

## **Università degli Studi di Padova**

Scuola di Medicina e Chirurgia  
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia  
Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari  
Direttore: Prof. Domenico Corrado

### **Tesi di Laurea**

# **Uso clinico della TC cardiaca come predittore del rischio cardiovascolare nei pazienti con stenosi valvolare aortica degenerativa-calcifica severa candidati a sostituzione valvolare: il New Total Calcium Score**

Relatore: Prof. Domenico Corrado

Correlatrice: Prof.ssa Valeria Pergola

Laureanda: Cristina Melotto

*Anno Accademico 2023/2024*



## Indice

<b>Abstract</b> .....	1
<b>Riassunto</b> .....	3
<b>1. Introduzione</b> .....	5
1.1 Stenosi aortica degenerativo-calcifica.....	5
1.1.1 Definizione.....	5
1.1.2 Epidemiologia.....	5
1.1.3 Fisiopatologia.....	6
1.1.4 Fattori di rischio.....	9
1.1.5 Presentazione clinica.....	10
1.1.6 Diagnosi.....	12
1.1.7 Trattamento.....	25
1.2 Calcificazioni del distretto cardiaco e SVA.....	30
1.2.1 Calcificazioni valvolari aortiche (CVA).....	31
1.2.2 Calcificazioni dell'aorta toracica (TAC).....	31
1.2.3 Calcificazioni valvolari mitraliche (MAC).....	32
1.2.4 Calcificazioni coronariche (CAC).....	32
1.3 Tomografia Computerizzata Cardiaca (TCC).....	33
1.3.1 Calcium score nelle SVA paradoxical low-flow low-gradient.....	34
1.3.2 Imaging pre-procedurale e protocollo TAVI.....	35
1.3.2.1 Protocollo TAVI.....	36
1.3.2.2 Analisi post-acquisizione.....	40
1.3.2.3 Vantaggi e limiti.....	49
<b>2. Scopo dello studio</b> .....	50
<b>3. Materiali e metodi</b> .....	51
3.1 Popolazione dello studio e parametri clinici valutati.....	51
3.2 Acquisizione della TCC.....	52
3.3 Definizione degli outcomes.....	54
3.4 Analisi statistica.....	54
<b>4. Risultati</b> .....	55
4.1 Caratteristiche cliniche di base della popolazione.....	55
4.2 Misurazioni TCC, calcium burden ed outcomes cardiovascolari.....	56

<b>5. Discussione</b> .....	64
5.1 Il calcium burden a livello coronarico, valvolare aortico e mitralico ed il rispettivo impatto sugli outcomes cardiovascolari.....	66
5.2 Un nuovo score aortico TAC predice MACE, mortalità totale e mortalità non-cardiovascolare in pazienti con SVA severa sottoposti a SV.....	67
5.3 Limiti.....	66
<b>6. Conclusione</b> .....	69
<b>7. Bibliografia</b> .....	70

## **Abbreviazioni ed acronimi**

TCC- Tomografia cardiaca computerizzata  
SVA – Stenosi valvolare aortica  
MACE – Eventi cardiovascolari maggiori  
SV – Sostituzione valvolare  
CAC – Calcificazioni delle arterie coronarie  
MAC – Calcificazioni dell’anello mitralico  
CVA – Calcificazioni della valvola aortica  
TAC – Calcificazioni dell’aorta toracica  
MNC – Mortalità non cardiovascolare  
MC – Mortalità cardiovascolare  
VS – Ventricolo sinistro  
AVA – Area valvolare aortica  
 $V_{max}$ – Velocità di picco  
MG – Gradiente pressorio medio  
LVEF – Frazione d’ eiezione ventricolare sinistra  
SVi – Stroke Volume Index  
TTE – Ecocardiografia transesofagea  
DSE – Ecostress a base di dobutamina  
RMC – Risonanza magnetica cardiaca

## Abstract

### Background

Currently, cardiac computed tomography (CCT) plays a fundamental role in the pre-procedural planning of degenerative aortic valve stenosis (AS). CCT can provide valuable insights into coronary arteries (CAC), mitral annulus (MAC), aortic valve (AVC), and thoracic aorta (TAC) calcifications in patients with severe aortic stenosis (AS) planned for aortic valve replacement (AVR). However, the influence of these CCT-detected calcifications on patient's cardiovascular outcomes remains unclear.

### Purpose

Purpose of our study was to investigate whether the CAC, MAC, AVC and TAC score, in addition to the new total calcium (NTC) score, could influence major adverse cardiovascular events (MACE), all-cause and non-cardiovascular mortality for this population.

### Materials and Methods

We conducted a retrospective study, evaluating 313 AS patients who underwent surgical or transcatheter VR between 2016 and 2018. We collected clinical and echocardiographic data and analyzed CCT scans using a semi-quantitative approach. We calculated CAC, MAC, TAC, and AVC scores. CACs were classified according to the 2022 Coronary Artery Disease-Reporting and Data System (CAD-RADS); MACs were defined following the Guerrero *et al.* study; AVCs according to the Win Registry. A new, holistic TAC score that incorporates characteristics of ascending, arch and descending aorta was applied. The new total calcium (NTC) values were derived by adding the scaled scores of the afore mentioned scores, and compared to traditional risk scores, and their predictive values were assessed.

### Results

Our study population consisted of 313 patients (60.3% = female, mean age = 81). Cardiovascular risk was estimated for each patient using EuroScore II (2.83) and STS score (4.4). In univariate Cox models' severe MAC score was significantly associated with MACE (HR 2.32, 95% CI [1.13-4.77], p=0.02), all-cause (HR 2.37,

95% CI [1.36-4.16],  $p < 0.001$ ), and non-cardiovascular mortality (HR 2.09, 95% CI [1.05-4.16],  $p = 0.03$ ). Also, TAC score was a significant predictor for MACE (HR 1.49, 95% CI [1.01-2.20],  $p = 0.04$ ), all-cause (HR 1.63, 95% CI [1.19-2.24],  $p < 0.001$ ), and non-cardiovascular mortality (HR 1.73, 95% CI [1.19-2.51],  $p < 0.001 = 0.004$ ). Comparatively, the NTC score had a higher predictive capacity for MACE (HR 2.12, 95% CI [1.21-4.10]), all-cause (HR 2.46, 95% CI [1.52-3.99]), and non-cardiovascular mortality (HR 2.67, 95% CI [1.50-4.77]) compared to EuroScore II and STS risk scores.

### Conclusions

In conclusion, CCT represents a valuable tool in assessing the risk of MACE, all-cause mortality and non-cardiovascular mortality in patients with severe degenerative AS undergoing VR. The newly derived CCT scores could represent promising, practical clinical tools; integrating these scores into routine practice could significantly improve the identification of AS patients requiring more intensive monitoring and follow-up. This type of evaluation can assist clinicians in pre-procedural planning and patient management, allowing for better identification of high-risk patients and optimization of therapeutic strategies.

## Riassunto

### Background

La tomografia cardiaca computerizzata (TCC) attualmente svolge un ruolo fondamentale nel planning pre-procedurale della correzione della stenosi valvolare aortica (SVA) degenerativa-calcifica. La TCC può fornire informazioni preziose sulle calcificazioni delle arterie coronarie (CAC), dell'anello mitralico (MAC), della valvola aortica (CVA) e dell'aorta toracica (TAC) nei pazienti con SVA severa candidati ad intervento di sostituzione valvolare (SV). Tuttavia, l'influenza degli scores delle calcificazioni rilevate tramite TCC sugli outcomes cardiovascolari dei pazienti rimane ancora poco chiara.

### Scopo

Scopo del nostro studio è stato valutare se gli scores CAC, MAC, CVA e TAC, presi singolarmente o raggruppati in un nuovo score, il New Total Calcium score (NTC), potrebbero influenzare gli eventi cardiovascolari maggiori (MACE), la mortalità per tutte le cause e la mortalità non-cardiovascolare in questa popolazione.

### Materiali e metodi

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo, valutando 313 pazienti con SVA severa sottoposti tra il 2016 e il 2018 a SV chirurgica o transcateretere. Abbiamo raccolto i dati clinici e strumentali e analizzato in modo semi-quantitativo le TCC pre-procedurali, calcolando gli scores CAC, MAC, TAC e CVA. Le CAC sono state classificate seguendo il sistema di valutazione visiva CAD-RADS proposto nel 2022; le MAC sono state definite secondo lo studio di Guerrero *et al.*; le CVA secondo il Win Registry. Abbiamo poi sviluppato ed utilizzato un nuovo punteggio TAC "olistico" che incorpora le caratteristiche dell'aorta ascendente, dell'arco aortico e dell'aorta discendente. Invece lo score NTC è stato ottenuto sommando i punteggi scalati degli score sopracitati. Di tutti questi score sono infine stati valutati i loro valori predittivi. Abbiamo poi confrontato l'NTC con gli score di rischio CV tradizionali.

### Risultati

La nostra popolazione è formata da 313 pazienti (F= 60.3%, età media= 81 anni). Per ogni paziente è stato stimato il rischio cardiovascolare con l'EuroScoreII (2,83) e lo score STS (4,14). Nei modelli di Cox univariati, un MAC score severo è risultato statisticamente associato a MACE (HR 2,32, 95% CI [1,13-4,77], p=0,02), mortalità per tutte le cause (HR 2,37, 95% CI [1,36-4,16], p<0,001) e mortalità non-cardiovascolare (HR 2,09, 95% CI [1,05-4,16], p=0,03). Inoltre, lo score TAC è risultato un fattore predittivo significativo per MACE (HR 1,49, 95% CI [1,01-2,20], p=0,04), mortalità per tutte le cause (HR 1,63, 95% CI [1,19-2,24], p<0,001) e mortalità non-cardiovascolare (HR 1,73, 95% CI [1,19-2,51], p<0,001). Comparativamente, il punteggio NTC ha mostrato una capacità predittiva maggiore per MACE (HR 2,12, 95% CI [1,21-4,10]), mortalità per tutte le cause (HR 2,46, 95% CI [1,52-3,99]) e mortalità non-cardiovascolare (HR 2,67, 95% CI [1,50-4,77]) rispetto ai tradizionali score di rischio EuroScore II e STS.

#### Conclusioni

La TCC rappresenta uno strumento prezioso nel valutare il rischio di MACE, mortalità totale e mortalità non-cardiovascolare nei pazienti con SVA severa degenerativo-calcifica sottoposti a SV. I nuovi score derivati dalla TCC potrebbero rappresentare strumenti clinici promettenti e pratici; l'integrazione di questi scores nella pratica quotidiana potrebbe migliorare significativamente l'identificazione dei pazienti con SVA che richiedono un monitoraggio e un follow-up più intensivi. Questo tipo di valutazione potrebbe aiutare i clinici nella pianificazione pre-procedurale e nella gestione dei pazienti, consentendo una migliore identificazione dei pazienti ad alto rischio e un'ottimizzazione delle strategie terapeutiche.

## 1. Introduzione

### 1.1 Stenosi valvolare aortica (SVA) degenerativo-calcifica

#### 1.1.1 Definizione

La stenosi valvolare aortica (SVA) degenerativo-calcifica è una valvulopatia caratterizzata dalla progressiva riduzione del calibro e del diametro della valvola aortica conseguente a fenomeni di sclerosi, fibrosi, inspessimento e calcificazione delle strutture valvolari senza fusione commissurale, che comporta un'ostruzione all'efflusso di sangue dal ventricolo sinistro in aorta ascendente tale da impedire il normale svuotamento della camera durante la sistole.

Rappresenta una delle patologie valvolari cardiache più frequenti nel mondo occidentale (Europa e Nord America)(1–3), con una prevalenza in aumento dovuta al progressivo invecchiamento della popolazione, che oscillata tra 1,7% negli over-65 fino ad oltre il 6% negli over-85 (4–6). Nel 2017 è stato stimato che più di 12 milioni di persone fossero affette da questa valvulopatia e che questa fosse responsabile di più di 100.000 morti (7).

#### 1.1.2 Epidemiologia

Nei paesi occidentali, la SVA degenerativo-calcifica risulta essere la patologia valvolare cardiaca più diffusa. A causa dell'importante ruolo giocato dall'età nella patogenesi di questa condizione, si sta osservando un progressivo aumento della sua prevalenza, parallelamente all'invecchiamento della popolazione (2). Per quanto riguarda l'epidemiologia, il Cardiovascular Health Study (8) nel 2006 ha preso in analisi un campione di 520 tra uomini e donne con età maggiore di 65 anni ed ha messo in evidenza come il 26% di questi presentasse un certo livello di sclerosi aortica (definita come un inspessimento della valvola o presenza di calcificazioni in assenza di ostruzione significativa). Il 2% dei pazienti invece presentava una franca stenosi aortica. Lo stesso studio ha inoltre messo in evidenza come ci sia un progressivo aumento della prevalenza della patologia all'aumentare dell'età dei pazienti, a sottolineare ulteriormente il ruolo cruciale dell'invecchiamento nella patogenesi di questo disordine: sono state descritte una

prevalenza della patologia del 20% nei pazienti di età compresa tra i 65-75 anni, del 35% tra i 75-85 anni, del 48% negli over-85. Per gli stessi gruppi di età sono state descritte prevalenze di franca stenosi aortica del 1-3%, 2-4% e 4%. Al contrario, la fascia di popolazione compresa tra i 18 ed i 44 anni risulta essere praticamente non interessata da questa valvulopatia, con una prevalenza trascurabile (9). Per quanto riguarda le differenze di genere, un altro studio ha evidenziato come tale patologia interessi in maniera lievemente maggiore il sesso maschile, con una prevalenza del 22,2%, rispetto al sesso femminile, che invece presenta una prevalenza del 19,9% (3).

### 1.1.3 Fisiopatologia

Le cause di SVA sono molteplici, in particolar modo si distinguono tre grandi categorie sulla base dell'eziologia: la stenosi aortica degenerativa-calcifica, che risulta essere la causa più frequente (82%), la stenosi aortica congenita (5,5%) e la valvulopatia reumatica (11,5%). Nel nostro studio abbiamo preso in considerazione solamente pazienti con stenosi aortica degenerativa-calcifica, e di conseguenza ci soffermeremo solamente sulla descrizione di questa categoria.

La SVA degenerativa-calcifica, anche definita senile, è determinata dalla progressiva deposizione di calcio a livello delle cuspidi aortiche e diventa sintomatica intorno alla sesta-settima decade di vita.

In condizioni normali, la valvola aortica è una struttura complessa costituita da tre lembi valvolari, sottili e altamente flessibili, in grado di sopportare lo stress emodinamico al quale è sottoposto questo distretto cardiaco (10). Dal punto di vista istologico i tre lembi valvolari risultano essere costituiti da due tipologie principali di cellule: le cellule endoteliali valvolari e le cellule interstiziali simil-fibroblastiche (10). Nella stenosi aortica degenerativa-calcifica, invece, i lembi valvolari vanno progressivamente incontro a fenomeni di sclerosi con inspessimento e comparsa di calcificazioni che con il tempo provocano l'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro; in questa tipologia di stenosi aortica non si evidenzia interessamento delle commissure valvolari: a differenza di ciò che accade nella valvulopatia reumatica, il calcio non si deposita a livello delle commissure, bensì all'interno della superficie libera delle cuspidi (10,11).

**Figura 1.** Caratteristiche della lesione stenotica iniziale (e le similarità con la placca coronarica dell'aterosclerosi) (12).

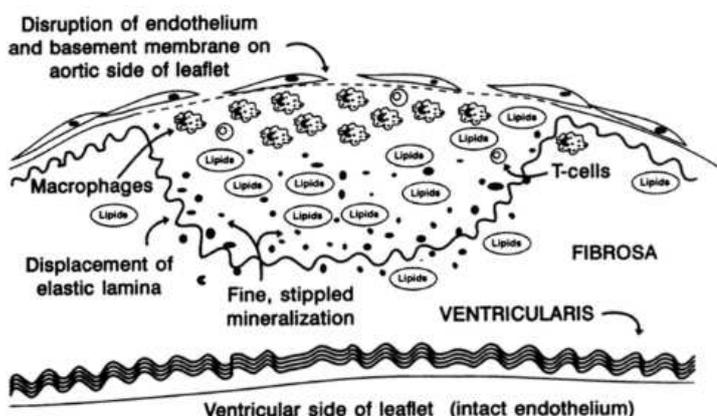


Figure 1. A schematic of the early aortic stenosis plaque with its similarities to that of the plaque of coronary artery disease. Reprinted from Otto et al<sup>2</sup> with permission of the publisher. Copyright © 1994, Lippincott Williams & Wilkins.

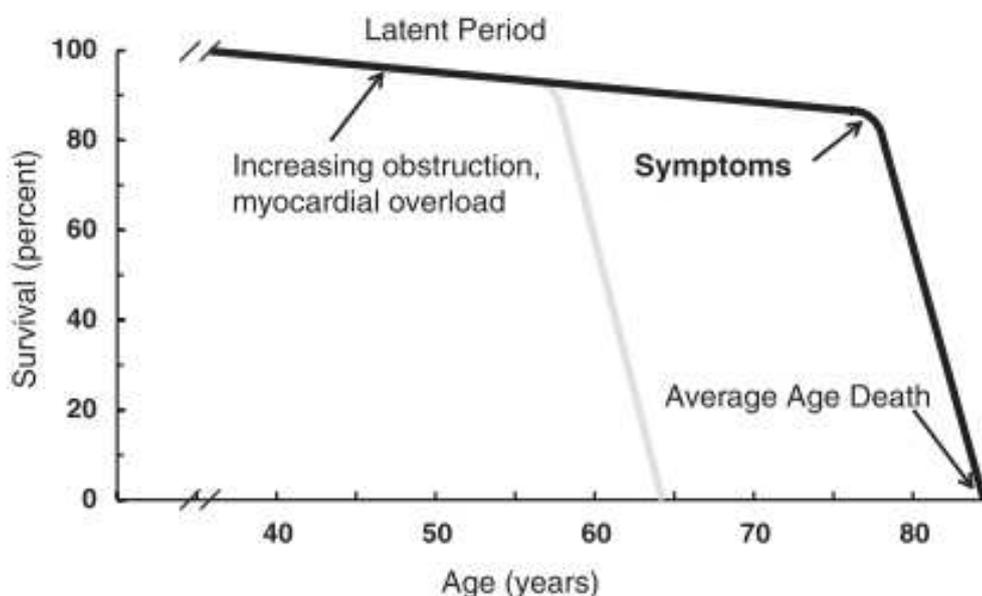
Per spiegare la fisiopatologia della stenosi aortica è stato proposto un modello a due fasi, nel quale viene descritta una prima fase, definita di iniziazione, ed una seconda fase, definita di propagazione. Nonostante queste due fasi vengano descritte secondo un modello di tipo sequenziale, è molto più probabile e ragionevole che i processi caratterizzanti queste due fasi della patologia siano in realtà simultanei, con attività presenti a gradi differenti in differenti parti del distretto cardiaco (10).

1. *Fase di iniziazione.* I processi che caratterizzano questa fase possono essere assimilati a quelli che avvengono nell'aterosclerosi: danno endoteliale, infiltrazione lipidica, infiammazione. In particolar modo, il danno endoteliale, diretta conseguenza dello stress meccanico ripetitivo a cui è sottoposta questa regione cardiaca, è considerato l'evento scatenante: questo, infatti, favorisce l'infiltrazione di cellule infiammatorie che poi proseguono con l'alterazione patologica delle strutture valvolari (13). Come possiamo notare, esiste quindi una certa similarità tra la fisiopatologia della SVA degenerativa-calcifica e quella dell'aterosclerosi (Figura 1): ciò spiega anche la dimostrata associazione tra i classici fattori di rischio cardiovascolari (età, fumo, ipertensione, dislipidemia, diabete) e l'incidenza di stenosi aortica (14–16).
2. *Fase di propagazione.* In questa fase si ha l'instaurazione di fenomeni di fibrosi e accumulo di calcificazioni, con progressione della patologia in senso ostruttivo. Uno step chiave nel passaggio dalla fase di iniziazione alla

fase di propagazione è la transizione che avviene a livello microscopico e che coinvolge le cellule interstiziali valvolari: queste, infatti, vanno incontro ad una trasformazione in senso osteoblastico, acquisendo quindi la capacità di depositare matrice calcifica (10,13). Si instaura quello che viene definito un loop positivo, un circolo vizioso: l'aumento delle calcificazioni provoca un aumento dello stress meccanico e di conseguenza la progressione del danno endoteliale, con un circuito che si autoalimenta. Tutto ciò spiega perché il fattore predittivo di progressione della SVA più importante risulti proprio essere il grado di calcificazione valvolare aortica (CVA)(16), definita anche "*calcium burden*", e quindi quanto possa essere rilevante a fini terapeutici e prognostici valutare correttamente le calcificazioni in pazienti che poi verranno sottoposti a intervento di sostituzione valvolare "SV".

Dal punto di vista temporale si tratta di un processo cronico: progressivamente l'area valvolare si restringe, ostruendo il flusso ematico attraverso l'orifizio aortico in senso anterogrado. Questo processo causa una riduzione dell'area valvolare fisiologica, con conseguente formazione di un gradiente pressorio transvalvolare. A sua volta, tale gradiente funge da trigger per l'innesco di meccanismi compensatori alla modifica emodinamica, che si instaurano a monte dell'apparato valvolare. Il meccanismo di compenso messo in atto dal cuore per contrastare questa condizione e preservare la funzione sistolica consiste nello sviluppo di un'ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro: nello specifico, tale forma di ipertrofia prevede una replicazione in parallelo dei sarcomeri, con aumento dello spessore delle pareti ventricolari e della massa cardiaca a fronte di una riduzione del lume della cavità ventricolare (17,18). Questo meccanismo di compenso è assai efficace e perdura per lunghi periodi di tempo: la comparsa dei sintomi sottende una patologia in stato avanzato, causata dalla elevata pressione telediastolica della parete del ventricolo sinistro, progressivamente sempre più impattante. Nel momento in cui il compenso viene meno, il ventricolo sinistro si sfianca e va incontro ad una dilatazione, con riduzione della sua contrattilità e quindi della frazione di eiezione (LVEF). Il paziente a questo punto si scompensa e si assiste alla manifestazione clinica della malattia (Figura 2) (18).

