

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



DOTTORATO DI RICERCA IN MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE

CURRICULUM IN SCIENZE CARDIOVASCOLARI E GERONTOLOGICHE

XXIX Ciclo

Coordinatore: Prof. Gianni Marone

TESI DI DOTTORATO

**CARATTERIZZAZIONE ED IMPATTO PROGNOSTICO
DEGLI EVENTI DI SANGUINAMENTO IN RELAZIONE AL
SITO DI ACCESSO VASCOLARE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI
AD IMPIANTO TRANSCATETERE DI VALVOLA AORTICA**

TUTOR

**Chiar.mo
Prof. Bruno Trimarco**

CANDIDATO

Dott. Raffaele Piccolo

INDICE

• ABBREVIAZIONI	3
• INTRODUZIONE	4
• METODI	9
• RISULTATI	13
• DISCUSSIONE	17
• CONCLUSIONI	23
• BIBLIOGRAFIA	24
• LEGENDA DELLE FIGURE	31
• TABELLE	33
• FIGURE	37

ABBREVIAZIONI

HR, Hazard ratio

TAVI, Transcatheter aortic valve implantation

VARC, Valve Academic Research Consortium

Introduzione

La stenosi valvolare aortica rappresenta la malattia valvolare più diffusa nei paesi occidentali e, dal punto di vista epidemiologico, la prevalenza di tale condizione è in costante aumento a causa dell'invecchiamento globale della popolazione e dell'aumento dell'età media di sopravvivenza associata all'allungamento della durata media della vita.(1) A causa del cambiamento delle caratteristiche epidemiologiche della popolazione, particolarmente nei paesi sviluppati, la causa più comune della stenosi aortica non è più la malattia reumatica, ma la degenerazione calcifica di una valvola tricuspidale o di una valvola congenitamente bicuspidale.(2) Gli studi di popolazione mediante valutazione ecocardiografica indicano che il 5% circa della popolazione USA con età superiore ai settantacinque anni presenta una stenosi aortica di grado moderato-severo.(3,4)

Dal punto di vista fisiopatologico, la triade sintomatica costituita da angina, sincope e dispnea rappresenta solo l'ultimo stadio della storia naturale della stenosi aortica, in cui l'ostacolo all'efflusso dal ventricolo sinistro, dovuto alla stenosi stessa, con un gradiente pressorio, aorta-ventricolo sinistro, direttamente proporzionale all'entità della stenosi, determina dapprima una risposta del ventricolo sinistro di carattere compensatorio, con sviluppo di ipertrofia concentrica ed aumentata contrattilità, e successivamente una risposta di maladattamento, con riduzione della compliance diastolica, ischemia subendocardica, esaurimento della riserva miocardica contrattile, seguita dunque da fibrosi miocardica irreversibile e vasodilatazione arteriosa periferica mediata dai baro-recettori.(5,6) Queste caratteristiche fisiopatologiche

contribuiscono alla diminuzione dell'output cardiaco e della congestione polmonare, tipiche degli stadi avanzati della malattia.(2)

La storia naturale della stenosi aortica è stata riportata inizialmente da Ross e Braunwald nel 1968 con la descrizione retrospettiva di dati post-mortem di 12 pazienti affetti, prevalentemente, da malattia reumatica e bicuspidia aortica.(7) Un iniziale periodo latente e paucisintomatico, caratterizzato da un progressivo aumento dell'ostruzione e del sovraccarico miocardico, era seguito dall'insorgenza improvvisa dei sintomi (angina, sincope, dispnea), con esito invariabilmente letale entro cinque anni.(7) Circa quaranta anni dopo, tale paradigma è stato confermato dai dati del PARTNER trial, il quale nella coorte dei pazienti inoperabili randomizzati a terapia medica ha osservato un tasso di mortalità del 50% ad 1 anno e del 90% a 5 anni.(8,9) La definizione di stenosi aortica severa si basa principalmente sulla valutazione ecocardiografica e la diagnosi, secondo le linee-guida europee e nord-americane, include i seguenti criteri: un gradiente medio superiore ai 40 mmHg, una velocità di picco del jet aortico maggiore di 4.0 m/sec ed un'area valvolare aortica inferiore a 1 cm² (o per valori di area indicizzati inferiore a 0.6 cm²/m²). Il 20% circa dei pazienti con stenosi aortica di grado severo presenta un ridotto stroke volume e una diminuzione del gradiente pressorio transvalvolare.(10,11)

Poiché l'esordio sintomatico della stenosi aortica è correlato a una prognosi maligna, i pazienti con stenosi aortica severa che sviluppano sintomi hanno un'indicazione di Classe I alla sostituzione valvolare.(10,11) Tuttavia, le linee-guida raccomandano l'intervento anche nei pazienti con stenosi aortica severa che sviluppino sintomi durante l'esercizio fisico (Classe IIa) o che presentino disfunzione ventricolare

sinistra (Classe I) o che siano asintomatici ma con stenosi molto severa definita come velocità di picco maggiore di 5.5 m/sec (Classe IIa).(10,11)

L'intervento d'impianto percutaneo di valvola aortica (TAVI) è stato originariamente concepito come una terapia di nicchia riservata a pazienti non operabili chirurgicamente a causa di un proibitivo rischio operatorio. Eppure, in soli quindici anni, dal primo intervento a uso compassionevole di tale terapia nel 2002 eseguito da A. Cribier,(12) la TAVI è divenuta un'importante possibilità terapeutica nei pazienti con stenosi aortica, con più di 200,000 pazienti sottoposti a tale procedura, in circa 1,000 centri e 65 nazioni. Sulla base dell'evidenza scientifica accumulata, le linee-guida europee e nord-americane raccomandano la TAVI nei pazienti con stenosi aortica sintomatica che non sottoponibili a chirurgia sostitutiva della valvola (Classe I).(10,11)

Lo studio PARTNER, che ha confrontato la TAVI con la terapia standard in 358 pazienti inoperabili, ha riportato una riduzione della mortalità a 1 anno dal 50.7% al 30.7% in favore della TAVI.(8) Il follow-up a 5 anni di tale trial ha riportato una riduzione assoluta del 20% della mortalità per tutte le cause, in assenza di degenerazione strutturale della protesi.(9) Le linee-guida raccomandano, inoltre, la TAVI anche nei pazienti ad alto rischio chirurgico (Classe IIa).(10) Nella coorte ad alto rischio del PARTNER, rappresentata da 750 pazienti, la mortalità a 1 anno è stata simile tra i pazienti randomizzati a TAVI e quelli randomizzati a chirurgia (24.2% vs. 26.8%, rispettivamente), con risultati consistenti a 5 anni.(13,14) Risultati ancor migliori sono stati osservati nel CoreValve US Pivotal High Risk Study che ha comparato la TAVI mediante impianto di protesi autoespandibili con la chirurgia in 750 pazienti a elevato rischio chirurgico.(15) A 1 anno, vi è stata una riduzione significativa della mortalità a

favore della TAVI,(15) con una diminuzione assoluta del rischio pari al 6%, mantenuta nel follow-up a 3 anni.(16) Lo studio randomizzato PARTNER 2 ha invece dimostrato la non-inferiorità della TAVI rispetto alla chirurgia nei pazienti con stenosi aortica a rischio intermedio per l'endpoint primario di mortalità e stroke a 2 anni (19.3% nel gruppo TAVI e 21.1% nel gruppo chirurgia).(17) Nel gruppo trattato per via transfemorale, la TAVI ha riportato inoltre un vantaggio rispetto alla chirurgia per l'endpoint primario, con una riduzione del 21% del rischio relativo.(17)

La TAVI rappresenta, dunque, il trattamento di prima scelta nei pazienti con stenosi aortica severa e non operabili mediante chirurgia convenzionale e costituisce una valida alternativa alla chirurgia nei pazienti con rischio elevato o intermedio.

