

Direzione: SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA

Area: FARMACI E DISPOSITIVI

DETERMINAZIONE

N. G14449 **del** 22/10/2019

Proposta n. 18228 **del** 16/10/2019

Oggetto:

Appropriatezza d'uso delle protesi valvolari aortiche trans-catetere

OGGETTO: Appropriatelyzza d'uso delle protesi valvolari aortiche trans-catetere (TAVI)

IL DIRETTORE DELLA DIREZIONE SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA

Su proposta del Dirigente dell'Area Farmaci e Dispositivi;

VISTI

- il Regolamento Regionale del 16.04.2015 n. 3, recante le Modifiche al Regolamento Regionale 06.09.2002 n. 1 (Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale);
- la Deliberazione di Giunta Regionale n. 271 del 05.6.2018 con la quale viene conferito l'incarico di Direttore della Direzione regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria al dott. Renato BOTTI ai sensi del regolamento di organizzazione 6 settembre 2002, n. 1;

CONSIDERATA la necessità di aggiornare il documento “Raccomandazioni Evidence-Based per l'impianto clinicamente appropriato delle Protesi Valvolari Aortiche Transcatetere” adottato con determinazione n. G09843 del 06/08/2019;

VISTE le determinazioni n. G07713 del 15/06/2018, G10218 del 08/08/2018 e G11035 del 06/09/2018 con cui è stato istituito il nuovo gruppo di lavoro per l'aggiornamento delle linee di indirizzo sull'appropriatezza d'uso delle protesi vascolari aortiche transcatetere;

VISTO il documento “Appropriatezza d'uso delle protesi valvolari aortiche trans-catetere” sviluppato dai professionisti delle strutture afferenti al servizio sanitario della Regione Lazio;

DETERMINA

Per le motivazioni indicate in premessa, che si intendono integralmente riportate:

1. Di adottare il documento “Appropriatezza d'uso delle protesi valvolari aortiche trans-catetere” allegato al presente atto di cui costituisce parte integrante;
2. Di dare mandato ai Direttori Generali ed ai Commissari Straordinari delle Strutture Sanitarie del Lazio della diffusione ed applicazione del documento.

IL DIRETTORE
Renato Botti



Appropriatezza d'uso delle protesi valvolari aortiche trans-catetere

Data di pubblicazione:

Settembre 2019

INDICE

RIASSUNTO

RACCOMANDAZIONI SULL'IMPIANTO DELLE PROTESI VALVOLARI AORTICHE TRANSCATETERE

Gruppo di sviluppo della linea guida

Dichiarazione potenziali conflitti di interesse

Come consultare la linea guida

INTRODUZIONE

METODI

RISULTATI

BIBLIOGRAFIA

APPENDICI

Appendice 1. Strategie di ricerca

Appendice 2. Caratteristiche degli studi esclusi

Appendice 3. Caratteristiche degli studi inclusi

Tabella 1. Revisioni sistematiche

Tabella 2. Studi controllati randomizzati

Appendice 4. Valutazione qualità metodologica degli studi inclusi

Appendice 5. Forest plot

Appendice 6. Evidence to decision Framework (EtD)

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Modalità di codifica degli interventi chirurgici su valvole cardiache eseguiti per via transcateretere e analisi dell'attività delle strutture ospedaliere della Regione Lazio.

LINEA GUIDA SULL'APPROPRIATEZZA D'USO DELLE PROTESI VALVOLARI AORTICHE TRANS-CATETERE

RIASSUNTO

La stenosi aortica (SA) è una valvulopatia cronica evolutiva che porta progressivamente e rapidamente allo sviluppo di un'insufficienza cardiaca. È stata stimata una prevalenza globale di SA pari al 4,5%, corrispondente a circa 16,1 milioni di persone con patologia nei paesi occidentali. In particolare, stratificando per regione, circa 7,5 milioni di casi di SA sono stati stimati in Europa (95% CI, 5.7– 9.5) e 4,5 milioni (95% CI, 3.5–5.7) in Nord America.

La storia naturale della malattia non è modificata dal trattamento conservativo e l'impianto di una protesi biologica o meccanica mediante sternotomia mediana in circolazione extracorporea (SAVR) è stato l'intervento a lungo raccomandato sia dalle linee guida americane che europee, per pazienti sintomatici con SA severa e pazienti asintomatici con frazione di eiezione ridotta (<50%).

Negli ultimi anni, in seguito al rapido sviluppo di tecniche chirurgiche meno invasive come l'impianto valvolare aortico transcateretere (TAVI) e alla conduzione di studi randomizzati controllati che confrontano SAVR con TAVI, il trattamento di pazienti con SA severa si è notevolmente modificato. Attualmente la TAVI rappresenta il trattamento di elezione per pazienti non operabili o ad alto rischio e si è assistito ad una crescita esponenziale del numero di procedure TAVI, soprattutto in Europa e Stati Uniti.

METODI

Il processo di sviluppo e di elaborazione della LG è quello definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.snlg-iss.it>).

La certezza complessiva delle prove è stata valutata utilizzando il metodo GRADE. Per supportare il processo che va dalle prove allo sviluppo di raccomandazioni, sono stati utilizzati i framework Evidence to Decision (EtD).

Quesiti considerati nella Linea Guida:

1. In pazienti inoperabili con stenosi aortica severa si dovrebbe utilizzare la TAVI o la Terapia Medica?
2. In pazienti ad alto rischio con stenosi aortica severa si dovrebbe utilizzare la TAVI o la terapia Chirurgica tradizionale?
3. In pazienti a rischio intermedio con stenosi aortica severa si dovrebbe utilizzare la TAVI o la terapia Chirurgica tradizionale?

RISULTATI

1. Pazienti con stenosi aortica severa ed inoperabili, confronto tra TAVI e la Terapia medica

Sono stati inclusi un RCT, descritto in 4 pubblicazioni e tre 3 studi osservazionali. 8 esiti considerati.

Efficacia e sicurezza

Mortalità: Rispetto alla terapia medica, la TAVI probabilmente riduce il rischio di mortalità ai follow up ad 1, 2, 3 e 5 anni, certezza delle prove moderata, mentre potrebbe aumentare il rischio di mortalità a 30 giorni, certezza delle prove da bassa a molto bassa.

Ictus: Rispetto alla terapia medica, la TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus, nei periodi di follow up da 30 giorni a 2 anni, certezza delle prove da bassa a molto bassa.

Infarto del miocardio: Rispetto alla terapia medica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di infarto del miocardio ad 1 e 2 anni, certezza delle prove molto bassa

Endocardite: Rispetto alla terapia medica, la TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di endocardite ad 1 e 2 anni, certezza delle prove molto bassa

Insufficienza renale: Rispetto alla terapia medica, la TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 30 giorni, 1 e 2 anni, certezza delle prove molto bassa

Sanguinamento maggiore: Rispetto alla terapia medica, la TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore a 30 gg, 1 e 2 anni, certezza delle prove bassa

Impianto di pacemaker: Rispetto alla terapia medica, la TAVI potrebbe ridurre il rischio di impianto di pacemaker a 30 gg, 1 e 2 anni, certezza delle prove molto bassa

Complicanze cardiovascolari maggiori: Rispetto alla terapia medica, la TAVI potrebbe aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg e ad 1 anno, certezza delle prove molto bassa

Complessivamente la certezza delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa)

Valori attribuiti agli esiti dai principali stakeholder interessati

Gli esiti considerati sono probabilmente quelli di interesse per i pazienti. Ulteriori ricerche sui valori e le preferenze della TAVI rispetto al trattamento medico sarebbero utili per fornire informazioni utili per formulare raccomandazioni.

Risorse necessarie

I costi totali in Italia legati all'intervento e al post-intervento utilizzando TAVI: 33,250€ (Range Interquartile IQR 32.384€ - 35.038€).

Costo efficacia

Quattro studi inclusi. I maggiori costi della TAVI rispetto alla terapia medica, sui quali tutti gli studi concordano, sarebbero infatti giustificati economicamente nella maggior parte dei casi dall'incremento in termini di QALY con la procedura TAVI (da 0,44 a 1,87 QALY).

Equità ed Accettabilità

Non sono stati identificati studi che valutassero quest'aspetto

Fattibilità

Gli studi che valutano le caratteristiche dei centri TAVI concordano nella necessità di una valutazione critica del paziente da parte dell'Heart Team, composto da almeno un:

- Cardiologo Interventista
- Cardiochirurgo
- Specialisti in imaging (cardiologo con competenze in ecocardiografia e/o radiologo)
- Cardiologo clinico
- Cardio-Anestesista

- Geriatra/ Medico internista

Vengono inoltre definiti requisiti minimi sia degli operatori che delle strutture idonee ad effettuare TAV.

I Requisiti minimi strutturali dei centri dovrebbero essere i seguenti:

- Sono ritenuti idonei laboratorio di Emodinamica con spazi adeguati e disponibilità di tecnologia per circolazione extracorporea o sala operatoria cardiocirurgica con tecnologia per imaging adeguata e cardiocirurgia in sede. Viene inoltre richiesta la partecipazione attiva dell'istituzione al registro TAVI per valutazione di esito.

I Requisiti minimi dell'operatore dovrebbero essere i seguenti:

Possono essere cardiologi interventisti e/o cardiocirurghi certificati.

Per quanto attiene ai volumi di attività, tre studi evidenziano un'associazione tra volumi ed esiti, dando una soglia di alto volume variabile con un range da 50 a 100 TAVI per anno. L' aumento dell'esperienza procedurale della TAVI, porta ad un minor numero di complicanze sia a breve che a lungo termine.

RACCOMANDAZIONE

Il panel ha emesso una raccomandazione forte in favore della TAVI.

GIUSTIFICAZIONE

La stenosi aortica è una patologia la cui storia naturale non è modificata dal trattamento conservativo e l'impianto di una protesi biologica o meccanica mediante sternotomia mediana in circolazione extracorporea (SAVR) è stato l'intervento a lungo raccomandato sia dalle linee guida americane che europee, per pazienti sintomatici con SA severa e pazienti asintomatici con frazione di eiezione ridotta (<50%). Pertanto in questa popolazione, costituita da pazienti inoperabili, una tecnica meno invasiva come l'impianto valvolare aortico transcateretere rappresenta un trattamento di elezione, nonostante la qualità/certezza delle prove disponibili relativamente ad efficacia e sicurezza sia molto bassa

2. Pazienti con stenosi aortica severa ad alto rischio operatorio, confronto tra TAVI e la Chirurgia tradizionale

Sono stati inclusi due RCT descritti in nove pubblicazioni e 17 studi osservazionali, 10 esiti considerati

Efficacia e sicurezza

Mortalità: I risultati degli RCT evidenziano che, rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe ridurre il rischio di mortalità a 30 gg, potrebbe avere un effetto piccolo o nullo ad 1 anno e a 2 anni mentre potrebbe aumentarne il rischio a 3- 5 anni, certezza delle prove da bassa a molto bassa. I risultati degli studi osservazionali evidenziano invece un possibile aumento del rischio di mortalità a 30 gg e ad 1 anno ma la certezza delle prove è molto bassa.

Ictus: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 72 h, 30 gg, 6 mesi, 1, 2, 3 e 5 anni, certezza delle prove molto bassa.

Infarto del miocardio: I risultati degli RCT evidenziano che, rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe ridurre il rischio di infarto del miocardio a 30 gg, 2, 3 e 5 anni, mentre potrebbe non apportare alcuna differenza a 2 anni, certezza delle prove molto bassa. I risultati degli studi osservazionali evidenziano invece un possibile aumento del rischio di infarto nell'intervallo 72 h-3 mesi, certezza delle prove molto bassa.

Endocardite: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe ridurre il rischio di endocardite a 3-5 anni, certezza delle prove molto bassa.

Insufficienza renale: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 30 giorni, 1, 2, 3-5 anni, certezza delle prove molto bassa.

Sanguinamento maggiore: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 72 h, 30 gg, 3 mesi, 1, 2, 3-5 anni certezza delle da bassa a molto bassa

Impianto di pacemaker: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe aumentare il rischio di impianto di pacemaker a 30 gg, 1 anno, 2 e 3-5 anni, certezza delle prove molto bassa.

Rigurgito aortico moderato/severo: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe aumentare il rischio di rigurgito aortico a 30 giorni, 1, 3-5 anni, certezza delle prove molto bassa

Complicanze cardiovascolari maggiori: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg e ad 1, 2, 3-5 anni, certezza delle prove bassa

Fibrillazione atriale: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI probabilmente riduce il rischio di fibrillazione atriale a 30 gg e ad 1 anno, certezza delle prove moderata

Complessivamente la certezza delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa)

Valori attribuiti agli esiti dai principali stakeholder interessati

Gli esiti considerati sono probabilmente quelli di interesse per i pazienti. Ulteriori ricerche sui valori e le preferenze della TAVI rispetto al trattamento medico sarebbero utili per fornire informazioni utili per formulare raccomandazioni.

Risorse necessarie

I costi totali in Italia legati all'intervento e al post-intervento utilizzando TAVI: 33,250€ (Range Interquartile IQR 32.384€ - 35.038€).

Costo efficacia

Sei studi inclusi. I risultati degli studi sono molto eterogenei, in parte a favore della TAVI ed in parte a favore della chirurgia tradizionale con una probabilità di costo-efficacia della TAVI rispetto alla chirurgia classica sostitutiva che varia dall'11% al 65%.

Equità ed Accettabilità

Non sono stati identificati studi che valutassero quest'aspetto

Fattibilità

Gli studi che valutano le caratteristiche dei centri TAVI concordano nella necessità di una valutazione critica del paziente da parte dell'Heart Team, composto da almeno un:

- Cardiologo Interventista
- Cardiochirurgo
- Specialisti in imaging (cardiologo con competenze in ecocardiografia e/o radiologo)
- Cardiologo clinico
- Cardio-Anestesista
- Geriatra/ Medico internista

Vengono inoltre definiti requisiti minimi sia degli operatori che delle strutture idonee ad effettuare TAVI

Per quanto attiene ai volumi di attività, tre studi evidenziano un'associazione tra volumi ed esiti, dando una soglia di alto volume variabile con un range da 50 a 100 TAVI per anno. L' aumento dell'esperienza procedurale della TAVI, porta ad un minor numero di complicanze sia a breve che a lungo termine

RACCOMANDAZIONE

Il panel ha emesso una raccomandazione debole in favore della TAVI.