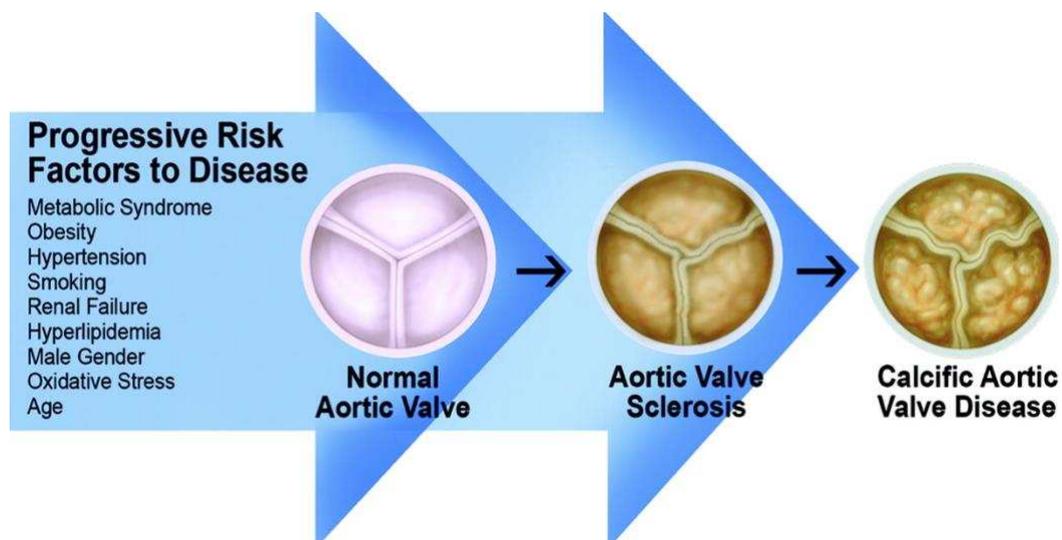
**Figura 2.** Storia naturale della SVA degenerativo-calcifica (12).



#### 1.1.4 Fattori di rischio

Non esiste un'unica causa chiara e specifica di SVA degenerativo-calcifica, ma è ormai risaputo come questa condizione si associ a fattori di rischio cardiovascolari classici, simili a quelli classici dell'aterosclerosi (Figura 3): età, sesso maschile, fumo, ipertensione, alti livelli di colesterolo (14–16,19). Uno studio condotto sui pazienti reclutati nel Cardiovascular Health Study ha infatti evidenziato la presenza di diversi fattori clinici indipendenti associati alla stenosi degenerativa-calcifica: l'età (rischio duplice per ogni aumento dell'età di 10 anni), il sesso maschile (rischio duplice), fumo attivo (rischio aumentato del 35%) e storia di ipertensione (rischio aumentato del 20%); altri fattori di rischio evidenziati sono elevati livelli di lipoproteina-a ed LDL (15). Un altro studio longitudinale condotto su una popolazione di 953 soggetti di età compresa tra il 25 ed i 74 anni ha evidenziato come la SVA senile sia associata ad un'esposizione a lungo termine ad elevati livelli di colesterolo e fumo attivo, rafforzando l'idea che l'interruzione dell'abitudine tabagica e strategie di abbassamento dei livelli di colesterolo possano essere rilevanti per la prevenzione di questa patologia (14).

**Figura 3.** Fattori di rischio CV che contribuiscono allo sviluppo della SVA (dalla sclerosi alla valvulopatia calcifica) (20).



### 1.1.5 Presentazione clinica

Dal punto di vista clinico, la SVA è caratterizzata da un lungo periodo di latenza durante il quale i soggetti affetti non manifestano alcuna sintomatologia. La fase sintomatica risulta essere invece molto tardiva, comparando generalmente ad un'età media compresa tra i 60 e 70 anni, ed è diretta conseguenza dell'inadeguatezza dei meccanismi di compenso messi in atto dal cuore per rispondere alle alterazioni emodinamiche secondarie alla stenosi (2). L'insorgenza della sintomatologia rimane il maggiore punto di demarcazione del corso della patologia: infatti, i pazienti asintomatici risultano avere una prognosi buona nonostante un'ostruzione severa, mentre in quelli sintomatici la prognosi peggiora sensibilmente, con un tasso di mortalità del 25%/anno ed un'aspettativa di vita ridotta di circa tre anni, a meno di trattamento della stenosi attraverso sostituzione valvolare (2,12).

Nello specifico, la SVA si manifesta con una caratteristica triade sintomatologica: insufficienza cardiaca (dispnea da sforzo), angina pectoris, sincope da sforzo (12).

- *Dispnea da sforzo.* È il sintomo maggiormente riferito dai pazienti e primo a comparire ed è conseguente all'impegno del circolo polmonare. In particolar modo risulta essere correlato all'aumento della pressione telediastolica ventricolare sinistra: inizialmente questo aumento è dovuto alla disfunzione diastolica secondaria all'ipertrofia concentrica compensatoria, che induce una diminuzione del rilasciamento e della

distensibilità ventricolare, con conseguente impatto sull'atrio sinistro e sul ritorno venoso polmonare. Nelle fasi successive e più avanzate della malattia, quando si instaura anche un quadro di disfunzione sistolica, la dispnea si acuisce rapidamente inserendosi in un quadro di globale scompenso cardiaco (12).

- *Angina pectoris*. Circa il 35% dei pazienti presenta dolore toracico come sintomo di presentazione (12). Questo è causato dall'instaurarsi di una condizione di ischemia sub-endocardica, che si verifica soprattutto durante lo sforzo ed è dovuta al fatto che l'ipertrofia concentrica compensatoria non viene contemporaneamente sostenuta da un'adeguata neoangiogenesi e quindi da una sufficiente perfusione muscolare. Si tratta dunque di un fenomeno dovuto alla discrepanza tra la richiesta e l'apporto di O<sub>2</sub> ai tessuti (12). Tra l'altro, dal momento che la stenosi aortica colpisce prevalentemente la popolazione anziana, nel 20-40% dei casi i pazienti presentano lesioni aterosclerotiche che riducono ulteriormente il flusso sanguigno a livello miocardico, accentuando la sintomatologia soprattutto in caso di sforzo fisico (2).
- *Sincope da sforzo*. Nella SVA, l'insorgenza della sincope è spesso correlata all'esercizio fisico, un fenomeno che può essere spiegato attraverso un'ipotesi basata sulla legge di Ohm applicata al cuore. Secondo questa ipotesi, la pressione arteriosa è determinata dal prodotto dell'output cardiaco e delle resistenze periferiche: durante lo sforzo fisico, si verifica una vasodilatazione periferica che, tuttavia, non può essere compensata da un adeguato aumento dell'output cardiaco, a causa della presenza di una resistenza elevata a livello della valvola aortica, determinata dalla stenosi, e al rimodellamento cardiaco concentrico associato. In alcuni pazienti, questo processo porta a una riduzione delle dimensioni del ventricolo sinistro, il quale sarà quindi in grado di generare una minore gittata sistolica, contribuendo così alla comparsa della sincope durante l'esercizio fisico (2,12). Inoltre, risulta importante anche considerare l'eventuale presenza di alterazioni elettriche ed aritmie da esercizio, che a loro volta possono essere causa di sincope (12).

### 1.1.6 Diagnosi

L'algoritmo diagnostico di SVA degenerativa-calcifica si basa su esame obiettivo, elettrocardiografia, RX torace, ecocardiografia ed esami di secondo livello.

#### 1.1.6.1 Esame obiettivo

La prima indagine che viene svolta in un soggetto con sospetto di SVA aortica è chiaramente l'esplorazione fisica con l'esame obiettivo. I reperti che possono essere riscontrati all'auscultazione sono: un I tono normale, un II tono ridotto, la presenza di un click da eiezione e un soffio sistolico (2). Quest'ultimo è un soffio sistolico da eiezione dovuto alla progressiva ostruzione dell'orifizio valvolare: presenta il tipico aspetto "*crescendo-decrescendo*", per questo motivo viene definito anche soffio a diamante, con irradiazione a livello del collo, che diventa progressivamente più intenso e lungo all'aumentare dell'ostruzione. Maggiore la stenosi e di conseguenza la turbolenza del flusso a livello di questo distretto, più lunga risulta essere la fase di crescendo e più breve la fase di decrescendo.

Nelle forme più severe si evidenzia inoltre la riduzione del II tono, talvolta sdoppiato, fino alla sua scomparsa. Spesso si può percepire anche un IV tono, il "calcio atriale", segno delle aumentate pressioni telediastoliche, che compare quando a causa del ridotto riempimento protodiastolico si ha un aumentato riempimento telediastolico (2).

#### 1.1.6.2 Elettrocardiografia (ECG)

Lo studio elettrocardiografico in pazienti con SVA non risulta essere di grande utilità diagnostica: possono infatti essere presenti solamente alterazioni aspecifiche conseguenti ad anomalie dell'atrio sinistro, quali alterazioni dell'onda T e del tratto ST, e/o segni indice di ipertrofia del ventricolo sinistro, comunque aspecifici e non sempre presenti in pazienti anche affetti da patologia molto severa (2).

#### 1.1.6.3 RX del torace

Nel contesto della SVA l'esame radiografico del torace non è specifico e dirimente per la diagnosi. Il cuore può assumere la cosiddetta forma "a scarpa" in cui si notano il peduncolo vascolare allargato e allungato; il profilo sinistro, che rappresenta il ventricolo sinistro, più convesso e il profilo destro sporgente a causa dell'allargamento dell'aorta ascendente. Questo aspetto è secondario ai meccanismi compensatori di ipertrofia concentrica. In alcuni casi tramite RX torace si possono essere evidenziare le calcificazioni a livello della valvola aortica e degli altri distretti cardiaci (2).

#### 1.1.6.4 Ecocardiografia

L'ecocardiografia, specialmente l'ecocardiografia transtoracica (TTE), ricopre un ruolo fondamentale nella valutazione primaria della SVA degenerativa-calcifica e rappresenta quindi l'esame gold standard per la conferma diagnostica di questa condizione (11,21): si tratta infatti di una tecnica di imaging non invasiva in grado di valutare la presenza e severità della stenosi, inoltre fornisce informazioni chiave su altre features importanti quali presenza di calcificazioni, funzionalità e morfologia del ventricolo sinistro, coesistenza di altre patologie valvolari e/o alterazioni aortiche.

I vantaggi e le informazioni ottenibili in maniera rapida, efficaci e non invasiva attraverso l'ecocardiografia sono le seguenti (21):

- Analisi anatomica e funzionale del complesso valvolare aortico;
- Quantificazione e classificazione della severità della SVA;
- Valutazione della funzione ventricolare e di eventuali valvulopatie associate;
- Valutazione dei meccanismi di compenso messi in atto dal cuore (ad esempio, entità dell'ipertrofia del ventricolo sinistro);
- Follow-up del paziente: è possibile valutare la velocità di progressione della valvulopatia e capire se e quando i meccanismi di compenso iniziano a diventare insufficienti al mantenimento di una normale condizione emodinamica;
- Valutazione del timing chirurgico più appropriato, sulla base del mantenimento dei meccanismi di compenso;

- Informazioni per i chirurghi sulla natura del vizio valvolare e guida anche alla scelta tra le diverse opzioni di intervento (percutaneo o tradizionale);
- Follow-up postoperatorio.

Nel complesso ricopre quindi un ruolo chiave sia in ambito diagnostico che prognostico, guidando il processo di decision-making clinico (11,21).

La gestione dei pazienti con SVA si basa quindi sull'analisi accurata della sintomatologia, della severità della SVA e sulla funzionalità ventricolare sinistra, attraverso la misurazione della frazione di eiezione (LVEF) (22).

### Severità della SVA

Attualmente, i parametri emodinamici misurabili attraverso ecocardiografia Doppler che presentano una raccomandazione di I livello nella diagnosi e nella valutazione della severità dei pazienti con sospetto di SVA sono tre: l'area valvolare aortica (AVA), anche indicizzata per la superficie corporea (AVAi), il gradiente pressorio medio trans-valvolare (MG) e la velocità di picco ( $V_{max}$ ) (11,21).

Le attuali raccomandazioni per la classificazione emodinamica della SA sono rappresentate in Tabella 1 (11).

**Tabella 1.** Raccomandazioni per il grading di severità della SVA.

	<b>Sclerosi aortica</b>	<b>Lieve</b>	<b>Moderata</b>	<b>Severa</b>
<b>AVA (cm<sup>2</sup>)</b>	-	> 1.5	1.0-1.5	≤ 1.0
<b>AVAi (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)</b>	-	> 0.85	0.60-0.85	< 0.6
<b>MG (mmHg)</b>	-	< 20	20-40	≥ 40
<b>V<sub>max</sub> (m/s)</b>	≤ 2.5	2.6-2.9	3.0-4.0	≥ 4.0

Di conseguenza, una SVA severa viene definita dai seguenti parametri emodinamici:

- $AVA \leq 1.0 \text{ cm}^2$
- $AVAi \leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$
- $V_{max} \geq 4 \text{ m/s}$

- $MG \geq 40\text{mmHg}$ ,

Idealmente dovrebbe esserci concordanza tra tutti questi criteri emodinamici nello stesso paziente, ma talora ci si trova di fronte a situazioni più sfumate e poco chiare: infatti in circa un quarto dei soggetti questi valori risultano essere discordanti (23). Spesso ci si imbatte in pazienti che, in seguito ad alterazioni della funzionalità ventricolare o altre condizioni che provocano una riduzione del flusso ematico attraverso la valvola (quali ad esempio la coesistenza di altre valvulopatie), presentano valori di AVA compatibili con stenosi severa ( $\leq 1\text{cm}^2$ ) ma bassi MG e  $V_{\max}$  ( $< 40\text{ mmHg}$  e  $< 4.0\text{ m/s}$  rispettivamente), che invece ne escluderebbero la severità. Un'AVA  $\leq 1.0\text{ cm}^2$  è quindi un marker sensibile per identificare stenosi severe ma ha una specificità bassa quando la velocità del flusso attraverso la valvola è ridotta (quindi  $V_{\max} < 4\text{m/s}$  e  $MG < 40\text{ mmHg}$ ). In questi casi risulta quindi fondamentale integrare i criteri emodinamici di cui sopra con altri criteri ecocardiografici e/o ottenuti da altri esami di imaging e/o invasivi (11). In particolar modo, è necessario andare a valutare lo stato del flusso attraverso la valvola aortica e la funzionalità ventricolare sinistra, che influenzano in maniera significativa la severità della stenosi (24).

La funzionalità ventricolare viene valutata attraverso la quantificazione della frazione di eiezione sinistra (FE).

Per quanto riguarda lo stato del flusso attraverso la valvola, questo viene valutato attraverso la misurazione ecocardiografica dello Stroke Volume Index (SVi), ossia un parametro che mette in relazione lo Stroke Volume alla superficie corporea del paziente: sulla base di questo si definiscono low-flow (a basso flusso) le SVA che con un SVi  $\leq 35\text{ml/m}^2$ .

Un altro parametro ecocardiografico che può rivelarsi utile nella valutazione della gravità della SVA attraverso la quantificazione del flusso è il Flow Rate a riposo (ml/s), anche questo particolarmente indicato per identificare le stenosi severe in condizioni di flusso ridotto (25). Questo parametro, derivato direttamente dallo Stroke Volume e dal tempo di eiezione ventricolare sinistra (LVET), riflette direttamente lo stato del flusso attraverso la valvola a riposo. Il calcolo avviene attraverso la seguente formula:

$$Flow\ Rate = \frac{Area\ LVOT\ (cm^2) \times LVOT\ VTI\ (cm) \times 1000}{LVET\ (ms)}$$

Comunemente, si utilizza un valore di cut-off di 200 ml/s per individuare uno stato di basso flusso trans-valvolare. Nei casi di sospetto di stenosi low-flow low-grade (ovvero  $AVA < 1\text{ cm}^2$  con bassi MG e  $V_{max}$ ), può essere quindi utile misurare questo parametro: se il valore risulta inferiore a 200 ml/s, è consigliabile procedere con ulteriori indagini per distinguere tra una stenosi effettivamente severa e una pseudo-stenosi. Al contrario, se il flow rate è superiore a 200 ml/s, non sono necessari ulteriori approfondimenti, poiché un'AVA  $< 1\text{ cm}^2$  è probabilmente già indicativa di una stenosi severa piuttosto che di una condizione secondaria al ridotto flusso attraverso la valvola (25).

Riassumendo, se tutti i parametri emodinamici di cui sopra (AVA, MG,  $V_{max}$ ) sono concordanti è possibile effettuare una diagnosi chiara di SVA severa, se invece non lo sono ci si trova di fronte a situazioni più complesse da valutare per le quali è necessaria l'integrazione con altri parametri emodinamici e non (5,11,24,26).

Di seguito (Tabella 2) viene riportata la classificazione ecocardiografica di SVA attualmente in uso, basata su area valvolare aortica (AVA), gradiente pressorio medio (MG), stato del flusso (SVi) e frazione di eiezione (LVEF), che permette di descrivere quattro categorie di SVA (11):

- High-gradient
- Low-flow low-gradient
- Paradoxical low-flow low-gradient
- Normal-flow low-gradient

**Tabella 2.** Raccomandazioni per la classificazione emodinamica della SA.

	AVA ( $\text{cm}^2$ )	MG (mmHg)	$V_{max}$ (m/s)	Svi ( $\text{mL}/\text{m}^2$ )	LVEF (%)
<b>High-gradient</b>	$\leq 1$	$\geq 40$	$\geq 4.0$	-	-
<b>Low-flow low- gradient</b>	$\leq 1$	$< 40$	$< 4.0$	$\leq 35$	$< 50\%$

<b>Paradoxical low-flow low-gradient</b>	$\leq 1$	$< 40$	$< 4.0$	$\leq 35$	$\geq 50\%$
<b>Normal-flow low-gradient</b>	$\leq 1$	$< 40$	$< 4.0$	$> 35$	$\geq 50\%$

Per confermare la severità delle SVA di tipo low-flow low-gradient e paradoxical low-flow low-gradient sarà necessario integrare le informazioni ottenute mediante TTE con i risultati di altri esami complementari, quali ecostress e TCC (22).

*i. High-gradient SVA*

$$AVA \leq 1\text{cm}^2, MG \geq 40 \text{ mmHg}, V_{\max} \geq 4.0 \text{ m/s}$$

Data la concordanza tra tutti i parametri emodinamici, in questi pazienti si diagnostica SVA severa senza necessità di indagini ulteriori.

*ii. Low-flow, low-gradient*

$$MG < 40 \text{ mmHg}, AVA \leq 1\text{cm}^2, LVEF < 50\%, SVi \leq 35 \text{ mL/m}^2$$

Rappresenta una condizione in cui il flusso attraverso la valvola risulta essere ridotto ( $SVi \leq 35 \text{ mL/m}^2$ ) in seguito ad una depressione della funzionalità ventricolare sinistra ( $LVEF < 50\%$ ): di conseguenza non si possono sviluppare elevati gradienti transvalvolari (MG) e velocità di picco ( $V_{\max}$ ). Si tratta quindi uno stato emodinamico conseguente alla riduzione della funzionalità del miocardio ventricolare per cui il VS non è in grado di produrre sufficiente energia per garantire un elevato flusso attraverso la VA.

In questi casi, per confermare la severità della stenosi, viene indicata l'esecuzione di ecostress a basse dosi di dobutamina (DSE): questo è un esame di II livello che permette di distinguere tra due condizioni, la stenosi pseudo-severa (o moderata) e stenosi realmente severa. La SVA realmente severa è quella condizione per cui la valvulopatia stessa ha provocato una condizione di insufficienza ventricolare sinistra, per cui a riposo il VS non è in grado di produrre un flusso sufficiente attraverso la VA, e di conseguenza i valori di MG e  $V_{\max}$  risultano bassi. La stenosi pseudo-severa (o moderata) è invece quella condizione in cui si ha la coesistenza di una SVA moderata e di insufficienza ventricolare sinistra da altre cause (ad esempio

infarto miocardico o cardiomiopatia primaria), per cui il ventricolo non è in grado di generare un'energia sufficiente ad aprire la valvola aortica alla sua estensione massima in condizioni di riposo. L'ecostress consente quindi di fare diagnosi differenziale tra queste due condizioni: un aumento dell'AVA  $> 1\text{cm}^2$  durante l'esame suggerisce che la stenosi sia solamente moderata (stenosi pseudosevera), mentre un aumento di  $V_{\max}$  e/o MG rispettivamente  $\geq 4\text{m/s}$  e/o  $\geq 30\text{-}40\text{ mmHg}$  suggeriscono che la stenosi sia realmente severa (1,11).

Come già anticipato, nella valutazione di questa condizione risulta essere inoltre indicata la misurazione del Flow Rate a riposo, in quanto parametro ecocardiografico direttamente correlato ad AVA e MG (25). Se si evidenzia uno stato di flusso ridotto (Flow Rate  $< 200\text{ ml/s}$ ) è corretto proseguire nella valutazione della stenosi con l'ecostress per differenziare tra stenosi pseudosevera e realmente severa, se invece il flusso transvalvolare risulta essere normale (Flow Rate  $> 200\text{ ml/s}$ ) non è necessario eseguire l'ecostress in quanto verosimilmente l'AVA  $< 1\text{cm}^2$  è già dovuta alla stenosi severa e non ad uno stato di flusso ridotto attraverso la valvola.

