

NOVANT'ANNI BEN PORTATI: QUANDO LA VALVULOPLASTICA, QUANDO LA TAVI PER TRATTARE LA STENOSI AORTICA?

*G. Pilato, C. I. Tamburino, S. Immè, M. Barbanti,
K. La Spina, D. Todaro, C. Sgroi, C. Tamburino*

**Divisione Clinicizzata di Cardiologia,
Ospedale Ferrarotto, Università degli Studi di Catania.**

Abstract

La sostituzione valvolare aortica percutanea (TAVI) rappresenta un'opzione terapeutica che si è dimostrata efficace e sicura nei pazienti affetti da stenosi aortica severa a rischio chirurgico alto e intermedio. La popolazione TAVI per definizione è caratterizzata da un'età media avanzata, in alcuni casi addirittura >90 anni. Questo pone dei problemi di ordine clinico, dal momento che spesso gli score di rischio chirurgico in uso non tengono conto delle problematiche legate a questi pazienti, come la fragilità e la qualità di vita. In letteratura sono state pubblicate diverse casistiche da cui si evince che il risultato dei pazienti nonagenari sembra essere sovrapponibile a quello dei pazienti più "giovani". Tuttavia il confine tra un gesto utile e uno futile in pazienti con età così avanzata è sfumato. In conclusione, i risultati della TAVI, anche in pazienti nonagenari, sono promettenti e la mortalità non si discosta significativamente da quella osservata nei meno anziani sottoposti a tale procedura. L'opportunità di destinare tale terapia a pazienti >90 anni andrebbe valutata per singolo paziente, con un'analisi omnicomprensiva di esame obiettivo, parere dell'heart team (cardiologo clinico ed interventista, anestesista e cardiocirurgo), score di rischio chirurgico e di fragilità.

La prevalenza delle malattie cardiovascolari aumenta con l'invecchiamento progressivo della popolazione, ponendo il cardiologo di fronte a pazienti anziani "complessi", in cui fragilità, comorbilità e disabilità rendono le scelte diagnostico-terapeutiche più difficili. La stenosi aortica è la maggiore causa di mortalità e morbilità nel paziente anziano: si stima che, tra i pazienti di età ≥ 75 anni, una percentuale superiore al 4.6% sia affetta da stenosi aortica severa. È noto che, dopo la comparsa dei sintomi, il tasso di sopravvivenza ad

1 e 5 anni sia, rispettivamente, 60% e 32%¹.

Nonostante questa evidenza, in passato, una considerevole percentuale di pazienti veniva trattata con la sola terapia medica, proprio a causa dell'età avanzata e delle comorbidità. Nell'ultimo decennio, l'introduzione della sostituzione valvolare aortica percutanea (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) ha modificato l'approccio terapeutico in pazienti definiti inoperabili e ad alto rischio chirurgico (PARTNER 1)², divenendo in pochi anni un'alternativa al trattamento chirurgico in questi sottogruppi.

L'allungamento multifattoriale della vita media ha fatto sì che, tra gli anziani affetti da stenosi aortica severa, vi sia un sempre crescente numero di nonagenari e che sia emersa la necessità di pianificare una strategia terapeutica a loro dedicata.

Diversi studi hanno dimostrato la fattibilità e la sicurezza della TAVI come ordinaria terapia della stenosi aortica nei pazienti nonagenari³⁻⁶.

Nasce spontaneo chiedersi quando, e a quali pazienti, vada dedicata la TAVI e quando vadano preferite strategie terapeutiche quali la Valvuloplastica Aortica Percutanea (VPA) e/o la Terapia Medica Ottimale (TMO).

Considerando che la prevalenza, nei diversi studi finora condotti, di pazienti >90 anni è ridotta, non sembra del tutto corretto utilizzare gli score di rischio chirurgico (STS score ed EuroScore II) per valutare tali pazienti ed indirizzarli verso una delle terapie disponibili (TAVI vs VPA vs TMO). Peraltro, tali score di rischio non tengono in considerazione alcuni fattori, spesso determinanti nella scelta della terapia, quali la fragilità, la demenza senile, patologie intercorrenti, lo stato psicologico del paziente ("voglia di vivere"), il suo grado di attività e di partecipazione alla vita.

