

Epidemiologia e prevenzione dell'ictus in pazienti sottoposti ad impianto transcateretere di valvola aortica

Luca Testa¹, Gaetano Pero¹, Mario Bollati¹, Matteo Casenghi¹, Antonio Popolo Rubbio²,
Magdalena Cuman³, Mauro Agnifili¹, Samuele Pizzocri¹, Francesco Bedogni¹

¹Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Policlinico S. Donato, San Donato Milanese (MI)

²Dipartimento di Cardiologia, Policlinico Vittorio Emanuele, Università degli Studi, Catania

³Dipartimento di Medicina, Università degli Studi, Verona

The introduction into clinical practice of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has led to a significant change in the therapeutic paradigm for patients with valvular aortic stenosis. However, in parallel with the benefits obtained in prognosis and quality of life, an inherent risk of major cerebral thromboembolic events has been observed. In different studies this risk has been estimated between 2% and 6%. In order to reduce the incidence of cerebrovascular accidents during TAVI, several brain protection systems have been developed but, to date, none has obtained sufficient clinical evidence to be implemented on a large scale, and they are therefore used only in selected cases. Furthermore, periprocedural drug therapy and follow-up are still the subject of extensive discussion in the scientific community. This paper reviews the topic of stroke prevention in patients undergoing TAVI for both the periprocedural and postprocedural aspects.

Key words. Stroke prevention; Transcatheter aortic valve implantation.

G Ital Cardiol 2019;20(3 Suppl 1):175-225

INTRODUZIONE

La stenosi valvolare aortica degenerativa rappresenta la valvulopatia cardiaca più frequente, con una prevalenza che raggiunge il 2.5-7% nei pazienti anziani¹. Dopo la comparsa della sintomatologia clinica caratteristica, contraddistinta da dispnea da sforzo, dolore toracico o episodi sincopali, tale patologia è associata ad una prognosi avversa se non sottoposta a trattamento¹. La sostituzione valvolare aortica mediante intervento cardiocirchirurgico (SAVR) rappresenta al giorno d'oggi lo standard terapeutico nei pazienti a basso rischio chirurgico. Negli ultimi anni, tuttavia, l'impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI) si è affermato come una valida alternativa all'intervento chirurgico tradizionale in caso di elevato rischio operatorio² e, più recentemente, anche nei soggetti a rischio intermedio³.

La possibilità di estendere l'indicazione alla TAVI nelle popolazioni a minor rischio deriva dai risultati di diversi trial randomizzati e studi osservazionali che hanno mostrato l'equivalenza della stessa rispetto alla SAVR³⁻⁵. Di conseguenza, nel prossimo futuro sarà auspicabile un aumento dell'utilizzo di tale metodica anche in pazienti di età meno avanzata e con stato clinico generale meno compromesso. Tuttavia, una delle più temibili complicanze della TAVI è rappresentata dall'ictus, spesso associato a un notevole incremento della mortalità periprocedurale e della disabilità⁶.

È per questo motivo necessario conoscere i possibili predittori, l'impatto clinico e le strategie di prevenzione dell'ictus

nei pazienti sottoposti a TAVI in modo da ridurne il più possibile l'incidenza.

EPIDEMIOLOGIA

Il Valve Academic Research Consortium (VARC) indica con il termine "ictus" l'insorgenza di un nuovo deficit neurologico, focale o globale, che persiste per più di 24h ed è causato da fenomeni embolici, ischemici o emorragici⁷. È invece inteso come attacco ischemico transitorio (TIA) un deficit neurologico di nuova insorgenza che si risolve rapidamente (in genere entro 1-2h) senza evidenza di danno d'organo alle metodiche di neuroimaging⁷ (Tabella 1).

Come è noto, la TAVI è correlata a un inevitabile rischio di complicanze neurologiche e la loro incidenza, quantificata in molteplici trial, è stata messa a confronto con quella registrata nelle popolazioni trattate con SAVR.

I dati dello studio PARTNER 1B, in cui la TAVI è stata posta a confronto con la terapia medica ottimale, hanno mostrato nei pazienti ad alto rischio operatorio un'incidenza di TIA/ictus del 6.7% a 30 giorni e del 10.6% ad 1 anno². Tali valori si confermavano nel PARTNER 1A, in cui l'incidenza di eventi neurologici in seguito a trattamento percutaneo era del 5.5% a 30 giorni e dell'8.3% a 1 anno. Nei pazienti arruolati nello studio e sottoposti a intervento cardiocirchirurgico, l'incidenza era invece, rispettivamente, del 2.4% e 4.3%.

