

IL RISCHIO DI ICTUS DOPO IMPIANTO TRANS-CATETERE DI VALVOLA AORTICA. IL RUOLO DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

F. Muscente, R. De Caterina

Istituto di Cardiologia,
Università degli Studi G. d'Annunzio di Chieti-Pescara.

Abstract

Ad oggi, nonostante l'esperienza e il miglioramento acquisito nelle tecniche, le complicanze ischemiche ed emorragiche dopo Impianto Trans-catetere di Valvola Aortica (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) rimangono sostanziali, e ne peggiorano l'esito. Per la prevenzione degli eventi tromboembolici, le attuali Linee Guida raccomandano l'aggiunta temporanea di clopidogrel all'aspirina nel periodo iniziale dopo TAVI. Tuttavia recenti evidenze suggeriscono che questa strategia è associata ad un più alto tasso di sanguinamenti maggiori senza una riduzione delle complicanze tromboemboliche. Numerosi fattori possono infatti contribuire ad aumentare il rischio di ictus dopo TAVI, tanto che rimane da definire se il ruolo preponderante nella genesi degli eventi embolici cerebrali sia principalmente di origine piastrinica o coagulativa. Questo comporta ovvie ripercussioni terapeutiche. Sono pertanto in corso numerosi studi volti a colmare un grosso vuoto d'incertezza terapeutica, non ultima la possibilità di utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali.

La sostituzione valvolare aortica per via percutanea, definita in gergo TAVR (Transcatheter Aortic Valve Replacement) nella letteratura americana o TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) dalla comunità scientifica europea, è divenuta trattamento di scelta nei pazienti con stenosi aortica severa giudicati inoperabili per l'elevato rischio chirurgico. Per di più, dati recenti la considerano una valida alternativa alla chirurgia tradizionale anche nei pazienti a rischio chirurgico intermedio-alto. Sebbene in tali categorie di pazienti le evidenze ad oggi disponibili riportino esiti clinici favorevoli dopo la procedura transcattere rispetto alla chirurgia tradizionale (SAVR: Surgical Aortic Valve Replacement), il verificarsi di eventi cerebrovascolari si è dimostrato una

delle più preoccupanti complicanze associate alla procedura. Diversi studi di neuro-imaging condotti con risonanza magnetica hanno evidenziato un'alta incidenza di nuovi difetti di perfusione cerebrale di tipo ischemico dopo TAVI, indipendentemente dal tipo di valvola e dal tipo di accesso utilizzati. Sebbene la maggior parte di tali difetti di perfusione cerebrale siano clinicamente silenti, l'incidenza di eventi sintomatici è risultata in media del 3.5%, una della più alte finora riportate nell'ambito dell'interventistica cardiovascolare¹. I risultati di diversi ampi registri hanno infatti mostrato che nei pazienti ad alto rischio chirurgico o giudicati inoperabili, il rischio di ictus dopo TAVI è compreso tra 1.7% e 4.8%². Tra essi il più ampio e recente registro statunitense, il Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy [STS/ACC TVT], pubblicato nel 2013, ha analizzato 7.710 pazienti sottoposti a TAVI con valvola Edwards Sapien di prima generazione posizionata con approccio transfemorale, transapicale o con modalità alternative. Le misure primarie di esito prevedevano la valutazione intraospedaliera e a 30 giorni sia della mortalità totale che degli ictus. I risultati hanno mostrato un'incidenza di ictus intraospedaliero del 2% e a 30 giorni del 2.8%³. Tali risultati sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli di altri precedenti registri Europei. Nello studio Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER)-B pubblicato nel 2011, 699 pazienti con stenosi valvolare aortica severa e alto rischio operatorio con indicazione a sostituzione valvolare, sono stati randomizzati a TAVI con protesi Edwards Sapien o a SAVR. Il trial non ha mostrato differenze significative tra le due procedure in termini di mortalità, ospedalizzazione o ictus maggiori. Tuttavia la TAVI ha mostrato un'incidenza lievemente maggiore sia a 30 giorni (TAVI 5.5% vs SAVR 2.4%; $p=0.04$) che a 1 anno (TAVI 8.3% vs SAVR 4.3%; $p=0.04$) del composito di tutti gli eventi ischemici cerebrali (attacco ischemico transitorio-TIA, ictus minori e maggiori)⁴. Uno studio randomizzato pubblicato nel 2014 non ha tuttavia confermato questi risultati. Nello specifico, Adams et al. hanno arruolato e randomizzato 759 pazienti con stenosi aortica severa ed alto rischio chirurgico a TAVI con protesi autoespandibile Medtronic CoreValve o a chirurgia tradizionale. Non è stata riportata alcuna differenza statisticamente significativa nell'incidenza globale di eventi cerebrovascolari tra i due trattamenti, né a 30 giorni (4.9% gruppo TAVI contro 6.2% gruppo SAVR, $p=0.46$) né ad un anno (8.8% gruppo TAVI contro 12.6% gruppo SAVR, $p=0.1$)⁵. Il recente studio Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER)-2 ha incluso 2.032 pazienti con stenosi aortica severa e rischio operatorio intermedio; i soggetti sono stati randomizzati a TAVI o SAVR. Il trial ha mostrato a 2 anni un'incidenza cumulativa di morte e ictus disabilitanti sovrapponibile nei due gruppi (19.3% gruppo TAVI contro 21.1% gruppo SAVR; $p=0.25$). L'analisi degli eventi ischemici cerebrali non ha mostrato differenze significative né nella fase acuta né nel successivo follow-up⁶.