Accanto alle considerazioni di cui sopra, resta di fondamentale importanza, ai fini del buon esito della procedura, l'iter diagnostico di screening pre-TAVI (angio-TC assi iliaco-femorali e cardiaca e/o risonanza magnetica cardiaca e/o ecocardiogramma transesofageo).

È verosimile che l'applicabilità della TAVI a pazienti >90 anni crescerà negli anni a seguire, visto lo sviluppo di dispositivi sempre più a basso profilo e performanti, che potrebbe far emergere questa procedura come terapia di scelta anche per questi pazienti.

Sostituzione valvolare aortica chirurgica

Gli score di rischio sono obiettivi, ma vi sono dei limiti alla loro applicabilità ai singoli casi ed è consigliabile seguire un approccio "per-paziente". Ogni variabile ha un peso sul punteggio ma dal punto di vista della pratica clinica, il suo peso potrebbe essere mal interpretato. Un esempio è dato dal fatto che lo stesso paziente con età differente (ad es. 80 e 90 anni) ha due Euroscore II nettamente differenti: 3.66% vs. 4.80%. Pur avendo le stesse caratteristiche cliniche, questi pazienti non hanno lo stesso rischio operatorio. L'età ha un peso importante sul punteggio totale, rendendo i pazienti, con l'avanzare dell'età, sempre più ad alto rischio operatorio (per l'atto chirurgico, per la circolazione extracorporea, per l'anestesia generale, ecc.) e post-operatorio (rischio di allattamento prolungato, ecc.). È così che la sostituzione valvolare aortica chirurgica nei pazienti >90 anni (ma ormai anche in pazienti >80 anni) appare un'opzione terapeutica da non intraprendere.

Valvuloplastica aortica

La ValvuloPlastica Aortica (VPA), uno dei trattamenti della stenosi aortica sintomatica, è stata introdotta da Cribier nel 1986⁷ ed era destinata a pazienti chirurgicamente inoperabili o ad alto rischio. Si è dimostrata una procedura semplice, sicura ed efficace, ma con un alto tasso (>80%) di recidiva della stenosi a 6-12 mesi, con un effetto limitato sulla sopravvivenza e sulla progressione della malattia⁸. Il tasso di eventi avversi seri è di circa 15%, con una mortalità operatoria di circa 1-2%, in pazienti ottuagenari e nonagenari⁹⁻¹⁰. La VPA è stata quindi utilizzata come rimedio palliativo, in caso di pazienti con stenosi aortica severa inoperabili, chirurgicamente o mediante TAVI. Attualmente, la VPA viene anche usata come step intermedio per la TAVI. In pazienti non candidabili a TAVI (ad es. scompenso cardiaco avanzato, eccessivamente fragili e defedati, con aspettativa di vita <1 anno) la VPA bridge può consentire il compenso emodinamico e, in alcuni pazienti, un discreto recupero delle condizioni generali che, ad una successiva valutazione clinica, possono essere candidati a TAVI¹¹.

TAVI e selezione dei pazienti nonagenari

Vi è incertezza circa il beneficio individuale della TAVI in pazienti nonagenari. Al fine di selezionare appropriatamente i pazienti a cui destinare tale procedura, è importante considerare due aspetti, anche nell'ottica di valutare il rapporto costo-beneficio in un'era caratterizzata dalla riduzione delle risorse sanitarie:

- 1) *qualità della vita*. Diversi studi osservazionali hanno riportato un miglioramento significativo della classe NYHA dopo la procedura TAVI in pazienti >85 anni¹²⁻¹³. La maggior parte dei pazienti ha mostrato un passaggio dalla classe NYHA III e IV a quella I e II. Inoltre, anche il grado di tolleranza allo sforzo è migliorato, come dimostrato dai risultati del test del cammino dei sei minuti (6MWT)¹⁴. Il registro PARTNER-EU ha riportato che l'82% dei pazienti sottoposti a TAVI ha sostenuto un netto miglioramento della classe NYHA (≈87% dei soggetti in classe NYHA I o II post-procedura)¹⁵. La qualità di vita dei pazienti è stata ulteriormente valutata attraverso diversi questionari clinici, Short Form 36 (SF-36), Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), EuroQuol-5D (EQ-5D) e il Duke Activity Status Index (DASI). Il registro PARTNER-EU ha riportato un miglioramento significativo di questo parametro, valutato attraverso il questionario KCCQ, nel 73% dei pazienti. Applicare i concetti di QALY (Quality-Adjusted Life Year) e DALY (Disability-Adjusted Life Year)¹⁶⁻¹⁸ (rispettivamente anni in più vissuti in perfetta salute e misura degli anni vissuti in malattia) nei pazienti nonagenari è difficile, perché la stima della sopravvivenza è difficile da stabilire oltre i 90 anni. Da ciò nasce la necessità di ulteriori studi, dal momento che le analisi finora disponibili derivano dal Partner Trial² che mostra risultati promettenti, ma in soggetti con un'età media <90 anni.
- 2) *Fragilità*. Molteplici studi hanno valutato diversi indici di fragilità ed il loro impatto sugli outcomes della TAVI. Sebbene gli indici usati fossero eterogenei, spesso si associavano ad un tasso di mortalità e ad un numero di

giorni di ospedalizzazione maggiore rispetto ai soggetti ritenuti non fragili¹⁸⁻²⁰. Tuttavia, manca una definizione comune e condivisa della fragilità. Così, nel 2013, è stato pubblicato un consensus per l'inquadramento della fragilità fisica, prendendo in considerazione non solo il decadimento fisico (perdita di massa muscolare, di forza e perdita di peso), la riduzione della resistenza, dell'equilibrio, della mobilità, il rallentamento delle prestazioni, la relativa inattività, ma comprendendo anche il decadimento delle funzioni cognitive, psicologiche e sociali²¹. La fragilità può essere fisica, psicologica, o una combinazione di entrambi, ed è una condizione dinamica, potenzialmente soggetta a miglioramento o peggioramento nel tempo.

I dati circa i risultati (in termini di mortalità e complicanze) della TAVI nei pazienti nonagenari sono vari e non sempre sovrapponibili. La TAVI nei soggetti >90 anni dovrebbe essere considerata più per l'impatto che essa ha sulla qualità di vita, piuttosto che sull'allungamento della vita stessa che, a questa età, resta un concetto relativo.

Uno degli studi più recenti, e comprendente più pazienti, è rappresentato dalla coorte di novantenni estrapolata dal TVT Registry³, in cui sono stati analizzati gli outcomes di 3.773 pazienti di età >90 anni (15.7% della popolazione totale del registro), confrontati con quelli di pazienti <90 anni.

La mortalità nel gruppo dei nonagenari è risultata superiore, sia a 30 giorni che ad 1 anno. In questi soggetti l'STS score era maggiore (l'età ha un peso consistente nella determinazione del punteggio), ma la mortalità, aggiustata per aspettativa di vita, nei due gruppi analizzati non è risultata statisticamente differente. Non vi sono state differenze significative in termini di stroke ed infarto del miocardio, ed entrambi i gruppi hanno avuto un miglioramento in termini di qualità di vita ad 1 anno. Da questo studio emerge, infine, che i pazienti più anziani hanno un tempo di recupero dalla TAVI più lungo rispetto a quelli più giovani ma che ad un anno il miglioramento, in termini di qualità di vita, era paragonabile nei due gruppi.

Il registro FRANCE-2⁴, precedente al TVT Registry, ha analizzato i risultati di 2.254 pazienti sottoposti a TAVI, divisi in tre gruppi per età [80-84 anni (855 pz); 85-89 anni (1.053 pz); >90 anni (346 pz)]. Dai risultati non sono emerse differenze significative in termini di mortalità e complicanze nei tre gruppi. Lo studio non ha preso in analisi indici di valutazione della qualità di vita pre- e post-TAVI.