GIUSTIFICAZIONE

La stenosi aortica è una patologia la cui storia naturale non è modificata dal trattamento conservativo e l'impianto di una protesi biologica o meccanica mediante sternotomia mediana in circolazione extracorporea (SAVR) è stato l'intervento a lungo raccomandato sia dalle linee guida americane che europee, per pazienti sintomatici con SA severa e pazienti asintomatici con frazione di eiezione ridotta (<50%). Pertanto in questa popolazione , costituita da pazienti ad alto rischio operatorio, una tecnica meno invasiva come l'impianto valvolare aortico transcateretere rappresenta un trattamento da tenere altamente in considerazione, nonostante la qualità/certezza delle prove disponibili relativamente ad efficacia e sicurezza sia molto bassa

3. Pazienti con stenosi aortica severa a rischio operatorio intermedio, confronto tra TAVI e la Chirurgia tradizionale

Sono stati inclusi tre RCT, descritti in 4 pubblicazioni, 10 esiti considerati

Efficacia e sicurezza

Mortalità: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe ridurre il rischio di mortalità a 1 e 2 anni, certezza delle prove da bassa a molto bassa.

Ictus: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di ictus a 1 e 2 anni, certezza delle prove bassa.

Infarto del miocardio: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di infarto del miocardio ad 1 anno, certezza delle prove bassa.

Endocardite: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe ridurre leggermente il rischio di endocardite a 1 anno, certezza delle prove bassa.

Insufficienza renale: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 1, 2 anni, certezza delle prove bassa.

Sanguinamento maggiore: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 1 e 2 anni, certezza delle prove molto bassa

Impianto di pacemaker: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe aumentare il rischio di impianto di pacemaker a 1, 2 anni, certezza delle prove molto bassa.

Complicanze cardiovascolari maggiori: Rispetto alla terapia chirurgica la TAVI potrebbe aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 1, 2 anni, certezza delle prove da bassa a molto bassa

Fibrillazione atriale: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI probabilmente riduce il rischio di fibrillazione atriale ad 1 e 2 anni, certezza delle prove da moderata a bassa.

Re-intervento: la TAVI potrebbe aumentare il rischio di re-intervento a 30 giorni, 1 e 2 anni, certezza delle prove da moderata a molto bassa.

Complessivamente la certezza delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa)

Valori attribuiti agli esiti dai principali stakeholder interessati

Gli esiti considerati sono probabilmente quelli di interesse per i pazienti. Ulteriori ricerche sui valori e le preferenze della TAVI rispetto al trattamento medico sarebbero utili per fornire informazioni utili per formulare raccomandazioni.

Risorse necessarie

I costi totali in Italia legati all'intervento e al post-intervento utilizzando TAVI: 33,250€ (Range Interquartile IQR 32.384€ - 35.038€).

Costo efficacia

Sette studi inclusi. I risultati degli studi sono molto eterogenei, in parte a favore della TAVI ed in parte a favore della chirurgia tradizionale con una probabilità di costo-efficacia della TAVI rispetto alla chirurgia classica sostitutiva che varia dall'11% al 65%. Infine, uno studio sottolinea la differenza tra Paesi con costi di assistenza sanitaria relativamente bassi per i quali potrebbe applicarsi la mancata costo-efficacia della TAVI rispetto alla chirurgia classica rispetto a Paesi con costi di assistenza sanitaria alti dove è più probabile che la TAVI sia economicamente vantaggiosa, poiché richiede una degenza più breve. Una valutazione della durata della degenza e del tipo di assistenza richiesta relativa all'esperienza della regione Lazio è descritta di seguito; TAVI: giorni di terapia intensiva: 0; giorni di terapia sub intensiva: 1; giorni totali di degenza postoperatoria con monitoraggio o telemetria: 3. AVR in pazienti con un rischio intermedio: giorni di terapia intensiva: 1-2; giorni di terapia sub intensiva: 1-2; giorni totali di degenza postoperatoria: 4-5.

Equità ed Accettabilità

Non sono stati identificati studi che valutassero quest'aspetto

Fattibilità

Gli studi che valutano le caratteristiche dei centri TAVI concordano nella necessità di una valutazione critica del paziente da parte dell'Heart Team, composto da almeno un:

- Cardiologo Interventista
- Cardiochirurgo
- Specialisti in imaging (cardiologo con competenze in ecocardiografia e/o radiologo)
- Cardiologo clinico
- Cardio-Anestesista
- Geriatra/ Medico internista

Vengono inoltre definiti requisiti minimi sia degli operatori che delle strutture idonee ad effettuare TAVI

Per quanto attiene ai volumi di attività, tre studi evidenziano un'associazione tra volumi ed esiti, dando una soglia di alto volume variabile con un range da 50 a 100 TAVI per anno. L'aumento dell'esperienza procedurale della TAVI, porta ad un minor numero di complicanze sia a breve che a lungo termine

RACCOMANDAZIONE

Il panel ha emesso una raccomandazione debole sia in favore della TAVI che della terapia chirurgica.

GIUSTIFICAZIONE

La stenosi aortica è una patologia la cui storia naturale non è modificata dal trattamento conservativo e l'impianto di una protesi biologica o meccanica mediante sternotomia mediana in circolazione extracorporea (SAVR) è stato l'intervento a lungo raccomandato sia dalle linee guida americane che europee, per pazienti sintomatici con SA severa e pazienti asintomatici con frazione di eiezione ridotta (<50%). Pertanto in questa popolazione, costituita da pazienti rischio operatorio intermedio, il panel ritiene che debba essere l'heart team a decidere, in base alla valutazione del singolo caso, quale sia la procedura da eseguire anche considerando che la qualità/certezza delle prove disponibili relativamente ad efficacia e sicurezza sia molto bassa

IMPLEMENTAZIONE, MONITORAGGIO E VALUTAZIONE

Per poter operare in condizioni ottimali i requisiti minimi strutturali dei centri dovrebbero essere i seguenti:

- presenza di un heart team che faccia una valutazione critica del paziente candidato alla TAVI
- presenza di un laboratorio di Emodinamica con spazi adeguati e disponibilità di tecnologia per circolazione extracorporea o sala operatoria cardiocirurgica con tecnologia per imaging adeguata e cardiocirurgia in sede. Viene inoltre richiesta la partecipazione attiva dell'istituzione al registro TAVI per valutazione di esito.

I Requisiti minimi dell'operatore dovrebbero essere i seguenti:

Cardiologi interventisti e/o cardiocirurghi certificati.

Per quanto attiene ai volumi di attività, essendoci un associazione positiva tra volumi ed esiti, gli ospedali accreditati dovrebbero avere una soglia minima di almeno 50 procedure/anno

RACCOMANDAZIONI SULL'IMPIANTO DELLE PROTESI VALVOLARI AORTICHE TRANSCATETERE

RACCOMANDAZIONE 1. Pazienti con stenosi aortica severa ed inoperabili, confronto tra TAVI e la Terapia medica:

Nei pazienti con stenosi aortica severa ed inoperabili, il panel raccomanda fortemente la TAVI

Giustificazione

La stenosi aortica è una patologia la cui storia naturale non è modificata dal trattamento conservativo e l'impianto di una protesi biologica o meccanica mediante sternotomia mediana in circolazione extracorporea (SAVR) è stato l'intervento a lungo raccomandato sia dalle linee guida americane che europee, per pazienti sintomatici con SA severa e pazienti asintomatici con frazione di eiezione ridotta (<50%). Pertanto in questa popolazione, costituita da pazienti inoperabili, una tecnica meno invasiva come l'impianto valvolare aortico transcaterete rappresenta un trattamento di elezione, nonostante la qualità/certezza delle prove disponibili relativamente ad efficacia e sicurezza sia molto bassa.

Considerazioni per l'implementazione

Per poter operare in condizioni ottimali i requisiti minimi strutturali dei centri dovrebbero essere i seguenti:

- presenza di un heart team che faccia una valutazione critica del paziente candidato alla TAVI
- presenza di un laboratorio di Emodinamica con spazi adeguati e disponibilità di tecnologia per circolazione extracorporea o sala operatoria cardiocirurgica con tecnologia per imaging adeguata e cardiocirurgia in sede.

Viene inoltre richiesta la partecipazione attiva dell'istituzione al registro TAVI per valutazione di esito.

I Requisiti minimi dell'operatore dovrebbero essere i seguenti:

Cardiologi interventisti e/o cardiocirurghi certificati.

Per quanto attiene ai volumi di attività, si osserva un'associazione positiva tra volumi ed esiti. E' necessario definire una soglia minima di procedure/anno sia per l'ospedale che per l'operatore, non essendo possibile dedurla dai dati di letteratura.

Monitoraggio e valutazione

Per poter monitorare e valutare l'aderenza alle raccomandazioni si raccomanda:

- Seguire le modalità di registrazione e codifica degli interventi chirurgici su valvole cardiache eseguiti per via transcaterete (Linee Guida per la codifica TAVI e altre procedure TC trasmesse dal Ministero della Salute (10/2016) e delle modalità di registrazione aggiuntiva prevista dalla determina G17352 della Regione Lazio sulla nuova SDO).

RACCOMANDAZIONE 2. Pazienti con stenosi aortica severa ad alto rischio operatorio, confronto tra TAVI e la Chirurgia tradizionale

Nei pazienti con stenosi aortica severa a rischio operatorio alto, il panel raccomanda debolmente la TAVI

Giustificazione

La stenosi aortica è una patologia la cui storia naturale non è modificata dal trattamento conservativo e l'impianto di una protesi biologica o meccanica mediante sternotomia mediana in circolazione extracorporea (SAVR) è stato l'intervento a lungo raccomandato sia dalle linee guida americane che europee, per pazienti sintomatici con SA severa e pazienti

asintomatici con frazione di eiezione ridotta (<50%). Pertanto in questa popolazione , costituita da pazienti ad alto rischio operatorio, una tecnica meno invasiva come l'impianto valvolare aortico transcateretere rappresenta un trattamento da tenere altamente in considerazione, nonostante la qualità/certezza delle prove disponibili relativamente ad efficacia e sicurezza sia molto bassa

Considerazioni per l'implementazione

Per poter operare in condizioni ottimali i requisiti minimi strutturali dei centri dovrebbero essere i seguenti:

- presenza di un heart team che faccia una valutazione critica del paziente candidato alla TAVI
- presenza di un laboratorio di Emodinamica con spazi adeguati e disponibilità di tecnologia per circolazione extracorporea o sala operatoria cardiocirurgica con tecnologia per imaging adeguata e cardiocirurgia in sede. Viene inoltre richiesta la partecipazione attiva dell'istituzione al registro TAVI per valutazione di esito.

I Requisiti minimi dell'operatore dovrebbero essere i seguenti:

Cardiologi interventisti e/o cardiocirurghi certificati.

Per quanto attiene ai volumi di attività, si osserva un'associazione positiva tra volumi ed esiti. E' necessario definire una soglia minima di procedure/anno sia per l'ospedale che per l'operatore, non essendo possibile dedurla dai dati di letteratura.

Monitoraggio e valutazione

Per poter monitorare e valutare l'aderenza alle raccomandazioni si raccomanda:

- Seguire le modalità di registrazione e codifica degli interventi chirurgici su valvole cardiache eseguiti per via transcateretere (Linee Guida per la codifica TAVI e altre procedure TC trasmesse dal Ministero della Salute (10/2016) e delle modalità di registrazione aggiuntiva prevista dalla determina G17352 della Regione Lazio sulla nuova SDO)

RACCOMANDAZIONE 3. Pazienti con stenosi aortica severa a rischio operatorio intermedio, confronto tra TAVI e la Chirurgia tradizionale

Nei pazienti con stenosi aortica severa a rischio operatorio intermedio, il panel raccomanda debolmente sia la TAVI che la terapia chirurgica.

Giustificazione

La stenosi aortica è una patologia la cui storia naturale non è modificata dal trattamento conservativo e l'impianto di una protesi biologica o meccanica mediante sternotomia mediana in circolazione extracorporea (SAVR) è stato l'intervento a lungo raccomandato sia dalle linee guida americane che europee, per pazienti sintomatici con SA severa e pazienti asintomatici con frazione di eiezione ridotta (<50%). Pertanto in questa popolazione, costituita da pazienti a rischio operatorio intermedio, il panel ritiene che debba essere l'heart team a decidere, in base alla valutazione del singolo caso, quale sia la procedura da eseguire anche considerando che la qualità/certezza delle prove disponibili relativamente ad efficacia e sicurezza sia molto bassa

Considerazioni per l'implementazione

Per poter operare in condizioni ottimali i requisiti minimi strutturali dei centri dovrebbero essere i seguenti:

- presenza di un heart team che faccia una valutazione critica del paziente candidato alla TAVI
- presenza di un laboratorio di Emodinamica con spazi adeguati e disponibilità di tecnologia per circolazione extracorporea o sala operatoria cardiocirurgica con tecnologia per imaging adeguata e cardiocirurgia in sede. Viene inoltre richiesta la partecipazione attiva dell'istituzione al registro TAVI per valutazione di esito.

I Requisiti minimi dell'operatore dovrebbero essere i seguenti:

Cardiologi interventisti e/o cardiocirurghi certificati.

Per quanto attiene ai volumi di attività, si osserva un'associazione positiva tra volumi ed esiti. E' necessario definire una soglia minima di procedure/anno sia per l'ospedale che per l'operatore, non essendo possibile dedurla dai dati di letteratura.

Monitoraggio e valutazione

Per poter monitorare e valutare l'aderenza alle raccomandazioni si raccomanda:

- Seguire le modalità di registrazione e codifica degli interventi chirurgici su valvole cardiache eseguiti per via transcatetere (Linee Guida per la codifica TAVI e altre procedure TC trasmesse dal Ministero della Salute (10/2016) e delle modalità di registrazione aggiuntiva prevista dalla determina G17352 della Regione Lazio sulla nuova SDO).

Copia

Gruppo di sviluppo della linea guida

COORDINATORE

Laura Amato Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regionale Regione Lazio-ASL Roma1

MEMBRI DEL PANEL

Antonio Addis, Dipartimento di Epidemiologia del SSR-ASL Roma, Lazio

Laura Amato, Dipartimento di Epidemiologia del SSR-ASL Roma, Lazio

Marina Davoli, Dipartimento di Epidemiologia del SSR-ASL Roma, Lazio

Lorella Lombardozi, Regione Lazio

Alessandra Mecozzi, ASL Latina, Lazio

Fabio Miraldi, Policlinico Umberto I, Lazio

Francesco Musumeci, Ospedale San Camillo Forlaniani, Lazio

Luigi Pinnarelli, Dipartimento di Epidemiologia del SSR-ASL Roma, Lazio

Antonio Rebuzzi, Policlinico Agostino Gemelli, Lazio

Roberto Ricci, ASL Roma1, Lazio

Francesco Romeo, Policlinico Universitario Tor Vergata, Lazio

Elio Rosati, Cittadinanza Attiva

Carlo Trani, Policlinico Agostino Gemelli, Lazio

EVIDENCE REVIEW TEAM

Fabio Cruciani, Dipartimento di Epidemiologia del SSR-ASL Roma, Lazio

Gian Loreto Dalò, Dipartimento di Epidemiologia del SSR-ASL Roma, Lazio

Rosella Saulle, Dipartimento di Epidemiologia del SSR-ASL Roma, Lazio

Simona Vecchi, Dipartimento di Epidemiologia del SSR-ASL Roma, Lazio

DOCUMENTALISTA

Zuzana Mitrova, Dipartimento di Epidemiologia del SSR-ASL Roma, Lazio

DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE

I moduli per la dichiarazione dei conflitti di interesse sviluppati dal CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove) rilasciate dai seguenti membri del panel e dai membri dell'evidence review team sono detenuti presso la Sede del Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale della Regione Lazio che ha curato il coordinamento del Gruppo di Lavoro:

Antonio Addis, Laura Amato, Marina Davoli, Lorella Lombardozi, Alessandra Mecozzi, Fabio Miraldi, Francesco Musumeci, Luigi Pinnarelli, Roberto Ricci, Francesco Romeo, Elio Rosati, Carlo Trani, Fabio Cruciani, Gian Loreto D'Alò, Zuzana Mitrova, Rosella Saulle, Simona Vecchi.

