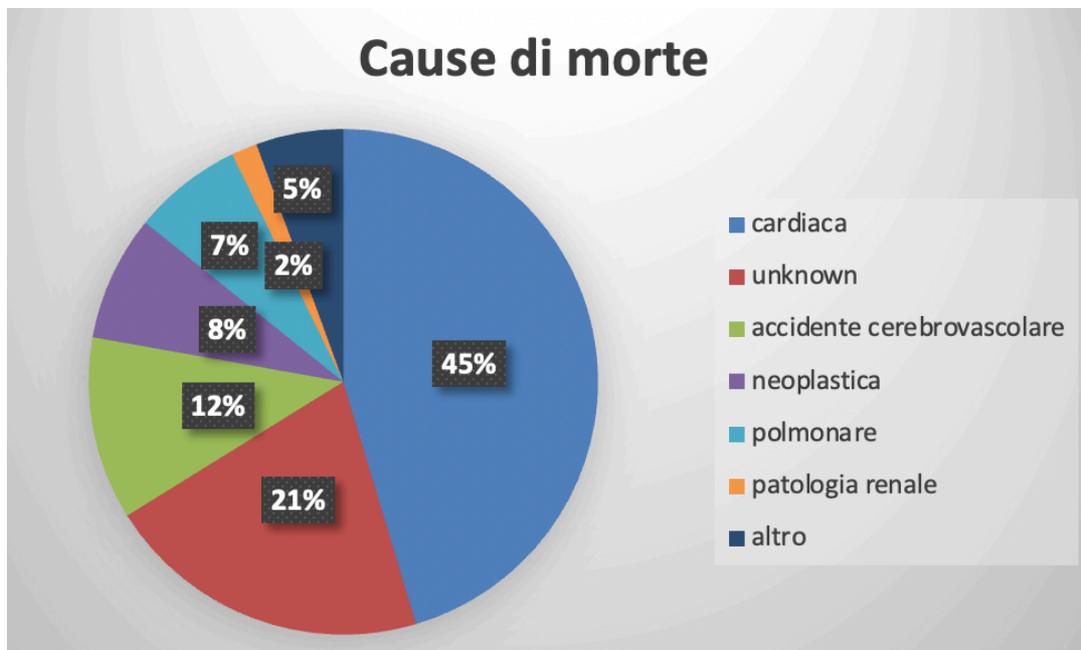


Figura 61: eziologia della mortalità non cardiaca

Re-Hospitalization due to all-cardiovascular causes

Utilizzando i codici di diagnosi delle Malattie del Sistema Circolatorio (390-459) e/o i codici di Interventi sul Sistema Cardiovascolare (35-39) nelle SDO dei ricoveri nei 5 anni precedenti e negli anni successivi alla procedura indice AVR (n=879) o TAVI (n=317) in Hesperia Hospital Modena, per i soli pazienti residenti in Emilia Romagna (n=1196) al momento della procedura indice stessa, è stato possibile ricostruire una curva di *Freedom from Re-Hospitalization due to All-Cardiovascular Causes*, che evidenzia una libertà di evento a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni di follow-up del 95.9%, 84%, 62.6% e 44.34% in un follow-up medio di 1657 (± 1149) giorni/paziente (Figura 62 e Tabella 20).

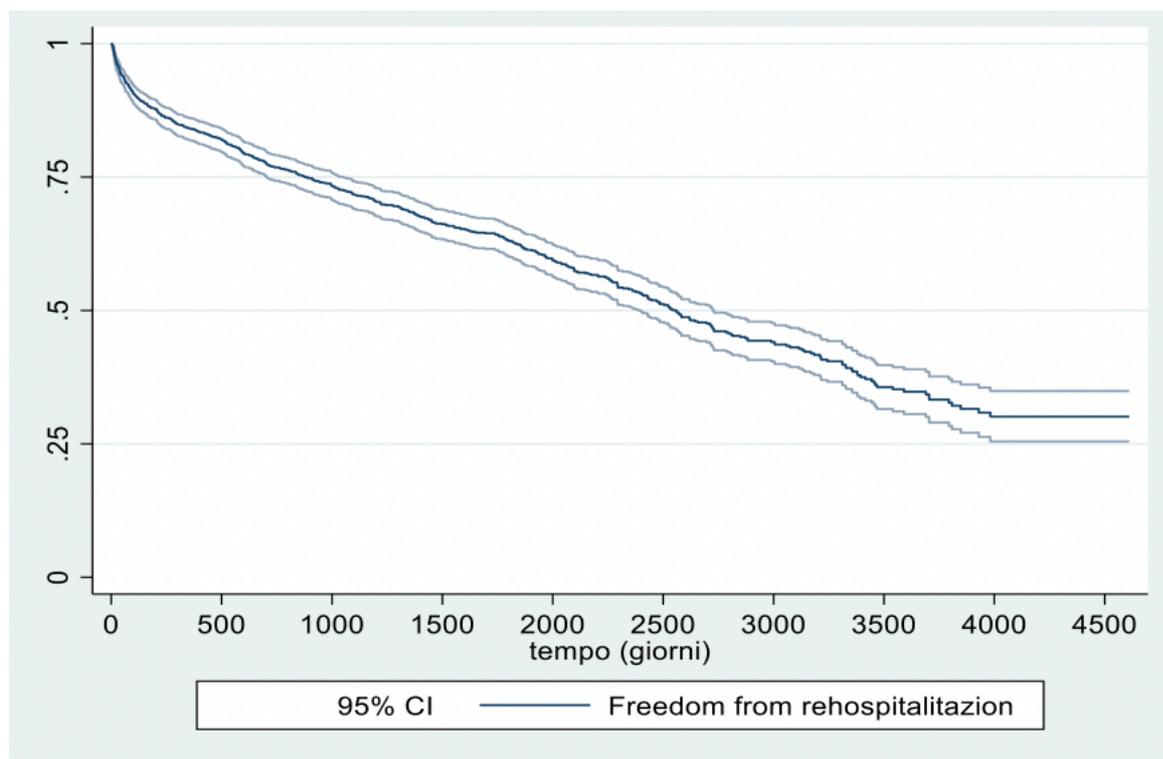


Figura 62: Freedom from Re-Hospitalization due to All-Cardiovascular Causes

	t = 30gg		t = 365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
Popolazione complessiva	1148	95,90	1006	84,03	505	62,60	195	44,34

Tabella 20: Percentuale di popolazione libera dall'evento Re-Hospitalization due to All-Cardiovascular Causes a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni e corrispondenti pazienti a rischio.

Nella popolazione oggetto di studio, il 38% non ha avuto nessun ricovero per causa cardiovascolare né prima né dopo la procedura indice, il 16% non ha avuto ricoveri per causa cardiovascolare prima della procedura indice ma ne ha avuto almeno 1 dopo la procedura indice, il 23.1% ha avuto ricoveri per causa cardiovascolare sia prima che dopo la procedura indice ed il 22.7%% ha avuto almeno 1 ricovero per causa cardiovascolare prima della procedura indice ma non ne ha più avuti dopo la procedura indice. Complessivamente, un ricovero per causa cardiovascolare dopo la procedura indice è avvenuto nel 39.1% della popolazione oggetto di studio.

Nell'analisi della popolazione oggetto di studio, con regressione multivariata di Cox, l'età (HR 1.04 95% CI 1.03-1.06 p 0.001), il genere maschile (HR 1.36 95% CI 1.15-1.62 p 0.001),

la frazione d'eiezione <30% (HR 1.36 95% CI 1.12-1.64 p 0.002), la fibrillazione atriale preoperatoria (HR 1.74 95% CI 1.39-2.17 p 0.001), la dialisi (HR 3.22 95% CI 1.74-5.96 p 0.001), la tipologia della procedura TAVI (HR 1.55 95% CI 1.25-1.93 p 0.001), la trasfusione di eritrociti (HR 1.28 95% CI 1.07-1.52 p 0.006), un pregresso ricovero per scompenso cardiaco nei 5 anni precedenti (HR 1.50 95% CI 1.23-1.82 p 0.026) sono risultati predittori indipendenti di successivo ricovero per tutte le cause cardiovascolari.

	Haz. Ratio	[95% Conf. Interval]		p value
Età	1,03	1,02	1,05	<0,001
Genere				
Femminile	1			
Maschile	1,32	1,12	1,57	0,001
Frazione d'eiezione				
<30 %	1			
>30 %	1,45	1,20	1,75	0,002
Fibrillazione atriale preoperatoria				
no	1			
si	1,76	1,40	2,20	<0,001
Dialisi				
no	1,00			
si	3,73	2,03	6,85	<0,001
Procedura				
AVR	1,00			
TAVI	1,55	1,25	1,93	<0,001
Trasfusione emoderivati				
no	1			
si	1,23	1,04	1,47	0,017
Pregresso ricovero per scompenso				
no	1			
si	1,70	1,40	2,06	0,000

Tabella 21: Predittori indipendenti di Re-Hospitalization due to All-Cardiovascular Causes nei pazienti sottoposti a procedura indice

Nell'ambito della strategia procedurale adottata, la *Freedom from Re-Hospitalization due to All-Cardiovascular Causes*, nei pazienti sottoposti ad AVR, è risultata significativamente differente rispetto alla *Freedom from Re-Hospitalization due to All-Cardiovascular Causes* nei pazienti sottoposti a TAVI (Log Rank test $p < 0.001$), con una libertà di evento a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni di follow-up del 95,56%, 85,55%, 69,42% e 51,61% e del 96,85%, 79,81%, 41,71% e 21,24% nella AVR e TAVI, rispettivamente (Figura 63 e Tabella 22).

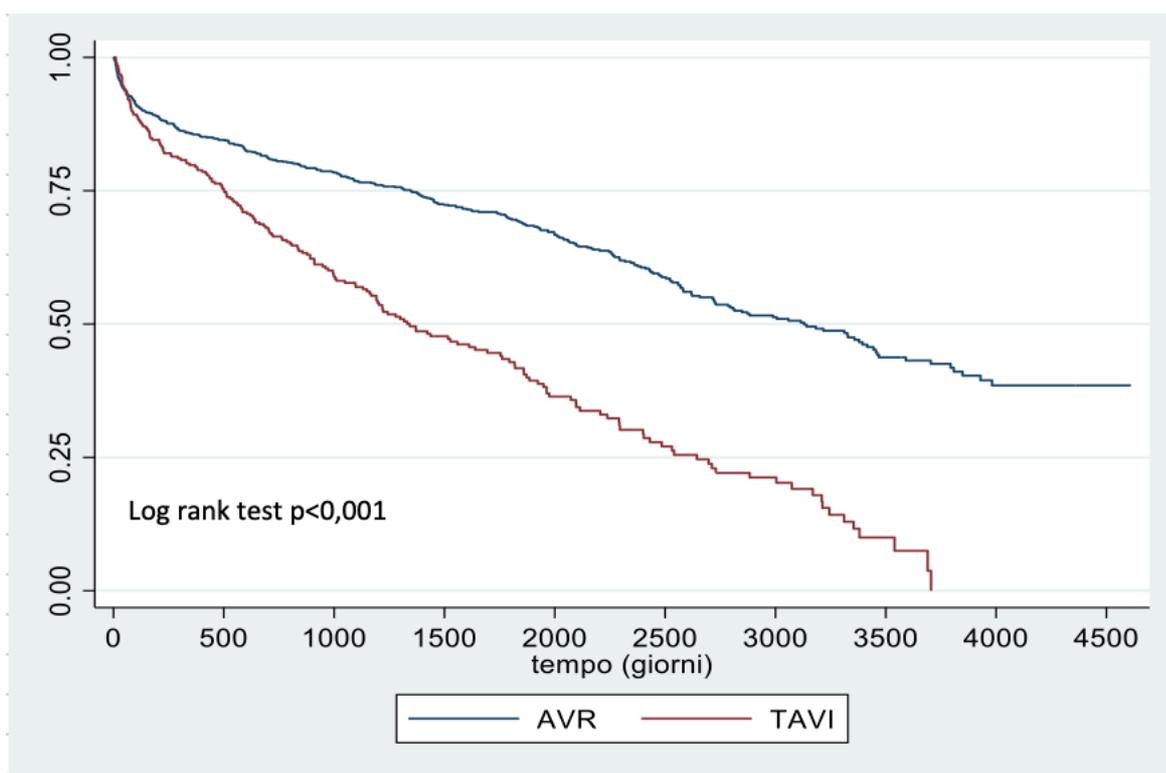


Figura 63: *Freedom from Re-Hospitalization due to All-Cardiovascular Causes* in AVR e TAVI

Per tipo procedura		t = 30gg		t = 365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
	AVR	841	95,56	753	85,55	433	69,42	170	51,61
	TAVI	308	96,85	254	79,81	73	41,71	26	21,24

Tabella 22: Percentuale di popolazione libera dall'evento *Re-Hospitalization for All-Cardiovascular Causes* dopo AVR e TAVI a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni e corrispettivi pazienti a rischio

Nella popolazione sottoposta ad AVR, l'utilizzo della protesi valvolare meccanica è risultato essere un fattore protettivo nei confronti di un successivo ricovero rispetto alla protesi valvolare biologica (HR 0.47 95% CI 0.28-0.81 $p < 0.007$). La libertà da *Re-Hospitalization due to All-Cardiovascular Causes* nei pazienti con protesi meccanica è risultata

significativamente differente rispetto alla libertà da *Re-Hospitalization due to All-Cardiovascular Causes* nei pazienti con protesi biologica durante tutto il periodo di studio (Log rank test 0.006) (Figura 64)

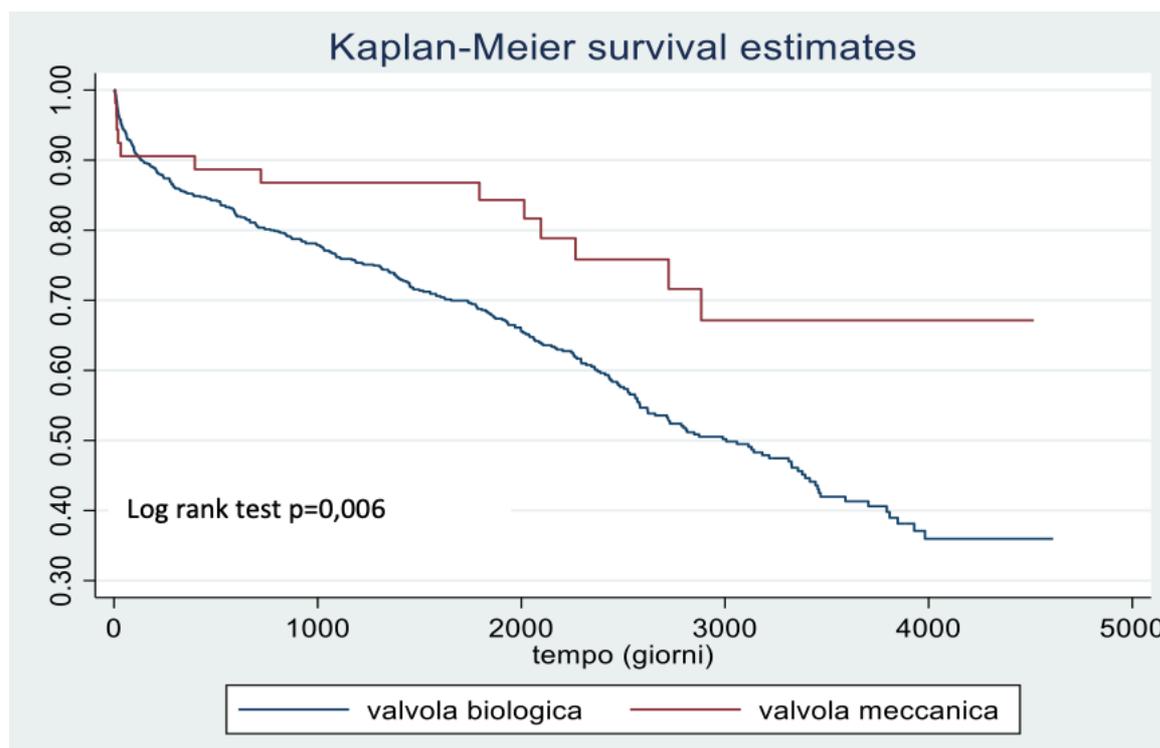


Figura 64: Freedom from Re-Hospitalization for All-Cardiovascular Causes nei pazienti sottoposti ad AVR con protesi meccanica e protesi biologica

		t = 30gg	t = 365gg	t = 5 anni	t = 8 anni
		n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
Per tipo valvola	Biologica	792	95,76	705	85,23
	Meccanica	50	92,45	49	90,57
				n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
				399	68,43
				155	50,54
				16	67,14

Tabella 23: Percentuale di popolazione libera dall'evento *Re-Hospitalization for All-Cardiovascular Causes* dopo AVR con protesi meccanica o biologica a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni e corrispettivi pazienti a rischio

Nella popolazione sottoposta a TAVI, il ricorso ad un approccio alternativo è risultato un fattore predittivo di riospedalizzazione per tutte le cause cardiovascolari (HR 1.46 95% CI 1.12-1.94 p 0.006). La libertà da riospedalizzazione per tutte le cause cardiovascolari nella

TAVI con approccio transfemorale è stata significativamente differente rispetto a quella relativa alla TAVI con approccio alternativo durante tutto il periodo di studio (Log rank test 0.006), con una libertà da evento a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni del 98.4%, 85.5%, 59.3% e del 94.7%, 71.8%, e 31.8% nella TAVI con approccio transfemorale e nella TAVI con approccio alternativo, rispettivamente (Figura 65).

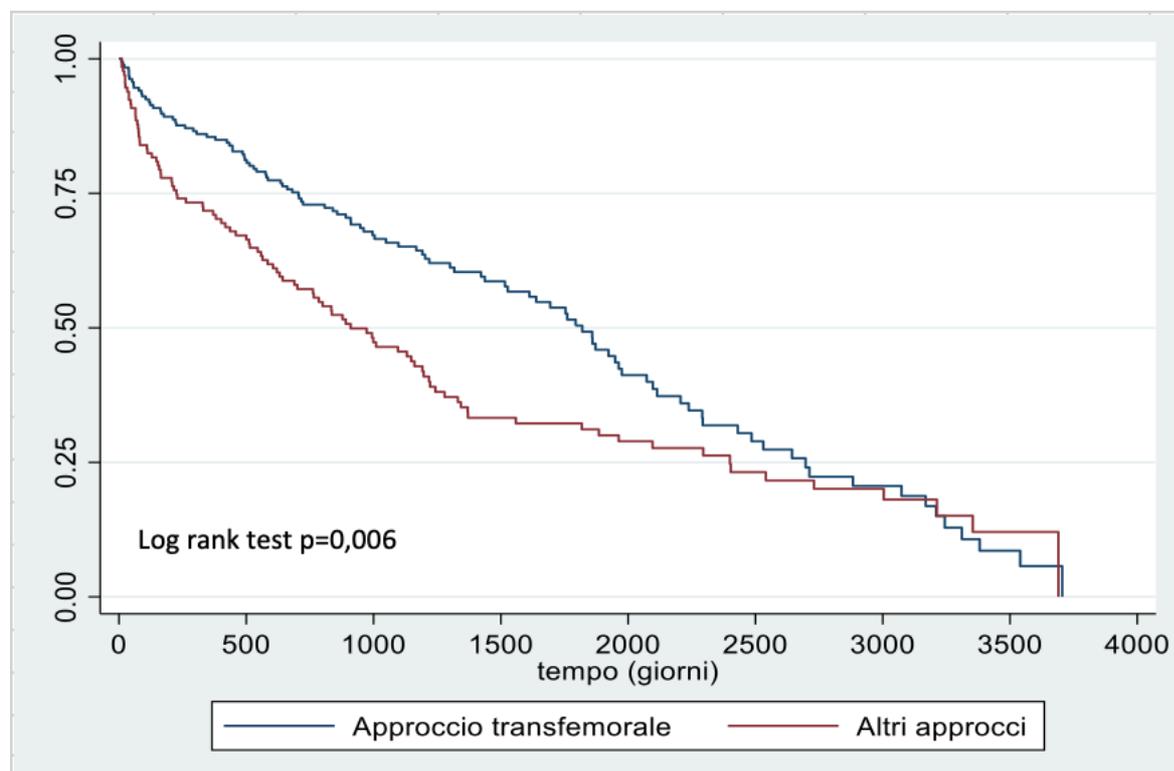


Figura 65: Freedom from Re-Hospitalization due to All-Cardiovascular Causes nei pazienti sottoposti a TAVI con approccio transfemorale e con approccio alternativo.

		t =30gg		t =365gg		t = 5 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
Per tipo approccio	transfemorale	184	98,39	160	85,48	45	49,29
	altro approccio	125	94,66	331	71,76	29	31,13

Tabella 24: Percentuale di popolazione libera dall'evento Re-Hospitalization for All-Cardiovascular Causes per TAVI con approccio transfemorale e approcci alternativi a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e corrispettivi pazienti a rischio.

Re-hospitalization due to heart failure

Utilizzando i codici di diagnosi delle Malattie del Sistema Circolatorio (390-459) ICD 9, relativi allo scompenso cardiaco (428.0, 428.1, 428.9) nelle SDO dei ricoveri nei 5 anni

precedenti e negli anni successivi alla procedura indice AVR (n=879) o TAVI (n=317) in Hesperia Hospital Modena per i soli pazienti residenti in Emilia Romagna (n=1196) al momento della procedura indice stessa, è stato possibile ricostruire una curva di *Freedom from Re-Hospitalization due to Heart Failure*, che evidenzia una libertà di evento a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni di follow-up del 97.3%, 89.9%, 71.9% e 55.5%, in un follow-up medio di 1863 (± 1104) giorni/paziente (Figura 66 e Tabella 25).

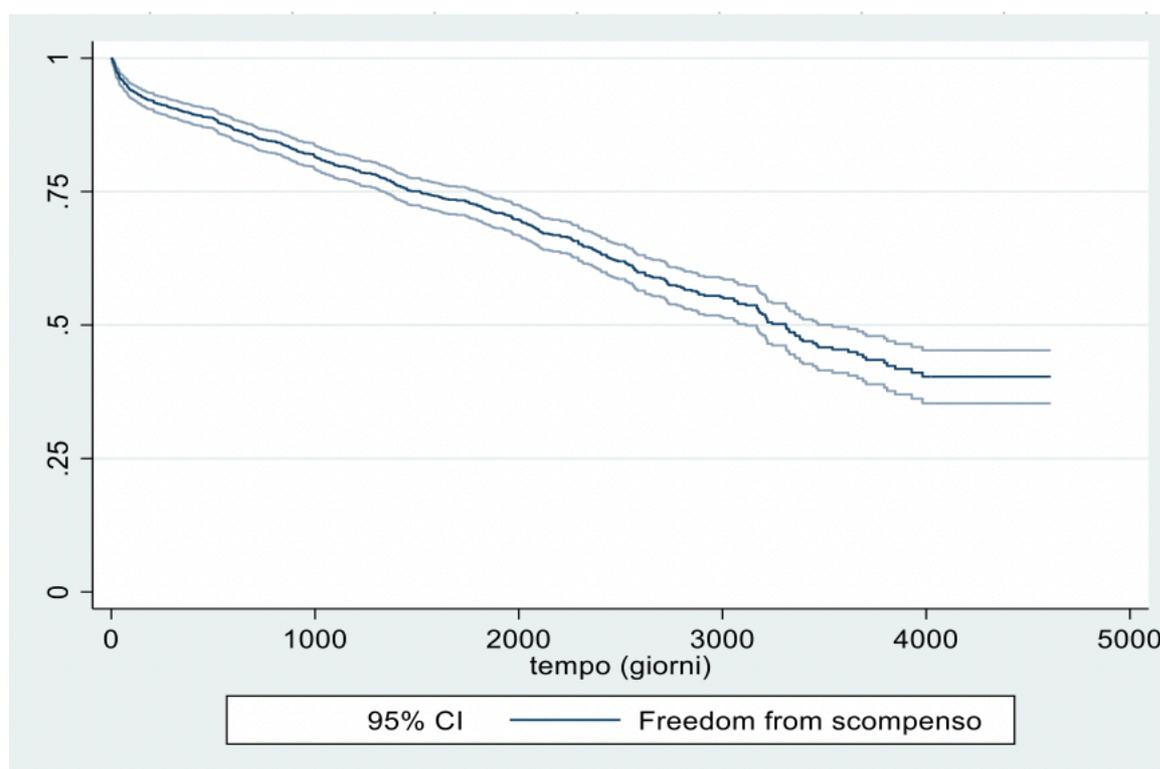


Figura 66: Freedom from Re-Hospitalization due to Heart Failure

	t = 30gg		t = 365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
Popolazione complessiva	1165	97,32	1076	89,88	578	71,87	244	55,48

Tabella 25: Percentuale di popolazione libera dall'evento Re-Hospitalization due to Heart Failure a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni e corrispondenti pazienti a rischio.

Nella popolazione oggetto di studio, il 75% non ha avuto ricoveri per *Heart Failure* né prima né dopo la procedura indice, l'8.5% non ha avuto ricoveri per *Heart Failure* prima della procedura indice ma ne ha avuto almeno 1 dopo la procedura indice, il 4.7% ha avuto ricoveri per *Heart Failure* sia prima che dopo la procedura indice ed il 11.7% ha avuto almeno 1 ricovero per *Heart Failure* prima della procedura indice ma non ne ha più avuti

dopo la procedura. Complessivamente, un ricovero per *Heart Failure* dopo la procedura indice è avvenuto nel 13.2% della popolazione oggetto di studio.

Nell'analisi della popolazione oggetto di studio, con regressione multivariata di Cox, l'età (HR 1.06 95% CI 1.04-1.07 p 0.001), il genere maschile (HR 1.31 95% CI 1.09-1.59 p 0.005), una frazione d'eiezione <30% (HR 1.58 95% CI 1.29-1.95 p 0.001), la fibrillazione atriale preoperatoria (HR 2.16 95% CI 1.70-2.75 p 0.001), la dialisi (HR 5.67 95% CI 3.06-10.49 p 0.001), la tipologia della procedura TAVI (HR 1.57 95% CI 1.-20-2.05 p 0.001), la trasfusione di eritrociti (HR 1.43 95% CI 1.18-1.74 p 0.006), un pregresso ricovero per scompenso cardiaco nei 5 anni precedenti (HR 1.95 95% CI 1.58-2.41 p 0.026) sono risultati predittori indipendenti di successivo ricovero per *Heart Failure* (Tabella 26).

	Haz. Ratio	[95% Conf. Interval]		p value	
Età	1,06	1,04	1,07	<0,001	
Genere	F	1			
	M	1,31	1,09	1,59	0,005
Frazione d'eiezione	<30 %	1			
	>30 %	1,58	1,29	1,95	<0,001
Fibrillazione atriale preoperatoria	no	1			
	si	2,16	1,70	2,75	<0,001
Dialisi	no	1			
	si	5,67	3,06	10,49	<0,001
Procedura	AVR	1			
	TAVI	1,57	1,20	2,05	0,001
Trasfusione emoderivati	no	1			
	si	1,43	1,18	1,74	0,006
Pregresso ricovero per scompenso cardiaco	no	1			
	si	1,95	1,58	2,41	0,026

Tabella 26: Predittori indipendenti di Re-Hospitalization due to All-Cardiovascular Causes nei pazienti sottoposti a procedura indice

Nell'ambito della strategia procedurale adottata, la *Freedom from Re-Hospitalization due to Heart Failure*, nei pazienti sottoposti ad AVR, è risultata significativamente differente rispetto alla *Freedom from Re-Hospitalization due to Heart Failure* nei pazienti sottoposti a TAVI (Log Rank test p< 0.001), con una libertà di evento a 30 giorni, 1 anno, 5 anni di follow-up del 97.3%, 91.7%, e 79.4% e del 97.5%, 84.9% e 48.7% nella AVR e TAVI, rispettivamente (Figura 67 e Tabella 27).

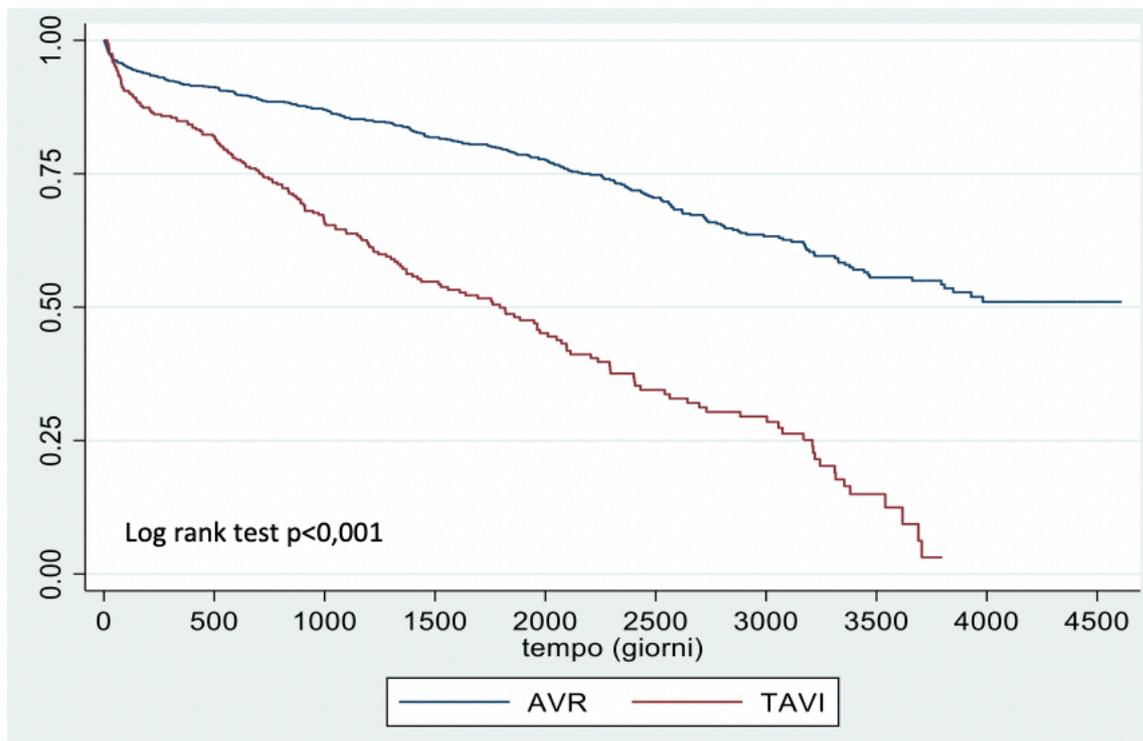


Figura 67: Freedom from Re-Hospitalization due to Heart Failure in AVR e TAVI

		t = 30gg		t = 365gg		t = 5 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
Per tipo procedura	AVR	856	97,27	807	91,7	495	79,38
	TAVI	310	97,48	270	84,86	84	48,72

Tabella 27: Percentuale di popolazione libera dall'evento Re-Hospitalization due to Heart Failure per AVR e TAVI a 30 giorni, 1 anno e 5 anni, e corrispondenti pazienti a rischio.

Nella popolazione sottoposta ad AVR, l'utilizzo di una protesi valvolare meccanica è risultato essere un fattore protettivo nei confronti di un successivo ricovero per *Heart Failure* rispetto ad una protesi biologica. (HR 0.45 95% CI 0.23-0.88 p 0.020), con curve di libertà dall'evento significativamente differenti (Log Rank test p=0.017) (Figura 68 e Tabella 28).

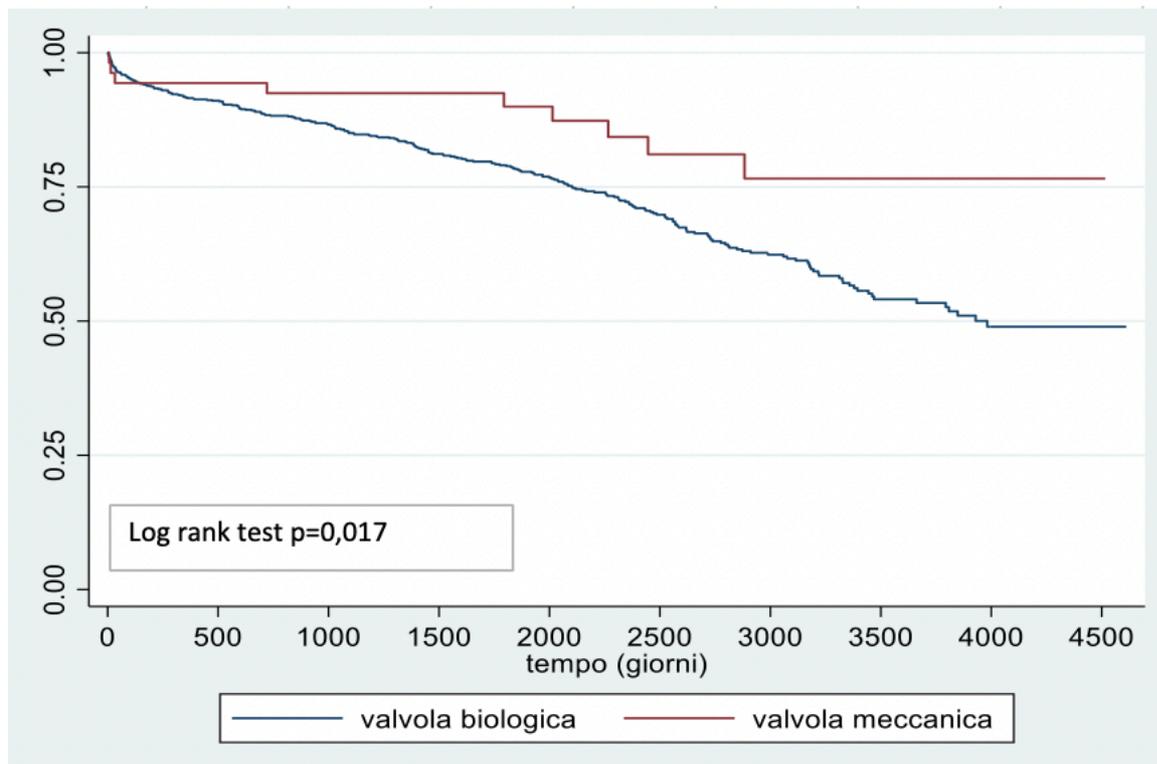


Figura 68: Freedom from Re-Hospitalization for Heart Failure nei pazienti sottoposti ad AVR con protesi meccanica e protesi biologica

		t =30gg		t =365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
Per tipo di valvola	Biologica	805	97,34	757	91,53	459	78,68	194	62,71
	Meccanica	52	94,34	51	94,34	37	89,95	18	76,55

Tabella 28: Percentuale di popolazione libera dall'evento Re-Hospitalization due to Heart Failure per AVR con protesi valvolare meccanica e biologica a 30 giorni, 1 anno e 5 anni, e corrispondenti pazienti a rischio.

Nella popolazione sottoposta a TAVI, il ricorso ad un approccio alternativo è risultato essere un fattore predittivo di riospedalizzazione per *Heart Failure* rispetto all'approccio transfemorale (HR 1.65 95% CI 1.24-2.21 p 0.001). La curva della *Freedom from Re-Hospitalization due to Heart Failure* nella popolazione AVR è risultata statisticamente differente dalla curva di *Freedom from Re-Hospitalization due to Heart Failure* nella popolazione TAVI durante l'intero periodo di follow-up (Figura 69 e Tabella 29).

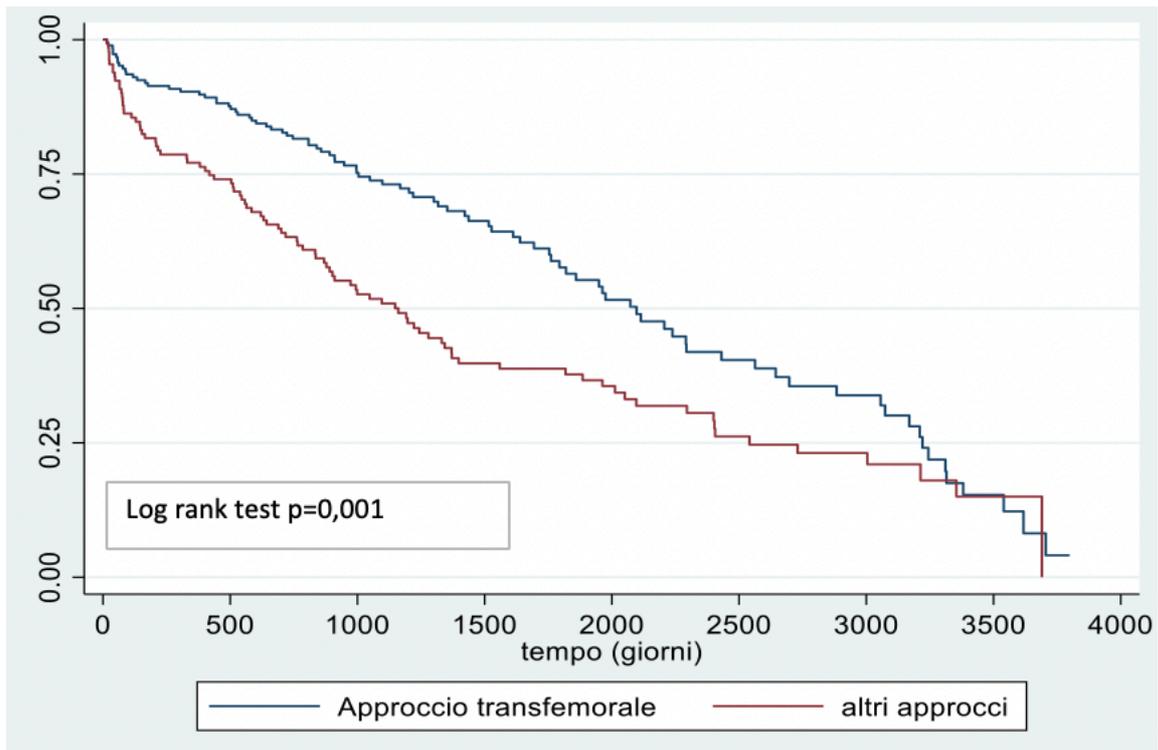


Figura 69: Freedom from Re-Hospitalization due to Heart Failure nei pazienti sottoposti a TAVI con approccio transfemorale e con approccio alternativo.

		t =30gg		t =365gg		t = 5 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
Per tipo approccio	transfemorale	185	98,92	169	90,32	49	56,46
	altro approccio	126	95,42	102	77,1	36	37,73

Tabella 29: Percentuale di popolazione libera dall'evento Re-Hospitalization due to Heart Failure per TAVI con approccio transfemorale e approcci alternativi a 30 giorni, 1 anno e 5 anni, e corrispondenti pazienti a rischio.