*iii. Paradoxical low-flow, low-gradient*

$$\text{MG} < 40\text{ mmHg}, \text{AVA} \leq 1\text{cm}^2, \text{LVEF} \geq 50\%, \text{SVi} \leq 35\text{ mL/m}^2$$

Viene definita paradossa (*"paradoxical"*) in quanto caratterizzata da bassi valori di MG e  $V_{\max}$  nonostante una frazione di eiezione normale (LVEF  $\geq 50\%$ ). È una condizione che caratterizza specificatamente pazienti anziani con SVA severa associata a ventricoli piccoli ed ipertrofici per cui il flusso attraverso la valvola risulta essere basso (SVi  $< 35\text{ mL/m}^2$ ) nonostante la LVEF conservata. Inoltre, si tratta di uno scenario correlato a tutte quelle condizioni associate ad un ridotto Stroke Volume. Le principali cause di SVA paradoxical low-flow low-gradient sono (1):

- Ventricolo sinistro di piccole dimensioni ed ipertrofico (ad esempio conseguente ad una storia prolungata di ipertensione);
- Insufficienza mitralica coesistente di grado moderato/severo, che può essere sia una conseguenza della SVA, secondaria quindi all'overload pressorio e ad i meccanismi di rimodellamento ventricolare, sia dovuta a una patologia

mitralica concomitante. Nel caso di insufficienza emodinamicamente significativa il flusso attraverso la VA risulterà ridotto e di conseguenza si avranno bassi valori di MG e  $V_{max}$  nonostante la presenza di stenosi severa;

- Insufficienza tricuspidalica severa;
- Stenosi mitralica severa;
- Difetti del setto interventricolare importanti.

La diagnosi di SVA severa in queste circostanze risulta essere complessa: in primo luogo è fondamentale escludere la presenza di fenomeni confondenti (errori di misurazione, ipertensione severa durante la procedura, presenza di stenosi clinicamente moderata in pazienti con corporatura minuta) (1,11,26). Una volta esclusi questi, si passa alla valutazione di altri parametri indici di severità, sia clinici che di imaging (Tabella 3) (11).

**Tabella 3.** Parametri clinici e di imaging indici di severità nelle stenosi paradoxical low-flow low-gradient.

<b>Criteri clinici</b>
- Esame obiettivo consistente con stenosi aortica severa
- Sintomatologia tipica senza altra spiegazione
- Pazienti anziani (età > 70 anni)
<b>Dati di imaging qualitativi</b>
- Ipertrofia ventricolare sinistra
- Ridotta funzionalità longitudinale del ventricolo sinistro senza altra spiegazione
<b>Dati di imaging quantitativi</b>
- MG 30-40 mmHg
- AVA $\leq 0.8 \text{ cm}^2$
- Low-flow ( $SV_i < 35 \text{ mL/m}^2$ ) confermato con altre tecniche, ad esempio il calcium score alla TCC

Un'indagine che risulta essere particolarmente utile nella diagnosi definitiva di SVA severa è la tomografia computerizzata cardiaca (TCC) protocollo Calcium Score (10), ossia una TC senza contrasto finalizzata allo studio del grado di

calcificazione a livello della VA. È stato infatti dimostrato come esista una chiara correlazione tra il grado di calcificazione valvolare aortica (CVA) e la severità emodinamica della stenosi (22). Un alto calcium score permette di identificare con relativa certezza una stenosi severa, d'altra parte uno score basso permette di escluderla (11,27,28).

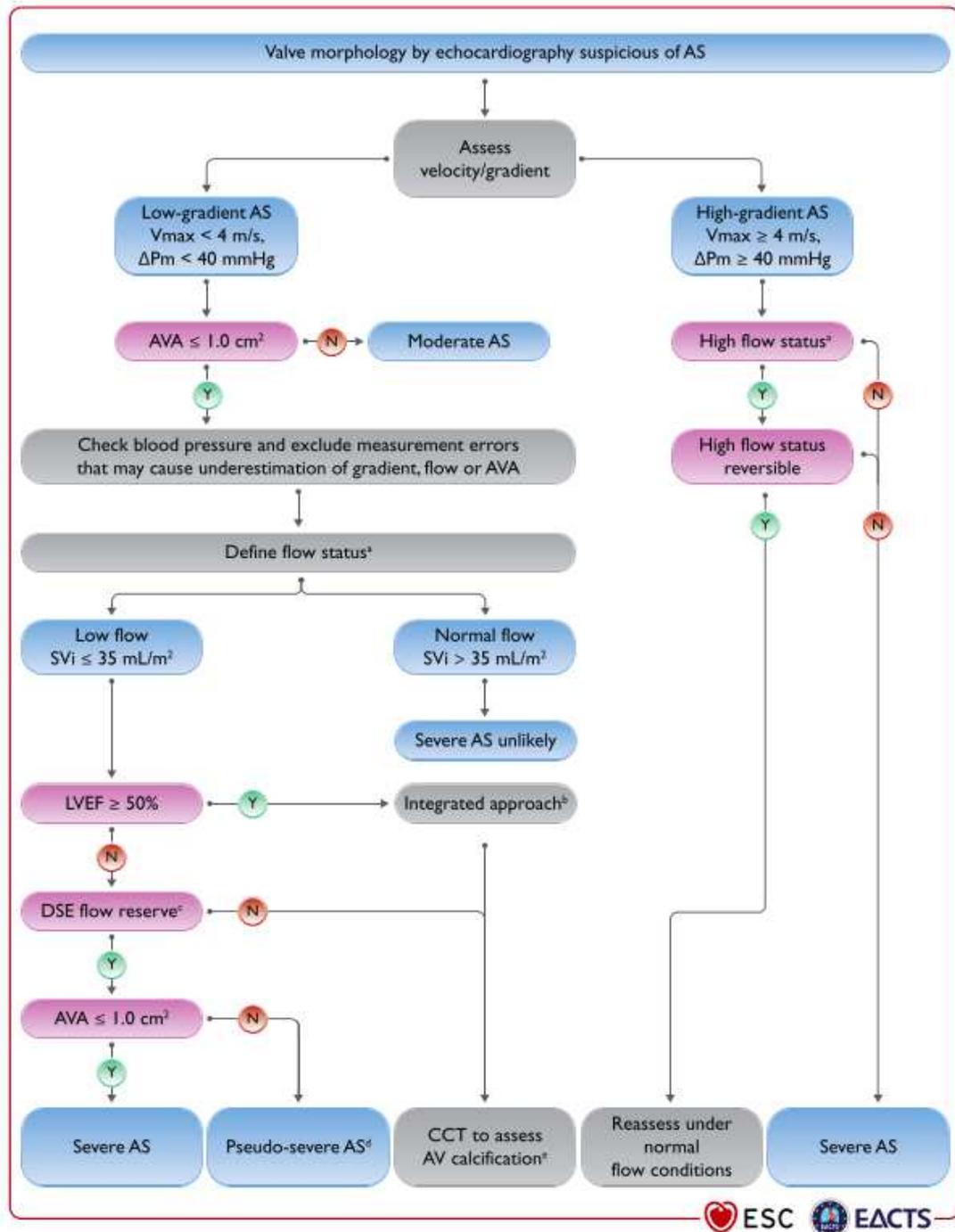
*iv. Normal-flow, low-gradient*

$MG < 40 \text{ mmHg}$ ,  $AVA \leq 1 \text{ cm}^2$ ,  $LVEF \geq 50\%$ ,  $SV_i > 35 \text{ mL/m}^2$

Pazienti con queste caratteristiche ecocardiografiche generalmente presentano esclusivamente stenosi aortica moderata. Infatti, diversi studi hanno dimostrato come soggetti con queste caratteristiche emodinamiche abbiano gli stessi outcome dei pazienti con stenosi aortica moderata secondo l'AVA ( $1.0\text{-}1.5 \text{ cm}^2$ ) (11).

Le linee guida Europee (1) hanno proposto un algoritmo diagnostico delle SVA severe sulla base dei diversi criteri emodinamici che abbiamo descritto (Figura 4).

**Figura 4.** Algoritmo per la classificazione della stenosi aortica severa (1).



Concludendo, la diagnosi di SVA severa deve basarsi su un approccio integrato che includa la misurazione di area valvolare aortica (AVA), gradiente pressorio medio trans-valvolare (MG), velocità di flusso ( $V_{max}$ ), parametri di funzionalità e morfologia del ventricolo sinistro, stato del flusso (SVi), presenza di calcificazioni e sintomatologia (1,11,26).

### 1.1.6.5 Altri strumenti diagnostici

Altre indagini che possono contribuire alla valutazione della severità della SVA risultano essere: misurazione del tempo di eiezione ventricolare sinistra indicizzato (LVTEi), misurazione dei livelli di BNP, ecostress con dobutamina, tomografia computerizzata cardiaca (TCC), risonanza magnetica cardiaca (RMC), esame emodinamico invasivo (1).

#### Tempo di eiezione ventricolare sinistra indicizzato (LVETi)

Un altro parametro che è stato storicamente associato alla severità della SVA è il tempo di eiezione ventricolare sinistra (LVET), ossia l'intervallo di tempo che intercorre tra l'apertura e la chiusura della valvola aortica. È risaputo che questo tempo risulti essere prolungato in pazienti con stenosi severa ma contemporaneamente è anche influenzato dalla frequenza cardiaca e della funzionalità sistolica del VS: di conseguenza ciò ne ha precluso l'utilizzo per la valutazione della severità della stenosi. Uno studio del 2022 (29) ha però dimostrato come questo parametro emodinamico, se corretto per la frequenza cardiaca (FC) e la funzione ventricolare sinistra, ottenendo quindi un valore indicizzato (LVETi), correli con la severità della stenosi indipendentemente dalle condizioni del flusso. Di conseguenza risulta essere indicato per l'assessment e riconoscimento delle stenosi severe, soprattutto in condizioni controverse. Per quanto riguarda la correzione per la FC, il calcolo dell'LVETi differisce per il genere e si basa sulle seguenti formule:

$$\text{Uomini: } LVETi (ms) = LVET (ms) + (FC \times 1,6)$$

$$\text{Donne: } LVETi (ms) = LVET (ms) + (FC \times 1,7)$$

I valori di cut-off sono:

- LVETi normale < 250 ms;
- Stenosi valvolare aortica severa: LVETi > 425 ms.

#### BNP

Data l'importanza della sintomatologia come fattore prognostico e la difficoltà riscontrata in alcuni pazienti nel valutarla adeguatamente, si è reso necessario identificare un parametro valutativo maggiormente oggettivo. Il BNP (e pro-BNP) è un importante e validato marker di ipertrofia cardiaca che è stato intensivamente studiato in pazienti con SVA. È stato evidenziato che in pazienti sintomatici i livelli di BNP risultano essere più elevati che nei pazienti asintomatici e che pazienti asintomatici con livelli di BNP elevati sviluppano segni clinici più rapidamente di quelli asintomatici con bassi livelli di BNP (30,31). È inoltre un marker predittivo di sopravvivenza senza sintomi ed outcome in pazienti con SVA severa low-flow e normal-flow (32).

È quindi chiaro come il BNP possa rivelarsi un valido strumento per lo studio della SVA ed in particolar modo nella gestione dei pazienti asintomatici, potendo eventualmente suggerire un trattamento di sostituzione valvolare precoce (1). Il problema di questa indagine laboratoristica è che non sono ancora stati stabiliti dei cut-off decisionali condivisi.

#### Ecocostress con basse dosi di dobutamina (DSE)

Come già descritto, l'ecocostress a base di dobutamina (DSE) è un esame indicato specificatamente come indagine di II livello in quei pazienti asintomatici con SVA di tipo low-flow low-gradient al fine di confermare la severità della stenosi, distinguendo tra stenosi aortica pseudosevera e realmente severa (11). In questo contesto si utilizza un protocollo a basse dosi di dobutamina: infusione progressiva di 2,5-5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  con un incremento della dose ogni 3-5 minuti fino ad una dose massima di 10-20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . L'infusione viene interrotta non appena si ottiene un risultato positivo o si instaurano sintomi: un aumento dell'AVA  $> 1\text{cm}^2$  suggerisce che la stenosi non sia realmente severa (diagnosi di stenosi pseudo-severa) mentre un aumento della velocità di picco e/o del gradiente medio rispettivamente  $\geq 4\text{m}/\text{s}$  e/o 30-40 mmHg suggeriscono che la stenosi sia realmente severa.

#### Tomografia Computerizzata Cardiaca (TCC)

La tomografia computerizzata cardiaca (TCC) è un'indagine di II livello chiave nel contesto della SVA: è in grado di fornire informazioni anatomiche dettagliate

riguardo all'anatomia del distretto aortico, degli accessi vascolari periferici, la presenza di calcificazioni e molto altro. È un'indagine utile per la valutazione della severità della SVA in pazienti con stenosi di tipo low-flow low-gradient, attraverso la quantificazione delle CVA (1): queste sono infatti un marker prognostico importante, in quanto in grado di predire la progressione della patologia e degli eventi clinici associati, in termini di scompenso cardiaco, necessità di intervento correttivo e mortalità (23). L'esecuzione della TCC è inoltre indicata come esame pre-procedurale in preparazione alla TAVI al fine di valutare la fattibilità della stessa (1,33).

Nonostante i dati TC possano integrare quelli ecocardiografici nella diagnosi e gestione della SVA, rimane comunque un esame di II livello.

Nel paragrafo 1.3 di questa introduzione descriveremo tutto ciò in maniera più dettagliata.

#### Risonanza magnetica cardiaca (RMC)

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) non è comunemente impiegata nella pratica clinica di routine. Tuttavia, può offrire vantaggi significativi per la valutazione di specifici aspetti cardiaci: ad esempio, è utile al fine di una dettagliata visualizzazione dell'anatomia dell'orifizio valvolare e per stimare le dimensioni dell'anulus, superando in precisione l'ecocardiografia; inoltre, la RMC fornisce una valutazione più accurata della massa del ventricolo sinistro rispetto all'ecocardiografia. Per queste motivazioni viene principalmente utilizzata a fini di ricerca rispetto che nella pratica clinica quotidiana (33).

Poiché la fibrosi miocardica è un fattore predominante nello sviluppo dello scompenso ventricolare sinistro, la RMC può anche rivelarsi preziosa nel rilevare e quantificare la presenza di tessuto fibrotico (34,35).

Infine, è in grado di individuare eventuali segni di amiloidosi, una condizione spesso associata alla stenosi valvolare aortica nei pazienti anziani (36).

#### Esame emodinamico invasivo

Secondo le linee guida ESC/EACTS 2021 l'angiografia coronarica invasiva è un'indagine indicata prima del trattamento di sostituzione valvolare (sia chirurgico

che percutaneo) in quei pazienti ad alto rischio di aterosclerosi coronarica critica (CAD) al fine di valutare la possibile necessità di intervento di rivascolarizzazione concomitante (1). Il cateterismo cardiaco sinistro invece non è indispensabile e raccomandato per effettuare la diagnosi e classificazione della stenosi, a meno di condizioni nelle quali si abbiano segni e sintomi indicativi di severità in presenza di indagini invasive e non inconcludenti (1).

#### 1.1.7 Trattamento

Il trattamento della SVA attraverso sostituzione valvolare è fondamentale per influire sull'evoluzione della valvulopatia ed aumentare la sopravvivenza dei pazienti (26,37).

In primo luogo, le indicazioni di trattamento si basano sulla presenza o meno di sintomatologia, in quanto la comparsa della clinica è il punto di svolta nella storia naturale della patologia: la presenza di sintomi è indicazione assoluta di trattamento. È stato infatti dimostrato il ruolo dell'intervento di sostituzione valvolare come fattore influenzante il decorso della malattia: la differenza nella mortalità tra i pazienti con stenosi severa sintomatica sottoposti a sostituzione valvolare rispetto a quelli non trattati è drammatica (2). Questo spiega perché le uniche eccezioni al trattamento riportate dalle linee guida risultano essere le seguenti:

- l'intervento di SV non provocherebbe un miglioramento della qualità della vita o un aumento della sopravvivenza a causa della presenza di comorbidità rilevanti;
- la presenza di condizioni concomitanti e comorbidità che si associano ad una sopravvivenza < 1 anno.

Per quanto riguarda i pazienti asintomatici la sostituzione è indicata in quelli considerati ad alto rischio: individui con SVA severa e alterata funzionalità del VS (in assenza di altre cause) e asintomatici a riposo ma nei quali si manifesta sintomatologia durante test da sforzo (1).

La gestione di tutti gli altri pazienti asintomatici risulta essere più controversa e complessa e di conseguenza si consiglia una discussione caso per caso da parte

dell'Heart Team multidisciplinare al fine di soppesare rischi e benefici individuali di un eventuale intervento (1). Per quanto riguarda i pazienti asintomatici esistono una serie di markers ecocardiografici prognostici che hanno dimostrato avere un impatto importante sulla decisione terapeutica: velocità di picco  $> 5,5$  m/s, combinazione di calcificazione valvolare severa con un rapido aumento della  $V_{max} > 0,3$  m/s/anno, aumento del MG con l'esercizio  $> 20$  mmHg (11).

L'indicazione per la tipologia di trattamento (TAVI vs SAVR) si basa sull'associazione di: caratteristiche cliniche, fattori anatomici e procedurali, presenza di condizioni cardiache concomitanti che richiedono intervento (Tabella 4).

**Tabella 4.** Fattori clinici, anatomici e procedurali che influenzano la scelta del trattamento individuale (1).

	TAVI	SAVR
<b>Caratteristiche cliniche</b>		
Rischio chirurgico basso	-	+
Rischio chirurgico alto	+	-
Giovane età	-	+
Anziani	+	-
Precedente chirurgia cardiaca	+	-
Fragilità	+	-
Endocardite attiva o sospetta	-	+
<b>Fattori anatomici e procedurali</b>		
TAVI transfemorale fattibile	+	-
Accesso transfemorale complesso	-	+
Sequela da radiazione a livello toracico	+	-
Aorta "porcellana"	+	-
Scoliosi o severa deformità toracica	+	-
BAV	-	+
Morfologia della valvola sfavorevole per TAVI	-	+
Trombosi aortica o VS	-	+
Dimensioni dell'anulus sfavorevoli rispetto ai dispositivi TAVI	-	+

<b>Condizioni cardiache concomitanti che richiedono intervento</b>	-	+
--	---	---

### Sostituzione valvolare aortica cardiocirurgica (SAVR)

L'intervento di sostituzione aortica cardiocirurgica tradizionale può essere eseguito su pazienti sintomatici o asintomatici con stenosi aortica severa e consiste nell'estrazione e nella sostituzione della valvola aortica nativa con una valvola meccanica o biologica (37). Queste due opzioni presentano differenze significative:

- Le valvole biologiche offrono un'eccellente emodinamica e non richiedono terapia anticoagulante orale, ma hanno una durata limitata di circa 10-15 anni. Di conseguenza, sono consigliate per pazienti anziani e giovani donne che desiderano una gravidanza.
- Le valvole meccaniche possono essere impiantate principalmente su soggetti giovani poiché offrono il vantaggio di una durata praticamente illimitata. Tuttavia, richiedono una terapia anticoagulante orale a base di Warfarin per tutta la vita.

In generale, la sostituzione chirurgica viene considerata principalmente in pazienti con un basso o moderato rischio operatorio (37). È poi necessario valutare la presenza di caratteristiche anatomiche e procedurali favorevoli e l'eventuale contemporanea presenza di altre condizioni cardiache che necessitano di intervento (Tabella 4). Queste ultime, infatti, fanno propendere al trattamento cardiocirurgico rispetto a quello percutaneo (26,37).

### Sostituzione valvolare aortica percutanea (TAVI)

L'intervento di sostituzione valvolare percutanea, comunemente indicato con l'acronimo TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation), rappresenta una strategia terapeutica avanzata e meno invasiva per correggere il vizio valvolare. Questa procedura si avvale dell'utilizzo di un catetere che, inserito per via percutanea, di solito tramite l'arteria femorale comune, raggiunge l'aorta ascendente e successivamente la valvola aortica. Una volta in sede, viene effettuata una pre-

dilatazione della valvola mediante l'impiego di un palloncino, il quale viene quindi ritirato. Successivamente, una nuova valvola viene accuratamente portata, posizionata e aperta al sito desiderato, dove si ancorerà al bulbo aortico, sostituendo la valvola originaria senza rimuoverla, ma comprimendola all'interno della parete del bulbo aortico. Questo approccio innovativo offre numerosi vantaggi, inclusa una ripresa più rapida e un rischio ridotto di complicazioni rispetto alla chirurgia valvolare tradizionale (26,38).

Per quanto riguarda le indicazioni, negli ultimi anni si è assistito ad un'evoluzione ed estensione delle stesse a diverse categorie di pazienti: ad oggi viene indicata per pazienti con SVA severa sintomatica ed in alcuni casi asintomatici ad alto ed intermedio rischio chirurgico (il classico esempio è costituito dalla popolazione anziana), il tutto chiaramente dopo un'attenta valutazione individuale e numerosi esami preoperatori di fattibilità, che confermano la positività del rapporto tra benefici e rischi (uno di questi è un'angioTC, che valuta la pervietà dell'asse vascolare per vedere se i cateteri effettivamente vi passino) (Tabella 4).

Due importanti trial che hanno confrontato gli outcomes di TAVI e SAVR in pazienti ad alto rischio chirurgico hanno evidenziato la non inferiorità della TAVI (38,39). Inoltre, è emerso che non vi è differenza statisticamente significativa nella mortalità a 1 anno tra TAVI e SAVR nei pazienti a rischio chirurgico intermedio, (40) perciò l'indicazione di TAVI è stata estesa anche a questo sottogruppo nelle raccomandazioni europee della ESC (1,41). Infine, è stata confermata l'efficacia e la sicurezza della TAVI rispetto a SAVR in pazienti a basso rischio (42,43).

Basandosi su queste evidenze, le linee guida della American College of Cardiology attualmente raccomandano sia SAVR che TAVI in pazienti sintomatici con SVA severa di età compresa tra i 65 e 70 anni (26).

