

RISCHIO DI ICTUS DOPO IMPIANTO DI TAVI E PROTESI AORTICA BIOLOGICA. RUOLO DELLA TROMBOSI SUBCLINICA E POSSIBILI IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

*G. Di Pasquale, G. Vassiliki Coutsoumbas, G. Casella,
S. Zagnoni, P. Gallo, E. Resciniti*

**Unità Operativa di Cardiologia,
Ospedale Maggiore, Bologna.**

Abstract

Numerosi fattori possono contribuire ad incrementare il rischio di ictus dopo TAVI, correlati principalmente alla procedura, alla natura delle protesi valvolari e alla fibrillazione atriale. Si osserva notevole variabilità nella terapia antitrombotica utilizzata nella pratica clinica, sia per quanto riguarda la scelta del tipo di farmaco (anticoagulante, singolo antiaggregante, doppio antiaggregante) che per quanto riguarda la durata ottimale della terapia. La strategia terapeutica più diffusa e suggerita dalle Società Scientifiche è rappresentata dal doppio antiaggregante piastrinico (aspirina + clopidogrel) per i primi 3-6 mesi e, successivamente, la prosecuzione di un singolo antiaggregante (generalmente aspirina), limitando la prescrizione di terapia anticoagulante orale ai pazienti con una concomitante indicazione a tale terapia.

Il recente riscontro di un possibile ruolo giocato dalla trombosi subclinica nel determinare malfunzione di protesi valvolari biologiche e, al contrario, la dimostrazione di efficacia, in alcuni studi, anche di un singolo antiaggregante dopo TAVI, suggeriscono la possibilità di personalizzare la scelta terapeutica, valutando accuratamente il bilancio tra rischio ischemico ed emorragico. Sono in corso numerosi studi volti a colmare gap di incertezza terapeutica, non ultima la possibilità di utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali.

La stenosi valvolare aortica (SAO) degenerativa dell'anziano è divenuta negli ultimi decenni la valvulopatia prevalente nei paesi occidentali, come conseguenza della netta riduzione della malattia reumatica. Data l'inefficacia della terapia medica nel modificare la prognosi, il trattamento elettivo della SAO sintomatica è rappresentato dall'intervento cardiocirurgico di sostituzione valvolare aortica con posizionamento di protesi valvolare (SAVR). In un

numero non trascurabile di pazienti, tuttavia, questa patologia si manifesta clinicamente dopo un lungo periodo di asintomaticità, durante il quale è talora completamente ignorata. Essa coinvolge soggetti che, data l'età avanzata, concentrano in sé numerose comorbidità, tali da rendere molto elevato o addirittura proibitivo il rischio operatorio dell'intervento tradizionale¹. Per dare una chance terapeutica ai pazienti con SAO severa sintomatica rifiutati dalla chirurgia tradizionale, dal 2002 è stata sviluppata una tecnica di impianto transcateretere di protesi valvolare aortica (TAVI) che ha consentito di migliorarne nettamente la prognosi. Negli ultimi anni, la TAVI ha avuto una notevole diffusione con ottimi risultati clinici, tanto da iniziare ad essere proposta non solo nei pazienti preclusi alla SAVR ma anche nei soggetti ad elevato rischio chirurgico. La possibilità di offrire un'alternativa terapeutica ai pazienti a maggior rischio operatorio ha consentito di ridurre significativamente la mortalità della chirurgia tradizionale². Il recente studio randomizzato PARTNER-2, inoltre, ha ulteriormente ampliato le potenzialità della TAVI, dimostrando efficacia e sicurezza analoghe alla SAVR anche nei pazienti a rischio chirurgico intermedio³.

Con il diffondersi della metodica, tuttavia, è emersa la necessità di definire la corretta gestione della terapia antitrombotica sia nella fase peri-operatoria che nel periodo successivo, per la quale pesa l'assenza di solide evidenze derivate da ampi trial clinici randomizzati. Si osserva infatti notevole variabilità nei diversi studi, per lo più osservazionali, sia per quanto riguarda la scelta del tipo di farmaco (anticoagulante, singolo antiaggregante, doppio antiaggregante) che per quanto riguarda la durata ottimale della terapia⁴. Il recente riscontro di un possibile ruolo giocato dalla trombosi subclinica nel determinare malfunzione di protesi valvolari biologiche genera ulteriori incertezze in merito alla corretta condotta terapeutica da suggerire in questo ambito⁵.