Freedom from All Stroke (TIA/Stroke)

Utilizzando i codici di diagnosi delle Malattie del Sistema Circolatorio (390-459), che fanno riferimento alle Malattie Cerebrovascolari 430-437 (escluso il 438 "Postumi delle malattie Cerebrovascolari") nelle SDO dei ricoveri successivi alla procedura indice AVR (n=879) o TAVI (n=317) in Hesperia Hospital Modena per i soli pazienti residenti in Emilia Romagna (n=1196) al momento della procedura indice stessa, è stato possibile ricostruire una curva di Freedom from All Stroke (Stroke/TIA VARC-2 (175))

Nella popolazione oggetto di studio, si è evidenziata una libertà da *All Stroke (Stroke/TIA)* (175) a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni di follow-up del 99.8%, 98.9%, 95.4%, e 90.7% in un follow-up medio di 2451 (± 1094) giorni/paziente (Figura 70 e Tabella 30).

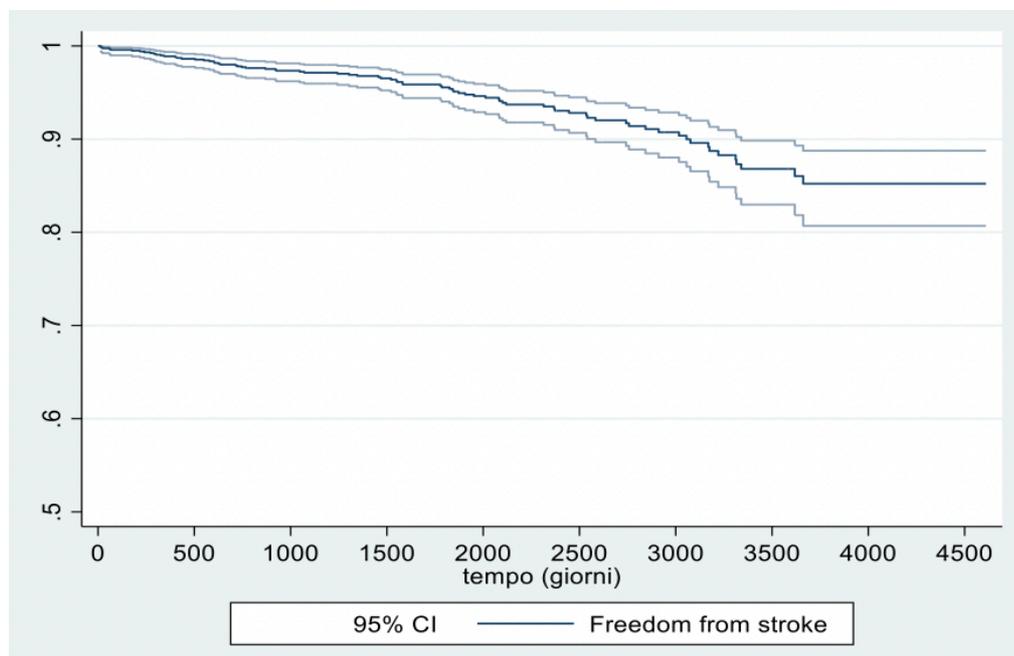


Figura 70: Freedom from All Stroke (Stroke/TIA VARC) (175)

	t = 30gg		t = 365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
Popolazione complessiva	1183	99,75	1128	98,88	625	95,40	267	90,73

Tabella 30: Percentuale di popolazione libera dall'evento *All Stroke (Stroke/TIA VARC 2)* (175) per AVR e TAVI a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni, e corrispondenti pazienti a rischio

Nell'analisi della popolazione oggetto di studio con regressione multivariata di Cox, l'età (HR 1.07 95% CI 1.04-1.11 p 0.001), la fibrillazione atriale preoperatoria (HR 1.91 95% CI 1.06-3.45 p 0.032), lo stroke/TIA postprocedurale (HR 4.59 95% CI 1.44-14.66 p 0.010) e la tipologia della procedura TAVI (HR 2.19 95% CI 1.36-3.54 p 0.001) sono risultati predittori indipendenti di *All Stroke (Stroke/TIA VARC-2 (175))* (Tabella 31).

		Haz. Ratio	[95% Conf. Interval]	p value
Età		1,07	1,04 1,11	<0,001
Fibrillazione atriale preoperatoria	no	1		
	si	1,91	1,06 3,45	0,032
Stroke/TIA	no	1		
	si	4,59	1,44 14,66	0,010
Procedura	AVR	1		
	TAVI	2.19	1.36 3.54	<0.001

Tabella 31: Predittori indipendenti di All Stroke nei pazienti sottoposti a procedura indice

Nell'ambito della strategia procedurale adottata, la Freedom from All Stroke (Stroke/TIA VARC-2 (175)) nei pazienti sottoposti ad AVR, è significativamente differente dalla Freedom from All Stroke (Stroke/TIA VARC 2 (175)) nei pazienti sottoposti a TAVI (Log Rank test $p < 0.001$), con una libertà di evento a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni di follow-up del 99.9%, 99%, 96.3% e 91.5%, e del 99.4%, 98.7%, 92.5% e 88.5% nella AVR e TAVI, rispettivamente (Figura 71 e Tabella 32).

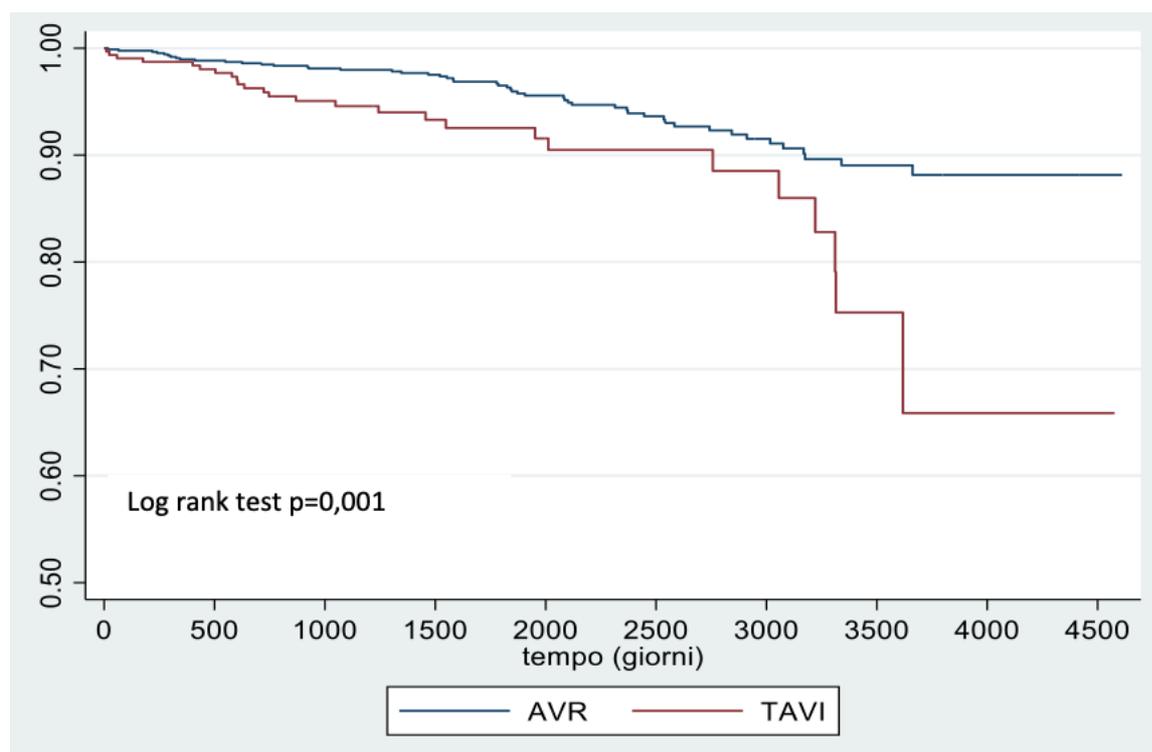


Figura 71: Freedom from All Stroke (Stroke/TIA VARC 2 (175)) in AVR e TAVI

Per tipo procedura		t =30gg		t =365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
AVR		869	99,89	839	98,95	525	96,32	226	91,52
	TAVI	315	99,37	290	98,72	101	92,54	42	88,52

Tabella 32: Percentuale di popolazione libera dall'evento All Stroke (Stroke/TIA VARC 2 (175)) per AVR e TAVI a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni, e corrispondenti pazienti a rischio.

Nella popolazione sottoposta ad AVR, l'utilizzo della protesi meccanica è risultato essere un fattore protettivo nei confronti di un successivo evento cerebrovascolare All Stroke (Stroke/TIA VARC-2 (175)) rispetto alla protesi biologica, senza però raggiungere la significatività statistica (HR 0.25 95% CI 0.03-1.84 p 0.174). La libertà da evento cerebrovascolare All Stroke (Stroke/TIA VARC 2 (175)) nella AVR con protesi meccanica è risultata significativamente differente rispetto alla AVR con protesi biologica durante tutto il periodo di studio, senza però raggiungere una differenza statisticamente significativa (Log rank test 0.142) (Figura 72 e Tabella 33).

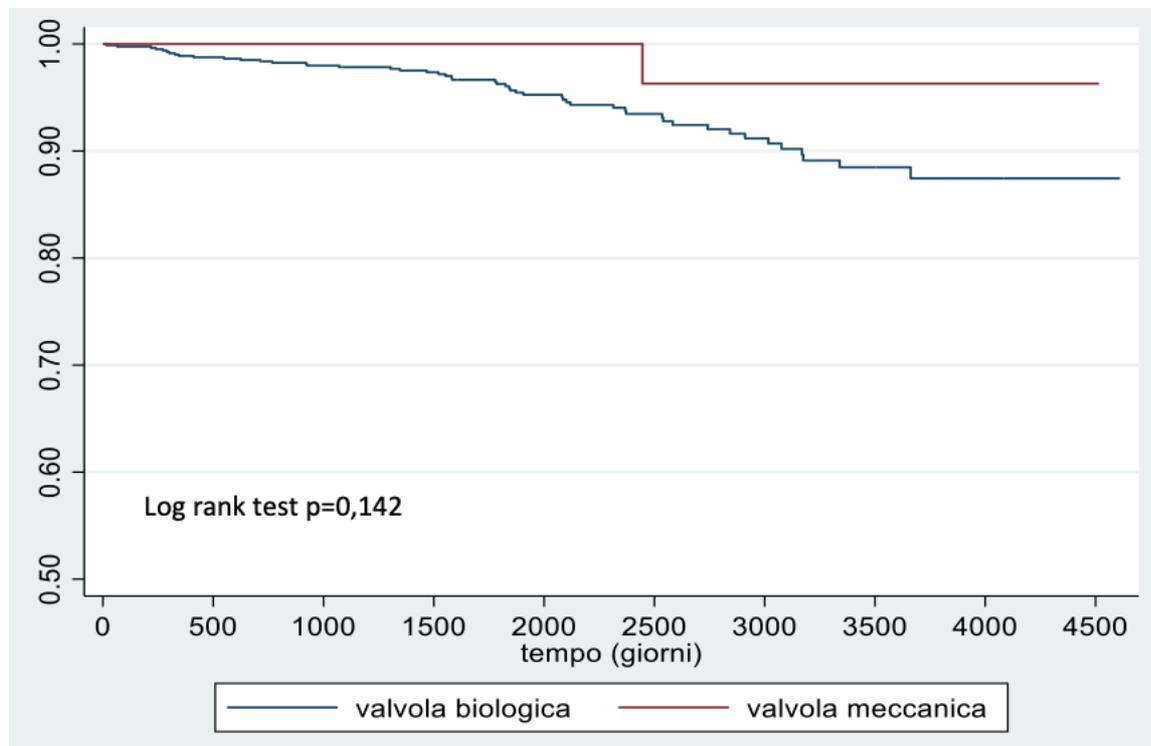


Figura 72: Freedom from All Stroke (Stroke/TIA VARC 2 (175)) nei pazienti sottoposti ad AVR con protesi meccanica e protesi biologica

		t = 30gg		t = 365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
Per tipo di valvola	Biologica	817	99,88	787	98,88	487	96,06	207	91,18
	Meccanica	39	99,99	39	99,99	39	99,99	20	96,30

Tabella 33: Percentuale di popolazione libera dall'evento All Stroke (Stroke/TIA VARC-2 (175)) per sottoposti ad AVR con valvola meccanica e biologica a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni, e corrispondenti pazienti a rischio

Nella popolazione sottoposta a TAVI, il ricorso ad un approccio alternativo non è risultato un fattore predittivo di successivo evento cerebrovascolare All Stroke (Stroke/TIA VARC-2 (175)) (HR 0.80 95% CI 0.36-1.80 p 0.058). La libertà da evento cerebrovascolare All Stroke (Stroke/TIA VARC-2 (175)) nella TAVI con approccio transfemorale non differisce significativamente dalla libertà da evento cerebrovascolare All Stroke (Stroke/TIA VARC-2 (175)) nella TAVI con approccio alternativo durante tutto il periodo di studio (Log rank test 0.587) (Figura 73).

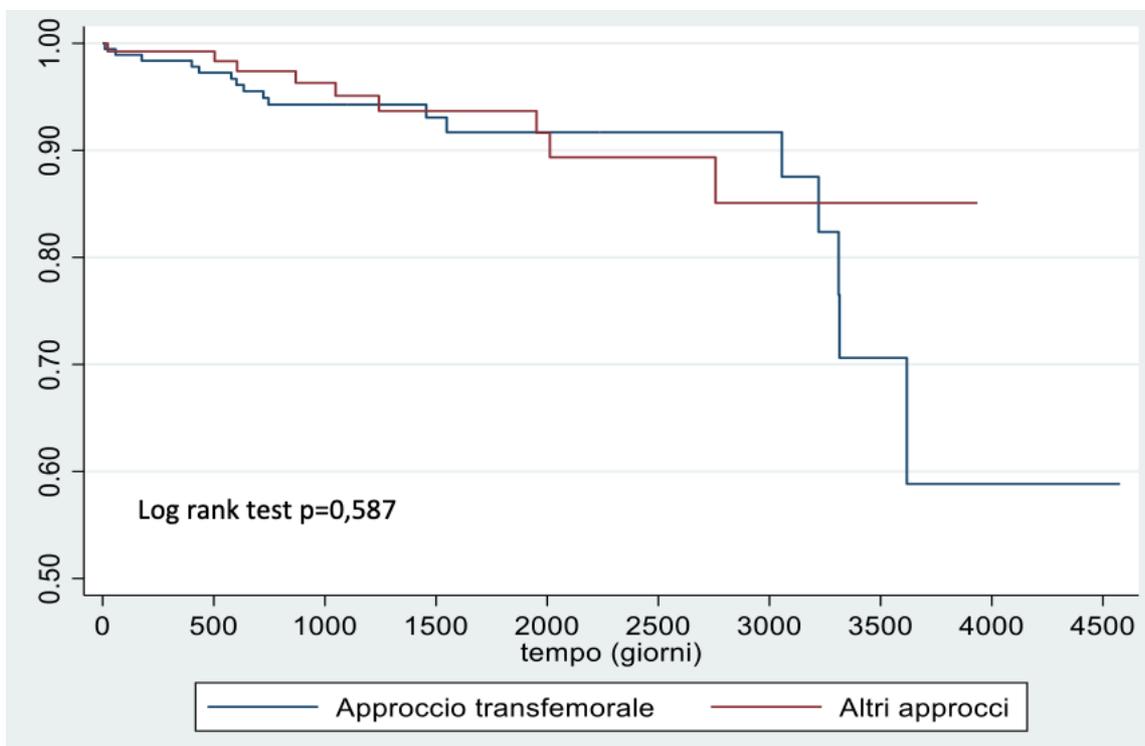


Figura 73: Freedom from evento cerebrovascolare All Stroke (Stroke/TIA VARC-2 (175)) nei pazienti sottoposti a TAVI con approccio transfemorale e con approccio alternativo.

		<i>t = 30gg</i>		<i>t = 365gg</i>		<i>t = 5 anni</i>		<i>t = 8 anni</i>	
		n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
<i>Per tipo approccio</i>	transfemorale	186	99,46	178	98,38	53	91,70	24	91,70
	altro approccio	130	99,24	113	99,24	49	93,68	19	85,10

Tabella 34: Percentuale di popolazione libera dall'evento All Stroke (Stroke/TIA VARC 2 (175)) per sottoposti a TAVI con approccio transfemorale e con approcci alternativi a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni, e corrispondenti pazienti a rischio

Freedom from pacemaker implantation

Utilizzando i codici di diagnosi delle Malattie del Sistema Circolatorio (390-459) e/o i codici di intervento di Interventi sul Sistema Cardiovascolare (35-39) per i pazienti residenti in Emilia Romagna (n=1196) al momento della procedura indice AVR (n=879) o TAVI (n=317) è stato rilevato, durante il follow-up, l'evento "Impianto di pacemaker" (codici di Interventi sul Sistema Cardiovascolare (35-39): 37.8 "Inserzione, sostituzione, revisione e rimozione di pace-maker cardiaco"), escludendo dall'analisi i pazienti residenti in Emilia Romagna con impianto di un pacemaker definitivo al momento della procedura indice AVR o TAVI (n=33, 2.76% della popolazione oggetto di studio dell'Emilia-Romagna)

L'incidenza di impianto definitivo di PM a 30 giorni e dopo 30 giorni è stata del 3.4% (35 casi) e 2.9% (34 casi), rispettivamente, non evidenziando una differenza statisticamente significativa (p 0.081).

Nell'ambito della popolazione TAVI (n 293), l'incidenza di impianto definitivo di PM a 30 giorni e dopo 30 giorni è stata del 3.4% (10 casi) e del 4.8% (14 casi), rispettivamente.

Nell'ambito della popolazione AVR (n 870), l'incidenza di impianto definitivo di PM a 30 giorni e dopo 30 giorni è stata del 2.9% (25 casi) e del 2.3% (20 casi), rispettivamente.

Confrontando l'incidenza di impianto definitivo di PM a 30 giorni in TAVI (3.4%) ed AVR (2.9%), non emerge una differenza statisticamente significativa (p 0.640).

Nell'ambito della popolazione TAVI (n 293), l'analisi di impianto definitivo di PM a 30 giorni, a seconda della tipologia Edwards *balloon-expandable* THV utilizzata, ha evidenziato un'incidenza di 0%, 5.7%, 3.8% e 0% per la SAPIEN® (n=8), SAPIEN XT® (n=88), SAPIEN

3[®] (n=133) e SAPIEN 3 Ultra[®] (n=64), rispettivamente, senza differenza statisticamente significativa (p 0.265). Confrontando la vecchia tecnologia Edwards *balloon-expandable* THV (SAPIEN[®] e SAPIEN XT[®], n=96) con la nuova tecnologia Edwards *balloon-expandable* THV (SAPIEN 3[®] e SAPIEN 3 Ultra[®] n=197), l'incidenza di impianto definitivo di PM a 30 giorni è stata del 5.2% e del 2.5%, rispettivamente, non evidenziando una differenza statisticamente significativa (p 0.237).

Considerando la probabilità di sopravvivenza a lungo termine (*All-cause mortality*) nei pazienti in cui è stato impiantato un PM definitivo <30 giorni dopo TAVI, non si evidenzia una differenza statisticamente significativa (Log rank test p 0.494) (Figura 74 e Tabella 35).

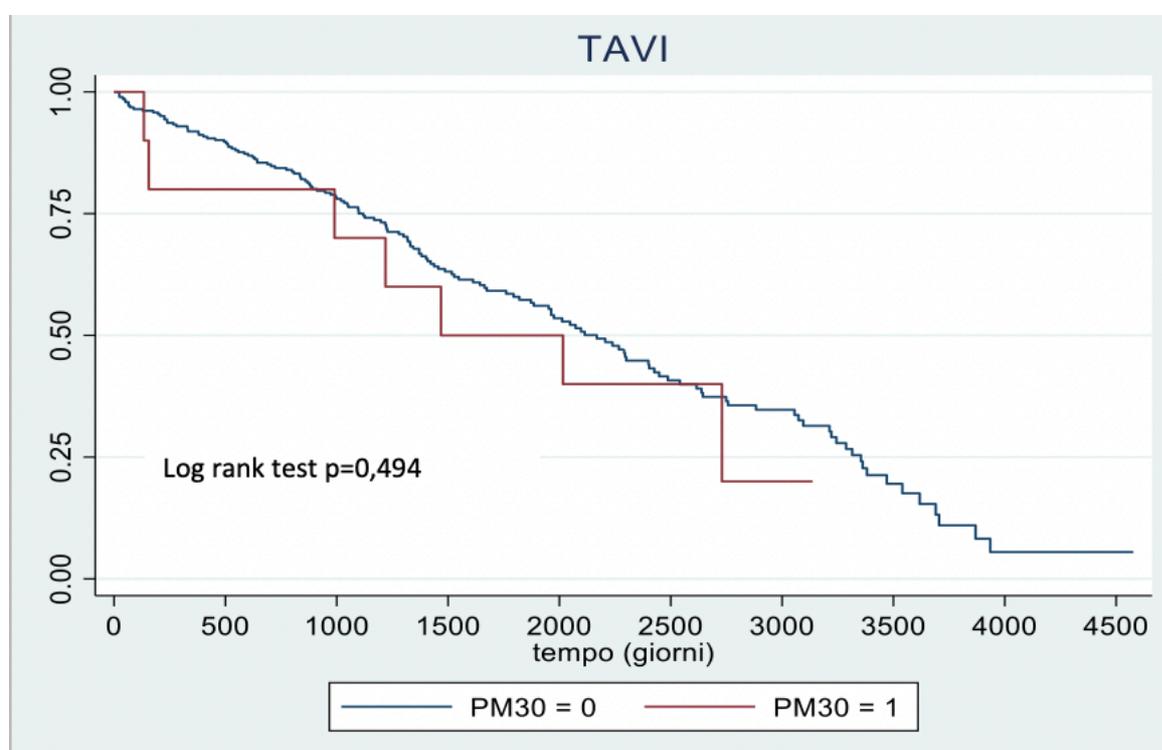


Figura 74: Probabilità di sopravvivenza a lungo termine (*All-cause mortality*) nei pazienti in cui è stato impiantato un PM definitivo < 30 giorni (0) dopo TAVI e nei pazienti in cui non è stato impiantato un PM definitivo <30 giorni dopo TAVI (1).

		t =30gg		t =365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
TAVI	PM non impiantato entro 30gg	282	98,94	261	91,87	94	57,30	39	34,72
	PM entro 30gg	10	90,0	9	80,0	6	50,00	1	20,00

Tabella 35: Percentuale di popolazione con e senza impianto di PM definitivo < 30 giorni dopo TAVI libera dall'evento *All-cause mortality* a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni

Considerando la probabilità di sopravvivenza a lungo termine (*All-cause mortality*) nei pazienti in cui è stato impiantato un PM definitivo <30 giorni dopo AVR, non si evidenzia una differenza statisticamente significativa (Log rank test p 0.446) (Figura 75 e Tabella 36).

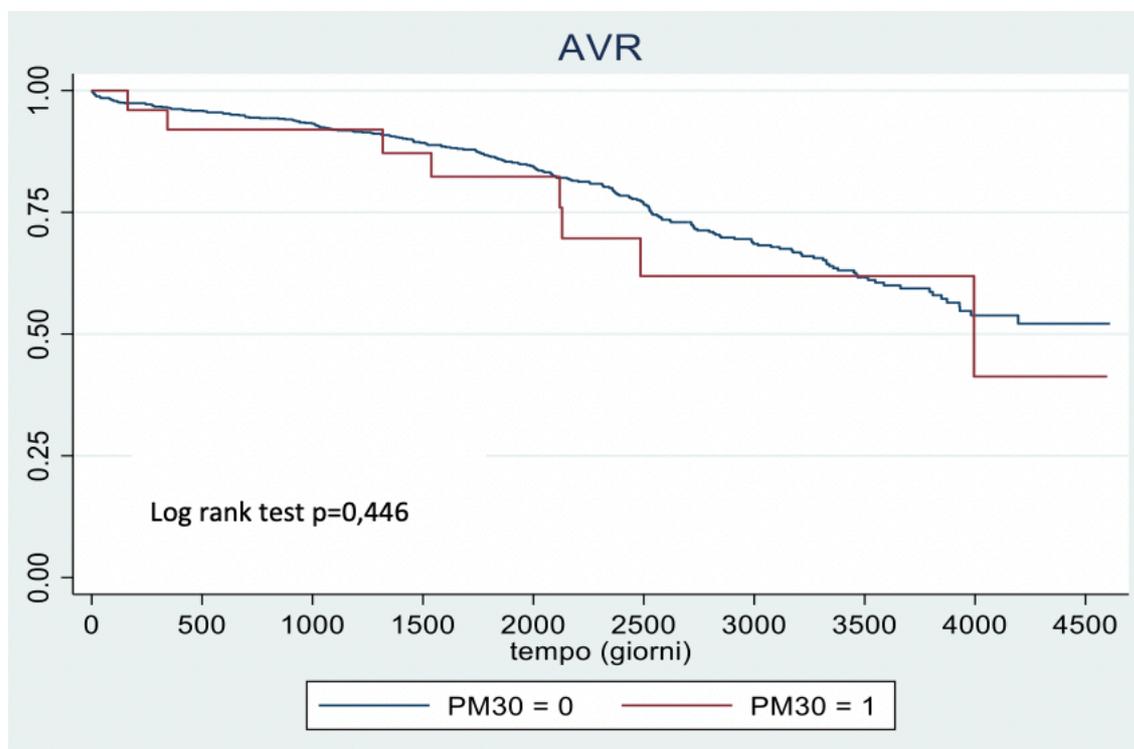


Figura 75: Probabilità di sopravvivenza a lungo termine (*All-cause mortality*) nei pazienti in cui è stato impiantato un PM definitivo <30 giorni dopo AVR (1) e nei pazienti in cui non è stato impiantato un PM definitivo <30 giorni dopo AVR (0).

		t = 30gg		t = 365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
AVR	PM non impiantato entro 30gg	836	98,82	814	96,21	518	86,23	226	69,51
	PM entro 30gg	25	96,0	24	92,0	16	82,32	7	61,91

Tabella 36: Percentuale di popolazione con e senza impianto di PM definitivo <30 giorni dopo AVR libera dall'evento *All-cause mortality* a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni

Freedom from percutaneous coronary intervention (PCI)

Combinando i codici di diagnosi delle Malattie del Sistema Circolatorio (390-459) relativi alle Malattie Ischemiche del Cuore (410-414) ed i codici di Interventi sul Sistema Cardiovascolare (35-39) relativi alla procedura PCI (36.04 “Infusione trombolitica nell’arteria coronarica”, 36.06 “Inserzione di stent non medicato in arteria coronarica”, 36.07 “Inserzione di stent medicato in arteria coronarica”, 36.09 “Altra rimozione di ostruzione dell’arteria coronarica”) nelle SDO dei ricoveri successivi alla procedura indice AVR (n=879) o TAVI (n=317) in Hesperia Hospital Modena, per i soli pazienti residenti in Emilia Romagna (n=1196) al momento della procedura indice stessa, è stato possibile costruire una curva di *Freedom from PCI*, che evidenzia una libertà di evento a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni di follow-up del 99.75%, 98.88%, 96.85% e 95.14%, in un follow-up medio di 1995±1110 giorni/paziente (Figura 76 e Tabella 37).

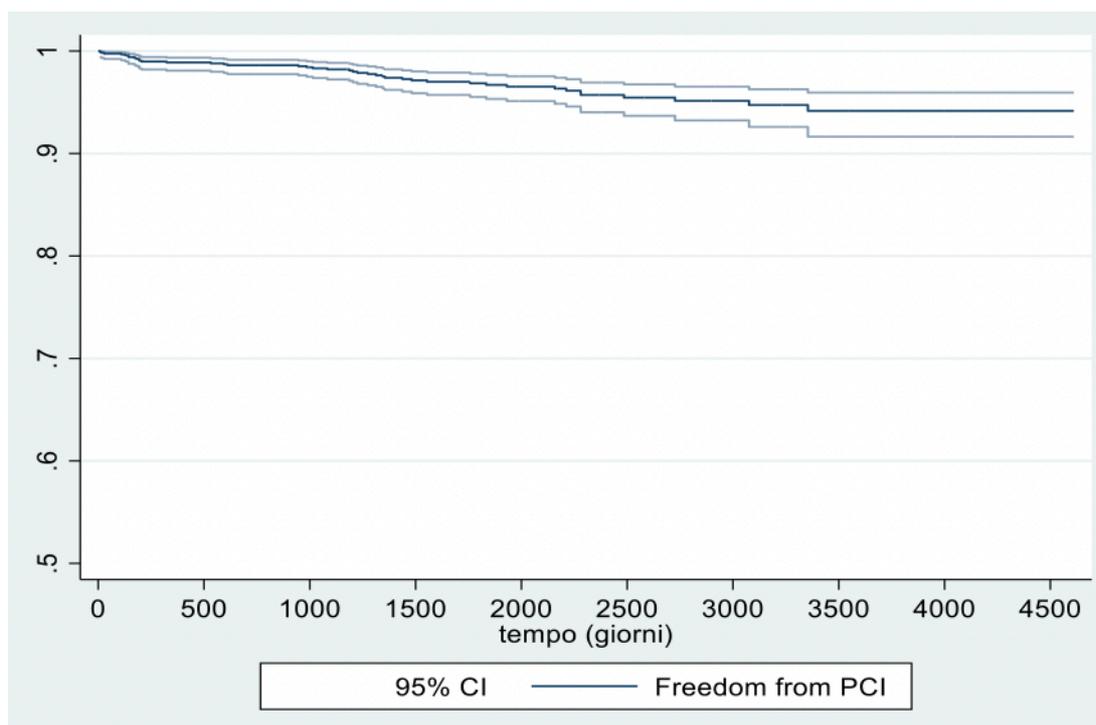


Figura 76: Freedom from PCI

	t =30gg		t =365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
Popolazione complessiva	1181	99,75	1123	98,88	627	96,85	266	95,14

Tabella 37: Percentuale di popolazione libera dall’evento PCI a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni e corrispondenti pazienti a rischio

Nell'analisi della popolazione oggetto di studio con regressione multivariata di Cox, l'arteriopatia extracardiaca (HR 3.08 95% CI 1.60-5.90 p 0.001) ed una PCI pregressa (HR 4.86 95% CI 2.57-9.21 p <0.001) sono risultati predittori indipendenti di successivo PCI durante il periodo di follow-up (Tabella 38).

		Haz. Ratio	[95% Conf. Interval]		p value
<i>Arteriopatia extracardiaca</i>	no				
	si	3,08	1,60	5,90	0,001
<i>PCI pregresso</i>	no				
	si	4,86	2,57	9,21	<0,001

Tabella 38: fattori predittivi di successivo PCI

Nell'ambito della strategia procedurale adottata, la *Freedom from PCI* nei pazienti sottoposti ad AVR, non è risultata significativamente differente dalla *Freedom from PCI* nei pazienti sottoposti a TAVI (Log Rank test p 0.838), con una libertà dall'evento PCI a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni di follow-up del 99.7%, 98.8%, 96.9 e 95.1% e del 99.9%, 99%, 96.9% e 95.5% nella AVR e nella TAVI, rispettivamente.

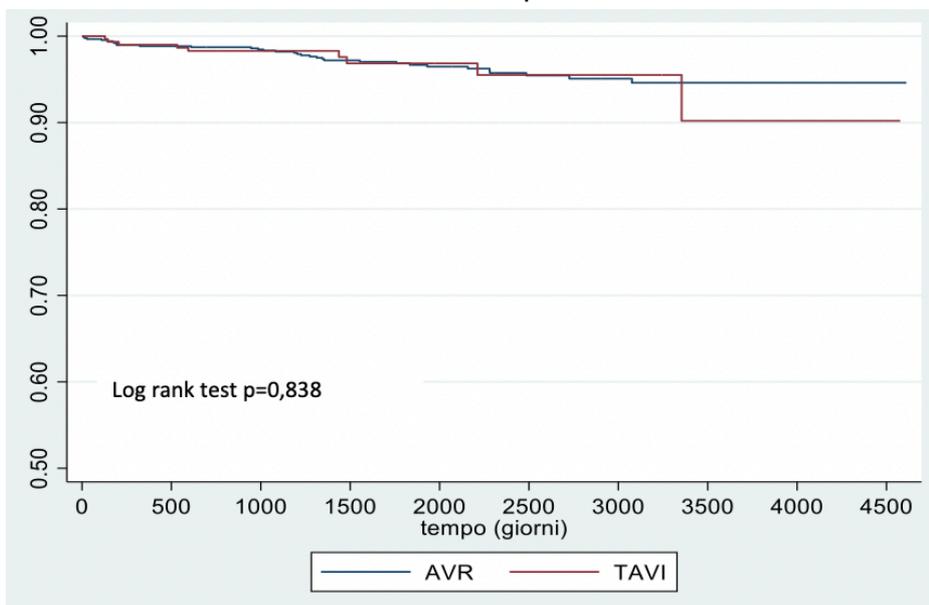


Figura 77: Freedom from PCI in AVR e TAVI

		<i>t = 30gg</i>		<i>t = 365gg</i>		<i>t = 5 anni</i>		<i>t = 8 anni</i>	
		n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
<i>Per tipo di procedura</i>	AVR	867	99,66	836	98,84	526	96,85	228	95,08
	TAVI	316	99,9	288	99,01	102	96,85	39	95,51

Tabella 39: Percentuale di popolazione libera dall'evento PCI per AVR e TAVI a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni e corrispondenti pazienti a rischio

Complessivamente, durante il periodo di follow-up, nella popolazione oggetto di studio è stata eseguita almeno una procedura di PCI in 41 pazienti, per un tasso complessivo del 3.42%. In relazione alla tipologia della procedura indice, durante il periodo di follow-up è stata eseguita almeno una procedura di PCI in 32 pazienti dopo AVR, per un tasso del 3.6% ed in 9 pazienti dopo TAVI, per un tasso del 2.8%.

Escludendo la popolazione residente in Emilia Romagna al momento della procedura indice con storia di CAD prima della procedura indice stessa (27.7% della popolazione complessiva, 15.5% della popolazione AVR, 61.5% della popolazione TAVI, differenza statisticamente significativa $p < 0.001$), la *Freedom from PCI* nei pazienti sottoposti ad AVR non è stata significativamente differente dalla *Freedom from PCI* nei pazienti sottoposti a TAVI (Log Rank test $p = 0.659$), con una libertà di evento a 30 giorni, 1 anno, 5 anni ed 8 anni di follow-up del 99.86%, 99.17%, 97.81% e 96.97% e del 99.9%, del 99.14%, 97.64% e 95.13% nella AVR e TAVI, rispettivamente (Figura 78 e Tabella 40). Complessivamente, è stata eseguita almeno una procedura di PCI in 17 pazienti dopo AVR, per un tasso del 1.9% e in 3 pazienti dopo TAVI, per un tasso del 0.95% (differenza non statisticamente significativa, $p = 0.312$).

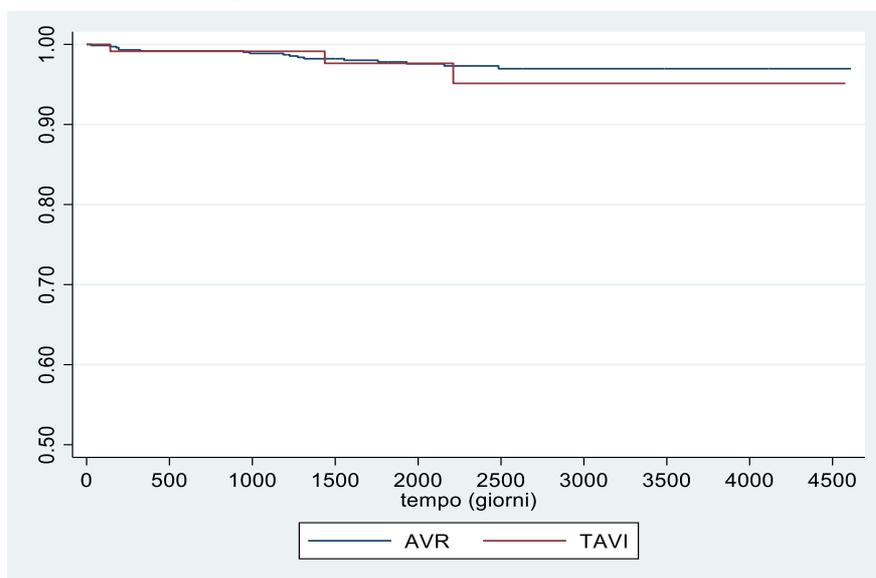


Figura 78: *Freedom from PCI* in AVR e TAVI in pazienti senza CAD prima della procedura indice.

		t =30gg		t =365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
Per tipo procedura	AVR	734	99,86	711	99,17	456	97,81	198	96,97
	TAVI	121	99,9	111	99,14	48	97,64	25	95,13

Tabella 40: Percentuale di popolazione senza CAD prima della procedura indice libera dall'evento PCI per AVR e TAVI a 30 giorni, 1 anno, 5 anni, e 8 anni e corrispondenti pazienti a rischio

Freedom from prosthetic valve endocarditis

Combinando i codici di diagnosi delle Malattie del Sistema Circolatorio (390-459) relativi all'endocardite (gruppo 424.9 e gruppo 421) e ai disturbi della valvola aortica (424.1) nelle SDO dei ricoveri successivi alla procedura indice AVR (n=879) o TAVI (n=317) in Hesperia Hospital Modena per i soli pazienti residenti in Emilia Romagna (n=1196) al momento della procedura indice stessa, è stato possibile ricostruire una curva di *Freedom from Prosthetic Valve Endocarditis*, che evidenzia una libertà di evento a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni di follow-up del 99.9%, 99.5%, 97.9% e del 97.2% in un follow-up medio di 2026 (± 1097) giorni/paziente (Figura 78 e Tabella 41). Il tempo medio di sviluppo della *Prosthetic Valve Endocarditis* dopo la procedura indice è stato di 788 giorni, con una incidenza complessiva del 2.3% (27 casi). Non sono stati rilevati casi di *Prosthetic Valve Endocarditis* in pazienti portatori di protesi valvolare meccanica. Sono stati rilevati 18 casi di *Prosthetic Valve Endocarditis* in pazienti portatori di protesi valvolare biologica chirurgica (2%) e 9 casi di *Prosthetic Valve Endocarditis* in pazienti portatori di protesi valvolare biologica THV (2.8%).

