

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



DOTTORATO DI RICERCA IN

MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE

CURRICULUM IN SCIENZE CARDIOVASCOLARI E GERONTOLOGICHE

XXIX Ciclo

Coordinatore: Prof. Gianni Marone

TESI DI DOTTORATO

INCIDENZA, CAUSE E PREDITTORI DI

REOSPEDALIZZAZIONE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI AD

IMPIANTO TRANSCATETERE DI VALVOLA AORTICA

TUTOR/RELATORE

Chiar.mo

Prof. Giovanni Esposito

CANDIDATA

Dott.ssa Anna Franzone

INDICE

• INTRODUZIONE	3
• METODI	6
• RISULTATI	10
• DISCUSSIONE	13
• CONCLUSIONI	18
• BIBLIOGRAFIA	19
• TABELLE	26
• LEGENDA DELLE FIGURE	36
• FIGURE	37

INTRODUZIONE

La stenosi valvolare aortica rappresenta la valvulopatia più comune nei paesi occidentali con una prevalenza in costante aumento in relazione all'allungamento della durata media della vita.(1)

La degenerazione calcifica senile dell'apparato valvolare è il risultato di un processo infiammatorio determinato da fattori genetici, biochimici ed umorali, sovrapponibile, per molti aspetti, a quello che determina lo sviluppo delle lesioni aterosclerotiche vasali.(2)

La fisiopatologia della stenosi valvolare prevede l'instaurarsi di un gradiente di pressione tra ventricolo sinistro e l'aorta per effetto del progressivo restringimento dell'ostio valvolare causato dall'ispessimento, fibrosi e calcificazione dei lembi. L'entità del gradiente pressorio transvalvolare aumenta con la severità della stenosi.

Il sovraccarico di pressione a cui è sottoposto il ventricolo sinistro induce lo sviluppo di ipertrofia miocardica attraverso l'attivazione di numerosi pathways molecolari responsabili, in ultimi analisi, della crescita dei cardiomiociti e di alterazioni della matrice extracellulare.³ Il rimodellamento del ventricolo sinistro con sviluppo di ipertrofia concentrica rappresenta, nelle fasi iniziali, una risposta adattativa, finalizzata a preservare la normale performance cardiaca attraverso la riduzione dello stress di parete, in accordo con la legge di Laplace.(3) Tuttavia, le alterazioni strutturali del miocardio ne modificano progressivamente la compliance e la funzionalità.

La successione degli eventi fisiopatologici associati alla stenosi aortica condiziona il decorso clinico della valvulopatia: il lungo periodo libero da sintomi corrisponde alla fase di adattamento del ventricolo al sovraccarico pressorio e allo sviluppo di ipertrofia; quando l'ostruzione diventa severa e i meccanismi di compenso falliscono, compaiono i sintomi caratteristici quali la sincope, l'angina e la dispnea da sforzo. A questo punto, se non trattata, la stenosi aortica evolve fino allo scompenso cardiaco con un'aspettativa di vita inferiore a

dieci anni nella maggioranza dei pazienti affetti da stenosi severa.(4) La comparsa dei sintomi, inoltre, predice il rischio di mortalità nel breve termine: solo il 50% dei pazienti con angina all'esordio sopravvive dopo cinque anni mentre la sopravvivenza media è di tre anni dopo la comparsa di sincope e due anni nei pazienti con dispnea o altri sintomi di scompenso cardiaco.(5) Tale prognosi infausta risulta incontrovertibile anche con l'impiego della terapia farmacologica che, ad oggi, non è efficace nel contrastare la progressione della disfunzione valvolare quanto piuttosto nel controllare i sintomi associati allo scompenso cardiaco che ne consegue.

La sostituzione chirurgica della valvola aortica ha rappresentato a lungo il gold standard per il trattamento dei pazienti affetti da stenosi aortica severa,(6) con un significativo impatto sulla sopravvivenza, anche in soggetti di età superiore agli 80 anni.(7, 8) L'impianto transcateretere di valvola aortica (*Transcatheter aortic valve implantation*, TAVI) rappresenta un'opzione terapeutica alternativa all'intervento tradizionale con attuale indicazione nei pazienti affetti da stenosi aortica severa, considerati inoperabili o a rischio chirurgico elevato.(9) La riproducibilità del successo procedurale, i risultati clinici favorevoli e il ripristino di un'accettabile qualità di vita hanno favorito, negli ultimi anni, la progressiva estensione dell'impiego della TAVI in pazienti a rischio chirurgico intermedio o basso.(10,11) Ciononostante, le comorbidità e la complessiva fragilità che caratterizzano i pazienti sottoposti a TAVI nella corrente pratica clinica continuano ad avere un notevole impatto sulla prognosi a breve e lungo termine dopo la procedura.

Le reospedalizzazioni non programmate rappresentano degli affidabili indicatori della qualità dell'assistenza medica e la loro frequenza viene ampiamente utilizzata per stimare la performance dei sistemi di cura e per individuare gli interventi mirati alla razionalizzazione dei costi della spesa pubblica.(12) Nella maggior parte dei casi, le reospedalizzazioni non programmate sono la conseguenza della complessità generale del paziente o sono attribuibili

alle sequele di complicanze che insorgono durante l'ospedalizzazione principale, nell'ambito del normale decorso clinico della patologia o come conseguenza di procedure interventistiche.(13-16) La frequenza di reospedalizzazione ha un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti ed è inversamente proporzionale all'efficacia delle cure erogate durante la prima ospedalizzazione o nell'immediato periodo dopo la dimissione.

Nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, la reospedalizzazione costituisce uno dei principali fattori predittivi di mortalità.(17-19) Analogamente, una correlazione tra frequenza di reospedalizzazione a 30 giorni e rischio di mortalità è stata descritta in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea nell'ambito di una sindrome coronarica acuta.(18-22)

Lo scopo del presente studio è stato valutare l'incidenza, le cause e i predittori di reospedalizzazione in una popolazione di pazienti sottoposti a TAVI, ampiamente rappresentativa della pratica clinica quotidiana.

METODI

Popolazione di studio

Tutti i pazienti sottoposti a TAVI presso il Dipartimento di Cardiologia dell'Inselspital (Università di Berna, Svizzera), ed inclusi in un registro prospettico, tra Agosto 2007 e Giugno 2014, sono stati ritenuti eleggibili per l'inclusione nello studio. Il Bern TAVI Registry è parte di un registro nazionale svizzero (Swiss TAVI Registry, registrato in Clinicaltrials.gov con numero NCT01368250) che raccoglie i dati clinici e procedurali dei pazienti sottoposti a TAVI mediante l'impiego di protesi che abbiano ricevuto il marchio di conformità europea (CE). La raccolta e la gestione dei dati nell'ambito del registro sono svolte in conformità ai principi della dichiarazione di Helsinki. Il registro ha, inoltre, ottenuto l'approvazione del comitato etico del cantone di Berna e tutti i pazienti inclusi hanno dovuto fornire un consenso informato scritto, pena la loro esclusione dallo studio.

