Analisi dei fattori di rischio per mortalità a 4 anni dei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica chirurgica e transcatetere

Descrizione del progetto

La stenosi aortica rappresenta la valvulopatia che più frequentemente richiede un trattamento chirurgico o transcatetere in Europa (1) e nel Nord America. La sua elevata prevalenza è da ricercarsi nel progressivo aumento dell'aspettativa di vita, ed è quindi, nella maggior parte dei casi una patologia età correlata (2). La triade sintomatologica della stenosi aortica comprende: dispnea, angina pectoris e sincope/lipotimia. Non sono, tuttavia, rare le forme asintomatiche e paucisintomatiche. La curva di sopravvivenza dei pazienti con stenosi aortica severa precipita marcatamente alla comparsa dei sintomi, con una sopravvivenza media stimata di 2-3 anni e una mortalità annua del 25% (3)
Al tradizionale intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica (SAVR), si è affiancato, negli ultimi anni, l'impianto transcatetere di protesi aortica (TAVI). Da quando le TAVI sono entrate nella pratica clinica abbiamo assistito ad un incremento esponenziale del numero di procedure eseguite con una progressiva estensione della sua indicazione anche ai pazienti a basso rischio chirurgico.
Di pari passo è aumentato l'interesse sul confronto dei risultati a lungo temine dei pazienti sottoposti a chirurgia o a TAVI e sull'impatto che le complicanze proprie delle procedure transcatetere possano avere sulla sopravvivenza a lungo termine.
Ed è in questo contesto che si è inserito il nostro studio in cui abbiamo voluto analizzare le principali complicanze di entrambe le procedure e vedere come queste potessero impattare sulla sopravvivenza a medio-lungo termine.

Materiali e metodi

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo che ha incluso tutti i pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica chirurgica o impianto di protesi aortica transcatetere tra settembre 2017 e dicembre 2020 presso l'Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino. Sono state escluse le sostituzioni di protesi aortica e le valve in valve.
In totale sono stati raccolti i dati clinici, procedurali e il follow up di 283 pazienti sottoposti a SAVR e 390 pazienti sottoposti a TAVI.
Abbiamo preso in considerazione le complicanze post procedurali e attraverso un'analisi multivariata abbiamo valutato come queste possano aver influenzato la sopravvivenza a 4 anni.
Abbiamo inoltre confrontato la sopravvivenza a 4 anni dei pazienti sottoposti a TAVI o a chirurgia, suddividendoli in 4 gruppi in base all'aspettativa di vita a 4 anni calcolata utilizzando l'indice di Lee. (4). Si tratta di un indice prognostico applicabile ad una popolazione di età pari o superiore ai 50

anni che tiene conto di variabili demografiche, comportamentali, funzionali e delle comorbidità del paziente. A ciascuna di queste variabili viene attribuito un punteggio la cui somma permette di suddividere i pazienti in 4 classi di rischio di sopravvivenza a 4 anni.

Risultati

Sono stati riscontrati 7 decessi a 30 giorni in entrambi i gruppi. Nel gruppo TAVI si è riscontrata una maggior incidenza di alterazioni del ritmo con un maggior tasso di impianto di pacemaker (PM) (11,8% rispetto al 2,5% del gruppo SAVR) e di blocco di branca sinistro di nuova insorgenza (BBsx) (23,8% versus 0% nel gruppo SAVR). Le complicanze nefrologiche sono state più frequenti nel gruppo SAVR con un tasso di AKI (acute kidney injury) (intesa come un aumento della creatinina sierica > 150%) del 9,2% (con necessità di dialisi nel 4,2% dei casi), rispetto ad un tasso di AKI dell'1,5% (con necessità di dialisi nel 2% dei casi) nel gruppo TAVI. Tra le complicanze neurologiche si sono verificati due attacchi ischemici transitori (TIA) nel gruppo SAVR e 6 nel gruppo TAVI; invece, per quanto riguarda gli eventi ischemici maggiori se ne sono riscontrati 6 nei pazienti sottoposti a sostituzione valvolari chirurgica e 7 tra quelli sottoposti ad impianto transcatetere. (Tabella 1)
Abbiamo, inoltre, preso in considerazione il grado di leak paraprotesico valutato all'ecocardiogramma transtoracico pre-dimissione. (Tabella 2), la cui incidenza, di tutti gradi, risulta essere significativamente più alta nel gruppo transcatetere.
Infine, abbiamo condotto un'analisi multivariata sui principali fattori di rischio per mortalità a 4 anni (Tabella 3). Sono risultati significativi la *poor mobility,* l'insufficienza renale acuta post procedura e la TAVI. Si avvicina alla significatività statistica la presenza di leak almeno lieve moderato alla dimissione.