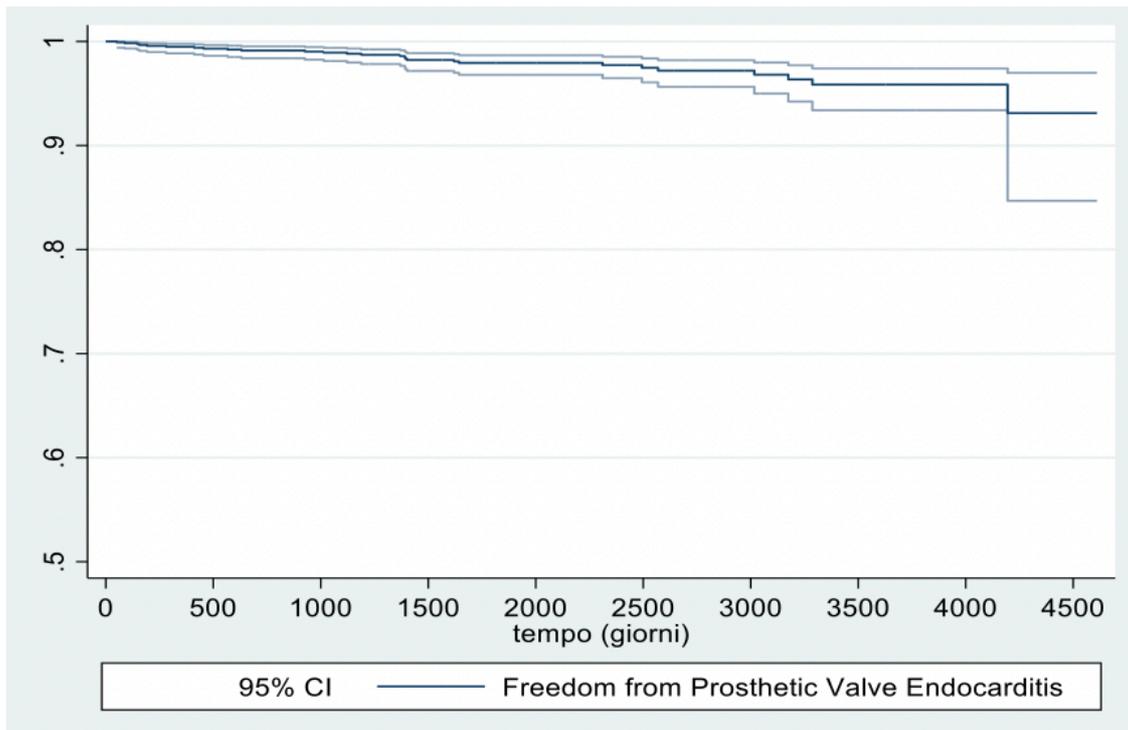


Figura 79: Freedom from Prosthetic Valve Endocarditis

	t = 30gg		t = 365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
Popolazione complessiva	1185	99,9	1133	99,48	637	97,94	274	97,19

Tabella 41: Percentuale di popolazione libera dall'evento Prosthetic Valve Endocarditis a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni e corrispondenti pazienti a rischio

Nell'analisi della popolazione oggetto di studio, con regressione multivariata di Cox, l'età >75 anni (HR 2.97% CI 1.18-7.47 p 0.001) ed un BMI >35 kg/m² (HR 3.81 95% CI 1.30-11.18 p 0.001) sono risultati predittori indipendenti di *Prosthetic Valve Endocarditis* durante il periodo di follow-up.

		Haz. Ratio	[95% Conf. Interval]	p value
Età	<75 anni			
	>74 anni	2,97	1,18 - 7,47	<0,001
BMI	<35 kg/m ²			
	≥35 kg/m ²	3,81	1,30 - 11,18	<0,001

Tabella 42: Predittori indipendenti di Prosthetic Valve Endocarditis nei pazienti sottoposti a procedura indice

Nell'ambito della strategia procedurale adottata, la Freedom from *Prosthetic Valve Endocarditis* nei pazienti sottoposti ad AVR, non è risultata significativamente differente dalla Freedom from *Prosthetic Valve Endocarditis* nei pazienti sottoposti a TAVI (Log Rank test p 0.072) (Figura 80 e Tabella 43).

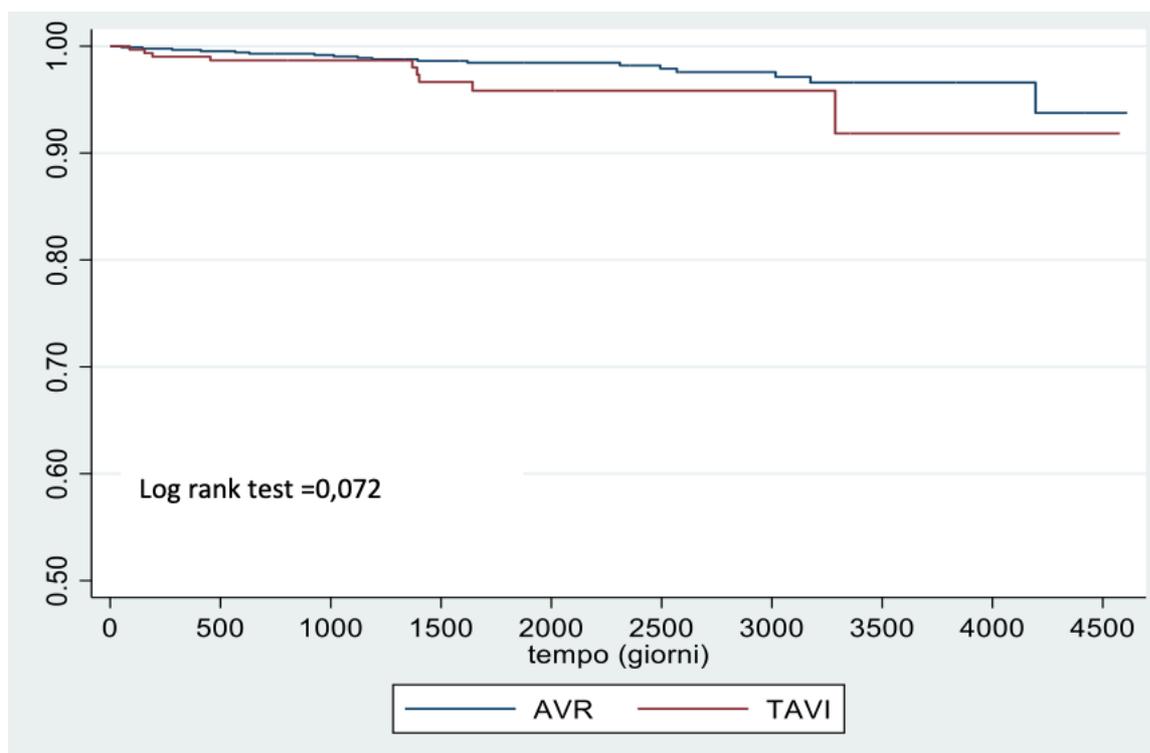


Figura 80: Freedom from Prosthetic Valve Endocarditis in AVR e TAVI

		t = 30gg		t = 365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
Per tipo procedura	AVR	870	99,9	843	99,65	535	98,44	234	97,57
	TAVI	316	99,9	291	99,02	103	95,83	41	95,83

Tabella 43: Percentuale di popolazione libera dall'evento Prosthetic Valve Endocarditis a 30 giorni, 1 anno e 5 anni nelle popolazioni AVR e TAVI e corrispondenti pazienti a rischio

Freedom from reoperation of previous THV or aortic surgical prosthetic valve

Utilizzando i codici di diagnosi delle Malattie del Sistema Circolatorio (390-459): 424.1 "Disturbi della Valvola Aortica" e V458.9 "Altre Patologie Successive a Interventi chirurgici

o Procedure, Altro stato Postchirurgico”, unitamente ai codici di Interventi sul Sistema Cardiovascolare (35-39) 39.61 “Circolazione extracorporea ausiliare per chirurgia” e/o 35.21 “Sostituzione della Valvola Aortica con Bioprotesi” e/o 35.22 “Altra sostituzione di Valvola Aortica con Protesi” e/o 38.91 “Cateterismo arterioso” e/o 88.55 “Arteriografia coronarica con catetere singolo” e/o 37.11 “Cardiotomia” nelle SDO dei ricoveri successivi alla procedura indice AVR (n=879) o TAVI (n=317) in Hesperia Hospital Modena per i soli pazienti residenti in Emilia Romagna (n=1196) al momento della procedura indice stessa, è stato possibile ricostruire una curva di *Freedom from Re-Operation of previous THV or aortic prosthetic valve*.

Nella popolazione oggetto di studio sottoposta a TAVI (n=317), non vi sono stati reinterventi sulla THV, né chirurgici (AVR dopo TAVI), né transcateretere (THV-in-THV).

Nella popolazione oggetto di studio sottoposta ad AVR, si è evidenziata una libertà di reintervento in pazienti con protesi valvolare chirurgica a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni di follow-up del 99.89%, 99.09%, 98.29%, 97.19% in un follow-up medio di 2550 (± 1109) giorni (Tabella 25). La maggior parte dei reinterventi sono stati effettuati chirurgicamente (AVR dopo AVR, n=14, 66.7%), mentre nel 33.3 % dei casi (n=7) si è ricorsi ad una strategia transcateretere Valve-in-Valve.

	t =30gg		t =365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
Popolazione complessiva	879	99,89	873	99,09	614	98,29	341	97,19

Tabella 44: Percentuale di popolazione libera dall’evento *Freedom from Re-Operation of previous THV or aortic prosthetic valve* a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni e corrispondenti pazienti a rischio.

Nella popolazione oggetto di studio, una protesi biologica è stata impiantata nel 93.9% (n=826) dei pazienti dell’Emilia-Romagna (n=1196) sottoposti ad AVR (n=879), con tasso di reintervento del 2.5% (n=21), a differenza della protesi meccanica, che è stata impiantata nel 6.1% (n=53) dei pazienti dell’Emilia-Romagna (n=1196) con un tasso di reintervento del 1.9% (n=1) (intervento eseguito entro i primi 30 giorni dalla procedura indice). La libertà da reintervento in pazienti con protesi valvolare chirurgica biologica a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni di follow-up è risultata del 99.9%, 99.15%, 98.30%, e 97.12%, rispettivamente. Non si è rilevata una differenza statisticamente significativa in confronto alla libertà da reintervento in pazienti con protesi valvolare chirurgica meccanica (Log rank test 0.723) (Figura 81 e Tabella 45).

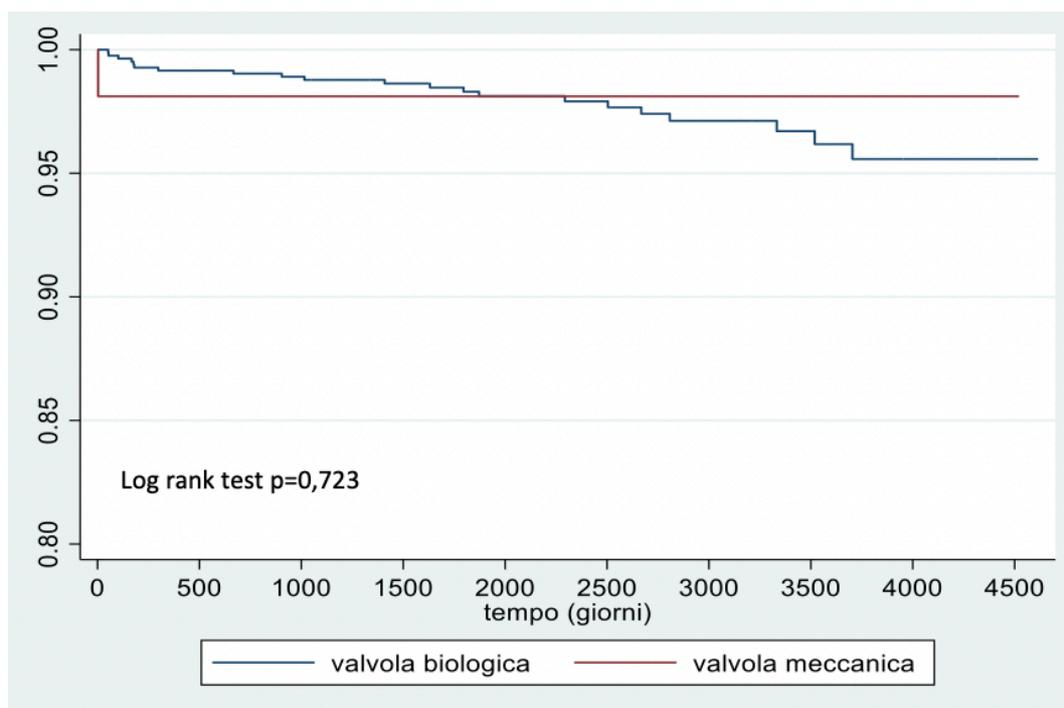


Figura 81: Freedom from Re-Operation of previous aortic prosthetic valve in pazienti sottoposti ad AVR con protesi valvolare biologica e meccanica

		t =30gg		t =365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento	n pz a rischio	Probabilità di libertà da evento
Per tipo di valvola	Biologica	826	99,9	820	99,15	574	98,30	319	97,12
	Meccanica	53	98,11	53	98,11	40	98,11	23	98,11

Tabella 45: Percentuale di popolazione libera dall'evento Re-Operation of previous aortic prosthetic valve in pazienti sottoposti ad AVR con protesi valvolare biologica e meccanica a 30 giorni, 1 anni, 5 anni ed 8 anni e corrispondenti pazienti a rischio.

Nell'analisi della popolazione oggetto di studio sottoposta ad AVR con regressione multivariata di Cox, il genere maschile (HR 1.25 95% CI 1.03-1.52 p 0.026), l'arteriopatia extracardiaca (HR 1.72 95% CI 1.28-2.32 p 0.001) ed una pregressa PCI (HR 2 95% CI 1.14-3.50 p 0.015) sono risultati predittori indipendenti di *Re-Operation of previous aortic prosthetic valve* (Tabella 46).

		Haz. Ratio	[95% Conf. Interval]	p value
<i>Genere</i>	Femminile	1		
	Maschile	1,25	1,03 1,52	0,026
<i>Arteriopatia extracardiaca</i>	no	1		
	si	1,72	1,28 2,32	<0,001
<i>PCI pregresso</i>	no	1		
	si	2,00	1,14 3,50	0,015

Tabella 46: Predittori indipendenti di Re-Operation of previous aortic prosthetic valve nei pazienti sottoposti a procedura indice AVR

Analisi dell'esperienza Hesperia Hospital 2010-2020 sulla base delle nuove linee guida ACC/AHA 2020 (26) ed ESC/EACTS 2021 (39)

Facendo riferimento alle attuali linee guida ACC/AHA del 2020 (26), per tutti i pazienti è stata analizzata la mortalità per tutte le cause (*All-cause mortality*) nei seguenti sottogruppi:

- STS score > 8
- Età < 65 anni
- Età compresa fra 65 ed 80 anni
- Età > 80 anni

Pazienti con STS score > 8

La sopravvivenza nei pazienti con STS score >8 sottoposti a TAVI con approccio transfemorale e con approccio alternativo, a 30 giorni e ad 1 anno, è stata del 96.2% e 92.3 e del 87.5 e 75%, rispettivamente (Figura 82 e tabella 47).

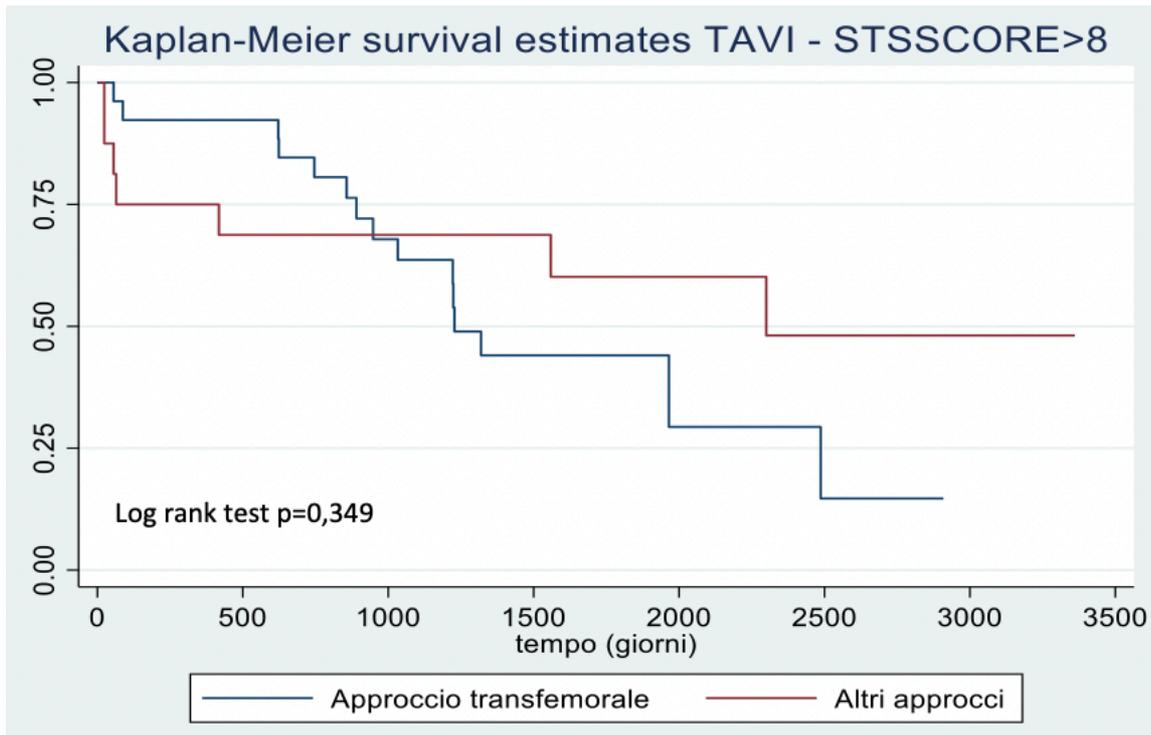


Figura 82: Sopravvivenza nei pazienti con STS score >8 sottoposti a TAVI con approccio transfemorale e con approccio alternativo a 30 giorni e ad 1 anno

STS Score >8		t = 30gg		t = 365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza
	Approccio transfemorale	26	96,15	25	92,31	5	44,05	2	14,68
	Altri approcci	16	87,5	13	75,0	7	60,16	4	48,13

Tabella 47: Percentuale di popolazione libera dall'evento All-cause mortality con STS score >8 sottoposta a TAVI con approccio transfemorale e con approccio alternativo a 30 giorni e ad 1 anno e relativi pazienti a rischio

Pazienti con età < 65 anni

La sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni, nei pazienti con età inferiore a 65 anni sottoposti ad AVR, è stata del 97.8%, 97.8, 93.9% e 90.5%, rispettivamente (Figura 83 e Tabella 48).

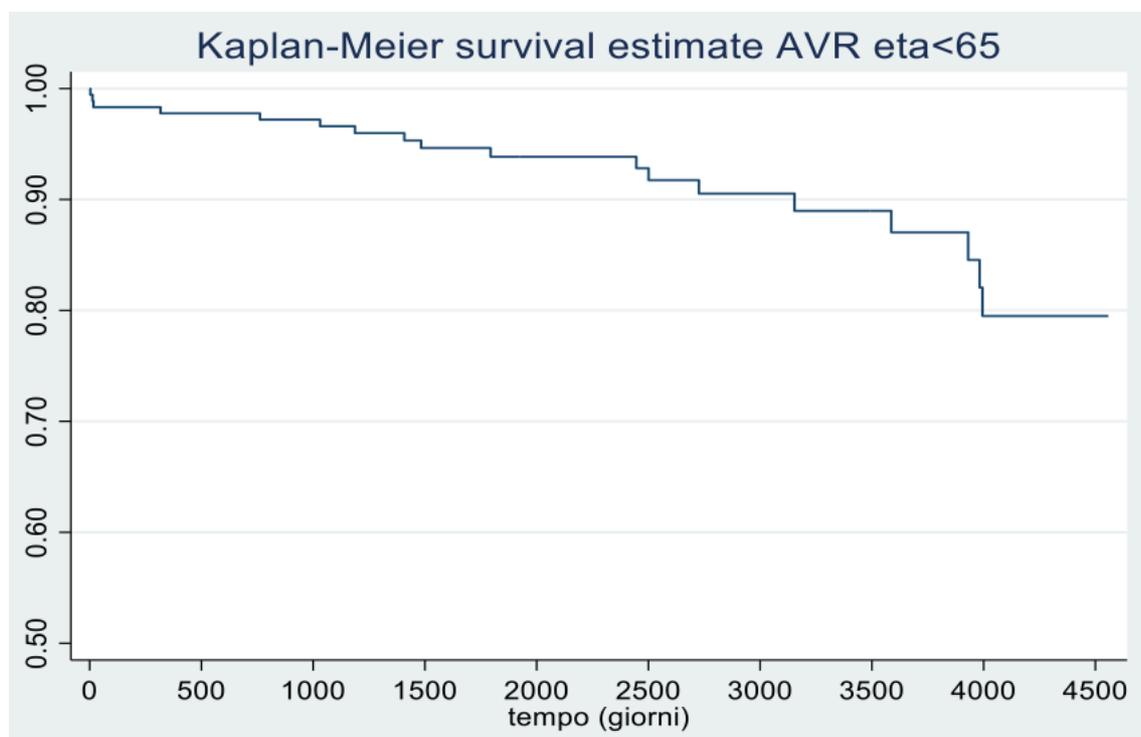


Figura 83: Sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni nei pazienti con età inferiore a 65 anni sottoposti ad AVR

		t =30gg		t =365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza
Età <65 anni	AVR	177	97,77	176	97,77	120	93,85	72	90,53

Tabella 48: Percentuale di popolazione libera dall'evento All-cause mortality con età inferiore a 65 anni sottoposti ad AVR e relativi pazienti a rischio

Pazienti con età compresa fra 65 ed 80 anni

La sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni, nei pazienti con età compresa tra 65 anni ed 80 anni sottoposti ad AVR e TAVI, è stata del 97.1%, 96.9%, 87.1% e 71.5% e del 99.1%, 90.2%, 66% e 46.1%, rispettivamente (Figura 84 e Tabella 49).

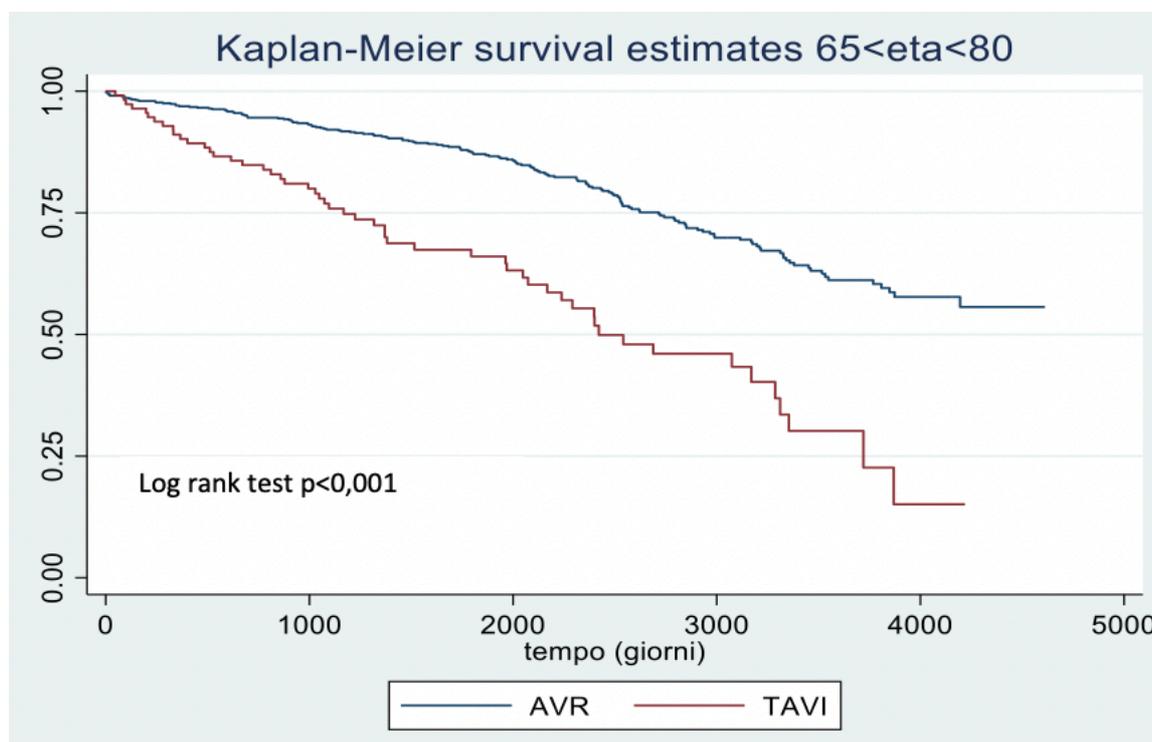


Figura 84: Sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni nei pazienti con età compresa tra 65 anni ed 80 anni sottoposti ad AVR e TAVI

		t =30gg		t =365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza
65<età<80	AVR	640	99,07	626	96,90	405	87,07	187	71,48
	TAVI	112	99,1	102	90,18	49	66,04	21	46,05

Tabella 49: Percentuale di popolazione libera dall'evento All-cause mortality con età compresa tra 65 anni ed 80 anni sottoposti ad AVR e TAVI e relativi pazienti a rischio

Pazienti con età superiore ad 80 anni

La sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni, nei pazienti con età superiore ad 80 anni sottoposti ad AVR e TAVI, è stata del 98.7%, 93.3%, 75.6%, e 46.7% e del 99.1%, 91.9%, 56.3% e 34.5%, rispettivamente (Figura 85 e Tabella 50).

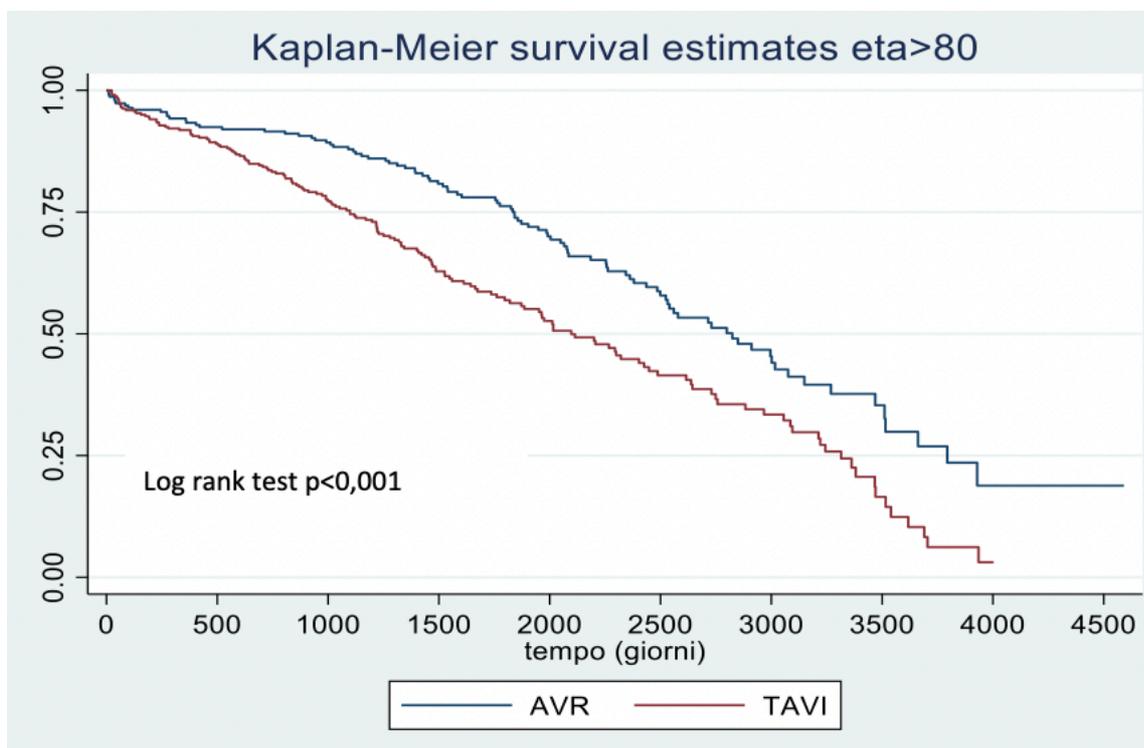


Figura 85: Sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni nei pazienti con età superiore ad 80 anni sottoposti ad AVR e TAVI

		t = 30gg		t = 365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza
età >80 anni	AVR	223	98,67	211	93,33	127	75,63	38	46,72
	TAVI	318	99,06	294	91,85	95	56,30	33	34,50

Tabella 50: Percentuale di popolazione libera dall'evento All-cause mortality con età superiore ad 80 anni sottoposti ad AVR e TAVI e relativi pazienti a rischio

Facendo riferimento alle attuali linee guida ESC/EACTS sul trattamento delle valvulopatie cardiache del 2021 (39), per tutti i pazienti è stata analizzata la mortalità per tutte le cause (*All-cause mortality*) nei seguenti sottogruppi:

- Età < 75 anni ed EuroSCORE II < 4%
- Pazienti con età ≥ 75 anni sottoposti a TAVI transfemorale ed AVR
- Pazienti con EuroSCORE II 8% sottoposti a TAVI transfemorale ed AVR

Pazienti con età < 75 anni ed EuroSCORE II < 4%

La sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni, nei pazienti con età < 75 anni ed EuroSCORE II < 4% sottoposti ad AVR e TAVI, è stata del 99.2%, 98.4%, 92.1%, e 85.2% e del 96.9%, 90.6%, 63.4% e 50.7%, rispettivamente (Figura 86 e Tabella 51).

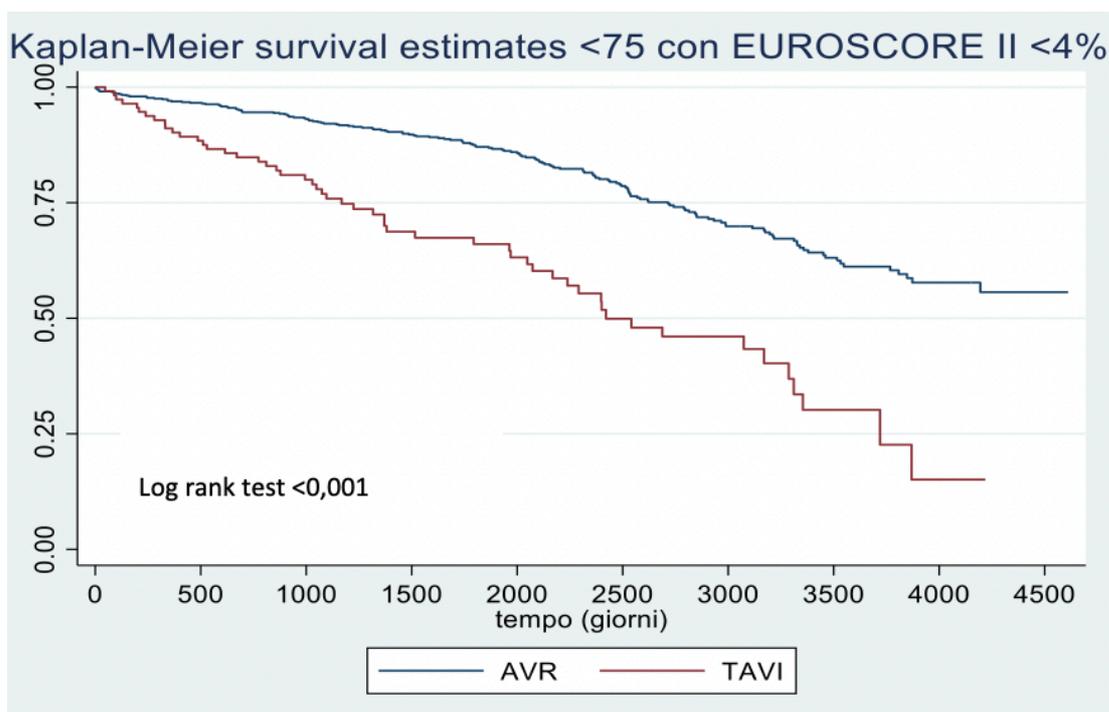


Figura 86: Sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni nei pazienti con età <75 anni ed EuroSCORE II <4% sottoposti ad AVR e TAVI

		t = 30gg		t = 365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza
EuroSCORE <4 ed età <75 anni	AVR	507	99,22	503	98,43	345	92,06	189	85,17
	TAVI	32	96,88	30	90,63	15	63,35	8	50,68

Tabella 51: Percentuale di popolazione libera dall'evento All-cause mortality nei pazienti con età < 75 anni ed EuroSCORE II < 4% sottoposti ad AVR e TAVI e relativi pazienti a rischio

Pazienti con età ≥ 75 anni sottoposti a TAVI transfemorale ed AVR

La sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni, nei pazienti con età ≥ 75 anni sottoposti a AVR e TAVI transfemorale, è stata del 99%, 94.8%, 80.5%, e 54.1%, e del 96.6%, 95.5%, 63.2% e 43.3%, rispettivamente (Figura 87 e Tabella 52).

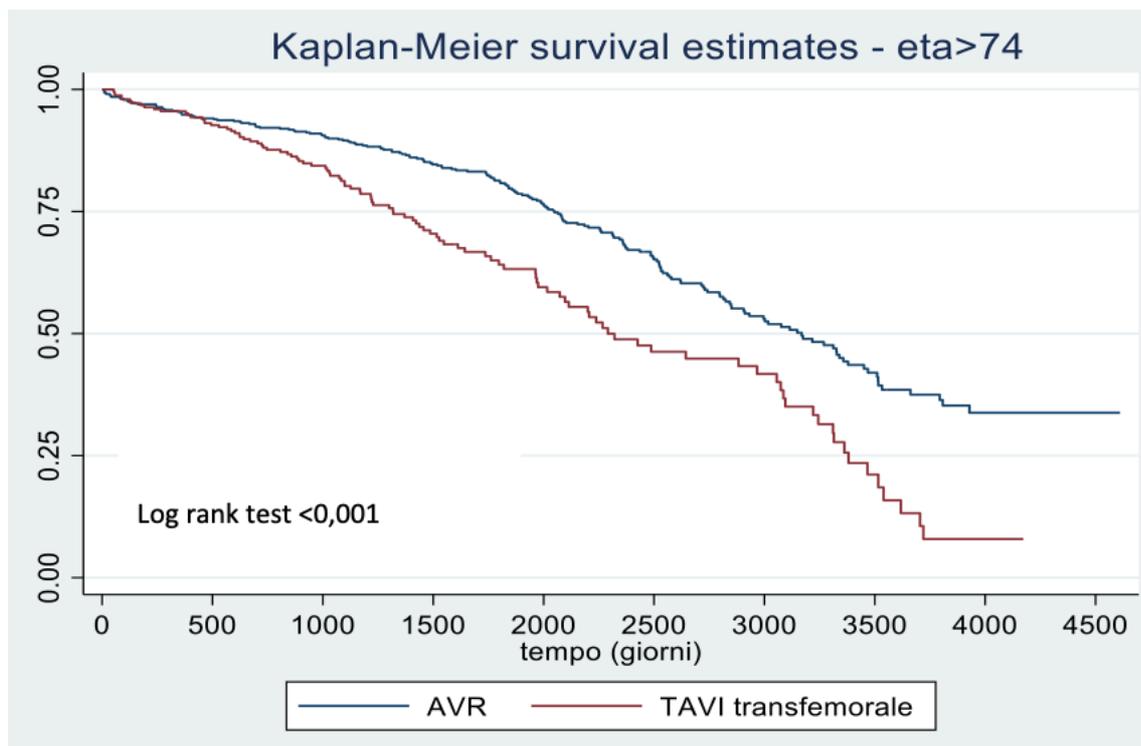


Figura 87: La sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni nei pazienti con età ≥75 anni sottoposti a AVR e TAVI transfemorale

Età		t =30gg		t =365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza
≥75anni	AVR	519	99,04	497	94,84	301	80,53	104	54,10
	TAVI transfemorale	246	99,59	236	95,53	73	63,22	28	43,33

Tabella 52: Percentuale di popolazione libera dall'evento All-cause mortality nei pazienti con età ≥75 anni sottoposti a AVR e TAVI transfemorale

Pazienti con EuroSCORE II >8% sottoposti a TAVI transfemorale ed AVR

La sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni nei pazienti con EuroSCORE II >8% sottoposti a AVR e TAVI transfemorale è stata del 90.9%, 63.6%, 25.5%, e 25.4% e del 96.8%, 93.6%, 44.4% e 29.6%, rispettivamente (Figura 88 e Tabella 53).