Meccanismi eziopatogenetici dell'ictus post TAVI: prevalentemente piastrinico o coagulativo?

L'eziopatogenesi degli ictus associati a TAVI si ritiene prevalentemente embolica piuttosto che da complicanza aterotrombotica o emorragica. Da un punto di vista fisiopatologico, si ipotizzano sia fattori strettamente dipendenti

dalla procedura, sia fattori correlati alla protesi; a ciò si aggiunge il rischio cardioembolico “intrinseco”, di base, del paziente, strettamente correlato all’elevata prevalenza di Fibrillazione Atriale (FA) preesistente, o di nuova insorgenza. In uno studio osservazionale, Nombela-Franco et al. hanno valutato l’incidenza temporale di eventi ischemici cerebrali dopo TAVI. Il rischio più alto di eventi cerebro-vascolari si è osservato nelle ore immediatamente successive alla procedura. In particolare, i risultati dello studio hanno mostrato che gli eventi acuti (entro le prime 24 ore dalla procedura), erano principalmente correlati a fattori meccanici procedurali. Per converso, gli eventi cerebrovascolari subacuti (da 1 a 30 giorni dopo TAVI) erano principalmente associati all’occorrenza di nuova FA. L’incidenza di eventi tardivi (tra 30 giorni e un anno) correlava invece sia con la presenza di FA preesistente, sia con l’aumentato carico aterosclerotico (arteriopatia periferica e cerebrovascolare), sia con la presenza dei ben noti fattori di rischio cardiovascolari ⁷. Sebbene, inoltre, alcuni piccoli studi abbiano ipotizzato un’incidenza di ictus differente in relazione al tipo di approccio (fino al 6.1% con l’approccio trans-apicale) e al tipo di protesi valvolare, questi risultati non sono stati confermati da più recenti studi e da più ampie analisi ⁸.

Fattori dipendenti dalla procedura

Relativamente ai fattori strettamente procedurali si ritiene, sulla base di studi autoptici ⁹, che il verificarsi di ictus nella TAVI sia principalmente legato a embolizzazione di materiale sia calcifico che aterotrombotico. Una maggiore incidenza di embolia cerebrale è stata dimostrata sia durante le fasi di predilatazione con pallone della valvola nativa e di posizionamento della valvola montata su pallone, che durante la postdilatazione della protesi. In effetti la valvola aortica nativa, generalmente estremamente calcifica, non viene rimossa dalla procedura, bensì dislocata e schiacciata contro le pareti aortiche. Questo ne comporta una parziale frantumazione, con conseguente esposizione di materiale trombogeno e liberazione di grandi quantità di fattore tissutale e di trombina. Anche la manipolazione del catetere in aorta ascendente e in arco aortico, così come l’attraversamento retrogrado con il catetere di una valvola aortica gravemente calcifica, possono contribuire al distacco e all’embolizzazione di detriti aortici ¹⁰.

La persistenza di zone di turbolenza e di stasi ematica a livello della protesi, oltre che gli eventuali danni arrecati alla parete aortica, contribuiscono ad aumentare il rischio di ictus ischemico anche nel periodo successivo all’immediato peri-operatorio.