Complicanze periprocedurali			
	SAVR (tot 283)	**TAVI (tot 390)**	**Significatività statistica**
Mortalità a 30 giorni	7 (2,5%)	7 (1,8%)	p = 0, 24
TIA	2 (0,7%)	6 (1,5%)	p = 0,5
Ictus	6 (2,1%)	7 (1,8%)	P = 0,7
IRA	26 (9,2%)	6 (1,5%)	**p < 0,01**
CVVH	12 (4,2%)	8 (2%)	P = 0,09
BBsx di nuova insorgenza	0	93 (23,8%)	**p < 0,001**
FA di nuova insorgenza	13 (4,6%)	12 (3,1%)	p = 0,18
PM definitivo	7 (2,5%)	46 (11,8%)	**p = 0,02**
Sepsi	5 (1,8%)	7 (1,8%)	p = 0,8

Fallimento sistema di chiusura accesso vascolare	0	19 (4,9%)	-
Dissezione iliaco-femorale	0	4 (1%)	-
Rottura anulus	0	2 (0,51%)	-
Pseudoaneurisma	0	12 (3,1%)	-
FAV	0	2 (0,51%)	-
Infezione sito d'accesso	1 (0,3%)	2 (0,51%)	p = 0,7
Diastasi sternale	1 (0,3%)	0	-
Revisione mediastinica per sanguinamento	12 (4,2%)	0	-

Tabella 1: complicanze peri-procedurali

Leak paraprotesico pre dimissione			
	TAVI (tot 385)	**SAVR (tot 278)**	**Significatività statistica**
Assente	34,8%	85,7%	**p < 0,001**
Trascurabile-lieve	58,6%	14%	**p < 0,001**
Lieve-moderato	5,4%	0,3%	**p < 0,01**
Moderato-severo	1,3%	0	**p < 0,01**

Tabella 2: leak paravalvolari alla dimissione

Analisi multivariata fattori di rischio per mortalità a 4 anni			
	p	**HR/Coef**	**95% IC**
Età	0,75	0,99	0,95-1,03
Ipertensione arteriosa	0,96	0,97	0,37-2,58
Diabete	0,66	1,08	0,74-1,6

Dislipidemia	0,67	0,11	0,41-1,1
IRC	0,18	1,14	0,93-1,39
BPCO	0,57	1,64	0,98-2,76
AOP/PAD	0,08	1,6	0,93-2,75
Ictus	0,34	0,73	0,43-1,36
Poor mobility	**0,0001**	**3,6**	**2,13-6,29**
IRA post procedurale	**0,0001**	**3,4**	**1,97-5,98**
FA post procedurale	0,61	1,3	0,49-4,15
PM post procedurale	0,326	0,64	0,27-1,5
Leak lieve-mod dimissione	0,074	1,32	0,97-1,79
TAVI	**0,017**	**0,38**	**0,17-0,84**

Tabella 3 Analisi multivariata fattori di rischio per mortalità a 4 anni

La sopravvivenza a 4 anni è risultata sempre superiore nella popolazione chirurgica, con significatività statistica in due sottogruppi. (Figura 1)