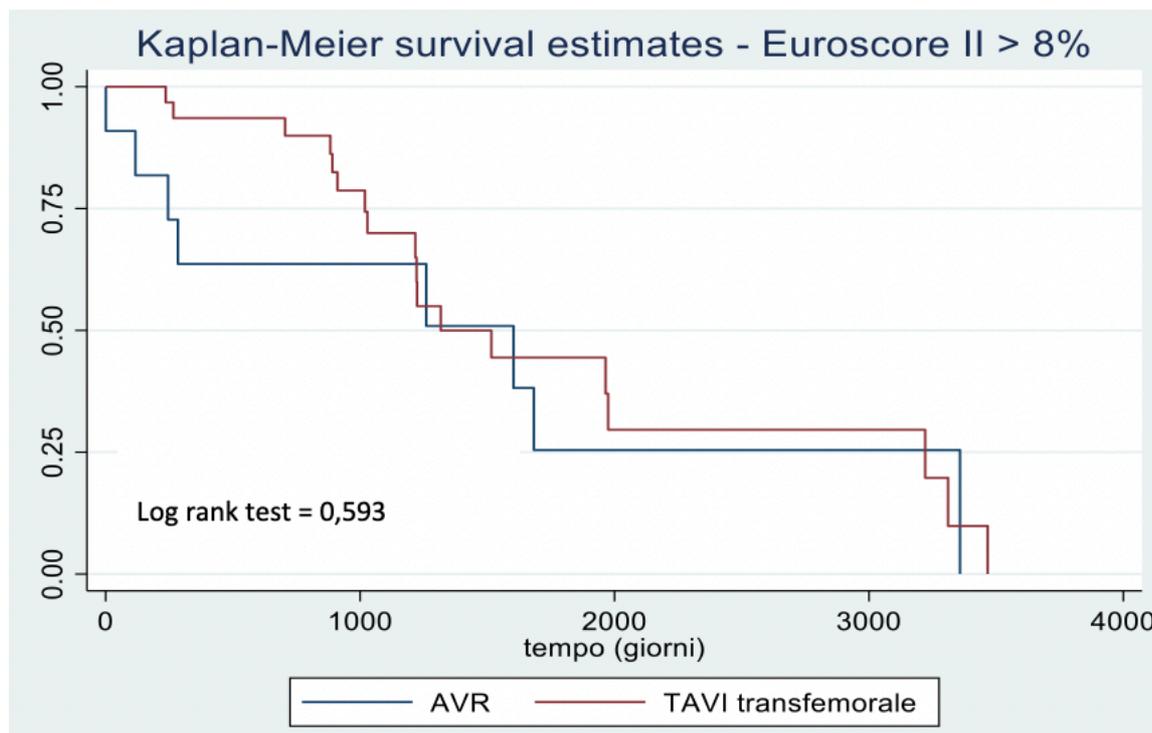


Figura 88: Sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni nei pazienti con EuroSCORE II >8% sottoposti a AVR e TAVI transfemorale

		t = 30gg		t = 365gg		t = 5 anni		t = 8 anni	
		n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza	n pz a rischio	Probabilità di sopravvivenza
EuroSCORE II >8%	AVR	11	90,91	8	63,64	2	25,45	2	25,45
	TAVI	31	96,77	30	93,55	8	44,42	4	29,61

Tabella 53: Percentuale di popolazione libera dall'evento All-cause mortality nei pazienti con EuroSCORE II >8% sottoposti a AVR e TAVI transfemorale

10. DISCUSSIONE

Le caratteristiche epidemiologiche della popolazione TAVI ed AVR di Hesperia Hospital Modena riflettono il trend procedurale tipico della *Real-World Clinical Practice* nel trattamento della valvulopatia aortica nel decennio 2010-2020 (197). Questo periodo è stato caratterizzato dall'inclusione, nella strategia terapeutica TAVI, di pazienti con assoluta controindicazione alla chirurgia cardiaca e con alto score di rischio chirurgico, a prescindere dal sistema di valutazione del rischio utilizzato (16); a differenza di quello che sta accadendo nella terza decade, in cui l'arruolamento nella strategia terapeutica TAVI ha cominciato ad interessare, sempre con maggior frequenza, anche i pazienti meno anziani ed a rischio chirurgico intermedio (39). In linea generale, nel decennio 2010-2020 i pazienti sottoposti a TAVI, in Hesperia Hospital Modena, avevano un'età media maggiore rispetto a quelli sottoposti ad AVR (82.3 vs 72.7 anni) ed un profilo epidemiologico caratteristico, ripetutamente descritto in letteratura (198, 199), caratterizzato da un maggior carico di comorbidità, quali arteriopatia extracardiaca, patologia polmonare cronica, storia di cardiopatia ischemica clinicamente evidente, peggiore classe funzionale NYHA, ridotta frazione d'eiezione e pregressa chirurgia cardiaca. Tutti i fattori suddetti sono noti per incrementare il rischio chirurgico di AVR (200) e vengono inclusi nei più comuni sistemi di rilevazione del rischio chirurgico (189, 190, 192). In particolare, è rilevante il fatto che la popolazione sottoposta a TAVI fosse gravata da una maggior incidenza di cardiopatia ischemica clinicamente evidente (59%) e, in particolare, di pregressa procedura PCI (49%). L'incidenza di cardiopatia ischemica nella popolazione sottoposta a TAVI, riportata in letteratura, varia dal 40 al 75% (201) e pone il problema della gestione futura della cardiopatia ischemica in termini di accesso al circolo coronarico, come testimoniato dal fatto che l'utilizzo di un device transcateretere a basso profilo e l'orientamento della THV stessa durante l'impianto siano caratteristiche prese in considerazione nello sviluppo delle nuove generazioni di THV (202). La maggior incidenza di fibrillazione atriale permanente nella popolazione sottoposta a TAVI (18.9%) è correlabile all'età media maggiore di questa popolazione, essendo la fibrillazione atriale una condizione la cui prevalenza aumenta con l'età, arrivando ad un 19% negli ultraottantenni (203). Anche la maggior incidenza dell'impianto di pacemaker nella popolazione sottoposta a TAVI (6.9%) può essere interpretata allo stesso modo, dato che questa condizione risulta più frequente con il progredire dell'età (204). La maggior incidenza di una pregressa chirurgia cardiaca (esclusa quella valvolare aortica) (14.2%), in particolare di pregresso CABG (11.4%), nella popolazione TAVI è la tipica espressione della tendenza diffusasi con l'avvento della TAVI,

ossia di privilegiare l'approccio transcateretere nel trattamento della stenosi valvolare aortica severa in pazienti già sottoposti a chirurgia cardiaca in passato (205). Il razionale alla base di questo orientamento, specialmente nel caso di pazienti precedentemente sottoposti a CABG, è stato l'evidenza di un aumentato rischio di danno miocardico e di eventuali *grafts* coronarici durante la fase di riaccesso mediastinico, esponendo la AVR, dopo pregressa chirurgia cardiaca, ad un elevato rischio di mortalità e di morbidità perioperatoria (206). Questa attitudine decisionale all'interno dell'Heart Team ha trovato successivamente un corrispettivo nella pratica clinica, dove la TAVI ha mostrato di poter ottenere un'*outcome* sovrapponibile alla AVR, ma con una incidenza minore di stroke e di complicanze emorragiche (207-213). L'analisi dell'eziologia della stenosi valvolare aortica ha evidenziato una maggiore incidenza della bicuspidia valvolare aortica nei pazienti sottoposti ad AVR. Anche questa tendenza è espressione di un concetto molto diffuso nella prima metà del decennio 2010-2020, ovvero che la bicuspidia rappresentasse una controindicazione, almeno relativa, alla TAVI. Questa ipotesi era, principalmente, fondata sulle perplessità relative ad un *deployment* ellittico della THV, ad una accelerata degenerazione dei *leaflets*, all'entità del *leak* perivalvolare *post-deployment* ed alle possibili complicanze aortiche, vista la frequente associazione della bicuspidia valvolare aortica con un quadro di aortopatia (214). Grazie all'evoluzione tecnologica dei *devices*, negli ultimi anni l'utilizzo della tecnologia THV nel trattamento della bicuspidia valvolare aortica ha permesso di dimostrare come la tecnologia TAVI sia non solo sicura ed efficace, ma anche capace di fornire risultati sovrapponibili a quelli ottenuti nei pazienti affetti da degenerazione calcifica di valvola tricuspide (215). Oggigiorno, più di 4000 pazienti sono stati trattati con la tecnologia Edwards SAPIEN 3[®] *balloon-expandable*, e la Edwards SAPIEN 3[®] rappresenta il *device* più frequentemente utilizzato nei registri internazionali per il trattamento della valvulopatia bicuspidica (216-220). Questa tendenza mostra un'ottima performance in termini di *perivalvular leak*, grazie alla sua alta forza radiale ed alla tecnologia di *sealing* basata sullo *skirt* esterno (221, 222). Grazie a questo *device*, si è potuto raggiungere un ottimo *outcome* a breve-medio termine e sovrapponibile a quello di pazienti con valvulopatia tricuspide, nonostante il *subset* anatomico di bicuspidia valvolare aortica (223). L'abitudine tabagica, presente maggiormente nella popolazione AVR (51,9%) rispetto a quella TAVI (38,2%), potrebbe essere specchio della maggior abitudine al fumo nelle fasce più giovani della popolazione (224). La mancanza di una differenza significativa, tra le due popolazioni, nella *frailty* è, verosimilmente, legata alla metodica di rilevazione della stessa, basata sulla classificazione di Rockwood (191), che si è rivelata ben presto inadeguata nella valutazione

del parametro stesso, tanto da essere già stata modificata dopo pochi anni dalla sua diffusione nella pratica clinica (225). Tuttavia, in ottemperanza alle direttive dell’Agenzia Sanitaria Regionale sulla rilevazione dei parametri dei pazienti da includere nel registro dell’attività cardiocirurgica regionale RERIC, la rilevazione di tale parametro è rimasta immutata nel decennio 2010-2020. Una revisione del processo di valutazione della *frailty*, integrando diversi parametri, quali il *Katz Activities of Daily Living* (le attività che un individuo adulto compie in autonomia e senza il bisogno di assistenza per sopravvivere e prendersi cura di sé) (226) associato all’indipendenza nella deambulazione (indipendenza nella deambulazione o test dei 5 m in 6 secondi), come proposto dalla ACC/AHA (67), è auspicabile, in futuro, per una migliore caratterizzazione del reale stato di *frailty*.

L’analisi delle variabili procedurali ha evidenziato il progressivo incremento dell’attività AVR e TAVI nel corso del periodo di studio, con lieve flessione nel biennio 2019-2020. L’arrivo della TAVI, nell’ambito delle strategie terapeutiche della stenosi valvolare aortica, ha avuto come primo effetto quello di portare al trattamento pazienti altrimenti esclusi per controindicazione assoluta o per un profilo di rischio chirurgico troppo elevato, solitamente motivato dall’età molto avanzata. Questo ha portato ad un consistente allargamento della popolazione trattata (227). Il trend documentato in Hesperia Hospital Modena è in linea con quello riscontrato nel resto d’Italia (228) ed in Europa, come nel caso del GARY Registry tedesco (Figura 89) (87).

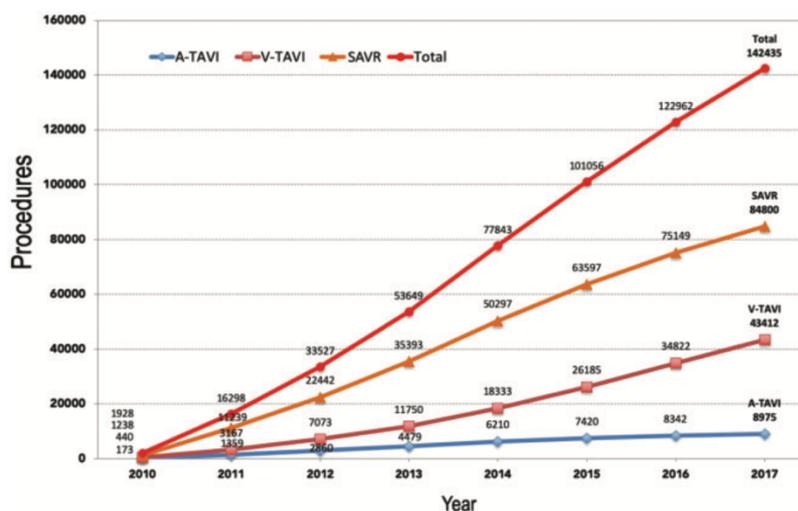


Figure 1 Documented aortic valve procedures in GARY from 2010 to 2017. A-TAVI, transapical TAVI; SAVR, surgical aortic valve replacement; Total, TAVI, SAVR, and valvuloplasty; V-TAVI, transvascular TAVI.

Figura 89: Andamento AVR e TAVI in Germania 2010-2017

La flessione nell'attività assoluta TAVI ed AVR nell'ultimo anno di studio, 2020, è verosimilmente legata all'arrivo della pandemia da COVID-19; un analogo andamento è stato osservato nella pratica clinica del trattamento della stenosi valvolare aortica a livello mondiale (229).

Anche l'aumento della prevalenza relativa della TAVI, rispetto alla AVR, durante il periodo di studio 2010-2020 in Hesperia Hospital Modena è un fenomeno in linea con l'andamento italiano (228) ed europeo. In Germania, ad esempio, la TAVI rappresenta dal 2016 la metodica di trattamento prevalente della stenosi valvolare aortica severa (Figura 90) (230),

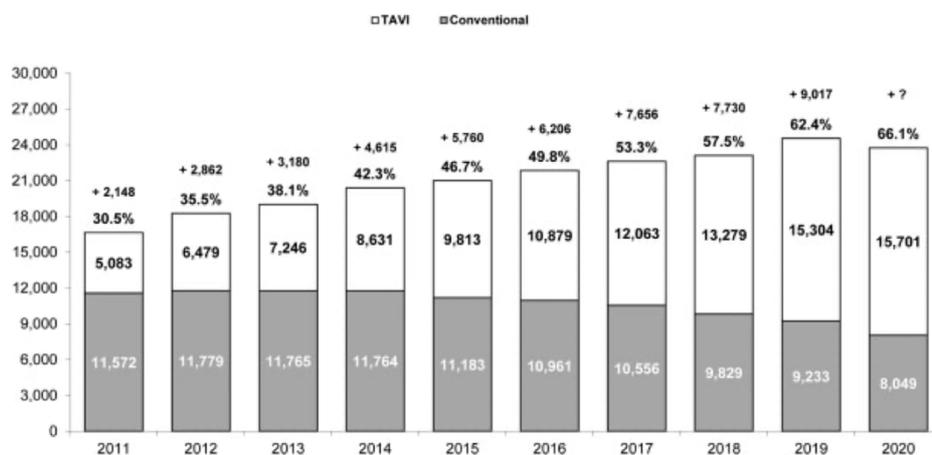


Fig. 6 Isolated aortic valve replacement and transcatheter aortic valve implantation (TAVI). +Additional TAVI procedures calculated from the German legal quality assurance program, §§ 135a/ 136/ 137 SGB V.

Figura 90: AVR e TAVI in Germania 2011-2020

In particolare, nell'anno 2020 in Hesperia Hospital si è riscontrata una predilezione della procedura TAVI (54%) rispetto alla AVR (46%). Questo fenomeno, nell'anno della pandemia da COVID 19, è stato evidenziato in molti centri italiani ed europei ed è stato messo in relazione, da un lato, alla cancellazione e/o dilazione di molte procedure chirurgiche elettive, tra cui l'AVR, e, dall'altro, alla predilezione nei confronti di strategie terapeutiche di minor impatto sulla degenza ospedaliera e con minor rischio infettivo per staff e pazienti, quali appunto la strategia TAVI, a maggior ragione se transfemorale (77% TAVI transfemorale in Hesperia nel 2020) (231). Nella popolazione AVR, durante tutto il periodo di studio, si è evidenziata una netta preferenza per l'utilizzo della protesi biologica, una tendenza in linea con l'età media della popolazione oggetto di studio (72.7 anni) (232) e con il trend europeo. A questo proposito, si può riportare il caso della Germania, dove, nel 2020, nell'89% dei casi è stata utilizzata una valvola biologica in corso di sostituzione valvolare aortica isolata (230).

Nella popolazione TAVI, l'approccio più frequentemente adottato è stato quello transfemorale, il quale nel 2020 ha rappresentato il 77% circa delle strategie di approccio adottate (Figura 54).

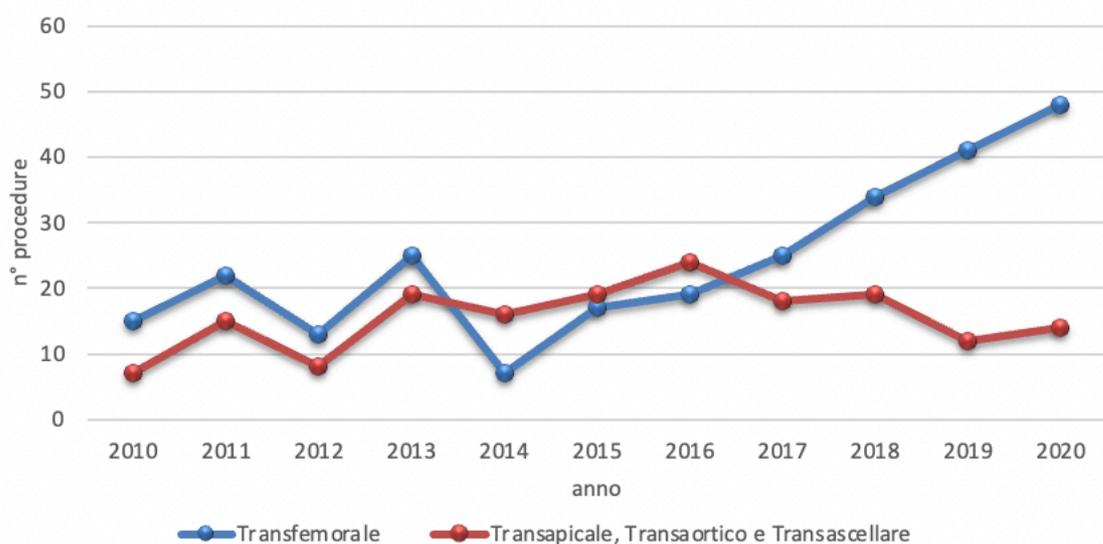


Figura 54: Trend approccio TAVI in Hesperia Hospital Modena 2010-2020

L'aumentato ricorso all'approccio transfemorale nel corso degli anni è legato all'evoluzione tecnologica dei device Edwards SAPIEN, soprattutto in relazione alla riduzione nel calibro dell'introduttore utilizzato per l'inserzione transfemorale del *delivery system*, che è passato dai 24 Fr nel 2002 con la Cribier-Edwards ai 14 Fr del 2013 con la Edwards SAPIEN® (Figura 91) (85).

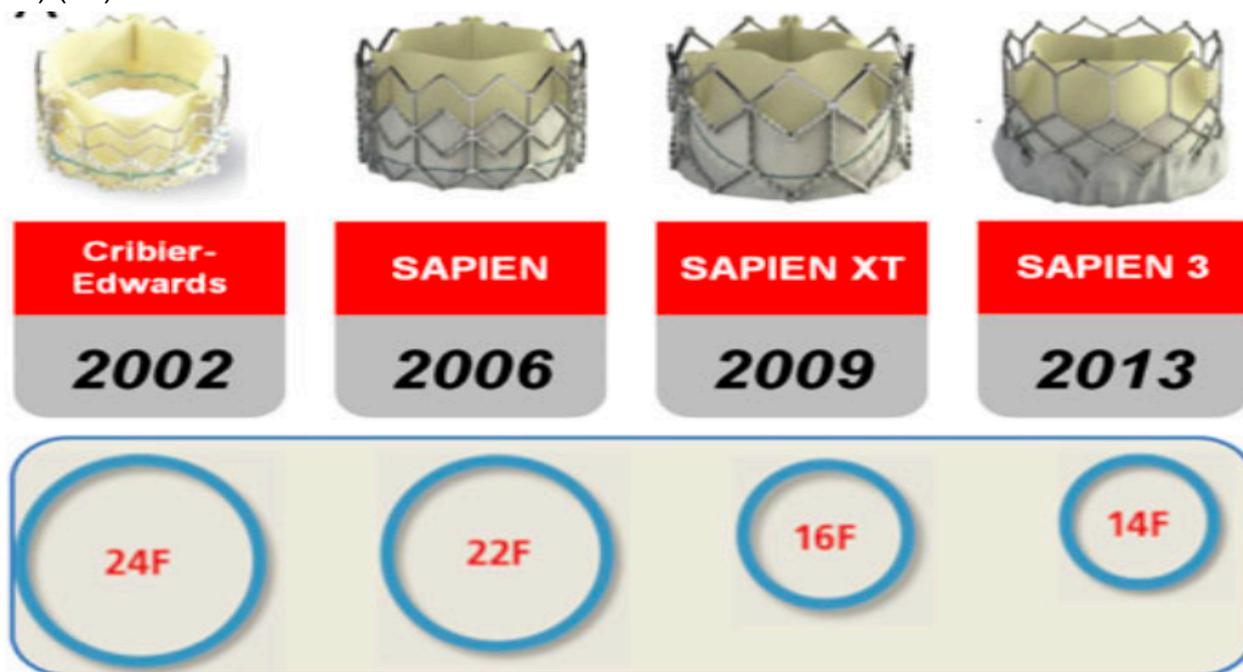


Figura 91: Sviluppo dei device Edwards dal 2002 con progressiva riduzione del size

Dall'analisi della popolazione TAVI, è emerso come, in Hesperia Hospital Modena, un approccio alternativo al transfemorale abbia comunque mantenuto un ruolo importante nel processo decisionale riguardante l'approccio da adottare. Gli approcci alternativi (figura 55), complessivamente, rappresentano ancora, nel 2020, il 20% degli approcci adottati.

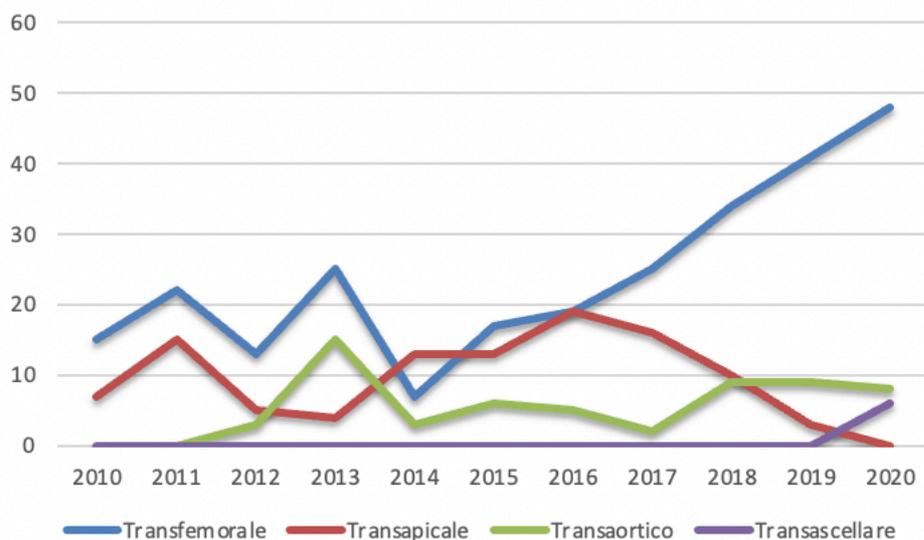


Figura 55: Evoluzione approcci alternativi in Hesperia, decennio 2010-20

Nonostante ormai vi sia una tendenza decisa a favore dell'approccio transfemorale minimamente invasivo, con il paziente in sedazione cosciente e con un approccio transfemorale percutaneo in anestesia locale (233), dalla letteratura emerge come il 15% dei pazienti TAVI necessiti ancora di un approccio alternativo (234, 235). In Hesperia Hospital Modena, l'integrazione nel Team Operativo TAVI di figure cardiocirurgiche ha garantito la possibilità di adottare una strategia non forzatamente transfemorale; questo fattore potrebbe essere alla base anche della bassa incidenza di complicanze vascolari maggiori (175) (2.1%) riscontrate. Il ricorso all'approccio alternativo è particolarmente evidente negli anni 2013 e 2014, in concomitanza con l'introduzione nella pratica clinica dell'approccio transaortico, che ha portato ad una progressiva riduzione dell'approccio transapicale negli anni successivi (236). La stessa esperienza è stata riportata recentemente da Carroll et al., che analizzando il *Society of Thoracic Surgeons–American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy (STS-ACC TVT) registry*, hanno confermato una riduzione dell'approccio transfemorale dal 76% nel 2012 al 47% nel 2013, in concomitanza con l'approvazione da parte della FDA di approcci alternativi (216). L'approccio transascellare è stato introdotto solo nel 2020 e utilizzato in un numero limitato di pazienti (n 4). Promettente nella sua esperienza iniziale in Hesperia Hospital, questo

approccio, già ampiamente diffuso con la tecnologia *self-expandable*, potrebbe configurarsi come una valida alternativa alla via transfemorale, qualora quest'ultima non sia percorribile (237).

Il decorso postprocedurale ha evidenziato una maggior durata della ventilazione meccanica, della degenza in Area Critica, della degenza postoperatoria (*In-hospital stay*) e della necessità di emotrasfusioni nella popolazione sottoposta ad AVR. Questi risultati sono in linea con quanto reperibile in letteratura riguardo al confronto TAVI versus AVR (16, 198, 238) e sembrano essere confermati nonostante l'adozione di strategie chirurgiche minimamente invasive (239). Similmente, la fibrillazione atriale di nuova insorgenza postoperatoria è maggiormente rappresentata nel gruppo AVR (30% vs 2.8%), dato ripetutamente confermato in letteratura nei trial (16, 18, 29), nei registri (240) e nelle analisi retrospettive (241).

In particolare, la valutazione di come la durata dell'*in-hospital stay* per TAVI e AVR sia cambiata nei singoli anni del periodo di studio, 2010-2020, ha evidenziato risultati sovrapponibili a quelli riportati da Lauck et al., che hanno evidenziato una riduzione dell'*in-hospital stay* da 12.5 a 10.5 giorni per AVR vs da 9.1 a 3.5 giorni per TAVI dal 2012 al 2019 (242). Inoltre, nella popolazione oggetto di studio si è evidenziata una significativa riduzione dell'*in-hospital stay* relativa alla TAVI transfemorale tra il primo e il secondo periodo di studio rispetto agli approcci alternativi, che, al contrario, hanno mostrato solo una lieve riduzione della durata dell'*in-hospital stay*, come peraltro già riportato da Perrin et al. (235).

Nella popolazione TAVI si è riscontrata una bassa incidenza di complicanze vascolari maggiori (*major vascular complications* VARC-2 (175)) (2.1%) e di complicanze emorragiche maggiori (*major bleeding complications* VARC-2 (175)) (3.9%). Seppur inferiore a quelle riportate nei trials, come ad esempio nel PARTNER 1A, dove le *major vascular complications* hanno avuto un'incidenza del 11% e le *major bleeding complications* del 9.3% (16), l'esperienza in Hesperia Hospital Modena è simile a quella rilevata in diversi report di confronto TAVI ed AVR nella *Real-World Practice* (198, 243). In particolare, Pesarini et al., dell'Ospedale Borgo Trento di Verona (in cui è presente un team operativo TAVI multidisciplinare) riportano un'incidenza di *major vascular complications* del 3% e di *major bleeding complications* del 1.5% nella popolazione TAVI (244). L'esistenza di un Team Operativo TAVI, integrante diverse figure professionali, è garanzia di un corretto processo decisionale durante la discussione in Heart Team e potrebbe essere alla base della bassa incidenza di queste complicanze.

La popolazione oggetto di studio ha evidenziato, a prescindere dalla procedura adottata AVR e TAVI, una bassa mortalità a 30 giorni ed una bassa mortalità procedurale, del 1.2% ed 1.6%, rispettivamente. Il PARTNER 1A (16) ed il PARTNER 2A (29) riportano una mortalità a 30 giorni del 4% e del 3.9%, rispettivamente. L'analisi del *Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement in the United States Registry (2012-2017)* riporta una mortalità procedurale del 3.5% (245). Stratificando per procedura, nella popolazione oggetto di studio, emerge che la mortalità a 30 giorni e la mortalità procedurale sono state del 1.3% ed 1.4% nella AVR e 0.9% e 2.1% nella TAVI, rispettivamente. Anche in questo caso, i valori riscontrati sono inferiori a quelli emersi dai principali trial, dove la mortalità a 30 giorni nella AVR e nella TAVI è risultata essere del 6.5% e 3.4% nel PARTNER 1A (16), del 4.5% e 3.3% nel CoreValve US High Risk (135), del 4.1% e 3.9% nel PARTNER 2A (29), del 1.7% e 2.2% nel SURTAVI (137) e del 3.7% e 2.1% nel NOTION (246), rispettivamente. Anche la mortalità procedurale della AVR e della TAVI emersa dal *Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement in the United States Registry (2012-2017)* (245) e dal Registro Tedesco (230) del 2018, attestata al 3.7% e 2.4% ed al 3.1% e 4.1% (2.5% per TAVI transfemorale e 5.7% per TAVI transapicale) appare sensibilmente maggiore. Per quanto concerne la bassa mortalità a 30 giorni e procedurale dopo AVR, nella popolazione oggetto di studio, si deve tener presente che simili risultati erano già stati riportati nel 2011 da Di Eusanio et al., che aveva preso in considerazione 2256 pazienti del registro RERIC sottoposti ad AVR nel periodo 2003-2007, riportando una mortalità procedurale del 2.2% (247). Similmente, l'esperienza inglese dell'*UK National Database 2013-2018* (200) ha riportato una mortalità procedurale del 1.9%. Anche alcune esperienze di *Real-World Practice* riportano valori di mortalità a 30 giorni inferiori, simili a quelli riscontrati in Hesperia Hospital Modena. Takeji et al., nella revisione dell'attività AVR vs TAVI in Giappone, nel periodo 2003-2011 e 2013-2016, rispettivamente, riporta una mortalità a 30 giorni del 1.3% dopo AVR (198). Il miglioramento delle metodiche chirurgiche, in particolare delle strategie di protezione miocardica e delle strategie per un approccio cardiocirurgico minimamente invasivo (248) adottate in Hesperia Hospital durante il periodo 2010-2020, potrebbero essere alla base della bassa mortalità a 30 giorni e procedurale nella popolazione di studio.

Similmente alla popolazione oggetto di studio sottoposta ad AVR, anche la popolazione sottoposta a TAVI ha mostrato una mortalità a 30 giorni e procedurale bassa, 0.9% e 2.1% rispettivamente. Questi valori sono decisamente inferiori rispetto a quelli riportati nei più noti trial (16, 18, 29) e molto più simili a quelli riportati in alcuni Registri nazionali, come nel caso del *UK TAVI Registry* del 2016, dove la mortalità procedurale è risultata essere del 1.8%

(249) e del *Nationwide Inpatient Sample Registry* statunitense, che nel periodo 2011-2015 ha presentato una mortalità procedurale attestata tra il 3.17% ed il 3.66% (250). A dispetto di poche eccezioni, come quelle precedentemente riportate, i registri TAVI riportano una mortalità procedurale che varia dal 3.5% al 10.7%. Valori di mortalità a 30 giorni e di mortalità procedurale simili a quelli della popolazione oggetto di studio sono, invece, riscontrabili in esperienze di *Real-World Practice*. Takeji et al., nella revisione dell'attività AVR e TAVI in Giappone nel periodo 2003-2011 e 2013-2016, rispettivamente, riportano una mortalità a 30 giorni dopo TAVI del 1.3%. (198). Pesarini et al., in un'analisi retrospettiva dell'esperienza di Verona Ospedale Borgo Trento, riportano una mortalità dopo TAVI a 30 giorni del 2% (244). Nel caso specifico di Hesperia Hospital Modena, la strutturazione di una *learning curve* procedurale, basata sull'impiego delle stesse figure operative professionali durante l'intero periodo di studio, unitamente al ricorso al sistema di proctoraggio nella fase iniziale della curva di apprendimento e nel caso di casi definiti *challenging* durante la discussione in Heart Team (similmente a quanto avvenuto in altre parti del mondo) (251, 252), potrebbe essere la chiave dei risultati ottenuti. Inoltre, la differenza nei risultati ottenuti in Hesperia Hospital Modena nella decade 2010-2020 sembrerebbe confermare come la traslazione dei risultati ottenuti nei Trial Randomizzati Controllati, con i loro restrittivi criteri di inclusione ed i loro rigidi disegni di studio, nella *Real-World Practice*, caratterizzata principalmente da una popolazione *all-comers* con caratteristiche eterogenee, non sia sempre possibile (197).

I dati emersi dall'analisi bivariata sulla mortalità procedurale sono in linea con i dati riportati in letteratura. Tra gli score di valutazione del rischio operatorio cardiocirurgico, l'EuroSCORE II ha dimostrato una migliore capacità predittiva di mortalità procedurale rispetto all'EuroSCORE I che, invece, sovrastima grandemente tale rischio; mentre ha mostrato una predittività sovrapponibile al STS-PROM, rispetto al quale sembra presentare comunque una maggiore flessibilità nella valutazione del rischio nelle procedure cardiocirurgiche complesse (253). Gli stessi score di valutazione del rischio operatorio sono stati utilizzati nella popolazione TAVI ed apparentemente la capacità predittiva del STS-PROM sembrerebbe essere superiore all'Euroscore II ed all'EuroSCORE I (254). Recentemente, anche il ruolo del STS-PROM nella valutazione del rischio di mortalità nella popolazione TAVI è stato messo in discussione. Nella metanalisi condotta da Baro et al. nel 202, che ha preso in considerazione 8 fra i principali *trials* randomizzati controllati, non è emersa una correlazione statisticamente significativa tra l'STS-PROM score ed il rischio relativo di mortalità procedurale e stroke, sminuendo il ruolo di questo score, specialmente

nei pazienti considerati a maggior rischio da sottoporre a TAVI, dove il focus maggiore dovrebbe essere sull'aspettativa di vita del paziente in correlazione con la durabilità della THV (255). Similmente, si stanno sviluppando nuovi modelli specifici di valutazione del rischio procedurale dopo TAVI, come il TAVI-NHR (*Netherlands Heart Registration*) Risk Model (256). Relativamente all'impatto della funzionalità renale sulla mortalità procedurale, è ormai consolidato che un'insufficienza renale cronica severa o terminale necessitante di terapia sostitutiva dialitica sia associata ad una maggiore mortalità procedurale, sia dopo AVR che dopo TAVI. Tjang (257) riporta come la ESKD (*End Stage Kidney disease*) sia un fattore indipendente di mortalità procedurale nei pazienti sottoposti ad AVR. Anche la mortalità ad 1 anno dopo AVR in pazienti con ESKD è alta. Brennan et al, nell'analisi del STS *Adult Cardiac Surgery Database* 1991-2007, riportano una maggiore riduzione della sopravvivenza nei pazienti sottoposti ad AVR (199). Hann et al. (258) riportano una mortalità procedurale dopo TAVI nei pazienti con insufficienza renale cronica (CRF) del 5.1% e dell'11.9% nei pazienti con ESKD. Szerlip et al. (259) riportano una mortalità procedurale del 5.1% nei pazienti con ESKD. Una peggiore classe funzionale NYHA (III e IV) è un noto predittore di mortalità procedurale dopo AVR (257), così come lo è dopo TAVI (260). Analogamente, un grado di insufficienza valvolare mitralica maggiore di moderato, contestuale alla stenosi valvolare aortica severa, è un fattore predittivo di mortalità procedurale sia dopo AVR (261) che dopo TAVI (263). Il ricorso alla trasfusione di emoderivati è stato correlato alla mortalità procedurale sia in cardiocirurgia dopo AVR che nell'ambito della TAVI. Murphy et al. riportano per la mortalità procedurale dopo intervento cardiocirurgico un *Hazard Ratio* di 6.69 (95% CI 3.66-15.1) nei pazienti emotrasfusi rispetto ai pazienti non trasfusi (263). Similmente, Zimarino et al., analizzando il TRITAVI registry (*Transfusion Requirements in Transcatheter Aortic Valve Implantation*), hanno evidenziato come l'emotrasfusione abbia un impatto significativo nell'*outcome* dopo TAVI, con un incremento di 2 volte della mortalità a 30 giorni, a prescindere dall'entità delle perdite ematiche (caduta della emoglobina di <3 o ≥ 3 g/dL) o del calo assoluto del valore di emoglobina dopo la TAVI (<7.5 , $7.5-9.5$, o >9.5 g/dL) (265). Le complicanze emorragiche hanno un noto impatto sulla mortalità procedurale sia in cardiocirurgia che nell'ambito della TAVI. In cardiocirurgia sono, infatti, associate ad un peggiore *outcome* clinico, in termini di un maggior rischio di infezione, di eventi ischemici attribuibili all'ipoperfusione (per esempio, infarto miocardico e danno renale acuto), di eventi avversi correlati alle emotrasfusioni e sono state correlate ad una maggiore mortalità procedurale (265, 266). Similmente, le

complicanze emorragiche, specialmente le *life-threatening* e le maggiori, sono associate ad un maggior rischio di mortalità a 30 giorni (268) e di mortalità procedurale dopo TAVI (268). Relativamente alla popolazione AVR, il riscontro di tempi di Circolazione Extracorporea e di Clampaggio Aortico significativamente maggiori nel gruppo della mortalità procedurale è in linea con quanto è già assodato in letteratura, dove tempo di Circolazione Extracorporea e di Clampaggio Aortico sono notoriamente fattori predittivi di mortalità procedurale dopo sostituzione valvolare aortica (257). Similmente, nel gruppo TAVI, il riscontro di un'incidenza significativamente maggiore di mortalità procedurale per quanto concerne il ricorso ad un approccio alternativo al transfemorale trova riscontro in letteratura. Nel PARTNER 2, che ha randomizzato pazienti a rischio intermedio a TAVI con *balloon-expandable* THV versus AVR, l'approccio transfemorale ha mostrato una superiorità in termini di mortalità procedurale ed incidenza di stroke invalidante rispetto alla AVR; questa superiorità viene però a decadere quando vengono presi in considerazione anche gli approcci alternativi (29). Recentemente, questa superiorità dell'approccio transfemorale rispetto ai restanti approcci alternativi è stata messa in discussione dall'analisi di Beurtheret et al. del *National Prospective French registry* (FRANCE TAVI), che ha messo a confronto 21611 pazienti sottoposti a TAVI con approccio transfemorale (92.5%) e non transfemorale, attraverso comunque un accesso vascolare periferico (l'approccio transapicale è stato escluso). Dopo aver omogenizzato le popolazioni a confronto con un *propensity score-based matching*, è emersa una simile mortalità procedurale (OR 1.29; 95% CI: 0.87–1.94) ed una sovrapponibile incidenza di stroke (OR 1.38; 95% CI: 0.88–2.19) tra le 2 strategie di approccio (269). L'approccio transapicale rimane, invece, gravato da una maggiore mortalità procedurale rispetto al transfemorale. Nella recente metanalisi di Guo et al., che prende in considerazione 19520 pazienti, l'approccio transfemorale mostra una incidenza di mortalità procedurale significativamente inferiore (OR=0.67, 95% CI 0.59-0.77, $p < 0.001$) rispetto all'approccio transapicale (270).

All-cause Mortality

L'analisi della mortalità a distanza per tutte le cause di mortalità, sull'intera popolazione oggetto di studio, ha evidenziato l'impatto della strategia terapeutica AVR e TAVI sulla storia naturale della stenosi valvolare aortica severa sintomatica (271), poiché ha permesso di raggiungere una sopravvivenza complessiva, a 5 anni, del 78.2%.