In virtù della minore invasività, la TAVI è associata a una sostanziale riduzione del rischio di sanguinamento, con una diminuzione del rischio relativo di sanguinamenti maggiori del 50-60% rispetto alla chirurgia in revisioni sistematiche della letteratura.(18,19) Ciononostante, eventi di sanguinamento, clinicamente rilevanti, sono osservati generalmente in un paziente ogni quattro dopo TAVI e sono associati ad un'aumentata mortalità e morbilità.(20,21) Esiste, tuttavia, una sostanziale eterogeneità nell'origine dei sanguinamenti nei pazienti sottoposti a TAVI, poiché essi possono insorgere dal sito di accesso vascolare (access-site bleeding) o meno (non-access site bleeding). Queste due entità implicano differenti pattern temporali, giacché i sanguinamenti del sito di accesso sono normalmente confinati al periodo peri-procedurale della TAVI, mentre i sanguinamenti non correlati al sito di accesso possono insorgere non solo durante la procedura, ma possono anche in seguito. Allo stato

attuale, non è ancora noto se il tipo di sanguinamento, correlati o meno al sito di accesso, sia associato a un differente impatto prognostico.

Lo scopo del presente studio, pertanto, è stato quello di valutare l'incidenza, la distribuzione temporale e l'impatto prognostico dei sanguinamenti in relazione al sito di accesso nei pazienti con stenosi aortica valvolare sottoposti a TAVI nell'ambito di uno studio prospettico osservazionale.

Metodi

Popolazione di studio e procedura.

Il Bern TAVI Registry fa parte dello Swiss TAVI Registry (NCT01368250) e raccoglie prospetticamente i dati clinici e procedurali di pazienti consecutivi sottoposti a TAVI presso l'Ospedale Universitario di Berna (Svizzera). La raccolta e la gestione dei dati nell'ambito del registro sono svolte in conformità ai principi della dichiarazione di Helsinki. Il registro ha, inoltre, ottenuto l'approvazione del comitato etico del Cantone di Berna e tutti i pazienti inclusi hanno fornito un consenso informato scritto, pena l'esclusione dallo studio.

La decisione di eseguire la TAVI era basata sulla valutazione dell'Heart Team. I pazienti hanno ricevuto una delle seguenti bioprotesi: Medtronic CoreValve bioprosthesis (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), Edwards Sapien XT or Sapien 3 transcatheter heart valve (Edwards LifeSciences, Irvine, CA, USA), Symetis Acurate TA aortic bioprosthesis (Symetis, Ecublens, Switzerland), Portico valve (St. Jude Medical, Minneapolis, MN, USA) o Lotus heart valve (Boston Scientific, Natick, MA, USA), mediante accesso femorale, transapicale o transucclavio, come precedentemente descritto.⁽²²⁾ Tutti i pazienti dopo la procedura erano monitorati per almeno 48 ore, con l'esecuzione di analisi ematochimici e di ECG ogni 24 ore e la valutazione ecocardiografica post-operatoria prima della dimissione ospedaliera.

Raccolta dati e definizione degli outcome clinici

Le complicanze intra-ospedaliere sono state strettamente monitorate fino alla dimissione ospedaliera. Il follow-up dei pazienti è stato eseguito a 30 giorni, a 12 mesi e

annualmente mediante visite cliniche o attraverso follow-up telefonico mediante interviste telefoniche standardizzate. I pazienti sono stati intervistati e i dati riguardanti lo stato di salute, i sintomi, la terapia farmacologica e l'eventuale insorgenza di eventi avversi sono stati attentamente valutati.

Un comitato indipendente di aggiudicazione degli eventi avversi, composto sia da cardiologi sia da cardiocirurghi, ha valutato e aggiudicato tutti gli eventi avversi, inclusi quelli di sanguinamento, secondo i criteri del Valve Academic Research Consortium (VARC-2).(23) Pertanto, gli eventi di sanguinamento sono stati classificati come rischiosi per la vita (life-threatening or disabling), come sanguinamenti maggiori o sanguinamenti minori.(23)

I sanguinamenti sono stati definiti correlati al sito di accesso (access site bleeding) in caso di sanguinamento direttamente imputabile al sito di accesso o correlato ad una complicanza dell'accesso percutaneo e, pertanto, in tale categoria sono stati inclusi i sanguinamenti topograficamente originanti dal sito di puntura, nonché dai siti adiacenti. Tutti gli altri eventi di sanguinamento non direttamente riconducibili al sito di accesso vascolare sono stati classificati come sanguinamenti non associati al sito di accesso (non-access site bleeding). L'aggiudicazione del tipo di sanguinamento in relazione o meno al sito di accesso è stata eseguita indipendentemente da due cardiologi ed in caso di mancato consenso è stato coinvolto un terzo cardiologo.

Tutti i dati sono stati inseriti in un database dedicato e accessibile tramite web, gestito e monitorato dalla Clinical Trials Unit dell'Università di Berna (Berna, Svizzera).

Analisi statistiche

Le variabili continue sono riportate come media \pm deviazione standard o come mediana e range interquartile (IQR). Le variabili categoriche sono riportate come numeri crudi e percentuali. Per testare l'associazione tra le variabili di base e il tempo di occorrenza del sanguinamento, sono stati utilizzati i modelli parametrici secondo Weibull, i quali consentono un migliore modellamento dei dati rispetto alla funzione secondo Cox – l'interpretazione resta comunque simile e basata sugli hazard ratio (HR) con gli intervalli di confidenza al 95% (95% CI).

L'associazione tra tipo di sanguinamento (access site e non-access site bleeding) ed il successivo rischio di mortalità è stata valutata mediante i modelli di sopravvivenza secondo Weibull, in cui il sanguinamento è stato utilizzato come covariata tempo-dipendente. Il tempo, espresso in giorni, intercorrente tra la procedura di TAVI e il primo evento di sanguinamento ha indotto il cambiamento di stato dal gruppo di non sanguinamento a quello di sanguinamento.

Oltre alle analisi crude, basate su HR e 95%CI, sono state eseguite anche analisi di mortalità aggiustate per le variabili associate alla mortalità con un livello di significatività inferiore a 0.20 all'analisi univariata. Tali variabili sono state le seguenti: genere, diabete e Society of Thoracic Surgeons (STS) score.

È stata, inoltre, eseguita un'analisi dell'associazione tra sanguinamento e mortalità ristretta ai pazienti che hanno eseguito la TAVI per via transfemorale.

Le curve di Kaplan-Meier, in cui l'asse orizzontale rappresenta il tempo dalla TAVI o dal bleeding, sono state costruite per rappresentare la mortalità fino a 5 anni di follow-up.

I modelli di Weibull sono stati altresì utilizzati per esaminare i predittori indipendenti di sanguinamento durante il follow-up a 5 anni. Le variabili, il cui valore di associazione alla mortalità è risultato essere inferiore a 0.05 nell'analisi univariata, sono state ritenute nel modello di analisi multivariata. La significatività statistica è stata prespecificata ad un livello di p-value <0.05 (two-sided). Le analisi statistiche sono state condotte mediante il software STATA (versione 14.1; StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

Risultati

Dall'agosto 2007 al Giugno 2014, un totale di 926 pazienti è stato sottoposto a TAVI a causa di una stenosi aortica. Le caratteristiche di base e procedurali della popolazione oggetto di studio sono riportate nella **Tabella 1**. L'età media della popolazione è stata 82.4 ± 5.8 anni e il 53% è risultato di sesso femminile (491 pazienti). L'STS score medio nella popolazione è stato $6.6 \pm 4.4\%$. La maggior parte dei pazienti è stata sottoposta a TAVI per via transfemorale (746 pazienti o 80.6%) e vi è stata una simile proporzione di impianto di valvole "self-expandable" e "balloon-expandable". Il follow-up medio è stato di 2.75 anni (range interquartile 1.17-4.40 anni).

Frequenza e distribuzione temporale degli eventi di sanguinamento

L'incidenza nella popolazione degli eventi di sanguinamento correlati o meno al sito di accesso vascolare è riportata nella **Figura 1**. L'80% circa dei sanguinamenti è avvenuto nei primi 30 giorni dopo TAVI. Tuttavia, mentre tutti i sanguinamenti correlati al sito di accesso sono avvenuti durante i primi 30 giorni dopo la TAVI, il sanguinamento tardivo, definito come evento dopo i 30 giorni, ha rappresentato il 40% circa degli eventi di sanguinamenti non-correlati al sito di accesso.