Bilancio del rischio ischemico ed emorragico nei pazienti sottoposti a TAVI

Nella scelta della terapia antitrombotica nei pazienti sottoposti a TAVI è necessario considerare accuratamente il bilancio tra rischio ischemico ed emorragico.

Incidenza di stroke ischemico nei pazienti sottoposti a TAVI

Lo studio PARTNER-A ha valutato gli eventi clinici occorsi a 30 giorni e ad 1 anno in 358 pazienti inoperabili randomizzati ad essere sottoposti a TAVI o terapia medica⁶. A fronte di una netta riduzione della mortalità (a un anno: TAVI 30.7% vs terapia medica 50.7%; $p < 0.001$), delle ospedalizzazioni e della persistenza di sintomi gravi (NYHA III-IV), l'impianto di protesi percutanea ha mostrato una maggiore incidenza di stroke ischemico sia nella fase periprocedurale (a 30 giorni: TAVI 6.7% vs terapia medica 1.7%; $p = 0.03$) che a distanza (a 1 anno: 10.6% vs terapia medica 4.5%; $p = 0.04$).

Analogamente, il successivo studio PARTNER-B ha confrontato la prognosi a 30 giorni e 1 anno in 699 pazienti ad alto rischio operatorio randomizzati a ricevere TAVI o SAVR⁷. In questo trial non si sono rilevate differenze significative tra le due procedure in termini di mortalità, ospedalizzazione o stroke maggiori mentre, considerando tutti gli eventi ischemici cerebrali (TIA, stroke minori e maggiori), la TAVI ha mostrato un'incidenza lievemente

te maggiore (a 30 giorni: TAVI 5.5% vs SAVR 2.4%; $p=0.04$ – a 1 anno: TAVI 8.3% vs SAVR 4.3%; $p=0.04$).

Il recente studio PARTNER-2, coinvolgente 2.032 pazienti con SAO severa a rischio operatorio intermedio, randomizzati a essere sottoposti a TAVI o SAVR, a 2 anni ha mostrato un'incidenza cumulativa di morte e stroke debilitanti sovrapponibile nei due gruppi (TAVI 19.3% vs SAVR 21.1%; $p=0.25$)³. L'analisi degli eventi ischemici cerebrali non ha mostrato differenze significative né nella fase acuta né nel successivo follow-up.

In uno studio osservazionale, Nombela-Franco et al. hanno valutato l'incidenza temporale di eventi ischemici cerebrali dopo TAVI⁸. Gli eventi acuti (2.7% nelle prime 24 ore) si sono verificati principalmente in seguito a post-dilatazione o dislocamento/embolizzazione della protesi, gli eventi subacuti (2.4% da 1 a 30 giorni dopo la procedura) sono risultati maggiormente correlati a nuova comparsa di Fibrillazione Atriale (FA), mentre l'incidenza di eventi tardivi (3.3% da oltre il 30° giorno fino ai 12 mesi) è risultata prevalentemente correlata a fattori predisponenti preesistenti, quali la FA preesistente o l'arteriopatia periferica e cerebrovascolare.

L'incidenza di stroke ischemico entro 30 giorni da TAVI, in uno studio osservazionale su oltre 1.000 pazienti, è risultata fortemente correlata ad un incremento della mortalità totale (a un anno 40.4% nei pazienti con ictus vs 16.9% nei pazienti senza tale complicanza)⁹.

Numerosi fattori possono contribuire a incrementare il rischio di ictus in corso di TAVI, tanto che rimane da definire se il ruolo preponderante nella genesi degli eventi embolici cerebrali sia principalmente di origine piastrinica o trombinica, con le ovvie ripercussioni terapeutiche.