In generale l'indicazione di trattamento SAVR vs TAVI viene valutata e discussa in maniera approfondita dall'Heart Team multidisciplinare, che prende una decisione individualizzata basandosi su: comorbidità, rischio di mortalità perioperatoria, stato clinico e fragilità del paziente, parametri di imaging, stato delle vie di accesso ed anestesia (21).

La TAVI è anche particolarmente sfruttata in casi di degenerazione protesiche, ad esempio in pazienti che avevano subito un intervento di SV numerosi anni prima. In questi casi si effettua una Valve-in-Valve-TAVI (ViV-TAVI), risolvendo la degenerazione della vecchia protesi. Pur trattandosi di un intervento ordinario,

necessita di follow-up sia pre che post-operatorio (spesso i pazienti sono anziani, quindi soggetti con numerose comorbidità).

Le complicanze della TAVI sono generalmente rare e possono essere legate ad un possibile danneggiamento delle vie di conduzione del cuore a causa di compressione, con conseguenti blocchi di branca e blocchi atrio-ventricolari, formazione di aneurismi o pseudo-aneurismi in sede di intervento, rigurgito para-valvolare (peri-leak valvolare), rottura dell'anulus ed infine ostruzione degli osti coronarici da parte dei lembi della valvola nativa collassati sulla parete aortica (37,44).

### Valvuloplastica aortica percutanea con balloon (BAV)

A differenza degli interventi di sostituzione valvolare, sia cardiocirurgica che percutanea, nei quali si impianta una protesi a livello della radice aortica, la valvuloplastica aortica percutanea (Balloon Aortic Valvuloplasty "BAV") è una strategia di trattamento che punta ad allargare la valvola aortica stenotica attraverso l'utilizzo di un balloon (palloncino), senza andarla a sostituire.

Si tratta sempre di una procedura percutanea, per cui si procede con l'inserimento di un catetere a partire da un accesso arterioso periferico (generalmente femorale); questo viene guidato fino a raggiungere e superare la valvola aortica e una volta giunto in sede il balloon viene gonfiato per qualche secondo al fine di forzare l'apertura della valvola.

Questa strategia terapeutica non è molto utilizzata in quanto alcuni studi hanno evidenziato come spesso il rimedio sia solo temporaneo, dal momento che a distanza di alcuni mesi dalla procedura la valvola torna a restringersi (45). Ciononostante, la BAV può essere considerata come strategia di transizione in pazienti fragili non emodinamicamente controllati prima di sottoporli a sostituzione valvolare (SAVR o TAVI) e nei pazienti con SVA severa che richiedono urgentemente una chirurgia non-cardiaca ad alto rischio (1). In ogni caso si tratta di una procedura ad alto tasso di complicanze e che chiaramente può essere presa in considerazione solo in seguito ad un'attenta discussione da parte dell'Heart Team (45).

### Terapia medica

La terapia medica non è in grado di influenzare l'evoluzione dei pazienti con SVA, l'unica strategia terapeutica efficace è la sostituzione valvolare attraverso protesi, in modo tale da ripristinare la funzionalità meccanica del distretto (1,2). Gli unici trattamenti medici sensati in questo contesto risultano essere la terapia farmacologica dei pazienti con scompenso cardiaco non candidabili a SV (o in attesa di sostituzione valvolare) e la somministrazione di farmaci antipertensivi in pazienti ipertesi al fine di evitare un ulteriore aumento del post-carico (ad esempio ACEi) (1). Il tentativo di terapia medica con statine al fine di prevenire o rallentare la progressione della patologia è risultato fallimentare (19,46).

## 1.2 Calcificazioni del distretto cardiaco e SVA

Le calcificazioni, sia valvolari che vascolari, rivestono un ruolo cruciale nel contesto della SVA e nel rischio cardiovascolare complessivo dei pazienti affetti da questa condizione. Le calcificazioni sono il risultato di un processo multifattoriale che coinvolge infiammazione cronica, accumulo di lipidi, proliferazione cellulare e deposizione attiva di matrice calcifica (10,13).

A livello valvolare, le cellule mesenchimali presenti subiscono una trasformazione in senso simil-osteoblastico, e sono le responsabili della produzione e deposizione di matrice extracellulare ricca di calcio. Le calcificazioni coronariche e vascolari aortiche sono invece direttamente associate all'aterosclerosi, nella quale le lipoproteine lipidiche si depositano nella parete dell'arteria, innescando una risposta infiammatoria e la successiva calcificazione della placca aterosclerotica.

Questi meccanismi patogenetici sono intimamente legati e contribuiscono sia alla progressione della SVA che al rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti affetti da questa condizione: la progressiva calcificazione dei lembi contribuisce alla riduzione del flusso sanguigno attraverso la valvola, determinando un ostacolo all'efflusso e conseguente disfunzione ventricolare sinistra. Le calcificazioni coronariche compromettono ulteriormente la perfusione miocardica, aumentando il rischio di MACE, come l'infarto del miocardio. Infine, la presenza di calcificazioni a livello mitralico e sulle pareti vascolari aortiche può essere indicativa di patologia sistemica diffusa, che accentua il carico di lavoro del cuore e amplifica il rischio di complicanze cardiovascolari (47). Pertanto, comprendere il ruolo delle

calcificazioni in queste sedi è essenziale per valutare e gestire in modo efficace il rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da SVA.

### 1.2.1 Calcificazioni valvolari aortiche (CVA)

Le calcificazioni valvolari aortiche (CVA) giocano un ruolo chiave nella patogenesi e progressione della SVA degenerativa-calcifica, essendo le prime responsabili dell'ostruzione valvolare (10). Il calcio valvolare, infatti, è stato identificato come essere il fattore predittivo più rilevante di progressione della patologia, indipendentemente dalla metodologia utilizzata per la quantificazione dello stesso. (48,49)Questo è infatti correlato a diversi outcome, in termini di scompenso cardiaco, necessità di intervento correttivo e mortalità (23).

Le CVA ricoprono inoltre un ruolo fondamentale come fattore di rischio nei pazienti candidati a TAVI, e per questo una loro dettagliata descrizione e valutazione nel contesto degli esami pre-procedurali risulta essere cruciale (50). Le CVA sono state identificate come uno dei fattori di rischio più importanti per lo sviluppo di complicanze post-TAVI (51): a seconda, infatti, delle dimensioni e posizione delle calcificazioni si potrebbero verificare complicanze quali incompleto aggancio del dispositivo valvolare protesico con quindi alterazione della stabilità e dell'aderenza della valvolare, assieme a deformazioni della stessa (50). CVA di grado severo sono inoltre state associate ad un aumentato rischio di insufficienza valvolare post-procedurale, assieme a perdite peri-protesiche. Altre complicanze peri-procedurali che sono state associate alla presenza di calcificazioni severe sono la rottura dell'anulus aortico, alterazioni nella conduzione elettrica cardiaca, embolismo calcifico e ostruzione degli osti coronarici (50).

### 1.2.2 Calcificazioni dell'aorta toracica (TAC)

Le calcificazioni aortiche (TAC) rivestono un ruolo prognostico di rilievo nel contesto cardiovascolare. Diversi studi hanno dimostrato una correlazione di queste con la rigidità aortica (*aortic stiffness*) (52–56), inoltre rappresentano un fattore predittivo per la comparsa di eventi avversi quali morte cardiovascolare, mortalità per tutte le cause e deterioramento cognitivo (56). Le TAC, valutate indirettamente attraverso la pulse-wave-pulsatility (PWV), si sono dimostrate un indice predittivo

accurato di mortalità cardiovascolare e generale (57). La misurazione indiretta delle calcificazioni aortiche mediante la PWV emerge quindi come un utile strumento nella valutazione del rischio prognostico e nella gestione clinica dei pazienti affetti da tali condizioni.

Nel contesto della SVA, le TAC ricoprono un ruolo importante in quanto fattore di rischio per i pazienti candidati a sostituzione valvolare: uno studio (58) ha infatti concluso come livelli elevati di TAC influiscano sugli outcome post-TAVI, in particolare risultano essere un fattore predittivo di mortalità a lungo termine.

### 1.2.3 Calcificazioni valvolari mitraliche (MAC)

Le calcificazioni dell'anulus valvolare mitralico (MAC) derivano da un processo degenerativo dell'anulus stesso. Questo coinvolge principalmente la parte posteriore dell'anulus fibroso, ma può estendersi anche alla porzione anteriore, coinvolgendo talvolta l'intera circonferenza dell'anulus, il miocardio e le valvole stesse, con conseguente compromissione della funzione valvolare. La sfida principale nell'apprezzare l'impatto clinico e la prevalenza delle MAC risiede nell'assenza di una definizione universalmente accettata di questa condizione e di una scala di valutazione della sua severità (59).

Nonostante queste premesse, anche per quanto riguarda le MAC, è stato dimostrato il loro significato prognostico: queste sono infatti associate ad una maggiore mortalità sia cardiovascolare che non-cardiovascolare (60,61). Un altro studio ha evidenziato come le MAC risultino essere indipendentemente correlate con anomalie cardiache strutturali significative e che, di conseguenza, l'identificazione delle stesse potrebbe servire come marker di altri disordini strutturali cardiaci sottostanti (47). Nel contesto specifico della SVA severa, è stato evidenziato che nei pazienti sottoposti a intervento di tipo TAVI, la severità delle MAC risultasse associata con un maggiore aumento del gradiente transvalvolare post-procedurale. Di conseguenza la severità delle MAC potrebbe essere considerata per un successivo potenziale intervento a livello della valvola mitralica nel caso in cui la TAVI da sola non conducesse ad un miglioramento dei sintomi (62).

### 1.2.4 Calcificazioni coronariche (CAC)

Il ruolo delle calcificazioni coronariche (CAC) è stato ampiamente studiato negli ultimi decenni ed è stato chiarito come queste siano indice di patologia aterosclerotica in atto. È stato dimostrato infatti come livelli elevati di CAC si associno ad un'aumentata mortalità cardiovascolare e per tutte le cause (63). Uno studio che ha preso in considerazione 6814 individui tra i 45 e gli 84 anni con patologia cardiovascolare nota ha evidenziato che i pazienti con un calcificazioni coronariche elevate ( $\geq 1000$ ) presentano un rischio sostanzialmente maggiore di eventi cardiovascolari, non-cardiovascolari e di mortalità per tutte le cause (64).

Considerando il ruolo delle calcificazioni coronariche nella patologia cardiovascolare, è logico supporre che possano avere un significato prognostico anche nel contesto della SVA degenerativa-calcifica, considerando anche la patogenesi comune. Tradizionalmente, una percentuale compresa tra il 40-60% di pazienti con SVA severa presenta patologia coronarica ostruttiva (CAD), diagnosticata spesso in seno ad esami diagnostici pre-procedura TAVI (65). È stato dimostrato come arterie coronarie normali siano un marker di rischio negativo: uno studio prospettico condotto su 285 pazienti con SVA severa sottoposti a TAVI ha evidenziato come la mortalità ad 1 anno sia risultata inferiore nel sottogruppo di pazienti con arterie coronariche normali (definite come assenza di lesioni coronariche responsabili di stenosi  $\geq 30\%$  in vasi di diametro  $\geq 1,5$  mm) (66).

È chiaro quindi come l'aterosclerosi coronarica debba essere incorporata nella stratificazione del rischio del paziente con SVA severa.

### 1.3 La tomografia computerizzata cardiaca (TCC)

La tomografia computerizzata cardiaca (TCC) è un esame diagnostico non invasivo basato sull'utilizzo di radiazioni al fine di ottenere una serie di immagini del cuore del paziente in sezione; queste poi possono essere ricostruite secondo un modello tridimensionale grazie all'utilizzo di software specifici. Negli ultimi anni la TCC si sta affermando come indagine chiave nella diagnosi e valutazione dei pazienti con SVA degenerativa-calcifica. Nella gestione della stenosi severa la TCC ricopre due ruoli importanti: in primo luogo, consente di confermare la severità della SVA in quelle condizioni low-flow low-gradient attraverso la quantificazione delle calcificazioni valvolari aortiche (CVA), in secondo luogo fornisce una serie di informazioni prognostiche fondamentali per il planning pre-procedurale dei

pazienti con stenosi severa candidati a sostituzione valvolare aortica, specialmente di tipo TAVI.

### 1.3.1 Calcium score nelle SVA low-flow low-gradient e paradoxical low-flow low-gradient

Come esposto nel paragrafo 1.1.6.4, la TCC è l'indagine di secondo livello raccomandata dalle linee guida nella valutazione della severità delle SVA di tipo paradoxical low-flow low-gradient, attraverso la misurazione del grado di CVA (1,11). È stata infatti dimostrata la relazione tra CVA e la severità emodinamica della stenosi, essendo queste direttamente correlate al MG transvalvolare e all'AVA misurati tramite ecografia (22). La quantificazione della calcificazione valvolare è un marker prognostico importante, in quanto in grado di predire la progressione della patologia e degli eventi clinici associati (23). Due studi (67,68) hanno dimostrato come la TCC senza mezzo di contrasto rifletta in maniera accurata la quantità totale di calcio a livello della valvola aortica nei pazienti affetti da SVA.

#### Protocollo di acquisizione

La quantificazione delle CVA tramite TCC senza contrasto si basa sul metodo Agatston (69), un approccio semi-automatico sviluppato originariamente per il calcium scoring coronarico negli anni '90 e che poi si è rivelato indicato anche per valutazioni in sede valvolare aortica (23). I protocolli di imaging variano tra le diverse apparecchiature, ma in generale questo sistema di scoring richiede l'adesione a specifici parametri di acquisizione:

- Tecnica cardiosincronizzata;
- Spessore di slice: 3mm;
- kVp: 120-140;
- Matrix size: 512;
- Corrente di tubo (mA): modulata sulla base del peso del paziente;
- Ricostruzione dei dati in fase diastolica (60-80% intervallo R-R).

Attualmente, con l'introduzione di scanner e protocolli moderni, la dose di radiazione richiesta per l'acquisizione di una TCC calcium score è approssimativamente di 1 mSV (70). Inoltre, i recenti avanzamenti tecnologici hanno permesso un miglioramento del segnale rispetto al rumore nell'immagine processata, permettendo una riduzione dei mA senza compromettere la qualità del calcium score.

### Analisi quantitativa

Le lesioni calcifiche vengono definite in base al superamento di una soglia di densità prestabilita: secondo il metodo Agatston, il limite di densità per definire la presenza di calcificazione è 130 HU. Viene associato un punteggio (“*weighting factor*”) ad ogni lesione sulla base della densità radiologica (valore di attenuazione) della stessa: 1 per attenuazione da 130-199 HU; 2 per 200-299 HU; 3 per 300-399 HU; 4 per > 400 HU. Il “*weighting factor*” viene poi moltiplicato per l'area di ciascuna lesione, e sommando i valori di tutte le lesioni si ottiene l'Agatston score totale (10). Attraverso quest'ultimo sistema sono stati individuati i seguenti valori cut-off di SVA severa:

- SVA severa poco probabile: uomini < 1600, donne < 800;
- SVA severa probabile: uomini  $\geq$  2000, donne  $\geq$  1200;
- SVA severa molto probabile: uomini  $\geq$  3000, donne  $\geq$  1600.

I limiti di questa indagine sono in primo luogo la necessità di esporre i pazienti a radiazioni ionizzanti (anche se oramai le dosi sono molto ridotte); in secondo luogo alti calcium score consentono di effettuare una diagnosi di severità certa e bassi calcium score di escludere la severità, valori intermedi sono invece di più difficile interpretazione (70). È molto importante inoltre differenziare sulla base del genere, soprattutto per l'influenza della dimensione corporea (11).

### 1.3.2 Imaging pre-procedurale e protocollo TAVI

La TCC è una tecnica di imaging indicata come indagine pre-procedurale nei pazienti con stenosi severa candidati a sostituzione valvolare, in particolar modo

risulta essere l'esame di scelta in preparazione alla TAVI (1,41,50,70,71). La TCC consente di effettuare uno studio individualizzato del paziente ed è in grado di fornire al clinico tutta una serie di informazioni chiave per la stratificazione prognostica del rischio e per il planning dell'intervento: permette infatti di analizzare differenti strutture e caratteristiche anatomiche che consentono poi di guidare il trattamento e garantire la fattibilità della procedura. Il riscontro di features anatomiche e/o condizioni associate non favorevoli alla TAVI suggerisce una maggiore adeguatezza della sostituzione di tipo cardiocirurgica (SAVR) (1,71). Nelle linee guida ESC (1) viene indicato come la TCC sia lo strumento di imaging di scelta per la valutazione di:

- Anatomia della valvola aortica;
- Forma e dimensione dell'anulus;
- Estensione e distribuzione delle calcificazioni valvolari e vascolari;
- Altezza degli osti coronarici e rischio di ostruzione;
- Dimensioni dell'arco aortico;
- Dimensioni e tortuosità dell'aorta;
- Angolazione fluoroscopica ottimale;
- Accessi vascolari periferici (femorale, succlavio, ascellare, carotideo).

La costante evoluzione tecnica ha reso la TCC una metodica sicura, efficace e affidabile: in particolar modo si è assistito ad un miglioramento della risoluzione spaziale e temporale, assieme alla possibilità di acquisizione di grandi volumi anatomici con tempi di scansione ridotti; inoltre, l'introduzione della cardio-sincronizzazione ha reso possibile una notevole riduzione della dose di radiazione a cui sono esposti i pazienti (50).

Nei seguenti paragrafi andremo a descrivere il protocollo TAVI e quali sono i vantaggi e le limitazioni della TCC in questo contesto.

#### 1.3.2.1 Protocollo TAVI

Dal punto di vista tecnico, la TCC protocollo TAVI è una TC con contrasto costituita da una scansione cardiosincronizzata (o ECG-sincronizzata), che interessa per lo meno la radice aortica (generalmente del cuore e della radice aortica) seguita

da una scansione non cardiosincronizzata dell'aorta fino alle arterie femorali comuni (41). Secondo le attuali linee guida esistono due principali strategie di scansione:

- Un'acquisizione cardiosincronizzata del cuore che includa la radice aortica immediatamente seguita da un'acquisizione non-cardiosincronizzata estesa dalle clavicole fino alla pelvi.
- Un'acquisizione cardiosincronizzata del torace completo seguita da un'acquisizione non cardiosincronizzata estesa dall'addome fino alla pelvi. Questa seconda strategia presenta degli svantaggi rispetto alla prima: espone il paziente ad una maggior dose di radiazione, il tempo di acquisizione delle immagini è relativamente lungo con conseguente potenziale necessità di aumentare la dose di contrasto e rischio di artefatti secondari alla respirazione (41).

In questo contesto, inoltre, l'esecuzione preliminare di una TCC senza contrasto con parametri calcium score (esposti nel paragrafo 1.3.1) permette la quantificazione delle calcificazioni valvolari (41,50,71). Questo studio addizionale risulta essere indicato in quanto l'integrazione della valutazione delle CVA nella routine di protocollo pre-TAVI consente un ulteriore livello di analisi della severità della stenosi.

#### Processo di acquisizione

- *Acquisizione cardiaca cardiosincronizzata (ECG-sincronizzata)*  
Consiste in una scansione cardiosincronizzata (ossia sincronizzata con il battito cardiaco), che includa le strutture cardiache e la radice aortica. La cardio-sincronizzazione consente di effettuare un'analisi delle strutture in fasi specifiche del ciclo cardiaco: nel contesto del planning TAVI la fase più rilevante è la sistole. (50)Lo studio della radice aortica risulta essere fondamentale per la scelta della dimensione della protesi da inserire, al fine di evitare in sede peri-operatoria complicazioni conseguenti a "sizing" scorretto. Viene consigliato di effettuare le dovute valutazioni in fase sistolica, in quanto in questo momento del ciclo cardiaco la valvola aortica

risulta essere leggermente ma significativamente più grande che in diastole e la maggior parte degli algoritmi utilizzati per valutare la dimensione delle valvole da inserire è basata su dimensioni sistoliche (41,50). Nonostante ciò, anche le informazioni complementari ricavate in diastole possono essere importanti, soprattutto al fine della valutazione morfologica delle strutture valvolari. Per tutte queste ragioni, si suggerisce un'acquisizione almeno bifasica (in sistole ed in diastole) (41).

- *Acquisizione degli accessi vascolari aorto-ileo-femorali non cardiosincronizzata*

Consiste in un'acquisizione non cardiosincronizzata al fine di valutare gli accessi arteriosi periferici disponibili. Generalmente viene indicata un'estensione della scansione che parta dall'apertura toracica maggiore fino al piccolo trocantere femorale, in modo da includere aorta toracica e addominale, arterie iliache ed arterie femorali comuni. Queste ultime costituiscono infatti la via di accesso principalmente utilizzate. Un'alternativa alle femorali comuni possono essere le arterie succlavie e per questo motivo è raccomandata anche l'inclusione di queste nella scansione (41).

### Parametri di acquisizione

Per quanto riguarda in parametri di acquisizione ci si basa sul principio radiologico classico ALARA "*As Low As Reasonably Achievable*": in generale si raccomanda l'utilizzo di un tubo a potenza 100kV per pazienti con BMI  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> e 120 kV per pazienti BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>.

### Preparazione e contrasto

Per questo esame è richiesta la somministrazione di contrasto intravenoso al fine di valutare correttamente le strutture vascolari (infatti l'acquisizione delle immagini avviene in fase arteriosa). In pazienti con eGFR  $< 30$  è fortemente raccomandata la riduzione del volume di contrasto e la considerazione di una pre-idratazione. Inoltre, per l'esecuzione dell'esame è necessario ottenere un ritmo cardiaco stabile, con FC  $< 60-75$  bpm (a seconda della risoluzione temporale dello scanner a

disposizione), al fine di ottenere scansioni valide. Il controllo della frequenza cardiaca può essere raggiunto con utilizzo di farmaci bradicardizzanti somministrati per os o per via endovenosa. I farmaci più utilizzati sono beta-bloccanti cardioselettivi o l'ivabradina. Sempre per ottenere la FC target, in pazienti selezionati può essere utile somministrare farmaci ansiolitici, come le benzodiazepine (50).