I sanguinamenti del tratto gastro-intestinale sono stati i sanguinamenti più frequenti tra quelli non-correlati al sito di accesso. In 53 pazienti (5.7%) si è verificato più di un episodio di sanguinamento.

Caratteristiche cliniche e procedurali

Nell'analisi univariata (**Tabella 1**), gli eventi di sanguinamento sono stati riscontrati più frequentemente nei pazienti anziani, in quelli con un minor indice di massa corporea, nei soggetti anemici e nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica. Come riportato nella **Tabella 2**, il sanguinamento è stato associato ad una differente prescrizione della terapia anti-trombotica alla dimissione ospedaliera.

Impatto del sanguinamento sulla mortalità

Come riportato in **Figura 2**, il tasso di mortalità a 5 anni nei pazienti che non hanno avuto eventi di sanguinamento è stato del 49%, mentre il tasso di mortalità nei pazienti che hanno avuto un sanguinamento correlato o non-correlato al sito di accesso è stato del 58.7% e 72.6%, rispettivamente.

Le analisi crude e aggiustate di mortalità mostrano risultati consistenti (**Figura 3 e Figura 4**). Come riportato in **Figura 3**, il rischio di mortalità a 5 anni di follow-up è stato significativamente maggiore nei pazienti con sanguinamento correlato al sito di accesso rispetto ai pazienti senza sanguinamento (adjusted HR 1.34, 95%CI 1.01-1.76, $p=0.04$). Similmente, i pazienti con sanguinamento non-correlato al sito di accesso hanno mostrato un rischio di mortalità significativamente aumentato rispetto alla popolazione che non ha presentato alcun evento di sanguinamento (adjusted HR 2.08, 95%CI 1.60-2.71, $p<0.001$). Tuttavia, il rischio di mortalità è risultato significativamente maggiore in caso di eventi non-correlati al sito di accesso rispetto a quelli correlati al sito di accesso (adjusted HR per non-access vs. access-site bleeding 1.56, 95%CI 1.12-2.18, $p=0.009$) (**Figura 4**).

Nell'analisi dei sanguinamenti di tipo life-threatening o major secondo i criteri VARC-2, il rischio di mortalità è stato più alto in caso di sanguinamento correlato (adjusted HR 1.41, 95%CI 1.05-1.89, p=0.021) e non-correlato al sito di accesso (adjusted HR 2.15, 95%CI 1.61-2.87, p<0.001) rispetto alla popolazione di controllo, rappresentata dai pazienti che non hanno avuto sanguinamenti (**Figura 3**). Anche per i sanguinamenti del tipo life-threatening o major, la mortalità associata agli eventi non-correlati al sito di accesso è stata maggiore rispetto a quella associata agli eventi correlati al sito di accesso (adjusted HR 1.52, 95%CI 1.06-2.20, p=0.024) (**Figura 4**).

Impatto del sanguinamento sulla mortalità nella coorte transfemorale

Come riportato in **Figura 5**, nella coorte di pazienti in cui la TAVI è stata eseguita per via transfemorale, i sanguinamenti correlati al sito di accesso sono stati associati ad un aumento non statisticamente significativo della mortalità (adjusted HR 1.33, 95%CI 0.99-1.79, p=0.056). I sanguinamenti non-correlati al sito di accesso, invece, sono stati associati a un significativo aumento della mortalità (adjusted HR 2.51, 95%CI 1.84-3.43, p<0.001). Pertanto, il rischio di mortalità è stato maggiore per gli eventi non-correlati al sito di accesso rispetto a quelli correlati al sito di accesso (adjusted HR 1.87, 95%CI 1.28-2.72, p=0.001) (**Figura 6**).

Predittori dei sanguinamenti di tipo life-threatening o major

Le variabili associate con i sanguinamenti correlati o non-correlati al sito di accesso sono riportate nella **Tabella 4**. Nell'analisi multivariata, il sesso femminile è stato il solo predittore dei sanguinamenti correlati al sito di accesso, mentre l'STS score

e l'insufficienza renale cronica sono risultati predittori dei sanguinamenti non-correlati al sito di accesso.

Discussione

I principali risultati di questo studio, che ha valutato l'impatto prognostico degli eventi di sanguinamento sulla mortalità a lungo termine, in 926 pazienti con stenosi aortica di sottoposti TAVI sono i seguenti:

- Gli eventi di sanguinamento dopo TAVI sono un'entità frequente, la cui incidenza è stata pari al 30% in 5 anni di follow-up, con una simile distribuzione tra gli eventi correlati e non-correlati al sito di accesso (51% e 49%, rispettivamente). I sanguinamenti non-correlati al sito di accesso vascolare, tuttavia, nel 40% dei casi, sono avvenuti dopo 30 giorni la procedura iniziale di TAVI.
- Sia i sanguinamenti correlati al sito di accesso sia i sanguinamenti non-correlati al sito di accesso sono stati associati ad un aumentato rischio di mortalità al follow-up di 5 anni. Tuttavia, il rischio di mortalità associato ai sanguinamenti non-correlati al sito di accesso è stato significativamente maggiore rispetto ai sanguinamenti correlati al sito di accesso. Questo dato è stato confermato nell'analisi ristretta agli eventi di sanguinamento del tipo life-threatening o major, nelle analisi aggiustate e infine nella coorte di pazienti sottoposti a TAVI per via transfemorale.
- Il sesso femminile è stato un predittore significativo di sanguinamenti correlati al sito di accesso vascolare, mentre insufficienza renale cronica e l'STS score sono risultati predittori significativi di sanguinamenti non correlati al sito di accesso vascolare.

I pazienti con stenosi aortica severa presentano un aumentato rischio di sanguinamento a causa dell'aumentata età che tipicamente ne caratterizza l'esordio sintomatologico, delle numerose comorbidità e, infine, a causa di un'alterazione dell'emostasi primaria con lo sviluppo della malattia di von Willebrand di tipo IIA.(24,25) Tale predisposizione, insieme alla maggior invasività della procedura e al frequente sviluppo di una coagulopatia acquisita durante il bypass cardiopolmonare, sono elementi fondamentali per interpretare l'elevata incidenza di complicanze emorragiche nei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica di tipo chirurgico.(26) Come menzionato nell'introduzione, nel corso degli ultimi anni, la TAVI è emersa come un'alternativa meno invasiva alla chirurgia standard e ha dimostrato una notevole riduzione delle complicanze emorragiche nei registri e nei trial randomizzati.(13,15,17,27) Prendendo a esame diversi parametri che informano sulla tipologia di complicanze emorragiche, e sulla loro identità, la TAVI ha dimostrato una riduzione dei sanguinamenti severi, delle perdite di sangue, dell'abbassamento dell'emoglobinemica post-intervento e della necessità di trasfusione rispetto alla chirurgia tradizionale.(28,29) È proprio per questo motivo che la riduzione delle complicanze emorragiche è ritenuta uno dei fattori chiave per spiegare la ridotta mortalità associata alla TAVI rispetto alla chirurgia, come riscontrato in recenti studi randomizzati. Pur tuttavia le complicanze emorragiche dopo TAVI continuano a verificarsi con una frequente incidenza, come anche dimostrato da questo studio (30% a 5 anni), e hanno un impatto prognostico negativo, come già dimostrato da precedenti studi della letteratura, in cui sia i sanguinamenti precoci sia quelli tardivi sono stati collegati ad un elevato rischio di mortalità.(30-34)

Questo studio rappresenta la prima analisi che ha valutato l'impatto prognostico relativo alle complicanze emorragiche correlate e non-correlate al sito di accesso vascolare nei pazienti sottoposti a TAVI. I risultati principali hanno dimostrato un'incidenza man mano crescente della mortalità a 5 anni, che è risultata pari al 49%, 59% e 73% nei pazienti che non hanno avuto eventi di sanguinamento, che hanno presentato un evento di sanguinamento correlato al sito di accesso, ovvero non correlato al sito di accesso, rispettivamente.