Fattori correlati alla protesi

Le protesi valvolari utilizzate nella TAVI differiscono da quelle utilizzate nella chirurgia tradizionale, essendo costituite sostanzialmente da una bioprotesi montata su una struttura metallica simile agli stent coronarici. La disponibilità di nuove protesi valvolari con strutture molto diverse l’una dall’altra rende difficile predire e generalizzare il reale potere trombogeno di ciascun modello protesico. Le protesi più nuove presentano tra l’altro un diverso disegno, e non è noto se il tessuto aggiuntivo disegnato per ridurne le perdite (leak) paravalvolari possa aumentarne la trombogenicità.

Rischio intrinseco da coesistenza di fibrillazione atriale

L'elevata prevalenza di FA sia pre- che post-procedurale può aumentare significativamente il rischio di eventi ischemici cerebrali. Un'ampia meta-analisi ha rilevato che il 33% dei pazienti candidati a TAVI presenta FA preesistente, e che nel periodo successivo alla procedura la FA si presenta in un ulteriore 17% di pazienti¹¹.

Rimane comunque da definire se l'eziopatogenesi degli eventi embolici cerebrali dopo TAVI sia principalmente di origine piastrinica o coagulativa. Questo comporta sostanziali ripercussioni terapeutiche. Se infatti s'ipotizza un certo ruolo preventivo per i sistemi di protezione embolica nell'acuto, per gli eventi subacuti e tardivi si ritiene necessaria l'ulteriore ottimizzazione delle strategie antitrombotiche attualmente in uso.

Lo Standard of care della terapia antitrombotica dopo TAVI e l'attuale carenza di evidenze

Le evidenze sulla terapia antitrombotica ottimale dopo TAVI sono scarse. Alcuni autori sostengono che i pazienti sottoposti a TAVI possano essere trattati alla stregua dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico con impianto di bioprotesi. Tuttavia le protesi impiantate per via percutanea sono diverse da quelle chirurgiche perché costituite da materiale biologico montato su una struttura metallica simile agli stent coronarici. Tra l'altro, anche per ciò che riguarda la terapia antitrombotica dopo SAVR, con impianto di bioprotesi, non c'è uniformità tra le varie Linee Guida Internazionali. Infatti, le Linee Guida Europee raccomandano aspirina per 3 mesi (classe di raccomandazione IIa) piuttosto che anticoagulante orale (IIb)¹²; le Linee Guida Americane American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) raccomandano invece o aspirina a lungo termine (IIa) oppure l'anticoagulazione con un'Anti-Vitamina K (AVK) per raggiungere un INR di 2.5 per almeno 3 mesi e fino a 6 mesi in pazienti a basso rischio di sanguinamento (IIa, livello di evidenza (LOE): B)¹³; infine, le Linee Guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) supportano preferenzialmente l'aspirina (50-100 mg/die) rispetto all'anticoagulante orale per pazienti in ritmo sinusale che non abbiano altre indicazioni all'anticoagulazione (Grado 2C secondo la categorizzazione ACCP)¹⁴.

Nei pazienti sottoposti a TAVI la strategia più diffusa è oggi basata sull'impiego di terapia antiplastrinica piuttosto che sull'anticoagulazione. In particolare, in considerazione della struttura della protesi valvolare e sulla base dei dati ottenuti nei pazienti sottoposti a impianto di stent coronarico, la doppia terapia antiplastrinica (Dual AntiPlatelet Therapy, DAPT) è divenuta la strategia condivisa. Pertanto, nei pazienti senza concomitante indicazione a terapia anticoagulante orale si raccomanda la somministrazione di aspirina a lungo termine e di clopidogrel per 3-6 mesi. A tal proposito, recenti evidenze sembrerebbero anche suggerire che l'aggiunta di clopidogrel non determini vantaggi clinici¹⁵. Viceversa, nei pazienti TAVI con FA, con o senza malattia coronarica stabile, le Linee Guida Europee raccomandano la somministrazione di AVK¹². Solo in caso di FA e recente sindrome coronarica acuta o recente impianto di stent coronarico esse considerano l'associazione di AVK e antipla-

strinici. Tale atteggiamento deriva tuttavia dalla (modesta) esperienza acquisita, e non è frutto di trial clinici randomizzati.

Alcune considerazioni sono pertanto doverose. In primis va notato che in corso di DAPT per TAVI l'incidenza di ictus maggiori entro i primi 30 giorni dalla procedura risulta del 3% e quella di sanguinamenti maggiori del 10%. In aggiunta, l'incidenza di eventi cardio- e cerebro-vascolari maggiori (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events, MACCE) è stimata essere del 15%¹⁶. A ciò si aggiunge anche che più della metà dei pazienti anziani può presentare fenomeni di elevata reattività piastrinica residua, con possibile "resistenza" alla terapia. Pertanto, come suggerito da recenti evidenze, la terapia antiaggregante potrebbe non essere la migliore strategia terapeutica.