Più in generale, molteplici studi riportano che l'incidenza di ictus dopo SAVR nei pazienti ad elevato rischio è del 2-4%⁸, decisamente inferiore, dunque, a quella delle prime esperienze con la sostituzione transcateretere⁹. Tali eventi nella TAVI sono da attribuirsi alla manipolazione dei dispositivi nell'arco aortico e attraverso la valvola, entrambi solitamente affetti da estese calcificazioni, da cui consegue un inevi-

© 2019 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Luca Testa Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Donato, Via Morandi 30, 20097 San Donato Milanese (MI)
e-mail: luctes@gmail.com

Tabella 1. Definizione, classificazione e criteri diagnostici dell'ictus/attacco ischemico transitorio.**Criteri diagnostici**

Esordio acuto di deficit neurologico focale o globale associato ad almeno uno tra: modificazioni dello stato di coscienza, emiparesia, emiparesi, intorpidimento o perdita del sensorio in un emilato, disartria o afasia, emianopsia, amaurosi fugace o altri segni o sintomi neurologici compatibili con:

- **Ictus:** durata del deficit neurologico globale o focale ≥ 24 h, o < 24 h in presenza di evento emorragico o infarto documentato con metodiche di neuroimaging; oppure morte ascrivibile al deficit neurologico
- **TIA:** durata del deficit neurologico globale o focale < 24 h, nessuna evidenza di evento emorragico o infarto alla valutazione con metodiche di neuroimaging. Nessun'altra causa diversa dall'ictus che sia prontamente identificabile come responsabile della presentazione clinica (es. tumore cerebrale, trauma, infezione, ipoglicemia, lesioni periferiche, effetti da farmaci) da parte o congiuntamente con il neurologo*

Conferma della diagnosi da almeno uno dei seguenti:

- Neurologo o neurochirurgo
- Neuroimaging (TC o RM cerebrale) anche se l'ictus può essere diagnosticato sulla base dei soli reperti clinici

Classificazione dell'ictus

- **Ischemico:** esordio acuto di disfunzione cerebrale focale, spinale o retinica causata da infarto a livello del tessuto del sistema nervoso centrale
- **Emorragico:** esordio acuto di disfunzione cerebrale globale/focale o spinale causata da emorragia subaracnoidea, intraventricolare o intraparenchimale

L'ictus può essere da causa indeterminata quando non vi siano sufficienti informazioni da poter essere classificato ischemico o emorragico

Definizioni di ictus**

- **Ictus disabilitante:** mRS score ≥ 2 a 90 giorni ed un aumento di almeno una categoria mRS rispetto al basale antecedente all'episodio di ictus
- **Ictus non disabilitante:** mRS score < 2 a 90 giorni o evento che non comporta un aumento di almeno una categoria mRS rispetto al basale antecedente all'episodio di ictus

mRS, scala di Rankin modificata; RM, risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata; TIA, attacco ischemico transitorio.

*I pazienti con encefalopatia globale non focale non devono essere considerati come affetti da ictus senza evidenza inequivocabile di infarto cerebrale basata su studio di neuroimaging (TC o RM).

**La valutazione mediante mRS deve essere effettuata da personale qualificato in possesso della relativa certificazione.

tabile incremento dei fenomeni embolici cerebrali nei primi giorni dopo la procedura.

Con il migliorare della tecnologia delle protesi e dell'esperienza degli operatori si è tuttavia assistito, nelle casistiche successive, a una progressiva riduzione dei tassi di complicanze neurologiche al punto che questi ultimi possono essere considerati sovrapponibili tra le due metodiche.

Nel trial US CoreValve⁴, l'incidenza di ictus a 30 giorni e a 1 anno non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi (rispettivamente 6.2 vs 4.9%, $p=0.46$, e 12.6 vs. 8.8%, $p=0.1$). I dati del suddetto trial sono stati poi confermati da numerosi registri che hanno riportato un tasso di TIA/ictus compreso tra l'1.7% e il 4.8%¹⁰⁻¹³.

Lo stesso trend in riduzione è stato riscontrato anche nelle metanalisi. In un lavoro che ha raccolto i dati di vari studi pubblicati tra il 2004 e il 2011, l'incidenza di ictus è stata del $3.3 \pm 1.8\%$ a 30 giorni e del $5.2 \pm 3.4\%$ ad 1 anno¹⁴. In due

metanalisi più recenti, di cui la prima ha incluso 9786 pazienti da 7 registri europei¹⁵ e la seconda 29034 soggetti⁶, il tasso di ictus ad 1 anno è stato del 3%. Questo dato risultava sovrapponibile al 4.1% riscontrato in un ampio registro statunitense di 12 182 pazienti non selezionati¹⁶.