Nonostante sia le complicanze emorragiche correlate al sito di accesso sia quelle non-correlate al sito di accesso siano state entrambe associate ad un aumentato rischio di mortalità, il rischio di mortalità associato alle forme di sanguinamento non-correlate al sito di accesso è stato 1.5 volte maggiore rispetto alle forme accesso-correlate. In un certo qual modo, questi dati, che sono stati derivati da pazienti sottoposti a TAVI, sono simili a quelli già descritti nel campo dell'interventistica coronarica percutanea, in cui, dopo angioplastica coronarica percutanea, il sanguinamento non-correlato al sito di accesso vascolare presenta un maggior rischio di mortalità rispetto al sanguinamento dovuto a emorragia dal sito di accesso vascolare (normalmente radiale o femorale).⁽³⁵⁻³⁷⁾ La ragione di tale analogia tra due campi differenti della medicina cardiovascolare è verosimilmente correlata alla natura, squisitamente multifattoriale, delle complicanze emorragiche non-correlate al sito di accesso vascolare, che inevitabilmente incapsulano il profilo di rischio del paziente. In maniera indiretta, l'analisi multivariata suggerisce la veridicità di tale paradigma, in quanto sia l'STS score sia l'insufficienza renale cronica – entrambi correlati al profilo di rischio del paziente – sono risultati gli unici due fattori predittivi dei sanguinamenti non-correlati al sito di accesso vascolare.

Aldilà della conoscenza prognostica associata alle differenti forme di sanguinamento dopo TAVI, questo studio presenta anche implicazioni nella pratica clinica e, in un certo senso, traccia un percorso per future ricerche scientifiche. I risultati, infatti, implicano che le strategie di prevenzione di sanguinamento nei pazienti sottoposti a TAVI siano importanti nel miglioramento del profilo di sicurezza della procedura stessa, con un notevole potenziale sul miglioramento della prognosi dei pazienti dopo TAVI.

Gli sforzi di prevenzione vanno quindi rivolti sia al breve sia al lungo termine. Il fatto che la mortalità, correlata al sito di accesso, sia risultata incrementata, seppur ai limiti della significatività statistica, anche nei pazienti che hanno ricevuto la TAVI per via transfemorale, implica che l'approccio transfemorale, che è stato più sicuro negli studi randomizzati, non è da solo sufficiente nell'annullare l'effetto prognostico negativo delle complicanze emorragiche correlate al sito di accesso. Ecco quindi che la scelta della terapia antitrombotica durante la procedura, i miglioramenti nelle tecniche di accesso vascolare e di sutura, ed il profilo dei delivery sheath delle protesi rappresentano tutti elementi importanti per la prevenzione dei sanguinamenti correlati al sito di accesso vascolare. Tuttavia, la terapia antitrombotica ottimale per la procedura di TAVI resta ancora oggetto di discussione nella comunità scientifica, come dimostrato da un recente studio randomizzato, in cui l'inibizione diretta della trombina, mediante bivalirudina, non ha conferito un maggior vantaggio atteso rispetto alla somministrazione standard di eparina non-frazionata nella prevenzione dei sanguinamenti maggiori a 48 ore dalla TAVI.⁽³⁸⁾ Nel corso degli ultimi anni, inoltre, si è assistito a una riduzione del profilo degli introduttori per l'accesso della protesi attraverso l'arteria femorale e vi è evidenza che la riduzione da 22-24 F a 18-19 F, fino

a 14-18 F è stata associata a una notevole riduzione delle complicanze vascolari, che sono etiologicamente correlate ai sanguinamenti del sito di accesso.(39,40)

Nell'analisi dei predittori delle complicanze emorragiche correlate al sito di accesso, il genere femminile è stato identificato come un fattore di rischio e, in tal senso, esiste una vasta letteratura scientifica che ha dimostrato come le donne abbiano un aumentato rischio di complicanze vascolari e di sanguinamento rispetto agli uomini – nonostante vi sia un'iterazione tra TAVI e chirurgia per cui le donne sembrano essere avvantaggiate dalla TAVI rispetto agli uomini. I meccanismi sottostanti tale maggior rischio di complicanze vascolari nelle donne sono multifattoriali ed includono una minor superficie corporea, un'età generalmente più avanzata rispetto agli uomini al momento della TAVI, ed un calibro degli accessi vascolari tendenzialmente minore rispetto agli uomini.(41-43)

Mentre le strategie di prevenzione delle complicanze emorragiche correlate al sito di accesso sono essenzialmente rivolte al periodo peri-procedurale, la prevenzione dei sanguinamenti non-correlati al sito di accesso è, invece, rivolta sia al breve sia al lungo termine, poiché, come abbiamo visto in questo studio, il 60% circa delle complicanze emorragiche sono avvenute entro i primi 30 giorni dalla TAVI, mentre il restante 40% è stato essenzialmente distribuito nel corso del tempo. Durante il follow-up a medio e lungo termine, la selezione della terapia antitrombotica orale gioca un ruolo fondamentale nella modulazione del rischio di complicanze emorragiche. Ciononostante, vi sono limitate evidenze scientifiche derivate da studi appropriatamente condotti che possano informare le decisioni cliniche a tal riguardo, e attualmente vi sono almeno tre trial randomizzati in corso che contribuiranno a chiarire il miglior regime terapeutico antitrombotico dopo TAVI (NCT02247128, NCT02556203 e

NCT02664649).(44,45) Naturalmente il rischio di complicanze emorragiche nel lungo termine non è più dipendente dalla procedura di TAVI o, quantomeno, non è strettamente legato a fattori di tipo procedurale. Come dimostrato anche dall'analisi multivariata, il rischio di sanguinamenti diventa dipendente maggiormente dal profilo di rischio del paziente. A tal riguardo, in una recente analisi di 2,401 pazienti sottoposti a TAVI, ridotti valori di emoglobina, la fibrillazione atriale, e la presenza di leak paravalvolari di grado moderato-severo sono stati fattori di rischio per sanguinamento tardivo.(31)

Il presente studio deve essere interpretato alla luce anche delle seguenti limitazioni. La popolazione oggetto di studio è stata derivata da un singolo centro, terziario, e quindi i dati non possono essere estrapolati a centri con una diversa esperienza nel campo della TAVI. In ogni caso, vista la robustezza dei dati nelle differenti analisi è piuttosto improbabile che il disegno dello studio possa notevolmente influenzare i risultati principali dello studio stesso. Inoltre, nonostante siano state condotte analisi aggiustate per fattori confondenti, mediante appropriata metodologia statistica, è possibile che vi siano delle variabili confondenti che non sono state identificate o che comunque non erano state disponibili per l'analisi. Infine, il follow-up a lungo termine, a 5 anni dopo l'intervento, non era disponibile in tutti i pazienti e questo ovviamente ha potuto determinare una sottostima dell'influenza reale del rischio di mortalità associata al sanguinamento ed in particolare agli eventi non correlati al sito di accesso vascolare.

In conclusione, le complicanze emorragiche dopo TAVI sono frequenti, essendo state riscontrate in media in 1 paziente ogni 3, nel corso di un follow-up di 5 anni. I sanguinamenti correlati e non-correlati al sito di accesso sono stati entrambi associati a un'aumentata mortalità, ma il rischio di mortalità è risultato maggiore in caso di sanguinamento non-correlato al sito di accesso. Il genere femminile è risultato un fattore di rischio per i sanguinamenti correlati al sito di accesso, mentre l'STS score e l'insufficienza renale cronica sono stati fattori di rischio di sanguinamento non-correlato al sito di accesso.

Referenze

1. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet* 2009;373:956-66.
2. Bonow RO, Leon MB, Doshi D, Moat N. Management strategies and future challenges for aortic valve disease. *Lancet* 2016;387:1312-23.
3. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ 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;62:1002-12.
4. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
5. Carabello BA. Clinical practice. Aortic stenosis. *N Engl J Med* 2002;346:677-82.
6. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med* 2014;371:744-56.
7. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61-7.
8. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012;366:1696-704.

9. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2485-91.
10. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S, Vahanian A et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.
11. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:e521-643.
12. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006-8.
13. Smith CR, Leon MB, Mack MJ et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.
14. Mack MJ, Leon MB, Smith CR et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2477-84.

15. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790-8.
16. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S et al. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2565-74.
17. Leon MB, Smith CR, Mack MJ et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-20.
18. Siemieniuk RA, Agoritsas T, Manja V et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at low and intermediate risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i5130.
19. Siontis GC, Praz F, Pilgrim T et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;pii: ehw225 - in press.
20. Rodes-Cabau J, Dauerman HL, Cohen MG et al. Antithrombotic treatment in transcatheter aortic valve implantation: insights for cerebrovascular and bleeding events. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2349-59.
21. Stortecky S, Stefanini GG, Pilgrim T et al. Validation of the Valve Academic Research Consortium Bleeding Definition in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002135.

22. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation: the procedure. *Heart* 2012;98 Suppl 4:iv44-51.
23. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1438-54.
24. Loscalzo J. From clinical observation to mechanism--Heyde's syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:579-80.
25. Natorska J, Mazur P, Undas A. Increased bleeding risk in patients with aortic valvular stenosis: From new mechanisms to new therapies. *Thromb Res* 2016;139:85-9.
26. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007;116:2544-52.
27. Thyregod HG, Steinbruchel DA, Ihlemann N et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2184-94.

28. Genereux P, Webb JG, Svensson LG et al. Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1043-52.
29. Wenaweser P, Pilgrim T, Kadner A et al. Clinical outcomes of patients with severe aortic stenosis at increased surgical risk according to treatment modality. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2151-62.
30. Borz B, Durand E, Godin M et al. Incidence, predictors and impact of bleeding after transcatheter aortic valve implantation using the balloon-expandable Edwards prosthesis. *Heart* 2013;99:860-5.
31. Genereux P, Cohen DJ, Mack M et al. Incidence, predictors, and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2605-15.
32. Genereux P, Cohen DJ, Williams MR et al. Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER I Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1100-9.
33. Nuis RJ, Rodes-Cabau J, Sinning JM et al. Blood transfusion and the risk of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:680-8.

34. Pilgrim T, Stortecky S, Luterbacher F, Windecker S, Wenaweser P. Transcatheter aortic valve implantation and bleeding: incidence, predictors and prognosis. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:456-62.
35. Chhatriwalla AK, Amin AP, Kennedy KF et al. Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2013;309:1022-9.
36. Kwok CS, Khan MA, Rao SV et al. Access and non-access site bleeding after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent mortality and major adverse cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8.
37. Verheugt FW, Steinhubl SR, Hamon M et al. Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:191-7.
38. Dangas GD, Lefevre T, Kupatt C et al. Bivalirudin Versus Heparin Anticoagulation in Transcatheter Aortic Valve Replacement: The Randomized BRAVO-3 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2860-8.
39. Barbanti M, Binder RK, Freeman M et al. Impact of low-profile sheaths on vascular complications during transfemoral transcatheter aortic valve replacement. *EuroIntervention* 2013;9:929-35.

40. Stortecky S, Wenaweser P, Diehm N et al. Percutaneous management of vascular complications in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:515-24.
41. Chandrasekhar J, Dangas GD, Yu J et al. Sex-Based Differences in Outcomes With Transcatheter Aortic Valve Therapy. TVT Registry from 2011 to 2014. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2733-44.
42. Forrest JK, Adams DH, Popma JJ et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Women Versus Men (from the US CoreValve Trials). *Am J Cardiol* 2016;118:396-402.
43. O'Connor SA, Morice MC, Gilard M et al. Revisiting Sex Equality With Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes: A Collaborative, Patient-Level Meta-Analysis of 11,310 Patients. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:221-8.
44. Nijenhuis VJ, Bennaghmouch N, Hassell M et al. Rationale and design of POPular-TAVI: antiPlatelet therapy fOr Patients undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am Heart J* 2016;173:77-85.
45. Windecker S, Tijssen J, Giustino G et al. Trial design: Rivaroxaban for the prevention of major cardiovascular events after transcatheter aortic valve replacement: Rationale and design of the GALILEO study. *Am Heart J* 2016;184:81-87.

Legenda delle Figure

Figura 1. Incidenza dei sanguinamenti nel tempo mostrati come proporzione dell'intera popolazione.

Figura 2. Curve di Kaplan-Meier per la mortalità fino a 5 anni dalla TAVI nei pazienti che non hanno avuto manifestazioni emorragiche (verde), per i pazienti con almeno un sanguinamento al sito di accesso (blu) e per i pazienti con almeno un sanguinamento non correlato al sito di accesso (rosso). Il bleeding è definito come di tipo life-threatening o major secondo i criteri VARC-2.

Figura 3. Analisi cruda e aggiustata dell'impatto del sanguinamento (access site e non-access site bleeding) sulla mortalità. Nei pazienti senza sanguinamento, si sono verificata 227 morti con 1,764.9 person-years, corrispondente ad un tasso di mortalità annuale del 12.9%.

Figura 4. Analisi cruda e aggiustata tra access site e non-access site bleeding sulla mortalità.

Figura 5. Analisi cruda e aggiustata dell'impatto del sanguinamento (access site e non-access site bleeding) sulla mortalità nella coorte di pazienti trattata per via transfemorale.

Figura 6. Analisi cruda e aggiustata tra access site e non-access site bleeding sulla mortalità nella coorte di pazienti trattata per via transfemorale.

TABELLA 1. Caratteristiche cliniche di base della popolazione

	Totale	Pazienti con sanguinamento	Pazienti senza sanguinamento	p-value
	N = 926	N = 285	N = 641	
Età (anni)	82.4 ± 5.8	83.0 ± 5.3	82.1 ± 6.0	0.027
Sesso Femminile, n (%)	491 (53)	161 (56)	330 (51)	0.45
BMI, (kg/cm ²)	26.3 ± 5.1	25.6 ± 4.6	26.6 ± 5.2	0.004
Diabete mellito, n (%)	244 (26%)	84 (29%)	160 (25%)	0.13
Dislipidemia, n (%)	588 (63%)	170 (60%)	418 (65%)	0.21
Ipertensione arteriosa, n (%)	788 (85%)	237 (83%)	551 (86%)	0.66
Pregresso MI, n (%)	150 (16%)	45 (16%)	105 (16%)	0.90
Pregresso CABG, n (%)	97 (11%)	21 (8%)	76 (13%)	0.71
Pregressa PCI, n (%)	255 (28%)	75 (26%)	180 (28%)	0.52
Pregresso stroke, n (%)	40 (4%)	5 (2%)	35 (6%)	0.52
Peripheral vascular disease, n (%)	164 (18%)	56 (20%)	108 (17%)	0.82
COPD, n (%)	144 (16%)	48 (17%)	96 (15%)	0.47
Anemia, n (%)	539 (58%)	170 (60%)	369 (58%)	0.04
Emoglobina (g/l)	120.5 ± 16.6	119.2 ± 16.9	121.1 ± 16.4	0.005
Insufficienza renale cronica, n (%)	648 (70%)	219 (77%)	429 (67%)	0.017
Fibrillazione atriale, n (%)	301 (33%)	92 (32%)	209 (33%)	0.18
LVEF, (%)	53.4 ± 15.1	53.7 ± 14.6	53.2 ± 15.3	0.58
Area valvolare aortica, (cm ²)	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.54
Gradiente medio, (mmHg)	42.3 ± 17.3	43.3 ± 17.4	41.9 ± 17.3	0.72
Logistic EuroSCORE, (%)	21.8 ± 13.3	23.2 ± 13.6	21.2 ± 13.1	0.06
STS score, (%)	6.6 ± 4.4	7.1 ± 4.8	6.4 ± 4.1	0.004
Terapia antitrombotica prima della TAVI				0.75
Monoterapia antiplastrinica, n (%)	390 (42%)	125 (44%)	265 (41%)	
Terapia anticoagulante orale, n (%)	172 (19%)	53 (19%)	119 (19%)	
Doppia terapia antiplastrinica, n (%)	156 (17%)	43 (15%)	113 (18%)	
Anticoagulante orale + monoterapia antiplastrinica	65 (7%)	19 (7%)	46 (7%)	
Tripla terapia, n (%)	15 (2%)	2 (1%)	13 (2%)	
Nessuna terapia, n (%)	125 (13%)	41 (14%)	84 (13%)	

Sono descritte le medie ± SD o numeri (%). P-values sono derivati dai modelli di sopravvivenza secondo Weibull. L'insufficienza renale cronica è stata definita come un filtrato glomerulare <60 ml/min/1.73 m². BMI: body mass index. COPD: chronic obstructive pulmonary disease. EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation. LVED: left ventricular ejection fraction. SAPT: single antiplatelet therapy. STS: Society of Thoracic Surgeons.