Recentemente, Escárcega e coll.²², hanno riportato i risultati a 30 giorni e ad 1 anno di 654 pazienti (n=107 >90 anni e n=547 <90 anni) sottoposti a TAVI, identificando i fattori che correlavano con la maggiore mortalità ad 1 anno dei nonagenari: insufficienza aortica residua post TAVI di grado \geq moderato (hazard ratio [HR] 5.07, 95% CI 1.17-22, P=0.03), impianto di pacemaker dopo TAVI (HR 6.87, 95% CI 2.32-20.3, P=0.001), e arteriopatia periferica (HR 2.35, 95% CI 1.03-5.38, P=0.042). La mortalità a 30 giorni (12.1% vs 7.1%, P=0.07) e ad 1 anno (25% vs 21%, P=0.35) è risultata simile tra i gruppi. Gli Autori concludevano che l'età non dovrebbe essere considerata un fattore discriminante nello screening dei pazienti anziani con stenosi aortica, poiché anche i nonagenari hanno dei buoni risultati dalla TAVI quando paragonati ai meno anziani. TAVI rimane quindi un'opzione valida per il trattamento della stenosi aortica severa negli anziani, indipendentemente dall'età.

Abramowitz e coll.⁵ riportano tassi di mortalità non significativamente

differenti, ad 1 mese e ad 1 anno, nei due gruppi di pazienti >90 anni e <90 anni; ciò probabilmente è dovuto alla presenza di più fattori di rischio al baseline nei pazienti <90 anni, che però avevano anche un STS score e l'indice di fragilità più basso, oltre a meno insufficienza renale cronica e fibrillazione atriale. Dallo studio è stato registrato tra i nonagenari sottoposti a TAVI un tasso di complicanze vascolari maggiore, ma non vi sono state differenze significative in termini di successo procedurale, mortalità a 30 giorni e 6 mesi tra pazienti ≥ 90 e <90 anni (96% vs 100%; $p=0.58$, 6% vs 15%; $p=0.22$, 14% vs 27%; $p=0.14$, rispettivamente). Infine, al follow-up di 6 mesi, le condizioni cliniche dei due gruppi (89% vs 84% in classe NYHA II o inferiore, $p=0.68$) erano simili; altrettanto si è dimostrato per la sopravvivenza cumulativa (media 13.4 ± 8.0 mesi di follow-up), che non è risultata significativamente differente tra i due gruppi di età.

Considerando la TAVI una procedura fattibile in pazienti nonagenari, può essere interessante valutare anche i risultati in base all'approccio eseguito. Una sotto-analisi dello studio PARTNER I²³ ha paragonato i risultati dei pazienti ≥ 90 anni ($n=531$) sottoposti a TAVI con accesso transfemorale ($n=329$) e transapicale ($n=202$). La mortalità nei due gruppi, transfemorale e transapicale, a 30 giorni è stata 4% e 12%, mentre a 3 anni 48% e 54% [P-log rang <0.005]. Si evince che, nei pazienti ≥ 90 anni, l'approccio transfemorale è da preferire.

Conclusioni

La TAVI è una terapia sicura, efficace e praticabile indipendentemente dall'età, superiore o inferiore a 90 anni. I risultati, anche in pazienti nonagenari, sono promettenti e la mortalità non si discosta significativamente da quella osservata nei meno anziani sottoposti a TAVI. L'opportunità del destinare tale terapia a pazienti >90 anni andrebbe valutata per singolo paziente, con un'analisi onnicomprensiva di esame obiettivo, parere dell'heart team (cardiologo clinico ed interventista, anestesista e cardiocirurgo), score di rischio chirurgico e di fragilità. La VPA è una terapia alternativa alla TAVI, ma, quando ad essa segue un netto miglioramento del quadro clinico del paziente, può essere un passo intermedio alla TAVI.