Nuovi anticoagulanti orali: dai presupposti fisiopatologici alla ricerca di nuove evidenze

La terapia anticoagulante orale nei pazienti TAVI è complessivamente sottoutilizzata. Basti pensare che la FA si osserva in più del 40% dei casi¹¹ e che gli AVK vengono impiegati complessivamente in meno del 20% dei pazienti. Considerando inoltre l'età avanzata e le frequenti comorbilità di questa popolazione, la stima del rischio tromboembolico con il punteggio CHA₂DS₂-VASc risulta spesso elevata⁷. Un uso più estensivo dell'anticoagulazione sarebbe pertanto già supportato dal fatto che molti pazienti TAVI, come precedentemente sottolineato, presentano FA al basale o la sviluppano nel follow-up. Per di più, una maggiore incidenza di eventi cerebro-vascolari è stata osservata in pazienti con trombosi valvolare subclinica, fenomeno emodinamicamente silente e che la Tomografia Computerizzata (TC) cardiaca evidenzia come un ridotto movimento o ispessimento dei lembi protesici. Recenti studi osservazionali suggeriscono che la terapia anticoagulante riduce l'incidenza di tale fenomeno, e che esso è significativamente meno frequente nei pazienti già anticoagulati¹⁷. Inoltre, sebbene non sia ancora completamente chiaro se i trombi durante e dopo TAVI siano a prevalente origine piastrinica o coagulativa, ci sono crescenti evidenze per cui la trombina sembrerebbe giocare un ruolo fondamentale nella fisiopatologia degli eventi tromboembolici. Come noto, i meccanismi di attivazione piastrinica e della cascata coagulativa sono strettamente interdipendenti, con la trombina che gioca un ruolo centrale in entrambe le vie. In aggiunta, la trombina catalizza la conversione di fibrinogeno in fibrina, stabilizzando il trombo formato in fase acuta. Quindi, da un punto di vista fisiopatologico, è ragionevole ipotizzare che l'anticoagulazione possa essere il miglior regime antitrombotico per ridurre il rischio tromboembolico dopo TAVI¹⁸. Restano pertanto da indagare due punti sostanziali. Da una parte se nei pazienti TAVI in assenza di indicazione ad anticoagulazione la terapia anticoagulante (AVK o nuovi anticoagulanti orali - NAO) rappresenti la migliore strategia antitrombotica dal punto di vista del rapporto rischio-beneficio, non soltanto di pura efficacia, rispetto alla doppia o singola terapia antiplastrinica; dall'altra se, analogamente ai soggetti con FA non valvolare, anche nei pazienti TAVI la terapia anticoagulante con NAO conferma il beneficio clinico netto già dimostrato rispetto agli AVK. Attualmente non vi sono grandi evidenze in merito all'utilizzo dei NAO, anche se una nostra recente analisi dello studio ENGAGE AF-TIMI 48, in un gruppo relativamente piccolo di pa-

zienti con bioprotesi, mostra un buon profilo di efficacia e di sicurezza di edoxaban rispetto al warfarin¹⁹. Per chiarire questi punti sono in corso tre trial clinici randomizzati, multicentrici di fase 3, lo studio ATLANTIS con apixaban, lo studio GALILEO con rivaroxaban, e lo studio ENVISAGE-TAVI AF con edoxaban.

Nello studio Anti-Thrombotic Strategy After Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis (ATLANTIS) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02664649) (fig. 1) è programmato l'arruolamento di 1.510 pazienti sottoposti a TAVI. Questi verranno suddivisi in due gruppi a seconda della presenza o meno di un'indicazione precisa a TAO (come FA o tromboembolismo venoso). I pazienti con indicazione a TAO sono randomizzati a ricevere apixaban 5 mg due volte al giorno o warfarin. I pazienti senza indicazione a terapia anticoagulante sono invece randomizzati a ricevere apixaban 5 mg due volte al giorno o terapia antiaggregante (DAPT o singolo antiaggregante). L'obiettivo dello studio sarà quello di dimostrare la superiorità della terapia anticoagulante con apixaban rispetto allo standard of care attuale.