Procedure

I pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti a TAVI sulla base della valutazione dell'Heart Team dell'Inselspital che comprende cardiologi clinici, cardiologi interventisti, cardiocirurghi e anestesisti. In tutti i casi, la procedura è stata eseguita seguendo protocolli standardizzati. La scelta della via di accesso vascolare e del tipo di valvola da impiantare è stata basata sulle caratteristiche cliniche ed anatomiche dei pazienti, raccolte nella fase di screening dei candidati e con l'impiego di dedicati esami di diagnostica strumentale. Il protocollo istituzionale prevede il monitoraggio delle condizioni cliniche ed emodinamiche per 48 ore dopo la procedura, l'esecuzione degli esami di laboratorio e di un elettrocardiogramma a riposo, ogni giorno dopo la procedura e fino alla dimissione. L'ecocardiografia transtoracica per valutare il corretto posizionamento e funzionamento della protesi valvolare viene eseguita dopo la procedura e prima della dimissione

Raccolta dei dati

Il Bern TAVI Registry è basato sull'acquisizione dei dati riguardanti le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti prima della procedura, dell'eventuale occorrenza di complicanze durante la procedura o nei giorni seguenti e dello stato clinico al follow-up che è eseguito a 30 giorni e poi con scadenza annuale dopo la TAVI. Nel corso delle visite cliniche o telefonate di follow-up, i pazienti sono interrogati sul loro stato di salute e sull'occorrenza di eventuali eventi clinici. Eventuali nuove ospedalizzazioni vengono documentate con la raccolta delle informazioni riguardanti il motivo, la durata e il decorso del ricovero. Il paziente è invitato a fornire i documenti originali che riportano i dettagli dell'ospedalizzazione e i risultati delle eventuali indagini diagnostiche eseguite. In caso di necessità, laddove la raccolta delle informazioni risulti incompleta, il personale di un dedicato gruppo di studio contatta il medico di famiglia del paziente o la struttura ospedaliera in cui si è verificato il ricovero.

Tutti gli eventi clinici raccolti al follow-up sono aggiudicati sulla base di criteri pre-specificati e formulati dal Valve Academic Research Consortium (VARC-2)(23) da parte di un comitato apposito di aggiudicazione degli eventi, composto da un cardiologo clinico, un cardiologo interventista ed un cardiocirurgo che s'incontrano periodicamente per revisionare gli eventi. Tutte le informazioni riguardanti i pazienti sono raccolte in un database realizzato e gestito dal personale statistico ed informatico della Clinical Trials Unit di Berna (Università di Berna, Svizzera).

Definizione di reospedalizzazione

La seguente definizione di reospedalizzazione è stata impiegata per la presente analisi: ogni nuovo ricovero della durata di almeno un giorno ed una notte che si sia verificato presso l'Inselspital o altre strutture ospedaliere. Non sono state considerate in questa categoria, le visite condotte in regime ambulatoriale. In caso di reospedalizzazione, tutte le informazioni

riguardanti le motivazioni, la durata e il decorso del ricovero sono state ottenute mediante la consultazione della cartella clinica e degli altri documenti ufficiali rilasciati dalla struttura ospedaliera (lettera di dimissione, referti di esami strumentali e di laboratorio). Nel caso di impossibilità da parte del paziente a fornire la documentazione richiesta, il personale del gruppo di studio ha provveduto a contattare direttamente l'ospedale o il medico di medicina generale.

Analisi statistica

Gli obiettivi principali della presente analisi sono stati: 1) valutare la frequenza e le cause di reospedalizzazione entro il primo anno dopo la procedura nei pazienti consecutivamente inclusi nel Bern TAVI Registry durante il periodo sopraindicato; 2) identificare i fattori predittivi della reospedalizzazione; 3) esaminare l'associazione tra reospedalizzazione e mortalità.

Le caratteristiche di base cliniche e procedurali dei pazienti sono presentate sotto forma di numeri e percentuali in caso di variabili categoriche o medie con deviazione standard in caso di variabili continue. La frequenza di reospedalizzazione entro un anno dalla TAVI è stata calcolata mediante l'analisi dei rischi competitivi in cui l'occorrenza di morte è stata considerata come fattore competitivo, che possa aver precluso la possibilità di reospedalizzazione.⁽²⁴⁾ A tale scopo, sono state costruite le curve di incidenza cumulativa che rappresentano la frequenza di reospedalizzazione e morte. L'analisi dei rischi competitivi è stata anche usata per valutare i predittori di reospedalizzazione mediante il calcolo dei subhazard ratios (SHRs) che misurano la forza dell'associazione tra ogni variabile e l'occorrenza di reospedalizzazione. Nell'analisi multivariata sono state incluse tutte le variabili cliniche che presentavano una differenza statisticamente significativa (valori di $p < 0.005$) all'analisi univariata di confronto tra il gruppo di pazienti con e senza reospedalizzazione

entro il primo anno dopo la TAVI. Le variabili candidate sono state: età, sesso, indice di massa corporea, diabete mellito, dislipidemia, ipertensione, storia di infarto miocardico, storia di chirurgia cardiaca, pregressa angioplastica coronarica, storia di eventi cerebrovascolari, arteriopatia periferica, broncopneumopatia cronico-ostruttiva, insufficienza renale cronica, coronaropatia, EuroSCORE logistico, STS score ed eventi avversi intra-ospedalieri. In aggiunta a tale variabili, sono state valutate: gradiente medio transvalvolare, area della valvola aortica normalizzata per la superficie corporea, frazione di eiezione del ventricolo sinistro, insufficienza aortica (lieve, moderata o severa) ed insufficienza mitralica (lieve o moderata). L'impatto della reospedalizzazione precoce (entro 30 giorni dalla TAVI) o tardiva (da 31 giorni ad 1 anno) sulla mortalità è stato valutato con un modello di regressione di Cox, usando un intervallo di tempo pre-specificato (landmark) a 30 giorni.

Le analisi sono state eseguite da uno statistico (D.H.) appartenente alla Clinical Trials Unit di Berna e mediante l'impiego del software Stata (versione 14; StataCorp LP, College Station, TX).

RISULTATI

Durante il periodo di osservazione, Agosto 2007 – Giugno 2014, 900 pazienti con stenosi aortica severa sono stati sottoposti a TAVI ed inclusi nel Bern TAVI Registry. Di questi, 868 (96.5%) erano vivi alla dimissione. Ad un anno dalla procedura, 221 pazienti (25.4% di coloro sopravvissuti alla procedura) hanno avuto almeno una nuova ospedalizzazione. La **Figura 1** riporta lo schema della popolazione di studio ed il numero di pazienti disponibili per il follow-up dopo un anno dalla procedura. L'incidenza della reospedalizzazione e di mortalità secondo l'analisi dei rischi competitivi è mostrata in **Figura 2**.

Caratteristiche di base della popolazione di studio

La **Tabella 1** include le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione di studio, suddivisa in due gruppi (pazienti con e senza reospedalizzazione nel primo anno dopo la TAVI). I pazienti con almeno una nuova ospedalizzazione dopo la TAVI erano più frequentemente di sesso maschile, con storia di fibrillazione atriale ed in trattamento con anticoagulanti orali e avevano più elevati livelli plasmatici di creatinina rispetto ai pazienti che non avevano avuto nuove ospedalizzazioni dopo la TAVI ($p < 0.05$ per tutte le variabili confrontate). Le caratteristiche procedurali sono riportate nella **Tabella 2**.

Come riportato nella **Tabella 3**, inoltre, tra i pazienti reospedalizzati la durata media della degenza per la TAVI era stata significativamente più lunga. In aggiunta, la percentuale di complicanze peri-procedurali, come l'insufficienza renale acuta, era maggiore tra i pazienti reospedalizzati.