Da tenere in considerazione è il fatto che tutti i tassi di incidenza finora presentati hanno preso in esame popolazioni di pazienti a elevato rischio chirurgico. In uno studio in cui la TAVI è stata utilizzata in pazienti a rischio intermedio, il tasso di ictus appariva minore nei confronti della chirurgia¹⁷. In particolare, nella sottoanalisi dei pazienti con STS score < 7 arruolati nel suddetto trial l'incidenza di ictus, sebbene con differenze non statisticamente significative, era inferiore nei soggetti sottoposti a TAVI (4.9 vs 6.3%, $p=0.46$)¹⁸ (Figura 1).

Da ciò si evince che grazie al miglioramento dei dispositivi e alla più frequente selezione di pazienti a rischio inferiore si è ottenuta una netta riduzione dell'incidenza di ictus post-TAVI con tassi ormai sovrapponibili, se non inferiori, a quelli riscontrati dopo SAVR. Questi dati hanno trovato conferma recentemente nel registro STS/ACC statunitense, dove una coorte di 101 430 pazienti sottoposti a TAVI (età mediana 83 [76-87] anni, 47% uomini, 84% accesso femorale, 13% transaortico/transapicale, 3% altro) ha mostrato un'incidenza di ictus a 30 giorni del 2.1% per l'accesso femorale, del 2.9% per l'accesso transaortico/transapicale e del 4.1% negli altri accessi non femorali¹⁹.

L'ICTUS SILENTE

Negli ultimi anni sono state pubblicate numerose evidenze scientifiche a supporto dell'ipotesi che la reale incidenza di embolismo cerebrale sia decisamente sottostimata dopo TAVI²⁰. Con l'utilizzo sempre più diffuso delle metodiche di neuroimaging, il documento di consenso dell'American Heart Association/American Stroke Association del 2013 ha proposto una nuova definizione di ictus, includendo in questa categoria anche l'infarto cerebrale "silente", costituito da un ictus rilevabile attraverso le sole metodiche di diagnostica per immagini in assenza di disfunzione neurologica acuta²¹. In seguito alla formulazione della nuova definizione di ictus, gli studi in letteratura che hanno utilizzato la risonanza magnetica cerebrale con sequenze di perfusione per identificare i pazienti con ischemia cerebrale postprocedurale hanno riportato un'incidenza di ictus maggiore di circa 10 volte rispetto a quella registrata nel trial PARTNER^{22,23}. Le implicazioni cliniche di tali eventi cerebrali non manifesti sono sostanzialmente sconosciute, sebbene alcuni studi abbiano dimostrato un declino delle capacità cognitive nel 5% dei pazienti sottoposti a impianto percutaneo di bioprotesi aortica²⁴. Nello studio Neuro-TAVI, condotto su 44 pazienti sottoposti a risonanza magnetica di perfusione cerebrale e test neurocognitivi seriati, lesioni cerebrali di nuova insorgenza sono state riscontrate nel 94% dei pazienti, con un peggioramento del quadro cognitivo nel 33% dei soggetti alla dimissione e nel 41% a 30 giorni²⁵. Una percentuale simile di lesioni cerebrali *de novo* (84%) è stata riportata in un ulteriore studio precedente, in cui tuttavia non erano stati evidenziati, con le metodiche utilizzate, peggioramenti significativi delle performance cognitive²². È chiara quindi la fondamentale importanza che assumeranno le tecniche di imaging nel confermare il ruolo fondamentale della neuroprotezione, farmacologica e con dispositivi.