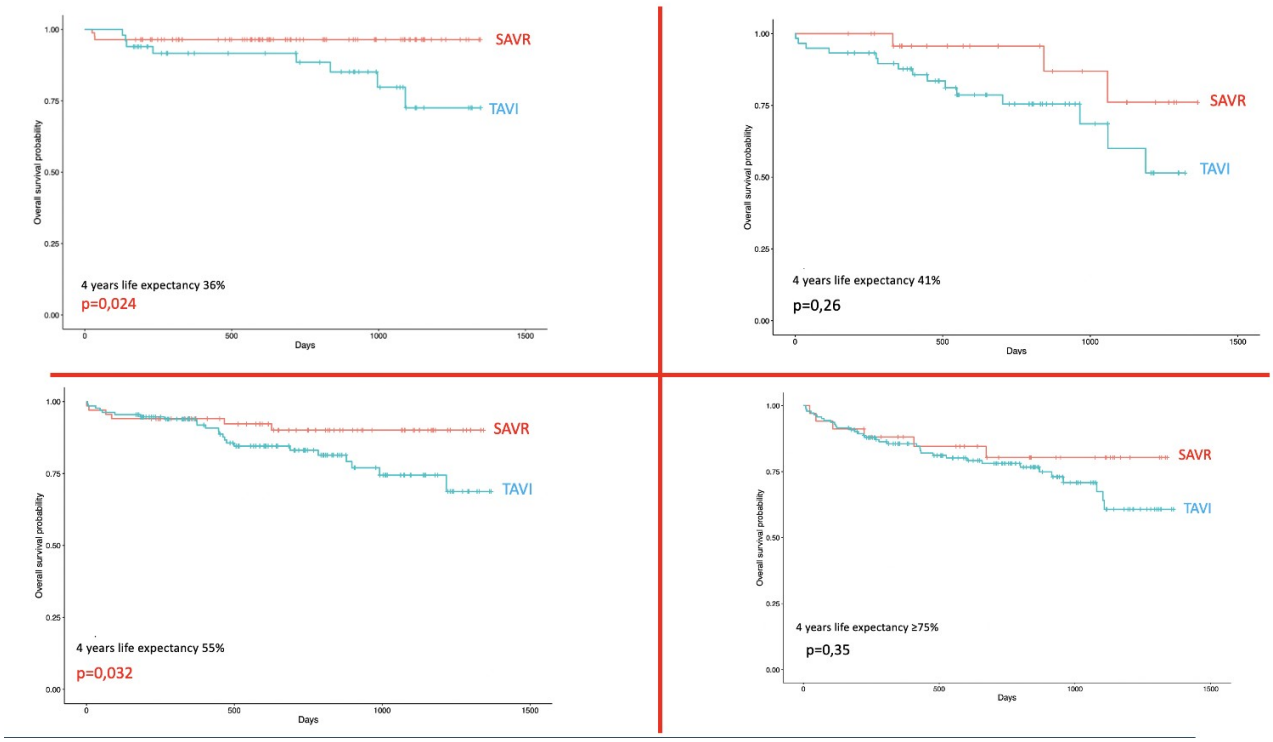

Figura 1 Confronto sopravvivenza a 4 anni

Discussione

Nel confronto tra le due popolazioni in studio risulta evidente come le principali differenze riguardino le complicanze nefrologiche, aritmiche e l'incidenza di leak paravalvolare alla dimissione.

Partendo dalle complicanze nefrologiche abbiamo visto come l'incidenza di AKI post procedurale sia maggiore nel gruppo SAVR. Tuttavia, la mortalità a 30 giorni è stata maggiore tra i pazienti del gruppo TAVI che hanno sviluppato un danno renale severo rispetto ai pazienti del gruppo SAVR che presentavano un danno di uguale entità (35,7% versus 15,8%). Inoltre, si è osservata una maggior permanenza di danno renale alla dimissione nei pazienti sottoposti a TAVI rispetto a quelli sottoposti a SAVR.

Per quanto riguarda le complicanze aritmiche sono state prese in considerazione la fibrillazione atriale e il blocco di branca sinistra di nuova insorgenza e l'impianto di pace-maker definitivo.