Lo studio Global Study Comparing a rivAroxaban-based Antithrombotic Strategy to an antiPlatelet-based Strategy After Transcatheter aortic valve replacement to Optimize Clinical Outcomes (GALILEO, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02556203) (fig. 2) valuta l'ipotesi che una strategia antitrombotica con rivaroxaban riduca il rischio di complicanze tromboemboliche con un accettabile profilo di sicurezza rispetto alla terapia antiplastrinica. Lo studio sarà condotto su più di 1.500 pazienti che non presentano all'arruolamento indicazione a terapia anticoagulante orale. I pazienti sono arruolati da 1 a 7 giorni dopo TAVI, e randomizzati con rapporto di 1:1 a ricevere rivaroxaban o antiplastrinici. Nel braccio sperimentale i soggetti ricevono rivaroxaban 10 mg/die più aspirina (75-100 mg/die) per i primi 3 mesi, e successivamente proseguono con solo rivaroxaban 10 mg/die. Nel braccio di controllo, invece, essi ricevono DAPT per i primi 3 mesi, proseguendo indefinitamente con sola aspirina (75-100 mg/die). In caso d'insorgenza di FA nel periodo successivo alla randomizzazione i soggetti riceveranno invece terapia anticoagulante a dosaggio pieno. In particolare, nei soggetti appartenenti al braccio rivaroxaban la dose di NAO sarà aumentata a 20 mg/die (o 15 mg/die in caso di ridotta clearance della creatinina) e l'aspirina sarà mantenuta fino al 90° giorno. I soggetti appartenenti al braccio antiplastrinico riceveranno invece AVK mantenendo l'INR tra 2-3, sospendendo clopidogrel, e proseguendo aspirina fino al 90° giorno.

Nello studio Edoxaban Compared to Standard Care After Heart Valve Replacement Using a Catheter in Patients With Atrial Fibrillation (ENVISAGE-TAVI AF, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02943785) (fig. 3), circa 1.400 pazienti sottoposti a TAVI e con FA saranno randomizzati a ricevere warfarin o edoxaban 60 mg/die, per valutare l'incidenza di morte per tutte le cause, infarto, ictus ischemico, embolia sistemica, trombosi valvolari e sanguinamenti maggiori secondo la definizione della International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), in un arco di 36 mesi. Lo studio dovrebbe essere completato nel 2020.

Anti-Thrombotic Strategy After Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis (ATLANTIS)- trial: multicentrico, prospettico, di fase III, in aperto