Incidenza, tempo e cause di reospedalizzazione

In totale, 308 reospedalizzazioni si sono verificate in 221 pazienti durante il periodo di osservazione con una durata media di ospedalizzazione di 14.1 ± 16 giorni. Le cause di

reospedalizzazione sono dettagliate nella **Tabella 4**. 142 (46.1%) reospedalizzazioni sono avvenute per cause cardiovascolari e 166 (53.8%) per cause non cardiovascolari. Le condizioni cardiache associate con le reospedalizzazioni sono state, in ordine di frequenza, lo scompenso cardiaco (39.4%), disturbi vascolari (33%), eventi ischemici (13.3%), disturbi aritmici (11.2%) e problemi correlati alla protesi valvolare (2.8%). Le cause non cardiovascolari di reospedalizzazione erano distribuite nel seguente modo: 30 (9.7%) per disturbi gastrointestinali, 14 (4.6%) per problemi respiratori, 8 (2.6%) per malattia renale cronica, 36 (11.7%) per interventi chirurgici non pianificati al momento della TAVI e 15 (4.9%) per problemi correlati alla diagnosi di cancro. In 12 casi (3.9%) la reospedalizzazione è stata causata da malattie infettive e in 51 (16.6%) da altre condizioni dettagliate nella **Tabella 5**. Le cause di reospedalizzazione stratificate in base al tempo di occorrenza rispetto alla procedura sono illustrate in **Figura 2**.

Il tempo medio tra la dimissione dopo la TAVI e la prima reospedalizzazione è stato di 70 giorni (**Tabella 6**). Le cause più frequenti di reospedalizzazioni precoci (entro 30 giorni dalla TAVI) erano malattie infettive e problemi respiratori mentre interventi chirurgici ed insufficienza renale erano più frequenti tra i pazienti reospedalizzati dopo 30 giorni dalla TAVI. Il tempo speso in ospedale durante la prima e le eventuali successive reospedalizzazioni è mostrato nella **Tabella 7**.

Predittori di reospedalizzazione

Il sesso maschile (SHR 1.33, 95% CI 1.02-1.73) e l'occorrenza di insufficienza renale acuta dopo la TAVI (SHR 2.04, 95% CI 1.12-3.71) sono stati identificati come predittori indipendenti di reospedalizzazione per tutte le cause entro il primo anno dopo la TAVI. Una storia di pregresso infarto del miocardio (SHR 1.88, 95% CI 1.22-2.90) e l'occorrenza di un evento di sanguinamento maggiore dopo la TAVI (SHR 2.18, 95% CI 1.24-3.85) erano,

invece, associati ad un aumentato rischio di reospedalizzazione per cause cardiovascolari (**Tabella 8**). L'aggiunta di variabili ecocardiografiche al modello di valutazione dei predittori non ha mostrato alcuna correlazione significativa tra le variabili analizzate e il rischio di reospedalizzazione dopo TAVI (**Tabella 9**).

Effetto prognostico della reospedalizzazione dopo TAVI

Qualsiasi evento di reospedalizzazione che si fosse verificato entro un anno dalla TAVI è risultato associato con un rischio significativamente aumentato di mortalità per tutte le cause e mortalità cardiaca: da 10.3 a 37.4%/ persone anno (RR 4.29, 95% CI 2.89-6.42, $p < 0.001$) e da 7.7 a 22.6%/ persone anno (RR 3.83, 95% CI 2.33-6.28, $p < 0.001$), rispettivamente. Analogamente, la percentuale di eventi ischemici cardio- e cerebro-vascolari era significativamente aumentata dopo la reospedalizzazione. In particolare, le reospedalizzazioni avvenute nei primi 30 giorni dopo la TAVI erano associate con il più alto rischio di mortalità per tutte le cause e per cause cardiache, come riportato nella **Tabella 10**.

DISCUSSIONE

L'analisi della frequenza, cause e predittori di reospedalizzazione in un'ampia popolazione di pazienti sottoposti a TAVI ha fornito i seguenti risultati:

- Un paziente su quattro ha ricevuto almeno una reospedalizzazione durante il primo anno dopo la TAVI;
- Le cause cardiovascolari erano tra le ragioni più frequenti di reospedalizzazione;
- Il sesso maschile e l'occorrenza di insufficienza renale acuta dopo la procedura sono risultati predittori indipendenti di reospedalizzazione per tutte le cause entro un anno dalla TAVI;
- La reospedalizzazione è risultata associata ad un aumentato rischio di mortalità e di mortalità per cause cardiovascolari, soprattutto nei pazienti per i quali la necessità di reospedalizzazione si sia verificata entro i primi 30 giorni dopo la procedura.

Frequenza di reospedalizzazione dopo TAVI

La frequenza di reospedalizzazione nella nostra popolazione di studio è comparabile a quella riportata nelle coorti A e B del PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial (22.3%) (25, 26) ma più elevata in confronto a quella riportata da altri registri come l'Austrian TAVI Registry (12%) (27). Recentemente, Nombela-Franco et al hanno riportato i risultati di un'analisi sulla frequenza e le cause di reospedalizzazione dopo TAVI in 720 pazienti trattati presso due centri europei: il 43.9% dei pazienti di questo studio riceveva almeno una nuova ospedalizzazione entro un anno dalla TAVI.(16) Analogamente, la frequenza annuale di reospedalizzazione per tutte le cause è pari al 53% per i pazienti inclusi in un ampio registro americano, l'STS/ACC Transcatheter Valve Therapies Registry.(15) Numerosi fattori concorrono a spiegare le differenze notevoli in termini di frequenza di reospedalizzazione osservate tra i vari studi: 1) l'utilizzo di definizioni diverse di

reospedalizzazione (nel nostro studio, sono stati inclusi solo le ospedalizzazioni della durata di almeno un giorno e una notte); 2) il tipo di organizzazione dei sistemi di cura; 3) l'adozione di protocolli procedurali diversi; 4) le caratteristiche cliniche dei pazienti; 5) la durata della degenza ospedaliera dopo la procedura; 6) la gestione del paziente dopo la dimissione. La maggior parte dei pazienti sottoposti a TAVI presso il dipartimento di Cardiologia dell'Inselspital (Università di Berna, Svizzera) segue un programma di riabilitazione cardiologica dopo la TAVI che potrebbe spiegare la più bassa incidenza di reospedalizzazione rispetto ai dati di altri registri. Gli effetti benefici della riabilitazione, infatti, sono ben documentati in termini di miglioramento dello stato funzionale, dei sintomi e della percezione della qualità della vita.(28)

Cause di reospedalizzazione dopo TAVI

Le cause cardiovascolari sono state riportate in più del 40% delle reospedalizzazioni non programmate verificatesi nella nostra popolazione di studio entro un anno dalla TAVI. In linea con precedenti studi,(29) lo scompenso cardiaco è risultato la causa principale di reospedalizzazione con importanti implicazioni in termini prognostici. Sintomi di scompenso cardiaco avanzato, infatti, caratterizzano più dei due terzi dei pazienti con stenosi aortica severa (il 68% dei quali giunge all'osservazione clinica in classe funzionale NYHA III o IV). Lo scompenso congestizio è causato dalla disfunzione ventricolare sinistra che si sviluppa come conseguenza della ipertrofia ventricolare da sovraccarico di pressione.(30) La riduzione o scomparsa del sovraccarico pressorio del ventricolo sinistro dopo TAVI è stato associato ad un miglioramento dei sintomi di scompenso cardiaco e alla progressiva riduzione dell'entità dell'ipertrofia ventricolare. Questo processo di rimodellamento inverso, tuttavia, non si verifica invariabilmente in tutti i pazienti sottoposti a TAVI, dal momento che una serie di molteplici fattori possono ostacolare o rallentare l'avvio dei processi molecolari responsabili

in ultima analisi della riduzione della massa ventricolare. Tra questi, ad esempio, la presenza di insufficienza mitralica o tricuspidalica di grado severo o di ipertensione polmonare possono contribuire alla progressione dello scompenso cardiaco anche dopo una procedura di successo.(31) Inoltre, la prevalenza significativamente più alta di fibrillazione atriale nella storia clinica dei pazienti reospedalizzati rispetto a quelli non reospedalizzati del nostro studio, supporta il concetto secondo il quale condizioni concomitanti possono rendere irreversibile la disfunzione ventricolare sinistra con conseguente notevole impatto sulla morbilità cardiovascolare.