Seppur in diversi trial venga posto l'accento sull'aumentata incidenza di fibrillazione atriale nei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare chirurgica, nella nostra casistica si tratta di una complicanza prevalentemente transitoria (risoltasi spontaneamente o dopo cardioversione farmacologica/elettrica), mentre la percentuale di fibrillazione atriale alla dimissione risulta pressoché sovrapponibile (4,6% versus 3,1%).

Il blocco di branca sinistra di nuova insorgenza e persistenze alla dimissione risulta essere una complicanza propria del solo gruppo TAVI. In diversi studi esso risulta associato ad un maggior tasso di impianto di pace-maker definitivo, re-ospedalizzaioni e mortalità (5,6).

L'impianto di pace-maker definito prevale nel gruppo TAVI senza che vi sia una significativa differenza tra i due gruppi nel numero di pazienti con blocco di branca destro pre-impianto (fattore di rischio per sviluppo di blocco atrio-ventricolare completo).

Come riportato in letteratura l'impianto di pace-maker definitivo risulta associato ad un peggioramento della funzionalità ventricolare sinistra nel corso del tempo (7)

L'incidenza di leak paravalvolari è significativamente superiore nei pazienti sottoposti ad impianto di valvola transcatetere; anche questa complicanza è associata ad una maggior mortalità e tasso di re-ospedalizzaioni a lungo termine, come dimostrato in diversi studi (8,9).
La nostra analisi multivariata associa in modo significativo la TAVI ad un'aumentata mortalità a 4 anni rispetto alla sostituzione valvolare chirurgica, mentre non vi è una correlazione con l'età del paziente al momento della procedura. Tuttavia, bisogna tener presente che, seppur non siano stati individuati dei chiari fattori di rischio pre-operatori all'analisi multivariata, l'heart team ha indirizzato a TAVI dei pazienti che per una serie di variabili pre operatorie sono stati considerati più fragili dei pazienti indirizzati a chirurgia; questo potrebbe spiegare,in parte,il risultato dell'analisi multivariata.
D'altra parte, se è vero che nessuna delle complicanze tipiche della TAVI (leak paraprotesici e complicanze aritmiche) siano risultate significative singolarmente all'analisi multivariata, è comunque possibile che complessivamente possano aver influenzato la sopravvivenza a lungo termine; giustificando così i risultati circa il confronto della sopravvivenza a 4 anni tra le due popolazioni.
Infine, la sopravvivenza a 30 giorni risulta superiore nel gruppo TAVI rispetto al gruppo SAVR. Questo risultato può essere correlato al fatto che si tratta di una procedura meno invasiva, con un periodo di recupero più breve rispetto alla sostituzione valvolare chirurgica. Tuttavia, superata la prima fase post-operatoria la sopravvivenza risulta maggiore nella popolazione sottoposta a SAVR piuttosto che a TAVI. Questo è in linea con quanto riportato in letteratura, ovvero che le TAVI hanno un effetto protettivo che viene perso man mano che ci allontana dal momento della procedura (10).

Conclusioni

Quindi, in conclusione, la TAVI si è sicuramente affermata come una valida alterativa alla chirurgia e il suo spettro di indicazioni è andato via via ampliandosi.
Nella nostra analisi, come in molti altri studi presenti in letteratura, la sopravvivenza a 4 anni è risultata sempre superiore nel gruppo della chirurgia. Tuttavia bisogna tener presente che, seppur non siano stati individuati dei chiari fattori di rischio pre-operatori all'analisi multivariata, l'heart team ha indirizzato a TAVI dei pazienti che per una serie di variabili pre operatorie sono stati considerati più fragili dei pazienti indirizzati a chirurgia. La suddivisione in base all'aspettativa di vita ci ha sicuramente permesso di minimizzare, ma non di annullare, le differenza di base tra le due popolazioni.
D'altra parte seppur nessuna delle complicanze proprie della TAVI (PM, BBsx e PVL) siano risultate significative all'analisi multivariata, complessivamente possano aver comunque impattato sulla sopravvivenza a lungo termine e questo deve essere tenuto ben presente quando si estende lo spettro di indicazioni a pazienti più giovani e a basso rischio. In questi casi riteniamo che l'aspettativa più della semplice età anagrafica debba essere presa in considerazione nella scelta della miglior opzione terapeutica, riservando l'approccio transcatetere a quei pazienti che in virtù della loro minor aspettativa di vita possano trarre vantaggio degli effetti protettivi a breve termine delle TAVI.