TABELLA 2. Caratteristiche procedurale della popolazione e terapia antitrombotica alla dimissione.

	Totale	Pazienti con sanguinamento	Pazienti senza sanguinamento	p-value
	N = 926	N = 285	N = 641	
Anestesia generale, n (%)	319 (34.4%)	113 (39.6%)	206 (32.1%)	0.065
Insufficienza aortica residua, n (%)	105 (11.3%)	40 (14.0%)	65 (10.1%)	0.087
PCI concomitante, n (%)	143 (15.4%)	51 (17.9%)	92 (14.4%)	0.188
Impianto di Permanent Pacemaker, n (%)	129 (20.4%)	35 (21.2%)	94 (20.2%)	0.231
Durata ricovero, (giorni)	9.36 ± 4.86	10.52 ± 6.38	8.95 ± 4.12	<0.001
Accesso				0.575
Transfemorale, n (%)	746 (80.6%)	224 (78.6%)	522 (81.4%)	
Transapicale, n (%)	165 (17.8%)	55 (19.3%)	110 (17.2%)	
Transsuclavio, n (%)	12 (1.3%)	6 (2.1%)	6 (0.9%)	
Altro, n (%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)	
Device				0.404
Medtronic CoreValve, n (%)	429 (47.1%)	131 (47.1%)	298 (47.1%)	
Edwards Sapien XT, n (%)	380 (41.7%)	129 (46.4%)	251 (39.7%)	
Edwards Sapien 3, n (%)	51 (5.6%)	6 (2.2%)	45 (7.1%)	
Symetis Acurate, n (%)	39 (4.3%)	10 (3.6%)	29 (4.6%)	
SJM Portico, n (%)	3 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)	
BSC Lotus, n (%)	9 (1.0%)	1 (0.4%)	8 (1.3%)	
Terapia antitrombotica dopo TAVI				<0.001
Monoterapia antiplastrinica, n (%)	43 (4.6%)	18 (6.3%)	25 (3.9%)	
Terapia anticoagulante orale, n (%)	45 (4.9%)	14 (4.9%)	31 (4.8%)	
Doppia terapia antiplastrinica, n (%)	576 (62.2%)	164 (57.5%)	412 (64.3%)	
Anticoagulante orale + monoterapia antiplastrinica	187 (20.2%)	62 (21.8%)	125 (19.5%)	
Tripla terapia, n (%)	40 (4.3%)	10 (3.5%)	30 (4.7%)	
Nessuna terapia, n (%)	5 (0.5%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	

Sono descritte le medie ± SD o numeri (%). P-values sono derivati dai modelli di sopravvivenza secondo Weibull. PCI: percutaneous coronary intervention. TAVI: transcatheter aortic valve implantation.

TABELLA 3. Severità e sede di sanguinamento.

	Any bleeding	Life threatening bleeding	Major bleeding	Minor bleeding
Access site bleeding	145 (51%)	42 (47%)	80 (59%)	23 (38%)
Non-access site bleeding	140 (49%)	47 (53%)	55 (41%)	38 (62%)
Intracranico	8 (3%)	8 (9%)	0 (0%)	0 (0%)
Intraoculare	1 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Gastrointestinale	47 (16%)	10 (11%)	25 (19%)	12 (20%)
Genito-urinario	10 (4%)	1 (1%)	5 (4%)	4 (7%)
Epistassi	5 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	4 (7%)
Anemia cronica	4 (1%)	1 (1%)	3 (2%)	0 (0%)
Pericardico	14 (5%)	12 (13%)	2 (1%)	0 (0%)
Polmonare	7 (2%)	5 (6%)	1 (1%)	1 (2%)
Trauma	6 (2%)	0 (0%)	2 (1%)	4 (7%)
Chirurgia	5 (2%)	4 (4%)	0 (0%)	1 (2%)
Altro	33 (12%)	5 (6%)	16 (12%)	12 (20%)
Overall bleeding	285	89	135	61

Sono descritti i numeri (%).

TABELLA 4. Analisi multivariate per i sanguinamenti di tipo life-threatening or major bleeding

	HR (95%CI)	P-value
Overall cohort		
Access site bleeding		
Sesso femminile	2.59 (1.10-6.13)	0.030
Non-access site bleeding		
Insufficienza renale cronica	1.99 (1.02-3.87)	0.043
STS score (per 1% increase)	1.05 (1.00-1.10)	0.047

L'insufficienza renale cronica è stata definita come un filtrato glomerulare <60 ml/min/1.73 m².