- *Fattori legati alla procedura.* La valvola nativa, generalmente estremamente calcifica, non viene rimossa ma dislocata e schiacciata contro le pareti aortiche, potendo in parte frantumarsi con conseguente esposizione di materiale trombogeno, liberazione di grande quantità di fattore tissutale e trombina, dando origine a zone di turbolenza ed embolizzazione di materiale valvolare. Studi autoptici hanno dimostrato che gli emboli cerebrali durante TAVI possono essere costituiti anche da materiale calcifico oltre che trombotico. La persistenza di zone di turbolenza e stasi ematica a livello della protesi, oltre che gli eventuali danni alla parete aortica, contribuiscono inoltre ad incrementare il rischio di ictus ischemico anche nel periodo successivo all'immediato post-operatorio.
- *Natura delle protesi valvolari.* Le protesi valvolari utilizzate nella TAVI differiscono da quelle utilizzate nella chirurgia tradizionale, essendo costituite da materiale biologico montato su una struttura metallica simile agli stent coronarici. La disponibilità di nuove protesi valvolari con strutture differenti rende inoltre difficile predire e generalizzare il reale potere trombogeno.
- *Fibrillazione atriale.* L'elevata incidenza di FA pre e post-procedurale può giocare un ruolo significativo nell'incremento degli eventi ischemici cerebrali. Un'ampia metanalisi ha infatti rilevato che il 33% dei pazienti candidati a TAVI presenta FA pre-esistente e che nel periodo successivo alla procedura la FA si presenta in un 17% aggiuntivo di pazienti¹⁰.

Rischio emorragico nei pazienti sottoposti a TAVI

I pazienti sottoposti a TAVI vanno incontro ad un'elevata incidenza anche

di eventi emorragici, come conseguenza combinata dell'approccio vascolare, della terapia antitrombotica peri e post-procedurale e della fragilità intrinseca, con frequenti comorbidità e generalmente un certo grado di anemia pre-esistente. Il rischio emorragico non appare limitato alla procedura ma rimane elevato nei mesi successivi, con significative ripercussioni sfavorevoli in termini di sopravvivenza. Negli studi PARTNER gli eventi emorragici nei pazienti sottoposti a TAVI sono risultati significativamente maggiori rispetto alla sola terapia medica nei pazienti inoperabili (PARTNER A: a 1 anno 22.3% vs 11.2% – $p=0.007$) ma comunque inferiori all'intervento chirurgico tradizionale nei pazienti ad elevato rischio chirurgico (PARTNER B: a 1 anno 14.7% vs 25.7% – $p<0.001$).

Il rischio emorragico si mantiene elevato anche oltre la fase acuta, come dimostrato in un'analisi su 2.401 pazienti sottoposti a TAVR e sopravvissuti a 30 giorni dalla procedura, rilevando un'incidenza del 5.9% di emorragie maggiori entro l'anno, principalmente ad origine gastrointestinale e neurologica¹¹. Anche le emorragie maggiori sono risultate elementi predittori indipendenti di mortalità sia nella fase acuta-subacuta che in quella successiva.

Implicazioni terapeutiche

Vi sono recenti segnalazioni che l'utilizzo di sistemi di protezione meccanica durante la TAVI possa ridurre il rischio di lesioni cerebrali riscontrate alla risonanza magnetica post-procedurale. Tuttavia, il ridotto numero di pazienti studiati e la mancata documentazione di un effetto favorevole sulla funzione neurologica o cognitiva dei pazienti non consentono al momento di trarre conclusioni cliniche¹². Allo stato attuale la prevenzione dell'ictus nei pazienti sottoposti a TAVI è basata sulla terapia antitrombotica.

Terapia antiaggregante dopo TAVI

Non esiste un protocollo uniformemente adottato di gestione della terapia antitrombotica dopo TAVI, tuttavia, in analogia con quanto già diffusamente accettato dopo impianto di stent coronarico, la strategia terapeutica più diffusa è rappresentata dal doppio antiaggregante piastrinico (aspirina + clopidogrel) (DAPT) per i primi 3-6 mesi e successivamente la prosecuzione di un singolo antiaggregante (generalmente aspirina, tab. I). A sostegno di questa strategia vi è l'elevata associazione di coronaropatia (prevalenza, a seconda degli studi, dal 34 al 75%), di ateromasia aortica e arteriopatia periferica nei pazienti candidati a TAVI.