Infine, è importante riconoscere quando, in casi di ridotta aspettativa di vita, un atto interventistico, TAVI e/o VPA, si avvicina al confine dell'accanimento terapeutico. È dunque fondamentale il ruolo della comunicazione medico-famiglia, così da condividere ed abbracciare insieme l'eventuale decisione di destinare al paziente la sola terapia medica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Carabello BA. Aortic stenosis. *N Engl J Med* 2002; 346(9):677-682
- 2) Leon MB, Smith CR, Mack M, et al, for the 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) Arsalan M, Szerlip M, Vemulapalli S, et al. Should transcatheter aortic valve replacement be performed in nonagenarians? Insights from the STS/ACC TVT Re-

- gistry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:1387-95
- 4) Yamamoto M, Mouillet G, Meguro K, et al. Clinical results of transcatheter aortic valve implantation in octogenarians and nonagenarians: insights from the FRANCE-2 registry. *Ann Thorac Surg* 2014; 97:29-36
 - 5) Abramowitz Y, Chakravarty T, Jilaihawi H et al. Comparison of outcomes of transcatheter aortic valve implantation in patients >90 years versus <90 years. *Am J Cardiol* 2015; 116:1110-15
 - 6) Yamamoto M, Meguro K, Mouillet G, et al. Comparison of effectiveness and safety of transcatheter aortic valve implantation in patients aged >90 years versus <90 years. *Am J Cardiol* 2012; 110:1156-63
 - 7) Cribier A, Savin T, Saondi N, et al. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1986; 1:63-67
 - 8) Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, et al. Three year outcome after balloon aortic valvuloplasty: insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation* 1994; 89:642-650
 - 9) Eltchaninoff H, Cribier A, Tron C, et al. Balloon aortic valvuloplasty in elderly patients at high risk for surgery or inoperable. Immediate and mid-term results. *Eur Heart J* 1995; 16:1079-84
 - 10) Pedersen WR, Klaassen PJ, Boisjolie CR, et al. Feasibility of transcatheter intervention for severe aortic stenosis in patients >90 years of age: aortic valvuloplasty revisited. *Cathet Cardiovasc Interv* 2007; 70:149-154
 - 11) Saia F, Marrozzini C, Ciuca C et al. Emerging indications, in-hospital and long-term outcome of balloon aortic valvuloplasty in the transcatheter aortic valve implantation era. *Euro Intervention* 2013; 8 (12):1388-97
 - 12) Kontodima P, Sbarouni E, Karavolias GK et al. Long-term quality of life improvement after transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J* August 2011; 162(2):232-237
 - 13) Bekeredjian R, Krumsdorf U, Chorianopoulos E et al. Usefulness of Percutaneous Aortic Valve Implantation to Improve Quality of Life in Patients >80 Years of Age. *Am J Cardiol*. Dec 2010; 106(12):1777-81
 - 14) Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1668-76
 - 15) Lefèvre T, Kappetein AP, Wolner E et al. One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study *Eur Heart J* 2011; 32:148-157
 - 16) Sassi F. Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations. *Health Policy Plan* 2006; 21(5):402-408
 - 17) Anand S, Hanson K. Disability-adjusted life years: a critical review. *J Health Econ* 1997; 16:685-702
 - 18) Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; 185:914-919
 - 19) Folstein MF, Folstein S and McHugh PR. "Mini-Mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198
 - 20) Seiffert M, Sinning JM, Meyer A, et al. Development of a risk score for outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol* 2014; 103:631-640
 - 21) Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14:392-397
 - 22) Escárcega RO, Baker NC, Lipinski MJ et al. Clinical profiles and correlates of mortality in nonagenarians with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Am Heart J* Mar 2016; 173:118-25. doi: 10.1016/j.ahj.2015.12.012. Epub 2015 Dec 29

- 23) *Vinod H. Thourani, MD, Hanna A. Jensen, MD, PhD, Vasilis Babaliaros, MD, Susheel K. Kodali, MD, Jeevanantham Rajeswaran et al.* Outcomes in nonagenarians undergoing transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial. *Ann Thorac Surg* 2015; 100:785-93