#### Tecniche di ricostruzione (post-processing)

In seguito all'acquisizione delle immagini si procede con la fase di post-processing che consiste nell'effettuazione di ricostruzioni 2D e 3D attraverso l'utilizzo di appositi software, cosicché si possa poi effettuare un'analisi dettagliata delle strutture anatomiche di interesse (50).

- I dati della TC cardiosincronizzata vengono ricostruiti come un insieme di dati multifasici assiali a strato sottile, anche noti come "cine", "funzionali" o "4D-CT". Gli insiemi di dati multifasici devono essere ricostruiti con uno spessore di strato inferiore a 1 mm, utilizzando un piccolo campo di vista di ricostruzione che comprenda solo le strutture cardiache e una matrice 512×512 per ottimizzare la risoluzione spaziale.
- I dati della TC non cardiosincronizzata per la valutazione della vascolarizzazione aorto-ileo-femorale vengono ricostruiti come un insieme di dati assiali con uno spessore di strato inferiore a 1,5 mm in modo contiguo o sovrapposto, utilizzando un ampio campo di vista e la ricostruzione tramite retroproiezione filtrata o ricostruzione iterativa.

**Tabella 5.** Riassunto del protocollo di scansione TCC TAVI (10).

<b>Protocollo di scansione TCC TAVI</b>	
<b>kV</b>	120-140
<b>Corrente di tubo (mAs)</b>	30-80, modulate sulla base del peso del paziente
<b>Acquisizione</b>	Spirale o volumetrica
<b>Pitch</b>	0.15-0.25 in base allo scanner

**Ricostruzione dei dati sull  
intervallo R-R** 60-80%

**Spessore di strato** 3 mm

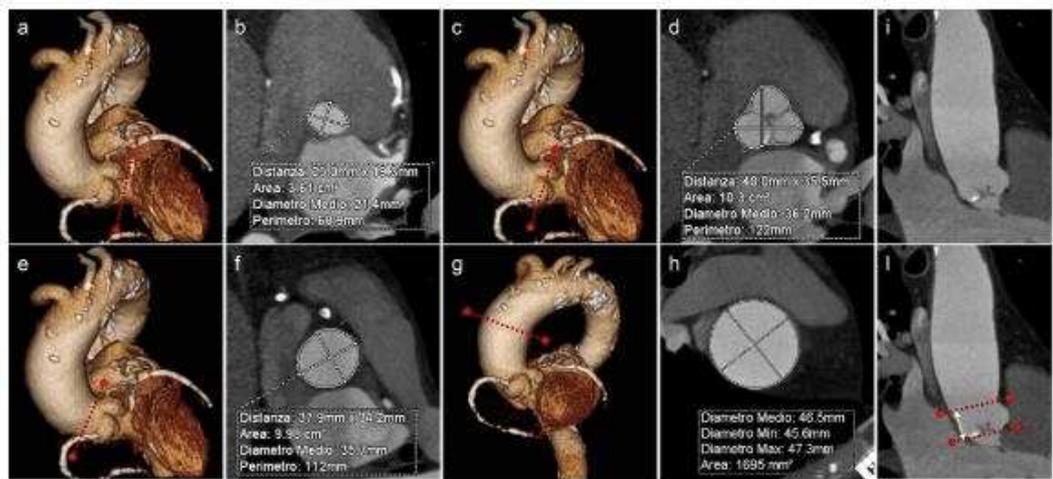
### 1.3.2.2 Analisi post-acquisizione

#### Morfologia della valvola aortica e radice aortica

La TCC, avendo una risoluzione spaziale simile in tutti i piani di ricostruzione, offre una solida base per la caratterizzazione accurata e riproducibile della complessa anatomia 3D delle strutture della valvola e della radice aortica (70). Consente infatti di eseguire varie misurazioni dell'anulus, per facilitare la valutazione dimensionale e la scelta del dispositivo protesico: asse corto, asse lungo, perimetro ed area. L'obiettivo della selezione del dispositivo è quello di posizionare una valvola transcateretere che sia più grande dell'anulus nativo per ridurre il rischio di mal apposizione e di rigurgito peri-valvolare. La valutazione della radice aortica deve sempre includere la descrizione morfologica della valvola (numero di cuspidi, spessore, calcificazione e captazione) e la misurazione del lume aortico a differenti livelli (anulus, seno di Valsalva, giunzione seno-tubulare) (50). Tutte queste misurazioni devono poi essere effettuate utilizzando uno specifico piano obliquo bi-dimensionale (50).

La TCC è inoltre estremamente utile per lo studio della posizione degli osti coronarici rispetto al piano valvolare al fine di ridurre il rischio di occlusione coronarica, causata dal prolasso dei lembi della valvola nativa verso l'ostio coronarico dopo il posizionamento della protesi (50,70). La TCC consente una valutazione accurata sia dell'altezza delle coronarie sia delle dimensioni e della capacità del seno di Valsalva: un'altezza del tronco comune  $< 12$  mm, un diametro cuspid-commissura  $< 30$  mm e un rapporto seno Valsalva-anulus  $< 1,25$  sono associati ad un aumento del rischio di occlusione coronarica (50). Tutto ciò è di fondamentale importanza in quanto un'occlusione coronarica comporterebbe la successiva instaurazione di ischemia miocardica e conseguente infarto.

**Figura 5.** Misurazione delle dimensioni del lume aortico a diversi livelli (50).



### Imaging delle arterie coronarie

LA TCC è uno strumento adeguato e raccomandato per la valutazione dello stato delle arterie coronarie: le attuali linee guida infatti raccomandano l'esclusione della presenza di patologia coronarica (CAD) prima dell'esecuzione della TAVI (41,71). Questo studio è giustificato dalla consapevolezza che tali pazienti mostrano un elevato rischio di complicazioni peri-operatorie e outcome a breve e lungo termine peggiori (71).

La TCC consente la stratificazione del rischio in pazienti con sospetta coronaropatia sia in modo quantitativo che semiquantitativo: in particolare noi ci soffermeremo sul sistema di classificazione "CAD-RADS" 2.0 (72), proposto dalle linee guida del 2022 dell'American College of Cardiology. Si tratta di un sistema di score utilizzato per standardizzare la refertazione della TCC e di conseguenza le raccomandazioni cliniche, così da facilitare la gestione ed il follow-up del paziente. Uno studio del 2018 (73) ha concluso come il sistema CAD-RADS sia efficace nell'identificazione dei pazienti a rischio di eventi avversi e come l'incorporazione di questi score nella refertazione delle TCC possa costituire un'opportunità importante per la promozione di una gestione evidence-based (73). È stato evidenziato come il sistema CAD-RADS sia fortemente prognostico di morte e infarto miocardico tra i pazienti, con una probabilità aumentata da 2 a 6 volte con uno score progressivamente maggiore, rispetto a paziente con una TCC normale. Diversi trials clinici hanno già dimostrato come punteggi CAD-RADS più elevati siano associati ad un aumentato rischio di infarto miocardico fatale e non fatale (73,74). Si è inoltre dimostrato uno strumento efficace nel predire MACE (angina instabile,

infarto, morte) con performance superiori rispetto ai tradizionali fattori di rischio CV ed altri score di stratificazione del rischio cardiovascolare (73), permettendo inoltre di evitare come primo approccio diagnostico procedure maggiormente invasive (quali la coronarografia). Il punteggio CAD-RADS si è poi dimostrato in grado di approssimare l'accuratezza diagnostica della coronarografia (la coronarografia è attualmente considerato Gold standard nella diagnosi di coronaropatia).

Il sistema CAD-RADS 2.0 aggiornato alle linee guida del 2022 (72) individua 5 categorie sulla base della severità della stenosi e "*plaque burden*", infine sulla eventuale presenza di ischemia nel caso in cui siano stati effettuati indagini aggiuntive (quali FFR-CT o myocardial CTP). Permette di identificare 5 categorie che partono da CAD-RADS 0 (assenza di aterosclerosi) fino a CAD-RADS 5 (presenza di almeno un vaso totalmente occluso). Questa classificazione, oltre a fornire informazioni circa l'entità della stenosi (rappresentata da 5 gradi di severità in base al diametro o all'area della stenosi stessa), informa anche riguardo al carico globale di placca (calcifica e non), il cosiddetto "*plaque burden*" (quantificato in diversi modi, tra cui con uno score che va da P1 a P4) (73).

La TCC consente inoltre il calcolo del calcium score a livello coronarico. Questo può essere quindi integrato all'analisi di placca di cui sopra, in modo da indentificare le placche vulnerabili e rendere più fine la stratificazione del rischio. Il calcium score coronarico può essere stimato quantitativamente usando tre metodi: il metodo della massa, del volume, e lo score di Agatston. Quello maggiormente utilizzato e validato è quello di Agatston (75), sebbene i tre siano strettamente correlati l'uno con l'altro (76), questo perché i dati disponibili in letteratura relativamente allo score di Agatston sono significativamente più numerosi e consistenti, e pertanto è ritenuto più affidabile rispetto agli altri due metodi. Il calcium score coronarico secondo Agatston consente di identificare diverse categorie di rischio a seconda del punteggio ottenuto (69):

- Score 0 = rischio molto basso
- Score 1-100 =rischio lievemente aumentato (P1)
- Score 101-300 = rischio moderatamente aumentato (P2)
- Score 301-999 = rischio moderatamente-severamente aumentato (P3)

- Score > 1000= rischio severamente aumentato (P4)

Il calcolo viene fatto sommando i punteggi di tutte le lesioni nelle tre principali arterie coronarie.

I vantaggi del calcium score coronarico sono la ridotta invasività (si tratta infatti di una scansione a bassa dose senza l'utilizzo di mezzo di contrasto), la rapidità di esecuzione (circa dieci minuti), i costi modici, la possibilità di effettuare confronti tra diversi pazienti a livello globale ed infine di correggere il punteggio per età, sesso ed etnia (77). I limiti di questa strategia sono il fatto che il punteggio correla maggiormente con l'estensione della placca rispetto all'occlusione e che un punteggio alto non è necessariamente indice di vulnerabilità della placca, infine, come tutte le tecniche di imaging basate sui raggi X, espone i pazienti a una certa dose (seppur contenuta) di radiazioni ionizzanti (75).

Esistono altre strategie per classificare il carico di placca globale (Tabella 6): uno di questi è il sistema visivo, qualitativo rispetto al calcium score Agatston, che categorizza la placca coronarica nel seguente modo (72):

- P1 = 1-2 vasi con una lieve quantità di placca;
- P2 = 1-2 vasi con una moderata quantità di placca; 3 vasi con lieve quantità di placca;
- P3 = 3 vasi con moderata quantità di placca; 1 vaso con severa quantità di placca;
- P4 = 2-3 vasi con severa quantità di placca.

**Tabella 6.** Differenti metodi per la categorizzazione del “*plaque burden*” coronarico (72).

	Overall amount of coronary plaque	CAC	SIS*	Visual*
P1	Mild	1-100	≤2	1-2 vessels with mild amount of plaque
P2	Moderate	101–300	3–4	1 -2 vessels with moderate amount; 3 vessels with mild amount of plaque
P3	Severe	301–999	5–7	3 vessels with moderate amount; 1 vessel with severe amount of plaque
P4	Extensive	>1000	≥8	2-3 vessels with severe amount of plaque

Rispetto agli altri metodi, l’Agatston ha dimostrato la migliore riproducibilità ed affidabilità a livello di scansioni seriali nel tempo; quindi, è stato mantenuto come metodo di riferimento.

Nel contesto della SVA severa, lo score coronarico Agatston si è dimostrato uno strumento utile ed appropriato nel rule-out di CAD ostruttiva pre-TAVI (71). Le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia suggeriscono come la TCC sia lo strumento ideale ed indicato per escludere la presenza di CAD nei pazienti con SVA severa e basso rischio di CAD, grazie ad il suo valore predittivo negativo.

(1) Nei pazienti a rischio maggiore, il metodo Gold Standard rimane invece l’angiografia invasiva (71).

#### Calcificazioni valvolari aortiche (CVA)

L’analisi delle calcificazioni valvolari aortiche può essere effettuata attraverso metodologie quantitative e qualitative.

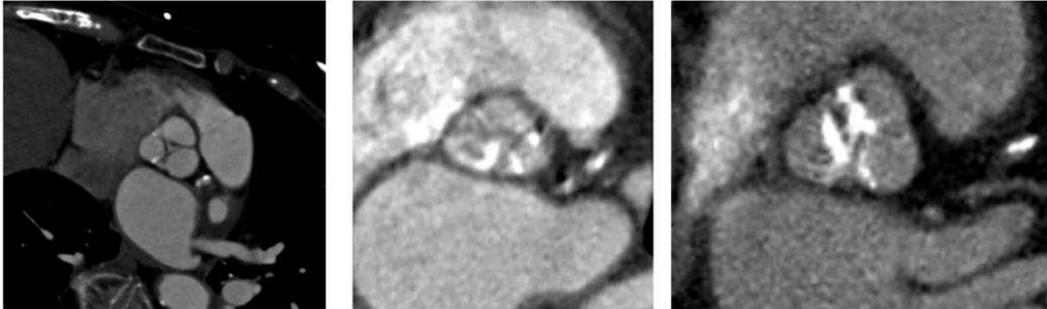
L’analisi quantitativa si basa sul sistema di scoring Agatston precedentemente trattato.

Esistono poi metodologie di quantificazione di tipo qualitativo. Ad esempio, il WIN TAVI Registry (78) categorizza le CVA in 3 gradi sulla base di un’analisi prettamente visiva:

- Grado 1: calcificazioni piccole non protrudenti;

- Grado 2: calcificazioni protrudenti (>1 mm) o estese (< 50% del settore di cuspide), presenza di calcificazioni protrudenti senza fusione commissurale;
- Grado 3: calcificazione protrudenti (> 1mm) ed estese (> 50% del settori di cuspide), presenza di fusione commissurale.

**Figura 6.** Gradi di calcificazione valvolare aortica (CVA) secondo una valutazione qualitativa: a) grado 1, b) grado 2, c) grado 3 (78).



Un'attenta analisi delle CVA nel contesto della TAVI risulta essere critica in quanto la quantità e la distribuzione delle stesse influenzano direttamente il rischio perioperatorio e l'outcome a lungo termine dell'intervento, risultando quindi utile per la stratificazione del rischio (44,51). La TCC si è rivelata una tecnica di imaging capace di quantificare le CVA in modo accurato e quindi strumento consono per predire il grado di difficoltà dell'intervento. Come dimostrato da uno studio prospettico multicentrico (78), effettuato su pazienti femmine sottoposte a SV via TAVI, calcificazioni moderato-severe a carico del tratto di efflusso ventricolare sinistro (LVOT) si associavano indipendentemente a rischio raddoppiato di stroke e mortalità ad 1 anno dalla procedura, calcificazioni a carico della coronaria destra si associavano invece indipendente alla necessità di impianto di dispositivo elettrostimolatore pacemaker, calcificazioni della cuspidi non coronarica risultavano invece essere fattore protettivo, mentre calcificazioni della commisura destra o di quella non coronarica si associavano a comparsa di FA. È stato inoltre dimostrato che le pazienti femmine, possedendo un anulus di circonferenza minore ed un accesso vascolare più piccolo, erano maggiormente predisposte a complicanze intra e peri-procedurali, quali rottura dell'anulus, mismatch tra valvola ed anulus e complicanze sul sito di accesso arterioso (78). Una review sistematica ha messo in evidenza come le CVA siano un fattore di rischio importante di complicazioni post-TAVI: è stata dimostrata infatti un'associazione importante con

impianto di PM, presenza di leak-perivalvolare e rottura dell'anulus, infine outcomes quali fallimento della TAVI e mortalità a lungo termine (44,51).

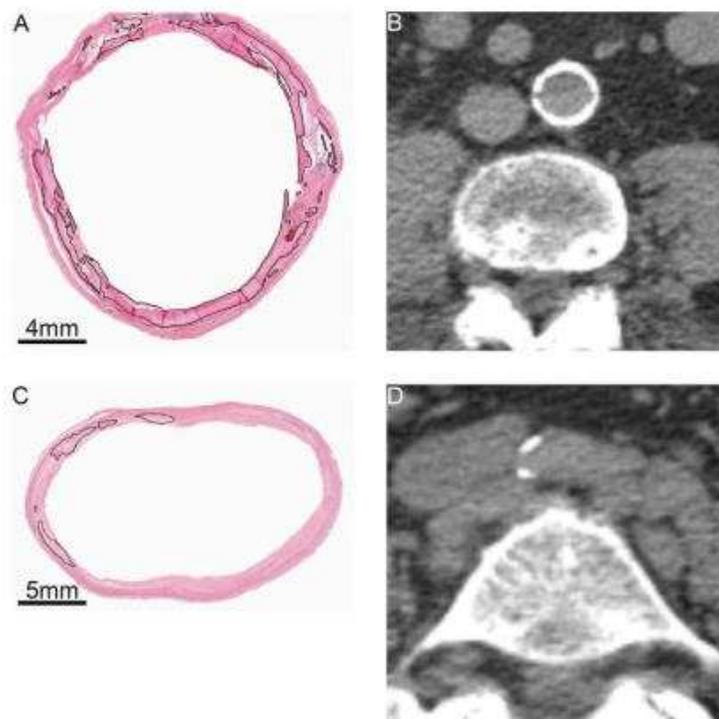
#### Calcificazioni dell'aorta toracica (TAC)

La TCC è uno strumento affidabile ed accurato per la valutazione di sede, estensione, e distribuzione delle calcificazioni a livello dell'aorta toracica. Uno studio di valutazione istologica post-mortem (57) ha infatti concluso come la TCC sia in grado di analizzare correttamente le TAC, localizzate specificatamente a livello della tonaca intima e media del vaso. È stato dimostrato come queste influiscano significativamente sugli outcome post-TAVI: uno studio (58) ha evidenziato come in presenza di TAC severe la mortalità per tutte le cause ad un anno sia maggiore (16%) rispetto ai pazienti con TAC lievi e moderate (6%).

Lo studio di Vos *et al.* (57) ha permesso di descrivere la severità delle TAC sulla base dei seguenti criteri, analizzati in immagini cross-section:

- Estensione circonferenziale delle calcificazioni: assenti o puntiformi, < 90 gradi, 90-270 gradi, >270 gradi;
- Spessore delle calcificazioni: < 1.5 mm, ≥ 1.5 mm.

**Figura 8.** Confronto tra immagini istologiche e TC dell'estensione circonferenziale delle calcificazioni aortiche (57).



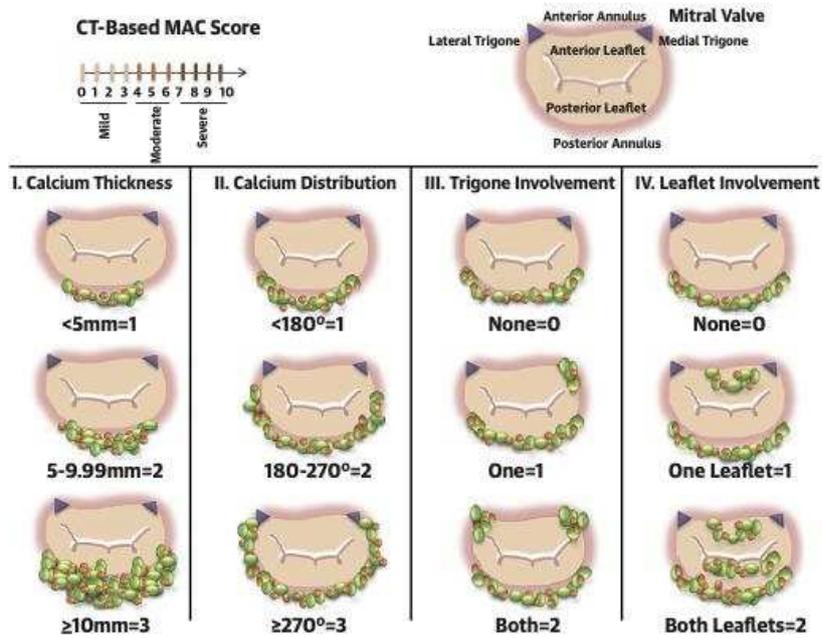
### Calcificazioni mitraliche (MAC)

Anche lo studio delle calcificazioni a livello mitralico risulta essere indicato nel contesto della valutazione pre-TAVI, in quanto il grado di MAC influenza l'outcome e la prognosi dei pazienti (62). La problematica principale nel capire l'impatto clinico e la prevalenza delle calcificazioni dell'anulus mitralico, è la mancanza di un criterio universalmente accettato per definire tale condizione e di una scala di severità ad essa associata (59). La metodologia alla quale si fa generalmente riferimento si basa sulla quantificazione del calcio valvolare prendendo in considerazione: l'estensione circonferenziale, lo spessore delle calcificazioni a livello dell'anulus valvolare, il coinvolgimento o meno dei lembi valvolari ed infine il coinvolgimento dei trigoni (Figura 9); la somma del calcio in queste quattro sedi darà il valore MAC (59).

La severità della MAC viene categorizzata sulla base del punteggio totale:

- Lieve: MAC score  $\leq 3$
- Moderata: MAC score 4-6;
- Severa: MAC score  $\geq 7$ .

**Figura 9.** Parametri utilizzati per la determinazione del MAC score (59).



### Complicanze associate

La TCC è in grado di individuare l'eventuale presenza di complicanze associate alla SVA, quali aneurismi aortici, dissezioni aortiche o altre patologie vascolari, che possono influenzare la pianificazione dell'intervento e il rischio complessivo per il paziente.

### Accessi vascolari periferici

L'analisi dettagliata del sito di accesso vascolare periferico rappresenta uno dei criteri cruciali per confermare l'idoneità alla procedura e garantire il successo della stessa, al fine di minimizzare il rischio di complicazioni peri e post-operatorie. Un'indagine accurata risulta pertanto essenziale poiché le complicazioni vascolari post-TAVI sono strettamente correlate a un aumento sia della morbilità che della mortalità. Generalmente, viene indicata la valutazione delle arterie ileofemorali, o alternativamente delle arterie succlavie, così da concludere se la via di accesso sia utilizzabile o se sia necessario cercare un'alternativa (41).