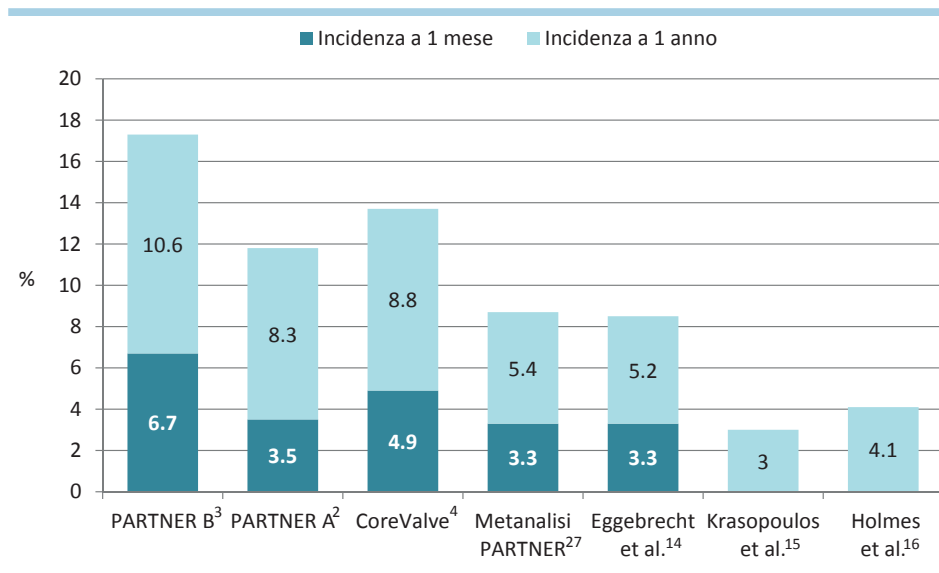


Figura 1. Incidenza di ictus in trial randomizzati/registri/metanalisi.

PREDITTORI DI ICTUS POSTPROCEDURALE

L'incidenza di ictus post-TAVI mostra un pattern di distribuzione bimodale. In un'analisi delle popolazioni dei pazienti arruolati negli studi sulla CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) che ha incluso 3687 soggetti, gli ictus hanno assunto una distribuzione simmetrica, dividendosi in una fase iniziale (giorni 0-10: 4.1%) e una fase tardiva (giorni 11-365: 4.3%) per un'incidenza globale ad 1 anno dell'8.4%²⁶. Allo stesso modo, nel trial PARTNER il 3.3% dei pazienti è stato colpito da complicanze emboliche cerebrali durante i primi 30 giorni dopo la procedura di impianto (85% dei quali durante la prima settimana)²⁷.

Questa distribuzione bimodale implica diversi meccanismi patogenetici e fattori predisponenti a seconda della fase in cui si verificano gli eventi avversi. Per quanto riguarda gli ictus precoci, i predittori includono caratteristiche demografiche e cliniche, nonché determinanti direttamente correlate alla procedura. In merito agli ictus tardivi, i principali fattori di rischio sembrano essere legati alle comorbidità dei pazienti trattati (Figura 2).

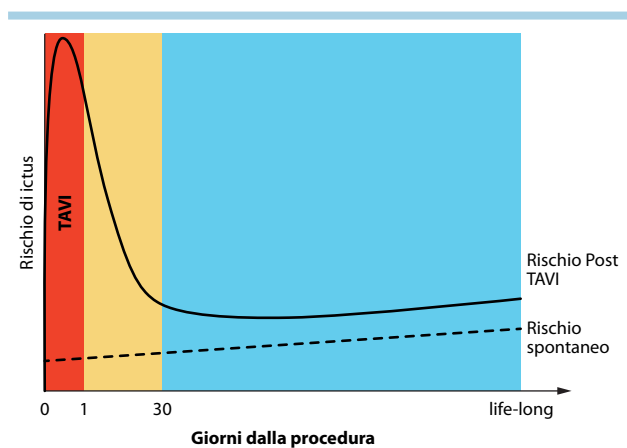


Figura 2. Rischio di ictus post-impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI) vs rischio spontaneo.

PREDITTORI DI ICTUS PRECOCE

In generale, gli ictus precoci (durante i primi 7 giorni post-TAVI) sono considerati una diretta complicanza della procedura di impianto e sono causati dall'embolizzazione di trombi o frammenti di tessuto valvolare, aortico o miocardico ventricolare, come mostrato da diversi studi in cui sono stati utilizzati dispositivi di protezione durante la procedura percutanea²⁸.

L'elevata percentuale di ictus precoci dimostra la fondamentale importanza dei fattori procedurali nel verificarsi delle complicanze neurologiche. È tuttavia ragionevole pensare che anche le caratteristiche di base dei pazienti trattati abbiano un ruolo nel predire un maggior rischio di incidenza di eventi avversi, tanto da permetterci di identificare particolari popolazioni a elevato rischio per cui considerare l'adozione di particolari e più aggressive strategie di protezione.

Nei trial che hanno usato la CoreValve, le caratteristiche cliniche associate ad un aumentato rischio includevano: anamnesi positiva per eventi ischemici cerebrali, arteriopatia periferica, bypass aortocoronarico, presenza di angina, basso indice di massa corporea e storia di cadute nei 6 mesi precedenti la procedura²⁶. I fattori procedurali includevano: durata totale dell'intervento, tempo di permanenza all'interno dell'aorta del sistema di rilascio, pacing ventricolare rapido durante la valvuloplastica e riposizionamento della protesi con uno "snare".