I componenti del GdL che non hanno rilasciato tale dichiarazione non hanno partecipato alle votazioni.

Come consultare la linea guida

Il documento è stato organizzato in due sezioni:

- una sezione principale che riporta i metodi del processo di sviluppo della LG, la valutazione della qualità degli studi e, per ciascun quesito formulati dal panel, la sintesi dei risultati, l'interpretazione delle prove e le raccomandazioni per la pratica clinica; la bibliografia è riportata in ordine alfabetico a conclusione di ogni capitolo.
- sei appendici che riportano le strategie di ricerca effettuate per il reperimento degli articoli, la descrizione degli studi esclusi ed inclusi, gli Evidence to Decision Framework (EtD) che riassumono i risultati e la valutazione del panel rispetto alle prove reperite per i seguenti domini: bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse necessarie, costo efficacia, equità, accettabilità e fattibilità.

TITOLO

Linea Guida sull' appropriatezza d'uso delle protesi valvolari aortiche trans-catetere

INTRODUZIONE

La stenosi aortica (SA) è una valvulopatia cronica evolutiva che porta progressivamente e rapidamente allo sviluppo di un'insufficienza cardiaca.

Secondo le più recenti Linee Guida per il trattamento delle valvulopatie cardiache (Baumgartner 2017) la stenosi aortica di tipo degenerativo rappresenta la valvulopatia più frequente nei paesi occidentali, soprattutto nella fascia di età superiore a 65 anni e la patologia è età-dipendente, quindi destinata ad aumentare con il progressivo invecchiamento della popolazione.

In una recente metanalisi (Durko 2018) di 39 studi è stata calcolata un'incidenza di SA severa pari a 4,4 %/anno [IC95% 3.0–6.1] in pazienti ≥ 65 anni. Altri studi stimano in Europa un'incidenza pari a circa lo 0.49% per anno (Eveborn 2013), che nelle persone oltre i 65 anni sale a 2–7% (Gulino 2018). Per quanto riguarda la prevalenza, è stata stimata una prevalenza globale di SA pari al 4,5%, corrispondente a circa 16,1 milioni di persone con patologia nei paesi occidentali. In particolare, stratificando per regione, circa 7,5 milioni di casi di SA sono stati stimati in Europa (95% CI, 5.7–9.5) e 4,5 milioni (95% CI, 3.5–5.7) in Nord America (De Sciscio 2017).

La storia naturale della malattia non è modificata dal trattamento conservativo e l'impianto di una protesi biologica o meccanica mediante sternotomia mediana in circolazione extracorporea (SAVR) è stato l'intervento a lungo raccomandato sia dalle linee guida americane che europee (Nishimura 2014, Vahanian 2012), per pazienti sintomatici con SA severa e pazienti asintomatici con frazione di eiezione ridotta (<50%). Negli ultimi anni, in seguito al rapido sviluppo di tecniche chirurgiche meno invasive come l'impianto valvolare aortico transcattetere (TAVI) e alla conduzione di studi randomizzati controllati che confrontano SAVR con TAVI, il trattamento di pazienti con SA severa si è notevolmente modificato. Attualmente la TAVI rappresenta il trattamento di elezione per pazienti non operabili o ad alto rischio e si è assistito ad una crescita esponenziale del numero di procedure TAVI, soprattutto in Europa e Stati Uniti. Recentemente tale procedura viene considerata anche per i pazienti a basso rischio (Frerker 2017, Søndergaard 2016). Simulando possibili scenari se si considerano tutti i pazienti a rischio intermedio trattati con TAVI e tutti i pazienti a basso rischio trattati con SAVR, il numero annuale di candidati per la TAVI aumenterebbe del 7%, cioè 122.402 ogni anno in Europa e 62.467 candidati in Nord America. In un secondo scenario, trattando con TAVI sia i pazienti a rischio intermedio che a basso rischio, il numero di candidati arriverebbe a 177.462 in Europa e 90.135 in Nord America (Durko 2018).

In Italia, i risultati prodotti da un'indagine della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE) mostrano che, seguendo le raccomandazioni delle Linee Guida, i pazienti candidabili alla TAVI sarebbero 32.000, ma soltanto poco più di 5.500 sono stati effettivamente trattati, con un numero di impianti per milione di abitanti pari a 75. Inoltre, rispetto alle procedure TAVI effettuate, pur registrandosi un aumento del 20,4% nel 2017 rispetto al 2016, l'indagine evidenzia una notevole disomogeneità tra le diverse regioni, con un divario considerevole nel numero delle prestazioni effettuate (Tarantini 2018).

L'aumento della popolazione anziana e il progressivo miglioramento della tecnologia in termini di sicurezza e durabilità sono due fattori che determineranno nei prossimi anni un ulteriore aumento dell'uso della TAVI, con un impatto sempre maggiore sul sistema sanitario e sulla sua sostenibilità.

BIBLIOGRAFIA

Baumgartner et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* 2017;38(36):2739–91

De Sciscio P, Brubert J, De Sciscio M, et al. Quantifying the shift toward transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10(6).

Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, Milojevic M, Mylotte D, Nkomo VT, Kappetein PA. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J.* 2018 Jul 21;39(28):2635-2642.

Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromso study. *Heart* 2013;99(6):396-400.

Frerker C, Bestehorn K, Schluter M, Bestehorn M, Hamm CW, Mollmann H, et al. In-hospital mortality in propensity-score matched low-risk patients undergoing routine isolated surgical or transfemoral transcatheter aortic valve replacement in 2014 in Germany. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society* 2017; 106:610-7

Gulino S, Indelicato A. *Aortic Stenosis: Epidemiology and Pathogenesis*. Springer; 2018.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA et al. 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(23): e521-643

Tarantini G, Esposito G, Musumeci G, Fraccaro C, Franzone A, Castiglioni B, et al. Update of the position document of the Italian society of interventional Cardiology (SICI-GISE) on the minimum requirements for hospitals and operators performing procedures of a transcatheter implantation of aortic valve prostheses. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2018; 19(9):519-29

Sondergaard L, Steinbruchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Two-year outcomes in patients with severe aortic valve stenosis randomized to transcatheter versus surgical aortic valve replacement: The all-comers Nordic aortic valve intervention randomized clinical trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2016

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the joint tasks force on management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2012; 33:2451–96

Copia

METODI

Il processo di sviluppo e di elaborazione della LG è quello definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.snlg-iss.it>).

Per la valutazione delle prove relative all'efficacia clinica e la formulazione delle raccomandazioni, è stata adottata la metodologia di Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) descritta e illustrata all'indirizzo <https://www.gradeworkinggroup.org>.

Fasi di sviluppo della linea guida

Le diverse fasi di sviluppo sono descritte nei paragrafi seguenti.

Quesiti clinici individuati e scelta degli esiti da considerare

Il panel multidisciplinare ha individuato tre quesiti:

1. In pazienti inoperabili con stenosi aortica severa si dovrebbe utilizzare la TAVI o la Terapia Medica?
2. In pazienti ad alto rischio con stenosi aortica severa si dovrebbe utilizzare la TAVI o la terapia Chirurgica tradizionale?
3. In pazienti a rischio intermedio con stenosi aortica severa si dovrebbe utilizzare la TAVI o la terapia Chirurgica tradizionale?

Ognuno dei tre quesiti è stato poi sviluppato dal panel utilizzando il formato PICOS (popolazione, intervento, confronto, esiti, tipo di studi):

Tipi di partecipanti: Pazienti con stenosi aortica inoperabili, a rischio elevato ed a rischio intermedio.

Tipo di intervento sperimentale: Intervento di impianto transcateretere di protesi valvolare aortica (TAVI) per via transfemorale/accessi alternativi

Tipo di confronto: Terapia medica (pazienti inoperabili); Terapia Chirurgica tradizionale (pazienti a rischio elevato e pazienti a rischio intermedio).

Tipo di esiti: Mortalità, Ictus, Infarto del miocardio, Endocardite infettiva, Stato funzionale (NYHA classe I o II), Insufficienza renale, Sanguinamento grave, Impianto di pacemaker, Rigurgito aortico, Re-intervento, Complicanze vascolari maggiori, Nuova fibrillazione atriale, Ri-ospedalizzazione.

Tipo di studi: Linee Guida, documenti di HTA, revisioni sistematiche e metanalisi di studi randomizzati controllati (RCT), studi RCT e studi osservazionali prospettici.

I pazienti erano definiti inoperabili se avevano un STS (Society of Thoracic Surgeons) risk del 10% o superiore di morire entro 30 gg dall'intervento e condizioni patologiche coesistenti che possono essere associate ad una probabilità del 50% o più di poter avere gravi condizioni patologiche irreversibili entro 30 gg dall'intervento.

I pazienti erano definiti ad alto rischio se avevano un STS risk del 15% di morire entro 30 gg dall'intervento ed una probabilità inferiore al 50% di poter avere gravi condizioni patologiche irreversibili entro 30 gg dall'intervento.

I pazienti erano definiti a rischio intermedio se avevano un STS risk tra il 4% e l'8% di morire entro 30 gg dall'intervento

Il panel ha quindi identificato e successivamente classificato in termini di importanza gli esiti mediante una votazione individuale effettuata utilizzando una scala a 9 punti: da 0 a 3 punti gli esiti sono definiti poco rilevanti, da 4 a 6 importanti ma non critici e da 7 a 9 critici. Sono stati definiti e classificati sia esiti positivi (di beneficio) che negativi (di danno). I risultati della votazione sono riportati nella tabella di seguito. Solo gli esiti categorizzati come critici e importanti sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e, successivamente, nella formulazione della raccomandazione.

Tabella 1. Importanza relativa degli esiti da considerare

Esito	Importanza
Mortalità	Critico
Ictus	Critico
Infarto del miocardio	Critico
Endocardite infettiva	Critico
Stato funzionale (NYHA classe I o II)	Critico
Insufficienza renale	Importante
Sanguinamento grave	Importante
Impianto di pacemaker	Importante
Rigurgito aortico	Importante
Re-intervento	Importante
Complicanze vascolari maggiori	Importante
Nuova fibrillazione atriale	Importante
Ri-ospedalizzazione	Poco rilevante

Strategia di ricerca degli studi

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura secondaria e primaria sulle seguenti banche dati bibliografiche e siti internet:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (Wiley) issue 8, 2018
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Wiley) issue 8, 2018
- MEDLINE (OVID) dal gennaio 2015 fino al 13 agosto 2018
- Embase (OVID) dal gennaio 2015 fino al 13 agosto 2018

- Health Technology Assessment Engine (HTAE) www.sihta.it/home/129
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) www.inahta.org/search_members/Post.aspx
- Turning Research into Practice (TRIP) www.tripdatabase.com
- National Health Service (NHS) Evidence www.evidence.nhs.uk
- Clinicaltrials.gov
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) www.who.int/ictcp/en
- Google Scholar
- Referenze bibliografiche degli studi acquisiti in full text

Tutte le banche dati sono state interrogate dal gennaio 2015 fino ad agosto 2018. Per ciascuna banca dati sono state adottate specifiche strategie di ricerca (si veda Appendice 2) a partire dalla strategia di ricerca pubblicata sulla LG NICE 2017 (NICE 2017). Non sono stati applicati limiti di lingua.

Selezione degli studi ed estrazione dei dati

Due ricercatori dell'evidence review team (ERT) hanno selezionato indipendentemente gli articoli sulla base del titolo e dell'abstract. Gli articoli potenzialmente rilevanti sono stati acquisiti in full text e ne è stata poi valutata la rispondenza ai criteri di inclusione da due ricercatori dell'ERT in modo indipendente. Eventuale disaccordo è stato risolto tramite discussione.

Valutazione della qualità metodologica

Per le revisioni ed i rapporti di HTA è stata utilizzata la checklist AMSTAR 2 (Shea et al., 2017) composta da 15 criteri/domini. Per ogni criterio della checklist è stato espresso un giudizio "sì" (chiaramente fatto), "no" (chiaramente non fatto), "parzialmente sì" (fatto in parte) e "non chiaro o non applicabile". Le revisioni sono state poi così classificate:

- Alta qualità: nessuna o una carenza in un criterio non critico
- Moderata qualità: più di una carenza tra i criteri non critici
- Bassa qualità: un carenza in un criterio critico con o senza carenze tra i criteri non critici. Qualità criticamente bassa: più di una carenza tra i criteri critici con o senza carenze tra i criteri non critici.

I criteri/domini critici sono i seguenti

- Protocollo registrato prima dell'inizio della revisione (criterio 2)
- Adeguatezza della ricerca bibliografica (criterio 4)
- Motivazione dell'esclusione degli studi individuali (criterio 7)
- Rischio di distorsioni derivanti da singoli studi inclusi nella revisione (criterio 9)
- Adeguatezza dei metodi meta-analitici (criterio 11)
- Considerazione del rischio di distorsione nell'interpretazione dei risultati della revisione (criterio 13)

- Valutazione della presenza e del probabile impatto della distorsione della pubblicazione (criterio 15)

Per gli studi controllati randomizzati (RCT) sono stati utilizzati i criteri elaborati dalla Cochrane Collaboration (Higgins 2011) e valutate le seguenti dimensioni: il metodo di randomizzazione, cioè i metodi utilizzati per l'assegnazione dei pazienti ai bracci di trattamento e il mascheramento nell'assegnazione al braccio di trattamento o di controllo (selection bias); la cecità dei partecipanti e degli operatori sanitari che somministravano il trattamento (performance bias); la cecità di coloro che valutavano gli esiti (detection bias); le perdite al follow-up o le perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (attrition bias); la pubblicazione selettiva degli esiti (reporting bias) e, infine, altri rischi di bias legati soprattutto alle fonti di finanziamento e/o a eventuali conflitti di interesse degli autori dello studio.