La TCC ha dimostrato avere valore predittivo maggiore dell'angiografia invasiva per le complicazioni vascolari ed inoltre si è dimostrata maggiormente accurata rispetto agli studi angiografici invasivi nell'analisi anatomica degli accessi

vascolari (41). La TCC, infatti, permette l'esecuzione di ricostruzioni 2D e 3D per un'analisi ottimale del diametro del lume e tortuosità del vaso, eventuale presenza di aterosclerosi e identificazione di features ad alto rischio; inoltre, la TCC permette di escludere la presenza di varianti anatomiche congenite o altre anomalie (50). Features che sono state associate ad un maggior rischio di complicazioni vascolari e procedurali sono: presenza di calcificazioni, diametro del vaso ridotto, tortuosità marcata (50). Tutto ciò ha una rilevanza critica in quanto le complicazioni vascolari, assieme al rigurgito peri-protetico e stroke, sono le complicanze post-TAVI più frequenti (50).

### 1.3.2.3 Vantaggi e limiti

Riassumendo, nel contesto della sostituzione valvolare di tipo TAVI la TCC presenta una serie di vantaggi, elencati in seguito (41).

1. Definizione del sito dell'accesso vascolare periferico;
2. Valutazione della morfologia dell'aorta;
3. Valutazione delle calcificazioni valvolari aortiche;
4. Valutazione delle calcificazioni vascolari aortiche;
5. Valutazione delle coronarie e dell'ostio coronarico;
6. Valutazione delle calcificazioni a livello mitralico;
7. Identificazione delle complicanze associate (aneurismi aortici, dissezioni aortiche, altre patologie vascolari);
8. Orientamento fluoroscopico;
9. Acquisizione di imaging fusion durante la procedura;
10. Follow-up post-intervento di sostituzione valvolare.

Per quanto riguarda i limiti, questi risultano essere principalmente l'emissione di radiazioni ionizzanti e la necessità di iniezione intravenosa di mezzo di contrasto; la TCC è, inoltre, prona ad errori in caso di aritmia e ad artefatti quando la presenza di calcio è significativa (33,70). Al giorno d'oggi, dunque, la TCC è un'indagine di secondo livello che viene richiesta quando vi sono delle incertezze all'esame ecocardiografico o quando la qualità delle immagini ecocardiografiche non è ottimale a causa di una ridotta finestra acustica (33).

## **2. Scopo dello studio**

Scopo del nostro studio è investigare se la presenza di calcificazioni in quattro siti specifici, le valvole aortiche e mitraliche, le arterie coronarie e l'aorta toracica, abbiano un impatto prognostico significativo.

Specificatamente, il nostro studio mira a valutare se la presenza e l'estensione di calcificazioni coronariche (CAC), mitraliche (MAC), valvolari aortiche (CVA) e dell'aorta toracica (TAC), e il nuovo score di calcio totale (NTC), definito come la somma di CAC, MAC, AVC e TAC, possano influenzare la mortalità per tutte le cause, la mortalità non-cardiovascolare e gli eventi cardiovascolari maggiori (MACE), definiti come il verificarsi di almeno un evento tra morte cardiovascolare, aritmie maggiori (bradiaritmie o tachiaritmie), insufficienza cardiaca e ictus nei pazienti sottoposti a sostituzione della valvola aortica (SV).

Se dimostrassero una correlazione statisticamente significativa, questi parametri valutati tramite imaging potrebbero migliorare la stratificazione del rischio preoperatorio, ottimizzando la gestione e il follow-up dei pazienti con maggiore precisione diagnostica rispetto ai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare clinici e ad altri strumenti di valutazione cardiovascolare.

Il nostro studio, primo nel suo genere in Italia e seguendo l'esempio di ricerche precedenti condotte all'estero, mira a proporre e introdurre nuovi parametri di imaging nella pratica clinica come fattori predittivi e di stratificazione del rischio cardiovascolare e non solo, nei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica. Infine, si considera la possibilità che in futuro tali alterazioni possano diventare il bersaglio terapeutico per lo sviluppo di nuovi farmaci, offrendo nuove opportunità nel trattamento delle condizioni cardiovascolari correlate alle calcificazioni.

### **3. Materiali e metodi**

Sono stati analizzati retrospettivamente 313 pazienti che sono stati sottoposti ad intervento di correzione del vizio valvolare per via emodinamica (TAVI) o chirurgica (SAVR) nel periodo 2016-2018. Di tutti questi pazienti sono stati raccolti la storia clinica e dati strumentali ed è stata effettuata un'analisi semi-quantitativa delle scansioni TCC pre-procedurale alla quale erano stati sottoposti. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un periodo di 60 mesi post-intervento nel quale sono stati valutati la presenza di MACE, mortalità per tutte le cause e mortalità non-cardiovascolare.

#### 3.1 Popolazione dello studio e parametri clinici valutati

Tutti i pazienti che sono stati sottoposti a TCC prima dell'intervento di sostituzione valvolare presso l'Ospedale Universitario di Padova, dal 2016 al 2018, sono stati consecutivamente arruolati in un registro istituzionale retrospettivo. Sono stati inclusi nello studio solo pazienti di età adulta (>18 anni), senza distinzione di genere. Criteri di esclusione sono stati invece: precedente storia di intervento di sostituzione valvolare, presenza di patologie cardiache congenite e neoplasie in atto.

Il protocollo di ricerca era conforme alla Dichiarazione di Helsinki ed il registro è stato approvato dal Comitato Etico locale.

I dati clinico-anamnestici sono stati raccolti retrospettivamente dalle cartelle cliniche digitalizzate dei pazienti dal database dell'ospedale (Galileo) e sono stati inclusi: età, sesso, indice di massa corporea (BMI), tabagismo, presenza di ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, familiarità per morte cardiovascolare, coronaropatia (CAD), fibrillazione atriale (FA), storia di eventi cerebrovascolari, precedente irradiazione toracica, presenza di elettrodi intracardiaci ed insufficienza renale. La definizione dei fattori di rischio cardiovascolari di cui sopra segue le linee guida europee più recenti (79–83).

Per quanto riguarda le immagini delle tomografie computerizzate sono state esaminate le TCC preoperatorie per ogni paziente reperite dal sistema di archiviazione delle immagini digitalizzato dell'ospedale (PACS).

### 3.2 Acquisizione della TCC

La TCC pre-procedurale è stata eseguita in tutti i pazienti entro 3-6 mesi dall'intervento di sostituzione valvolare. La TCC è stata effettuata attraverso modalità di acquisizione a spirale/elica con ricostruzione retrospettiva cardio-sincronizzata, utilizzando voltaggi di 100 o 120 kV ed una corrente di tubo aggiustata alla corporatura del paziente. Il mezzo di contrasto (80-100 ml di iodio a 400 mg/ml) è stato iniettato ad una velocità di 4 ml/s. L'intervallo di scansione è stato generalmente esteso dal collo fino a livello dell'arteria femorale superficiale, in rari casi dal collo fino al diaframma, con l'acquisizione delle immagini eseguita in direzione cranio-caudale. I dati della tomografia computerizzata multidetettore (MDCT) sono stati ricostruiti a intervalli del 10% durante il ciclo cardiaco, con uno spessore di strato di 0,6 mm ed un incremento di 0,4 mm. L'analisi MDCT è stata poi eseguita in fase sistolica (generalmente il 30%) utilizzando software dedicati (*Vitrea, Canon Medical System Corporation*) che consentono ricostruzioni multiplanari. Tre Medici con esperienza in TCC hanno valutato indipendentemente ed in cieco il calcio nelle scansioni TCC nelle quattro sedi: arterie coronarie, valvola aortica, anulus mitralico ed aorta toracica.

#### 3.2.1 Analisi delle calcificazioni coronariche (CAC)

Ad oggi non è stato stabilito un metodo standard per la categorizzazione delle calcificazioni coronariche (CAC) sulla TCC con mezzo di contrasto. La TCC calcium-score senza mezzo di contrasto cardio-sincronizzata è la metodologia standard per la misurazione dello score CAC. Nonostante ciò, essa non è in grado di predire in maniera accurata la presenza di CAD ostruttiva, rendendo necessario uno studio di TCC con mezzo di contrasto aggiuntivo per valutare l'anatomia coronarica e la severità della stenosi (84).

Per categorizzare l'entità della placca (plaque burden) possono essere utilizzati diversi metodi, come ad esempio il Segment Involvement Score o l'approccio visuale. Nel presente studio, l'entità complessiva delle CAC è stata valutata utilizzando il sistema visivo, secondo le attuali raccomandazioni (72).

#### 3.2.2 Analisi delle calcificazioni mitraliche (MAC)

La presenza di depositi calcifici densi alla base dei lembi valvolari in corrispondenza dell'anulus mitralico è il criterio di imaging per la quantificazione delle calcificazioni mitraliche (MAC) (85). Il presente studio si è basato sul MAC score definito e validato recentemente da Guerrero *et al.* per categorizzare la severità delle MAC (59).

### 3.2.3 Analisi delle calcificazioni valvolari aortiche (CVA)

Nel presente studio, la classificazione delle calcificazioni a livello delle cuspidi e commissure aortiche è stata eseguita seguendo lo score semiquantitativo proposto da Spaziano *et al.* in una sub-analisi del registro WIN-TAVI (78).

### 3.2.4 Analisi delle calcificazioni dell'aorta toracica (TAC)

In ogni esame di TCC è stata studiata l'intera aorta toracica e le calcificazioni a livello del segmento ascendente, dell'arco aortico e del segmento discendente sono state definite secondo il metodo validato da Vos *et al.*(57). Questa classificazione, però, analizza ogni parte dell'aorta in maniera indipendente: pertanto, abbiamo sviluppato uno score TAC "olistico" per fornire una misura complessiva del rischio delle calcificazioni aortiche, combinando le caratteristiche dell'aorta ascendente, dell'arco aortico e dell'aorta discendente in un unico punteggio. Specificatamente, il nostro score include tre criteri:

1. Il numero totale di siti aortici coinvolti (da 0 a 3 punti);
2. Il numero di siti in cui lo spessore delle calcificazioni supera 1,5 mm (da 0 a 3 punti);
3. L'estensione delle calcificazioni in termini di interessamento circonferenziale (da 0 a 9 punti).

La somma dei punteggi dei criteri 1, 2 e 3 fornisce un punteggio TAC, che va da 0 a 15, il quale viene poi scalato (root meansquare) per ottenere il TAC score finale.

### 3.2.5 New Total Calcium (NTC) score

Un nuovo score di rischio totale, denominato New Total Calcium score (NTC), è stato derivato eseguendo la somma scalata degli score CAC, MAC, CVA e TAC. Per garantirne l'accuratezza e l'affidabilità, questo nuovo punteggio è stato validato rispetto a modelli prognostici consolidati, tra cui il Society of Thoracic Surgery (STS) score e l'EuroScore II (86,87).

### 3.3 Definizione degli outcomes

Gli outcomes primari di questo studio erano la mortalità per tutte le cause e la mortalità non-cardiovascolare durante il periodo di follow-up. L'outcome secondario principale era la presenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE), definiti come la combinazione di mortalità cardiovascolare, aritmie maggiori, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e stroke. Ogni singolo end-point è stato registrato anche separatamente. Gli outcomes sono stati raccolti retrospettivamente dalle cartelle cliniche elettroniche e, per quanto riguarda la mortalità, dagli annunci di decesso degli obitori statali.

### 3.4 Analisi statistica

Le variabili continue sono state espresse come mediana (intervallo interquartile) mentre le variabili categoriche sono state espresse come valori assoluti e percentuali.

Utilizzando modelli statistici semiparametrici per l'analisi di sopravvivenza, è stata valutata l'associazione univariata tra lo score TAC e la presenza di MACE, mortalità totale e mortalità non-cardiovascolare.

Inoltre, è stato valutato il miglior cut-off sul campione, attraverso la recursive partitioning e gli alberi di regressione, dello score TAC per la stratificazione delle curve di Kaplan-Meier nei diversi livelli di rischio stimati dallo score. Attraverso il calcolo dell'Area Under Curve (AUC) a 12, 24, 36, 48 e 60 mesi, è stata valutata la capacità predittiva per i diversi esiti del TAC (utilizzando modelli univariati e multivariati con metodo LASSO) e confrontata con la capacità predittiva di EuroScore II e dell'STS score. La variabilità dell'AUC è stata stimata mediante convalida interna con bootstrap a 10.000 iterazioni.

## 4. Risultati

### 4.1 Caratteristiche cliniche di base della popolazione

Le caratteristiche cliniche di base della popolazione sono elencate in Tabella 7. L'età media della popolazione era di 81 anni (78-84), e diversi fattori di rischio cardiovascolare erano presenti nell'intera popolazione. L'STS score mediano per la mortalità era del 4,14 (2,85-6,29), mentre l'EuroScore II era di 2,83 (1,70-4,77). La frazione di eiezione ventricolare sinistra (LFEV) mediana era del 58% (53-63), il gradiente medio transvalvolare (MG) era di 44 mmHg (38-55) e la maggior parte dei pazienti (96%) presentava morfologia tricuspide della valvola aortica.

Solo il 13% della popolazione presentava una concomitante insufficienza mitralica da moderata a grave, ed il 15% di loro aveva una insufficienza tricuspidalica da moderata a grave.

**Tabella 7.** Caratteristiche cliniche di base dei pazienti (N=313).

<b>Fattori di rischio cardiovascolari tradizionali</b>	
Età (anni)	81 (78-84)
Genere femminile (n, %)	189 (60,3%)
Tabagismo (n, %)	18 (5,7%)
Ipertensione arteriosa (n, %)	269 (85,9%)
Diabete mellito (n, %)	96 (30,6%)
Stenosi carotidea > 30% (n, %)	189 (60,3%)
Patologia renale cronica avanzata (n, %)	38 (12,1%)
Precedente neoplasia (n, %)	90 (28,7%)
Precedente irradiazione toracica (n, %)	23 (7,3%)
Elettrodi intracardiaci (n, %)	28 (8,9%)
Dislipidemia (n, %)	228 (72,8%)
Body mass index BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.3 (23,6-28,9)
Fibrillazione atriale (n, %)	124 (39,6%)
Precedente intervento coronarico percutaneo (n, %)	90 (28,7%)

Precedente bypass coronarico (n,%)	23 (7,3%)
Precedente stroke (n, %)	90 (28,7%)
<b>Caratteristiche eccardiografiche</b>	
Frazione di eiezione ventricolare sinistra LVEF (%)	58 (53-63)
Gradiente medio transvalvolare MG (mmHg)	44 (38-55)
Morfologia tricuspide della valvola aortica (n, %)	297 (94,8%)
Diametro del tratto di efflusso ventricolare sinistro (mm)	22 (21-23)
Area valvolare aortica indicizzata AVAi (cm <sup>2</sup> )	0,4 (0,3-0,5)
Insufficienza mitrale moderato-severa (n, %)	39 (12,4%)
Insufficienza tricuspidalica moderata-severa (n, %)	46 (14,6%)
<b>Score di rischio cardiovascolari</b>	
EuroScore II (punteggio)	2.83 (1,7-4,7)
STS score (punteggio)	4.1 (2,8-6,2)

I valori sono espressi come mediana (intervallo interquartile) o n/N(%)

#### 4.2 Misurazioni TCC, calcium burden ed outcomes cardiovascolari

CAC severe erano presenti nell'11% della popolazione in studio, mentre MAC severe sono state identificate nel 7,7% dei pazienti; CVA severe erano presenti nella maggioranza dei pazienti (79%).

Le misurazioni TCC di base e la distribuzione assoluta della frequenza delle TAC sono riassunte rispettivamente nella Tabella 8 e nella Tabella 9.

**Tabella 8.** Misurazioni TCC di base.

<i>Caratteristiche</i>	<b>N = 313</b>
<b><i>Calcificazioni coronariche (CAC) (n, %)</i></b>	270 (87%)
CAC lievi (n, %)	102 (33%)
CAC moderate (n, %)	128 (41%)
CAC severe (n, %)	34 (11%)
CAC estese (n, %)	6 (1.9%)
<b><i>Calcificazioni anulus mitralico (MAC) (n, %)</i></b>	202 (65%)
MAC lievi (n, %)	110 (35%)

MAC moderate (n, %)	69 (22%)
MAC severe (n, %)	24 (7,7%)
<b>Calcificazioni valvolari aortiche (CVA) (n, %)</b>	313 (100%)
CVA lievi (n, %)	7 (2,2%)
CVA moderate (n, %)	60 (19%)
CVA severe (n, %)	246 (79%)
<b>Calcificazioni aorta ascendente (n, %)</b>	106 (34%)
< 90°	92 (29%)
90° to 270°	11 (3,5%)
≥ 270°	3 (1.0%)
< 1.5 mm	23 (7,3%)
≥ 1.5 mm	83 (27%)
<b>Calcificazioni arco aortico (n, %)</b>	235 (76%)
< 90°	125 (41%)
90° to 270°	102 (33%)
≥ 270°	8 (2,6%)
< 1,5 mm	14 (4,5%)
≥ 1,5 mm	221 (72%)
<b>Calcificazioni aorta discendente (n, %)</b>	169 (54%)
< 90°	131 (42%)
90° to 270°	33 (11%)
≥ 270°	6 (1,9%)
< 1,5 mm	7 (2,2%)
≥ 1,5 mm	163 (52%)

I valori sono espressi come n/N (%)

**Tabella 9.** Percentuali assolute dello score totale di Calcificazioni Aortiche Toraciche (TAC).

Punti totali	Item 1 (N)	Item 2 (N)	Item 3 (N)	Total score (N)
0	44	52	46	46
1	88	100	66	0
2	109	116	74	4
3	67	45	64	65

4	/	/	41	21
5	/	/	13	8
6	/	/	8	49
7	/	/	0	41
8	/	/	1	19
9	/	/	0	19
10	/	/	/	23
11	/	/	/	13
12	/	/	/	4
13	/	/	/	1
14	/	/	/	0
15	/	/	/	0

*Item 1* esprime il numero totale di siti aortici coinvolti; *Item 2* esprime il numero di siti in cui lo spessore delle calcificazioni > 1,5 mm; *Item 3* esprime l'estensione della calcificazione in termini interessamento circonferenziale.

All'interno della popolazione studiata, il 30% dei pazienti ha presentato MACE durante il periodo di follow-up, mentre nel 34% si è registrato il decesso per cause non-cardiovascolari (Tabella 10).

**Tabella 10.** Outcomes cardiovascolari maggiori, mortalità per tutte le cause e mortalità non-cardiovascolare.

<b><i>Outcomes cardiovascolari</i></b>	<b>N = 313</b>
MACE (n,%)	95 (30%)
Mortalità non-cardiovascolare (n,%)	106 (34%)
Mortalità cardiovascolare (n,%)	46 (15%)
Aritmie maggiori (n,%)	54 (17%)
Aritmie minori (n,%)	80 (26%)
Scompenso cardiaco (n,%)	98 (31%)
Stroke (n, %)	19 (6.1%)
Ospedalizzazione per cause cardiovascolari (n, %)	102 (33%)

MACE – eventi cardiovascolari maggiori

Nei modelli di Cox univariati, gli score CAC e CVA non hanno mostrato associazioni statisticamente significative con MACE, mortalità totale e mortalità non cardiovascolare.

Tuttavia, lo score MAC (Tabella 11) per la categoria più elevata è risultato associato in maniera statisticamente significativa a MACE (HR 2.32, 95% CI [1.13-4.77],  $p=0.02$ ), mortalità totale (HR 2.37, 95% CI [1.36-4.16],  $p< 0.0001$ ), e mortalità non cardiovascolare (HR 2.09, 95% CI [1.05-4.16],  $p=0.03$ ).

Nel frattempo, lo score TAC è risultato fattore predittivo significativo (Tabella 11) per MACE (HR 1.49, 95% CI [1.01-2.20],  $p=0.04$ ), mortalità totale (HR 1.63, 95% CI [1.19-2.24],  $p< 0.001$ ), e mortalità non-cardiovascolare (HR 1.73, 95% CI [1.19-2.51],  $p< 0.001=0.004$ ).

Le curve di Kaplan-Meier stratificate per lo score TAC hanno mostrato una distinta separazione per MACE, mortalità totale e mortalità non-cardiovascolare (Figura 10).

In confronto, il punteggio NTC ha dimostrato una capacità predittiva superiore per MACE (HR 2.12, 95% CI [1.21-4.10]), mortalità totale (HR 2.46, 95% CI [1.52-3.99]), e mortalità non cardiovascolare (HR 2.67, 95% CI [1.50-4.77]) rispetto all'EuroScore II e allo score STS score (Tabella 12A).

Inoltre, l'Area Sotto la Curva (AUC) ha dimostrato la migliore capacità dello score TAC totale nel predire MACE, mortalità totale e mortalità non cardiovascolare, rispetto agli score di rischio tradizionali EuroScore II ed STS score (Tabella 12B).

**Tabella 11.** Analisi univariata di Cox per TAC, CAC, MAC per la predizione MACE, mortalità totale e mortalità non-cardiovascolare.