Per quanto riguarda il tipo di accesso utilizzato e le dimensioni del dispositivo, in una metanalisi di Eggebrecht et al.¹⁴, l'approccio transapicale ha mostrato un vantaggio rispetto a quello transfemorale ($2.7 \pm 1.4\%$ vs $4.2 \pm 2.2\%$). Tuttavia, l'impianto transfemorale delle protesi CoreValve, caratterizzate da dimensioni inferiori (18 vs 22-24F), è stato associato a un minor tasso di ictus rispetto a quello delle SAPIEN ($3.1 \pm 2.2\%$ vs $4.2 \pm 2.2\%$)¹⁴. Da questi dati era stato supposto un possibile ruolo assunto dalle dimensioni e dal tipo di protesi nel determinare le complicanze emboliche cerebrali durante approccio transfemorale. Tuttavia, una metanalisi su 7 studi di registro europei ha poi escluso possibili interazioni tra il tipo di protesi e l'accesso utilizzato con il rischio di ictus¹⁵.

Sebbene la predilatazione mediante valvuloplastica aortica sia stata associata a un maggior rischio di ictus^{6,26-31}, la postdilatazione della protesi per la riduzione dei leak perivalvolari non è stata riconosciuta come un possibile fattore predisponente all'insorgenza di complicanze emboliche^{26,27,31,32}.

Un ulteriore fattore che potrebbe essere associato a un incrementato rischio di ictus è rappresentato dall'esperienza del centro e degli operatori. Diversi studi in letteratura hanno provato a dimostrare una correlazione cronologica tra l'epoca di impianto e il tasso di complicanze, senza tuttavia giungere a risultati conclusivi. Questo è verosimilmente dovuto al fatto che tali analisi sono influenzate da molteplici altri fattori quali la selezione dei pazienti e l'evoluzione dei materiali e della procedura in sé, fattori che rendono difficile raggiungere dati di certezza³².

PREDITTORI DI ICTUS TARDIVO

I predittori di ictus tardivo sono correlati al rischio tromboembolico e alle comorbilità dei singoli pazienti trattati^{26,27}. Più in generale, si può assumere che mentre per l'ictus precoce i predittori di embolia cerebrale sono principalmente legati alla procedura stessa, dopo i primi 10 giorni il rischio di evento avverso è dipendente dalle caratteristiche cliniche come la pregressa patologia cerebrovascolare, l'arteriopatia periferica e la fibrillazione atriale cronica^{33,34}.

PREVENZIONE DELL'ICTUS PERIPROCEDURALE

Dispositivi di protezione cerebrale

Come precedentemente affermato, l'embolizzazione cerebrale correlata alla procedura di TAVI è frequente e, quando indagata attraverso metodiche di neuroimaging, quasi costante. Evidenze iniziali suggeriscono tuttavia che questo fenomeno sia prevenibile mediante la protezione embolica cerebrale (Figura 3).

Sono disponibili in commercio diversi dispositivi per la protezione embolica cerebrale, che differiscono per modalità di posizionamento, area di copertura, dimensioni dell'introduttore e grandezza dei pori in μm .

Una metanalisi disponibile in letteratura ha esaminato l'efficacia dei principali dispositivi su diversi outcome tra cui i

punteggi ai test cognitivi postprocedurali (National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS] e Montreal Cognitive Assessment [MoCA]), il volume totale delle lesioni ischemiche (in mm^3), il numero di nuove aree ischemiche e di pazienti con nuove lesioni³⁶. L'utilizzo dei dispositivi di protezione era associato ad una riduzione del volume delle aree ischemiche cerebrali (differenza media standardizzata [SMD] -0.65; intervallo di confidenza [IC] 95% da -1.06 a -0.25; $p=0.002$) e delle nuove aree ischemiche totali (SMD -1.27; IC 95% da -2.25 a -0.09; $p=0.03$). La metanalisi ha inoltre messo in evidenza un trend non significativo in favore dell'utilizzo dei dispositivi per la riduzione del deterioramento dello score NIHSS e punteggi di MoCA più elevati alla dimissione³⁵.

Nel registro prospettico di Seeger et al.³⁶ l'utilizzo del dispositivo Sentinel (Claret Medical, Santa Rosa, CA, USA) è stato associato ad un ridotto tasso di ictus rispetto alle procedure in cui non è stato usato (1.4 vs 4.6%; odds ratio [OR] 0.29, IC 95% 0.10-0.93; $p=0.03$); nonché dell'endpoint primario composito di ictus e mortalità per tutte le cause (2.1 vs 6.8%; OR 0.30, IC 95% 0.12-0.77; $p=0.01$)³⁶.