Per gli studi prospettici di coorte è stata utilizzata la Newcastle-Ottawa checklist (Wells 2014), una scala che assegna fino ad un massimo di 9 stelle per i seguenti criteri di valutazione: 1. Selezione (rappresentatività del gruppo degli esposti, selezione del gruppo dei non esposti, accertamento dell'esposizione, dimostrazione che l'esito non era presente all'inizio dello studio), 2. Confrontabilità dei gruppi, 3. Esiti (rilevazione delle misure di risultato e completezza ed adeguatezza del follow up).

La certezza/confidenza nella qualità complessiva delle prove, relativa alle misure di esito selezionate dal panel, è stata valutata utilizzando i criteri GRADE e presentata in Tabelle di evidenza. Le tabelle presentano in modo sintetico e trasparente i principali risultati sulla valutazione della qualità/certezza delle prove per ogni singola misura di esito considerata rispetto a 6 dimensioni: disegno di studio, rischi di bias degli studi, incoerenza (eterogeneità dei risultati dei singoli studi), non trasferibilità dei risultati, imprecisione e pubblicazione selettiva degli studi. Diversamente da altri sistemi, GRADE non stabilisce un nesso lineare fra la qualità delle prove e la forza della raccomandazione, ma include nella formulazione della raccomandazione anche la valutazione del rapporto fra benefici e danni dell'intervento e dei valori e delle preferenze dei pazienti e/o di chi di loro si prende cura. GRADE categorizza la qualità/certezza delle prove in quattro livelli (sulla base della valutazione del disegno dello studio:

- ⊕⊕⊕ alta: ulteriori ricerche difficilmente possono cambiare i risultati sulla stima dell'effetto;
- ⊕⊕ moderata: ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto;
- ⊕ bassa: ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto;
- ⊕ molto bassa: la stima dell'effetto è molto incerta.

Sintesi dei risultati

Per ogni quesito clinico l'ERT ha sintetizzato i risultati nel framework Evidence to Decision (EtD) utilizzando lo strumento GRADEPro Guideline Development tool (<https://gradepr.org>). Il framework EtD sintetizzano i risultati di revisioni sistematiche della letteratura relativamente a otto aspetti: priorità del problema, effetti

desiderabili ed indesiderabili, certezza delle prove, valori e preferenze che i differenti soggetti interessati attribuiscono agli esiti considerati, risorse economiche necessarie, equità, accettabilità e fattibilità.

L'approccio GRADE specifica due categorie della forza di una raccomandazione che esplicitano i livelli di incertezza:

- raccomandazione forte: i benefici sono chiaramente maggiori dei rischi (positiva) o viceversa (negativa);
- raccomandazione debole o condizionale: i benefici e i rischi si bilanciano o sono incerti.

Una raccomandazione forte comporta:

- ✓ per i clinici: la maggior parte dei pazienti deve ricevere l'intervento raccomandato;
- ✓ per i pazienti: la quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte sceglie diversamente;
- ✓ per i decisori: la raccomandazione può essere adottata per l'utilizzo delle risorse.

Una raccomandazione debole/condizionale comporta.

- ✓ per i clinici: devono considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta;
- ✓ per i pazienti: una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato ma una buona percentuale sceglie diversamente;
- ✓ per i decisori: è necessario sviluppare discussione e coinvolgimento degli stakeholder prima di investire risorse.

Bibliografia

Alonso-Coello P, Schünemann H, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* 2016; 353: i2016.

Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al; the GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30; 353: i2089.

Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines:14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 719-25

Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation- determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 726-35.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049-51.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-6.

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

Morgano GP, Parmelli E, Amato L, Iannone P, Marchetti M, Moja L, et al. [GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines.]. *Recenti progressi in medicina*. 2018;109(5):272-93.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE (2017) Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis [IPG586]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/IPG586> [Accessed 13 August 2018].

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. Published 2017 Sep 21. Doi:10.1136/bmj.j4008

Schünemann H, Brozek J eds. *GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach*. Updated 2013. http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/design/client/handbook/handbook.html

Treweek S, Oxman AD, Alderson P, et al. DECIDE Consortium. Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence (DECIDE): protocol and preliminary results. *Implement Sci* 2013; 8: 6.

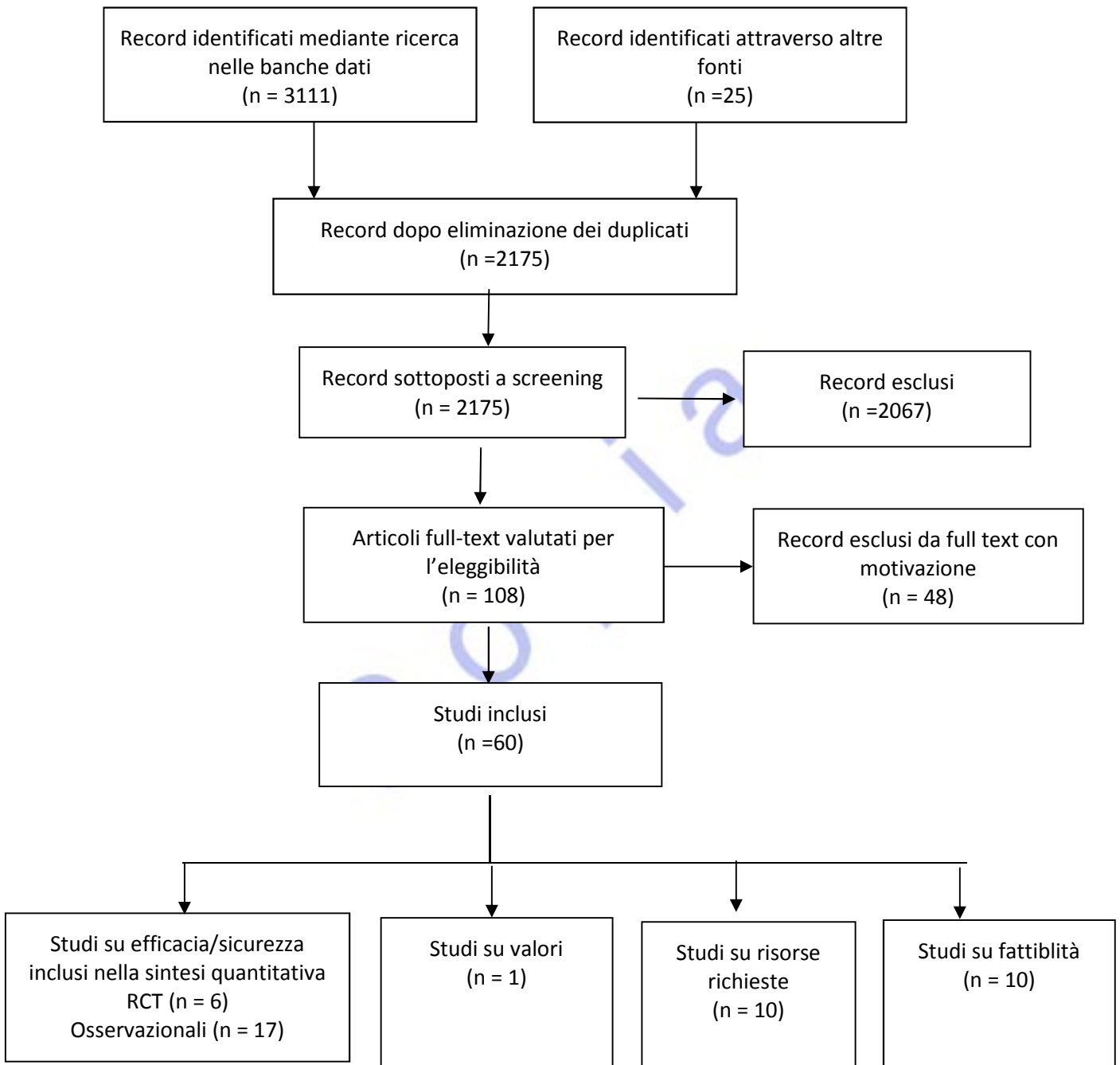
Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp(accessed 17 feb 2014).

RISULTATI

Il diagramma di flusso riportato di seguito descrive il processo di identificazione e selezione degli studi inclusi nella revisione. La ricerca della letteratura ha portato all'identificazione di 2.175 studi (dopo eliminazione di duplicati). Di questi, in base al titolo e l'abstract, sono stati esclusi 2.051 articoli perché non pertinenti. Sono stati acquisiti i full text di 108 articoli, 48 studi sono stati esclusi perché non soddisfacevano i criteri di inclusione e 60 sono stati inclusi. Di questi 60 studi, 35 riportavano informazioni su efficacia e sicurezza della TAVI, e 25 riportavano informazioni relative agli altri domini considerati, valori (N=1), risorse richieste e analisi costo efficacia (N= 10), fattibilità (N=14). Gli studi osservazionali inclusi sono stati individuati all'interno di quattro delle 5 revisioni sistematiche incluse (Amato 2016, Cao 2016, Garg 2017, Tam 2017) Informazioni dettagliate sugli studi esclusi ed inclusi sono disponibili in Appendice 2 e 3. La Figura di seguito descrive tale processo di selezione.

Copia

PRISMA Flow Diagram



Qualità degli studi inclusi

Revisioni sistematiche: la qualità delle cinque revisioni sistematiche incluse, valutata con la checklist AMSTAR 2, è risultata moderata per tre revisioni (Amato 2015, Liu 2018, Tam 2017) e bassa per le altre due (Cao 2016, Garg 2017).

RCT: per quanto attiene alla qualità dei sei RCT inclusi (13 pubblicazioni), valutata con i criteri elaborati dalla Cochrane Collaboration, i risultati sono i seguenti:

- Sequenza di randomizzazione (selection bias): basso rischio, 4 RCT (PARTNER 1A, PARTNER 1B, US Corevalve, US PIVOTAL), rischio poco chiaro, 2 RCT (PARTNER 2°, SURTAVI);
- Mascheramento nell'assegnazione al braccio di trattamento o di controllo (selection bias), basso rischio, 2 RCT (US Corevalve, US PIVOTAL), rischio poco chiaro, 4 RCT (PARTNER 1°, PARTNER 1B, PARTNER 2°, SURTAVI);
- Per la cecità dei partecipanti e degli operatori sanitari che somministravano il trattamento (performance bias), cecità di coloro che valutavano gli esiti (detection bias), e la pubblicazione selettiva degli esiti (reporting bias) tutti e sei gli RCT sono risultati a basso rischio di distorsione;
- Perdite al follow-up o le perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (attrition bias), basso rischio per cinque trial (PARTNER 1°, PARTNER 1B, PARTNER 2°, SURTAVI, US Corevalve) e rischio poco chiaro per un RCT (US PIVOTAL).
- Altre fonti di bias: rischio alto per tutti gli studi perché finanziati dalle case produttrici dei device, gli sponsor erano direttamente coinvolti nella conduzione degli studi ed uno o più autori erano dipendenti dell'industria sponsorizzatrice.

Studi osservazionali: la qualità metodologica dei 17 studi osservazionali, valutata con la Newcastle-Ottawa checklist, è risultata essere alta e medio alta. Tre studi hanno ottenuto un punteggio totale di 9 (D'Onofrio 2013, Higgins 2011, Santarpino 2014), due studi un punteggio di 8 (Johansson 2011, Walther 2010), quattro studi un punteggio di 7 (Bayney 2013, Conradi 2012, Dubois 2013, Sthor 2011) cinque studi un punteggio di 6 (Clavel 2010, DeCarlo 2010, Falcone 2013, Im 2013, Silberman 2013), due studi un punteggio di 5 (Motloch 2012, Zierer 2009), ed uno studio un punteggio di 4 (Ewe 2016).

Per una descrizione più dettagliata della valutazione dei rischi di distorsione degli studi inclusi, si veda l'Appendice 4.

La qualità complessiva delle prove

Applicando il metodo GRADE per i tre confronti effettuati, la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza è risultata essere molto bassa poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa. In Appendice 6 sono disponibili i tre framework EtD che sintetizzano le prove disponibili e la loro qualità utilizzando il metodo GRADE.

Di seguito vengono presentate le tabelle di evidenza relative agli esiti selezionati per i tre confronti considerati. In Appendice 5 e 6 è possibile consultare i forest plot delle metanalisi effettuate per ogni confronto e gli EtD framework.

Copia

EFFETTI DESIDERABILI ED INDESIDERABILI

Pazienti con stenosi aortica severa ed inoperabili, confronto tra TAVI e Terapia medica

Per questo confronto sono stati inclusi: 2 Revisioni sistematiche (Amato 2016, Liu 2018), 1 RCT [PARTNER 1 B descritto in 4 pubblicazioni: Kapadia 2014, Kapadia 2015, Leon 2010, Makkar 2012], e 3 studi osservazionali (Bayney 2013, Dubois 2013, Im 2013).

Risultati:

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)	Commenti
	Rischio con Terapia medica	Rischio con TAVI				
Mortalità follow up: 30 giorni	28 per 1.000	50 per 1.000 (17 a 147)	RR 1.80 (0.62 a 5.27)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA _{a,b,c}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di mortalità a 30 giorni, ma le prove sono molto incerte
Mortalità follow up: 30 giorni	231 per 1.000	108 per 1.000 (46 a 252)	RR 0.47 (0.20 a 1.09)	248 (2 studi osservazionali) ^{2,3}	⊕⊕ BASSA ^d	La TAVI ha un effetto piccolo o nullo sul rischio di mortalità a 30 giorni
Mortalità follow up: 1 anno	497 per 1.000	308 per 1.000 (234 a 403)	RR 0.62 (0.47 a 0.81)	358 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕ MODERATA _{a,b}	La TAVI probabilmente riduce il rischio di mortalità ad 1 anno
Mortalità follow up: 2 anni	654 per 1.000	431 per 1.000 (353 a 523)	RR 0.66 (0.54 a 0.80)	358 (1 RCT) ⁴	⊕⊕⊕ MODERATA _{a,b}	La TAVI probabilmente riduce il rischio di mortalità a 2 anni
Mortalità follow up: 3 anni	743 per 1.000	513 per 1.000 (438 a 609)	RR 0.69 (0.59 a 0.82)	358 (1 RCT) ⁵	⊕⊕⊕ MODERATA _{a,b}	La TAVI probabilmente riduce il rischio di mortalità a 3 anni
Mortalità follow up: 5 anni	894 per 1.000	661 per 1.000 (590 a 742)	RR 0.74 (0.66 a 0.83)	358 (1 RCT) ⁶	⊕⊕⊕ MODERATA _{a,b}	La TAVI probabilmente riduce il rischio di mortalità a 5 anni
Ictus follow up: 30 giorni	17 per 1.000	67 per 1.000 (19 a 233)	RR 4.00 (1.15 a 13.93)	358 (1 RCT) ¹	⊕⊕ BASSA _{a,b,e}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di ictus a 30 giorni
Ictus follow up: 1 anno	45 per 1.000	101 per 1.000 (45 a 225)	RR 2.25 (1.00 a 5.04)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA _{a,b,c}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus ad 1 anno, ma le prove sono molto incerte
Ictus follow up: intervallo 3 mesi a 1 anno	41 per 1.000	14 per 1.000 (1 a 176)	RR 0.35 (0.03 a 4.28)	180 (2 studi osservazionali) ^{2,7}	⊕ MOLTO BASSA _{c,f}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di ictus da 3 mesi-1 anno, ma le prove sono molto incerte
Ictus follow up: 2 anni	45 per 1.000	123 per 1.000 (56 a 269)	RR 2.75 (1.26 a 6.01)	358 (1 RCT) ⁴	⊕⊕ BASSA _{a,b,e}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di ictus a 2 anni
Infarto del miocardio follow up: 1 anno	6 per 1.000	6 per 1.000 (0 a 89)	RR 1.00 (0.06 a 15.86)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA _{a,b,c}	La TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di infarto del miocardio ad 1 anno, ma le prove sono molto incerte
Infarto del miocardio follow up: 2 anni	11 per 1.000	11 per 1.000 (2 a 78)	RR 1.00 (0.14 a 7.02)	358 (1 RCT) ⁵	⊕ MOLTO BASSA _{a,b,c}	La TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di infarto del miocardio ad 2 anni, ma le prove sono molto incerte
Endocardite follow up: 1 anno	6 per 1.000	11 per 1.000 (1 a 122)	RR 2.00 (0.18 a 21.86)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA _{a,b,c}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di endocardite ad 1 anno, ma le prove sono molto incerte
Endocardite follow up: 2 anni	6 per 1.000	17 per 1.000 (2 a 160)	RR 3.00 (0.32 a 28.57)	358 (1 RCT) ⁴	⊕ MOLTO BASSA _{a,b,c}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di endocardite a 2 anni ma le prove sono molto incerte