Dato che la maggior parte degli ictus si verifica nei primi 30 giorni dalla procedura, una strategia terapeutica proponibile per garantire una protezione ottimale verso questo evento, riducendo gli eventi emorragici, potrebbe essere il mantenimento della DAPT nel primo mese passando successivamente ad un solo antiaggregante. Questo schema terapeutico è stato testato nel recente studio randomizzato multicentrico PARTNER-2 coinvolgente 2.032 pazienti a rischio operatorio intermedio, sottoposti ad intervento di SAVR vs TAVI, valutando la mortalità totale e gli ictus maggiori, in un follow-up di 2 anni³. Nei primi 30 giorni, l'incidenza di eventi ischemici cerebrali è risultata sovrappo-

Tabella I - Raccomandazioni delle Linee Guida ESC e AHA/ACC sulle valvulopatie per la terapia antitrombotica dopo TAVI.

	Linee Guida ESC ²⁰	Linee Guida AHA/ACC ²¹
<i>Aspirina</i>	Bassa dose indefinitamente	Bassa dose indefinitamente
<i>Antiplateletico aggiuntivo</i>	Tienopiridina precoce dopo TAVI	Clopidogrel 75 mg per 6 mesi
<i>Anticoagulante orale</i>	AVK in monoterapia nei pazienti con FA senza CAD AVK + antiplateletico nei pazienti con FA e recente impianto di stent	

TAVI = impianto valvola aortica transcateretere; AVK = antagonista vitamina K; CAD = malattia coronarica; FA = fibrillazione atriale.

nibile nei due gruppi (SAVR 6.5% vs TAVI 6.4% - $p=0.94$) a fronte di un netto beneficio in termini di eventi emorragici maggiori nei pazienti sottoposti alla procedura percutanea (SAVR 43.4% vs TAVI 10.4% - $p < 0.001$) mentre, al contrario, nel successivo periodo (30 giorni - 2 anni) la TAVI ha mostrato una lieve tendenza verso una maggiore incidenza di eventi ischemici (SAVR 4.5%, TAVI 6.3%) ed emorragici maggiori (SAVR 3.6%, TAVI 6.9%).

Nel tentativo di ridurre ulteriormente gli eventi emorragici, alcuni Centri hanno iniziato a prescrivere un singolo antiaggregante dopo TAVI. Una recente metanalisi ha analizzato i dati di 672 pazienti sottoposti a TAVI derivati da 4 piccoli studi, due dei quali randomizzati e due osservazionali, confrontando l'impatto clinico dell'utilizzo di un singolo antiaggregante rispetto alla DAPT nei primi 30 giorni dopo TAVI, senza rilevare differenze negli eventi ischemici, ma con una tendenza alla riduzione degli eventi emorragici nei pazienti trattati con la sola aspirina (OR 0.56, $p=0.09$)¹³. La natura prevalentemente osservazionale dei dati analizzati ed il ridotto numero di pazienti coinvolti non consentono per il momento di trarre conclusioni definitive in merito all'utilizzo di un singolo antiaggregante dopo TAVI, ma consentono di valutarne l'ipotesi in pazienti a rischio emorragico particolarmente elevato.

Allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo di un singolo antiaggregante è stato disegnato lo studio ARTE (Aspirin versus aspirin + clopidogrel following transcatheter aortic valve implantation), tuttora in corso, che coinvolgerà 300 pazienti privi di indicazioni a terapia anticoagulante randomizzandoli a ricevere solo aspirina per 6 mesi o DAPT per 3 mesi seguita da sola aspirina per altri 3 mesi, valutando l'endpoint composito di morte, infarto miocardico, eventi ischemici cerebrali ed emorragie maggiori a 3 mesi¹⁴.

Terapia anticoagulante dopo TAVI

Attualmente, la prescrizione di Terapia Anticoagulante Orale (TAO) dopo TAVI viene limitata ai pazienti con una concomitante indicazione a tale terapia.