Questi dati promettenti sono stati confermati da uno studio prospettico di confronto su 984 pazienti e da una metanalisi, presentati dagli stessi autori al convegno TCT 2018, che registrano una riduzione globale degli eventi ischemici cerebrali del 65% (1.88 vs 5.44%; OR 0.35, IC 95% 0.17-0.72; $p=0.0028$) e dell'endpoint composito di ictus e mortalità per tutte le cause del 66% (2.06 vs 6%; OR 0.34, IC 95% 0.17-0.68; $p=0.0013$)³⁷.

Questi dati, seppur non randomizzati e su un numero relativamente piccolo di pazienti, suggeriscono il beneficio clinico dell'utilizzo dei dispositivi di protezione cerebrale nei pazienti sottoposti a TAVI. Nuove e metodologicamente più robuste evidenze sono necessarie prima di poter sostenere l'utilizzo di questi dispositivi su ampia scala.

Profilassi farmacologica

È evidente che le strategie di riduzione del rischio di ictus debbano includere, oltre all'utilizzo di dispositivi dedicati, anche un'attenta gestione della terapia farmacologica durante la procedura percutanea e il follow-up successivo.

La terapia antitrombotica di scelta durante la procedura di TAVI prevede l'utilizzo dell'eparina non frazionata, sommi-

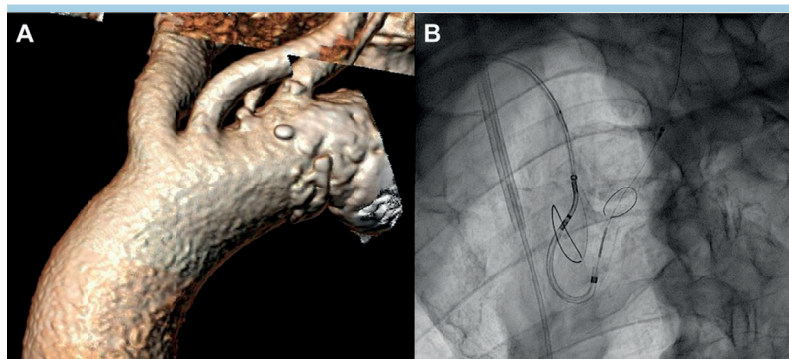


Figura 3. (A) Valutazione dell'anatomia dell'arco aortico con tomografia computerizzata. (B) Il dispositivo di protezione embolica Claret Medical Sentinel è un dispositivo di protezione a doppio filtro. Il filtro prossimale è posizionato nel tronco brachiocefalico, il filtro distale è posizionato nell'arteria carotide sinistra.

nistrata mediante boli ripetuti con l'obiettivo di mantenere il tempo di coagulazione attivato (ACT) su valori >300 s³⁸.

La gestione della terapia antitrombotica dopo l'intervento rimane ad oggi un argomento controverso, sia per quanto riguarda le classi di farmaci da utilizzare sia per la durata del trattamento stesso³⁹. Nonostante ciò, le ultime linee guida European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS) raccomandano la terapia empirica con aspirina e clopidogrel nei 3-6 mesi successivi alla sostituzione valvolare percutanea (classe IIa, livello di evidenza C), a meno di indicazione ad anticoagulante⁴⁰.

In una metanalisi degli studi che hanno confrontato la duplice terapia antiaggregante (DAPT) con la singola antiaggregazione (MAPT), gli autori hanno dimostrato l'assenza di differenze significative negli studi randomizzati selezionati in termini di ictus a 30 giorni, infarto del miocardio, mortalità per tutte le cause e sanguinamenti maggiori o letali tra i gruppi di pazienti trattati con DAPT o MAPT. Da ciò si evince come, nonostante le attuali raccomandazioni, non siano presenti in letteratura evidenze robuste a favore dell'utilizzo della DAPT nei pazienti sottoposti a TAVI per la riduzione dell'incidenza di ictus, mentre è certo e inevitabile un aumento del rischio di sanguinamento^{41,42}. Nello specifico, i dati del trial PARTNER hanno mostrato un'incidenza di sanguinamenti maggiori tardivi (oltre 30 giorni) del 5.9% a una mediana di 132 giorni. Questi erano per lo più gastrointestinali (40.8%), intracranici (15.5%) o da cadute accidentali (7.8%) e si correlavano fortemente con la mortalità totale nell'anno successivo alla procedura (hazard ratio 3.91, IC 95% 2.67-5.71; $p < 0.001$)⁴³.