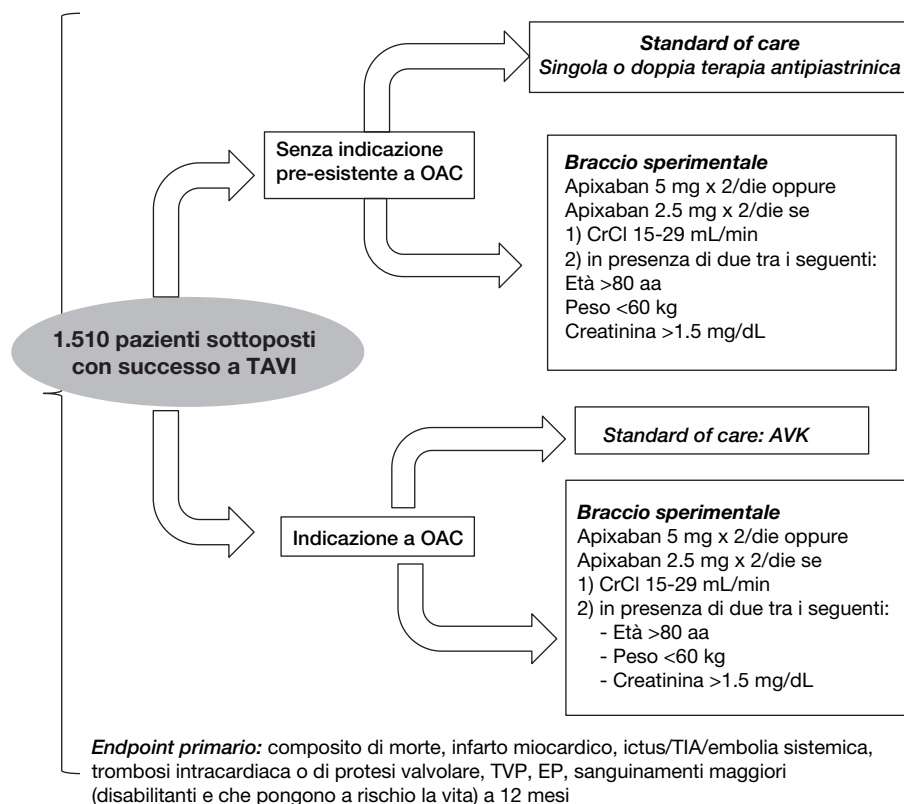


Fig. 1. Anti-Thrombotic Strategy After Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis (ATLANTIS, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02664649) è un trial multicentrico, randomizzato, di fase 3, in aperto. L'obiettivo principale dello studio è dimostrare la superiorità di apixaban 5 mg bis in die (con eventuale aggiustamento della dose in base a funzione renale, età e peso) rispetto all'attuale standard of care (dicumarolici o terapia antiplastrinica) in pazienti sottoposti con successo a TAVI. La randomizzazione iniziale è stratificata sulla base della presenza o meno di un'indicazione certa alla terapia anti-coagulante, indipendentemente dalla procedura. Pertanto nel braccio con indicazione pre-esistente a un anticoagulante orale, i pazienti sono randomizzati con rapporto 1:1 a ricevere AVK (range INR tra 2 e 3) o apixaban (5 o 2.5 mg bis in die). Nel braccio senza indicazione obbligatoria all'anticoagulazione i pazienti sono randomizzati con rapporto 1:1 a ricevere terapia antiplastrinica (doppia o singola) o apixaban (5 o 2.5 mg bis in die). L'endpoint primario è il primo a verificarsi, dal momento della randomizzazione, di uno qualunque degli eventi di un composito di morte, infarto miocardico, ictus/TIA/embolia sistemica, trombosi intracardiaca o di protesi valvolare, trombosi venosa profonda, embolia polmonare, sanguinamenti maggiori (disabilitanti e a rischio per la vita) a un anno secondo i criteri del Valve Academic Research Consortium 2 (VARC2).

Legenda: TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation; OAC: Anticoagulanti Orali; Cl: Clearance; AVK: Anti Vitamina K; TIA: Attacco Ischemico Transitorio; TVP: Trombosi Venosa Profonda; EP: Embolia Polmonare. VARC2: Valve Academic Research Consortium 2.

Global Study Comparing a rivAroxaban-based Antithrombotic Strategy to an antiPlatelet-based Strategy After Transcatheter aortic valve Replacement to Optimize Clinical Outcomes (GALILEO)

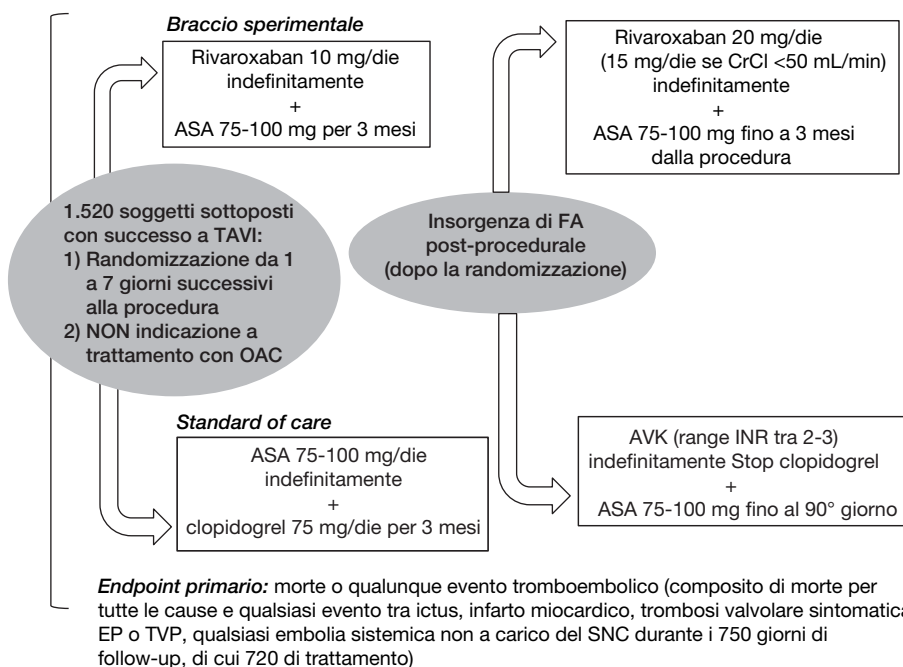
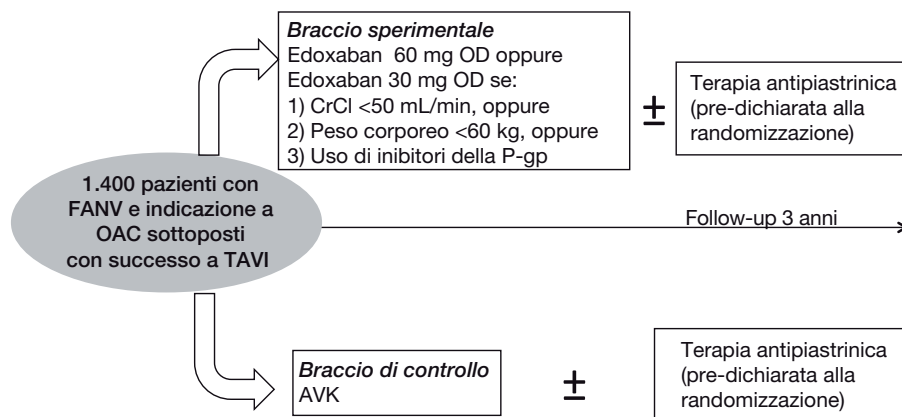