FIGURA 1

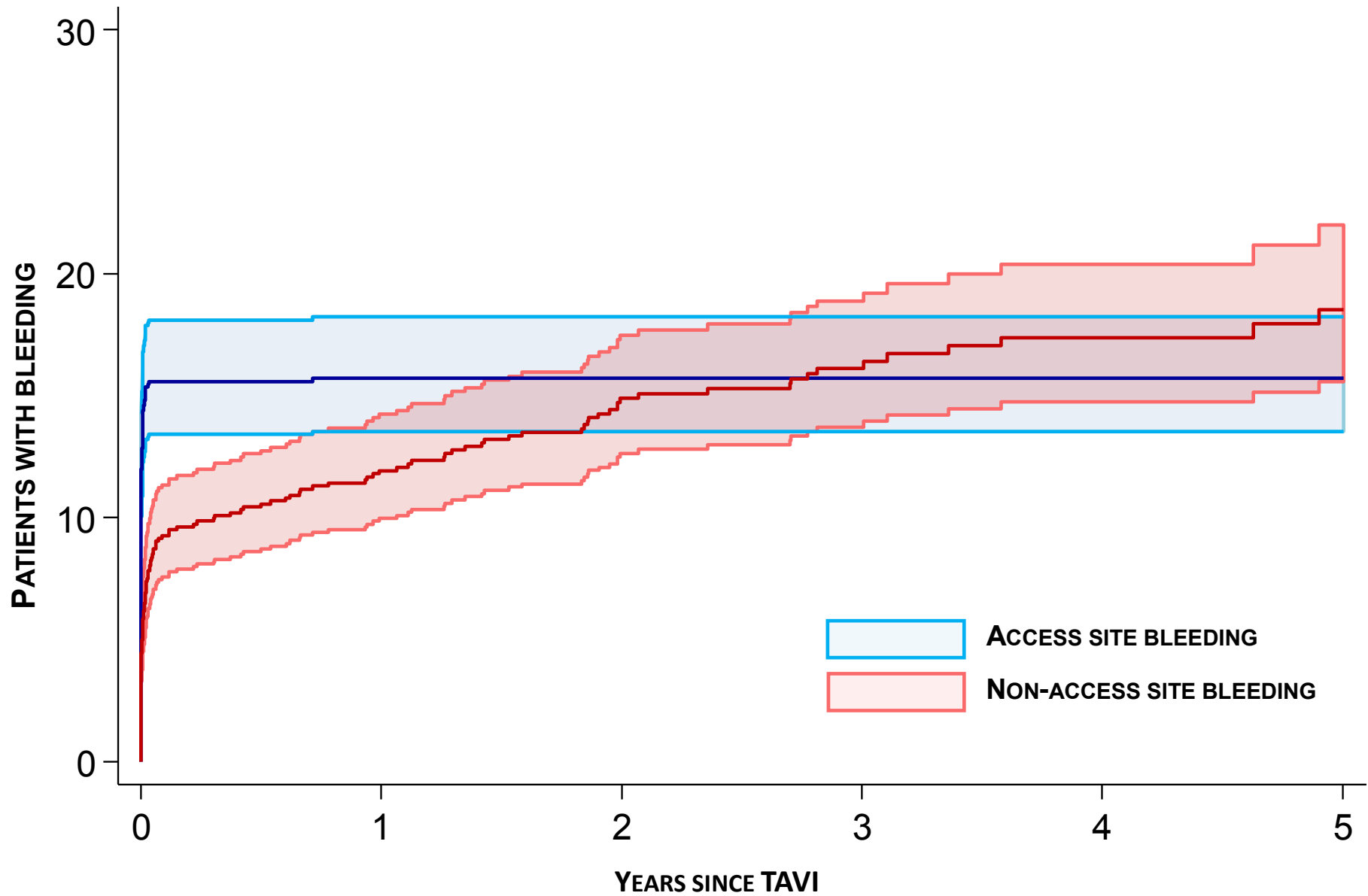
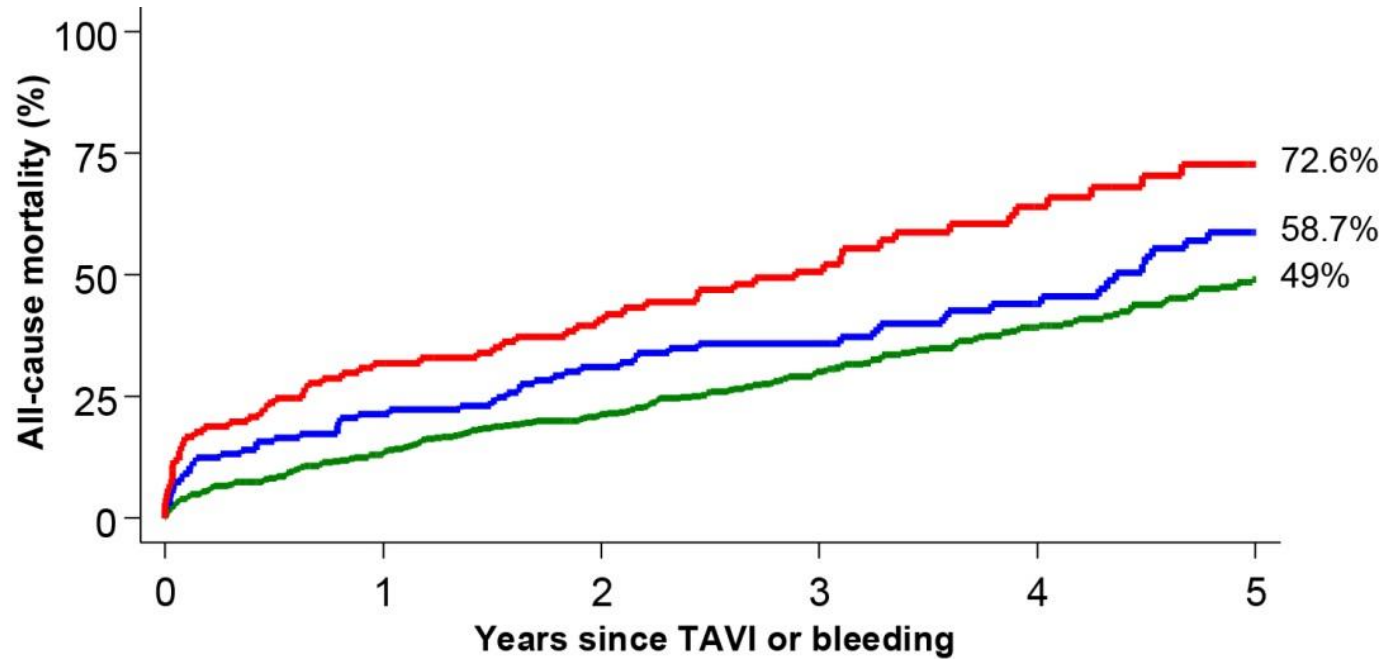


FIGURA 2



Number at risk

	0	1	2	3	4	5
No bleeding	759	540	398	260	159	75
Non-access site bleeding	120	94	73	52	36	13
Access site bleeding	98	65	49	32	18	7