La TAO, tuttavia, può avere un ruolo importante nel prevenire la trombosi di protesi, evenienza clinica la cui incidenza è stata recentemente valorizzata anche nelle protesi valvolari biologiche posizionate sia chirurgicamente che per via percutanea. Uno studio coinvolgente un totale di 187 pazienti (55 de-

rivati da uno studio randomizzato e 132 da due registri) sottoposti a TC cardiaca ha rilevato una riduzione della motilità dei lembi valvolari in una percentuale variabile dal 13% al 40%, unicamente in pazienti in terapia con antiaggreganti (singolo o DAPT) o warfarin a dosaggio subterapeutico⁵. In questo studio, nei pazienti sottoposti a TC di controllo l'introduzione di anticoagulazione piena ha consentito la completa normalizzazione della motilità dei lembi nella totalità dei pazienti, mentre tale risultato si è verificato unicamente nel 10% dei pazienti trattati con altre strategie antitrombotiche. La scarsa numerosità del campione non ha consentito di trarre conclusioni in merito all'esistenza di correlazione tra trombosi di protesi ed eventi ischemici cerebrali.

Analogamente, un successivo studio osservazionale ha valutato i reperti istologici di 397 protesi valvolari biologiche espantate, riscontrando trombosi nell'11.6% dei casi¹⁵. Il confronto con i pazienti che non mostravano tale complicanza ha consentito di individuare 5 fattori predittivi indipendenti, la cui coesistenza si associava ad elevata sensibilità (76%) e specificità (93%) nel predire la trombosi valvolare: incremento del gradiente medio trans-protesico rispetto al basale >50% (OR 12.7), aumento dello spessore delle cuspidi (OR 12.2), anomala motilità delle cuspidi (OR 6.94), episodi di FA (OR 5.19), INR sub-terapeutico (OR 7.37). Nonostante l'evidenza, anche da altri studi, di frequente trombosi subclinica nei primi mesi dal posizionamento di bioprotesi valvolari, la mancanza di dimostrazione di una correlazione con eventi clinici non consente per il momento la prescrizione routinaria della TAO nel primo periodo dopo TAVI. L'elevata incidenza di FA pre-esistente o incidente nell'immediato post-operatorio o nel successivo follow-up, in soggetti anziani generalmente con CHA₂DS₂-VASc elevato potrebbe tuttavia suggerire l'utilizzo della TAO nella prima fase post-procedurale in tutti i pazienti sottoposti a TAVI.

Terapia combinata antiaggregante e anticoagulante dopo TAVI

Data l'elevata prevalenza di FA riscontrata nei pazienti sottoposti a TAVI, diventa rilevante il dilemma in merito alla terapia antitrombotica ottimale. A questo scopo è stato condotto uno studio osservazionale multicentrico su 621 pazienti sottoposti a TAVI valutando l'incidenza di ictus ischemico, eventi cardiovascolari maggiori, emorragie maggiori e mortalità totale a seconda della terapia antitrombotica in corso¹⁶. Dopo un follow-up mediano di 13 mesi non è stata rilevata alcuna differenza significativa nell'incidenza di stroke, eventi cardiovascolari maggiori o mortalità totale tra i 101 pazienti trattati unicamente con warfarin e i 520 soggetti sottoposti ad associazione di warfarin e terapia antiaggregante (463 singolo antiaggregante e 57 doppio antiaggregante). Al contrario, l'aggiunta di terapia antiaggregante al warfarin ha determinato un incremento significativo di emorragie maggiori (warfarin: 14.9% vs warfarin + antiaggregante: 24.4% - p=0.04) che si mantiene tale anche escludendo i pazienti in triplice terapia antitrombotica.

Per confermare il vantaggio, in termini di eventi emorragici, di una terapia antitrombotica meno intensa dopo TAVI è in corso lo studio randomizzato multicentrico POPular-TAVI, che arruolerà 1.000 pazienti confrontando la monoterapia (aspirina o warfarin) con la terapia combinata per 3 mesi (aspirina + clopidogrel o warfarin + clopidogrel) seguita da monoterapia, valutando l'incidenza di eventi emorragici ed ischemici a 12 mesi¹⁷.