La chirurgia non programmata e i disturbi gastrointestinali sono risultati tra le maggiori cause non cardiovascolari di reospedalizzazione. Le malattie respiratorie e infettive erano responsabili di reospedalizzazioni precoci (entro 30 giorni dalla TAVI) dal momento che il rischio di infezioni e di esacerbazione della malattia respiratoria cronica è significativamente più elevato nell'immediato periodo post-procedurale.(32)

Un non trascurabile numero di pazienti era reospedalizzato per una serie di altre ragioni che non sono comunemente identificabili in una categoria precisa. Questa osservazione sottolinea la vulnerabilità della popolazione di soggetti anziani sottoposti a TAVI così come la fragilità del loro stato che rendono difficile stabilire quale sia la causa principale di una prognosi infausta nonostante il trattamento della stenosi valvolare aortica.

Fattori di rischio di reospedalizzazione dopo TAVI

Il sesso maschile è risultato associato ad un aumento sostanziale del rischio di reospedalizzazione per tutte le cause entro un anno dalla TAVI. Un significativo vantaggio della procedura in termini di sopravvivenza e stato clinico è stato, infatti, descritto per la popolazione femminile rispetto a quella maschile di pazienti sottoposti a TAVI.(33) Le donne presentano tipicamente un profilo di rischio pre-procedurale più basso e vanno incontro ad

una più rapida regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra dopo la rimozione della stenosi valvolare.

L'insufficienza renale acuta era indipendentemente associata con il rischio di reospedalizzazione dopo TAVI. Il danno renale da mezzo di contrasto è riportato in una percentuale variabile dal 12 al 57% dei pazienti sottoposti a TAVI con un impatto negativo sulla prognosi.(34) Strategie preventive come la riduzione del volume complessivo di mezzo di contrasto impiegato durante la procedura, il mantenimento della stabilità emodinamica del paziente e la sospensione tempestiva dei farmaci nefrotossici sono, infatti, raccomandate nei pazienti a rischio più elevato di sviluppare insufficienza renale acuta dopo la procedura, che sono coloro che si presentano con disfunzione renale pre-procedurale.

I sanguinamenti maggiori aumentano il rischio di reospedalizzazione per cause cardiovascolari. Un gradiente di rischio è stato descritto con la prognosi peggiore osservata nei pazienti con sanguinamenti maggiori nel periodo post-procedurale.(35) La perdita di sangue peri-procedurale, l'anemia e la necessità di trasfusione peggiorano il compenso emodinamico del cuore e aggravano i sintomi dello scompenso cardiaco. In aggiunta, l'ipossiemia sistemica può limitare la perfusione renale e contribuire allo sviluppo di insufficienza renale acuta generando un circolo vizioso di disfunzione multi-organo.(36) In questo contesto, la prevenzione del sanguinamento dopo TAVI è di cruciale importanza e molte aspettative sono attualmente riposte nello sviluppo tecnologico che favorisce la produzione di cateteri con più basso profilo e con il potenziale vantaggio di ridurre il rischio di sanguinamento per complicanze dell'accesso vascolare.

Infine, il rischio di reospedalizzazione per cause cardiovascolari è risultato più elevato tra i pazienti con storia di pregresso infarto del miocardio. L'impatto della presenza concomitante di malattia aterosclerotica coronarica nei pazienti sottoposti a TAVI non è ancora stato definitivamente chiarito. Ciononostante, si può ipotizzare che lo sviluppo di stunning ed

ibernazione del miocardio nei pazienti affetti da ischemia miocardica possano attenuare l'effetto benefico della TAVI sulla funzionalità cardiaca.

In generale, il campo del trattamento percutaneo della stenosi valvolare aortica non è ancora maturo abbastanza per adottare la valutazione della frequenza di reospedalizzazione come misura di efficienza dei sistemi sanitari. Comunque, il nostro studio dimostra che anche i fattori correlati alla procedura aumentano il rischio di reospedalizzazione entro un anno dall'intervento. Questa osservazione ha numerosi ed importanti implicazioni per la pratica clinica: gli eventi avversi peri-procedurali, infatti, come l'insufficienza renale acuta ed il sanguinamento maggiore sono in parte prevenibili e per questo rappresentano gli obiettivi principali su cui lavorare per migliorare la performance della TAVI.

Impatto della reospedalizzazione sulla sopravvivenza dopo TAVI

I pazienti reospedalizzati entro 30 giorni dalla TAVI erano a più alto rischio di mortalità ad un anno rispetto a coloro non reospedalizzati. In generale, la reospedalizzazione è risultata associata ad un aumento significativo di mortalità per tutte le cause e di mortalità cardiovascolare. In questo scenario, la reospedalizzazione potrebbe essere considerato un surrogato di prognosi negativa e una misura di costo-efficacia della procedura.

Limitazioni dello studio

Il presente studio ha le seguenti limitazioni. 1) Le analisi sono state condotte sulla base dei dati ottenuti da pazienti sottoposti a TAVI presso una singola istituzione e per questo i risultati non sono generalizzabili; ciononostante, il registro ha un disegno prospettico e gli eventi sono stati aggiudicati da un comitato clinico dedicato e le ragioni e i dettagli riguardanti le reospedalizzazioni sono stati raccolti attraverso l'accesso diretto alla documentazione clinica con un conseguente basso rischio di sottostima degli eventi. D'altra

parte, l'analisi basata sull'esperienza di un singolo centro offre la possibilità di valutare la performance di un sistema di cura che non risenta della ingerenza di altri sistemi. 2) Non abbiamo valutato l'impatto della reospedalizzazione su altri fattori di carattere sociale, psicologico e socioeconomico dal momento che questi non sono catturati dal registro. 3) Inoltre, non abbiamo valutato l'impatto di misure ecocardiografiche di disfunzione diastolica sul rischio di reospedalizzazione. 4) Infine, l'analisi è stata limitata all'osservazione degli eventi che si siano verificati entro un anno dalla TAVI e per questo non si può escludere che l'effetto di eventi peri-procedurali sulla prognosi e sull'occorrenza di eventi clinici possa essere diluito nel tempo in favore di altri fattori clinici.

CONCLUSIONI

In un'ampia popolazione di pazienti sottoposti a TAVI, la reospedalizzazione entro un anno dalla procedura si verifica in almeno un caso su quattro e comporta un elevato rischio di mortalità. Lo scompenso cardiaco rappresenta la causa più frequente di reospedalizzazione per cause cardiovascolari mentre gli eventi correlati a disfunzione valvolare sono rari. I pazienti sottoposti a TAVI complicata dall'insorgenza di insufficienza renale acuta o sanguinamento maggiore sono a più alto rischio di reospedalizzazione per tutte le cause.

BIBLIOGRAFIA

1. Steiner I, Krbal L, Rozkos T, Harrer J, Laco J. Calcific aortic valve stenosis: Immunohistochemical analysis of inflammatory infiltrate. *Pathology, research and practice*. 2012;208:231-234
2. Ladich E, Nakano M, Carter-Monroe N, Virmani R. Pathology of calcific aortic stenosis. *Future cardiology*. 2011;7:629-642
3. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: Pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*. 2000;102:470-479
4. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the framingham heart study. *The New England journal of medicine*. 1990;322:1561-1566
5. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997;95:2262-2270
6. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European heart journal*. 2012;33:2451-2496
7. 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. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009;137:82-90

8. Chukwuemeka A, Borger MA, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM, David TE. Valve surgery in octogenarians: A safe option with good medium-term results. *The Journal of heart valve disease*. 2006;15:191-196; discussion 196
9. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL and Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-96.
10. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia S, Bavaria J, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros V, Pichard A, Herrmann HC, Brown DL, Williams M, Akin J, Davidson MJ, Svensson LG and investigators Pt. 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. *Lancet*. 2015;385:2477-84.
11. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG and Investigators P. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374:1609-20.
12. Joynt KE and Jha AK. Who has higher readmission rates for heart failure, and why? Implications for efforts to improve care using financial incentives. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:53-9.