I dati dei trial CoreValve US Extreme Risk, High Risk Pivotal e del Continued Access Study hanno identificato come emorragici l'8.9% degli ictus avvenuti post-TAVI e tali eventi avversi si sono verificati solo nei pazienti in DAPT (aspirina e clopidogrel), in aspirina e anticoagulante o in triplice terapia antitrombotica, essendo quest'ultima responsabile di oltre il 50% degli stessi²⁶. La principale indicazione alla somministrazione dei farmaci anticoagulanti era la fibrillazione atriale, sia in anamnesi che di nuova insorgenza^{31,32}. Nei pazienti con fibrillazione atriale, un documento di consenso del 2012 consigliava come strategia antitrombotica nel follow-up clinico una terapia di associazione tra l'anticoagulante orale e l'aspirina a basse dosi³⁸.

A questo scenario si aggiungeranno in futuro le evidenze provenienti da diversi studi in corso, quali il POPular-TAVI (NCT02247128), che arruolerà circa 1000 pazienti con e senza indicazione ad anticoagulante con l'obiettivo di confrontare la singola verso la doppia terapia antiaggregante; l'ENVISAGE-TAVI AF (NCT02943785), che randomizzerà 1400

pazienti con indicazione ad anticoagulante ad edoxaban vs antagonisti della vitamina K; l'ATLANTIS (NCT02664649), che randomizzerà circa 1500 pazienti con/senza indicazione ad anticoagulante ad apixaban vs antiaggregazione singola o doppia e vs antagonisti della vitamina K. Lo studio GALILEO (NCT02556203) è stato invece recentemente interrotto per un eccesso di eventi maggiori nel braccio randomizzato a rivaroxaban vs antiaggregazione.

CONCLUSIONI

L'ictus è una complicanza grave e disabilitante che si verifica prevalentemente nei 30 giorni successivi alla TAVI. L'ictus precoce è generalmente causato dall'embolizzazione di materiale ateromasico e/o calcifico in seguito alla manipolazione dei dispositivi all'interno dell'arco aortico e attraverso la valvola stenotica, mentre gli eventi tardivi sono più spesso correlati alle caratteristiche cliniche dei pazienti. Nonostante l'incidenza di ictus clinicamente manifesto sia in calo rispetto ai primi studi, le metodiche di neuroimaging dimostrano che l'embolizzazione cerebrale silente è un evento molto frequente, il cui esito a lungo termine rimane tuttavia sconosciuto. In considerazione del numero sempre più alto di pazienti trattati mediante TAVI, anche a medio o basso rischio chirurgico, la selezione di dispositivi dedicati, l'accurata pianificazione della procedura e la corretta gestione della terapia antitrombotica saranno di ancor più cruciale importanza per limitare l'insorgenza e le conseguenze del danno ischemico cerebrale.

RIASSUNTO

L'introduzione dell'impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI) ha comportato un significativo cambiamento nel paradigma terapeutico dei pazienti affetti da stenosi valvolare aortica. Tuttavia, parallelamente ai risultati ottenuti in termini prognostici e di qualità della vita, si è osservato un inerente rischio di eventi tromboembolici cerebrali maggiori, stimato secondo le diverse fonti bibliografiche tra il 2% e il 6%. Al fine di ridurre tale incidenza, sono stati introdotti diversi sistemi di cosiddetta protezione cerebrale che però, ad oggi, non hanno ottenuto una sufficiente evidenza clinica per poter essere implementati su ampia scala ma vengono usati solo in casi selezionati. Inoltre, la terapia farmacologica periprocedurale e al follow-up è tuttora oggetto di ampia discussione nella comunità scientifica. In questa rassegna verrà affrontato, dai diversi punti di vista menzionati, il tema della prevenzione dell'ictus nei pazienti sottoposti a TAVI.

Parole chiave. Impianto transcateretere di valvola aortica; Prevenzione dell'ictus.

BIBLIOGRAFIA

1. Baumgartner H. Aortic stenosis: medical and surgical management. *Heart* 2005;91:1483-8.
2. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al.; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-607.
3. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al.; PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in

intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-20.

4. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al; US CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790-8.
5. Thyregod HG, Steinbruchel 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;65:2184-94.