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)	Commenti
	Rischio con Terapia medica	Rischio con TAVI				
Insufficienza renale follow up: 30 giorni	17 per 1.000	11 per 1.000 (2 a 66)	RR 0.67 (0.11 a 3.94)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA _{a,b,c}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 30 giorni, ma le prove sono molto incerte
Insufficienza renale follow up: 1 anno	39 per 1.000	22 per 1.000 (7 a 75)	RR 0.57 (0.17 a 1.92)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA _{a,b,c}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale ad un anno ma le prove sono molto incerte
Insufficienza renale follow up: 2 anni	50 per 1.000	28 per 1.000 (10 a 82)	RR 0.56 (0.19 a 1.63)	358 (1 RCT) ⁴	⊕ MOLTO BASSA _{a,b,c}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 2 anni ma le prove sono molto incerte
Sanguinamento maggiore follow up: 30 giorni	39 per 1.000	168 per 1.000 (75 a 372)	RR 4.29 (1.93 a 9.50)	358 (1 RCT) ¹	⊕⊕ BASSA _{a,b,e}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore a 30 giorni
Sanguinamento maggiore follow up: 1 anno	112 per 1.000	223 per 1.000 (136 a 366)	RR 2.00 (1.22 a 3.28)	358 (1 RCT) ¹	⊕⊕ BASSA _{a,b,e}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore ad 1 anno
Sanguinamento maggiore follow up: 2 anni	140 per 1.000	268 per 1.000 (173 a 415)	RR 1.92 (1.24 a 2.97)	358 (1 RCT) ⁴	⊕⊕ BASSA _{a,b,e}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore a 2 anni
Impianto pacemaker follow up: 30 giorni	50 per 1.000	34 per 1.000 (12 a 92)	RR 0.67 (0.24 a 1.83)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA _{a,b,c}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di impianto di pacemaker a 30 giorni ma le prove sono molto incerte
Impianto pacemaker follow up: 1 anno	78 per 1.000	45 per 1.000 (20 a 104)	RR 0.57 (0.25 a 1.33)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA _{a,b,c}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di impianto di pacemaker ad 1 anno ma le prove sono molto incerte
Impianto pacemaker follow up: 2 anni	78 per 1.000	56 per 1.000 (26 a 123)	RR 0.71 (0.33 a 1.57)	358 (1 RCT) ⁴	⊕ MOLTO BASSA _{a,b,c}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di impianto di pacemaker a 2 anni ma le prove sono molto incerte
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 30 giorni	11 per 1.000	162 per 1.000 (39 a 669)	RR 14.50 (3.51 a 59.86)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA _{a,b,g}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 30 giorni ma le prove sono molto incerte.
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 1 anno	22 per 1.000	168 per 1.000 (60 a 466)	RR 7.50 (2.70 a 20.85)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA _{a,b,g}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori ad 1 anno, ma le prove sono molto incerte

* Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC al 95%).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Note

- Downgraded of one level because the study is at unclear risk for allocation concealment and at high risk for other bias (due to: one or more of the authors are industry employees and the sponsor is directly involved in the conduct of the trial).
- Not applicable because a single study
- Downgraded of two levels because because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment and wide confidence intervals (CI)
- Downgraded of one level because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment
- Downgraded of one level because OIS not met
- Downgraded of one level because both studies did not consider all confounding
- Downgraded of two levels because OIS not met; wide confidence intervals (CI)

Complessivamente la certezza delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).

IL GIUDIZIO FINALE COMPLESSIVO DEL PANEL È STATO CHE IL BILANCIO RISCHIO-BENEFICI È IN FAVORE DELLA TAVI

Copia

Bibliografia

Amato L, Parmelli E, Vecchi S, Minozzi S, Mitrova Z, De Palma R, et al. Transcatheter aortic valve implantation: a systematic review of the literature on efficacy and safety data. *Recenti progressi in medicina*. 2016;107(1):25-38.

Bainey KR, Natarajan MK, Mercuri M, Lai T, Teoh K, Kevin Teoh, Chu V, et al. Treatment assignment of high-risk symptomatic severe aortic stenosis patients referred for transcatheter Aortic Valve implantation. *American Journal of Cardiology* 2013; 112:100-3.

Dubois C, Coosemans M, Rega F, Poortmansb G, Belmanse A, Adriaenssens T, et al. Prospective evaluation of clinical outcomes in all-comer high-risk patients with aortic valve stenosis undergoing medical treatment, transcatheter or surgical aortic valve implantation following heart team assessment. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2013; 17:492-50.

Im E, Hong MK, Ko YG, Shin D, Kim JS, Kim, BK, et al. Comparison of early clinical outcomes following transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement versus optimal medical therapy in patients older than 80years with symptomatic severe aortic stenosis. *Yonsei Med J* 2013; 54:596-602

Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, 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.

Kapadia SR, Tuzcu EM, Makkar RR, Svensson LG, Agarwal S, Kodali S, et al. Long-term outcomes of patients unsuitable for SAVR with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve replacement or standard therapy. *Circulation*. 2014; 130: 1483±1492.

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; 363:1597-1607.

Liu Z, Kidney E, Bem D, Bramley G, Bayliss S, De Belder MA, et al. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in high surgical risk patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(5): e 0196877.

Makkar RR, Fontana GP, Jiliahawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter aortic valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012; 366:1696-1704.

Pazienti con stenosi aortica severa ad alto rischio operatorio, confronto tra TAVI e la Chirurgia tradizionale

Per questo confronto sono stati inclusi: 2 Revisioni sistematiche (Amato 2016, Liu 2018), 2 RCT (PARTNER 1 A descritto in 4 pubblicazioni: Smith 2011, Kodali 2012, Miller 2012, Hahn 2013, Mack 2015 e US CoreValve, descritto in altre 4 pubblicazioni: Adams 2014, Reardon 2015, Deeb 2016, Conte 2017) e 17 studi osservazionali (Bainey 2013, Clavel 2010, Conradi 2012, De Carlo 2010, D'Onofrio 2013, Dubois 2013, Ewe 2010, Falcone 2014, Higgins 2011, Im 2013, Johansson 2011, Motloch 2012, Santarpino 2014, Silberman 2011, Stohr 2011, Walther 2010, Zierer 2009).

Risultati:

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Ne dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)	Commenti
	Rischio con terapia chirurgica	Rischio con TAVI				
Mortalità follow up: 30 giorni	51 per 1.000	34 per 1.000 (21 a 56)	RR 0.67 (0.41 a 1.10)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di mortalità a 30 giorni ma le prove sono molto incerte
Mortalità follow up: 30 giorni	79 per 1.000	105 per 1.000 (75 a 147)	RR 1.33 (0.95 a 1.86)	2938 (15 studi osservazionali) <small>3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17</small>	⊕ MOLTO BASSA ^c	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di mortalità a 30 giorni ma le prove sono molto incerte
Mortalità follow up: 1 anno	207 per 1.000	189 per 1.000 (154 a 230)	RR 0.91 (0.74 a 1.11)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{a,c}	La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di mortalità a 1 anno
Mortalità follow up: 1 anno	231 per 1.000	322 per 1.000 (187 a 548)	RR 1.39 (0.81 a 2.37)	640 (4 studi osservazionali) <small>5,6,9,13</small>	⊕ MOLTO BASSA ^d	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di mortalità a 1 anno ma le prove sono molto incerte
Mortalità follow up: 2 anni	283 per 1.000	272 per 1.000 (232 a 320)	RR 0.96 (0.82 a 1.13)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕⊕ BASSA ^{a,c}	La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di mortalità a 2 anni
Mortalità follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	439 per 1.000	474 per 1.000 (391 a 570)	RR 1.08 (0.89 a 1.30)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,e}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di mortalità a 3-5 anni ma le prove sono molto incerte
Ictus follow up: 30 giorni	41 per 1.000	51 per 1.000 (22 a 120)	RR 1.24 (0.53 a 2.90)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,e}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 30 giorni ma le prove sono molto incerte
Ictus follow up: intervallo 72 ore a 6 mesi	14 per 1.000	15 per 1.000 (7 a 30)	RR 1.03 (0.51 a 2.07)	2244 (11 studi osservazionali) <small>3,4,5,7,10,12,13,14,17,22,23</small>	⊕ MOLTO BASSA ^{b,f}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 72h-6 mesi ma le prove sono molto incerte
Ictus follow up: 1 anno	70 per 1.000	84 per 1.000 (33 a 212)	RR 1.19 (0.47 a 3.01)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,g}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 1 anno ma le prove sono molto incerte
Ictus follow up: 2 anni	89 per 1.000	98 per 1.000 (45 a 217)	RR 1.10 (0.50 a 2.44)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,h}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 2 anni ma le prove sono molto incerte
Ictus follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	97 per 1.000	114 per 1.000 (48 a 275)	RR 1.17 (0.49 a 2.83)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,i}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 3-5 anni ma le prove sono molto incerte

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)	Commenti
	Rischio con terapia chirurgica	Rischio con TAVI				
Infarto del miocardio follow up: 30 giorni	7 per 1.000	5 per 1.000 (1 a 20)	RR 0.72 (0.17 a 2.94)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di infarto del miocardio a 30 gg ma le prove sono molto incerte
Infarto del miocardio follow up: intervallo 72 ore a 3 mesi	11 per 1.000	18 per 1.000 (1 a 353)	RR 1.67 (0.09 a 32.05)	939 (2 studi osservazionali) ^{12,22}	⊕ MOLTO BASSA ^{b,j,k}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di infarto del miocardio a 72 h-3 mesi, ma le prove sono molto incerte
Infarto del miocardio follow up: 1 anno	9 per 1.000	11 per 1.000 (4 a 31)	RR 1.18 (0.42 a 3.29)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di infarto del miocardio a 1 anno ma le prove sono molto incerte
Infarto del miocardio follow up: 2 anni	15 per 1.000	10 per 1.000 (3 a 35)	RR 0.71 (0.21 a 2.37)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di infarto del miocardio a 2 anni ma le prove sono molto incerte
Infarto del miocardio follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	25 per 1.000	19 per 1.000 (8 a 46)	RR 0.75 (0.30 a 1.83)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di infarto del miocardio a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte
Endocardite follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	15 per 1.000	11 per 1.000 (4 a 27)	RR 0.74 (0.30 a 1.83)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di endocardite a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte
Insufficienza renale follow up: 30 giorni	85 per 1.000	52 per 1.000 (23 a 117)	RR 0.61 (0.27 a 1.37)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,l}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 30 gg ma le prove sono molto incerte
Insufficienza renale follow up: 1 anno	98 per 1.000	60 per 1.000 (30 a 123)	RR 0.61 (0.30 a 1.25)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,m}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 1 anno ma le prove sono molto incerte
Insufficienza renale follow up: 2 anni	100 per 1.000	64 per 1.000 (31 a 134)	RR 0.64 (0.31 a 1.34)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,n}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 2 anni ma le prove sono molto incerte
Insufficienza renale follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	104 per 1.000	69 per 1.000 (31 a 151)	RR 0.67 (0.30 a 1.46)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,g}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte
Sanguinamento maggiore follow up: 30 giorni	253 per 1.000	169 per 1.000 (91 a 316)	RR 0.67 (0.36 a 1.25)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,o}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 30 gg ma le prove sono molto incerte
Sanguinamento maggiore follow up: intervallo 72 ore a 3 mesi	352 per 1.000	109 per 1.000 (46 a 264)	RR 0.31 (0.13 a 0.75)	517 (5 studi osservazionali) ^{13,14,17,22,23}	⊕⊕ BASSA ^{p,q}	La TAVI potrebbe ridurre sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore a 72 h-3 mesi
Sanguinamento maggiore follow up: 1 anno	286 per 1.000	209 per 1.000 (137 a 320)	RR 0.73 (0.48 a 1.12)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,r}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 1 anno ma le prove sono molto incerte