- 13.. Hammerer M, Schuler J, Altenberger J, Kraus J, Prinz E, Matzinger M, Pichler M and Heigert M. Rehospitalization rates after transcatheter aortic valve implantation. *Wien Klin Wochenschr.* 2012;124:45-52.
14. Hannan EL, Samadashvili Z, Jordan D, Sundt TM, 3rd, Stamato NJ, Lahey SJ, Gold JP, Wechsler A, Ashraf MH, Ruiz C, Wilson S and Smith CR. Thirty-Day Readmissions After Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis in New York State. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e002744.
15. Holmes DR, Jr., Brennan JM, Rumsfeld JS, Dai D, O'Brien SM, Vemulapalli S, Edwards FH, Carroll J, Shahian D, Grover F, Tuzcu EM, Peterson ED, Brindis RG, Mack MJ and Registry SAT. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA.* 2015;313:1019-28.
16. Nombela-Franco L, del Trigo M, Morrison-Polo G, Veiga G, Jimenez-Quevedo P, Abdul-Jawad Altisent O, Campelo-Parada F, Biagioni C, Puri R, DeLarochelliere R, Dumont E, Doyle D, Paradis JM, Quiros A, Almeria C, Gonzalo N, Nunez-Gil I, Salinas P, Mohammadi S, Escaned J, Fernandez-Ortiz A, Macaya C and Rodes-Cabau J. Incidence, Causes, and Predictors of Early (≤ 30 Days) and Late Unplanned Hospital Readmissions After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1748-57.
17. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jan 29;61(4):391-403.
18. Nichols GA, Reynolds K, Kimes TM, Rosales AG, Chan WW. Comparison of Risk of Re-hospitalization, All-Cause Mortality, and Medical Care Resource Utilization in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2015 Oct 1;116(7):1088-92

19. Kaneko H, Suzuki S, Goto M, Arita T, Yuzawa Y, Yagi N, Murata N, Kato Y, Kano H, Matsuno S, Otsuka T, Uejima T, Oikawa Y, Sagara K, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yajima J, Yamashita T. Incidence and predictors of rehospitalization of acute heart failure patients. *Int Heart J*. 2015;56(2):219-25.
20. Wasfy JH, Strom JB, O'Brien C, Zai AH, Luttrell J, Kennedy KF, Spertus JA, Zelevinsky K, Normand SL, Mauri L, Yeh RW. Causes of short-term readmission after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014 Feb;7(1):97-103
21. Arnold SV, Smolderen KG, Kennedy KF, Li Y, Shore S, Stolker JM, Wang TY, Jones PG, Zhao Z, Spertus JA. Risk factors for rehospitalization for acute coronary syndromes and unplanned revascularization following acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2015 Feb 9;4(2).
22. Hannan EL, Zhong Y, Krumholz H, Walford G, Holmes DR Jr, Stamato NJ, Jacobs AK, Venditti FJ, Sharma S, King SB 3rd. 30-day readmission for patients undergoing percutaneous coronary interventions in New York state. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Dec;4(12):1335-42
23. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 9;60(15):1438-54
24. Fine JP and RJ G. proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association*. 1999;94:496–509
25. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE,

Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S and Investigators PT. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597-607.

26. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ and Investigators PT. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364:2187-98.

27. Zweiker D, Maier R, Lamm G, Maurer E, Heigert M, Neunteufl T, Zeindlhofer E, Grund M, Aichinger J, Huber K, Schneider J, Pollak J, Luha O, Zweiker R and Austrian Society of Cardiology CoIC. The Austrian transcatheter aortic valve implantation (TAVI) Registry--3 years' data. *Int J Cardiol.* 2014;177:114-6.

28. Russo N, Compostella L, Tarantini G, Setzu T, Napodano M, Bottio T, D'Onofrio A, Isabella G, Gerosa G, Iliceto S, Bellotto F. Cardiac rehabilitation after transcatheter versus surgical prosthetic valve implantation for aortic stenosis in the elderly. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 Nov;21(11):1341-8.

29. Barbanti M, Petronio AS, Etori F, Latib A, Bedogni F, De Marco F, Poli A, Boschetti C, De Carlo M, Fiorina C, Colombo A, Brambilla N, Bruschi G, Martina P, Pandolfi C, Giannini C, Curello S, Sgroi C, Gulino S, Patane M, Ohno Y, Tamburino C, Attizzani GF, Imme S, Gentili A and Tamburino C. 5-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation With CoreValve Prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1084-91.

30. Gotzmann M, Rahlmann P, Hehnen T, Muller P, Lindstaedt M, Mugge A and Ewers A. Heart failure in severe aortic valve stenosis: prognostic impact of left ventricular ejection fraction and mean gradient on outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:1155-62.

31. O'Sullivan CJ, Wenaweser P, Ceylan O, Rat-Wirtzler J, Stortecky S, Heg D, Spitzer E, Zanchin T, Praz F, Tuller D, Huber C, Pilgrim T, Nietlispach F, Khattab AA, Carrel T, Meier B, Windecker S and Buellesfeld L. Effect of Pulmonary Hypertension Hemodynamic Presentation on Clinical Outcomes in Patients With Severe Symptomatic Aortic Valve Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: Insights From the New Proposed Pulmonary Hypertension Classification. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e002358.
32. Mok M, Nombela-Franco L, Dumont E, Urena M, DeLarochelliere R, Doyle D, Villeneuve J, Cote M, Ribeiro HB, Allende R, Laflamme J, DeLarochelliere H, Laflamme L, Amat-Santos I, Pibarot P, Maltais F and Rodes-Cabau J. 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;6:1072-84
33. Conrotto F, D'Ascenzo F, Presbitero P, Humphries KH, Webb JG, O'Connor SA, Morice MC, Lefevre T, Grasso C, Sbarra P, Taha S, Omede P, Grosso Marra W, Salizzoni S, Moretti C, D'Amico M, Biondi-Zoccai G, Gaita F and Marra S. Effect of gender after transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:809-16
34. Elhmidi Y, Bleiziffer S, Piazza N, Hutter A, Opitz A, Hettich I, Kornek M, Ruge H, Brockmann G, Mazzitelli D and Lange R. Incidence and predictors of acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J.* 2011;161:735-9.
35. Stortecky S, Stefanini GG, Pilgrim T, Heg D, Praz F, Luterbacher F, Piccolo R, Khattab AA, Raber L, Langhammer B, Huber C, Meier B, Juni P, Wenaweser P and Windecker S. Validation of the Valve Academic Research Consortium Bleeding Definition in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Heart Assoc.* 2015;4.