6. Muralidharan A, Thiagarajan K, Van Ham R, et al. Metaanalysis of perioperative stroke and mortality in transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2016;118:1031-45.
7. 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. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:6-23.
8. 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;58:2143-50.
9. 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* 2012;143:832-43.
 10. Mack MJ, Brennan JM, Brindis R, et al. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. *JAMA* 2013;310:2069-77.
 11. Werner N, Zeymer U, Schneider S, et al.; German Transcatheter Aortic Valve Interventions Registry Investigators. Incidence and clinical impact of stroke complicating transcatheter aortic valve implantation: results from the German TAVI registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;88:644-53.
 12. Holmes DR Jr, Nishimura RA, Grover FL, et al. Annual outcomes with transcatheter valve therapy: from the STS/ACC TVT registry. *Ann Thorac Surg* 2016;101:789-800.
 13. Gilard M, Eltchaninoff H, Donzeau-Gouge P, et al. Late outcomes of transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients: the FRANCE-2 registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1637-47.
 14. Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtlander T, et al. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention* 2012;8:129-38.
 15. Krasopoulos G, Falconieri F, Benedetto U, et al. European real world transcatheter aortic valve implantation: systematic review and meta-analysis of European national registries. *J Cardiothorac Surg* 2016;11:159.
 16. Holmes DR Jr, Brennan JM, Rumsfeld JS, et al.; STS/ACC TVT Registry. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA* 2015;313:1019-28.
 17. Siemieniuk RA, Agoritsas T, Manja V, 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.
 18. Reardon MJ, Kleiman NS, Adams DH, et al. Outcomes in the randomized CoreValve US pivotal high-risk trial in patients with a Society of Thoracic Surgeons' risk score of 7% or less. *JAMA Cardiol* 2016;1:945-9.
 19. Huded C, Tuzcu EM, Krishnaswamy A, et al. Incidence, trends, and risk factors for early stroke after transcatheter aortic valve replacement in the first 5 years of US clinical practice: report of the STS/ACC TVT Registry [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(13 Suppl):B31.
 20. Mokin M, Zivadinov R, Dwyer MG, et al. Transcatheter aortic valve replacement: perioperative stroke and beyond. *Expert Rev Neurother* 2017;17:327-34.
 21. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2064-89.
 22. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation* 2010;121:870-8.
 23. Astarci P, Glineur D, Kefer J, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of cerebral embolization during percutaneous aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches using Edwards Sapiens valve. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:475-9.
 24. Ghanem A, Kocurek J, Sinning JM, et al. Cognitive trajectory after transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:615-24.
 25. Lansky AJ, Brown D, Pena C, et al. Neurologic complications of unprotected transcatheter aortic valve implantation (from the Neuro-TAVI Trial). *Am J Cardiol* 2016;118:1519-26.
 26. Kleiman NS, Maini BJ, Reardon MJ, et al. Neurological events following transcatheter aortic valve replacement and their predictors: a report from the CoreValve trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003551.
 27. Kapadia S, Agarwal S, Miller DC, et al. Insights into timing, risk factors, and outcomes of stroke and transient ischemic attack after transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves). *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e002981.
 28. Van Mieghem NM, El Faquir N, Rahhab Z, et al. Incidence and predictors of debris embolizing to the brain during transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:718-24.
 29. 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.
 30. Rodes-Cabau J, Dumont E, Boone RH, et al. Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:18-28.
 31. Auffret V, Regueiro A, Del Trigo M, et al. Predictors of early cerebrovascular events in patients with aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:673-84.
 32. Nombela-Franco L, Rodes-Cabau J, DeLarochelliere R, et al. Predictive factors, efficacy, and safety of balloon postdilation after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:499-512.
 33. 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.
 34. Tay EL, Gurvitch R, Wijesinghe N, et al. A high-risk period for cerebrovascular events exists after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1290-7.
 35. Testa L, Latib A, Casenghi M, Gorla R, Colombo A, Bedogni F. Cerebral protection during transcatheter aortic valve implantation: an updated systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008463.
 36. Seeger J, Gonska B, Otto M, Rottbauer W, Wöhrle J. Cerebral embolic protection during transcatheter aortic valve replacement significantly reduces death and stroke compared with unprotected procedures. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:2297-303.
 37. Seeger J, Gonska B, Otto M, Rottbauer W, Wöhrle J. Reduction of stroke with use of the double-filter cerebral embolic protection device in patients undergoing transfemoral aortic valve replacement with self-expandable, mechanically implantable and balloon-expandable aortic valves [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(13 Suppl):B2.
 38. Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1200-54.
 39. Gargiulo G, Collet JP, Valgimigli M. Antithrombotic therapy in TAVI patients: changing concepts. *EuroIntervention* 2015;11 Suppl W:W92-5.
 40. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.
 41. Gandhi S, Schwalm JD, Velianou JL, et al. Comparison of dual-antiplatelet therapy to mono-antiplatelet therapy after transcatheter aortic valve implantation: systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2015;31:775-84.
 42. Vavuranakis M, Siasos G, Zografos T, et al. Dual or single antiplatelet therapy after transcatheter aortic valve implantation? A systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Des* 2016;22:4596-603.
 43. 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.