Età, patologia polmonare cronica, frazione d'eiezione <30%, fibrillazione atriale permanente preoperatoria, *End Stage Kidney Disease* in terapia sostitutiva dialitica, trasfusione di

emoderivati, stroke/TIA (*All-stroke VARC-2* (175)) e giorni di degenza postoperatoria (*In-hospital stay*) sono stati identificati come fattori predittivi indipendenti di mortalità a distanza per tutte le cause. Nella popolazione in oggetto, per ogni anno di età trascorso, è aumentato del 7% il rischio di mortalità a distanza, come peraltro evidenziato anche da altri autori. Ad esempio, sono riportati dati analoghi da Attinger-Toller et al. per la TAVI (HR 1.15 CI 95% 1.01-1.30) (272) e da Jahangiri et al. per l'AVR (HR 1.03 CI 95% 1.02-1.04) (200). La patologia polmonare cronica è un noto predittore indipendente di mortalità a distanza, sia dopo AVR, come riportato da Di Eusanio et al. (OR=2.6 95% CI 1.6-15.7) (247), che dopo TAVI, come evidenziato da Mok et al. (HR 1.84, CI 95% 1.08-3.13 p 0.026) (273). Anche la fibrillazione atriale permanente, sia dopo TAVI (Eftychiou et al. HR 3.109 CI 95% 1,051-9.196 p 0.04) (274) che dopo AVR (Farag et al. HR 2.24 CI 95% 1.79-2.79 p 0.001) (275), come una ridotta frazione d'eiezione (<30%), sia dopo TAVI (Puls et Al. HR 2.86 p.0.003) (276) che dopo AVR (Di Eusanio et al. HR 1.7 CI 95% 1.2-2.5) (246) e la *End Stage Kidney Disease* in terapia sostitutiva dialitica, dopo TAVI (Nuis et Al. HR 1.18 95%CI 1.06-1.33) (277) e dopo AVR (Di Eusanio et al. HR 9.8 CI 95% 2.4-47.5) (247), sono fattori riconosciuti in letteratura per il loro impatto negativo sulla sopravvivenza a distanza. Tutte le variabili postoperatorie, identificate come fattori predittivi indipendenti di mortalità a distanza, trovano già un riscontro in letteratura: la trasfusione di emoderivati, sia dopo TAVI (Nuis et al. HR 1.19 95% CI 1.05-1.33) (277) che dopo AVR (Vlot et al. HR 3.1 95% IC 1.5-6.7 p 0.003) (278) ed un evento cerebrovascolare perioperatorio, TIA o stroke (*All-stroke VARC-2* (175)), sia dopo TAVI (PARTNER 1A dopo 2 anni HR 2.47 95% CI 1.42-4.30 p 0.001) (101) che dopo AVR (PARTNER 1A dopo 2 anni HR 5.2 95% CI 3.07-8.80 p 0.001) (101). Nella popolazione oggetto di studio, una maggior durata della degenza postoperatoria (*In-hospital stay*) è risultata predittiva di mortalità a distanza dopo AVR o TAVI, con un incremento dell'1% di mortalità per ogni giorno di degenza. Questo dato, diversamente da quelli descritti finora, sembrerebbe non trovare riscontro in letteratura. Le complicanze vascolari maggiori (*major vascular complications VARC-2* (175)) (16, 29), le complicanze emorragiche maggiori (*major bleeding complications VARC-2* (175)) (16, 29), l'impianto postprocedurale di PM (261) ed un *leak* perivalvolare moderato o maggiore (16, 279) non sono risultati predittivi di mortalità a distanza, diversamente da quanto è riscontrabile comunemente in letteratura. Alla base dell'assenza di tale discordanza vi potrebbe essere l'incidenza estremamente bassa di queste complicanze postoperatorie nella popolazione oggetto di studio, diversamente da quanto riportato solitamente nei *trials* (279). La bicuspidia valvolare aortica, come eziologia della stenosi valvolare aortica severa, sembrerebbe

essere un fattore protettivo nei confronti della mortalità per tutte le cause a distanza. Questo aspetto è già stato rilevato nella popolazione cardiocirurgica dopo AVR. Holmgren et al., nella loro valutazione dei risultati a lungo termine nella popolazione svedese sottoposta ad AVR su valvola aortica tricuspide o bicuspidia, hanno rilevato la bicuspidia valvolare aortica come un fattore predittivo indipendente di miglior sopravvivenza a medio termine rispetto alla tricuspide valvolare aortica (280). Nell'ambito TAVI, è sempre più diffusa l'opinione che l'*outcome* a medio termine dei pazienti con bicuspidia valvolare aortica non sia inferiore a quello dei pazienti con valvola aortica tricuspide (281). In alcuni casi viene addirittura riportato un *outcome* a distanza migliore nella TAVI su bicuspidia valvolare aortica (rispetto alla tricuspide). Zhou et al., in una popolazione TAVI caratterizzata dalla bicuspidia valvolare aortica, come eziologia, nel 44.3% dei casi, riportano una sopravvivenza a 3 anni del 87.1% nella bicuspidia rispetto al 79.5% nella tricuspide (282). Nella popolazione sottoposta a TAVI (n=437), l'utilizzo di un approccio alternativo al transfemorale è risultato essere un fattore predittivo di mortalità per tutte le cause (*All-cause mortality*). La stessa conclusione emerge dai vari PARTNER *trials* (283), così come dall'analisi del UK TAVI Registry (284), che ha evidenziato una sopravvivenza a medio termine inferiore per l'approccio transapicale (HR 1.74 95% CI 1.43-2.11 p 0.001) e transaortico (HR 1.55 95% CI 1.13-2.14 p 0.01) rispetto all'approccio transfemorale.

Nella popolazione oggetto di studio, la procedura TAVI è stata identificata come un fattore predittivo indipendente di mortalità a distanza per tutte le cause (HR 1.44 95% CI 1.14-1.82 p 0.003). L'analisi della mortalità a distanza per tutte le cause (*all-cause mortality*), sull'intera popolazione, mostra un trend caratterizzato da una maggior sopravvivenza nella popolazione sottoposta ad AVR, fatta eccezione per i primi 30 giorni dopo la procedura indice, dove la TAVI ha una mortalità inferiore. L'impatto della chirurgia sulla mortalità nei primi giorni è un aspetto ben noto, sia nei *trials*, come il PARTNER 1A, dove sia la popolazione chirurgica che quella TAVI sono composte da pazienti ad alto rischio, e la mortalità a 30 giorni è stata del 6.5% per AVR e 3.4% per le TAVI (16), sia nella *Real-World Practice*, ad esempio nel Registro statunitense *Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement*, dove la mortalità a 30 giorni è stata del 3.7% per la AVR e 2.4% per la TAVI (245). L'aspetto peculiare nella popolazione oggetto di studio è che l'inversione del trend di sopravvivenza TAVI vs AVR si realizzi più precocemente, già al primo anno (91.8% TAVI vs 96.3% AVR), rispetto a quanto avviene nel follow-up a lungo termine del PARTNER 1A, che arruola pazienti ad alto rischio (similmente alla maggioranza della popolazione indirizzata a TAVI in Hesperia Hospital Modena durante il periodo di studio), dove questo fenomeno

avviene a 5 anni (32.2% TAVI vs 37.6% AVR) (16). L'andamento riscontrato nella popolazione oggetto di studio è, verosimilmente, il risultato dall'aver sottoposto a TAVI una popolazione mediamente più anziana, con un maggior rischio operatorio e gravata da una maggior incidenza di comorbidità, dati che emergono chiaramente dall'analisi delle caratteristiche preoperatorie delle popolazioni TAVI ed AVR. Un altro dato rilevante emerge dal confronto con la sopravvivenza per mortalità *All-cause*, a 5 anni, del braccio TAVI del PARTNER 1A (che ha arruolato pazienti ad alto rischio), la quale risulta essere del 32.2% (16). Se, invece, si osserva la mortalità a 5 anni nei pazienti trattati con TAVI nella popolazione oggetto di studio, si riscontra un 59.5%. Se si considera che, nel decennio 2010-2020, la tendenza dell'Heart Team Hesperia Hospital Modena è stata quella di riservare la procedura TAVI, principalmente, a pazienti ad alto rischio chirurgico od inoperabili, il risultato di sopravvivenza a 5 anni sembrerebbe deporre per una buona performance complessiva della procedura TAVI in Hesperia Hospital Modena.

Considerando la sola causa cardiaca di mortalità, la regressione di Cox ha fatto emergere l'importanza di una pregressa storia clinica di cardiopatia ischemica clinicamente evidente (Precedente procedura coronarica interventistica (PCI) e/o Pregresso CABG (*Coronary Artery Bypass Grafting*) e/o Pregresso infarto miocardico acuto e/o Recente infarto miocardico acuto) come fattore predittivo di mortalità a distanza. Nella nostra popolazione, essa è rappresentata nel 27.6%, con una frequenza maggiore, statisticamente significativa, nella popolazione TAVI, dove arriva al 59.5% (rispetto alla popolazione AVR, che si attesta al 14.3%). In letteratura, la coesistenza di cardiopatia ischemica e stenosi valvolare aortica è riportata tra il 30-70% dei casi, a seconda delle definizioni utilizzate dai vari Autori (20). La sua correlazione con la mortalità per causa cardiaca a distanza è ben nota, sia in ambito TAVI che in ambito cardiocirurgico. Kaihara et al. hanno evidenziato come la cardiopatia ischemica sia un fattore predittivo di mortalità a distanza per causa cardiaca nei pazienti sottoposti a TAVI (HR 5.32 95% CI 1.55-18.21 p 0.008) (285). Alla stessa conclusione sono giunti Dewey et al. (286) in una revisione retrospettiva dell'attività TAVI che ha interessato 201 pazienti, di cui il 43% presentava una cardiopatia ischemica associata e Ludman et al., nella revisione dello *UK TAVI Registry* (249), dove la cardiopatia ischemica associata è risultata essere un predittore indipendente di mortalità a 2 anni. Nonostante sia ancora un tema dibattuto, la scelta di eseguire la PCI, prima o dopo la TAVI, non sembrerebbe avere un impatto prognostico (285, 287). Anche in ambito cardiocirurgico, l'impatto della cardiopatia ischemica sulla sopravvivenza a lungo termine è ormai noto da tempo, tanto che la procedura di CABG come procedura associata alla AVR e/o una precedente PCI e/o il

timing di un pregresso episodio ischemico miocardico sono inclusi nei più comuni scores di rischio chirurgico (189, 190, 192). Beach et al., analizzando 1637 pazienti sottoposti ad AVR e concomitante cardiopatia ischemica, hanno riportato una sopravvivenza a 30 giorni, ad 1 anno, a 5 anni ed a 10 anni del 97.6%, del 91%, del 83% e del 43%, rispettivamente, significativamente inferiore a quella della popolazione sottoposta ad AVR e non gravata da cardiopatia ischemica, dove la sopravvivenza a 30 giorni, ad 1 anno, a 5 anni ed a 10 anni è stata del 98.7%, 94%, 90% e 59%, rispettivamente (288).

Sebbene l'eziologia cardiaca rappresenti la più frequente causa di morte a distanza (66% cardiaca vs 34% non cardiaca), si deve tener presente come la mortalità cardiaca includa, per definizione, anche l'eziologia sconosciuta. La rilevazione dell'eziologia dell'exitus si è basata sul contatto diretto con il Medico di Medicina Generale da cui il paziente era seguito al momento della procedura indice. Tramite il feedback dei curanti è emerso che l'eziologia sconosciuta rappresenti il 32% delle morti attribuite a causa cardiaca, nella popolazione oggetto di studio. A prescindere da una possibile sovrastima della mortalità cardiaca nella popolazione analizzata, dal confronto tra le mediane delle funzioni di sopravvivenza emerge come per le morti non cardiache la mediana sia di circa 1600 giorni, mentre per le morti cardiache sia di 2800 giorni. Rimuovendo la stenosi valvolare aortica severa come causa cardiaca di mortalità (che nella popolazione oggetto di studio costituisce la più frequente causa di morte) attraverso AVR o TAVI, nei primi anni dopo la procedura indice sembrerebbe essere più impattante la causa non cardiaca, con la metà dei decessi per causa cardiaca che avvengono nei primi 4.5 anni dopo la procedura indice. Diversi Autori hanno messo in evidenza come la mortalità oltre i 30 giorni dalla TAVI sia principalmente correlata a cause non cardiache, trovando come eziologie preponderanti le patologie polmonari e renali (289-292). Nella popolazione oggetto di studio, le eziologie non cardiache preponderanti sono state la cerebrovascolare, nel 12% dei casi, e la neoplastica, nell'8% dei casi, cause tipiche di mortalità nella popolazione ultrasettantenne, che fortemente rappresentata nella popolazione analizzata.

Freedom from Re-Hospitalization due to All-Cardiovascular Causes

La Freedom from *Re-Hospitalization due to All-Cardiovascular Causes* è stato uno dei parametri più frequentemente analizzati nei *trials* randomizzati controllati che hanno confrontato TAVI e AVR, sia in quelli che hanno preso in considerazione la tecnologia *balloon-expandable* (16, 18, 29), come nella nostra popolazione di studio, che in quelli che hanno preso in considerazione la tecnologia *self-expandable* (135, 136, 137). Nella

popolazione oggetto di studio, la regressione multivariata secondo Cox ha evidenziato come la procedura TAVI rappresenti un fattore predittivo indipendente di riammissione per *All-Cardiovascular Causes*, con una probabilità maggiore del 55% rispetto alla AVR. In accordo con il buon *outcome* procedurale testimoniato dalla bassa In-hospital mortality (0.9%) dopo TAVI, il tasso di riammissione per causa cardiovascolare a 30 giorni è stato del 3,2% a 30 giorni e del 10,2 ad 1 anno, rimanendo nettamente inferiore rispetto a quello riportato nello studio PARTNER 1 (5.6% a 30 giorni e 22.3% ad 1 anno nel PARTNER 1B, 4.4% a 30 giorni e 18.2% ad 1 anno nel PARTNER 1A) (15, 16), che arruolano pazienti inoperabili o ad alto rischio rispettivamente, ovvero una popolazione tendenzialmente simile a quella indirizzata a TAVI nella popolazione oggetto di studio, e in linea con i risultati dello studio PARTNER 3 (3.4% a 30 giorni e 7.3 % ad 1 anno) (18), che arruola pazienti a basso rischio chirurgico. Considerando che nei PARTNER *trials* le cause di riospedalizzazione fanno riferimento alle VARC *definitions* (174, 175, 186), che escludono la causa vascolare che, invece, è inclusa dai codici di ricerca ICD-9 utilizzati nella popolazione oggetto di studio, il *gap* tra le percentuali potrebbe effettivamente essere anche più ampio. A rendere ancor più rilevanti i dati emersi nella popolazione di studio, espressione di una *Real-world Experience*, è che anche i dati che emergono dalla *Real-Life Practice* mostrano un'incidenza di riammissione superiore rispetto a quella riportata nei trial clinici randomizzati. Osmanska et al. (293) riportano un tasso di riammissione del 14.6% a 30 giorni e del 44% ad 1 anno. Tuttavia, considerando la sola causa cardiaca a 1 anno, il tasso di riospedalizzazione si riduce al 12.1%, comunque superiore al tasso rilevato nella popolazione oggetto di studio. Nel *Nationwide Readmissions Database* (294) il tasso di riospedalizzazione a 30 giorni è stato del 17.9%, con una causa cardiaca nel 38.2% dei casi, per un tasso di riammissione a 30 giorni per causa cardiaca del 6.84%. Nel Bern TAVI Registry il tasso di riospedalizzazione ad 1 anno è stato del 25.4% con causa cardiovascolare nel 46.1% dei casi, per un tasso di riospedalizzazione per causa cardiovascolare ad 1 anno del 11.7% (295). Nombela-Franco et al. (296) hanno riportato un tasso di riospedalizzazione ad 1 anno del 43.9%, con una causa cardiaca nel 41.1% dei casi, per un tasso di riospedalizzazione per causa cardiaca ad 1 anno del 18%. Considerando, altresì, un più lungo periodo di follow-up, il tasso di riospedalizzazione per *All-Cardiovascular Causes* nella popolazione oggetto di studio sottoposta a TAVI a 5 anni è risultata del 58.29%. Tenendo presente che nella famiglia dei PARTNER *trials*, basati sulla tecnologia *balloon-expandable* nel trattamento transcateretere della stenosi valvolare aortica severa, viene presa in considerazione la riospedalizzazione per causa cardiaca, escludendo la causa vascolare (che invece è inclusa nella popolazione

oggetto di studio), tale riscontro del 58.29% a 5 anni sembrerebbe comunque in linea con quello riportato nel PARTNER 1A e nel PARTNER 1B (15, 16), dove il tasso di riospedalizzazione a 5 anni è stato del 42.3% e del 47.6%, rispettivamente. Nella popolazione oggetto di studio sottoposta ad AVR, il tasso di riospedalizzazione per *All-cardiovascular causes* a 30 giorni, 1 anno e 5 anni è stato del 4.4%, 14.5% e 30.6%, rispettivamente. Questi risultati sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli emersi nel PARTNER 1A (16, 101) per la popolazione sottoposta ad AVR, che ha evidenziato un tasso di riospedalizzazione per *All-cardiac causes* a 30 giorni, 1 anno e 5 anni del 3.7%, 15.5% e 35.6%, tenendo sempre presente, nella popolazione oggetto di studio, del possibile effetto di sovrastima del tasso di riospedalizzazione per *All-cardiovascular causes* legato all'inclusione anche delle cause vascolari, rispetto alle sole cause cardiache prese in considerazione nel PARTNER 1A. Nella popolazione oggetto di studio, un ricovero per causa cardiovascolare dopo la procedura indice è avvenuto nel 39% della popolazione oggetto di studio, un dato in linea con quello riportato nella *Real-World Practice* dopo TAVI (296). L'impatto della procedura, TAVI o AVR, sull'*outcome* cardiovascolare è testimoniato dal fatto che il 22.7% dei pazienti trattati non ha più avuto ricoveri per causa cardiovascolare dopo la procedura indice. Come per il PARTNER 3 (18) ed al contrario del PARTNER 1A (16), è interessante notare come nella popolazione oggetto di studio, nei primi 30 giorni, la AVR presenti un tasso di riospedalizzazione maggiore rispetto alla TAVI. L'età è risultata essere un fattore predittivo di riospedalizzazione per *All-cardiovascular causes*, con una probabilità crescente del 3% per ogni anno di età. L'impatto dell'età è stato evidenziato da Tripathi et al. (HR 1.22 95% CI 1.12-1.32 p 0.001) per la TAVI (297), e da Khoury (HR 1.16 95% CI 1.08-1.25 p 0.001) per la AVR (298). Il sesso maschile ha provocato, nella popolazione oggetto di studio, una maggior probabilità di riospedalizzazione per *All-cardiovascular causes*. Nell'ambito TAVI, il dato sembrerebbe trovare riscontro in letteratura. Yi-Ming Li et al., in una review che include 52702 pazienti sottoposti a TAVI (299), hanno individuato nel sesso femminile un fattore protettivo nei confronti della riospedalizzazione (HR 0.82 95% CI 0.69-0.98), così come Franzone et al. che, nel *Bern TAVI Registry* (295), hanno riportato il sesso maschile come predittore indipendente di riospedalizzazione (HR 1.33 95% CI 1.02-1.73 p 0.035). In ambito cardiocirurgico, il sesso maschile è, invece, un noto fattore protettivo in termini di riospedalizzazione, come evidenziato da Iribarne et al. (300) (per i quali il sesso femminile presenta un HR di 1.35 con un 95% IC di 1.116-1.57%) e da Khoury et al. nella cui esperienza il sesso femminile ha presentato un HR 1.15 con 95% IC di 1.08-1.22 con p 0.001 (298). L'influenza della

differenza di genere sugli *outcomes* delle procedure AVR e TAVI, ed in particolare la comprensione dei motivi per cui le donne sembrano avere *outcomes* peggiori dopo AVR, rappresentano fondamentali aspetti di approfondimento futuro, per garantire un processo terapeutico appropriato nei pazienti con stenosi valvolare aortica severa (301). Una ridotta frazione d'eiezione (<35%) è un noto fattore predittivo di riospedalizzazione per *All-Cardiovascular causes* sia dopo TAVI, come evidenziato da Forcillo et al. (302) (HR 1.50 95% CI 0.87-2.58 p<0.05) e Guedeney et al. (303) (HR 2.12 95% CI 1.20-3.75%), che dopo AVR (304). La fibrillazione atriale permanente preoperatoria è un predittore di riammissione per *All-Cardiovascular causes* sia nella TAVI (Sanchez et al. HR 1.66 95% CI 1.37-2.02 p 0.001) (305), Yerasi et al. HR 1.42 95% CI 1.31-1.54 p 0.001 (306) che nella AVR (Khoury et al. HR 1.24 95% CI 1.17-1.31 p 0.001) (298). La *End Stage Kidney Disease* in terapia sostitutiva dialitica è un risaputo fattore predittivo di riammissione per *All-Cardiovascular causes* sia dopo TAVI (Ando et al. HR 1.97 95% CI 1.64-2.40) (307) che dopo AVR (Khoury et al. HR 2.01 95% CI 1.70-2.39 p 0.001) (298). Il ruolo della trasfusione di emoderivati, in cardiocirurgia, come predittore indipendente di mortalità e morbilità postoperatoria è conosciuto ormai da diversi decenni (263), ed è stato indagato anche in ambito TAVI. Arora et al. riportano un incremento del 23% della probabilità di riospedalizzazione per causa cardiovascolare dopo TAVI e concomitante emotrasfusione (HR 1.23 95% CI 1.07-1.40 p 0.001) rispetto ai pazienti sottoposti a TAVI senza emotrasfusione (308). Analogamente, il ruolo dello scompenso cardiaco preoperatorio è stato ampiamente studiato. Nella popolazione oggetto di studio, almeno un episodio di scompenso cardiaco nei 5 anni precedenti la procedura TAVI o AVR ha rappresentato un fattore predittivo indipendente di riospedalizzazione per causa cardiovascolare (HR 1.70 95% CI 1.40-2.06). Simili risultati sono stati riportati da Yerasi et al. dopo TAVI (HR 1.18 95% CI 1.07-1.30 p 0.001) (306) e da Khoury et al. (HR 1.28 95% CI 1.02-1.61 p 0.037) dopo AVR (298).

Nella popolazione oggetto di studio sottoposta a TAVI, la probabilità di Freedom from *Re-Hospitalization per All-cardiovascular causes* durante tutto il periodo di follow-up è stata significativamente differente per i pazienti trattati con approccio transfemorale rispetto ai pazienti trattati con approccio alternativo (Log rank test 0.006, Figura 65). Inoltre, la regressione multivariata secondo Cox ha evidenziato come l'adozione di un approccio alternativo aumenti del 46% la probabilità di riospedalizzazione per cause cardiovascolari rispetto all'approccio transfemorale (HR 1.46 95% CI 1.12-1.94 p 0.006). A simili conclusioni sull'impatto dell'approccio alternativo nella TAVI sono giunti diversi Autori, quali Elbaz-Greener et al. (HR di 2.33 95% CI 1.82-2.99 p 0.001) (309), Dodson et al. (HR di 1.43 95%

CI 1.31-1.57 p 0.001) (310), Panaich et al. (HR di 1.23 95% CI 1.10-1.38 p 0.01) (311) e Kolte et al. (HR di 1.21 95% CI 1.05-1.39 p 0.008) (294).

Nella popolazione oggetto di studio sottoposta ad AVR, la probabilità di *Freedom from Re-Hospitalization due to All-cardiovascular causes* durante tutto il periodo di follow-up è stata significativamente differente per i pazienti in cui è stata impiantata una protesi meccanica rispetto ai pazienti in cui è stata impiantata una protesi biologica (Log rank test 0.006, Figura 64). Inoltre, la regressione multivariata secondo Cox ha evidenziato l'effetto protettivo della protesi meccanica sulla *Re-Hospitalization due to All-cardiovascular causes* (HR 0.47 95% CI 0.28-0.81 p 0.007). Su questo aspetto è verosimile che abbia inciso anche la degenerazione della protesi biologica necessitante reintervento, essendo ben noto come il rischio di reintervento valvolare aortico sia significativamente più alto per le protesi biologiche rispetto alle meccaniche (312). Nella popolazione oggetto di studio, una protesi biologica è stata impiantata nel 93.9% (n=826) dei pazienti dell'Emilia-Romagna (n=1196) sottoposti ad AVR (n=879), con tasso di reintervento del 2.5% (n=21), a differenza della protesi meccanica che è stata impiantata nel 6.1% (n=53) dei pazienti con un tasso di reintervento del 1.9% (n=1).

Freedom from Re-Hospitalization due to Heart Failure

Il ruolo della AVR nel trattamento dello scompenso cardiaco e nella prevenzione della mortalità correlata allo scompenso cardiaco nei pazienti affetti da stenosi valvolare aortica severa, specialmente se sintomatica, è un aspetto ben noto (304). Dopo AVR, la presenza preoperatoria di *Heart Failure* è un noto predittore di mortalità procedurale, di ridotta sopravvivenza a lungo termine e di riospedalizzazione per *Heart Failure* (313). McNeely et al. hanno riportato una incidenza cumulativa di riospedalizzazione per *Heart Failure* in pazienti sottoposti ad AVR isolate, tra il 2000 e il 2004, del 17% a 5 anni dopo la procedura chirurgica, con un incremento nel tasso di riospedalizzazione per *Heart Failure* crescente in base al numero di episodi di *Heart Failure* nell'anno precedente alla procedura di AVR (314). Wiechmann et al. (313) hanno riportato una libertà da riospedalizzazione per *Heart Failure* a 5 e 10 anni, dopo AVR, del 83.2% (95% CI, 82.1-84.3) e del 69.1% (95% CI, 67.2-70.9), rispettivamente. Età, classe funzionale NYHA preoperatoria III-IV, disfunzione ventricolare sinistra, fibrillazione atriale preoperatoria, coesistente coronaropatia ostruttiva severa, fumo, reintervento, *sizes* maggiori delle protesi valvolari ed *effective orifice area* (sia assoluti che indicizzati alla superficie corporea) sono stati identificati come predittori indipendenti di *Heart Failure* dopo AVR (315). Similmente, nella popolazione sottoposta a TAVI, il tasso di

riammissione ospedaliera rilevato è stato elevato, raggiungendo il 20% a 30 giorni ed il 59.7% ad 1 anno nei più recenti registri *Real-World* (295, 296, 302, 316, 317) e le riammissioni ospedaliere sono state associate ad un incremento nella mortalità *All-cause* e nella mortalità cardiaca (295). L'*Heart Failure* è stato identificato come la più comune causa di riammissione dopo TAVI (294, 295, 318) e la coesistenza di multiple comorbidità e di multiple concomitanti cardiopatie, quali l'amiloidosi cardiaca (319) e vizi valvolari multipli (320) unitamente a complicanze periprocedurali come *leak* perivalvolari, disturbi di conduzione neoincorsi (quali blocco di branca sinistra e blocco atrio-ventricolare di II/III grado necessitante l'impianto di PM) sono stati identificati come fattori contribuenti alla riammissione per *Heart Failure* dopo TAVI. Nella popolazione oggetto di studio, la riammissione per *Heart Failure* dopo la procedura indice TAVI o AVR è stata del 97.3%, 89.9%, 71.9% e del 55.5% a 30 giorni, 1 anno, 5 anni ed 8 anni, rispettivamente, evidenziando un trend sovrapponibile a quello riportato nelle serie chirurgiche (315) e TAVI (321). Il dato che emerge dall'analisi degli episodi di ricovero per *Heart Failure* nei 5 anni precedenti la procedura indice (solo per pazienti dell'Emilia-Romagna), è che l'83.6% dei pazienti non ha avuto ricoveri per *Heart Failure* nei 5 anni precedenti la procedura indice, dato che sottolinea come in Emilia-Romagna la strategia terapeutica, farmacologica ed elettrofisiologica di prevenzione dell'*Heart Failure* nei pazienti affetti da stenosi valvolare aortica (322) abbia raggiunto un livello di estrema efficacia. Questo è, verosimilmente, dovuto alla stretta adesione alle linee guida internazionali per il trattamento dell'*Heart Failure* (323). Considerando che il 16.4% e il 45.7% della popolazione oggetto di studio ha avuto almeno un ricovero per *Heart Failure* e *All-cardiovascular causes* prima della procedura indice, si può concludere che l'*Heart Failure* sia stato alla base del 35.5% dei ricoveri per causa cardiovascolare nei 5 anni prima della procedura indice. Inoltre, considerando che la popolazione oggetto di studio con almeno un ricovero prima della procedura indice per *Heart Failure* (16.4%), è costituita da un 11.7% di pazienti che non ha più avuto ricoveri per *Heart Failure* dopo la procedura indice e da un 4.7% di pazienti che ha avuto almeno un ricovero per *Heart Failure* dopo procedura indice, si può concludere che la procedura indice abbia determinato una riduzione del 71.3% nell'incidenza di riammissione per *Heart Failure* nella popolazione con storia di ricovero per *Heart Failure* prima della procedura indice. Nella popolazione oggetto di studio, la regressione multivariata secondo Cox ha evidenziato come la procedura TAVI sia un fattore predittivo indipendente di riammissione per *Heart Failure*, con una probabilità superiore del 57% rispetto alla AVR. La *Rehospitalization due to Heart Failure* dopo TAVI rilevata a 30 giorni e ad 1 anno è stata 2.5% e del 15.1 %, in linea, seppur

lievemente inferiore, a quella riportata da Zahid et al. (324), del 3.6% a 30 giorni, nella sua analisi di 167345 riammissioni dopo procedura TAVI e a quella riportata da Durand et al. (325), del 24.1%, nella sua analisi della libertà da *Heart Failure* ad 1 anno su 546 pazienti. La *Rehospitalization due to Heart Failure* dopo TAVI, rilevata a 5 anni, è stata del 51.3%. In letteratura, l'unico dato riportato specificatamente alla riospedalizzazione per *Heart Failure* è quello derivante dal trial CHOICE (326), che confronta *balloon-expandable* THV versus *self-expandable* THV, il quale evidenzia una *Rehospitalization due to Heart failure* del 28.9% e del 22% per le *balloon-expandable* THV e la *self-expandable* THV, rispettivamente (P 0.75 Gray's test). Relativamente alla popolazione oggetto di studio sottoposta ad AVR, la *Rehospitalization due to Heart Failure* rilevata a 30 giorni, ad 1 anno, a 5 anni e a 8 anni è stata del 2.7%, 8.3%, 20.6% e del 36.4%, rispettivamente. Il dato rilevato a 30 giorni, del 2.7%, è lievemente inferiore a quello riportato in letteratura. McNeely et al. riportano un tasso di riammissione per *Heart Failure* del 3.9% a 30 giorni (314). A differenza della riospedalizzazione a 30 gg per *All Cardiovascular Causes*, dove la TAVI aveva mostrato un vantaggio rispetto alla AVR (3.2% vs 4.4%), nel caso della riospedalizzazione per *Heart Failure* si è rilevata una sostanziale sovrapposibilità tra le 2 strategie terapeutiche (2.5% TAVI vs 2.6% AVR). È, pertanto, verosimile che la differenza osservata nel tasso di ricovero a 30 giorni da AVR non sia legata ai sintomi di *Heart Failure* ma alla morbilità extracardiaca correlata alla procedura chirurgica stessa. Relativamente al tasso di ricovero per *Heart Failure* a 1 anno, 5 anni e 8 anni, i dati rilevati sono sovrapposibili a quelli riportati da Wiechmann et al. (313) nella loro esperienza con le protesi biologiche Epic Supra® (St. Jude Medical, Abbot) in cui vengono riportati tassi di ricovero per *Heart Failure* a 1 anno, 5 anni e 10 anni del 9%, del 20% e del 36%, rispettivamente, mentre sembrano superiori a quelli riportati da Ruel et al. (315) nel loro studio su 1563 pazienti sottoposti ad AVR dal 1976 al 2001, in cui emerge un tasso di ricovero per *Heart Failure* a 1 anno, 5 anni e 10 anni del 1.4%, 11.4%, e del 26.1%, rispettivamente.

L'età è risultata essere un fattore predittivo di riospedalizzazione per *Heart Failure*, con una probabilità aumentata del 5% per ogni anno di età. Lo stesso impatto dell'età è stato evidenziato da Zahid et al. (HR 1.47 95% CI 1.28-1.68 p 0.001) per la TAVI (324), e da Ruel et al. (HR 1.62 95% CI 1.07-2.44 p 0.001) per la AVR (315). Il sesso maschile, nella popolazione oggetto di studio, risulta gravato da una maggior probabilità di riospedalizzazione per *Heart Failure*. A differenza della riospedalizzazione per *All Cardiovascular Causes*, nell'ambito TAVI il dato non sembrerebbe trovare riscontro in letteratura. Zahid et al. (324) riporta solo un maggior tasso di riammissione per *Heart Failure*

nel sesso femminile a 30 giorni, senza però raggiungere la significatività statistica (HR 1.03 95% CI 0.98-1.09 p 0.25). La mancanza di un dato così specifico in letteratura è, verosimilmente, legata al riferimento alle VARC *definitions* (174, 175, 186) nella letteratura corrente sulle TAVI, che inglobano la *Heart Failure* nella *Cardiac Causes*, non permettendone un'analisi specifica di genere. In ambito cardiocirurgico, come per le *All Cardiovascular Causes*, il dato rilevato è in contrasto con quello riportato in letteratura. Wiechmann et al. (313) riportano un maggior tasso di riospedalizzazione per *Heart Failure* dopo AVR nel sesso femminile (HR 1.16, 95% CI 1.07-1.25). Una ridotta frazione d'eiezione (<35%) è un noto fattore predittivo di riospedalizzazione per *Heart Failure* sia dopo TAVI (Durand et al. HR 3.77 95% CI 1-14.3 p<0.04 (325), Zahid et al. HR 3.24 95% CI 3-51% (324)), che dopo AVR (Ruel et al. HR 1.74 95% CI 1.30-2.33% p 0.001) (315). La fibrillazione atriale permanente preoperatoria è un predittore di riammissione per *Heart Failure* sia nella TAVI (Durand et al. HR 1.57 95% CI 1.03-2.41 p 0.04, Zahid et al. HR 1.63 95% CI 1.54-1.89 p 0.001) (324, 325) che nella AVR (Ruel et al. HR 3.18 95% CI 1.71-5.92 p 0.001) (315). La *End Stage Kidney Disease* in terapia sostitutiva dialitica è un risaputo fattore predittivo di riammissione per *Heart Failure* sia dopo TAVI (Zahid et al. HR 1.56 95% CI 1.39-1.76) (324) che dopo AVR (Vejpgonsa et al. HR 1.12 95% CI 1-1.26 p 0.05) (327). Come nel caso delle riospedalizzazioni per *All cardiovascular Causes*, il ruolo della trasfusione di emoderivati in cardiocirurgia, come predittore indipendente di mortalità e morbilità postoperatoria, è conosciuto ormai da diversi decenni (307), ed è stato indagato anche in ambito TAVI. Durand et al. (325) hanno riportato un incremento del 127% della probabilità di riospedalizzazione per *Heart Failure* dopo TAVI con emotrasfusione (HR 2.27 95% CI 1.13-5.56 p 0.009), rispetto ai pazienti sottoposti a TAVI senza emotrasfusione. Analogamente, il ruolo dello scompenso cardiaco preoperatorio è stato ampiamente studiato. Nella popolazione oggetto di studio, una storia (almeno un episodio) di scompenso cardiaco nei 5 anni precedenti la procedura TAVI o AVR ha rappresentato un fattore predittivo indipendente di riospedalizzazione per *Heart Failure* dopo TAVI o AVR (HR 1.95 95% CI 1.58-2.41). Simili risultati sono stati riportati da Zahid et al. (324) dopo procedura TAVI (HR 2.69 95% CI 2.52-2.87 p 0.001) e da Wiechmann et al. (HR 2.55% 95% CI 2.24-2.90) (313) e da Mcneely et al. (314) dopo AVR. Quest'ultimo ha evidenziato un tasso di ricoveri per *Heart Failure* significativamente superiore per i pazienti con storia di pregresso ricovero per *Heart Failure* rispetto a quelli senza tale storia clinica (6.3% vs 2.2% a 30 giorni, 13.9% vs 4.4% a 1 anno) (314).

Nella popolazione oggetto di studio sottoposta a TAVI, la probabilità di *Freedom from Re-Hospitalization due to Heart Failure* durante tutto il periodo di follow-up è stata significativamente differente per i pazienti trattati con approccio transfemorale rispetto ai pazienti trattati con approccio alternativo (Log rank test 0.001, Figura 69). Inoltre, la regressione multivariata secondo Cox ha evidenziato come l'approccio alternativo aumenti del 65% la probabilità di riospedalizzazione per *Heart Failure* rispetto all'approccio transfemorale (HR 1.65 95% CI 1.24-2.21 p 0.001). Ad un simile conclusione sull'impatto dell'approccio alternativo nella TAVI, seppur non raggiungendo la piena significatività statistica, sono giunti Vejpongsa et al. (327), che hanno riportato un HR di 1.13 con 95% CI 0.98-1.29 ed una p 0.09.

Nella popolazione oggetto di studio sottoposta ad AVR, la probabilità di *Freedom from Re-Hospitalization due to Heart Failure*, durante tutto il periodo di follow-up, è stata significativamente differente per i pazienti in cui è stata impiantata una protesi meccanica, rispetto ai pazienti in cui è stata impiantata una protesi biologica (Log rank test 0.017, Figura 68). Inoltre, la regressione multivariata secondo Cox ha evidenziato l'effetto protettivo della protesi meccanica sulla *Re-Hospitalization due to Heart Failure* (HR 0.45 95% CI 0.23-0.88 p 0.02). Ad una simile conclusione è giunto Ruel et al. (315) nella sua esperienza di follow-up con 1563 Epic Supra® Valves Abbot (St. Jude, Abbot), che ha evidenziato una libertà da recidiva di *Heart Failure* ad 1, 5, 10 e 15 anni del 99.6%, 93%, 84% e 57.9%, rispettivamente, per le protesi meccaniche e del 99.8%, 93.3%, 63.7% e 56.7%, rispettivamente, per le protesi biologiche. Inoltre, ha segnalato una mortalità correlata alla *Heart Failure* ad 1, 5, 10 e 15 anni del 98.6%, 94.6%, 91% e 76.6%, rispettivamente, per le protesi meccaniche e del 99.2%, 95.4%, 82.7% e 82.7%, rispettivamente, per le protesi biologiche. Come per le *All Cardiovascular Causes*, su questo aspetto è verosimile che abbia inciso anche la degenerazione della protesi biologica necessitante reintervento, poiché è ben noto che il rischio di reintervento valvolare aortico sia significativamente più alto per le protesi biologiche rispetto alle meccaniche (312). Nella popolazione oggetto di studio, una protesi biologica è stata impiantata nel 93.9% (n=826) dei pazienti dell'Emilia-Romagna (n=1196) sottoposti ad AVR (n=879), con tasso di reintervento del 2.5% (n=21), a differenza della protesi meccanica che è stata impiantata nel 6.1% (n=53) dei pazienti con un tasso di reintervento del 1.9% (n=1).