36. Konigstein M, Ben-Assa E, Banai S, Shacham Y, Ziv-Baran T, Abramowitz Y, Steinvil A, Leshem Rubinow E, Havakuk O, Halkin A, Keren G, Finkelstein A and Arbel Y. Periprocedural bleeding, acute kidney injury, and long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Can J Cardiol.* 2015;31:56-62

Tabella 1. Caratteristiche cliniche della popolazione di studio

	Pazienti vivi alla dimissione n=868	Pazienti con reospedalizzazione ad un anno		p
		Nessuna n=647	Una o più n=221	
Età	82.4 ± 5.8	82.4 ± 5.8	82.3 ± 5.8	0.69
Sesso femminile	466(53.7)	361(55.8)	105(47.5)	0.035
Indice di massa corporea (kg/m ²)	26.3±5.1	26.4±5.0	26.2±5.3	0.73
Diabete mellito	235(27.1)	176(27.2)	59(26.7)	0.93
Ipercolesterolemia	550(63.4)	401(62.0)	149(67.4)	0.17
Ipertensione	737(84.9)	544(84.1)	193(87.3)	0.28
Pregresso infarto miocardico	140(16.1)	96(14.8)	44(19.9)	0.09
Pregressa chirurgia cardiaca	144(16.6)	101(15.6)	43(19.5)	0.21
Pregressa angioplastica coronarica	236(27.2)	176(27.2)	60(27.1)	1.00
Pregresso ictus cerebrale	37(4.4)	29(4.6)	8(3.8)	0.70
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	135(15.6)	98(15.2)	37(16.7)	0.59
Malattia aterosclerotica coronarica	556(64.1)	414(64.0)	142(64.3)	1.00
Fibrillazione atriale	246(31.8)	167(29.2)	79(39.1)	0.01
Frazione di eiezione ventricolo sinistro (%)	53.4±15.2	53.9±14.8	51.8±16.1	0.097
Area valvolare aortica (cm ²)	0.64±0.24	0.64±0.24	0.65±0.23	0.67
Gradiente transaortico medio (mmHg)	42.6±17.1	43.22±17.4	40.7±16.2	0.08
Insufficienza mitralica, moderata o severa	179(22.4)	126(21.1)	53(26)	0.17
Insufficienza tricuspidalica, moderata o severa	69(13.2)	56(13.9)	13(10.8)	0.44
Ipertensione polmonare severa	94(24.5)	71(24.7)	23(24)	1.00
NYHA III/IV	589(68)	429(66.5)	160(72.4)	0.11
EuroScore Logistico (%)	21.4±13.1	21.1±12.6	22.4±14.4	0.19
STS Score(%)	6.6±4.3	6.6±4.5	6.5±3.8	0.83
Emoglobina (g/l)	120.8±16.6	121.1±17.0	119.7±15.6	0.36
Troponina(µg/l)	0.14±1.2	0.15±1.4	0.12±0.6	0.64
Creatinina (µmol/l)	102.6±51.4	99.7±46.1	111.0±63.8	0.007
BNP(pg/ml)	650.8±839.2	655.2±848.4	637.4±812.8	0.89

Variabili riportate come media ± DS con valori di p derivanti dal t-test o come percentuali e valori di p derivanti da test di Fisher o chi-square. BNP, B-natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; STS, Society of Thoracic Surgeons.

Tabella 2. Caratteristiche procedurali della popolazione di studio

	Pazienti vivi alla dimissione	Pazienti con reospedalizzazione entro un anno		p
		Nessuna	Una o più	
	N = 868	N = 647	N = 221	
Tempo di procedura (min)	68.3 ± 33.0	68.5 ± 33.7	67.7 ± 31.0	0.76
Volume di contrasto (ml)	226.3 ± 96.3	224.9 ± 96.6	230.4 ± 95.4	0.47
Anestesia generale, n(%)	286 (32.9%)	220(34.0%)	66(29.9%)	0.28
Accesso				0.78
Femorale, n(%)	708(81.6%)	527(81.5%)	181(81.9%)	0.92
Apicale, n(%)	148(17.1%)	112(17.3%)	36(16.3%)	0.76
Trans-succlavia , n(%)	12(1.4%)	8(1.2%)	4(1.8%)	0.51
Tipo di protesi				0.99
Medtronic CoreValve, n(%)	405(47.5%)	298(46.9%)	107(49.1%)	0.58
Edwards Sapien Valve XT, n(%)	351(41.1%)	264(41.6%)	87(39.9%)	0.69
Symetis Acurate Valve, n(%)	37(4.3%)	28(4.4%)	9(4.1%)	1.00
SJM Portico, n(%)	3(0.4%)	2(0.3%)	1(0.5%)	1.00
Edwards Sapien Valve 3, n(%)	48(5.6%)	36(5.7%)	12(5.5%)	1.00
BSC Lotus, n(%)	9(1.1%)	7(1.1%)	2(0.9%)	1.00
Specifiche procedurali				
Rivascolarizzazione coronarica, n(%)	132(15.2%)	104(16.1%)	28(12.7%)	0.24
Valvuloplastica con pallone, n(%)	786(90.8%)	584(90.5%)	202(91.4%)	0.79
Insufficienza aortica, grado 2 o r post-TAVI	91(10.6%)	67(10.5%)	24(10.9%)	0.90
Valvole in serie, n(%)	14(1.6%)	10(1.5%)	4(1.8%)	0.76
Impianto di pacemaker permanente, n(%)	190(21.9%)	136(21.0%)	54(24.4%)	0.30

Variabili riportate come media ± DS con valori di p derivanti dal t-test o come percentuali e valori di p derivanti da test di Fisher o chi-square.

Tabella 3. Eventi peri-procedurali

	Pazienti vivi alla dimissione n=868	Pazienti con reospedalizzazione ad un anno		p
		Nessuna n=647	Una o più n=221	
Trasfusione	201(23.2)	149(23)	52(23.5)	0.93
Durata dell'ospedalizzazione (giorni)	7.7±4.5	7.5±4.0	8.4±5.9	0.019
Degenza in terapia intensiva (giorni)	0.4±1.5	0.3±1.0	0.5±2.3	0.16
Degenza in reparto (giorni)	2.9±2.2	2.8±2.1	3.2±2.6	0.040
Eventi cerebrovascolari	29(3.3)	18(2.8)	11(5)	0.13
Stroke	21(2.4)	12(1.9)	9(4.1)	0.076
Infarto del miocardio	4(0.5)	2(0.3)	2(0.9)	0.27
Sanguinamento	266(30.6)	199(30.8)	67(30.3)	0.93
Minaccioso per la vita	75(8.6)	52(8)	23(10.4)	0.27
Maggiore	149(17.2)	115(17.8)	34(15.4)	0.47
Insufficienza renale acuta	102(11.8)	65(10.0)	37(16.7)	0.011
Complicanze vascolari	166(19.1)	133(20.6)	33(14.9)	0.074
Maggiori	76(8.8)	60(9.3)	16(7.2)	0.41
Minori	86(9.9)	71(11.0)	15(6.8)	0.089
Picco di Troponina(µg/l)	0.79±7.70	0.54±5.22	1.53±12.3	0.064
Picco di Creatinina(µmol/l)	124.6±85.1	118.1±76.3	143.9±104.7	<0.001
BNP(pg/ml)	488.3±865.1	473.7±914.1	533.0±694.1	0.012
Terapia alla dimissione				0.002
ASA	23(2.7)	17(2.6)	6(2.7)	1.00
Clopidogrel	14(1.6)	12(1.9)	2(0.9)	0.54
OAC/NOAC	44(5.1)	25(3.9)	19(8.6)	0.012
DAPT	556(64.1)	433(67)	123(55.7)	0.003

Variabili riportate come media ± DS con valori di p derivanti dal t-test o come percentuali e valori di p derivanti da test di Fisher o chi-square. ASA, Acetylsalicylic acid; DAPT, Dual antiplatelet therapy; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OAC, oral anticoagulant.

Tabella 4. Cause di reospedalizzazione ad un anno dalla TAVI

	Tutte le reospedalizzazioni N = 308	Sequenza temporale di reospedalizzazione				p
		1 N = 221	2 N = 55	3 N = 18	4-8 N = 14	
Cause						0.40
Cardiovascolari	142(46%)	101(46%)	26(47%)	10(56%)	5(36%)	
Cancro	15(5%)	12(5%)	2(4%)	1(6%)	0(0%)	
Chirurgia	36(12%)	23(10%)	6(11%)	2(11%)	5(36%)	
Malattie infettive	12(4%)	8(4%)	1(2%)	1(6%)	2(14%)	
Disturbi gastrointestinali	30(10%)	22(10%)	7(13%)	0(0%)	1(7%)	
Malattie respiratorie	14(5%)	9 (4%)	3(5%)	2(11%)	0(0%)	
Malattia renale	8(3%)	6 (3%)	1(2%)	1(6%)	0(0%)	
Altre	51(17%)	40(18%)	9(16%)	1(6%)	1 (7%)	

Variabili riportate come media \pm DS con valori di p derivanti dal t-test o come percentuali e valori di p derivanti da test di Fisher o chi-square.