Fig. 2. Global Study Comparing a rivAroxaban-based Antithrombotic Strategy to an antiPlatelet-based Strategy After Transcatheter aortic valve Replacement to Optimize Clinical Outcomes (GALILEO, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02556203) è un trial multicentrico, randomizzato, di fase 3, in aperto. I pazienti sottoposti con successo a TAVI e senza indicazione obbligatoria a terapia anticoagulante orale sono randomizzati 1:1 a ricevere rivaroxaban 10 mg una volta al giorno indefinitamente e aspirina a bassa dose (75-100 mg/die) per 3 mesi. Nel braccio di confronto (standard of care) i pazienti saranno randomizzati a ricevere aspirina a bassa dose (75-100 mg/die) indefinitamente e clopidogrel 75 mg/die per 3 mesi. In caso d'insorgenza post-procedurale di FA con conseguente indicazione al trattamento anticoagulante nel corso del follow-up, i pazienti riceveranno rivaroxaban, rispetto alla terapia antiplateletica è superiore nel ridurre l'endpoint composito di efficacia (morte e occorrenza di qualunque evento tromboembolico) durante i 750 giorni di follow-up previsti (di cui 720 di trattamento). L'endpoint primario di sicurezza sarà invece la valutazione di uno qualunque dei seguenti eventi: sanguinamenti che mettono a rischio la vita, disabilitanti o maggiori fino a 25 mesi dalla randomizzazione secondo i criteri VARC e BARC.

Legenda: TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation; OAC: Anticoagulanti Orali; Cl: Clearance; ASA: Acido Acetil-Salicilico, aspirina; AVK: Anti-Vitamina K; TVP: Trombosi Venosa Profonda; EP: Embolia Polmonare; SNC: Sistema Nervoso Centrale; INR: International Normalized Ratio; OD: Once-Daily; VARC: Valve Academic Research Consortium; BARC: Bleeding Academic Research Consortium.

Edoxaban Compared to Standard Care After Heart Valve Replacement Using a Catheter in Patients With Atrial Fibrillation (ENVISAGE-TAVI AF): studio prospettico di fase IIIb, randomizzato a gruppi paralleli, in aperto, con aggiudicazione in cieco degli eventi



Endpoint primario:

- Composito di morte per tutte le cause, infarto miocardico, ictus ischemico, eventi embolici sistemici, trombosi valvolare e sanguinamenti maggiori secondo definizione ISTH
- Incidenza di sanguinamenti maggiori (definizione ISTH)

Fig. 3. Lo studio Edoxaban Versus Standard of Care and Their Effects on Clinical Outcomes in PATientS HavinG UndergonE Transcatheter Aortic Valve Implantation – in Atrial Fibrillation (ENVISAGE-TAVI AF, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02943785) è uno studio prospettico di fase IIIb, randomizzato a gruppi paralleli, in aperto con aggiudicamento in cieco degli endpoint. Lo studio prevede un arruolamento di 1.400 pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare, sottoposti con successo a impianto transcattetero di valvola aortica. I pazienti saranno randomizzati a ricevere edoxaban 60 mg/die (30 mg/die se con clearance della creatinina <50 mL/min o peso corporeo <60 kg o se in terapia con inibitori della P-glicoproteina), oppure antagonisti della vitamina K (AVK), con o senza terapia antiplastrinica in entrambi i bracci di trattamento pre-dichiarata già alla randomizzazione. Durante i 3 anni di follow-up lo studio valuterà l'incidenza di morte per tutte le cause, infarto, ictus ischemico, embolia sistemica, trombosi valvolari e sanguinamenti maggiori secondo la definizione della International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

Legenda: FANV: Fibrillazione Atriale Non Valvolare; TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation; OD: Once-Daily; Cl: Clearance; AVK: Anti-Vitamina K; ISTH: Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi; P-gp: glicoproteina P.