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)	Commenti
	Rischio con terapia chirurgica	Rischio con TAVI				
Sanguinamento maggiore follow up: 2 anni	306 per 1.000	239 per 1.000 (165 a 346)	RR 0.78 (0.54 a 1.13)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,s}	La TAVI potrebbe ridurre il sanguinamento maggiore a 2 anni ma le prove sono molto incerte
Sanguinamento maggiore follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	322 per 1.000	267 per 1.000 (216 a 331)	RR 0.83 (0.67 a 1.03)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕⊕ BASSA ^{a,c}	La TAVI potrebbe ridurre leggermente il rischio di sanguinamento maggiore al follow up di 3-5 anni
Impianto di pacemaker follow up: 30 giorni	49 per 1.000	95 per 1.000 (34 a 263)	RR 1.94 (0.70 a 5.34)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,i}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di impianto di pacemaker a 30 gg ma le prove sono molto incerte
Impianto di pacemaker follow up: 1 anno	72 per 1.000	126 per 1.000 (68 a 233)	RR 1.75 (0.94 a 3.25)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,j}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di impianto di pacemaker a 1 anno ma le prove sono molto incerte
Impianto di pacemaker follow up: 2 anni	81 per 1.000	144 per 1.000 (77 a 268)	RR 1.77 (0.95 a 3.30)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,m}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di impianto di pacemaker a 2 anni ma le prove sono molto incerte
Impianto di pacemaker follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	92 per 1.000	159 per 1.000 (88 a 287)	RR 1.73 (0.96 a 3.13)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,t}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di impianto di pacemaker a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte
Rigurgito aortico moderato/severo follow up: 30 giorni	11 per 1.000	111 per 1.000 (48 a 253)	RR 10.07 (4.40 a 23.02)	1190 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di rigurgito aortico a 30 gg ma le prove sono molto incerte
Rigurgito aortico moderato/severo follow up: 1 anno	13 per 1.000	67 per 1.000 (30 a 148)	RR 4.99 (2.25 a 11.04)	1134 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,u}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di rigurgito aortico a 1 anno ma le prove sono molto incerte
Rigurgito aortico moderato/severo follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	2 per 1.000	38 per 1.000 (7 a 196)	RR 16.61 (3.23 a 85.44)	937 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,u}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di rigurgito aortico a 3-5 anni ma le prove sono molto incerte
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 30 giorni	23 per 1.000	82 per 1.000 (48 a 139)	RR 3.63 (2.14 a 6.14)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{a,v}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 1 anno	25 per 1.000	85 per 1.000 (51 a 140)	RR 3.35 (2.03 a 5.54)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{a,v}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 1 anno
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 2 anni	27 per 1.000	90 per 1.000 (55 a 146)	RR 3.37 (2.07 a 5.50)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕⊕ BASSA ^{a,v}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 2 anni

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)	Commenti
	Rischio con terapia chirurgica	Rischio con TAVI				
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	28 per 1.000	91 per 1.000 (56 a 147)	RR 3.25 (2.02 a 5.25)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕⊕ BASSA ^{a,v}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 3-5 anni
Fibrillazione atriale follow up: 30 giorni	218 per 1.000	100 per 1.000 (79 a 131)	RR 0.46 (0.36 a 0.60)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕ MODERATA ^a	La TAVI probabilmente riduce in maniera consistente il rischio di fibrillazione atriale a 30 gg
Fibrillazione atriale follow up: 1 anno	233 per 1.000	140 per 1.000 (105 a 184)	RR 0.60 (0.45 a 0.79)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕ MODERATA ^a	La TAVI probabilmente riduce il rischio di fibrillazione atriale a 1 anno

* Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Note

- a. Downgraded of one level because one study was at unclear risk for allocation concealment and two studies were at high risk for other bias (due to: one or more of the authors are industry employees and the sponsor is directly involved in the conduct of the trial).
- b. Downgraded of two levels because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment, and wide confidence intervals (CI)
- c. Downgraded of one level because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment
- d. Downgraded of one level because I²=76%
- e. Downgraded of one level because I²=64%
- f. 5/11 studies did not considered all plausible confounding
- g. Downgraded of one level because I²=79%
- h. Downgraded of one level because I²=78%
- i. Downgraded of two levels because I²=81%
- j. One of the two studies did not consider all plausible confounding
- k. Downgraded of one level because I²=70%
- l. Downgraded of one level because I²=65%
- m. Downgraded of one level because I²=71%
- n. Downgraded of one level because I²=74%
- o. Downgraded of two levels because I²=87%
- p. Four of the five studies did not consider all plausible confounding
- q. Downgraded of one level because I²=66%
- r. Downgraded of two levels because I²=80%
- s. Downgraded of one level because I²=77%
- t. Downgraded of one level because I²=73%
- u. Downgraded of two levels because OIS not met; wide confidence intervals (CI)
- v. Downgraded of one level because OIS not met

Complessivamente la certezza delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).

IL GIUDIZIO FINALE COMPLESSIVO DEL PANEL È STATO CHE IL BILANCIO RISCHIO-BENEFICI È PROBABILMENTE IN FAVORE DELLA TAVI

Bibliografia

Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014; 370:1790-98

Amato L, Parmelli E, Vecchi S, Minozzi S, Mitrova Z, De Palma R, et al. Transcatheter aortic valve implantation: a systematic review of the literature on efficacy and safety data. *Recenti progressi in medicina*. 2016;107(1):25-38.

Bainey KR, Natarajan MK, Mercuri M, Lai T, Teoh K, Kevin Teoh, Chu V, et al. Treatment assignment of high-risk symptomatic severe aortic stenosis patients referred for transcatheter Aortic Valve implantation. *American Journal of Cardiology* 2013; 112:100-3.

Clavel MA, Webb JG, Rodés-Cabau J, Masson JB, Dumont E, De Laroche R et al. Comparison between transcatheter and surgical prosthetic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction. *Circulation* 2010; 122:1928-36

Conradi L, Seiffert M, Treede H, Silaschi M, Baldus S, Schirmer J, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a propensity score analysis in patients at high surgical risk. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012; 143:64-71.

Conte JV, Hermiller J, Resar JR, Deeb GM, Gleason TG, Adams DH, et al. Complications After Self-expanding Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;29(3):321-30.

De Carlo M, Giannini C, Etori F, Fiorina C, Guarracino F, Curello S, et al. Impact of treatment choice on the outcome of patients proposed for transcatheter aortic valve implantation. *Euro Intervention* 2010; 6:568-74.

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; 67:2565-74.

D'Onofrio A, Rizzoli G, Messina A, Alfieri O, Lorusso R, Salizzoni S, et al. Conventional surgery, sutureless valves, and transapical aortic valve replacement: what is the best option for patients with aortic valve stenosis? A multicenter, propensity matched analysis. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2013; 146:1065-71.

Dubois C, Coosemans M, Rega F, Poortmans G, Belmans A, Adriaenssens T, et al. Prospective evaluation of clinical outcomes in all-comer high-risk patients with aortic valve stenosis undergoing medical treatment, transcatheter or surgical aortic valve implantation following heart team assessment. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2013; 17:492-50.

Ewe SH, Ajmone Marsan N, Pepi M, Delgado V, Tamborini G, Muratori M, et al. Impact of left ventricular systolic function on clinical and echocardiographic outcomes following transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *American Heart Journal* 2010; 160:1113-20.

Falcone M, Russo A, Mancone M, Carriero G, Mazzei G, Miraldi F, et al. Early, intermediate and late infectious complications after transcatheter or surgical aortic-valve replacement: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection* 2014; 20:758-63

Hahn RT, Pibarot P, Stewart WJ, Weissman NJ, Gopalakrishnan D, Keane MG, et al. Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: a longitudinal study of

echocardiography parameters in cohort A of the PARTNER trial (placement of aortic transcatheter valves). *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 2514±2521.

Higgins J, Ye J, Humphries KH, Cheung A, Wood DA, Webb JG, et al. Early clinical outcomes after transapical aortic valve implantation: a propensity-matched comparison with conventional aortic valve replacement. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2011;142: e47-52.

Im E, Hong MK, Ko YG, Shin D, Kim JS, Kim, BK, et al. Comparison of early clinical outcomes following transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement versus optimal medical therapy in patients older than 80years with symptomatic severe aortic stenosis. *Yonsei Med J* 2013; 54:596-602.

Johansson M, Nozohoor S, Kimblad PO, Harnek J, Olivecrona GK, Sjögren J. Transapical versus transfemoral aortic valve implantation: a comparison of survival and safety. *Annals of Thoracic Surgery* 2011; 91:57-63.

Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 2012; 366:1686-95.

Liu Z, Kidney E, Bem D, Bramley G, Bayliss S, De Belder MA, et al. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in high surgical risk patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2018;13(5): e 0196877.

Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, 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

Miller DC, Blackstone EH, Mack MJ, Svensson LG, Kodali SK, Kapadia S, et al. Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:832-43.

Motloch LJ, Reda S, Rottlaender D, Khatib R, Müller-Ehmsen J, Seck C, et al. Post procedural atrial fibrillation after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement. *Annals of Thoracic Surgery* 2012;93:124-31.

Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:113-21

Santarpino S, Pfeiffer S, Jessl J, Dell'Aquila AM, Pollari F, Pauschinger M, et al. Sutureless replacement versus transcatheter valve implantation in aortic valve stenosis: A propensity-matched analysis of 2 strategies in high-risk patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014;147(2):561-7.

Silberman S, Abu Akr F, Bitran D, Almagor Y, Balkin J, Tauber R, et al. Comparison between transcatheter and surgical aortic valve replacement: a single-center experience. *Journal of Heart Valve Disease* 2013;22:448-54.

Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.24.

Stohr R, Dohmen G, Herpertz R, Brehmera K, Aktuga O, Koosa R, et al. Thirty-day outcome after transcatheter aortic valve implantation compared with surgical valve replacement in patients with high-risk aortic stenosis: a matched comparison. *Journal of Home Economics* 2011;22:5965-600.

Walther T, Schuler G, Borger MA, Kempfert J, Seeburger J, Ruckert Y, et al. Transapical aortic valve implantation in 100 consecutive patients: comparison to propensity matched conventional aortic valve replacement. *European Heart Journal* 2010;31:1398-403.

Zierer A, Wimmer-Greinecker G, Martens S, Anton Moritz A, Doss M. Is transapical aortic valve implantation really less invasive than minimally invasive aortic valve replacement? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2009; 138:1067-72.

Copia

Pazienti con stenosi aortica severa a rischio operatorio intermedio, confronto tra TAVI e la Chirurgia tradizionale

Per questo confronto sono stati inclusi: 4 Revisioni sistematiche (Amato 2016, Cao 2016, Garg 2017, Tam 2016), 3 RCT (PARTNER 2 A descritto in Leon 2016; SURTAVI descritto in due pubblicazioni; Reardon 2017, Serruys 2018 e US CoreValve, descritto in Reardon 2016).

Risultati:

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)	Commenti
	Rischio con Terapia chirurgica	Rischio con TAVI				
Mortalità follow up: 1 anno	103 per 1.000	100 per 1.000 (83 a 121)	RR 0.97 (0.80 a 1.17)	3887 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕ BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe ridurre leggermente il rischio di mortalità a 1 anno
Mortalità follow up: 2 anni	181 per 1.000	140 per 1.000 (80 a 241)	RR 0.77 (0.44 a 1.33)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕ MOLTO BASSA ^{b,c,d}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di mortalità a 2 anni ma le prove sono molto incerte
Ictus follow up: 1 anno	74 per 1.000	68 per 1.000 (54 a 87)	RR 0.92 (0.72 a 1.17)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{b,e}	La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di ictus a 1 anno
Ictus follow up: 2 anni	83 per 1.000	85 per 1.000 (63 a 112)	RR 1.02 (0.76 a 1.35)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕⊕ BASSA ^{b,c}	La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di ictus a 2 anni
Infarto del miocardio follow up: 1 anno	24 per 1.000	22 per 1.000 (14 a 34)	RR 0.93 (0.60 a 1.44)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{b,e}	La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di infarto del miocardio a 1 anno
Endocardite follow up: 1 anno	7 per 1.000	6 per 1.000 (2 a 14)	RR 0.81 (0.33 a 2.01)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{b,e}	La TAVI potrebbe ridurre leggermente il rischio di endocardite a 1 anno
Insufficienza renale follow up: 1 anno	91 per 1.000	47 per 1.000 (29 a 75)	RR 0.52 (0.32 a 0.83)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{e,f}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale ad 1 anno
Insufficienza renale follow up: 2 anni	71 per 1.000	34 per 1.000 (18 a 66)	RR 0.48 (0.25 a 0.93)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕⊕ BASSA ^{c,g}	La TAVI potrebbe ridurre sensibilmente il rischio di insufficienza renale ad 2 anni
Sanguinamento maggiore follow up: 1 anno	295 per 1.000	218 per 1.000 (44 a 1.000)	RR 0.74 (0.15 a 3.62)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{b,e,h}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 1 anno ma le prove sono molto incerte
Sanguinamento maggiore follow up: 2 anni	448 per 1.000	201 per 1.000 (125 a 327)	RR 0.45 (0.28 a 0.73)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕ MOLTO BASSA ^{c,t}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 2 anni ma le prove sono molto incerte
Impianto di pacemaker follow up: 1 anno	87 per 1.000	166 per 1.000 (64 a 432)	RR 1.90 (0.73 a 4.95)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{b,e,j}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di impianto di pacemaker a 1 anno ma le prove sono molto incerte
Impianto di pacemaker follow up: 2 anni	95 per 1.000	169 per 1.000 (74 a 385)	RR 1.78 (0.78 a 4.06)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕ MOLTO BASSA ^{c,k,l}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di impianto di pacemaker a 2 anni ma le prove sono molto incerte
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 1 anno	37 per 1.000	106 per 1.000 (30 a 377)	RR 2.86 (0.81 a 10.14)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{e,l,m}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 1 anno ma le prove sono molto incerte

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)	Commenti
	Rischio con Terapia chirurgica	Rischio con TAVI				
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 2 anni	49 per 1.000	99 per 1.000 (47 a 207)	RR 2.01 (0.96 a 4.21)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕⊕ BASSA _{c,i}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 2 anni
Fibrillazione atriale follow up: 1 anno	361 per 1.000	148 per 1.000 (130 a 166)	RR 0.41 (0.36 a 0.46)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕ MODERATA ^e	La TAVI probabilmente riduce in modo consistente il rischio di fibrillazione atriale ad 1 anno
Fibrillazione atriale follow up: 2 anni	280 per 1.000	143 per 1.000 (89 a 235)	RR 0.51 (0.32 a 0.84)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕ MOLTO BASSA _{c,n}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di fibrillazione atriale a 2 anni ma le prove sono molto incerte
Reintervento follow up: medio 30 giorni	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	RR 9.09 (0.49 a 168.60)	2032 (1 RCT) ²	⊕ MOLTO BASSA _{l,o,p}	la TAVI potrebbe aumentare il rischio di re-intervento a 30 giorni ma le prove sono molto incerte
Reintervento follow up: medio 1 anno	5 per 1.000	13 per 1.000 (6 a 29)	RR 2.77 (1.24 a 6.17)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕ MODERATA ^e	La TAVI probabilmente aumenta in modo consistente il rischio di reintervento ad 1 anno
Reintervento follow up: medio 2 anni	5 per 1.000	13 per 1.000 (5 a 36)	RR 2.63 (0.94 a 7.34)	2032 (1 RCT) ²	⊕ MOLTO BASSA _{l,o,p}	la TAVI potrebbe aumentare il rischio di re-intervento a 2 anni ma le prove sono molto incerte

* Il rischio nel gruppo di intervento (e il suo intervallo di confidenza (IC) al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Note

- Downgraded of one level because two studies were at unclear risk for random sequence generation and allocation concealment; one study was at unclear risk for attrition bias and three at high risk for other bias (due to: one or more of the authors are industry employees and the sponsor is directly involved in the conduct of the trial).
- Downgraded of one level because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment
- Downgraded of one level because one study was at unclear risk for random sequence generation, allocation concealment and attrition bias; two studies were at high risk for other bias (due to: one or more of the authors are industry employees and the sponsor is directly involved in the conduct of the trial).
- Downgraded of two levels because I²=83%
- Downgraded of one level because all two studies were at unclear risk for random sequence generation and allocation concealment and all two studies were at high risk for other bias (due to: one or more of the authors are industry employees and the sponsor is directly involved in the conduct of the trial).
- Downgraded of one level because I²=67%
- Downgraded of one level because I²=65%
- Downgraded of two levels because I²=98%
- Downgraded of two levels because I²=86%
- Downgraded of two levels because I²=96%
- Downgraded of two levels because I²=89%
- Downgraded of one level because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment and wide confidence intervals (CI)
- Downgraded of two levels because I²=91%
- Downgraded of two levels because I²=85%
- Downgraded of two levels because the study was at unclear risk for random sequence generation and allocation concealment and at high risk for other bias (due to one or more of the authors are industry employees and the sponsor is directly involved in the conduct of the trial)
- Not applicable because a single study

Complessivamente la certezza delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).