Freedom from All Stroke

Lo stroke è una possibile complicanza maggiore dell'AVR ed è associato ad un aumento di morbilità e mortalità della procedura chirurgica. D'altra parte, la TAVI, emersa come strategia alternativa alla AVR inizialmente nei pazienti inoperabili e ad alto rischio chirurgico, si è caratterizzata fin da subito per alcune complicanze peculiari, tra cui lo stesso Stroke. Il PARTNER trial 1A (16), nonostante risultati incoraggianti sull'utilizzo della strategia transcateretere nel trattamento della stenosi valvolare aortica severa, ha evidenziato un tasso di stroke doppio rispetto a quello della AVR a 30 giorni (5.5% vs 2.4% Stroke e TIA (175)), dato confermato ad 1 anno (8.3% vs 4.3%). Tuttavia, dati più recenti dal *Society for Thoracic Surgery Registry* e dal *German Aortic Valve Registry (GARY)* avrebbero fatto emergere un tasso di stroke nettamente inferiore in entrambe le strategie terapeutiche, variabile dal 1.7% al 2.5%. (90, 328). Diversi trial e metanalisi hanno evidenziato una riduzione del rischio di stroke nella TAVI, verosimilmente correlato, almeno in parte, al miglioramento della tecnologia transcateretere. Nel trial SURTAVI (137), che ha incluso 1660 pazienti a rischio intermedio, il tasso di stroke a 30 giorni è risultato maggiore per la AVR rispetto alla TAVI (5.4% vs 3.3). Nel *US TVT Registry* (329) il tasso di stroke a 30 giorni, dopo TAVI, è risultato del 2.3%, con il 48.9% degli eventi entro il primo giorno ed il 68.4% entro i 3 giorni. Il PARTNER 1A trial (16) conferma che più del 50% degli strokes si verifica entro i primi 2 giorni dopo la TAVI e quasi l'85% entro 1 settimana (*Early stroke*, correlato a fattori procedurali). Lo stesso PARTNER 1A ha mostrato un'incidenza di All Stroke (175) dopo TAVI e AVR a 2 anni del 11.2% e 6.5%, rispettivamente, e a 5 anni del 15.9% e 14.7%, rispettivamente. Una recente metanalisi a 5 anni del Partner 1, Partner 2, Corevalve HR, SURTAVI condotta da Yokoyama et al. (330) ha evidenziato come il tasso di stroke dopo AVR e TAVI in pazienti ad alto ed intermedio rischio chirurgico, costantemente e consistentemente differente nei follow-up a breve termine, sia risultato sovrapponibile nei follow-up a medio termine. Nella popolazione oggetto di studio, la TAVI sembra essere gravata nel tempo da una maggior incidenza di *All Stroke* durante l'intero periodo di follow-up, con le curve di *Freedom from All Stroke* significativamente differenti (Log rank test $p < 0.001$), che divergono progressivamente e costantemente dal giorno della procedura indice. Sebbene non riscontrato nella popolazione oggetto di studio, nell'analisi di Miller et al. (331) della coorte A dei pazienti ad alto rischio del PARTNER trial, l'utilizzo della TAVI rispetto alla AVR è emerso come fattore predittivo indipendente di *All Stroke*. A 30 giorni, l'incidenza di *All Stroke* nella TAVI ed AVR è sostanzialmente sovrapponibile (0.6% vs 0.1%), confermando la tendenza in diminuzione emersa dal PARTNER 2A (29) nei pazienti

a rischio intermedio (*Major stroke* a 30 giorni in TAVI ed AVR, 3.2% e 4.3%, rispettivamente), risultando sovrapponibile a quella emersa nel PARTNER 3 (18) nei pazienti a basso rischio (*Major stroke* a 30 giorni in TAVI ed AVR, 0% e 0.4%, rispettivamente). Ad 1 anno, l'incidenza di *All Stroke* nella TAVI ed AVR (1.3% vs 1.1%, rispettivamente) è ancora sostanzialmente in linea, in termini di superiorità della AVR, con quella riportata nel PARTNER 1A (101), dove la TAVI e la AVR a 2 anni presentavano un'incidenza di *All Stroke* del 11.2% e 6.5, rispettivamente, pur evidenziando un valore notevolmente inferiore nella popolazione oggetto di studio. Questa tendenza alla superiorità della AVR rispetto alla TAVI è confermata anche a 5 anni (3.7% vs 7.5%, rispettivamente), seppur con una incidenza nettamente inferiore rispetto a quella riportata nel PARTNER 1A (14.7% AVR e 15.9% TAVI) e nel PARTNER 2A (16% AVR e 19.5% TAVI) (27, 29). Nell'analisi della popolazione oggetto di studio, con regressione multivariata di Cox, l'età (HR 1.07 95% CI 1.04-1.11 p 0.001) è risultata un predittore indipendente di *All Stroke* (175). Nello *UK National Database*, nella popolazione sottoposta ad AVR, che include 31277 pazienti, ogni anno di età è associato ad un aumento del rischio di *All Stroke* del 2% (200). Lo stesso riscontro emerge dal *Nationwide Inpatient Sample Database* statunitense, dove l'incidenza di *stroke* dopo AVR è maggiore nei pazienti di età superiore ad 85 anni (332). Nell'ambito della TAVI, l'età è stata individuata come fattore predittivo, principalmente, di *late stroke*, ossia quello che si verifica dopo una settimana dalla procedura e che è maggiormente correlato al rischio aterosclerotico ed alla *frailty* della popolazione sottoposta a procedura TAVI (333). La fibrillazione atriale preoperatoria è un predittore indipendente di mortalità, *stroke* e riospedalizzazione dopo AVR (OR 2.22 95% CI 1.19-4.13) (334). Nell'ambito della TAVI, Auffret et al. (335) riportano un rischio aumentato dell'85% di *stroke* (p 0.005) nei pazienti con fibrillazione atriale preoperatoria, rispetto ai pazienti in ritmo sinusale prima della TAVI. Similmente, Nombela-Franco et al. individuano nella fibrillazione atriale permanente preoperatoria un predittore di evento cerebrovascolare tardivo dopo TAVI (336). Nonostante la letteratura evidenzi come una fibrillazione atriale di nuova insorgenza sia correlata ad un maggior rischio di *stroke* durante il follow-up sia dopo AVR (334, 337) che dopo TAVI (277, 337), l'analisi nella popolazione oggetto di studio non ha evidenziato questo aspetto come predittore indipendente di *All stroke*. Uno *stroke/TIA* postprocedurale è risultato essere un fattore predittivo di successivo evento *All stroke* durante il follow-up (HR 4.59 95% CI 1.44-14.66 p 0.010). Mentre è ben noto che un precedente episodio cerebrovascolare sia un fattore predittivo di un nuovo evento cerebrovascolare sia dopo AVR che TAVI (338) e che un evento cerebrovascolare dopo AVR e TAVI abbia una profonda influenza sull'*outcome*

procedurale in termini di *All causes mortality* a distanza, come peraltro evidenziato nella popolazione oggetto di studio e da diversi autori per TAVI (339) ed AVR (340), l'influenza di un evento cerebrovascolare dopo TAVI ed AVR nel determinare un nuovo episodio cerebrovascolare durante il follow-up non è stata specificatamente indagata. Il dato è comunque facilmente comprensibile se si tiene in considerazione che un evento cerebrovascolare (TIA o stroke) sia di per sé un predittore indipendente di un nuovo evento cerebrovascolare nella popolazione generale (341). Nella popolazione oggetto di studio sottoposta a TAVI, la libertà da *All Stroke* durante tutto il periodo di follow-up non è stata significativamente differente per i pazienti trattati con approccio transfemorale rispetto ai pazienti trattati con approccio alternativo (Log rank test $p=0,587$, Figura 73). Inoltre, la regressione multivariata secondo Cox non ha individuato nell'approccio (transfemorale vs alternativo) un fattore predittivo o protettivo nei confronti del rischio di *All Stroke* postprocedurale. Miller et al. nell'analisi dei PARTNER *trials* (331), identificano gli approcci alternativi della TAVI come predittivi di *All Stroke*, raggiungendo la piena significatività statistica con un HR di 2.3 con 95% CI 1.85-2.75 ed una p 0.001 per un approccio diverso dal transfemorale. Tuttavia, ad una conclusione differente è giunto Gilard et al. (342), che nella sua analisi del registro francese multicentrico FRANCE2, che annovera 3195 pazienti, riporta un'incidenza di stroke del 3.4% e del 4.1% a 30 giorni e ad 1 anno, rispettivamente, con una incidenza di *major stroke* del 1.9% e 2.2%, rispettivamente, senza differenze significative né per l'approccio (transfemorale 74.6%, transapicale 17.8%; trans-succlavio/transascellare 5.8%, altro 1.8%) né per il tipo di THV (*self-expandable* vs *balloon-expandable* THV).

Freedom from Pacemaker Implantation

Le anomalie della conduzione, che determinano l'impianto definitivo di PM, rappresentano una delle più comuni complicanze dopo TAVI, con un'incidenza che va dal 9.3% al 42% nei pazienti trattati con *self-expandable* THV e dal 2.5% al 11.5% di quelli trattati con *balloon-expandable* THV (326). Analogamente, le anomalie della conduzione determinanti impianto di PM definitivo rappresentano una possibile complicanza della AVR, con un'incidenza che va dal 3.2% al 8.5% (343-350).

Relativamente alla tecnologia Edwards® *balloon-expandable*, Bagur et al. (343), in una popolazione di 411 pazienti anziani con stenosi valvolare aortica severa e simili caratteristiche elettrocardiografiche preoperatorie, sottoposti a TAVI od AVR isolata, ha riportato una incidenza di impianto definitivo di PM, dopo TAVI con Edwards SAPIEN® e

Edwards SAPIEN XT[®], del 7.3%, superiore, seppur non statisticamente significativa, all'incidenza di impianto definitivo di PM dopo AVR (3.4%). Le cause di impianto sono state blocco atrioventricolare completo nel 5.6% dopo TAVI e nel 2.7% dopo AVR (differenza statisticamente significativa per blocco atrio-ventricolare completo p 0.039), rispettivamente, e severa bradicardia sintomatica nel 1.7% dopo TAVI e 0.7% dopo AVR (differenza non statisticamente significativa), rispettivamente, con la presenza di blocco di branca destro nell'ECG preoperatorio come fattore predittivo di impianto di PM definitivo dopo TAVI (OR 8.61, 95% CI 3.14-23.67, p < 0.0001), ma non dopo AVR. L'introduzione della nuova tecnologia Edwards *balloon-expandable*, SAPIEN 3[®] e SAPIEN 3 Ultra[®], non sembrerebbe aver portato ad una significativa riduzione dell'incidenza di impianto di PM definitivo. Nel PARTNER 3 trial (18) la TAVI continua ad essere gravata da una maggiore incidenza, seppur non statisticamente significativa, di impianto definitivo di PM rispetto alla AVR (6.6% vs 4.1%; HR 1.65; 95% CI 0.92-2.95) e di blocco di branca sinistra postprocedurale (22.0% vs 8.0%; HR 1.65; 95% CI 2.13-4.72). Queste due complicanze, sia il blocco di branca sinistra postprocedurale che il *pacing* cronico del ventricolo destro dopo impianto definitivo di PM, sono noti predittori di ridotta sopravvivenza a lungo termine (351-354). Negli ultimi anni, l'adozione di una differente strategia di impianto della nuova tecnologia Edwards *balloon-expandable*, SAPIEN 3[®] e SAPIEN 3 Ultra[®], basata sulla riduzione dell'altezza di impianto della THV (ossia riducendo la parte del *frame* della THV nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro con un impianto alto, più aortico, rispetto a quello inizialmente raccomandato), ottenuta posizionando il marker del pallone su cui è crimpata la THV alcuni millimetri al di sopra del *virtual basal ring*, sembrerebbe associarsi ad una riduzione dell'incidenza di PM definitivo a 30 giorni (355-360). Recentemente, Mailey et al. (361), nella loro analisi retrospettiva sull'altezza d'impianto della Edwards SAPIEN 3[®] in 279 pazienti, hanno riportato un'incidenza di impianto di PM definitivo del 4.4% dopo un impianto alto della THV, ottenuto utilizzando come riferimento per l'impianto non il marker del pallone su cui è crimpata la THV, ma la linea di radiotrasparenza sul frame crimpato della THV e posizionando la linea di radiotrasparenza al livello del livello del *virtual basal ring* (Figura 92). Questa nuova strategia dovrà trovare nuovo riscontro nella pratica clinica dell'utilizzo della THV prima di essere ufficialmente raccomandata, tenendo in considerazione che un impianto alto della THV può avere un effetto positivo sulla riduzione della necessità di impianto di PM definitivo ma potrebbe avere un impatto negativo su un futuro riaccesso coronarico e nel trattamento della degenerazione della THV con l'impianto di una nuova THV (THV-in-THV).

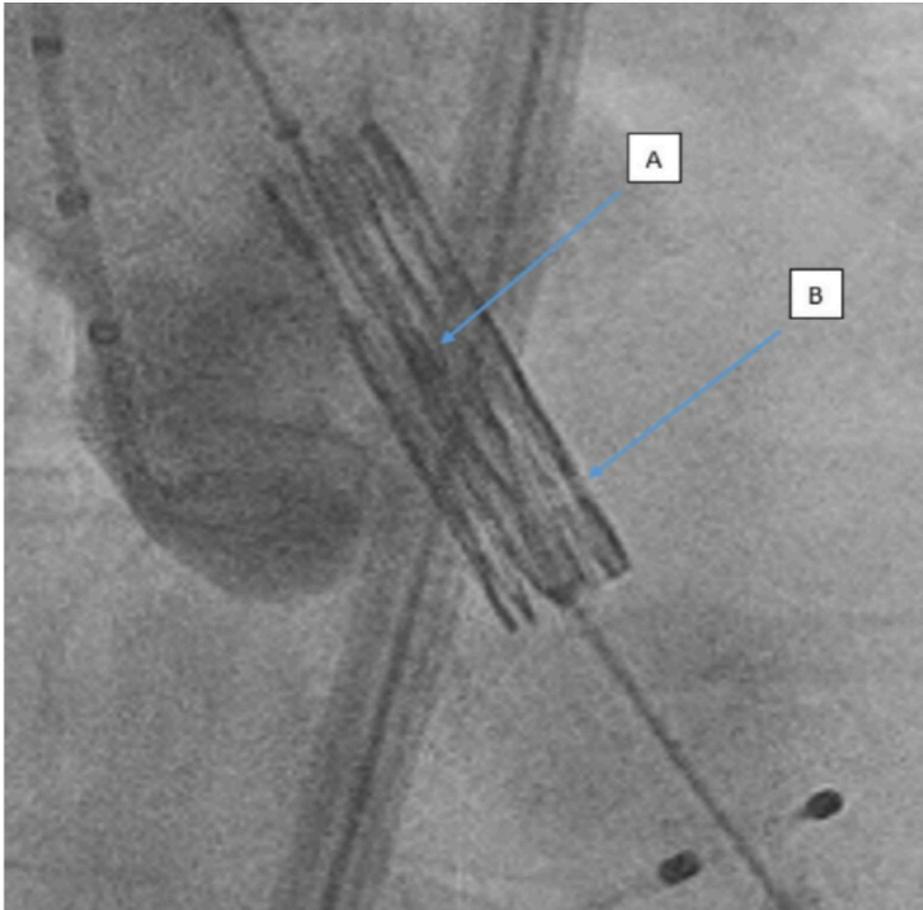


Figure 2. Predeployment position of an Edwards Sapien 3 valve. (A) Valve balloon marker. (B) Line of lucency on the valve.

Figura 92: Marker sul pallone e linea radiotrasparente sul frame della THV crimpata (344)

Nella popolazione oggetto di studio, l'incidenza di impianto di PM definitivo a 30 giorni dopo TAVI, utilizzando tecnologia Edwards *balloon-expandable*, è stata del 3.4%, mentre dopo AVR è stata del 2.9%, senza una differenza statisticamente significativa. Inoltre, confrontando la vecchia tecnologia Edwards *balloon-expandable* THV (SAPIEN® e SAPIEN XT®, n=96) con la nuova tecnologia Edwards *balloon-expandable* THV (SAPIEN 3® e SAPIEN 3 Ultra® n=197), l'incidenza di impianto definitivo di PM a 30 giorni è stata del 5.2% e del 2.5%, rispettivamente, non evidenziando una differenza statisticamente significativa (p 0.237). I risultati sono sovrapponibili a quelli riportati in letteratura. Bagur et al. (350) hanno riportato un'incidenza di impianto definitivo di PM <30 giorni, dopo AVR del 3.4% e dopo TAVI, con Edwards SAPIEN® e Edwards SAPIEN XT®, del 7.3%, senza evidenziare una differenza statisticamente significativa. Risultati analoghi sono riscontrabili nel PARTNER 3 trial (18), dove la TAVI continua ad essere gravata da una maggiore incidenza,

seppur non statisticamente significativa, di impianto di PM definitivo rispetto alla AVR (6.6% vs 4.1%; HR 1.65; 95% CI, 0.92-2.95). Anche nel nostro caso, l'introduzione nella pratica clinica della nuova tecnologia Edwards *balloon-expandable* THV (SAPIEN 3® e SAPIEN 3 Ultra®) ha portato ad una sensibile, seppur non significativa, riduzione dell'incidenza di PM <30 giorni (2.5%), verosimilmente correlata alla tendenza a ridurre l'altezza di impianto della THV, effettuando un impianto alto, ossia maggiormente aortico, della SAPIEN 3® e della SAPIEN 3 Ultra® rispetto a quello inizialmente raccomandato, fin dai primi utilizzi di questa nuova tecnologia nella popolazione oggetto di studio. Non essendo disponibili informazioni sull'ECG preoperatorio, nella popolazione analizzata non è stato possibile indagare le relazioni tra le alterazioni della conduzione preoperatoria e l'incidenza di impianto di PM definitivo <30 giorni. Nella popolazione oggetto di studio, analizzando la probabilità di sopravvivenza a lungo termine (*All causes mortality*) senza e dopo impianto di PM definitivo <30 giorni, sia dopo TAVI che dopo AVR, si è riscontrato che le curve non hanno una differenza statisticamente significativa. Sebbene non testato con la regressione multivariata secondo Cox sulla *All-cause mortality* durante il periodo di follow-up nella popolazione oggetto di studio (essendo stata testata, non risultando predittiva, l'*in-hospital PM implantation*, che è inferiore nell'incidenza alla *PM implantation* <30 giorni), il dato è comunque discordante da quello che emerge dalla più recente letteratura, che evidenzia come l'impianto di PM definitivo <30 giorni sia associato a lungo termine ad un maggior rischio di *All-cause mortality* e di ricovero per *Heart Failure* sia dopo TAVI (362) che dopo AVR (363).

Freedom from Prosthetic Valve Endocarditis

La *Prosthetic Valve Endocarditis*, seppur rara, è un'importante causa di *failure* valvolare e di mortalità sia dopo AVR che dopo TAVI. In ambito cardiocirurgico, la *Prosthetic Valve Endocarditis* su protesi aortica rappresenta il 20% di tutte le endocarditi infettive. Nel registro svedese (364), che include 26580 pazienti sottoposti ad AVR isolata dal 1995 al 2012 con protesi meccanica (38%) e protesi biologica (62%), il tasso di riospedalizzazione per *Prosthetic Valve Endocarditis* è stato del 3.5%, in un follow-up medio di 6.2 anni, con un rischio maggiore di *Prosthetic Valve Endocarditis* per la protesi biologica, sia in termini di *Early Prosthetic Valve Endocarditis* (<1 anno) (HR 1.65 95% CI 1.16-2.37) che di *Late Prosthetic Valve Endocarditis* (>1 anno) (HR 1.53 95% CI 1.25-1.86). Nonostante le linee guida europee sul trattamento delle endocarditi infettive riportino un ugual rischio di PVE tra protesi valvolari biologiche e meccaniche (365), l'analisi del *STS Adult Cardiac Database*,

del periodo 1991-1999 (366), ha mostrato un rischio maggiore di sviluppare *Prosthetic Valve Endocarditis* in pazienti portatori di protesi biologica (HR 1.60 95% CI 1.31-1.94). Il tasso di *Prosthetic Valve Endocarditis* su protesi aortica riportato in altri studi varia da 1% al 3% a 12 mesi (367). Dopo TAVI, Regueiro et al. (368) hanno riportato un'incidenza di *Prosthetic Valve Endocarditis*, nell'anno successivo alla procedura, del 1.5%, variando dal 0.5% al 3.1%. A differenza dell'ampia letteratura sulla *Prosthetic Valve Endocarditis* dopo AVR, la conoscenza della *Prosthetic Valve Endocarditis* dopo TAVI è basata principalmente su case reports e piccole serie monocentriche con follow-up di breve durata. L'analisi del PARTNER 1 e del PARTNER 2 ha evidenziato un'incidenza di *Prosthetic Valve Endocarditis* non significativamente differente tra AVR e TAVI. L'incidenza di *Prosthetic Valve Endocarditis* è stata del 1.3% nelle TAVI e del 0.9% nella AVR, in un follow-up medio di 2.69 anni, con un 5.21 di *Prosthetic Valve Endocarditis* per 1000 pazienti/anno dopo TAVI e un 4.10 di *Prosthetic Valve Endocarditis* per 1000 pazienti/anno dopo AVR, con un rapporto del tasso di incidenza di 1.27 p 0.44 (369). Nella popolazione oggetto di studio, l'incidenza di *Prosthetic Valve Endocarditis* è leggermente inferiore, seppur in linea, con quella riportata in letteratura. Nella TAVI si è riscontrato un tasso di *Prosthetic Valve Endocarditis* dello 0.98% ad 1 anno, inferiore a quello riportato da Regueiro et al. (368). Nella AVR si è riscontrato un tasso di *Prosthetic Valve Endocarditis* del 0.35% ad 1 anno, decisamente inferiore a quello riportato da Calderwood et al. (367) di 1.56% ad 5 anni, inferiore rispetto a quello di Glaser et al. (364). I dati sembrano essere comunque in linea con quanto emerso dall'analisi di Summers (369) del PARTNER 1 e del PARTNER 2, che conferma il dato emerso nella popolazione oggetto di studio, ossia la maggior incidenza della *Prosthetic Valve Endocarditis* nella TAVI rispetto alla AVR. Analogamente a quanto emerso nell'analisi di Glaser et al. del registro svedese (364) e di Brennan et al. del *STS Adult Cardiac Registry* (366), nella popolazione oggetto di studio sottoposta ad AVR, si è osservata una maggior incidenza di *Prosthetic Valve Endocarditis* nella protesi biologica (2%), poiché non stati registrati casi di *Prosthetic Valve Endocarditis* nella protesi meccanica, impiantata solo in 53 pazienti.

Nell'analisi della popolazione oggetto di studio, con regressione multivariata di Cox, l'età >75 anni è risultata un fattore predittivo indipendente di *Prosthetic Valve Endocarditis*. Il dato non trova riscontro in Regueiro et al. (368) che hanno riportato un maggior rischio di *Prosthetic Valve Endocarditis* dopo TAVI con il diminuire dell'età (HR 0.97 95% 0.94-0.99 p 0.003). Calderwood et al. (367), analizzando i fattori di rischio di *Prosthetic Valve Endocarditis* dopo chirurgia valvolare su 2642 pazienti, sottolineano come l'età avanzata

esponga ad un maggior rischio di *Prosthetic Valve Endocarditis* nel caso della sostituzione valvolare mitralica o nel caso di sostituzioni valvolari multiple, ma non dopo AVR isolata. Un BMI >35 kg/m² è stato individuato come fattore predittivo di *Prosthetic Valve Endocarditis* nella popolazione oggetto di studio. Tale dato trova riscontro in letteratura. Infatti, Summers et al., nell'analisi del PARTNER 1 e del PARTNER 2 (369), hanno evidenziato come un incremento di BMI di 5 kg/m² comporti un aumento del 13% del rischio di sviluppare *Prosthetic Valve Endocarditis* (HR 1.13 95% CI 1.29-0.08).

Freedom from Percutaneous Coronary Intervention (PCI)

Nei pazienti sottoposti ad AVR, una coronaropatia concomitante rappresenta la più comune ed importante comorbidità in grado di influenzare l'*outcome*, essendo presente in un terzo dei pazienti complessivamente e nella metà dei pazienti con età superiore ai 70 anni (370). La necessità di rivascolarizzazione miocardica dopo AVR è stata analizzata da Celik et al. (371) in una popolazione di 420 pazienti (età media 56.9±15.5 anni) sottoposti ad AVR isolata tra il 1987 e 2015, con un follow-up medio di 17.2 anni, evidenziando:

- a) un tasso di rivascolarizzazione del 6.9% a 20 anni (24 pazienti), con il ricorso alla PCI nella maggioranza dei casi (64%),
- b) un'incidenza cumulativa di rivascolarizzazione dopo AVR del 0.5%, 0.5%, 2.2%, 4.1%, 5.3% e 6.9% a 30 giorni, 1 anno, 5 anni, 10 anni, 15 anni e 20 anni, rispettivamente,
- c) una pregressa rivascolarizzazione coronarica, nella maggioranza dei casi eseguita con PCI (75%), come fattore predittivo indipendente di rivascolarizzazione coronarica dopo AVR (HR 6.6 95% CI 2.6-17.1, p < 0.001).

Una coronaropatia concomitante viene riportata nel 40-75% dei pazienti sottoposti a TAVI. (372). Questo ampio intervallo è dovuto alla difformità delle definizioni adottate nei vari studi e *trials*. In sintesi, l'attuale orientamento sull'impatto di una coronaropatia concomitante alla stenosi valvolare aortica nei pazienti sottoposti a TAVI è che pazienti con *Syntax Score* (espressione della severità coronaropatia) più elevato (≥ 22), prima della procedura di PCI, o con maggiore *Syntax Score* residuo (>8), dopo esecuzione di PCI, abbiano una prognosi nettamente peggiore (373, 374). Il timing migliore di esecuzione della PCI non è ancora stato stabilito con certezza nelle linee guida europee, anche se l'orientamento attuale della ACC (*American College of Cardiology*) (375) è quello di trattare prima della TAVI le stenosi prossimali >70% dei vasi epicardici maggiori e la stenosi critica del tronco comune, se il

rischio della procedura di PCI non supera il benefico della procedura stessa. Invece, le stenosi coronariche nelle porzioni medio-distali dei vasi coronarici o comunque che sottendono una ridotta area ischemica possono essere trattate dopo la TAVI. Esiste comunque incertezza sulla necessità di trattare una coronaropatia associata a TAVI. Dalla metanalisi di Kotronias (376), che ha preso in considerazione 4000 pazienti da 9 studi osservazionali, valutando la mortalità *All causes* e la mortalità *due to Cardiovascular causes* a 30 giorni e ad 1 anno dopo TAVI, in una popolazione con concomitante coronaropatia e PCI prima o durante la procedura di TAVI versus una popolazione con concomitante coronaropatia non trattata, è emerso che, a 30 giorni, l'esecuzione della PCI si associava ad una maggiore incidenza di mortalità *All Causes* e di complicanze vascolari maggiori; ad 1 anno non vi erano sostanziali differenze tra le 2 popolazioni in termini di mortalità *All causes* e la mortalità *due to Cardiovascular causes*. Riguardo la necessità di PCI dopo TAVI, pochi dati sono disponibili in letteratura (202). Dalla review di Weferling et al. (202), emerge come l'incidenza di coronarografia in pazienti sottoposti a TAVI sia del 2.5-5.3%, con l'esecuzione della PCI nel 27-55% dei casi. Nai Fovino (377) riporta un'incidenza di coronarografia dopo TAVI (912 pazienti) del 5.3% (48 pazienti) durante un follow-up di 2.1 anni, eseguita nel 35% dei casi per sindrome coronarica acuta, con esecuzione di PCI nel 54% dei casi (26 pazienti), con tasso di PCI dopo TAVI di 2.8% e con fattori predittivi indipendenti di coronarografia la giovane età, una pregressa PCI ed un pregresso CABG. Dall'analisi del SOURCE 3 Registry (378), che include 1936 pazienti trattati con SAPIEN 3[®], emerge che l'incidenza di coronarografia durante un follow-up di 3 anni è del 3.5%, con indicazione a coronarografia rappresentata da angina stabile nel 36.8%, NSTEMI nel 26.5% e STEMI nel 11.8% e con esecuzione di PCI nel 69% di questi casi (tasso di PCI 2.4%). L'esecuzione di PCI dopo TAVI ha fatto emergere la problematica dell'accessibilità coronarica, che può essere compromessa o difficoltosa dopo impianto di THV. La tecnologia Edwards *balloon-expandable* THV si caratterizza per il basso profilo del *frame*. Nel passaggio dalla Edwards SAPIEN XT[®] alla Edwards SAPIEN 3[®] e Edwards SAPIEN 3 Ultra[®] vi è stato un incremento dell'altezza del *frame*, compensato nel suo potenziale effetto ostruente da un aumento del 38% dell'area delle celle aperte nella porzione superiore del *frame* stesso (202). Nella Edwards SAPIEN 3 Ultra[®], l'altezza dello *skirt* esterno è stata aumentata del 40%, caratteristica che ha fatto pensare ad una maggiore difficoltà nel riaccesso coronarico, specialmente in relazione alla diffusione della tendenza ad eseguire impianti "alti", per ridurre l'incidenza di disturbi di conduzione (203). In realtà Faroux et al. hanno dimostrato come, con la nuova generazione Edwards SAPIEN 3[®] THV rispetto alla

SAPIEN XT[®], ci sia effettivamente una maggior copertura degli osti coronarici, senza però una significativa compromissione dell'esecuzione di coronarografia e/o PCI (379). Nella popolazione oggetto di studio, il tasso complessivo di rivascolarizzazione con PCI dopo AVR è stato del 3.8% a quasi 11 anni di follow-up, con un follow-up medio di circa 5.4 anni e con un tasso cumulativo di rivascolarizzazione percutanea del 0.3%, 1.2%, 3.1% e 4.9% a 30 giorni, 1 anno, 5 anni ed 8 anni, rispettivamente. Il dato sembrerebbe in linea con quanto riportato da Celik et al. (354), che riporta un tasso di rivascolarizzazione del 6.9% a 20 anni (24 pazienti), con un follow-up medio di 17.2 anni e con un'incidenza cumulativa di rivascolarizzazione dopo AVR del 0.5%, 0.5%, 2.2% e 4.1% a 30 giorni, 1 anno, 5 anni, 10 anni, ma che considera anche l'opzione chirurgica, ossia il *Coronary Artery Bypass Grafting*, come modalità di rivascolarizzazione miocardica, oltre alla PCI. Nella popolazione oggetto di studio, il tasso complessivo di rivascolarizzazione con PCI dopo TAVI è stato del 2.8% a quasi 11 anni di follow-up, con un follow-up medio di circa 5.4 anni e con un tasso cumulativo di rivascolarizzazione del 0.1%, 1%, 3.1% e 4.5% a 30 giorni, 1 anno, 5 anni ed 8 anni, rispettivamente. Questi risultati sembrano sostanzialmente sovrapponibili con quanto riportato in letteratura, seppure con follow-up più brevi, da Nai Fovino et al. (377) che hanno riportato un tasso di PCI dopo TAVI di 2.8% con follow-up di 2.1 anni, e da Tarantini (378), che ha riportato un tasso di PCI 2.4% con follow-up di 3 anni. Nella popolazione oggetto di studio, escludendo una condizione di CAD prima della procedura AVR o TAVI, ossia considerando una popolazione senza storia di cardiopatia ischemica clinicamente evidente al momento della procedura indice, il tasso complessivo di rivascolarizzazione con PCI dopo AVR e dopo TAVI è stato del 1.9% e 0.95%, rispettivamente, a quasi 11 anni di follow-up, con un follow-up medio di circa 6.8 anni. Seppure questi dati siano stati rilevati in una popolazione con una età media avanzata, specialmente quella sottoposta a TAVI (>80 anni), il basso tasso di rivascolarizzazione dopo TAVI (0.9%), soprattutto se valutata in relazione ad una popolazione selezionata a basso rischio di coesistente coronaropatia, può assumere una certa rilevanza se correlata con la tendenza ad estendere la TAVI a pazienti a rischio chirurgico intermedio e basso, ossia una popolazione tendenzialmente più giovane. In una popolazione del genere la necessità di una futura PCI potrebbe essere maggiore di quella rilevata e ci si potrebbe dover confrontare con la problematica del riaccesso coronarico, specialmente nel caso di utilizzo di THV ad alto profilo. Nell'analisi della popolazione oggetto di studio con regressione multivariata di Cox, una PCI pregressa (HR 4.86 95% CI 2.57-9.21 p < 0.001) è risultata un predittore indipendente di successivo PCI durante il periodo di follow-up. Alla stessa conclusione è giunto direttamente Celik et al. (371) dopo AVR, che

individua una pregressa rivascolarizzazione coronarica, nella maggioranza dei casi eseguita con PCI (75%), come fattore predittivo indipendente di rivascolarizzazione coronarica dopo AVR (HR 6.6 95% CI 2.6-17.1, $p < 0.001$), ed indirettamente Nai Fovino et al. (377), che hanno identificato una pregressa PCI ed un pregresso CABG come fattori predittivi indipendenti di coronarografia dopo TAVI, eseguita nel 35% dei casi per sindrome coronarica acuta e con esecuzione di PCI nel 54% dei casi (tasso di PCI dopo TAVI 2.8%). Il riscontro dell'arteriopatia extracardiaca come fattore indipendente predittivo di successiva PCI dopo AVR e TAVI (HR 3.08 95% CI 1.60-5.90 $p < 0.001$) non trova uno specifico riscontro in letteratura. Tuttavia, l'arteriopatia extracardiaca, (189, 380), includente 4 condizioni (*claudicatio intermittens*, espressione di arteriopatia obliterante arti inferiori e/o patologia carotidea uni- o bilaterale con stenosi $>50\%$ fino all'occlusione carotidea e/o pregressa chirurgia per vasculopatia a livello carotideo, arti ed aorta addominale e/o programmata chirurgia per vasculopatia a livello carotideo, arti ed aorta addominale), è una condizione notoriamente associata ad un incremento del rischio di *in-hospital mortality* e di altre complicanze dopo procedure coronariche (*Coronary Artery Bypass Grafting* e PCI), tra cui anche la necessità di nuova PCI (*repeat PCI*), indipendentemente dalla presenza di altre comorbidità di base (381-383).

Freedom from Reoperation of previous THV or aortic surgical prosthetic valve

Nella popolazione oggetto di studio sottoposta a TAVI, non vi sono stati reinterventi sulla THV. L'età media dei pazienti in cui si è impiantata una THV è elevata (82.2 ± 6.2 anni), così come elevata è la mortalità della popolazione TAVI durante il follow-up, con quasi la metà della popolazione (40.6%) deceduta a 5 anni. La durabilità della THV *balloon-expandable* riportata in letteratura è buona: nel PARTNER 2 (SAPIEN XT[®] e SAPIEN 3[®]) (29) il tasso di *Structural Valve Deterioration* e *Bioprosthetic Valve Failure* (186) a 4 anni è stato del 9.5% e 4.7%, rispettivamente, per la SAPIEN XT[®], e del 3.9% e 2.6%, rispettivamente, per la SAPIEN 3[®]; nella serie di Eltchaninoff et al. (384) il tasso di *Structural Valve Deterioration* e *Bioprosthetic Valve Failure* (186) a 8 anni è stato del 3.2% e 0.58% per la SAPIEN[®] e la SAPIEN XT[®], rispettivamente. Durand (385) nel registro TAVI francese ha riportato un tasso di *Structural Valve Deterioration* a 7 anni del 10.8% e un tasso di *Bioprosthetic Valve Failure* (186) a 7 anni del 1.9%, con tasso di reintervento del 1%. Sebbene non realizzata nella popolazione oggetto di studio, il trattamento di una *Bioprosthetic Valve Failure* stadio 2 può essere realizzato chirurgicamente oppure con una procedura transcateretere (THV-in-THV). I dati più recenti di letteratura sembrerebbero deporre a favore della strategia

transcatetere THV-in-THV, che presenta una minore mortalità a 30 giorni rispetto alla strategia chirurgica (6.2% vs 12.3%) ed una sovrapponibile mortalità ad 1 anno (21-29% vs 20%) (386).

Nella popolazione oggetto di studio sottoposta ad AVR, vi sono stati 22 reinterventi, per un tasso del 2.54%. La maggior parte dei reinterventi (n=21, 95.2%) è stata realizzata in pazienti con protesi biologica (n=826, 93.1%) per *Bioprosthetic Valve Failure* stadio 2, con un tasso di reintervento del 2.5% e solo in un caso è stato realizzato in pazienti portatori di protesi meccanica (n=53, 4.8%), con un tasso di reintervento del 1.9%. La maggior parte dei reinterventi in caso di protesi valvolari aortiche biologiche sono stati effettuati chirurgicamente (AVR dopo AVR, n=14, 66.7%), mentre nel 33.3% dei casi (n=7) si è ricorsi ad una strategia transcatetere Valve-in-Valve. Sulla base del riscontro di una mortalità a 30 giorni e ad 1 anno superiore per il reintervento chirurgico AVR (7.8% e 10-11%, rispettivamente) rispetto alla strategia transcatetere Valve-in-Valve (2-3% e 5-6%, rispettivamente); quest'ultima, diffusasi fin dall'inizio della decade 2010-2020, sta prendendo sempre più piede nel trattamento della *Bioprosthetic Valve Failure* stadio 2 (387). Nella popolazione AVR, la libertà da reintervento in pazienti con protesi valvolare chirurgica biologica a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni di follow-up è stata del 99.9%, 99.15%, 98.30%, e 97.12%. Il dato è in linea con la letteratura, se si tiene conto che l'età media della popolazione oggetto di studio che ha ricevuto una bioprotesi era di 73.7 ± 8.4 e che il deterioramento emodinamico della protesi valvolare biologica si realizza più lentamente in pazienti di età superiore ai 70 anni (388). Non a caso, altri autori, come Bozso et al. (389) e Alex et al. (312), hanno riportato un tasso di reintervento maggiore, ad 8 anni del 8.8% in popolazione di età inferiore ai 50 anni e a 15 anni del 26% in una popolazione tra i 55 e 65 anni, rispettivamente. Nell'analisi della popolazione oggetto di studio sottoposta ad AVR, con regressione multivariata di Cox, il genere maschile (HR 1.25 95% CI 1.03-1.52 p 0.026), l'arteriopatia extracardiaca (HR 1.72 95% CI 1.28-2.32 p 0.001) ed una pregressa PCI (HR 2 95% CI 1.14-3.50 p 0.015) sono risultati predittori indipendenti di successiva *Re-Operation of previous aortic prosthetic valve*. Questi risultati non hanno trovato riscontro nella letteratura corrente, se non in modo contrario per quanto concerne la differenza di genere (390).