Calcificazioni aortiche totali (TAC) Score			
Outcome	Best threshold	HR (CI 95%)	p-value
MACE	1.03	1.49 (1.01-2.20)	0.04
Mortalità totale	1.03	1.63 (1.19-2.24)	<0.001
Mortalità non-cardiovascolare	1.03	1.73 (1.19-2.51)	<0.001
Calcificazioni coronariche (CAC) Score			
Outcome	Contrast	HR (CI 95%)	p-value
MACE	1 vs. 0	1.11 (0.57-3.16)	0.8
	2 vs. 0	1.88 (0.95-3.73)	0.1
	3 vs. 0	1.34 (0.57-3.16)	0.5

<b>Mortalità totale</b>	1 vs. 0	1.07 (0.61-1.89)	0.8
	2 vs. 0	1.62 (0.95-2.77)	0.1
	3 vs. 0	1.72 (0.92-3.20)	0.1
<b>Mortalità non-cardiovascolare</b>	1 vs. 0	1.15 (0.59-2.24)	0.7
	2 vs. 0	1.57 (0.83-2.96)	0.2
	3 vs. 0	1.68 (0.79-3.55)	0.2
<b>Calcificazioni mitraliche (MAC) Score</b>			
<b>Outcome</b>	<b>Contrast</b>	<b>HR (CI 95%)</b>	<b>p-value</b>
<b>MACE</b>	1 vs. 0	1.04 (0.63-1.71)	0.9
	2 vs. 0	1.24 (0.72-2.14)	0.4
	3 vs. 0	2.32 (1.13-4.77)	<i>0.02</i>
<b>Mortalità totale</b>	1 vs. 0	1.12 (0.75-1.66)	0.6
	2 vs. 0	1.23 (0.79-1.92)	0.4
	3 vs. 0	2.37 (1.36-4.16)	<i>&lt;0.001</i>
<b>Mortalità non-cardiovascolare</b>	1 vs. 0	1.09 (0.68-1.74)	0.7
	2 vs. 0	1.36 (0.81-2.28)	0.2
	3 vs. 0	2.09 (1.05-4.16)	<i>0.03</i>
<b>Calcificazioni valvolari aortiche (CVA) Score</b>			
<b>Outcome</b>	<b>Contrast</b>	<b>HR (CI 95%)</b>	<b>p-value</b>
<b>MACE</b>	3 vs. 2	1.07 (0.65-1.74)	0.8
<b>Mortalità totale</b>	3 vs. 2	0.91 (0.63-1.34)	0.66
<b>Mortalità non-cardiovascolare</b>	3 vs. 2	1.17 (0.72-1.91)	0.52

MACE – eventi cardiovascolari maggiori; HR – hazard ratio; CI – intervallo di confidenza; *Valori in Italico sono considerati statisticamente significativi.*

**Tabella 12.** Modello statistico univariato di Cox per NTC score, EuroScore II, STS score per predire MACE, mortalità totale e mortalità non-cardiovascolare (A) ed analisi dell'Area Sotto la Curva (AUC) a 12, 24, 36, 48 e 60 mesi (B).

<b>A) Modello univariato di Cox</b>			
<b>Outcome</b>	<b>HR (CI 95%)</b>		
	<b>New Total Calcium score (NTC)</b>	<b>EuroScore II</b>	<b>STS score</b>
<b>MACE</b>	2.12 (1.21-4.10)*	1.05 (1.02-1.09)**	1.06 (1.02-1.10)**
<b>Mortalità totale</b>	2.46 (1.52-3.99)***	1.06 (1.04-1.09)***	1.07 (1.04-1.10)***
<b>Mortalità non-cardiovascolare</b>	2.67 (1.50-4.77)***	1.05 (1.02-1.09)**	1.06 (1.02-1.10)**

**Signif. codes: 0 '\*\*\*\*' 0.001 '\*\*\*' 0.01 '\*\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1**

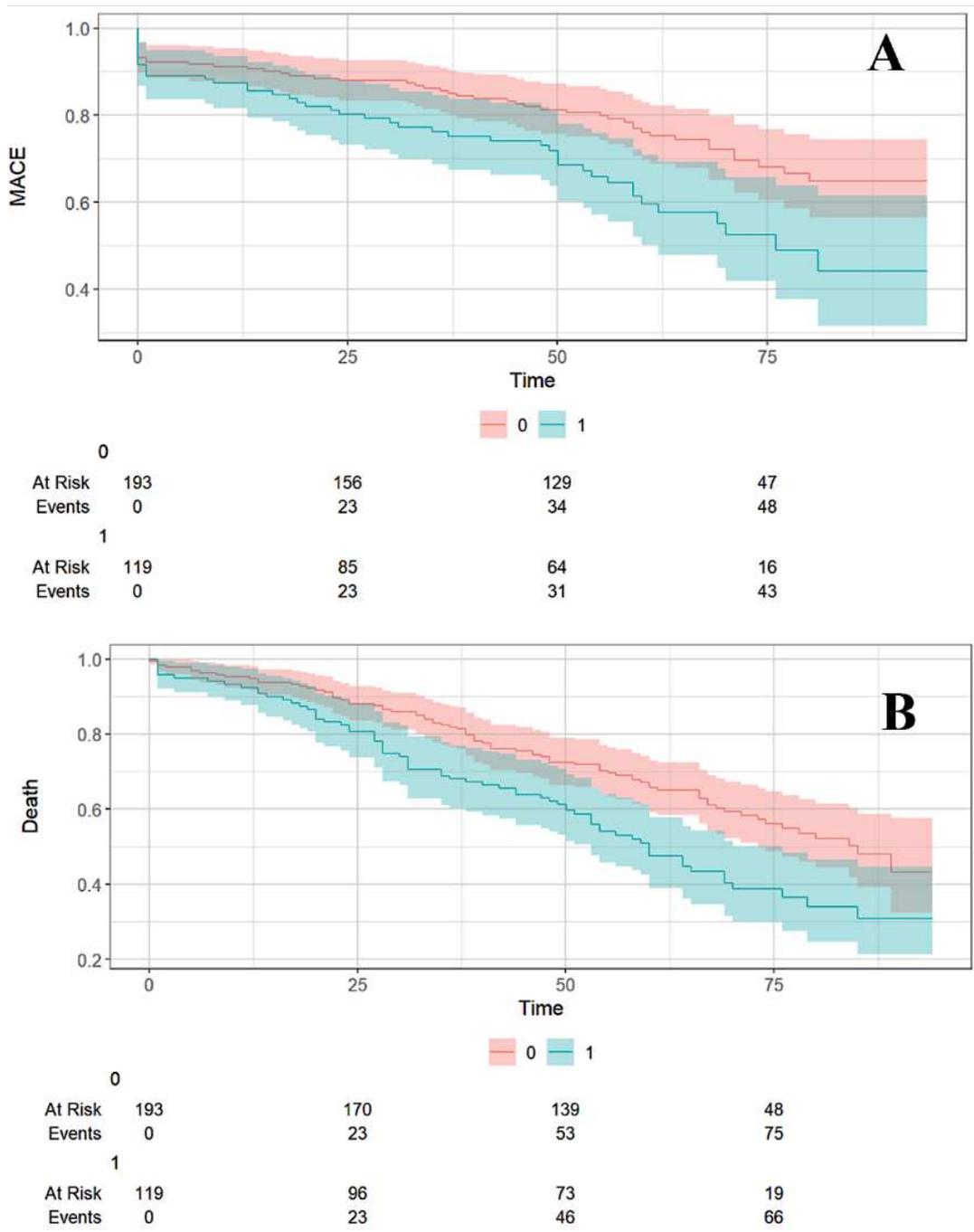
<b>B) (IQ1-IQ3) AUC media a 12, 24, 36, 48 e 60 mesi di follow-up</b>					
<b>Mean (Q1-Q3) of AUC</b>					
<b>Outcome</b>	<b>Time</b>	<b>New Total Calcium score</b>	<b>New Total Calcium score <sup>1</sup></b>	<b>Euro score II</b>	<b>STS score</b>
<b>MACE</b>	12	0.55 (0.49-0.61)	0.59 (0.58-0.59)	0.64 (0.58-0.69)	0.59 (0.53-0.64)
	24	0.58 (0.53-0.63)	0.59 (0.58-0.61)	0.62 (0.57-0.67)	0.59 (0.54-0.65)
	36	0.59 (0.54-0.63)	0.60 (0.58-0.61)	0.58 (0.53-0.63)	0.59 (0.55-0.64)
	48	0.60 (0.56-0.64)	0.63 (0.63-0.64)	0.61 (0.57-0.66)	0.60 (0.55-0.64)
	60	0.59 (0.54-0.65)	0.67 (0.67-0.68)	0.64 (0.60-0.69)	0.64 (0.60-0.70)
<b>Mortalità totale</b>	12	0.56 (0.47-0.65)	0.67 (0.66-0.68)	0.53 (0.44-0.61)	0.58 (0.50-0.66)
	24	0.61 (0.56-0.66)	0.66 (0.65-0.67)	0.56 (0.51-0.61)	0.60 (0.55-0.65)
	36	0.60 (0.56-0.64)	0.62 (0.62-0.64)	0.53 (0.48-0.57)	0.59 (0.55-0.63)
	48	0.61 (0.57-0.64)	0.65 (0.64-0.65)	0.58 (0.54-0.62)	0.60 (0.56-0.63)
	60	0.60 (0.55-0.64)	0.67 (0.66-0.68)	0.63 (0.59-0.67)	0.64 (0.60-0.68)
<b>Mortalità non-cardiovascolare</b>	12	0.54 (0.43-0.70)	0.65 (0.60-0.70)	0.42 (0.31-0.52)	0.50 (0.40-0.60)
	24	0.61 (0.55-0.67)	0.65 (0.65-0.67)	0.50 (0.45-0.56)	0.58 (0.52-0.64)
	36	0.60 (0.56-0.65)	0.60 (0.57-0.63)	0.49 (0.44-0.53)	0.58 (0.54-0.63)
	48	0.60 (0.56-0.64)	0.61 (0.58-0.63)	0.55 (0.51-0.59)	0.58 (0.54-0.62)
	60	0.61 (0.56-0.66)	0.64 (0.63-0.68)	0.61 (0.56-0.64)	0.64 (0.59-0.68)

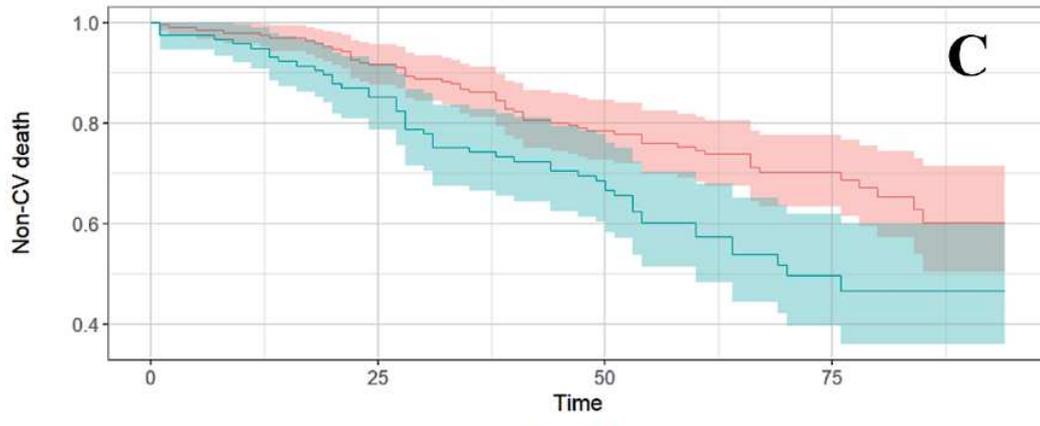
**Signif. codes: 0 '\*\*\*\*' 0.001 '\*\*\*' 0.01 '\*\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1**

**<sup>1</sup>Multivariate LASSO survival model**

MACE – eventi cardiovascolari maggiori; HR – hazard ratio; CI – intervallo di confidenza; STS- Society of Thoracic Surgeons; AUC – area under the curve; LASSO - Least Absolute Shrinkage and Selection Operator.

**Figura 10.** Curve di Kaplan-Meier per MACE (A), mortalità totale (B), e mortalità non-cardiovascolare (C) stratificate per classe di rischio secondo lo score TAC.





	0	1
At Risk	193	118
Events	0	0
	170	94
	16	17
	139	71
	40	35
	48	17
	51	49

## 5. Discussione

I principali risultati di questo studio sul significato prognostico del calcium burden nei pazienti con SVA severa sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare possono essere riassunti di seguito.

In primo luogo, lo score TAC olistico da noi proposto è in grado di predire MACE, mortalità totale e mortalità non-cardiovascolare dopo intervento di sostituzione valvolare. In secondo luogo, lo score NTC, che combina i punteggi CAC, MAC, CVA e TAC, ha dimostrato in maniera consistente una migliore performance predittiva per MACE, mortalità per tutte le cause e mortalità non-cardiovascolare rispetto agli score EuroScore II ed STS.

Questi nuovi score derivati dalla TCC potrebbero rappresentare uno strumento prognostico promettente, pratico e di facile utilizzo per l'uso clinico quotidiano nel contesto della SVA. Integrare questi score nella pratica di routine potrebbe infatti migliorare significativamente l'identificazione dei pazienti che richiedono un monitoraggio ed un follow-up più intensivi. Questo approccio potrebbe ottimizzare l'allocazione delle risorse e, in ultima analisi, migliorare gli outcomes dei pazienti attraverso cure tempestive e appropriate per coloro che presentano maggiori rischi.

### 5.1 Il calcium burden a livello coronarico, valvolare aortico e mitralico ed il rispettivo impatto sugli outcomes cardiovascolari

Nel presente studio, gli score CAC e CVA non si sono dimostrati in grado di predire gli esiti cardiovascolari oggetto di studio.

Contemporaneamente, un score MAC elevato (indice di calcificazioni mitraliche severe) è stato associato a MACE, mortalità per tutte le cause e mortalità non-cardiovascolare nei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica (SV). Dati recenti supportano infatti il ruolo della TCC prima dell'esecuzione della TAVI per la pianificazione pre-procedurale e una contemporanea valutazione coronarica, riducendo la necessità di indagini angiografiche invasive (88).

Il ruolo delle calcificazioni coronariche (CAC) nell'evoluzione della cardiomiopatia ischemica è un argomento ben studiato e conosciuto, mentre l'impatto del calcium

burden coronarico nei pazienti con SVA non è altrettanto ben compreso. La presenza di arteriopatia coronarica (CAD) è stata riportata nel 60-80% dei pazienti affetti da SVA severa candidati ad intervento di sostituzione valvolare aortica (SV). Questa forte relazione può essere spiegata dalla presenza nelle due patologie di fattori di rischio cardiovascolari condivisi, come insufficienza renale cronica, diabete mellito, ipertensione, ipercolesterolemia, sesso ed età. Diversi studi hanno portato a conclusioni molto diverse: alcuni hanno mostrato come la presenza di CAD abbia valore prognostico negativo nullo, altri invece hanno evidenziato un effetto prognostico negativo parziale (solo in caso di lesioni severe o complesse) o altri ancora un effetto prognostico negativo sistematico sugli esiti a breve e lungo termine (89). Anche se alcuni studi suggeriscono il potenziale ruolo delle CAC nel predire gli esiti cardiovascolari in specifici scenari clinici, i nostri risultati enfatizzano che nei pazienti con SVA severa, lo score CAC rappresenta con maggior probabilità un fattore modificatore del rischio cardiovascolare, piuttosto che un fattore di rischio per MACE (90,91).

La rilevanza prognostica delle calcificazioni mitraliche (MAC) non è ancora stata ampiamente studiata. Un esiguo numero di studi precedenti ha collegato lo score MAC, derivato dalla TCC, ad un aumento della mortalità cardiovascolare e per tutte le cause (92,93). I nostri risultati sono in linea con quelli riportati da Abramowitz *et al.*, che hanno evidenziato che lo score MAC per la categoria più alta (MAC severo vs. non-MAC) era associato a MACE, mortalità per tutte le cause e mortalità non-cardiovascolare (94). Inoltre, Brodov *et al.* hanno dimostrato come lo score MAC sia una potente variabile predittiva di anomalie del sistema di conduzione post-TAVI e hanno suggerito di incorporare lo score MAC nella valutazione di routine prima della procedura TAVI (95). Nonostante alcuni studi abbiano collegato lo score MAC con il carico di malattia aterosclerotica, noi consideriamo piuttosto lo score MAC come un indicatore della severità della malattia cardiovascolare e non come un fattore di rischio in sé.

Pertanto, i nostri risultati enfatizzano come lo score MAC potrebbe essere un utile strumento di TCC con potenziale significato prognostico, specificatamente per quei con MAC severo, traducendosi quindi in un follow-up più stretto per specifici soggetti candidati a sostituzione valvolare (SV).

## 5.2 Un nuovo score aortico TAC predice MACE, mortalità totale e mortalità non-cardiovascolare in pazienti con SVA severa sottoposti a SV

Nel presente studio, il nuovo score aortico TAC ha mostrato la capacità di predire MACE, mortalità per tutte le cause e mortalità non-cardiovascolare. Vari sistemi di scoring del rischio CV, come l'EuroScore II e lo score STS, sono attualmente disponibili per predire la mortalità ad 1 anno nei pazienti con SVA sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare (SV), ma la loro capacità nel predire accuratamente la mortalità a medio e lungo termine è invece limitata (86,87). Questi sistemi incorporano una serie di variabili cliniche e procedurali, ma nessuno di essi include la distribuzione e l'estensione della calcificazione aortica. Recentemente, alcuni studi hanno sottolineato il ruolo della valutazione del calcium burden vascolare al fine di migliorare la stratificazione del rischio nei pazienti con SVA severa (96,97). Hamandi *et al.* hanno dimostrato che il calcium burden a livello dell'aorta toracica, valutato attraverso software specifico semi-automatico, predice la mortalità ad 1 anno post-TAVI (98).

Nel presente studio, il nuovo score TAC, che comprende una valutazione semiquantitativa del calcium burden a livello toracico, è stato indipendentemente associato, nell'analisi univariata di Cox, a MACE, mortalità per tutte le cause e mortalità non-cardiovascolare, suggerendo che, oltre alle variabili cliniche e procedurali, il carico di calcificazione aortica potrebbe ricoprire un ruolo importante per gli outcome cardiovascolari. Lo score CAPRI recentemente pubblicato, che combina il criterio TAC, ottenuto attraverso l'utilizzo di software semi-automatici dedicati, con i fattori prognostici CV classici, si è rivelato strumento predittivo nel determinare la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause a 1 anno (99).

Mentre studi precedenti hanno esplorato individualmente gli scores CAC, MAC, CVA e TAC (95,97,98), ad oggi nessuno studio aveva ancora valutato l'impatto di un punteggio totale di calcificazione sulla prognosi cardiovascolare. Questo è il primo studio che ha dimostrato il potenziale ruolo di un calcium burden totale nel predire MACE, mortalità per tutte le cause e mortalità non-cardiovascolare nei pazienti con stenosi aortica sottoposti a sostituzione valvolare

aortica (SV). Nella nostra popolazione, lo score NTC ha fornito in maniera consistente una migliore performance predittiva per MACE, mortalità per tutte le cause e mortalità non-cardiovascolare rispetto agli scores EuroScore II e STS. Inoltre, nel punteggio NTC, il contributo principale è dato dal punteggio TAC, che rispetto ai punteggi di rischio tradizionali, ha presentato migliori valori predittivi per gli outcomes studiati. Pertanto, i nostri risultati suggeriscono la potenziale utilità di uno score di rischio comprensivo che integri aspetti clinici e procedurali (riflessi dagli elementi degli score EuroScore II e STS) insieme a caratteristiche anatomiche legate al calcium burden della stenosi aortica (espresso dagli score CAC, MAC, CVA e TAC).

La calcificazione arteriosa è altamente correlata con il carico di aterosclerosi sistemica e diversi studi hanno collegato la calcificazione dell'aorta toracica con la mortalità e morbilità non-cardiovascolare nella popolazione generale (100–102). Come già affermato, lo score CAC, lo score classico CVA e lo score MAC non severo non forniscono valori prognostici significativi per la nostra coorte di pazienti con stenosi aortica. Tuttavia, quando considerati insieme, l'NTC è emerso come un fattore di rischio indipendente per MACE, mortalità per tutte le cause e mortalità non-cardiovascolare. Questi risultati sottolineano l'importanza di un approccio olistico nella valutazione dell'impatto della calcificazione aortica, poiché il carico di calcificazione indica probabilmente uno stadio più avanzato della malattia e, di conseguenza, una prognosi cardiovascolare peggiore. Sono state valutate le calcificazioni solo a livello dell'aorta toracica, poiché uno studio precedente ha mostrato un impatto prognostico ridotto del calcium burden addominale (103) e inoltre perché una TCC dell'aorta intera non era disponibile per tutti i pazienti.

In conclusione, lo score NTC, basato su una valutazione semiquantitativa, si presenta come uno strumento nuovo, conveniente (non sono infatti necessari ulteriori software costosi) e sempre disponibile.

### 5.3 Limiti

Diverse potenziali limiti del nostro studio meritano di essere considerati. In primo luogo, questo è uno studio retrospettivo, monocentrico, quindi non possiamo attribuire causalità. Il limite più significativo del nostro studio è la mancanza di un consenso universale riguardo alla gravità della distribuzione del calcio nei diversi

segmenti dell'aorta. Un altro limite potrebbe essere legato alla coorte relativamente piccola di pazienti nel quartile più alto di gravità del MAC, che abbiamo dimostrato essere un fattore predittivo indipendente di MACE, mortalità per tutte le cause e mortalità non-cardiovascolare per questa categoria. Tuttavia, i nostri risultati sono in linea con recenti rapporti sul MAC provenienti da diverse popolazioni geografiche.

## **6. Conclusioni**

La TCC rappresenta uno strumento prezioso nel valutare il rischio di MACE, mortalità totale e mortalità non-cardiovascolare nei pazienti con SVA severa degenerativo-calcifica sottoposti a sostituzione valvolare aortica (SV).

Il presente studio ha identificato che gli score derivati dalla TCC di recente sviluppo, TAC e NTC (che combina gli score CAC, MAC, CVA e TAC) sono fattori predittivi indipendenti di MACE, mortalità totale e mortalità non-cardiovascolare nei pazienti con SVA sottoposti a SV. Questi nuovi score derivati dalla TCC potrebbero rappresentare uno strumento clinico promettente, pratico e di facile utilizzo, senza la necessità di eseguire esami aggiuntivi, e l'implementazione di questi score nella pratica clinica potrebbe migliorare l'identificazione dei pazienti che trarrebbero maggior beneficio da un follow-up più stretto ed intensivo.