Altri dati

In Leon 2016 sono riportati i dati relativi al trial PARTNER 2° e disponibili le informazioni relative ai seguenti esiti a 30 giorni:

Mortalità a 30 gg: 39/1011 gruppo TAVI, 41/1021 gruppo chirurgia,

Ictus a 30 gg: 55/1011 gruppo TAVI, 61/1021 gruppo chirurgia

Infarto a 30 gg: 12/1011 nel gruppo TAVI, 19/1021 gruppo chirurgia

Insufficienza renale a 30 gg: 13/1011 gruppo TAVI, 31/1021 gruppo chirurgia

Complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg: 80/1011 gruppo TAVI, 51/1021 gruppo chirurgia

Sanguinamento maggiore a 30 gg: 105/1011 gruppo TAVI, 442/2021 gruppo chirurgia, $p < 0.001$

Impianto di pacemaker a 30 gg: 85/1011 gruppo TAVI, 68/1021 gruppo chirurgia

Fibrillazione atriale a 30 gg: 91/1011 gruppo TAVI, 265/1021 gruppo chirurgia, $p < 0.001$

Gli unici esiti con significatività statistica sono la fibrillazione atriale ed il sanguinamento maggiore in favore della TAVI, e la perdita paravalvolare in favore della chirurgia.

Tali informazioni non sono state inserite nella tabella GRADE poiché provenivano da un singolo studio ed erano consistenti con i dati relativi agli stessi esiti ad 1 e 2 anni per cui è stato possibile effettuare sintesi statistiche poiché erano riportati in più studi.

In un Relative Effectiveness Assessment EUnetHTA del 2018 (Abraha 2018) vengono riportati i dati dello studio SURTAVI (Reardon 2017) a 30 gg e a 2 anni che non abbiamo inserito nella tabella GRADE perché relativi ad una popolazione non stratificata per livello di rischio (80-82% dei pazienti sono a rischio intermedio, circa 15% a rischio basso e 2-4% rischio alto) relativamente ai seguenti esiti:

Mortalità a 30 gg: 19/879 gruppo TAVI, 13/867 gruppo chirurgia RR 1.44 (95% IC da 0.72 a 2.90),

Mortalità a 2 anni: 77/879 gruppo TAVI, 70/867 gruppo chirurgia RR 1.08 (95% IC da 0.80 a 1.48),

Ictus a 30 gg: 23/879 gruppo TAVI, 42/867 gruppo chirurgia RR 0.54 (95% IC da 0.33 a 0.89),

Ictus a 2 anni: 54/879 gruppo TAVI, 74/867 gruppo chirurgia RR 0.72 (95% IC da 0.51 a 1.01)

Sanguinamento maggiore a 30 gg: 51/864 gruppo TAVI, 47/796 gruppo chirurgia RR 1.00 (95% IC da 0.68 a 1.47)

Sanguinamento maggiore a 2 anni: 72/864 gruppo TAVI, 65/796 gruppo chirurgia RR 1.02 (95% IC da 0.74 a 1.41)

Impianto di pacemaker a 30 gg: 217/864 gruppo TAVI, 48/796 gruppo chirurgia RR 4.17 (95% IC da 3.09 a 5.61)

Impianto di pacemaker a 2 anni: 255/864 gruppo TAVI, 69/796 gruppo chirurgia RR 3.40 (95% IC da 2.66 a 4.36)

Complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg: 51/879 gruppo TAVI, 8/867 gruppo chirurgia RR 6.29 (95% IC da 3.00 a 13.17)

Complicanze cardiovascolari maggiori a 2 anni: 59/879 gruppo TAVI, 8/867 gruppo chirurgia RR 7.27 (95% IC da 3.50 a 15.13)

Fibrillazione atriale a 30 gg: 113/879 gruppo TAVI, 376/867 gruppo chirurgia RR 0.30 (95% IC da 0.25 a 0.36)

Re-intervento a 30 gg: 7/879 gruppo TAVI, 1/867 gruppo chirurgia RR 6.90 (95% IC da 0.85 a 56.00)

Re-intervento a 2 anni: 20/879 gruppo TAVI, 3/867 gruppo chirurgia RR 6.58 (95% IC da 1.96 a 22.05)

Riassumendo i dati soprariportati, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sulla mortalità a 30 gg e a 2 anni, il rischio di ictus a 2 anni, il sanguinamento maggiore a 30 gg e 2 anni e il rischio di re-intervento a 30 gg. La TAVI probabilmente riduce il rischio di ictus e di fibrillazione atriale a 30 gg. La TAVI

IL GIUDIZIO FINALE COMPLESSIVO DEL PANEL È STATO CHE IL BILANCIO RISCHIO-BENEFICI È PROBABILMENTE IN FAVORE DELLA TAVI

Copia

Bibliografia

Abraha I, Chiarolla E, Corio M, Gillespie F, Migliore A, Cerbo M, et al. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients at intermediate surgical risk. Rapid assessment of other (nonpharmaceutical) health technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. EUnetHTA Project ID: OTCA06.; 2018.

Amato L, Parmelli E, Vecchi S, Minozzi S, Mitrova Z, De Palma R, et al. Transcatheter aortic valve implantation: a systematic review of the literature on efficacy and safety data. *Recenti progressi in medicina*. 2016;107(1):25-38.

Cao C, Liou KP, Pathan FK, Virk S, McMonnies R, Wolfenden H, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: Meta-analysis of clinical outcomes and cost-effectiveness. *Current Pharmaceutical Design*. 2016;22(13):1965-77.

Garg A, Rao SV, Visveswaran G, Agrawal S, Sharma A, Garg L, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement Versus Surgical Valve Replacement in Low-Intermediate Surgical Risk Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Invasive Cardiology*. 2017;29(6):209-16.

Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson L G, Kodali S K, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *New England Journal of Medicine* 2016; 374:1609-20

Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine*. 2017;376(14):1321-31.

Reardon MJ, Kleiman NS, Adams DH, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GMI, et al. Outcomes in the Randomized CoreValve US Pivotal High-Risk Trial in Patients with a Society of Thoracic Surgeons Risk Score of 7% or Less. *JAMA cardiology* 2016; 1:945-9.

Serruys PW, Modolo R, Reardon M, Miyazaki Y, Windecker S, Popma J, et al. One-year outcomes of patients with severe aortic stenosis and an STS-PROM of less than three percent in the SURTAVI trial. *EuroIntervention*; 2018.

Tam DY, Vo TX, Wijeyesundera HC, Ko DT, Rocha RV, Friedrich J, et al. Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis in Low-Intermediate Risk Patients: A Meta-analysis. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33(9):1171-9.

VALORI

I risultati di seguito riportati sono comuni a tutti e tre i confronti.

Gli esiti considerati critici ed importanti dal panel sono probabilmente quelli di interesse per i pazienti.

In una recente revisione sistematica (Lytvyn 2016) uno degli studi inclusi su pazienti con stenosi aortica grave ha utilizzato un metodo di misurazione delle preferenze, detto "standard gamble" mostrando che l'ipotetico rischio di mortalità medio che i pazienti erano disposti a tollerare per raggiungere la piena salute era del 25% con un range interquartile (IQR) del 25-50%. Tale metodo valuta la propensione del paziente verso il rischio di una procedura, la sostituzione della valvola aortica (AVR), ponendolo di fronte ad una situazione di incertezza. Tuttavia, c'era una notevole variabilità; per i livelli di rischio di mortalità definiti dalle attuali linee guida, 130 partecipanti (30%) erano disposti ad accettare un rischio da basso ad intermedio ($\leq 8\%$), 224 (51%) un alto rischio ($> 8-50\%$) e 85 (19%) un rischio considerato proibitivo ($> 50\%$).

Gli autori dello studio, tuttavia, non hanno valutato la comprensione del metodo utilizzato (standard gamble) da parte dei partecipanti allo studio, e questo rappresenta un potenziale rischio di distorsione. Un secondo studio qualitativo su 15 pazienti ha identificato i seguenti fattori che influenzano i pazienti da sottoporre a valutazione per la TAVI: carico di sintomi, aspettative, supporto informativo, barriere logistiche, facilitatori, obblighi e responsabilità. Lo studio è stato limitato da un serio rischio di distorsione dovuta al conflitto di interessi degli autori (5/9 autori finanziati dall'industria).

L'evidenza attuale sui valori e le preferenze dei pazienti adulti con stenosi aortica è molto limitata. In breve, l'elevata variabilità dei valori e delle preferenze suggerisce che i panel delle linee guida dovrebbero emettere raccomandazioni forti solo quando i benefici superano chiaramente i danni (o il contrario). In caso contrario, sono consigliabili raccomandazioni deboli o condizionali che impongano un processo decisionale condiviso per la gestione di una stenosi aortica grave. Ulteriori ricerche sui valori e le preferenze della TAVI rispetto al trattamento medico sarebbero utili per informare le successive raccomandazioni che potrebbero essere necessarie a fronte dell'evoluzione delle prove di benefici e danni relativi.

RISPETTO AI VALORI, PER TUTTI E TRE I CONFRONTI, IL GIUDIZIO COMPLESSIVO DEL PANEL È STATO CHE PROBABILMENTE NON VI È ALCUNA NESSUNA IMPORTANTE INCERTEZZA O VARIABILITÀ SU QUANTO LE PERSONE INTERESSATE POSSANO CONSIDERARE IMPORTANTI GLI ESITI CONSIDERATI.

Bibliografia

Lytvyn L, Guyatt GH, Manja V, Siemieniuk RA, Zhang Y, Agoritsas T, Vandvik PO. Patient values and preferences on transcatheter or surgical aortic valve replacement therapy for aortic stenosis: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6: e014327. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014327

RISORSE NECESSARIE

I risultati di seguito riportati sono comuni a tutti e tre i confronti.

I risultati prodotti da un'indagine della Società Italiana di Cardiologia Interventistica (GISE) (Tarantino 2018) mostrano che, in Italia, i dispositivi TAVI utilizzati sono stati, nel 2017, circa 5.480, di cui il 53.2% Corevalve, il 32.2% Sapien (32,2%), ed il restante 14.6% tra Portico, Symetis, LotusTM, Direct flow Medical, Centera e Jena.

Dalla letteratura, sono stati identificati due studi che valutano i costi delle procedure di sostituzione valvolare aortica in Italia, (Berti 2016, Povero 2018).

Povero et al. riporta i costi totali in Italia legati all'intervento e al post-intervento utilizzando TAVI: 33,250€ con un range interquartile (IQR) da 32.384€ a 35.038€). In particolare i costi specifici sono i seguenti:

	Sala Operatoria	Diagnostica	Dispositivo	Degenza	Complicanze	Costi a lungo termine	Dialisi	Bj-ospitalizzazione
Costi	5.401	4.928	11.000	4.518	1.427	5.975	176	5.799

Berti et al. hanno considerato i consumi di risorse sanitarie relativi ad un campione di 372 pazienti, arruolati dal 1° dicembre 2012 al 30 settembre 2015, in tre centri della regione Piemonte, due della regione Emilia-Romagna, due della regione Sicilia e uno della regione Lazio. 232 pazienti sottoposti a procedura TAVI-TF, 31 a TAVI-TA e 109 ad AVR.

Il costo del ricovero indice è stato valutato secondo due prospettive di analisi:

La prospettiva dell'Ospedale, secondo un approccio di tipo full-costing. Nella rilevazione dei consumi di risorse sanitarie sono state incluse la degenza nelle differenti tipologie di reparto, la sala operatoria di cardiocirurgia/ibrida/ di emodinamica, i dispositivi medici impiegati.

In Tabella sono descritti il costo medio del ricovero indice per tipologia di procedura secondo la prospettiva dell'Ospedale.

Regione di ricovero	Procedure	N. casi	Costo medio	DS	Mediana	Minimo	Massimo
A	TAVI-TF	87	€ 35 432	€ 10 106	€ 32 067	€ 24 989	€ 87 897
	TAVI-TA	17	€ 38 159	€ 8554	€ 36 573	€ 18 508	€ 55 9
	AVR	65	€ 18 609	€ 9445	€ 17 387	€ 8887	€ 55 197
B	TAVI-TF	63	€ 27 548	€ 2385	€ 27 657	€ 22 825	€ 318
	TAVI-TA	14	€ 33 285	€ 4253	€ 32 259	€ 27 282	€ 423
	AVR	45	€ 15 779	€ 4845	€ 14 581	€ 9732	€ 37 313

A, Regione 1; B, Regione 2; C, Regione 3; D, Regione 4. DS, deviazione standard; TA, transapicale; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TF, transfemorale.

La prospettiva del Servizio Sanitario Regionale (SSR). I costi sono stati valutati applicando le tariffe dei ricoveri riconosciute dal SSR utilizzando il nomenclatore tariffario regionale vigente. Il costo del follow-up è stato valutato secondo la prospettiva del SSR attraverso le tariffe dei ricoveri. Le risorse sanitarie consumate sono state identificate attraverso le tariffe DRG di tutti i ricoveri successivi al ricovero indice avvenuti presso ospedali della regione di riferimento per eventi cardiovascolari e per attacco ischemico transitorio/ictus. I pazienti deceduti nell'anno dopo l'intervento sono stati esclusi.

In tabella vengono riportati i costi medi del ricovero indice secondo la prospettiva dei diversi sistemi sanitari regionali (tariffe).

Regione di ricovero	Procedure	N. casi	Costo medio	DS	Mediana	Minimo	Massimo
A	TAVI-TF	87	€ 36 979	€ 24 139	€ 24 675	€ 13 853	€ 23 375
	TAVI-TA	17	€ 47 094	€ 28 147	€ 61 461	€ 2 142	€ 980
	AVR	65	€ 40 556	€ 24 225	€ 24 675	€ 13 853	€ 47 409
B	TAVI-TF	63	€ 30 634	€ 0	€ 30 634	€ 30 634	€ 30 634
	TAVI-TA	14	€ 30 634	€ 0	€ 30 634	€ 30 634	€ 30 634
	AVR	45	€ 20 829	€ 3056	€ 21 101	€ 9504	€ 35 019
C	TAVI-TF	16	€ 19 987	€ 4465	€ 20 487	€ 4118	€ 275
D	TAVI-TF	66	€ 23 538	€ 3686	€ 24 675	€ 2142	€ 280

A, Regione 1; B, Regione 2; C, Regione 3; D, Regione 4. DS, deviazione standard; TA, transapicale; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TF, transfemorale.