Analisi dell'esperienza Hesperia Hospital 2010-2020 sulla base delle nuove linee guida ACC/AHA 2020 ed ESC/EACTS 2021

Secondo le linee guida ACC/AHA del 2020 sul trattamento delle valvulopatie cardiache (26), i pazienti con indicazione al trattamento della stenosi valvolare aortica severa, che presentano un rischio chirurgico alto o proibitivo STS >8 ed una aspettativa di vita con qualità accettabile superiore ad 1 anno, potrebbero trarre beneficio da una strategia transcateretere TAVI eseguita attraverso l'approccio transfemorale. Questa raccomandazione si basa principalmente sui risultati dei *trials* clinici randomizzati prospettici che hanno confrontato la TAVI con la sola terapia medica standard (che ha incluso la valvuloplastica percutanea nell'84% dei casi) nei pazienti con stenosi valvolare aortica severa sintomatica giudicati inoperabili (15, 136), evidenziando a 2 anni per la TAVI una mortalità per tutte le cause più bassa dopo la TAVI (43.3%) (HR: 0.58; 95% CI: 0.36–0.92; P < 0.02) rispetto alla terapia medica standard (68%), una minor incidenza di riospedalizzazioni (55% versus 72.5%; P<0.001) ed una ridotta percentuale di pazienti in classe NYHA (New York Heart Association) III o IV (25.2% versus 58%; P < 0.001).

Nella popolazione oggetto di studio, la sopravvivenza ad 1 anno nei pazienti con STS score >8 sottoposti a TAVI con approccio transfemorale è del 92.3%, un dato in linea rispetto a quello riportato nel PARNER 1B (15) per i pazienti inoperabili sottoposti a TAVI transfemorale (69.3%), ma verosimilmente influenzato nel suo valore assoluto dalla bassa numerosità campionaria nella popolazione oggetto di studio (27 pazienti). Confrontata con la curva di sopravvivenza dei pazienti con STS score >8 sottoposti a TAVI con approccio alternativo, l'andamento della curva dei pazienti con STS score >8 sottoposti a TAVI con approccio transfemorale, seppur complessivamente non differente in modo significativo (p 0.349), almeno nei primi anni sembrerebbe confermare il beneficio derivante dall'utilizzo dell'approccio transfemorale rispetto ad un approccio alternativo maggiormente invasivo, quale quello transapicale o transaortico. Il ruolo dell'approccio transascellare in questa popolazione, sicuramente più equiparabile a quello transfemorale in termini di invasività, è meritevole di ulteriori approfondimenti.

Secondo le linee guida ACC/AHA del 2020 (26) sul trattamento delle valvulopatie cardiache, i pazienti, con indicazione al trattamento della stenosi valvolare aortica severa, che presentano una età <65 anni hanno indicazione alla strategia chirurgica AVR sulla base dell'evidenza scientifica pubblicata, che non annovera dati consistenti sulle durabilità delle TAVI in pazienti di età inferiore ai 65 anni (391), a meno che non vi sia una ridotta

aspettativa di vita per cause cardiache e non cardiache. Nella popolazione oggetto di studio, non vi sono stati pazienti sottoposti a TAVI di età inferiore ai 65 anni, dove invece la AVR ha mostrato una ottima performance, con una sopravvivenza a 5 anni del 93.8%, sostanzialmente sovrapponibile a quella riportata nel registro sudcoreano da Kim et al. del 87.8% e del 91.2% in pazienti sottoposti ad AVR isolata con protesi biologica e meccanica, rispettivamente, di età compresa fra i 50 e 69 anni (392).

Secondo le linee guida ACC/AHA del 2020 sul trattamento delle valvulopatie cardiache (26), i pazienti con indicazione al trattamento della stenosi valvolare aortica severa che presentano una età compresa tra i 65 anni e gli 80 anni hanno indicazione sia alla strategia chirurgica AVR sia alla strategia transcateretere TAVI, preferibilmente transfemorale. Rispetto alla AVR, la TAVI ha un rischio di mortalità leggermente inferiore ed è associata ad una ridotta degenza postoperatoria, un più rapido ritorno alle attività della vita quotidiana, un ridotto rischio di fibrillazione atriale parossistica e permanente, un minor tasso emorragico, ed una riduzione del dolore postoperatorio. Al contrario, rispetto alla TAVI, la AVR si caratterizza per un minor rischio di *paravalvular leak*, una ridotta necessità di reintervento sulla valvola aortica ed una ridotta incidenza di impianto di PM definitivo. Pertanto, in questa fascia di età, la scelta AVR o TAVI deve basarsi su altri fattori oltre all'età, quali l'accesso vascolare utilizzabile, le comorbidità cardiache e non cardiache che possono influenzare il rischio per ogni strategia, chirurgica versus transcateretere e per ogni approccio nel contesto della strategia transcateretere, lo stato funzionale atteso e la sopravvivenza dopo AVR, unitamente alla volontà del paziente. Un altro fattore da tenere in considerazione nell'indicazione a TAVI o AVR è la scelta della protesi meccanica nella AVR o biologica nella AVR e nella TAVI, influenzata da considerazioni sulla durabilità delle protesi e dal fatto che la durabilità delle valvole transcateretere oltre i 5-6 anni non è ben nota (393). Nella popolazione oggetto di studio, la sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno, 5 anni e 8 anni, nei pazienti con età compresa tra 65 anni ed 80 anni sottoposti ad AVR e TAVI, è stata del 97.1%, 96.9%, 87.1% e 71.5% e del 99.1%, 90.2%, 66% e 46.1%, rispettivamente, con differenza significativa nell'andamento delle 2 curve di sopravvivenza a favore della AVR ($p < 0.001$). Il maggior carico di comorbidità nella popolazione sottoposta a TAVI rispetto a quella AVR, come evidenziato nella discussione sulle variabili preoperatorie, potrebbe essere responsabile o comunque aver avuto un ruolo rilevante nel determinare questo trend.

Secondo le linee guida ACC/AHA del 2020 sul trattamento delle valvulopatie cardiache (26), i pazienti, con indicazione al trattamento della stenosi valvolare aortica severa, che

presentano un'età superiore agli 80 senza controindicazioni all'approccio transfemorale, hanno indicazione al trattamento transcateretere con TAVI transfemorale. Il razionale alla base di questa raccomandazione è che la TAVI è una procedura efficace e sicura nel trattamento della stenosi valvolare aortica severa indipendentemente dal rischio chirurgico stimato. La mortalità della TAVI transfemorale è risultata inferiore a quella della AVR, indipendentemente dal rischio chirurgico stimato, con un HR di 0.88 e 95% CI di 0.79 e 0.99 in una recente metanalisi di trial randomizzati controllati condotta da Siontis et al. (394). Dalla stessa metanalisi emerge come la TAVI sia associata ad un minor rischio di stroke (HR: 0.81; 95% CI: 0.68–0.98; p 0.028), di complicanze emorragiche, di fibrillazione atriale, ad una ridotta degenza postoperatoria, ad una ridotta sindrome dolorosa postoperatoria e ad un più rapido ritorno alle normali attività della vita quotidiana, mentre è gravata da una maggiore incidenza di complicanze vascolari, di *paravalvular leak*, di impianto di PM definitivo e di reintervento sulla protesi aortica. Tuttavia, la maggior parte degli operatori e dei pazienti ritiene che i vantaggi della TAVI siano superiori agli svantaggi della TAVI stessa. Le TAVI hanno una durabilità di almeno 5 anni, e la carenza di dati sulla durabilità delle TAVI non costituisce un dato così preoccupante nella maggior parte dei pazienti di età >80 anni, poiché la durabilità della valvola è verosimilmente più lunga della aspettativa di vita del paziente (395). Nel caso si verifichi un significativo deterioramento valvolare della THV, una seconda THV all'interno della prima THV, procedura denominata THV-in-THV, può essere impiantata in una buona parte dei casi. Quando l'approccio transfemorale non è fattibile, altri fattori devono essere presi in considerazione nella scelta della strategia terapeutica, quali un accesso vascolare alternativo, le comorbidità cardiache e non cardiache, lo stato funzionale atteso e la sopravvivenza dopo la AVR, unitamente alla volontà del paziente. Nella popolazione oggetto di studio, la sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno, 5 anni ed 8 anni, nei pazienti con età superiore ad 80 anni sottoposti ad AVR e TAVI, è stata del 98.7%, 93.3%, 75.6% e 46.7%, e del 99.1%, 91.9%, 56.3% e 34.5%, rispettivamente, con differenza significativa nell'andamento delle 2 curve di sopravvivenza a favore della AVR (p <0.001). Analogamente a quanto accaduto per la popolazione di età compresa tra i 65 ed 80 anni, il maggior carico di comorbidità nella popolazione sottoposta a TAVI rispetto a quella AVR, come evidenziato nella discussione sulle variabili preoperatorie, potrebbe essere responsabile o comunque aver avuto un ruolo rilevante nell'aver prodotto questo trend, che comunque evidenzia un gap minore e costante tra le 2 curve dopo i primi 3 anni, dopo cui le 2 procedure sembrano avere lo stesso impatto sulla mortalità nel tempo.

Come nel caso delle linee guida americane della AAC/AHA del 2020 (26), anche le raccomandazioni contenute nelle linee guida ESC/EACTS del 2021 (39) sul trattamento della stenosi valvolare aortica severa sono principalmente basate sui dati derivanti dai trial randomizzati controllati svolti nella decade scorsa, che hanno valutato la TAVI e la AVR attraverso l'intero spettro del rischio chirurgico in pazienti prevalentemente anziani, evidenziando come la TAVI sia superiore alla sola terapia medica nei pazienti inoperabili (15) e non inferiore alla AVR nei pazienti non solo ad alto rischio chirurgico (16, 27, 136, 396) ma anche a rischio intermedio con un follow-up superiore ai 5 anni (29, 31, 137, 246, 397, 398, 399). Nel più recenti trial PARTNER 3 (18) ed Evolut Low Risk (19) la TAVI non è risultata inferiore alla AVR nei pazienti a basso rischio a 2 anni di follow-up, anche se questi trial sul basso rischio hanno arruolato prevalentemente pazienti maschi e relativamente anziani (PARTNER 3: età media 73.4 anni, <70 anni 24%, 70-75 anni 36%, >75 anni 40%, >80 anni 13%) mentre sono rimasti esclusi i pazienti con stenosi valvolare aortica a basso flusso o con caratteristiche anatomiche sfavorevoli per entrambe le strategie terapeutiche, come la bicuspidia aortica e una concomitante severa coronaropatia ostruttiva severa. Per colmare il noto gap tra i dati emersi dai trial randomizzati controllati e *la real-world practice*, le linee guida europee (39) hanno rinforzato il ruolo dell'Heart Team nel processo decisionale terapeutico, che deve necessariamente basarsi su fattori quali: età ed aspettativa di vita, comorbidità (inclusa la *frailty* e la qualità di vita), caratteristiche anatomiche e procedurali, rischi relativi di AVR e TAVI e loro *outcomes* a lungo termine, durabilità delle protesi biologiche, fattibilità dell'approccio transfemorale, esperienza e risultati del centro nel trattamento della patologia valvolare aortica, e, infine, volontà del paziente. Le linee guida della ESC (39) ribadiscono comunque che l'Heart Team, nel suo processo decisionale terapeutico, debba tener presente che la durabilità della protesi valvolare è un aspetto chiave da considerare nei pazienti di età <75 anni con basso rischio chirurgico dove la AVR, se fattibile, è il trattamento di scelta, mentre la durabilità della protesi valvolare ha una priorità minore nei pazienti di età ≥ 75 anni o in quelli inoperabili o ad alto rischio chirurgico, dove la TAVI è il trattamento di scelta, specialmente se fattibile per via transfemorale. Nella popolazione oggetto di studio, la sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno e 5 anni nei pazienti con età <75 anni ed EuroSCORE II <4% sottoposti ad AVR e TAVI è stata del 99.2%, 98.4% e 92.1%, e del 96.9%, 90.6%, e 63.4%, rispettivamente, con differenza significativa nell'andamento delle 2 curve di sopravvivenza a favore della AVR ($p < 0.001$), confermando le raccomandazioni delle linee guida europee sulla scelta della AVR in questo gruppo di rischio. Nella popolazione oggetto di studio, la sopravvivenza ad 30

giorni, 1 anno e 5 anni nei pazienti con età ≥ 75 anni sottoposti a AVR e TAVI transfemorale è stata del 99%, 94.8%, e 80.5%, e del 96.6%, 95.5%, e 63.2%, rispettivamente, con differenza significativa nell'andamento delle 2 curve di sopravvivenza a favore della AVR ($p < 0.001$). Nell'interpretazione di questo risultato, apparentemente non in linea con le raccomandazioni europee, si deve tener presente come nella popolazione sottoposta a TAVI vi sia un carico significativamente maggiore di comorbidità rispetto a quello della popolazione sottoposta ad AVR, come evidenziato nella discussione sulle variabili preoperatorie e come questa differenza potrebbe essere responsabile o comunque aver avuto un ruolo rilevante nel determinare questo trend di sopravvivenza, che si evidenzia dopo i primi 2 anni di follow-up e rimane costante nel tempo dopo i primi 4 anni. Al contrario, nella popolazione con EuroSCORE II $> 8\%$ sottoposti a AVR e TAVI transfemorale, la sopravvivenza a 30 giorni, 1 anno e 5 anni è stata del 90.9%, 63.6% e 25.5% e del 96.8%, 93.6%, e 44.4%, rispettivamente, non evidenziando una differenza significativa nell'andamento delle 2 curve di sopravvivenza ($p 0.593$). Nonostante il trend sia a favore della TAVI e risulti in linea con le raccomandazioni europee, il dato è difficilmente interpretabile, data la esiguità campionaria dei pazienti sottoposti ad AVR (n 12).

11. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. Cribier A, Savin T, Saoudi N, et al. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1986; 1:63-7.
2. Letac B, Cribier A, Koning R, et al. Results of percutaneous transluminal valvuloplasty in 218 adults with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1988; 62:598-605.
3. O'Neill WW. Predictors of long term survival after percutaneous aortic valvuloplasty: report of the Mansfield Scientific Balloon Aortic Valvuloplasty Registry. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:193-8.
4. Philips SJ, Ciborski M, Freed PS, et al. A temporary catheter-tip aortic valve: hemodynamic effects on experimental acute aortic insufficiency. *Ann Thorac Surg* 1976; 21: 134-7.

5. 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. *Eur Heart J* 1992;13:704-8.
6. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right ventricle to pulmonary artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet* 2000;356:1403-5.
7. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006-8.
8. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:698-703.
9. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: midterm follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1214-23.
10. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006;113:842-50.
11. Walther T, Falk V, Kempefert J, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation; the initial 50 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:983-8.
12. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high risk patients using the second and current third generation self- expanding CoreValve prosthesis: device success and 30 day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:69-76.
13. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, et al. 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). *Eur Heart J* 2008;29:1463-70.

14. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2011;124:425-33.
15. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-607.
16. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.
17. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (French Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J* 2011;32:191-7.
18. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695–1705.
19. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1706–1715.
20. Windecker S, Okuno T, Unbehaun A, et Al. Which patients with aortic stenosis should be referred to surgery rather than transcatheter aortic valve implantation? *European Heart Journal* 2022; 43: 2729–2750.
21. Webb JG, Wood DA, Ye J, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves. *Circulation* 2010;121:1848-57.
22. O’Gara PT, Loscalzo J In Jameson JL, Kasper DL, Longo DL et al. Ed. *Harrison Principi di Medicina Interna*, 19a edizione, 2021, Casa editrice Ambrosiana. Milano. 1998-2005
23. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1226-33.
24. Yoon SH, Kim WK, Dhoble A et al. Bicuspid Aortic Valve Morphology and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1018–30.

25. Lanza GA, Crea F In Rugarli C, Cappelli G, Cappellini MD et al. Ed. Rugarli Medicina Interna Sistemica, 8a edizione, 2021, Edra. 230-235
26. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77 (4): e25-197
27. Mack MJ, Leon MB, Smith CR et al. 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* 2015; 385(9986): 2477-2484
28. Ribeiro HB, Lerakis S, Gilard S et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis: The TOPAS-TAVI Registry *Journal of the American College of Cardiology* 2018; 71(12): 1297-1308.
29. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis *THE LANCET* 2016; 387(10034): 2218-2225.
30. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis *European Heart Journal* 2019; 40(38): 3143–3153.
31. Leon MB, Smith CR, Mack CR et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients *N Engl J Med* 2016; 374:1609-1620
32. Siemieniuk RA, Agoritsas T et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at low and intermediate risk: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2016;354:i5130
33. Schewel J, Schlüter M, Schmidt T et al. Early haemodynamic changes and long-term outcome of patients with severe low-gradient aortic stenosis after transcatheter aortic valve replacement *EuroIntervention* 2020;15:1181-1189.

34. Foroutan F, Guyatt GH et al. Prognosis after surgical replacement with a bioprosthetic aortic valve in patients with severe symptomatic aortic stenosis: systematic review of observational studies *BMJ* 2016;354:i5065
35. Otto CM. Informed Shared Decisions for Patients with Aortic Stenosis *N Engl J Med* 2019; 380:1769-1770
36. Szerlip M, Arsalan M, Mack MC et al. Usefulness of Balloon Aortic Valvuloplasty in the Management of Patients With Aortic Stenosis *The American Journal of Cardiology* 2017; 120(8):1366-1372.
37. Kolte D, Khera S, Vemulapalli S et al. Outcomes Following Urgent/Emergent Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the STS/ACC TVT Registry *JACC: Cardiovascular Intervention* 2018;11(12):1175-1185
38. Bongiovanni D, Kühl C, Bleiziffer S et al. Emergency treatment of decompensated aortic stenosis *Heart* 2018;104:23-29.
39. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* 2022; 43: 561–632
40. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S et al. Registry of transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:24922516
41. Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA et al. PARTNER 2 Investigators. Structural deterioration of transcatheter versus surgical aortic valve bioprostheses in the PARTNER-2 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:18301843.
42. Deharo P, Bisson A, Herbert J et al. Transcatheter valve-in-valve aortic valve replacement as an alternative to surgical re-replacement. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:489499.
43. Mangner N, Stachel G, Woitek F et al. Predictors of mortality and symptomatic outcome of patients with low-flow severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007977

44. Barbanti M, Costa G, Zappulla P et al. Incidence of long-term structural valve dysfunction and bioprosthetic valve failure after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008440
45. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, et al. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg* 2015;99:12391247
46. Didier R, Eltchaninoff H, Donzeau-Gouge P et al. Five-year clinical outcome and valve durability after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients. *Circulation* 2018;138:25972607
47. Halim SA, Edwards FH, Dai D et al. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve disease: a report from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circulation* 2020;141:10711079
48. Forrest JK, Kaple RK, Ramlawi B et al. Transcatheter aortic valve replacement in bicuspid versus tricuspid aortic valves from the STS/ACC TVT Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:17491759.
49. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT et al. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(9):1149–61
50. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;143(5):E35–71.
51. Khanji MY, Ricci F, Galusko V et al. Management of aortic stenosis: a systematic review of clinical practice guidelines and recommendations *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021 Jul 21;7(4):340-353
52. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38(36):2739-2791
53. Aortic stenosis writing group, Bonow RO, Brown AS, Gillam LD et al. ACC/AATS/AHA/ASE/EACTS/HVS/SCA/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2017 Appropriate Use Criteria for the Treatment of Patients With Severe Aortic Stenosis: a Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for

Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Heart Valve Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2018; 53(2):306-308y.

54. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(2):252-289

55. Malara S, Burzotta F, Romagnoli E et al. Heart Team e malattie valvolari: l'importanza di un approccio multidisciplinare. *G Ital Cardiol* 2021;22(7):561-569

56. Burzotta F, Graziani F, Trani C et al. Clinical Impact of Heart Team Decisions for Patients With Complex Valvular Heart Disease: A Large, Single-Center Experience. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11:e024404

57. Cerrato E, Nombela-Franco L, Nazif TM et al. **Evaluation of current practices in transcatheter aortic valve implantation: the WRITTEN (WoRldwIde TAVI ExperiENce) survey.** *Int J Cardiol* 2017; 228:640-647

58. Antonides CFJ, Mack MJ, Kappetein AP. Approaches to the Role of The Heart Team in Therapeutic Decision Making for Heart Valve Disease, *Structural Heart* 2017; 1(5–6):249-255

59. Al-Azizi KM. The Heart Team Approach: What is the Role of the Surgeon? *Structural Heart*. 2019; 3 (6)

60. Prendergast B. Tricuspid Valve: A Heart Team Approach tricuspid valve disease 2022

61. Heuts S, Olsthoorn JR , Hermans SMM et al. Multidisciplinary decision-making in mitral valve disease: the mitral valve heart team *Neth Heart J*.2019 Apr; 27(4): 176–184.

62. Young MN, Kolte D, Cadigan ME et al. Multidisciplinary Heart Team Approach for Complex Coronary Artery Disease: Single Center Clinical Presentation *journal of the American Heart Association*. 2020;9: e014738
63. Garcia EB, Camara Rosell ML, Moret Ruiz E et al. The impact of frailty in aortic valve surgery. *BMC Geriatrics* (2020) 20:426
64. Graham A, and Brown CH. Frailty, Aging, and Cardiovascular Surgery *Anesth Analg*. 2017; 124(4): 1053–1060.
65. Renker M, Kim WK. Assessment of frailty prior to TAVI: Can it now be measured objectively? *Int J Cardiol*. 2022;350:104-105.
66. Townend JN, Ludman PF, Doshi SN. Measuring frailty in patients undergoing TAVI: how and why? *Eur Heart J*. 2019;40(27):2240-2242
67. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (22): e57-185
68. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Med Sci*. 2001; 56A (3): 146–156
69. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: Toward a better understanding of physiology and etiology: Summary from the american geriatrics society/national institute on aging research conference on frailty in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 991–1001.

70. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 901–908.
71. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: The health abc study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M326–M332.
72. Cesari M, Penninx BW, Pahor M, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: The inchianti study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59: 242–248
73. Leng SX, Xue QL, Tian J, et al. Associations of neutrophil and monocyte counts with frailty in community-dwelling disabled older women: Results from the women's health and aging studies . *Exp Gerontol* 2009; 44: 511–516.
74. Di Napoli M, Papa F; Villa Pini Stroke Data Bank Investigators. Inflammation, hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients. *Stroke* 2002; 33: 1763–1771.
75. Mora S, Rifai N, Buring JE, et al. Additive value of immunoassay-measured fibrinogen and high-sensitivity C-reactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 2006; 114: 381–387.
76. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685–1695. in older adults. *JAMA* 2011; 305: 50–58.
77. Chevalier S, Gougeon R, Nayar K, et al. Frailty amplifies the effects of aging on protein metabolism: Role of protein intake. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 422–429.
78. Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ, et al. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 454–461.

79. Ranucci M, Castelvechio S, Menicanti L, et al. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: Age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. *Circulation* 2009; 119: 3053–3061.
80. Bernstein AD, Parsonnet V. Bedside estimation of risk as an aid for decision-making in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 823–828.
81. Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 222–228.
82. Chen Michael A. Frailty and cardiovascular disease: potential role of gait speed in surgical risk stratification in older adults. *Journal of Geriatric Cardiology* (2015);12:44-56.
83. Mylotte D, Osnabrugge RL, Windecker S et al. Transcatheter aortic valve replacement in Europe: adoption trends and factors influencing device utilization. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:210 – 219.
84. AQUA Qualita tsreport 2014 p69–74. <http://www.aqua-institut.de>.
85. Hamm CW, Arsalan M, Mack MJ. The future of transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2016; 37: 803-810
86. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: 1002 – 1012.
87. Hamm CW, Beyersdorf F. GARY—The Largest Registry of Aortic Stenosis Treatment Worldwide. *Eur Heart J*. 2020; 41 (6): 733-35

88. Kuck KH, Eggebrecht H, Figulla HR et al. Qualitätskriterien zur Durchführung der transkathetären Aortenklappenimplantation (TAVI). Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologie* 2015; 9:11-26
89. Beckmann A, Hamm C, Figulla HR et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): a nationwide registry for patients undergoing invasive therapy for severe aortic valve stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60(5):319-325
90. Hamm CW, Möllmann H, Holzhey D et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J* 2014; 35(24): 1588-1598.
91. Walther T, Hamm CW, Schuler G et al. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(20):2173-2180.
92. Fujita B, Ensminger S, Bauer T et al. Trends in practice and outcomes from 2011 to 2015 for surgical aortic valve replacement: an update from the German Aortic Valve Registry on 42 776 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 53(3):552-559.
93. Lange R, Beckmann A, Neumann T et al. Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Prospective Data From GARY (German Aortic Valve Registry). *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9(24):2541-2554.
94. Bauer T, Möllmann H, Beckmann A et al. Left ventricular function determines the survival benefit for women over men after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *EuroIntervention* 2017; 13(4):467-474.
95. Lauten A, Figulla HR, Möllmann H et al. TAVI for low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with preserved or reduced ejection fraction: a subgroup analysis from the German Aortic Valve Registry (GARY) *EuroIntervention* 2014; 10(7):850-859.
96. Husser O, Fujita B, Hengstenberg C et al. Conscious sedation versus general anesthesia in transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11(6):567-578

97. Werner N, Zahn R, Beckmann A et al. Patients at intermediate surgical risk undergoing isolated interventional or surgical aortic valve implantation for severe symptomatic aortic valve stenosis. One-year results from the German Aortic Valve Registry. *Circulation* 2018; 138:2611-2623
98. Bekeredjian R, Szabo G, Balaban Ü et al. Patients at low surgical risk as defined by the Society of Thoracic Surgeons Score undergoing isolated interventional or surgical aortic valve implantation: in-hospital data and 1-year results from the German Aortic Valve Registry (GARY). *Eur Heart J* 2019;40:1323-1330
99. Moat NE, Ludman P, de Belder MA et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the UK TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2130 – 2138.
100. Hayashida K, Lefevre T, Chevalier B et al. Impact of post-procedural aortic regurgitation on mortality after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1247–1256.
101. Kodali SK, Williams MR, Smith CR et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012;366:1686–1695.
102. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011;123:299–308.
103. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M et al. German Transcatheter Aortic Valve Interventions Registry I. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart* 2011;97:899–906.
104. Gopalakrishnan D, Gopal A, Grayburn PA. Evaluating paravalvular leak after TAVR. *Heart* 2014;100:1903–1904.

105. Rodes-Cabau J, Dumont E, Doyle D. “Valve-in-valve” for the treatment of paravalvular leaks following transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:1116–1119.
106. Maisano F, Taramasso M, Nietlispach F. Prognostic influence of paravalvular leak following TAVI: is aortic regurgitation an active incremental risk factor or just a mere indicator? *Eur Heart J* 2015;36:413 – 415.
107. Jilaihawi H, Kashif M, Fontana G et al. Cross-sectional computed tomographic assessment improves accuracy of aortic annular sizing for transcatheter aortic valve replacement and reduces the incidence of paravalvular aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1275–1286.
108. Willson AB, Webb JG, Labounty TM et al. 3-dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography predicts moderate or severe paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1287 – 1294.
109. Walther T, Hamm CW, Schuler G et al. Perioperative results and complications in 15,964 transcatheter aortic valve replacements: prospective data from the GARY Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2173–2180.
110. De Backer O, Arnous S, Sandholt B et al. Safety and efficacy of using the Viabahn endoprosthesis for percutaneous treatment of vascular access complications after transfemoral aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2015;115:1123–1129.
111. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 2012;366: 1705 – 1715.
112. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J* 2011;32:205–217.

113. Thubrikar MJ, Deck JD, Aouad J, Nolan SP. Role of mechanical stress in calcification of aortic bioprosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:115–125.
114. McElhinney DB, Cheatham JP, Jones et al. Stent fracture, valve dysfunction, and right ventricular outflow tract reintervention after transcatheter pulmonary valve implantation: patient- related and procedural risk factors in the US Melody Valve Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:602–614.
115. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2485 – 2491.
116. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M et al. 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:413–419.
117. Bouleti C, Himbert D, lung B et al. Long-term outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Heart* 2015; 101:936 – 942.
118. Nishida T, Tominaga R. A look at recent improvements in the durability of tissue valves. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013;61:182–190.
119. Bagur R, Rodes-Cabau J, Gurvitch R et al. Need for permanent pacemaker as a complication of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis and similar baseline electrocardiographic findings. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:540–551.
120. Siontis GC, Juni P, Pilgrim T et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:129 – 140.
121. Kempfert J, Holzhey D, Hofmann S et al. First registry results from the newly approved ACURATE TA TAVI system. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;48:137–141.

122. Weber M, Bruggemann E, Schueler R et al. Impact of left ventricular conduction defect with or without need for permanent right ventricular pacing on functional and clinical recovery after TAVR. *Clin Res Cardiol* 2015
123. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8: 60–69.
124. Daneault B, Kirtane AJ, Kodali SK et al. Stroke associated with surgical and transcatheter treatment of aortic stenosis: a comprehensive review. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2143 – 2150.
125. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. European Association for Cardio-Thoracic S. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:S1–44.
126. Latib A, Naganuma T, Abdel-Wahab M et al. Treatment and clinical outcomes of transcatheter heart valve thrombosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e001779.
127. Leetmaa T, Hansson NC, Leipsic J et al. Early aortic transcatheter heart valve thrombosis: diagnostic value of contrast-enhanced multidetector computed tomography. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e001596.
128. Pergolini A, Pino PG, Zampi G, Polizzi V, Musumeci F. Thrombotic aortic restenosis after transapical SAPIEN valve implantation. *J Card Surg* 2014;29:204 – 208.
129. De Marchena E, Mesa J, Pomenti S et al. Thrombus formation following transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8: 728 – 739
130. Najjar M, Salna M, George I. Acute kidney injury after aortic valve replacement: incidence, risk factors and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13: 301 – 316.

131. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*. 2006;113:842-50.
132. Walther T, Falk V, Borger MA et al. Minimally invasive transapical beating heart aortic valve implantation--proof of concept. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:9-15.
133. Mussardo M, Latib A, Chieffo A et al. Periprocedural and short-term outcomes of transfemoral transcatheter aortic valve implantation with the Sapien XT as compared with the Edwards Sapien valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:743-50.
134. Bourantas CV, Modolo R, Baumbach A et al. The evolution of device technology in transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2019;14:e1826-e1833
135. Barker CM et al. The CoreValve US pivotal trial. *Semin Thorac Cradiovasc Surg*. 2014; 26 (3): 179-86
136. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1790-98
137. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ et al. SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1321-31.
138. Grube E, Van Mieghem NM, Bleiziffer S et al. Clinical Outcomes With a Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Prosthesis: The International FORWARD Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:845-53.
139. Forrest JK, Mangi AA, Popma JJ et al. Early Outcomes With the Evolut PRO Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve With Pericardial Wrap. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:160-8.

140. Seiffert M, Bader R, Kappert U et al. Initial German experience with transapical implantation of a second-generation transcatheter heart valve for the treatment of aortic regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:1168-74.
141. Kempfert J, Holzhey D, Hofmann S et al. First registry results from the newly approved ACURATE TATM TAVI system. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48:137-41.
142. Kim WK, Hengstenberg C, Hilker M et al. The SAVI-TF Registry: 1-Year Outcomes of the European Post-Market Registry Using the ACURATE neo Transcatheter Heart Valve Under Real-World Conditions in 1,000 Patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:1368- 74.
143. Meredith Am IT, Walters DL, Dumonteil N et al. Transcatheter aortic valve replacement for severe symptomatic aortic stenosis using a repositionable valve system: 30-day primary endpoint results from the REPRISE II study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1339-48.
144. Feldman TE, Reardon MJ, Rajagopal V et al. Effect of Mechanically Expanded vs Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement on Mortality and Major Adverse Clinical Events in High-Risk Patients With Aortic Stenosis: The REPRISE III Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319:27-37.
145. Falk V, Wöhrle J, Hildick-Smith D et al. Safety and efficacy of a repositionable and fully retrievable aortic valve used in routine clinical practice: the RESPOND Study. *Eur Heart J.* 2017;38:3359-66.
146. Walters L. Primo rapporto sui risultati clinici con il sistema di valvole Lotus Edge di nuova generazione: risultati dello studio di fattibilità Lotus edge. Presentato all'ACC 2017, Washington, DC, USA, 17-19 marzo 2017.
147. Comunicazione del ministero della salute. Avviso di Sicurezza (Field Safety Notice FSN) - Ritiro urgente di dispositivo medico LOTUS Edge™ Valve System). http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_AvvisiSicurezza_9818_azione_itemAzione0_files_itemFiles0_fileAzione.pdf

148. Rodes-Cabau J, Williams MR, Wijeyesundera HC et al. Transcatheter aortic valve replacement with the HLT Meridian Valve. *Circulation Cardiovascular Interventions*. 2019; 12: e008053
149. Maisano F, Worthley S, Rodés-Cabau J et al. Early commercial experience from transcatheter aortic valve implantation using the Portico™ bioprosthetic valve: 30-day outcomes in the multicentre PORTICO-1 study. *EuroIntervention*. 2018;14:886-93.
150. Möllmann H, Linke A, Holzhey DM et al. Implantation and 30-Day Follow-Up on All 4 Valve Sizes Within the Portico Transcatheter Aortic Bioprosthetic Family. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1538-47.
151. Navitor Abbott <https://www.cardiovascular.abbott/int/en/hcp/products/structural-heart/transcatheter-valve-solutions/navitor-tavi-systems.html>
152. Gaia DF, Breda JR, Duarte Ferreira CB et al. New Braile Inovare transcatheter aortic prosthesis: clinical results and follow-up. *EuroIntervention*. 2015;11:682-9.
153. Pontes JC, Duarte JJ, Silva AD et al. Initial and pioneer experience of transcatheter aortic valve implantation (Inovare) through femoral or iliac artery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2013;28:208-16.
154. Tchetché D, Windecker S, Kasel AM et al. 1-Year Outcomes of the CENTERA-EU Trial Assessing a Novel Self-Expanding Transcatheter Heart Valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019; 12 (7): 673-680
155. Song GY, Yang MY, Wang Y et al. Effect of transcatheter aortic valve replacement using Venus-A valve for treating patients with severe aortic stenosis. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2017; 45(10): 843-847.
156. Chandra P, Jose J, Mattummal S et al. Clinical evaluation of the Hydra self-expanding transcatheter aortic valve: 6 month results from the GENESIS trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021; 98(2): 371-379

157. Adams HSL, Prendergast B, Redwood. BIOVALVE: A New Self-Expanding Supra-Annular TAVR System. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020; 13(2): 167-169
158. Zhu D, Hu J, Meng W, Guo Y. Successful Transcatheter Aortic Valve Implantation for Pure Aortic Regurgitation using a New Second Generation Self-Expanding J-Valve™ System – The First in-Man Implantation. *Heart, Lung and Circulation.* 2015; 24 (4): 411-414
159. Zhou D, Pan W, Wang J et al. VitaFlow™ transcatheter valve system in the treatment of severe aortic stenosis: One-year results of a multicenter study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020; 95(2): 332-338
160. Jagielak D, Stanska A, Klapkowski A et al. Transfermoral aortic valve implantation using self-expanding New Valve Technology (NVT) Allegra bioprosthesis: A pilot prospective study. *Cardiol J.* 2021;28(3):384-390.
161. Lefèvre T, Colombo A, Tchétché D et al. Prospective Multicenter Evaluation of the Direct Flow Medical Transcatheter Aortic Valve System: 12-Month Outcomes of the Evaluation of the Direct Flow Medical Percutaneous Aortic Valve 18F System for the Treatment of Patients With Severe Aortic Stenosis (DISCOVER) Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:68-75.
162. Schofer J, Colombo A, Klugmann S et al. Prospective multicenter evaluation of the direct flow medical transcatheter aortic valve. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:763-8.
163. Falk V, Walther T, Schwammenthal E et al. Transapical aortic valve implantation with a self-expanding anatomically oriented valve. *Eur Heart J.* 2011;32:878-87.
164. Holzhey D, Linke A, Treede H et al. Intermediate follow-up results from the multicenter engager European pivotal trial. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:2095-100.
165. Fish RD, Paniagua D, Urena P, Chevalier B. The Colibri heart valve: theory and practice in the achievement of a low-profile, pre-mounted, pre-packaged TAVI valve. *EuroIntervention.* 2013;9 Suppl:S111-4.

166. Feng Y, Zhao ZG, Baccaro J, Zeng MF, Fish RD, Chen M. First-in-man implantation of a pre-packaged self-expandable dry-tissue transcatheter aortic valve. *Eur Heart J*. 2018;39:713.
167. Sievert H. The Venus A-Valve and the Venibri TAVR Systems Better for Bicuspid and Dry Leaflet Technology. Presented at TCT 2017, Seattle, WA, USA, 29 Oct to 2 Nov 2017
168. Hengstenberg C. Il sistema TAVI transapico Trinity. Presentato a TVT 2017, Vancouver, BC, Canada, 5-8 giugno 2014.
169. Leon MB. Innovazioni in TAVI – Valve Medical. Presentato a EuroPCR 2018, Parigi, Francia, 22-25 maggio 2018
170. Rheude T, Blumenstein J, Mollmann H, Husser O. Spotlight on the SAPIEN 3 transcatheter heart valve. *Medical Devices: Evidence and Research*. 2018; 11: 353–360
171. Pibarot P, Salaun E, Dahou A, et al. Echocardiographic Results of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients: The PARTNER 3 Trial. *Circulation*. 2020;141:1527–1537.
172. A Prospective, Randomized, Controlled, Multi-Center Study to Establish the Safety and Effectiveness of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve in Low Risk Patients Requiring Aortic Valve Replacement who have Severe, Calcific, Symptomatic Aortic Stenosis. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02675114. Web site: clinicaltrials.gov
173. Barbanti M, Costa G. SAPIEN 3 Ultra Transcatheter Aortic Valve Device. Two Sides of the Moon. *JACC: CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS*. 2020; 13 (22): 2639–41
174. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J*. 2011; 32 (2): 205-217
175. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothoracic Surg*. 2012; (42 (5): S45-60

176. Piazza N, Wenaweser P, van Gameren M et al. Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving system—a Bern-Rotterdam Study. *Am Heart J* 2010;159:323–9.
177. Rosenhek R, Lung B, Tornos P, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J* 2012;33: 822– 8.
178. Pal SK, Katheria V, Hurria A. Evaluating the older patient with cancer: understanding frailty and the geriatric assessment. *CA Cancer J Clin* 2010;60:120–32.
179. Morris JC. The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412– 4.
180. Rodes-Cabau J, Gutierrez M, Bagur R, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1988–99.
181. Brott T, Adams HP Jr., Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20: 864 –70.
182. Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988;19:1497–500; Lyden PD, Lau GT. A critical-appraisal of stroke evaluation and rating- scales. *Stroke* 1991;22:1345–52.
183. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, et al. Validation of the bleeding academic research consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2012;125:1424 –31.
184. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736 – 47.

185. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1–142.
186. Genereux P, Piazza N, Alu MC et al. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *Eur Heart J*. 2021; 42 (19): 1825-1857
187. Di Eusanio M, Phan K, Yan TD et al. Sutureless Aortic Valve Replacement International Registry (SU-AVR-IR): design and rationale from the International Valvular Surgery Study Group (IVSSG) *Ann Cardiothorac Surg* 2015;4(2):131-139
188. Zhang S, Kolominsky-Rabas PL. How TAVI registries report clinical outcomes- A systematic review of endpoints based on VARC-2 definitions. *PLoS One*. 2017;12(9):e0180815
189. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999 Jul;16(1):9-13.
190. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Apr;41(4):734-44; discussion 744-5.
191. K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489-495.
192. Shahian DM, Jacobs JP, Badhwar V et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 1---Background, Design Considerations, and Model Development. *Ann Thorac Surg*. 2018; 105: 1411-8.

193. Lansky AJ, Messe SR, Brickman AM, et al. Proposed standardized neurological endpoints for cardiovascular clinical trials: an Academic Research Consortium initiative. *Eur Heart J*. 2018;39:1687–97.
194. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al., Acute Kidney Injury N. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.],
195. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Monaghan MJ. Assessment of paravalvular regurgitation following TAVR: a proposal of unifying grading scheme. *J Am Coll Cardiol Img*. 2015;8:340–60.
196.
https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2251_ulterioriallegati_ulterioreallegato_0_alleg.pdf
197. Wang D, Huang L, Zhang Y et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: comparison of results from randomized controlled trials and real-world data. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2020 Jun 1;35(3):346-367.
198. Takeji Y, Taniguchi T, Morimoto T et al. Transcatheter aortic valve implantation versus conservative management for severe aortic stenosis in real clinical practice. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222979.
199. Brennan JM, Lowenstern A, Sheridan P et al. Association Between Patient Survival and Clinician Variability in Treatment Rates for Aortic Valve Stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(16):e020490.
200. Jahangiri M, Bilkhu R, Embleton-Thirsk A et al. Surgical aortic valve replacement in the era of transcatheter aortic valve implantation: a review of the UK national database. *BMJ Open*. 2021;11(10):e046491

201. Weferling M, Hamm CW, Kim WK. Percutaneous Coronary Intervention in Transcatheter Aortic Valve Implantation Patients: Overview and Practical Management. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:653768.
202. Ochiai T, Chakravarty T, Yoon SH et al. Coronary Access After TAVR. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(6):693-705.
203. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017;120(9):1501-1517.
204. Gregoratos G. Permanent pacemakers in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(9):1125-35.
205. Papadopoulos N, Schiller N, Fichtlscherer S et al. A propensity matched analysis of longterm outcomes following transcatheter based aortic valve implantation versus classic aortic valve replacement in patients with previous cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2014;9:99.
206. Walther T, Blumenstein J, van Linden A, Kempfert J. Contemporary management of aortic stenosis: surgical aortic valve replacement remains the gold standard. *Heart.* 2012;98 Suppl 4:iv23-9.
207. Li YM, Tsauo JY, Jia KY, et al. Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Previous Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;7:612155.
208. Greason KL, Mathew V, Suri RM et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with prior coronary artery bypass graft operation: a PARTNER trial subgroup analysis. *Ann Thorac Surg.* (2014) 98:1–7.
209. Chen S, Redfors B, Ben-Yehuda O, Crowley A, Greason KL, Alu MC, et al.. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with prior cardiac surgery in the randomized PARTNER 2A trial. *JACC Cardiovasc Interv.* (2018) 11:2207–16.

210. Stortecky S, Brinks H, Wenaweser P et al.. Transcatheter aortic valve implantation or surgical aortic valve replacement as redo procedure after prior coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.*2011; 92:13.
211. Wilbring M, Tugtekin SM, Alexiou K et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation vs. conventional aortic valve replacement in high-risk patients with previous cardiac surgery: a propensity-score analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 44:42–7. 24–30.
212. Reinohl J, Kaier K, Reinecke H, Frankenstein L, et al.. Transcatheter aortic valve replacement: the new standard in patients with previous coronary bypass grafting? *JACC Cardiovasc Interv.* 2016; 9:2137–43.
213. Gupta T, Khera S, Kolte D et al. Transcatheter vs. surgical aortic valve replacement in patients with prior coronary artery bypass grafting: trends in utilization and propensity-matched analysis of in-hospital outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018; 11:e006179.
214. Zhao ZG, Jilaihawi H, Feng H et al. Transcatheter aortic valve implantation in bicuspid anatomy 2015. *Review Nat Rev Cardiol*; 12(2):123-8.
215. Fu B, Chen Q, Zhao F et al. Efficacy and safety of transcatheter aortic valve implantation in patients with severe bicuspid aortic stenosis. *Ann Transl Med.* 2020; 8(14):873.
216. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S et al. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(21):2492-2516.
217. Halim SA. et al. Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Bicuspid Aortic Valve Disease: A Report From the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circulation.* 2020; 141(13):1071-1079.

218. Waksman R. et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients With Symptomatic Severe Bicuspid Aortic Valve Stenosis. JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(9):1019-1027.
219. Yoon SH. Et al. Bicuspid Aortic Valve Stenosis Transcatheter Aortic Valve Replacement Registry Investigators. Bicuspid Aortic Valve Morphology and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 2020; 76(9):1018-1030.
220. Tchetché D. et al. Bicuspid Aortic Valve Anatomy and Relationship With Devices: The BAVARD Multicenter Registry. Circ Cardiovasc Interv. 2019;12(1):e007107.
221. Makkar RR et al. Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement with Balloon Expandable Sapien3 Valve in Bicuspid Aortic Stenosis; Presented at ACC 2019, New Orleans, USA.
222. Williams M. et al. The PARTNER 3 Bicuspid Registry for SAPIEN 3 TAVR in Low Surgical Risk Patients; Presented at TCT 2020; October 2020, tctconnect.com.
223. Makkar RR et al. Association Between Transcatheter Aortic Valve Replacement for Bicuspid vs Tricuspid Aortic Stenosis and Mortality or Stroke. JAMA. 2019; 321(22):2193-2202.
224. Share of population by age that were current smokers in the UK 2019. Published by Koen van Gelder Jan 13, 2022 <https://www.statista.com/statistics/1189201/uk-population-of-current-smokers-by-age/>
225. Cheung A, Haas B, Ringer TJ, McFarlan A, Wong CL. Canadian Study of Health and Aging Clinical Frailty Scale: Does It Predict Adverse Outcomes among Geriatric Trauma Patients? J Am Coll Surg. 2017 Nov;225(5):658-665.e3.
226. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. J Am Geriatr Soc. 1983 Dec;31(12):721-7.
227. Iung B, Baron G, Butchart EG et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J. 2003; 24(13):1231-43.

228. Tarantini G et al. Transcatheter aortic valve implantation in degenerated surgical aortic valves. *EuroIntervention* 2021 Oct 20; 17(9):709-719
229. Freno DR, Shipe ME, Levack MM et al. Modeling the impact of delaying transcatheter aortic valve replacement for the treatment of aortic stenosis in the era of COVID-19. *JTCVS Open*. 2021;7:63-71.
230. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Gummert J. German Heart Surgery Report 2020: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69(4):294-307.
231. Adlam D, Chan N, Baron J, Kovac J. Aortic stenosis in the time of COVID-19: Development and outcomes of a rapid turnaround TAVI service. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;98(3):E478-E482.
232. Diaz R, Hernandez-Vaquero D et al. Long-term outcomes of mechanical versus biological aortic valve prosthesis: Systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158(3):706-714.e18.
233. Thiele H, Kurz T, Feistritz HJ et al. General Versus Local Anesthesia With Conscious Sedation in Transcatheter Aortic Valve Implantation: The Randomized SOLVE-TAVI Trial. *Circulation*. 2020;142(15):1437-1447.
234. Overtchouk P, Modine T. Alternate Access for TAVI: Stay Clear of the Chest. *Interv Cardiol*. 2018;13(3):145-150
235. Perrin N, Bonnet G, Leroux L, Ibrahim R, Modine T, Ben Ali W. Transcatheter Aortic Valve Implantation: All Transfemoral? Update on Peripheral Vascular Access and Closure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:747583.
236. Bapat VN, Bruschi G. Transaortic access is the key to success. *EuroIntervention*. 2013;9 Suppl:S25-32.

237. Zhan Y, Toomey N, Ortoleva J, Kawabori M, Weintraub A, Chen FY. Safety and efficacy of transaxillary transcatheter aortic valve replacement using a current-generation balloon-expandable valve. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):244.
238. UK TAVI Trial Investigators, Toff WD, Hildick-Smith D, Kovac J et al. Effect of Transcatheter Aortic Valve Implantation vs Surgical Aortic Valve Replacement on All-Cause Mortality in Patients With Aortic Stenosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(19):1875-1887.
239. Paparella D, Santarpino G, Malvindi PG et al. Minimally invasive surgical versus transcatheter aortic valve replacement: A multicenter study. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019;23:100362.
240. Kalra R, Patel N, Doshi R, Arora G, Arora P. Evaluation of the Incidence of New-Onset Atrial Fibrillation After Aortic Valve Replacement. *JAMA Intern Med.* 2019;179(8):1122-1130.
241. Costa G, D'Errigo P, Rosato S et al. One-Year Outcomes and Trends over Two Eras of Transcatheter Aortic Valve Implantation in Real-World Practice. *J Clin Med.* 2022;11(5):1164.
242. Lauck SB, Baron SJ, Irish W et al. Temporal Changes in Mortality After Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement: Retrospective Analysis of US Medicare Patients (2012-2019). *J Am Heart Assoc.* 2021;10(20):e021748.
243. Krasopoulos G, Falconieri F, Benedetto U, Newton J, Sayeed R, Kharbanda R, Banning A. European real world trans-catheter aortic valve implantation: systematic review and meta-analysis of European national registries. *J Cardiothorac Surg.* 2016;11(1):159.
244. Pesarini G, Venturi G, Tavella D et al. Real World Performance Evaluation of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Clin Med.* 2021;10(9):1890.
245. Saad AM, Kassis N, Isogai T et al. Trends in Outcomes of Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement in the United States (2012-2017). *Am J Cardiol.* 2021;141:79-85.

246. Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2184-94.
247. Di Eusanio M, Fortuna D, De Palma R et al. Aortic valve replacement: results and predictors of mortality from a contemporary series of 2256 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(4):940-7.
248. Di Eusanio M, Vessella W, Carozza R et al. Ultra fast-track minimally invasive aortic valve replacement: going beyond reduced incisions. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(suppl_2):ii14–ii18.
249. Ludman PF. UK TAVI registry. *Heart*. 2019;105(Suppl 2):s2-s5
250. Krittanawong C, Kumar A, Wang Z et al. Predictors of In-Hospital Mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2020;125(2):251-257.
251. Thivilliers AP, Ladarré R, Merabti O et al. The learning curve in transcatheter aortic valve implantation clinical studies: A systematic review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020;36(2):152-161.
252. Yamawaki M, Iwasaki K, Araki M et al. OCEAN-TAVI Registry. A proctoring system to manage the learning curve associated with the introduction of transcatheter aortic valve implantation in Japan. *Heart Vessels*. 2018;33(6):630-639.
253. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *Ann Thorac Surg* 2016;102(2):573-9.
254. Wendt D, Thielmann M, Kahlert P et al. Comparison between different risk scoring algorithms on isolated conventional or transcatheter aortic valve replacement. *Comparative Study*. *Ann Thorac Surg*. 2014 Mar;97(3):796-802.

255. Baro R, Cura F, Belardi J, Brugaletta S, Lamelas P. Surgical Risk Scoring in TAVR: Still Needed? A Metaregression Analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2021 Dec;46(12):100875.
256. Al-Farra H, Ravelli ACJ, Henriques JPS et al. NHR THI Registration Committee Development and validation of a prediction model for early mortality after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) based on the Netherlands Heart Registration (NHR): The TAVI-NHR risk model. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022. doi: 10.1002/ccd.30398.
257. Tjang YS, van Hees Y, Körfer R, Grobbee DE, van der Heijden GJ. Predictors of mortality after aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(3):469-74
258. Hahn J, Virk HUH, Al-Azzam F et al. Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Chronic and End-Stage Kidney Disease. *Am J Cardiol*. 2022;164:100-102.
259. Szerlip M, Zajarias A, Vemalapalli S et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2806–2815.
260. Adamo M, Fiorina C, Petronio AS et al. Comparison of Early and Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients with New York Heart Association Functional Class IV to those in Class III and Less. *J Cardiol*. 2018 Nov 15;122(10):1718-1726.
261. Harling L, Saso S, Jarral OA, Kourliouros A, Kidher E, Athanasiou T. Aortic valve replacement for aortic stenosis in patients with concomitant mitral regurgitation: should the mitral valve be dealt with? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(5):1087-96.
262. Khawaja MZ, Williams R, Hung J et al. Impact of preprocedural mitral regurgitation upon mortality after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for severe aortic stenosis. *Heart*. 2014;100(22):1799-803.
263. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation*. 2007;116(22):2544-52.

264. Zimarino M, Barbanti M, Dangas GD et al. Early adverse impact of transfusion after transcatheter aortic valve replacement: a propensity-matched comparison from TRITAVI registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020; 13:311–320.

265. Al-Attar N, Johnston S, Jamous N et al. Impact of bleeding complications on length of stay and critical care utilization in cardiac surgery patients in England. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019; 14.

266. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion.* 2004;44(10):1453–62

267. Moretti C, D'Amico M, D'Ascenzo F et al. Impact on prognosis of periprocedural bleeding after TAVI: mid-term follow-up of a multicenter prospective study. *Interv Cardiol.* 2014;27(3):293-9.

268. Pilgrim T, Stortecky S, Luterbacher F, Windecker S, Wenaweser P. Transcatheter aortic valve implantation and bleeding: incidence, predictors and prognosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35(4):456-62.

269. Beurtheret S, Karam N, Resseguier N et al. Femoral Versus Nonfemoral Peripheral Access for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(22):2728-2739.

270. Guo R, Xie M, Yim WY et al. Does approach matter? A meta-analysis of outcomes following transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve replacement. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):358.

DISCUSSIONE ALL-CAUSE MORTALITY

271. Braunwald E. Aortic Stenosis: Then and Now. *Circulation.* 2018;137(20):2099-2100.

272. Attinger-Toller A, Ferrari E, Tueller D et al. Age-Related Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the SwissTAVI Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(9):952-960.

273. Mok M, Nombela-Franco L, Dumont E et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights on clinical outcomes, prognostic markers, and functional status changes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(10):1072-84.
274. Eftychiou C, Eteocleous N, Zittis I et al. Outcomes of transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and predictors of thirty-day major adverse cardiovascular events (MACE) and one-year mortality. *Hellenic J Cardiol.* 2021;62(1):57-64.
275. Farag M, Kiberu Y, Ashwin Reddy S et al. Preoperative Atrial Fibrillation is associated with long-term mortality in patients undergoing surgical Aortic valve Replacement. *J Card Surg.* 2021;36(10):3561-3566.
276. Puls M, Korte KP, Bleckmann A et al. Long-term outcomes after TAVI in patients with different types of aortic stenosis: the conundrum of low flow, low gradient and low ejection fraction. *EuroIntervention.* 2017;13(3):286-293.
277. Nuis RJ, Dager AE, van der Boon RM et al. Patients with aortic stenosis referred for TAVI: treatment decision, in-hospital outcome and determinants of survival. *Neth Heart J.* 2012;20(1):16-23.
278. Vlot EA, Verwijmeren L, van de Garde EMW, Kloppenburg GTL, van Dongen EPA, Noordzij PG. Intra-operative red blood cell transfusion and mortality after cardiac surgery. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):65.
279. Rahman F, Resar JR. TAVI Beyond 3 Years: Durability and Predictors for Survival. *Innovations (Phila).* 2021;16(5):417-425.
280. Holmgren A, Enger TB, Näslund U et al. Long-term results after aortic valve replacement for bicuspid or tricuspid valve morphology in a Swedish population. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;59(3):570-576.

281. Makkar RR, Yoon SH, Chakravarty T et al. Association Between Transcatheter Aortic Valve Replacement for Bicuspid vs Tricuspid Aortic Stenosis and Mortality or Stroke Among Patients at Low Surgical Risk. *JAMA*. 2021 Sep 21;326(11):1034-1044.
282. Zhou D, Yidilisi A, Fan J et al. Three-year outcomes of transcatheter aortic valve implantation for bicuspid versus tricuspid aortic stenosis. *EuroIntervention*. 2022;18(3):193-202.
283. Bruschi G, Morici N. Mortality in the PARTNER trials: transfemoral is better. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):169-71.
284. Fröhlich GM, Baxter PD, Malkin CJ et al. Comparative survival after transapical, direct aortic, and subclavian transcatheter aortic valve implantation (data from the UK TAVI registry). *Am J Cardiol*. 2015;116(10):1555-9.
285. Kaihara T, Higuma T, Izumo M et al. Influence of coronary artery disease and percutaneous coronary intervention on mid-term outcomes in patients with aortic valve stenosis treated with transcatheter aortic valve implantation. *Clin Cardiol*. 2021;44(8):1089-1097.
286. Dewey TM, Brown DL, Herbert MA et al. Effect of concomitant coronary artery disease on procedural and late outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(3):758-67; discussion 767.
287. Codner P, Assali A, Dvir D et al. Two-year outcomes for patients with severe symptomatic aortic stenosis treated with transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2013;111(9):1330-6.
288. Beach JM, Mihaljevic T, Svensson LG et al. Coronary artery disease and outcomes of aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(8):837-48.
289. Rodés-Cabau J, Urena M, Nombela-Franco L. Indications for transcatheter aortic valve replacement based on the PARTNER trial. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(3):208-14.

290. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 55:1080-1090.
291. Thomas M, Schymik G, Walther T et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation.* 2011; 124:425-433.
292. Gurvitch R, Wood DA, Tay EL et al. Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation.* 2010; 122:1319-1327.
293. Osmanska J, Murdoch D. Real-life outcomes and readmissions after a TAVI procedure in a Glasgow population. *Br J Cardiol.* 2021 Sep 1;28(3):37.
294. Kolte D, Khera S, Sardar MR et al. Thirty-Day Readmissions After Transcatheter Aortic Valve Replacement in the United States: Insights From the Nationwide Readmissions Database. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(1):e004472.
295. Franzone A, Pilgrim T, Arnold N et al. Rates and predictors of hospital readmission after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J.* 2017;38(28):2211-2217.
296. Nombela-Franco L, Trigo M Del et al. Incidence, causes, and predictors of early (≤ 30 days) and late unplanned hospital readmissions after transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1748–1757.
297. Tripathi B, Nerusu LA, Sawant AC, Atti L, Sharma P, Pershad A. Transcatheter Aortic Valve Implantation Readmissions in the Current Era (from the National Readmission Database). *Am J Cardiol.* 2020;130:115-122.
298. Khoury H, Ragalie W, Sanaiha Y et al. Readmission After Surgical Aortic Valve Replacement in the United States. *Ann Thorac Surg.* 2020;110(3):849-855.

299. Li YM, Mei FY, Yao YJ, Tsauo JY, Peng Y, Chen M. Causes and predictors of readmission after transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis and systematic review. *Herz*. 2021;46(Suppl 1):1-8.
300. Iribarne A, Chang H, Alexander JH et al. Readmissions after cardiac surgery: experience of the National Institutes of Health/Canadian Institutes of Health research cardiothoracic surgical trials network. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(4):1274-80.
301. Caponcello MG, Banderas LM, Ferrero C, Bramlage C, Thoenes M, Bramlage P. Gender differences in aortic valve replacement: is surgical aortic valve replacement riskier and transcatheter aortic valve replacement safer in women than in men? *J Thorac Dis*. 2020;12(7):3737-3746.
302. Forcillo J, Condado JF, Binongo JN et al. Readmission rates after transcatheter aortic valve replacement in high- and extreme-risk patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(2):445-452.
303. Guedeney P, Huchet F, Manigold T et al. Incidence of, risk factors for and impact of readmission for heart failure after successful transcatheter aortic valve implantation. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019;112(12):765-772.
304. Une D, Mesana L, Chan V et al. Clinical Impact of Changes in Left Ventricular Function After Aortic Valve Replacement: Analysis From 3112 Patients. *Circulation*. 2015;132(8):741-7.
305. Sanchez CE, Hermiller JB Jr, Pinto DS et al. Predictors and Risk Calculator of Early Unplanned Hospital Readmission Following Contemporary Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement from the STS/ACC TVT Registry. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020;21(3):263-270.
306. Yerasi C, Tripathi B, Wang Y et al. National trends and 30-day readmission rates for next-day-discharge transcatheter aortic valve replacement: An analysis from the Nationwide Readmissions Database, 2012-2016. *Am Heart J*. 2021;231:25-31.

307. Ando T, Ashraf S, Kuno T, Briasoulis A, Takagi H, Grines C, Malik A. Hospital variation of 30-day readmission rate following transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2022;108(3):219-224.
308. Arora S, Hendrickson MJ, Strassle PD et al. Trends in Costs and Risk Factors of 30-Day Readmissions for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2020;137:89-96.
309. Elbaz-Greener G, Qiu F, Masih S et al. Profiling Hospital Performance Based on Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Ontario, Canada. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(12):e004947.
310. Dodson JA, Williams MR et al. Hospital practice of direct-home discharge and 30-day readmission after transcatheter aortic valve replacement in the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy (STS/ACC TVT) Registry. *J Am Heart Assoc*. 2021; 6:e006127.
311. Panaich SS, Arora S, Patel N et al. Etiologies and Predictors of 30-Day Readmission and In-Hospital Mortality During Primary and Readmission After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2016;118(11):1705-1711.
312. Alex S, Hiebert B, Arora R, Menkis A, Shah P. Survival and Long-Term Outcomes of Aortic Valve Replacement in Patients Aged 55 to 65 Years. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66(4):313-321.
313. Wiechmann J, Lee LY, Yu Y et al. Ten-year outcomes of surgical aortic valve replacement with a contemporary supra-annular porcine valve in a Medicare population. Article in press. doi.org/10.1016/j.xjon.2022.08.002.
314. McNeely C, Telila T, Markwell S, Hazelrigg S, Vassileva CM. Hospital readmission after aortic valve replacement: impact of preoperative heart failure. *J Heart Valve Dis*. 2016;25:430-6.

315. Ruel M, Rubens FD, Masters RG et al. Late incidence and predictors of persistent or recurrent heart failure in patients with aortic prosthetic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(1):149-59.
316. Nazzari H, Nm H, Ezekowitz J, et al. The relationship between heart- failure hospitalization and mortality in patients receiving transcath- eter aortic valve replacement. *Can J Cardiol.* 2019;35(4):413–421.
317. Holmes DR, Brennan JM, Rumsfeld JS, et al. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA.* 2015;313(10):1019–1028.
318. Barbanti M, Petronio AS, Etori F, et al. 5-Year outcomes after transcatheter aortic valve implantation with corevalve prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(8):1084–1091.
319. Galat A, Guellich A, Bodez D, et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? *Eur Heart J.* 2016;37 (47):3525–3531.
320. Khan F, Okuno T, Malebranche D, et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with multivalvular heart disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(13):1503–1514.
321. Panagides V, Alperi A, Mesnier J, Philippon F, Bernier M, Rodes-Cabau J. Heart failure following transcatheter aortic valve replacement. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021;19(8):695-709.
322. Gedela M, Khan M, Jonsson O. Heart Failure. *S D Med.* 2015 Sep;68(9):403-5, 407-9.
323. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726.
324. Zahid S, Hashem A, Atti V, Khan MZ, Kawsara M, Balla S. Outcomes of 30-Day Readmission in Patients With Heart Failure on Index Hospitalization Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation (from the US Nationwide Readmissions Database). *Am J Cardiol.* 2022;179:110-111.

325. Durand E, Doutriaux M, Bettinger N et al. Incidence, Prognostic Impact, and Predictive Factors of Readmission for Heart Failure After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(23):2426-2436.
326. Abdel-Wahab M, Landt M, Neumann FJ et al. 5-Year Outcomes After TAVR With Balloon-Expandable Versus Self-Expanding Valves: Results From the CHOICE Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(9):1071-1082.
327. Vejpongsa P, Xu J, Quinones MA, Shah DJ, Zoghbi WA. Differences in Cardiac Remodeling in Left-Sided Valvular Regurgitation: Implications for Optimal Definition of Significant Aortic Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(10):1730-1741.
328. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(1):82-90.
329. Huded CP, Tuzcu EM, Krishnaswamy A et al. Association Between Transcatheter Aortic Valve Replacement and Early Postprocedural Stroke. *JAMA.* 2019;321(23):2306-2315.
330. Yokoyama Y, Kuno T, Ando T, Sugiura T, Latib A. Meta-Analysis of 5-Year Risk of All-Cause Death or Stroke After Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol.* 2022;166:146-147.
331. Miller DC, Blackstone EH, Mack MJ et al. Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022; 143(832–843):e13
332. Agarwal S, Garg A, Parashar A, Svensson LG, Tuzcu EM, Navia JL, Mick S, Kapadia SR. In-hospital mortality and stroke after surgical aortic valve replacement: A nationwide perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(3):571-8.e8.

333. Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtländer T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention*. 2012;8(1):129-38.
334. Tummala V, Kuruvilla A, Yaligar A, Agha S, Bilfinger T, Shroyer AL. Pre-operative and post-operative atrial fibrillation in patients undergoing SAVR/TAVR.. *Vessel Plus* 2022;6:17. [10.20517/2574-1209.2021.114](https://doi.org/10.20517/2574-1209.2021.114).
335. Auffret V, Lefevre T, Van Belle E et al. Temporal Trends in Transcatheter Aortic Valve Replacement in France: FRANCE 2 to FRANCE TAVI. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):42-55.
336. Nombela-Franco L, Webb JG, de Jaegere P et al. Timing, predictive factors and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation*. 2012; 126(25):3041–3053.
337. Kohno H, Ueda H, Matsuura K, Tamura Y, Watanabe M, Matsumiya G. Long-term consequences of atrial fibrillation after aortic valve replacement. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2017;25(3):179-191.
338. Waksman R, Minha S. Stroke after aortic valve replacement: the known and unknown. *Circulation*. 2014;129(22):2245-7.
339. Kahlert P, Al-Rashid F, Plicht B et al. Incidence, predictors, origin and prevention of early and late neurological events after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a comprehensive review of current data. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35(4):436-49.
340. Messé SR, Acker MA, Kasner SE et al. Stroke after aortic valve surgery: results from a prospective cohort. *Circulation*. 2014;129(22):2253-61.
341. Fisher M. Stroke and TIA: Epidemiology, Risk Factors, and the Need for Early Intervention. *Am J Manag Care*. 2008;14:S204-S211.

342. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2012; 366:1705–1715.
343. Bagur R et al. Need for Permanent Pacemaker as a Complication of Transcatheter Aortic Valve Implantation and Surgical Aortic Valve Replacement in Elderly Patients With Severe Aortic Stenosis and Similar Baseline Electrocardiographic Findings *J Am Coll Cardiol Intv* 2012;5:540–5.
344. Boughaleb D, Mansourati J, Genet L, Barra J, Mondine P, Blanc JJ. Permanent cardiac stimulation after aortic valve replacement: incidence, predictive factors and long-term prognosis. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994;87:925–30.
345. Keefe DL, Griffin JC, Harrison DC, Stinson EB. Atrioventricular conduction abnormalities in patients undergoing isolated aortic or mitral valve replacement. *Pacing Clin Electrophysiol* 1985;8:393–8.
346. Totaro P, Calamai G, Montesi G, Barzaghi C, Vaccari M. Continuous suture technique and impairment of the atrioventricular conduction after aortic valve replacement. *J Cardiovasc Surg* 2000;15:418–22, discussion 423.
347. Koplán BA, Stevenson WG, Epstein LM, Aranki SF, Maisel WH. Development and validation of a simple risk score to predict the need for permanent pacing after cardiac valve surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:795–801.
348. Limongelli G, Ducceschi V, D'Andrea A, et al. Risk factors for pacemaker implantation following aortic valve replacement: a single centre experience. *Heart* 2003;89:901–4.
349. Dawkins S, Hobson AR, Kalra PR, Tang AT, Monro JL, Dawkins KD. Permanent pacemaker implantation after isolated aortic valve replacement: incidence, indications, and predictors. *Ann Thorac Surg* 2008;85:108–12.
350. Bagur R, Manazzoni JM, Dumont E, et al. Permanent pacemaker implantation following isolated aortic valve replacement in a large cohort of elderly patients with severe aortic stenosis. *Heart* 2011;97: 1687–94.

351. Nazif TM, Chen S, George I et al. New-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement is associated with adverse long-term clinical outcomes in intermediate-risk patients: an analysis from the PARTNER II trial. *Eur Heart J*. 2019;40(27):2218-2227.
352. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, et al; PARTNER Publications Office. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(1 Pt A):60-69.
353. Dizon JM, Nazif TM, Hess PL, et al; PARTNER Publications Office. Chronic pacing and adverse outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2015;101(20):1665-1671. doi:10.1136/heartjnl-2015-307666.
354. Zhang ZM, Rautaharju PM, Soliman EZ, et al. Mortality risk associated with bundle branch blocks and related repolarization abnormalities (from the Women's Health Initiative [WHI]). *Am J Cardiol*. 2012;110(10):1489-1495.
355. Tarantini G, Mojoli M, Purita P, et al. Unravelling the (arte)fact of increased pacemaker rate with the Edwards SAPIEN 3 valve. *EuroIntervention*. 2015;11(3):343-350.
356. Schwerg M, Fulde F, Dreger H, Poller WC, Stangl K, Laule M. Optimized implantation height of the Edwards SAPIEN 3 valve to minimize pacemaker implantation after TAVI. *J Interv Cardiol*. 2016;29(4):370-374.
357. Eliav R, Elitzur Y, Planer D, et al. Predictors for permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve implantation: trends over the past decade. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021;62(2):299-307.
358. Droppa M, Rudolph TK, Baan J, et al. Risk factors for permanent pacemaker implantation in patients receiving a balloon-expandable transcatheter aortic valve prosthesis. *Heart Vessels*. 2020;35(12):1735-1745.

359. Tretter JT, Mori S, Anderson RH, et al. Anatomical predictors of conduction damage after transcatheter implantation of the aortic valve. *Open Heart*. 2019;6(1):e000972.
360. De Torres-Alba F, Kaleschke G, Diller GP, et al. Changes in the pacemaker rate after transition from Edwards SAPIEN XT to SAPIEN 3 transcatheter aortic valve implantation: the critical role of valve implantation height. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(8):805-813.
361. Mailey JA, Brennan PF, Kearney A et al. Reframing Optimal Implantation of the Sapien 3 Transcatheter Heart Valve. *J Invasive Cardiol*. 2022;34(5):E380-E389.
362. Pompeu Sá M, Jacquemyn X, Sun T et al. Late Outcomes of Permanent Pacemaker Implantation After TAVR: Meta-analysis of Reconstructed Time-to-Event Data. *JSCAI*. 2022; 1(5):100434.
363. Glaser N, Persson M, Dalén M, Sartipy U. Long-term Outcomes Associated With Permanent Pacemaker Implantation After Surgical Aortic Valve Replacement. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2116564.
364. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Prosthetic Valve Endocarditis After Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 2017;136(3):329-331.
365. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-3128.
366. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y et al. Long-term safety and effectiveness of mechanical versus biologic aortic valve prostheses in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *Circulation*. 2013; 127:1647–1655.
367. Calderwood SB, Swinski LA, Watermaux CM, Karchmer AW, Buckley MJ. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation*. 1985;72(1):31-7.

368. Regueiro A, Linke A, Latib A et al. Infective Endocarditis Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: Comparison of Balloon- Versus Self-Expandable Valves. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(11):e007938.
369. Summers MR, Leon MB, Smith CR et al. Prosthetic Valve Endocarditis After TAVR and SAVR: Insights From the PARTNER Trials. *Circulation.* 2019;140(24):1984-1994.
370. de Waard GA, Jansen EK, de Mulder M, Vonk AB, Umans VA. Long-term outcomes of isolated aortic valve replacement and concomitant AVR and coronary artery bypass grafting. *Neth Heart J.* 2012;20(3):110-7.
371. Çelik M, Durko AP, Head SJ, Mahtab EAF, van Mieghem NM, Cummins PA, Kappetein AP, Bogers AJJC. Coronary revascularization after surgical aortic valve replacement. *JTCVS Open.* 2020;3:91-101.
372. Goel SS, Ige M, Tuzcu EM et al. Severe aortic stenosis and coronary artery disease--implications for management in the transcatheter aortic valve replacement era: a comprehensive review. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(1):1-10.
373. Khawaja MZ, Redwood SR, Thomas M. Coronary artery disease in patients undergoing TAVI--why not to treat. *EuroIntervention.* 2014;10 Suppl U:U76-83.
374. Witberg G, Zusman O, Codner P, Assali A, Kornowski R. Impact of Coronary Artery Revascularization Completeness on Outcomes of Patients With Coronary Artery Disease Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis of Studies Using the Residual SYNTAX Score (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery). *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11(3):e006000.
375. Ramee S, Anwaruddin S, Kumar G, Piana RN, Babaliaros V, Rab T, Klein LW; Aortic Stenosis AUC Writing Group; Interventional Section of the Leadership Council of the American College of Cardiology. The Rationale for Performance of Coronary Angiography and Stenting Before Transcatheter Aortic Valve Replacement: From the Interventional

Section Leadership Council of the American College of Cardiology. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(23):2371-2375.

376. Kotronias RA, Kwok CS, George S et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation With or Without Percutaneous Coronary Artery Revascularization Strategy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):e005960.

377. Nai Fovino L, Scotti A, Massussi M et al. Incidence and feasibility of coronary access after transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(5):E535-E541.

378. Tarantini G, Nai Fovino L, Le Prince P et al. Coronary Access and Percutaneous Coronary Intervention Up to 3 Years After Transcatheter Aortic Valve Implantation With a Balloon-Expandable Valve. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13(7):e008972.

379. Faroux L, Guimaraes L, Wintzer-Wehekind J et al. Coronary Artery Disease and Transcatheter Aortic Valve Replacement: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(3):362-372.

380. Roques F, Nashef SA, Michel P et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(6):816-22; discussion 822-3.

381. Mukherjee D, Eagle KA, Smith DE et al. Impact of extracardiac vascular disease on acute prognosis in patients who undergo percutaneous coronary interventions (data from the Blue Cross & Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium [BMC2]). *Am J Cardiol.* 2003 Oct 15;92(8):972-4.

382. Rihal CS, Sutton-Tyrrell K, Guo P, et al. Increased incidence of periprocedural complications among patients with peripheral vascular disease undergoing myocardial revascularization in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation* 1999;100:171-7.

383. Sutton-Tyrrell K, Rihal C, Sellers MA, et al. Long-term prognostic value of clinically evident noncoronary vascular disease in patients undergoing coronary revascularization in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Am J Cardiol* 1998;81:375–81.
384. Eltchaninoff H, Durand E, Avinée G, Tron C, Litzler PY, Bauer F, Dacher JN, Werhlin C, Bouhzam N, Bettinger N, Candolfi P, Cribier A. Assessment of structural valve deterioration of transcatheter aortic bioprosthetic balloon-expandable valves using the new European consensus definition. *EuroIntervention*. 2018;14(3):e264-e271.
385. Durand E, Sokoloff A, Urena-Alcazar M et al. Assessment of Long-Term Structural Deterioration of Transcatheter Aortic Bioprosthetic Valves Using the New European Definition. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(4):e007597.
386. Percy ED, Harloff MT, Hirji S et al. Nationally Representative Repeat Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes: Report From the Centers for Medicare and Medicaid Services. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(15):1717-1726.
387. Webb JG, Wood DA, Ye J et al. Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves. *Circulation*. 2010;121(16):1848-57.
388. Nitsche C, Kammerlander AA, Knechtelsdorfer K et al. Determinants of Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(2 Pt 1):345-353.
389. Bozso SJ, White A, Kang JJH et al. Long-term Outcomes Following Mechanical or Bioprosthetic Aortic Valve Replacement in Young Women. *CJC Open*. 2020;2(6):514-521.
390. Glower DD, White WD, Hatton AC et al. Determinants of reoperation after 960 valve replacements with Carpentier-Edwards prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107(2):381-92; discussion 392-3.
391. Kumar A, Sato K, Banerjee K, et al. Hemodynamic durability of transcatheter aortic valves using the updated Valve Academic Research Consortium-2 criteria. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93:729–38.

392. Kim MS, Kim HR, Lee SH, Lee S, Joo HC. Aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years: Analysis using Korean National Big Data. *J Card Surg.* 2022 Nov;37(11):3623-3630.
393. Badhwar V, Ofenloch JC, Rovin JD, et al. Non-inferiority of closely monitored mechanical valves to bioprostheses overshadowed by early mortality benefit in younger patients. *Ann Thorac Surg.* 2012;93: 748–53.
394. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2019;40:3143–53.
395. Foroutan F, Guyatt GH, Otto CM, et al. Structural valve deterioration after transcatheter aortic valve implantation. *Heart.* 2017;103:1899–905.
396. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S et al. 3-Year outcomes in high-risk patients. who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll. Cardiol* 2016;67:2565-2574.
397. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ et al. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020;382:799-809.
398. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jorgensen TH et al. Five-year clinical and echocardiographic outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) randomized clinical trial in lower surgical risk patients. *Circulation* 2019;139:2714-2723.
399. Siontis GC, Praz F, Pilgrim T et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37:3503-3512.