Nuovi anticoagulanti orali dopo TAVI

Attualmente non vi sono evidenze in merito all'utilizzo dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) dopo TAVI. Per chiarire questo punto sono in corso due studi randomizzati finalizzati a valutare l'efficacia e la sicurezza dei NAO in pazienti sottoposti a TAVI:

- Studio ATLANTIS¹⁸, che arruolerà 1.510 pazienti sottoposti a TAVI suddivisi in due gruppi a seconda della pre-esistenza di indicazione a TAO e seguiti con follow-up annuale con valutazione di mortalità, eventi ischemici ed emorragici:
 - indicazione a TAO: randomizzati a ricevere apixaban 5 mg due volte al giorno vs warfarin;
 - non indicazione a TAO: randomizzati a ricevere apixaban 5 mg due volte al giorno vs terapia antiaggregante (DAPT o singolo antiaggregante).
- Studio GALILEO¹⁹, che arruolerà 1.500 pazienti sottoposti a TAVI senza precedente indicazione a TAO randomizzati 1:1 a ricevere rivaroxaban 10 mg (associato ad aspirina 75-100 mg nei primi 3 mesi) versus aspirina 75-100 mg (associata a clopidogrel 75 mg nei primi 3 mesi) con follow-up di circa 2 anni con valutazione di mortalità ed eventi tromboembolici.

Conclusioni

La TAVI è una procedura gravata da un significativo rischio di stroke ischemico e di eventi emorragici maggiori, entrambi correlati ad un incremento di mortalità. La scelta della terapia antitrombotica ottimale gioca un ruolo cruciale nella gestione di questi pazienti, scaturendo dalla valutazione integrata dei fattori di rischio correlati alla procedura e delle comorbidità del paziente. I numerosi studi randomizzati in corso consentiranno di chiarire l'efficacia e la sicurezza delle varie terapie proposte.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Saia F, Marrozzini C, Dall'Ara G, et al. How many patients with severe symptomatic aortic stenosis excluded for cardiac surgery are eligible for transcatheter heart valve implantation? *J Cardiovasc Med* 2010; 11:727-732
- 2) Rozen G, Fefer P, Shinfeld A, et al. The changing characteristics and outcomes of patients undergoing surgical aortic valve replacement in the transcatheter aortic valve implantation era. *J Cardiovasc Med* 2015; 16:261-6
- 3) 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
- 4) Gargiulo G, Valgimigli M. Terapia antitrombotica nei pazienti sottoposti a impianto transcateretere di valvola aortica. *G Ital Cardiol* 2016; 17:4S-10S
- 5) Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. *N Engl J Med* 2015; 373:2015-24
- 6) Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363:1597-607

- 7) *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
- 8) *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
- 9) *Bosmans J, Bleiziffer S, Gerckens U, Wenaweser P, et al.* The incidence and predictors of early- and mid-term clinically relevant neurological events after transcatheter aortic valve replacement in real-world patients. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:209-17
- 10) *Sannino A, Gargiulo G, Schiattarella GG, et al.* A meta-analysis of the impact of pre-existing and new-onset atrial fibrillation on clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Euro Intervention* 2015 (ahead of print)
- 11) *Généreux 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
- 12) *Haussig S, Mangner N, Dwyer MRG, et al.* Effect of a cerebral protection device on brain lesions following transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis: The CLEAN-TAVI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316:592-601
- 13) *Hassell ME, Hildick-Smith D, Durand E, et al.* Antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation. *Heart* 2015; 101:1118-25
- 14) Aspirin versus aspirin + clopidogrel following transcatheter aortic valve implantation: the ARTE trial. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01559298>.
- 15) *Egbe AC, Pislaru SV, Pellikka PA, et al.* Bioprosthetic valve thrombosis versus structural failure: clinical and echocardiographic predictors. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2285-94
- 16) *Altisent OAJ, Durand E, Munoz-Garcia AJ, et al.* Warfarin and antiplatelet therapy versus warfarin alone for treating patients with atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016; 9:1706-17
- 17) *Nijenhuis VJ, Bennaghmouch N, Hassell M et al.* Rationale and design of POPular-TAVI: antiplatelet therapy for patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J* 2016; 173:77-85
- 18) Anti-thrombotic strategy after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis (ATLANTIS). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT026646649>
- 19) Global study comparing a rivaroxaban-based antithrombotic strategy to an antiplatelet-based strategy after transcatheter aortic valve replacement to optimize clinical outcomes (GALILEO). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02556203>
- 20) *Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al, Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic.* Guidelines on the management of valvular heart disease (versione 2012). *Eur Heart J* 2012; 33:2451-96
- 21) *Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al.* 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:e57-e185