— No bleeding — Access site bleeding — Non-access site bleeding

FIGURA 3

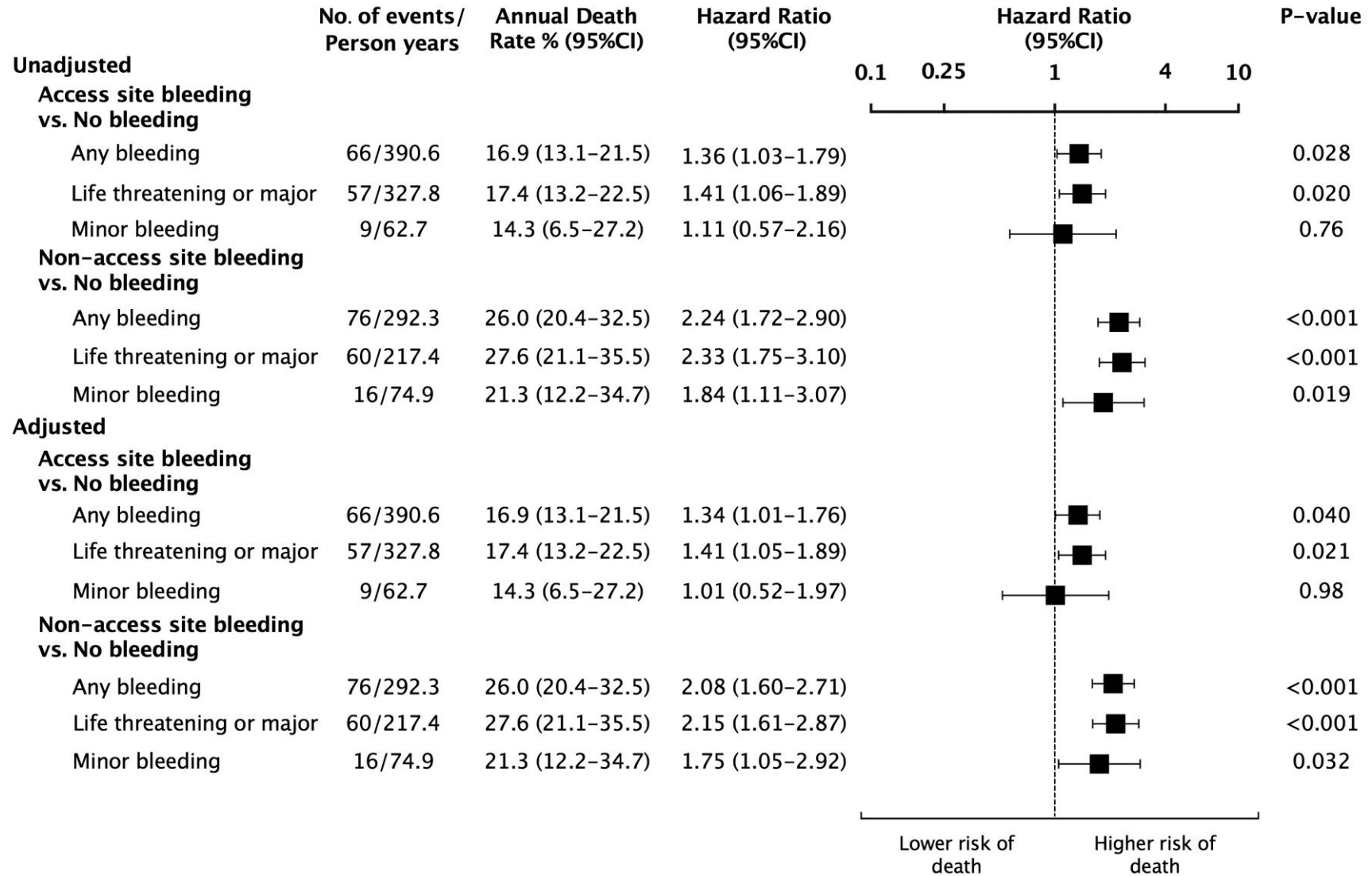


FIGURA 4

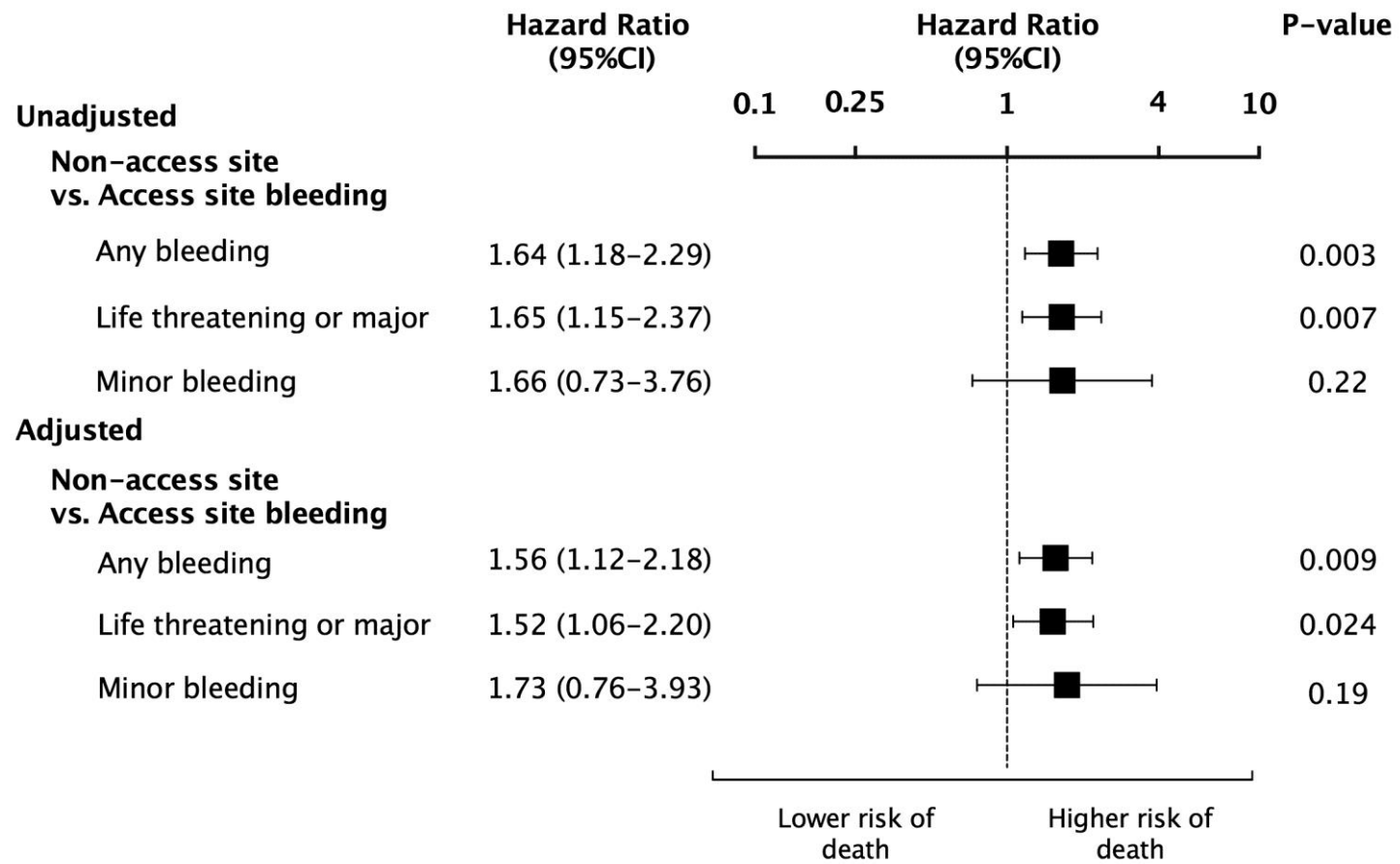


FIGURA 5

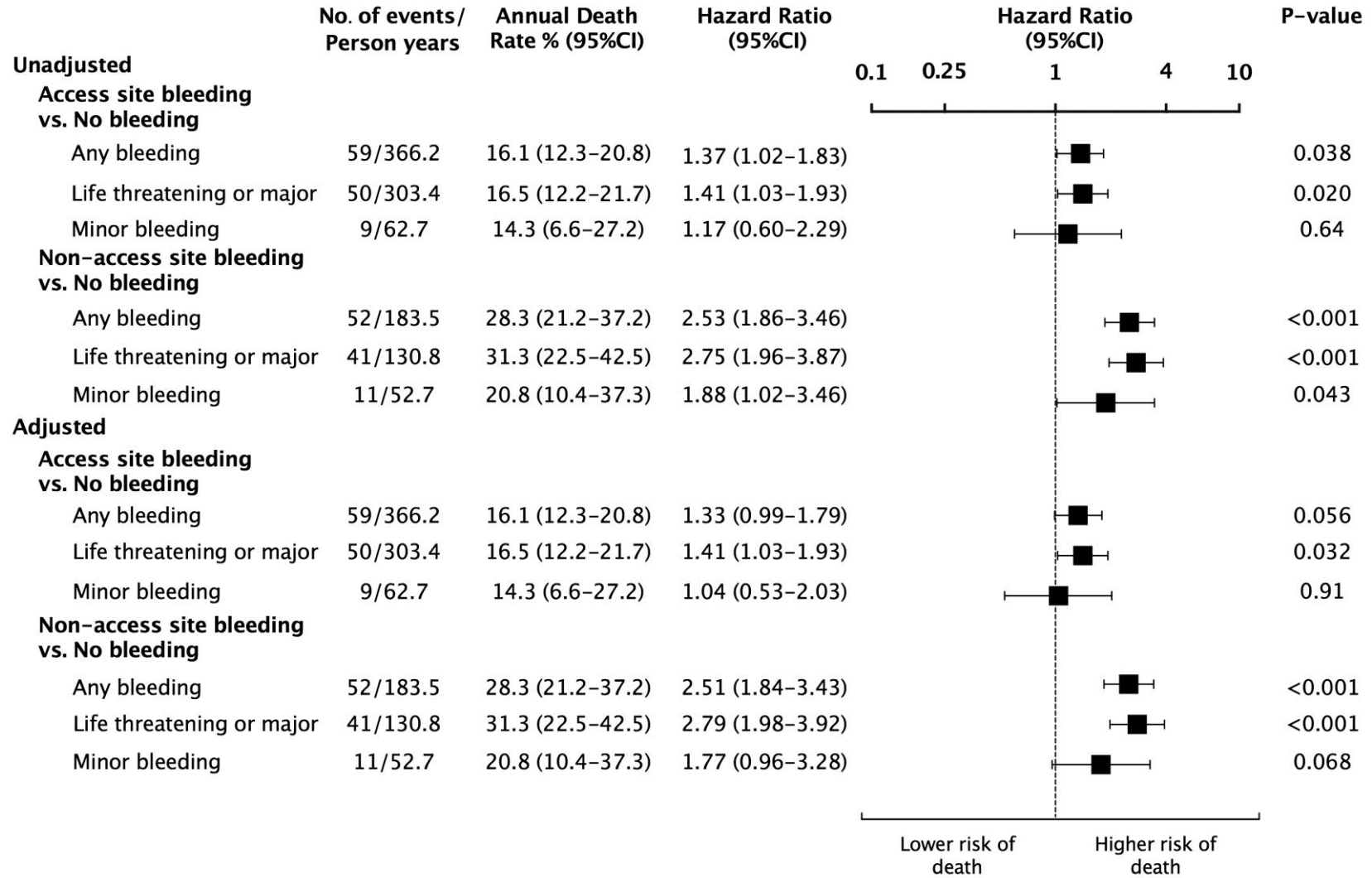


FIGURA 6