Bibliografia

1. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler et al. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research

Programme Valvular Heart Disease II Survey. Circulation. 2019 Oct;140(14):1156-1169. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041080. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31510787.

2. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M et al. Global Burden of Disease Study 2017 Nonrheumatic Valve Disease Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017. Circulation. 2020 May 26;141(21):1670-1680. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043391. Epub 2020 Mar 29. Erratum in: Circulation. 2020 May 26;141(21):e836. PMID: 32223336.

3. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. Lancet. 2009 Mar 14;373(9667):956-66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60211-7. Epub 2009 Feb 21. PMID: 19232707.

4. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. JAMA. 2006 Feb 15;295(7):801-8. doi: 10.1001/jama.295.7.801. Erratum in: JAMA. 2006 Apr 26;295(16):1900. PMID: 16478903.

5. Megaly M, Abraham B, Abdelsalam M, Saad M, Omer M, Elbadawi A, Mentias A, et al. Short- and Long-Term Outcomes in Patients With New-Onset Persistent Left Bundle Branch Block After Transcatheter Aortic Valve Replacement. Cardiovasc Revasc Med. 2020 Oct;21(10):1299-1304. doi: 10.1016/j.carrev.2020.03.009. Epub 2020 Mar 7. PMID: 33246556.

6. Sasaki K, Izumo M, Kuwata S, Ishibashi Y, Kamijima R, Watanabe M, et al. Clinical Impact of New-Onset Left Bundle-Branch Block After Transcatheter Aortic Valve Implantation in the Japanese Population - A Single High-Volume Center Experience. Circ J. 2020 May 25;84(6):1012-1019. doi: 10.1253/circj.CJ-19-1071. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32224577.
7. Urena M, Webb JG, Tamburino C, Muñoz-García AJ, Cheema A, Dager AE et al. Permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation: impact on late clinical outcomes and left ventricular function. Circulation. 2014 Mar 18;129(11):1233-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005479. Epub 2013 Dec 26. PMID: 24370552.

8. Lopez-Pais J, Lopez-Otero D, Garcia-Touchard A, Izquierdo Coronel B, Antúnez Muiños PJ, Cia Mendioroz X et al. Von-TAVI investigators. Impact of significant paravalvular leaks after transcatheter aortic valve implantation on anaemia and mortality. Heart. 2020 Aug 25:heartjnl-2020-316941. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316941. Epub ahead of print. PMID: 32843495.

9. Bhushan S, Huang X, Li Y, He S, Mao L, Hong W, Xiao Z. Paravalvular Leak After Transcatheter Aortic Valve Implantation Its Incidence, Diagnosis, Clinical Implications, Prevention, Management, and Future Perspectives: A Review Article. Curr Probl Cardiol. 2021 Aug 5:100957. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100957. Epub ahead of print. PMID: 34364915.

10. Barili F, Freemantle N, Pilozzi Casado A, Rinaldi M, Folliguet T et al A. Mortality in trials on transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a pooled meta-analysis of Kaplan-Meier-derived individual patient data. Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Aug 1;58(2):221-229. doi: 10.1093/ejcts/ezaa087. Erratum in: Eur J Cardiothorac Surg. 2020 Aug 1;58(2):409. PMID: 32236543.

Il Responsabile Scientifico del Progetto di Ricerca (Dr. Paolo Centofanti)

firmato in originale

Il prestatore d'opera

(Dr.ssa Vittoria Lodo)

firmato in originale