Tabella 5. Cause di reospedalizzazione classificate come “Altre”

Cause	N. di reospedalizzazioni
Caduta con o senza trauma	11
Disordini immunologici	6
Dolore cronico	5
Iponatriemia	5
Depressione o psicosi	4
Chiusura percutanea auricola	3
Iperglicemia	3
Pre-sincope	3
Malattie neurologiche (Parkinson)	2
Ulcere	2
Apnea ostruttiva	2
Emergenza ipertensiva	1
Cataratta	1
Febbre di origine sconosciuta	1
Rabdomiolisi	1
Overdose d anticoagulanti orali	1

Tabellae 6. Tempo medio dalla dimissione alla prima reospedalizzazione

	Giorni trascorsi dalla dimissione alla reospedalizzazione		
	n	Media \pm DS	Mediana (25%-75% IQR)
Totali	221	117.9 \pm 109.5	70 (23-204)
Cause cardiovascolari	101	105.4 \pm 104.2	59 (25-190)
Cancro	12	105.8 \pm 111.2	79 (4-167.5)
Chirurgia	23	180.7 \pm 106.4	154 (86-279)
Malattie infettive	8	101.4 \pm 110.8	58.5 (10.5-201)
Disturbi gastrointestinali	22	104.1 \pm 109.0	66.5 (15-171)
Malattie respiratorie	9	80.1 \pm 104.8	38 (13-94)
Malattia renale	6	171.7 \pm 96.5	169.5 (96-202)
Altre	40	128.4 \pm 118.6	68 (22-231.5)

Variabili presentate come media e deviazione standard, mediana e range interquartile (IQR).

Tabella 7. Giorni trascorsi in ospedale durante le reospedalizzazioni

Reospedalizzazioni	Numero di giorni		
	N	Media giorni (\pm DS)	Mediana giorni (25-75% IQR)
Media	308	10.1 \pm 11.0	7 (3-13)
Prima	221	10.5 \pm 12.0	7 (3-14)
Seconda	55	8.8 \pm 8.2	6 (3-11)
Terza	18	8.1 \pm 6.8	6.5 (2-12)
Quarta	6	11.7 \pm 7.3	11 (6-18)
Quinta	3	13.7 \pm 11.0	19 (1-21)
Sesta	2	10.0 \pm 2.8	10 (8-12)
Settima	2	5.0 \pm 2.8	5 (3-7)
Ottava	1	23	23
Cumulative durante 1 anno	221	14.1 \pm 15.5	9 (4-19)

Variabili presentate come media con deviazione standard e mediana con range interquartile (IQR).

Tabella 8. Predittori di reospedalizzazione entro un anno dalla TAVI

	Analisi Multivariata dei rischi competitivi		Validazione interna	
	SHR (95% CI)	p	Bootstrap SHR (95% CI)	% p<0.05
Reospedalizzazione per tutte le cause				
Sesso	1.33 (1.02-1.73)	0.035	1.278 (1.233-1.325)	14%
Stroke periprocedurale	1.77 (0.90-3.51)	0.099	1.297 (0.810-2.076)	22%
Sanguinamento periprocedurale	1.40 (0.89-2.19)	0.143	1.383 (1.295-1.476)	11%
Insufficienza renale acuta periprocedurale	2.04 (1.12-3.71)	0.021	2.016 (1.836-2.213)	24%
Reospedalizzazione per cause cardiovascolari				
Storia di infarto del miocardio	1.88 (1.22-2.90)	0.004	1.868 (1.774-1.966)	38%
Stroke periprocedurale	2.16 (0.88-5.31)	0.095	0.814 (0.385-1.722)	25%
Sanguinamento periprocedurale	2.18 (1.24-3.85)	0.007	2.086 (1.929-2.257)	37%

Tabella 9. Predittori di reospedalizzazione tra le variabili ecocardiografiche

	Analsi dei rischi competitivi	
	SHR (95% CI)	p
Reospedalizzazione per tutte le cause		
Gradiente medio transaortico	0.98 (0.95-1.02)	0.325
Area valvolare indicizzata	1.01 (0.34-2.98)	0.989
Frazione di eiezione ventricolo sinistro	1.00 (0.98-1.01)	0.490
Insufficienza aortica	1.10 (0.71-1.68)	0.671
Insufficienza mitralica moderata o severa	1.14 (0.69-1.89)	0.598
Reospedalizzazione per cause cardiovascolari		
Gradiente medio transaortico	0.99 (0.94-1.04)	0.626
Area valvolare indicizzata	0.61 (0.13-2.97)	0.544
Frazione di eiezione ventricolo sinistro	0.98 (0.97-1.00)	0.026
Insufficienza aortica	1.15 (0.73-1.81)	0.557
Insufficienza mitralica moderata o severa	0.98 (0.47-2.01)	0.948

Tabella 10. Impatto della reospedalizzazione sulla mortalità

	Not readmitted within 30 days after TAVI		Readmitted within 30 days after TAVI		Hazard Ratio (95% CI)	p-value
	At risk	Events (%)	At risk	Events (%)		
Mortalità	801	84 (10.6)	45	11 (24.4)	2.62 (1.40-4.91)	0,003
Mortalità cardiaca	801	53 (6.8)	45	8 (18.5)	3.00 (1.43-6.31)	0,004
Eventi cerebrovascolari	785	12 (1.6)	40	0 (0.0)	0.78 (0.05-12.94)	1,000
Major stroke	792	6 (0.8)	41	0 (0.0)	1.47 (0.08-25.65)	1,000
Minor stroke	795	1 (0.1)	45	0 (0.0)	5.83 (0.24-141.13)	1,000
Attacco ischemico transitorio	800	5 (0.7)	44	0 (0.0)	1.64 (0.09-29.19)	1,000
Infarto del miocardio	798	10 (1.3)	44	0 (0.0)	0.85 (0.05-14.27)	1,000
Periprocedurale	798	0 (0.0)	45	0 (0.0)	-	
Spontaneo	801	10 (1.3)	44	0 (0.0)	0.86 (0.05-14.44)	1,000
Insufficienza renale acuta	709	0 (0.0)	39	1 (2.6)	53.89 (2.23-1301.76)	0,052
Stadio 3	779	0 (0.0)	42	1 (2.4)	55.02 (2.28-1330.59)	0,051
Sanguinamento	557	22 (4.2)	24	0 (0.0)	0.51 (0.03-8.16)	1,000
Minaccioso per la vita	733	13 (1.9)	37	0 (0.0)	0.72 (0.04-11.88)	1,000
Maggiore	664	8 (1.3)	35	0 (0.0)	1.10 (0.06-18.68)	1,000
Minore	748	9 (1.3)	41	0 (0.0)	0.95 (0.06-16.04)	1,000
Degenerazione protesi	800	3 (0.4)	44	0 (0.0)	2.57 (0.13-48.99)	1,000
Nuovo intervento	796	7 (0.9)	44	0 (0.0)	1.19 (0.07-20.51)	1,000
Impianto di pacemaker	632	14 (2.4)	28	1 (3.8)	1.64 (0.22-12.47)	0,633

Depicted are patients still at risk (at risk) for the specified event at 30 days and nr of events afterwards (% from life-table estimates) with p-values from Cox's Regressions (landmark at 30 days). Clinical outcomes only first event of each type counted per patient. (continuity corrected Risk ratios and Fisher's tests in case of zero events).