Questo tipo di valutazione potrebbe aiutare i clinici nella pianificazione pre-procedurale e nella gestione dei pazienti, consentendo una migliore identificazione dei pazienti ad alto rischio e un'ottimizzazione delle strategie terapeutiche.

## 7. Bibliografia

1. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 14;43(7):561–632.
2. Carabello BA, Paulus WJ, Blase P, Carabello A. Aortic stenosis. *The Lancet*. 2009;373:956–66. Available from: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
3. Sengeløv M, Cheng S, Biering-Sørensen T, Matsushita K, Konety S, Solomon SD, et al. Ideal cardiovascular health and the prevalence and severity of aortic stenosis in elderly patients. *J Am Heart Assoc*. 2018 Feb 1;7(3). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.117.007234>
4. Clark MA, Arnold S V., Duhay FG, Thompson AK, Keyes MJ, Svensson LG, et al. Five-year clinical and economic outcomes among patients with medically managed severe aortic stenosis: results from a Medicare claims analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Sep;5(5):697–704. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22949492/>
5. Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clin Proc*. 2018 Apr 1;93(4):488–508. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29622096/>
6. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, Lereun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 10;62(11):1002–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727214/>
7. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017.

- Circulation. 2020 May 26;141(21):1670–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223336/>
8. Supino PG, Borer JS, Preibisz J, Bornstein A. The Epidemiology of Valvular Heart Disease: a Growing Public Health Problem. *Heart Fail Clin.* 2006 Oct 1;2(4):379–93.
  9. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet.* 2006 Sep 16;368(9540):1005–11.
  10. Pawade T, Sheth T, Guzzetti E, Dweck MR, Clavel MA. Why and How to Measure Aortic Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. Vol. 12, *JACC: Cardiovascular Imaging.* Elsevier Inc.; 2019. p. 1835–48.
  11. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2017 Apr 1;30(4):372–92.
  12. Carabello BA. Introduction to Aortic Stenosis. *Circ Res.* 2013 Jul 5;113(2):179–85. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.113.300156>
  13. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of “degenerative” valvular aortic stenosis: Histological and immunohistochemical studies. *Circulation.* 1994;90(2):844–53.
  14. Jan Stritzke<sup>1</sup> PLNMRPMBMWLALADWKUKHWH and HS for the MI. Association between degenerative aortic valve disease and long-term exposure to cardiovascular risk factors: results of the longitudinal

population- based KORA/MONICA survey. Vol. 30, European Heart Journal. 2009. p. 1940–2.

15. Fendley Stewart B, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease.
16. Thanassoulis G, Massaro JM, Cury R, Manders E, Benjamin EJ, Vasan RS, et al. Associations of Long-Term and Early Adult Atherosclerosis Risk Factors With Aortic and Mitral Valve Calcium. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 1;55(22):2491–8.
17. Rassi AN, Pibarot P, Elmariah S. Left ventricular remodelling in aortic stenosis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014 Sep 1;30(9):1004–11. Available from: <http://onlinecjc.ca/article/S0828282X1400292X/fulltext>
18. Stassen J, Ewe SH, Hirasawa K, Butcher SC, Singh GK, Amanullah MR, et al. Left ventricular remodelling patterns in patients with moderate aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Sep 10;23(10):1326–35. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jeac018>
19. Dutta P, James JF, Kazik H, Lincoln J. Genetic and Developmental Contributors to Aortic Stenosis. *Circ Res*. 2021 Apr 30;128(9):1330–43. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.120.317978>
20. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process. *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):1783–91. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006767>

21. Pontone G, Marano R, Agricola E, Alushi B, Bartorelli A, Cameli M, et al. Recommendations in pre-procedural imaging assessment for transcatheter aortic valve implantation intervention: Italian Society of Cardiology (SIC)-Italian Society of Medical and Interventional Radiology (SIRM) position paper part 1 (Clinical Indication and Basic Technical Aspects, Heart Team, Role of Echocardiography). *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2022 Apr 1;23(4):216–27.
22. Cueff C, Serfaty JM, Cimadevilla C, Laissy JP, Himbert D, Tubach F, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: Correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart*. 2011 May;97(9):721–6.
23. Pawade T, Clavel MA, Tribouilloy C, Dreyfus J, Mathieu T, Tastet L, et al. Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients With Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Mar 1;11(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29555836/>
24. Delgado V, Clavel MA, Hahn RT, Gillam L, Bax J, Sengupta PP, et al. How Do We Reconcile Echocardiography, Computed Tomography, and Hybrid Imaging in Assessing Discordant Grading of Aortic Stenosis Severity? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Feb 1;12(2):267–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30732722/>
25. Chahal NS, Drakopoulou M, Gonzalez-Gonzalez AM, Manivarmane R, Khattar R, Senior R. Resting Aortic Valve Area at Normal Transaortic Flow Rate Reflects True Valve Area in Suspected Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Oct 1;8(10):1133–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26363832/>
26. Writing Committee Members, Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive

Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Feb 2;77(4):450–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33342587>

27. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, et al. The Complex Nature of Discordant Severe Calcified Aortic Valve Disease Grading: New Insights From Combined Doppler Echocardiographic and Computed Tomographic Study. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 17;62(24):2329–38.
28. Cueff C, Serfaty JM, Cimadevilla C, Laissy JP, Himbert D, Tubach F, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart.* 2011 May 1;97(9):721–6. Available from: <https://heart.bmj.com/content/97/9/721>
29. Pestelli G, Pergola V, Totaro G, Previtro M, Aruta P, Cecchetto A, et al. Value of Left Ventricular Indexed Ejection Time to Characterize the Severity of Aortic Stenosis. *J Clin Med.* 2022 Apr 1;11(7).
30. Bergler-Klein J, Klar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation.* 2004 May 18;109(19):2302–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15117847/>
31. Gerber IL, Stewart RAH, Leggett ME, West TM, French RL, Sutton TM, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation.* 2003 Apr 15;107(14):1884–90.
32. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, Suri RM, Jaffe AS, Mahoney DW, et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol.* 2014 May 20;63(19):2016–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24657652/>

33. Rajani R, Hancock J, Chambers JB. The art of assessing aortic stenosis. *Heart*. 2012 Nov 1;98(Suppl 4):iv14–22. Available from: [https://heart.bmj.com/content/98/Suppl\\_4/iv14](https://heart.bmj.com/content/98/Suppl_4/iv14)
34. Everett RJ, Tastet L, Clavel MA, Chin CWL, Capoulade R, Vassiliou VS, et al. Progression of Hypertrophy and Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis: A Multicenter Cardiac Magnetic Resonance Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Jun 1;11(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29914867/>
35. Treibel TA, López B, González A, Menacho K, Schofield RS, Ravassa S, et al. Reappraising myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an invasive and non-invasive study in 133 patients. *Eur Heart J*. 2018 Feb 21;39(8):699–709. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020257/>
36. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, Dona C, et al. Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jan 19;77(2):128–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33181246/>
37. Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clin Proc*. 2018 Apr 1;93(4):488–508. Available from: <http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025619618300727/fulltext>
38. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597–607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20961243/>
39. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, et al. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll*

- Cardiol. 2016 Jun 7;67(22):2565–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27050187/>
40. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2016 Apr 28;374(17):1609–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27040324/>
  41. Blanke P, Weir-McCall JR, Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Jilaihawi H, et al. Computed Tomography Imaging in the Context of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)/Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019 Jan 1;12(1):1–24.
  42. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019 May 2;380(18):1695–705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883058/>
  43. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O’Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019 May 2;380(18):1706–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883053/>
  44. Flores-Umanzor E, Keshvara R, Reza S, Asghar A, Rashidul Anwar M, Cepas-Guillen PL, et al. A systematic review of contrast-enhanced computed tomography calcium scoring methodologies and impact of aortic valve calcium burden on TAVI clinical outcomes. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2023 Nov 1;17(6):373–83. Available from: <http://www.journalofcardiovascularct.com/article/S1934592523004173/fulltext>

45. Alkhouli M, Zack CJ, Sarraf M, Bashir R, Nishimura RA, Eleid MF, et al. Morbidity and Mortality Associated With Balloon Aortic Valvuloplasty: A National Perspective. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017 May 1;10(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495894/>
46. Joanna Cowell S, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. A Randomized Trial of Intensive Lipid-Lowering Therapy in Calcific Aortic Stenosis. Available from: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
47. Movahed MR, Saito Y, Ahmadi-Kashani M, Ebrahimi R. Mitral annulus calcification is associated with valvular and cardiac structural abnormalities. *Cardiovasc Ultrasound.* 2007;5.
48. Jenkins WSA, Vesey AT, Shah ASV, Pawade TA, Chin CWL, White AC, et al. Valvular 18F-Fluoride and 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake Predict Disease Progression and Clinical Outcome in Patients with Aortic Stenosis. Vol. 66, *Journal of the American College of Cardiology.* Elsevier USA; 2015. p. 1200–1.
49. Aphael R, Osenhek R, Eroid G, Orenta P, Ang RL, Ünther G, et al. Volume 343 Number 9 · 611 PREDICTORS OF OUTCOME IN SEVERE, ASYMPTOMATIC AORTIC STENOSIS PREDICTORS OF OUTCOME IN SEVERE, ASYMPTOMATIC AORTIC STENOSIS ABSTRACT Background Whether to perform valve replace. 2000.
50. Marano R, Pontone G, Agricola E, Alushi B, Bartorelli A, Cameli M, et al. Recommendations in pre-procedural imaging assessment for TAVI intervention: SIC-SIRM position paper part 2 (CT and MR angiography, standard medical reporting, future perspectives). *Radiol Med.* 2022 Mar 1;127(3):277–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35129758/>
51. Milhorini Pio S, Bax J, Delgado V. How valvular calcification can affect the outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *Expert*

- Rev Med Devices. 2020 Aug 2;773–84. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17434440.2020.1789456>
52. McEniery CM, McDonnell BJ, So A, Aitken S, Bolton CE, Munnery M, et al. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. *Hypertension*. 2009 Mar;53(3):524–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19171791/>
53. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007 Apr;71(8):802–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17311068/>
54. Tsao CW, Pencina KM, Massaro JM, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS, et al. Cross-sectional relations of arterial stiffness, pressure pulsatility, wave reflection, and arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Nov 1;34(11):2495–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25169933/>
55. Cecelja M, Jiang B, Bevan L, Frost ML, Spector TD, Chowienczyk PJ. Arterial Stiffening Relates to Arterial Calcification But Not to Noncalcified Atheroma in Women: A Twin Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar 3;57(13):1480. Available from: </pmc/articles/PMC3919172/>
56. Leow K, Szulc P, Schousboe JT, Kiel DP, Teixeira-Pinto A, Shaikh H, et al. Prognostic Value of Abdominal Aortic Calcification: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Am Heart Assoc*. 2021 Jan 19;10(2):1–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33439672/>
57. Vos A, Houben IB, Celeng C, Takx RAP, Isgum I, Mali WPTM, et al. Aortic calcification: A postmortem CT validation study in a middle-

- aged population. *Eur J Radiol.* 2023 Feb 1;159. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36610325/>
58. Hamandi M, Amiens P, Grayburn PA, Al-Azizi K, van Zyl JS, Lanfear AT, et al. Usefulness of Thoracic Aortic Calcium to Predict 1-Year Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2021 Feb 1;140:103–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33144156/>
59. Guerrero M, Wang DD, Pursnani A, Eleid M, Khalique O, Urena M, et al. A Cardiac Computed Tomography-Based Score to Categorize Mitral Annular Calcification Severity and Predict Valve Embolization. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020 Sep 1;13(9):1945–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32417332/>
60. Fox CS, Vasan RS, Parise H, Levy D, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003 Mar 25;107(11):1492–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12654605/>
61. Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, Belanger AJ, Comai K, Fuller DL, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med.* 1992 Aug 6;327(6):374–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1625711/>
62. Hirasawa K, Butcher SC, Pereira AR, Meucci MC, Stassen J, van Rosendaal P, et al. Hemodynamic implications of mitral annular calcification in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2023 Nov 1;39(11):2183–92.
63. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology.* 2003 Sep 1;228(3):826–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12869688/>

64. Peng AW, Dardari ZA, Blumenthal RS, Dzaye O, Obisesan OH, Uddin SMI, et al. Very High Coronary Artery Calcium ( $\geq 1000$ ) and Association With Cardiovascular Disease Events, Non-Cardiovascular Disease Outcomes, and Mortality: Results From MESA. *Circulation*. 2021 Apr 20;143(16):1571–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33650435/>
65. Dagan M, Cheung K, Quine E, Gard E, Johnston R, Barker S, et al. Coronary Artery Disease Risk Prediction in Patients With Severe Aortic Stenosis: Development and Validation of the Aortic Stenosis-Coronary Artery Disease (AS-CAD) Score. *American Journal of Cardiology*. 2023 Oct 15;205:134–40.
66. Kuzo N, Stähli BE, Erhart L, Anwer S, Schindler M, Kebernik J, et al. Outcome of Patients With Severe Aortic Stenosis and Normal Coronary Arteries Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *American Journal of Cardiology*. 2021 Mar 15;143:89–96.
67. Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, et al. Evaluation and Clinical Implications of Aortic Valve Calcification Measured by Electron-Beam Computed Tomography. *Circulation*. 2004 Jul 20;110(3):356–62. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.0000135469.82545.D0>
68. Linde L, Carter-Storch R, Christensen NL, Dahl J, Ovrehus KA, Diederichsen A, et al. STRONG CORRELATION BETWEEN AORTIC VALVE CALCIFICATION SCORE BY CARDIAC COMPUTED TOMOGRAPHY AND TOTAL VALVE CALCIUM IN PATIENTS WITH SEVERE AORTIC VALVE STENOSIS. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar;71(11):A1985.
69. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast

- computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar 15;15(4):827–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2407762/>
70. Dweck MR, Loganath K, Bing R, Treibel TA, Mccann GP, Newby DE, et al. Multi-modality imaging in aortic stenosis: an EACVI clinical consensus document. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;24. Available from: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jead153>
71. Renker M, Schoepf UJ, Kim WK. Combined CT Coronary Artery Assessment and TAVI Planning. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Apr 1;13(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37046545/>
72. Cury RC, Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Berman D, Bittencourt M, et al. CAD-RADS™ 2.0 – 2022 Coronary Artery Disease – Reporting and Data System An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Cardiology (ACC), the American College of Radiology (ACR) and the North America Society of Cardiovascular Imaging (NASCI). *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2022 Oct 1;4(4):e220183. Available from: <https://utsouthwestern.elsevierpure.com/en/publications/cad-rads-20-2022-coronary-artery-disease-reporting-and-data-syste-3>
73. Xie JX, Cury RC, Leipsic J, Crim MT, Berman DS, Gransar H, et al. The Coronary Artery Disease-Reporting and Data System (CAD-RADS) Prognostic and Clinical Implications Associated With Standardized Coronary Computed Tomography Angiography Reporting. 2018.
74. Williams MC, Moss A, Dweck M, Hunter A, Pawade T, Adamson PD, et al. Standardized reporting systems for computed tomography coronary angiography and calcium scoring: A real-world validation of CAD-RADS and CAC-DRS in patients with stable chest pain. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2020 Jan 1;14(1):3–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31377034/>

75. Czaja-Ziółkowska MZ, Wasilewski J, Gąsior M, Głowacki J. An update on the coronary calcium score: a review for clinicians. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*. 2022;18(3):201–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36751288/>
76. Głowacki J, Krysiński M, Czaja-Ziółkowska M, Wasilewski J. Machine Learning-based Algorithm Enables the Exclusion of Obstructive Coronary Artery Disease in the Patients Who Underwent Coronary Artery Calcium Scoring. *Acad Radiol*. 2020 Oct 1;27(10):1416–21. Available from: <http://www.academicradiology.org/article/S1076633219305884/fulltext>
77. Golub IS, Termeie OG, Kristo S, Schroeder LP, Lakshmanan S, Shafter AM, et al. Major Global Coronary Artery Calcium Guidelines. Vol. 16, *JACC: Cardiovascular Imaging*. Elsevier Inc.; 2023. p. 98–117.
78. Spaziano M, Chieffo A, Watanabe Y, Chandrasekhar J, Sartori S, Lefèvre T, et al. Computed tomography predictors of mortality, stroke and conduction disturbances in women undergoing TAVR: A sub-analysis of the WIN-TAVI registry. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018 Jul 1;12(4):338–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29735255/>
79. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr 1;105(4):S117–314. Available from: <http://www.kidney-international.org/article/S0085253823007664/fulltext>
80. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504439/>

81. Hindricks G, Potpara T, Kirchhof P, Kühne M, Ahlsson A, Balsam P, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373–498. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860505/>
82. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):4043–140. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37622663/>
83. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Sep 26;41(12):1874–2071. Available from: [https://journals.lww.com/jhypertension/fulltext/2023/12000/2023\\_esh\\_guidelines\\_for\\_the\\_management\\_of\\_arterial.2.aspx](https://journals.lww.com/jhypertension/fulltext/2023/12000/2023_esh_guidelines_for_the_management_of_arterial.2.aspx)
84. Pontone G, Rossi A, Guglielmo M, Dweck MR, Gaemperli O, Nieman K, et al. Clinical applications of cardiac computed tomography: a consensus paper of the European Association of Cardiovascular Imaging-part I. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Mar 1;23(3):299–314. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35076061/>
85. Movva R, Murthy K, Romero-Corral A, Seetha Rammohan HR, Fumo P, Pressman GS. Calcification of the mitral valve and annulus: systematic evaluation of effects on valve anatomy and function. *J Am*

- Soc Echocardiogr. 2013 Oct;26(10):1135–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23876995/>
86. Hemmann K, Sirotina M, De Rosa S, Ehrlich JR, Fox H, Weber J, et al. The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 Aug;17(2):359–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23644728/>
87. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Apr 1;41(4):734–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22378855/>
88. Kondoleon NP, Layoun H, Spiliadis N, Sipko J, Kanaan C, Harb S, et al. Effectiveness of Pre-TAVR CTA as a Screening Tool for Significant CAD Before TAVR. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023 Aug 28;16(16):1990–2000. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37648347/>
89. Minten L, Wissels P, McCutcheon K, Bennett J, Adriaenssens T, Desmet W, et al. The Effect of Coronary Lesion Complexity and Preprocedural Revascularization on 5-Year Outcomes After TAVR. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022 Aug 22;15(16):1611–20.
90. Bjelobrk MB, Kovacevic MK, Cankovic MC, Ilic AI, Miljkovic TM, Preveden AP, et al. Impact of coronary artery calcium score level in prediction of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2023 Nov 9;44(Supplement\_2). Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.1267>
91. Seyahi N, Alagoz S, Atli Z, Ozcan SG, Tripepi G, Bakir A, et al. Coronary artery calcification progression and long-term cardiovascular outcomes in renal transplant recipients: an analysis by

- the joint model. *Clin Kidney J.* 2022 Jan 1;15(1):101. Available from: [/pmc/articles/PMC8796795/](#)
92. Ramaraj R, Manrique C, Hashemzadeh M, Reza Movahed FACC FASCAI FACP FCCP M, Reza Movahed M. Mitral annulus calcification is independently associated with all-cause mortality. *Exp Clin Cardiol.* 2013;18(1):e5. Available from: [/pmc/articles/PMC3716491/](#)
  93. Völzke H, Haring R, Lorbeer R, Wallaschofski H, Reffelmann T, Empen K, et al. Heart valve sclerosis predicts all-cause and cardiovascular mortality. *Atherosclerosis.* 2010 Apr;209(2):606–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19922935/>
  94. Abramowitz Y, Kazuno Y, Chakravarty T, Kawamori H, Maeno Y, Anderson D, et al. Concomitant mitral annular calcification and severe aortic stenosis: prevalence, characteristics and outcome following transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2017 Apr 21;38(16):1194–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28039339/>
  95. Brodov Y, Konen E, Di Segni M, Samoocha D, Chernomordik F, Barbash I, et al. Mitral Annulus Calcium Score. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019 Dec 1;12(1):e007508. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30636515/>
  96. Vollema EM, Delgado V, Bax JJ. Aortic Valve Calcium Load: Diagnostic and Prognostic Implications in Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018 Mar 1;11(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29555841/>
  97. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Sep 23;64(12):1202–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25236511/>

98. Hamandi M, Amiens P, Grayburn PA, Al-Azizi K, van Zyl JS, Lanfear AT, et al. Usefulness of Thoracic Aortic Calcium to Predict 1-Year Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2021 Feb 1;140:103–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33144156/>
99. Lantelme P, Eltchaninoff H, Rabilloud M, Souteyrand G, Dupré M, Spaziano M, et al. Development of a Risk Score Based on Aortic Calcification to Predict 1-Year Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019 Jan 1;12(1):123–32.
100. Anugula D, Cardoso R, Grandhi GR, Blankstein R, Nasir K, Al-Mallah M, et al. Extra-coronary Calcification and Cardiovascular Events: What Do We Know and Where Are We Heading? *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36040566/>
101. Cho IJ, Chang HJ, Heo R, Kim IC, Sung JM, Chang BC, et al. Association of Thoracic Aorta Calcium Score With Left Ventricular Hypertrophy and Clinical Outcomes in Patients With Severe Aortic Stenosis After Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg.* 2017 Jan 1;103(1):74–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27440307/>
102. Thomas IC, Thompson CA, Yang M, Allison MA, Forbang NI, Michos ED, et al. Thoracic Aorta Calcification and Noncardiovascular Disease-Related Mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(8):1926–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29954753/>
103. Harbaoui B, Montoy M, Charles P, Boussel L, Liebgott H, Girerd N, et al. Aorta calcification burden: Towards an integrative predictor of cardiac outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Atherosclerosis.* 2016 Mar 1;246:161–8.