Conclusioni

Ad oggi, la scelta della terapia antitrombotica ottimale non può prescindere da una stima globale del rischio emorragico e tromboembolico individuale. Il sanguinamento post-procedurale dopo TAVI rappresenta una complicanza frequente e rilevante, con un impatto prognostico negativo. Tra l'altro, il rischio emorragico si mantiene elevato anche oltre la fase acuta, come dimostrato da un'analisi di 2.401 pazienti sottoposti a TAVI in cui è emersa un'incidenza del 5.9% di emorragie maggiori entro l'anno, principalmente di origine gastrointestinale e neurologica²⁰. Anche le emorragie maggiori sono risultate predittori indipendenti di mortalità, sia nella fase subacuta che in quella

successiva. Pertanto, alla luce della più bassa frequenza di eventi trombotici rispetto al più alto rischio di sanguinamento, non si può ancora considerare la TAO come terapia da raccomandare in tutti i pazienti TAVI in assenza di nuove evidenze a supporto. È evidente che i NAO, i quali presentano un ridotto rischio emorragico e dunque un più vantaggioso profilo di sicurezza, potrebbero rappresentare la migliore strategia terapeutica in considerazione del fatto che la loro sicurezza appare globalmente non inferiore a quella dei farmaci antiplastrinici²¹. I risultati di questi nuovi studi contribuiranno pertanto a chiarire quale sia la terapia antitrombotica ottimale in questi pazienti. Nella pratica clinica quotidiana resta pertanto ancora prioritario un approccio clinico individualizzato che tenga sempre conto delle caratteristiche cliniche e procedurali di ogni singolo paziente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Hynes BG, Rodes-Cabau J.* Transcatheter aortic valve implantation and cerebrovascular events: the current state of the art. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1254:151-163
- 2) *Grabert S, Lange R, Bleiziffer S.* Incidence and causes of silent and symptomatic stroke following surgical and transcatheter aortic valve replacement: a comprehensive review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 23:469-476
- 3) *Mack MJ, Brennan JM, Brindis R, et al.* Registry SAT. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. *JAMA* 2013; 310:2069-77
- 4) *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
- 5) *Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ.* Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014; 371:967-968
- 6) *Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al.* Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 374:1609-20
- 7) *Nombela-Franco L, Webb JG, de Jaegere PP, et al.* Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation* 2012; 126:3041-53
- 8) *Athappan G, Gajulapalli RD, Sengodan P, et al.* Influence of transcatheter aortic valve replacement strategy and valve design on stroke after transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2101-10
- 9) *Eggebrecht H, Oldenburg O, Dirsch O, et al.* Potential embolization by atherosclerotic debris dislodged from aortic wall during cardiac catheterization: histological and clinical findings in 7,621 patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49:389-394
- 10) *Van Mieghem NM, Schipper ME, Ladich E, et al.* Histopathology of embolic debris captured during transcatheter aortic valve replacement. *Circulation* 2013; 127:2194-2201
- 11) *Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ.* Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11:639-654
- 12) *Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017; 38:2739-91
- 13) *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; 70:252-289
- 14) *Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH.* Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e576S-e600S
 - 15) *Hassell ME, Hildick-Smith D, Durand E, et al.* Antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation. *Heart* 2015; 101:1118-25
 - 16) *Carnicelli A.* Anticoagulation for Valvular Heart Disease. American College of Cardiology Expert Analysis 2015; <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/05/18/09/58/anticoagulation-for-valvular-heart-disease>
 - 17) *Chakravarty T, Sondergaard L, Friedman J, et al.* Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet* 2017; 389:2383-92
 - 18) *Depta JP, Bhatt DL.* New approaches to inhibiting platelets and coagulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015; 55:373-397
 - 19) *Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, et al.* Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves. *Circulation* 2017; 135:1273-75
 - 20) *Genereux P, Cohen DJ, Mack M, et al.* Incidence, predictors, and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2605-15
 - 21) *Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364:806-817