LEGENDA DELLE FIGURE

Figura 1. Flow-chart dello studio.

Figura 2. Incidenza cumulativa di reospedalizzazione secondo l'analisi dei rischi competitivi in cui la mortalità è stata considerata rischio competitivo.

I grafici rappresentano l'incidenza cumulativa di morte e reospedalizzazione per tutte le cause (panello A), reospedalizzazione per cause cardiovascolari (panello B) e reospedalizzazione per cause non cardiovascolari (panello C) nell'ambito di un'analisi in cui la mortalità è stata considerata rischio competitivo con l'occorrenza di reospedalizzazione. Le linee di colore nero indicano la reospedalizzazione mentre quelle di colore rosso indicano la mortalità.

Figura 3. Cause di reospedalizzazione in base al tempo di occorrenza dalla procedura.

Distribuzione percentuale delle cause di reospedalizzazione in base al tempo in cui si sono verificate a partire dalla dimissione dopo la TAVI.

Figura 1.

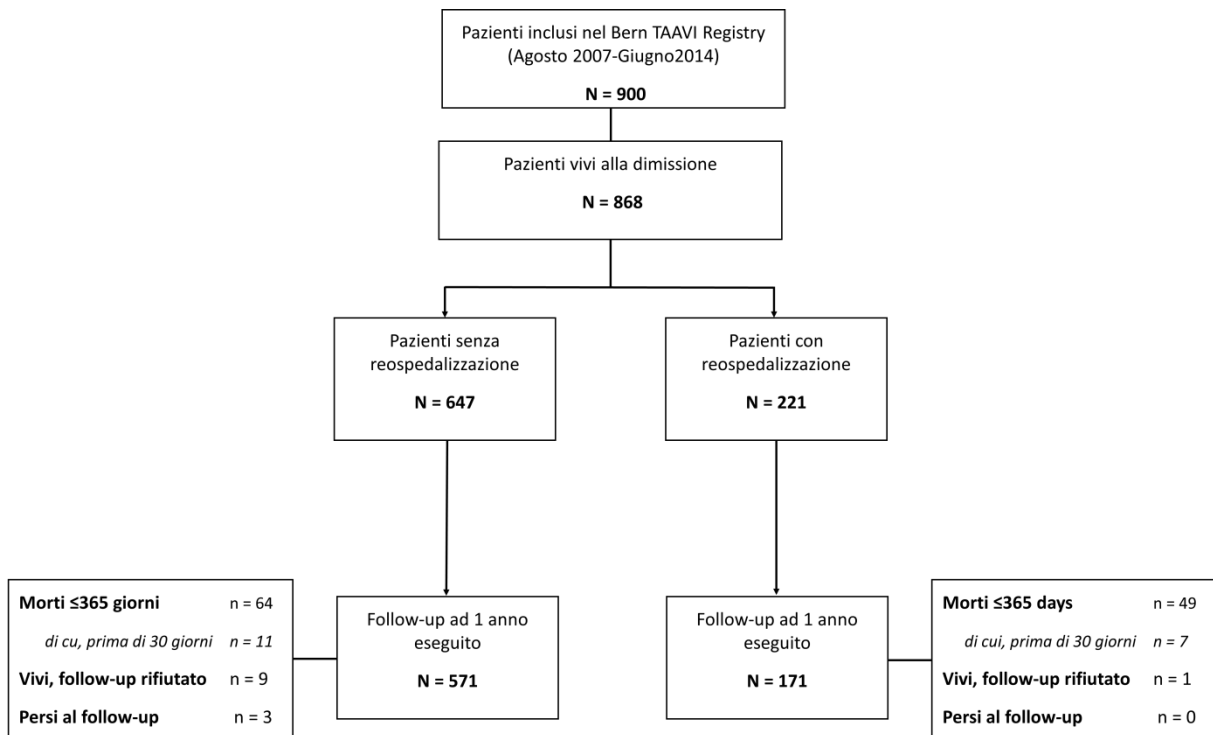


Figura 2

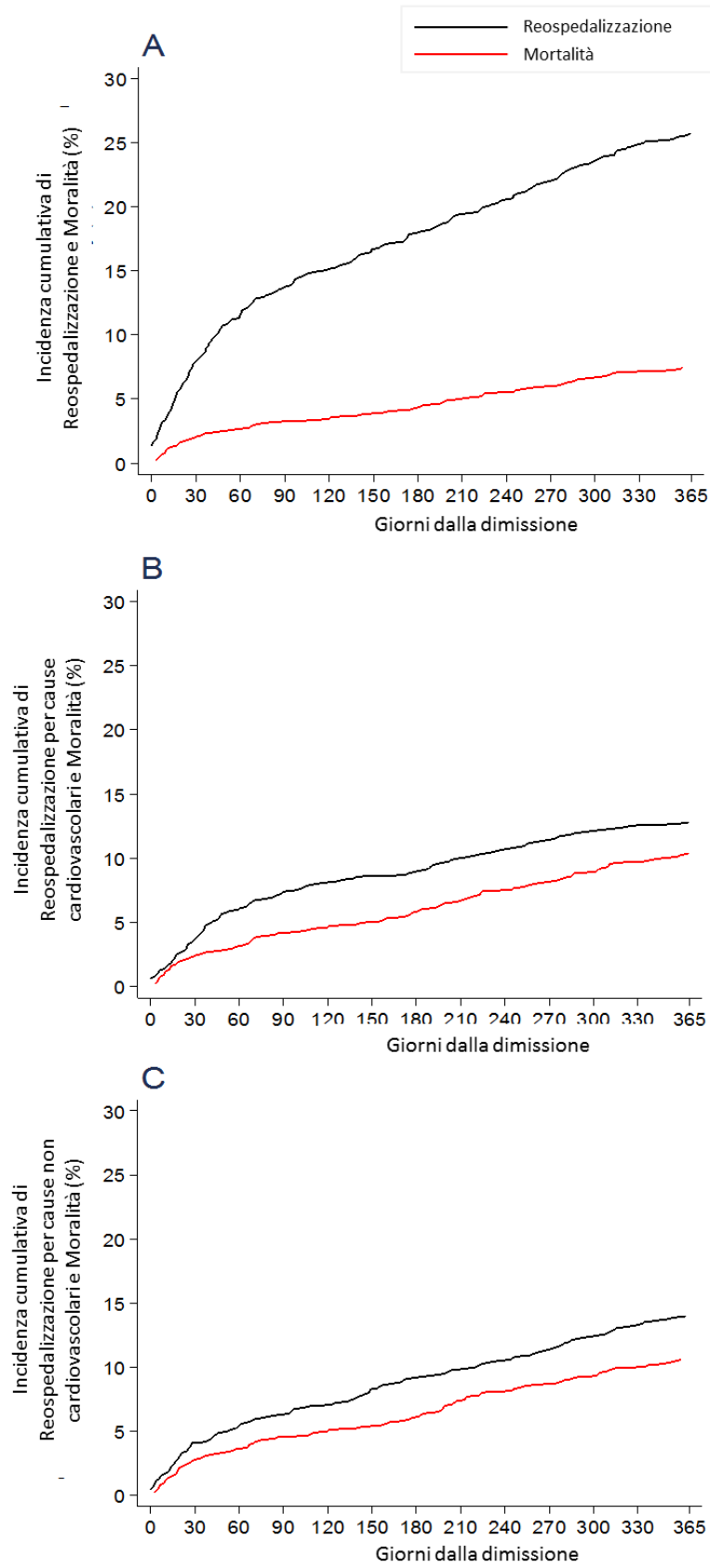


Figura 3