Nello stesso articolo si evidenzia una certa variabilità dei costi dei device.

Dati relativi alla Regione Lazio

AZIENDA	PTV		ASL RM1 - S.FILIPPO NERI		SAN CAMILLO		PUI		AO SANT'ANDREA		Totale per anno	
Anno	Quantità	Costo	Quantità	Costo	Quantità	Costo	Quantità	Costo	Quantità	Costo	Quantità	Costo
2014	43	894.401	1	20.800	87	1.921.920	20	452.826	-	-	151	3.289.947
2015	77	1.453.920	3	62.400	46	1.021.953	25	475.696	2	47.840	153	3.061.809
2016	111	1.933.620	3	62.400	63	1.397.500	57	1.076.036	6	112.320	240	4.581.876
2017	31	617.552	14	291.200	60	1.321.060	58	1.228.552	8	149.760	171	3.608.124
2018*	36	674.856	7	145.600	55	1.240.200	41	871.520	19	355.680	158	3.287.856
Totale per Azienda	298	5.574.349	28	582.400	311	6.902.633	201	4.104.630	35	665.600		

* dati disponibili al III trim 2018

Stima dei costi TAVI vs Aortic Valve

TAVI			
Costo medio TAVI DM (1)		20.809	
Costi di sala operatoria (2)		5.401	
Degenza	Num giornate (3)	Costo medio per giornata	Costo Totale
Degenza in TI Cardiologica/UTIC	1	897	897
Degenza in Cardiologia	5	389	1.946
Costo Totale Intervento		29.054	
Aortic Valve			
Costo medio SAVR DM (2)		6.000	
Costi di sala operatoria (2)		6.358	
Degenza	Num giornate (3)	Costo medio per giornata (4)	Costo Totale
Degenza in TVRianimazione	2	1.511	3.022
Degenza in Cardiochirurgia	5	579	2.896
Costo Totale Intervento		18.276	

(1) Costo medio TAVI calcolato sulla base del Flusso dei Consumi delle Aziende Sanitarie della Regione Lazio

(2) <https://www.dovepress.com/cost-utility-of-surgical-sutureless-bioprostheses-vs-tavi-in-aortic-valve-peer-reviewed-article-CEOR>

(3) Dati indicati da un medico specialista del settore

(4) Calcolo del costo medio rilevato dalle strutture coinvolte nello studio: [http://www.giornaledicardiologia.it/allegati/02613_2016_12/fulltext/04%20Berti%20\(22-30\).pdf](http://www.giornaledicardiologia.it/allegati/02613_2016_12/fulltext/04%20Berti%20(22-30).pdf)

Per quanto attiene i pazienti a rischio intermedio, una valutazione della durata della degenza e del tipo di assistenza richiesta relativa all'esperienza della regione Lazio è descritta di seguito

TAVI: giorni di terapia intensiva: 0; giorni di terapia sub intensiva: 1; giorni totali di degenza postoperatoria con monitoraggio o telemetria: 3

AVR: bisogna considerare il rischio chirurgico di partenza. In un rischio intermedio: giorni di terapia intensiva: 1-2; giorni di terapia subintensiva: 1-2; giorni totali di degenza postoperatoria: 4-5

Infine lo studio di Ailawadi 2016, effettuato con dati “real world” ed un’analisi dei costi Propensity Matched Score, evidenzia l’incremento dei costi legati alla TAVI rispetto alla procedura AVR. Dallo studio emerge una differenza nei costi:

Costi totali in dollari USA in pazienti ad alto rischio: TAVI: 81.638 ± 42.068 ; AVR: 50.208 ± 45.630); in pazienti a rischio intermedio: TAVI: 81.638 ± 42.068 ; AVR: 40.830 ± 33.474 . Nello studio non è riportata alcuna informazione su potenziali conflitti di interesse.

La qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie è stata giudicata dai panelisti come molto bassa per quanto attiene ai pazienti inoperabili, moderata per i pazienti ad alto rischio e e bassa per i pazienti a rischio operatorio intermedio.

Rispetto alle risorse necessarie, i membri del panel si sono espressi votando come segue:

Pazienti inoperabili

IL GIUDIZIO FINALE COMPLESSIVO È STATO CHE IL PANEL NON È IN GRADO, SULLA BASE DELLE PROVE DISPONIBILE, DI EMETTERE UN GIUDIZIO SUI COSTI

Pazienti ad alto rischio operatorio

IL GIUDIZIO FINALE COMPLESSIVO È STATO CHE I COSTI SONO MODERATI

Pazienti a rischio operatorio intermedio

IL GIUDIZIO FINALE COMPLESSIVO È STATO CHE I COSTI SONO ELEVATI

Bibliografia

Ailawadi G, LaPar DJ, Speir AM, Ghanta RK, Yarboro LT, Crosby IK, et al. Contemporary Costs Associated with Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Propensity-Matched Cost Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101(1):154-60

Berti E, Fortuna D, Bartoli S, Ciuca C, Orlando A, Scodotto S, et al. I costi di ricovero e follow-up delle procedure di sostituzione valvolare aortica per via percutanea e cardiocirurgica a confronto: analisi secondo le prospettive del Sistema Sanitario Regionale e dell’Ospedale. *G Ital Cardiol;* 2016;17 (12 Suppl 1):22S-30S

Povero M, Miceli A, Pradelli L, Ferrarini M, Pinciroli M, Glauber M. Cost-utility of surgical sutureless bioprostheses vs TAVI in aortic valve replacement for patients at intermediate and high surgical risk. *Clinicoecon Outcomes Res;* 2018; 10:733-745

Tarantini G, Esposito G, Musumeci G, Fraccaro C, Franzone A, Castiglioni B, et al. Update of the position document of the Italian society of interventional Cardiology (SICI-GISE) on the minimum requirements for hospitals and operators performing procedures of a transcatheter implantation of aortic valve prostheses. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2018; 19(9):519-29

COSTO-EFFICACIA DELLA TAVI

Pazienti con stenosi aortica severa ed inoperabili, confronto tra TAVI e la Terapia medica

La ricerca della letteratura ha individuato 13 studi, 9 sono stati esclusi perché non rispondevano ai nostri requisiti e i seguenti 4 studi sono stati inclusi in questa sintesi.

Due revisioni sistematiche di studi di costo-efficacia, costi-benefici e costo-utilità (Cao 2016, Gialama 2018).

Una revisione sistematica di documenti di HTA (Kularatna 2016) ed 1 documento di HTA (Wolf 2017) che analizza la costo-efficacia della TAVI sia in contesto Nord Americano che Europeo.

Le revisioni sistematiche mostrano che l'utilizzo della TAVI rispetto alla terapia medica è potenzialmente giustificato da motivi sia medici che economici per i pazienti ritenuti chirurgicamente inoperabili (Cao 2016, Gialama 2018, Kularatna 2016).

I maggiori costi della TAVI rispetto alla terapia medica, sui quali tutti gli studi concordano, sarebbero infatti giustificati economicamente nella maggior parte dei casi dall'incremento in termini di QALY con la procedura TAVI (da 0,44 a 1,87 QALY): solo 2 studi su 13 inclusi in una delle due revisioni (Gialama 2018) indicano per la TAVI livelli di ICER considerati non accettabili, secondo le soglie di *willingness to pay (WTP)* USA e UK (rispettivamente 50.000\$/QALY e 20.000-30.000€/QALY): 116.500\$/QALY in uno studio statunitense e 35.965€/QALY in uno britannico.

Nel rapporto HTA (Wolf 2017), per quanto attiene agli studi che confrontano la TAVI con la terapia medica, i risultati mostrano un ICER della TAVI con accesso Trans-femorale (TF) rispetto alla terapia farmacologica che varia da 10.533 £ (13.349 €) a 39.964 dollari USA (35.934 €) per QALY. Invece, la TAVI con accesso Trans-addominale (TA) rispetto alla terapia farmacologica mostra un ICER di 44.384 dollari USA (39.187 euro) per QALY. In sintesi, i quattro studi inclusi mostrano che la TAVI (sia Trans-Femorale che Trans-Apicale), è conveniente rispetto alla terapia farmacologica ad un limite di 100.000 dollari per QALY.

Gli studi inclusi per informare i modelli decisionali utilizzano fonti provenienti da diversi disegni di studio (studi randomizzati, studi osservazionali, meta-analisi, documenti di HTA). Gli autori delle due revisioni sistematiche (Cao 2016, Gialama 2018) e del documento di HTA (Wolf 2017) inclusi, dichiarano l'assenza di conflitti di interesse, mentre gli autori del della revisione di documenti di HTA (Kularatna 2016), dichiarano di aver ricevuto fondi dalle case produttrici del device, non finalizzati alla produzione del documento stesso. Il maggior limite relativo alla certezza delle prove presentate deriva dal fatto che gli studi primari inclusi nei documenti considerati sono quasi tutti sponsorizzati dalle case produttrici del device e gli autori non hanno considerato questo rischio di distorsione nella valutazione della certezza delle prove.

RISPETTO ALLA COSTO-EFFICACIA, IL GIUDIZIO FINALE COMPLESSIVO DEL PANEL È STATO CHE IL RAPPORTO COSTO-EFFICACIA È IN FAVORE DELLA TAVI

Bibliografia

Cao C, Liou KP, Pathan FK, Virk S, McMonnies R, Wolfenden H, Indraratna P. Transcatheter Aortic Valve Implantation versus Surgical Aortic Valve Replacement: Meta-Analysis of Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness. *Curr Pharm Des.* 2016;22(13):1965-77

Gialama F, Prezerakos P, Apostolopoulos V, Maniadakis N. Systematic review of the cost-effectiveness of transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2018; 4(2):81-90.

Kularatna S, Byrnes J, Mervin MC, Scuffham PA. Health Technology Assessments Reporting Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Int J Technol Assess Health Care.* 2016; 32(3):89-96

Wolf S, Fischer S. Transcatheter Aortic Valve Implantation Part I: A systematic review of health economic evaluations. LBI-HTA Projektbericht Nr.:95a. 2017. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Copia

Pazienti con stenosi aortica severa ad alto rischio operatorio, confronto tra TAVI e la Chirurgia tradizionale

La ricerca della letteratura ha individuato 12 studi, 7 sono stati esclusi perché non rispondevano ai nostri requisiti e i seguenti 5 studi sono stati inclusi in questa sintesi.

- 2 revisioni sistematiche di studi di costo-efficacia, costi-benefici e costo-utilità (Cao 2016, Gialama 2018).
- 1 revisione sistematica di documenti di HTA (Kularatna 2016) ed 1 documento di HTA (Wolf 2017) che analizza la costo-efficacia della TAVI sia in contesto Nord Americano che Europeo.
- 1 studio di costo-efficacia (Povero 2018) che analizza dati europei

Nei pazienti a rischio chirurgico alto e intermedio, i risultati delle analisi di costo-efficacia provenienti dalle due revisioni sistematiche (Cao 2016, Gialama 2018) sono inconsistenti e gli autori concordano sulla necessità di ulteriori studi per valutare economicamente l'impiego della TAVI rispetto alla chirurgia.

La revisione sistematica di Cao 2016 include 7 studi con pazienti eterogenei rispetto al rischio chirurgico (da intermedio ad alto), la probabilità di costo-efficacia in generale della TAVI rispetto alla chirurgia classica sostitutiva varia dall'11% al 65%.

La revisione sistematica di Gialama 2018 include 9 studi che considerano pazienti a rischio chirurgico alto. Di questi, 1 studio suggerisce la dominanza della procedura TAVI e 3 studi suggeriscono la dominanza della chirurgia rispetto alla TAVI. Tra gli studi rimanenti 3 danno risultati in favore della TAVI, con ICER compresi tra i 5.090\$ e i 52.773\$/QALY negli USA, mentre al contrario, 2 studi sono in favore della AVR, con ICER che variavano dai 76 877\$ negli USA ai 750.000€ per QALY in Belgio.

Una valutazione della durata della degenza e del tipo di assistenza richiesta relativa all'esperienza della regione Lazio è descritta di seguito

TAVI: giorni di terapia intensiva: 0; giorni di terapia sub intensiva: 1; giorni totali di degenza postoperatoria con monitoraggio o telemetria: 3

I documenti di HTA analizzati nella revisione di (Kularatna 2016) che si riferiscono ai sistemi sanitari Nord Americani ed Europei (Belgio), considerano la TAVI dominante (più efficace e meno costosa) rispetto alla AVR nei pazienti a rischio operatorio alto.

Per quanto riguarda il confronto tra TAVI e la procedura chirurgica di impianto di bioprotesi valvolare senza suture (SU-AVR) in pazienti a rischio operatorio alto e intermedio, uno studio primario (Povero 2018) ha riscontrato una dominanza della procedura SU-AVR rispetto alla TAVI in tutte le Nazioni in cui è stata condotta l'analisi: questa nuova procedura infatti garantirebbe un guadagno di 1,14 QALY e risparmi oscillanti tra i 4,158\$ per la Francia e i 20.930\$ negli USA. Nella fattispecie dell'Italia, i risparmi sarebbero pari a 6.571€ per procedura scegliendo la SU-AVR piuttosto che la TAVI, mantenendo lo stesso guadagno in termini di QALY. L'orizzonte temporale considerato in questo studio era di 5 anni.

Gli studi inclusi per informare i modelli decisionali utilizzano fonti provenienti da diversi disegni di studio (studi randomizzati, studi osservazionali, meta-analisi, documenti di HTA). Gli autori delle due revisioni sistematiche (Cao 2016, Gialama 2018) e del documento di HTA (Wolf 2017) dichiarano l'assenza di conflitti di interesse, mentre gli autori della revisione di documenti di HTA (Kularatna 2016), dichiarano di aver ricevuto fondi dalle case produttrici del device, non finalizzati alla produzione del documento stesso. Il maggior limite relativo alla certezza delle prove presentate deriva dal fatto che gli studi primari inclusi nei documenti considerati sono quasi tutti sponsorizzati dalle case produttrici del device e gli autori non hanno considerato questo rischio di distorsione nella valutazione della certezza delle prove.

Anche lo studio primario (Povero 2018) incluso nella nostra sintesi (ma non nelle revisioni o nel documento di HTA) era sponsorizzato da una casa produttrice.

RISPETTO ALLA COSTO-EFFICACIA, IL GIUDIZIO FINALE COMPLESSIVO DEL PANEL È STATO CHE IL RAPPORTO COSTO-EFFICACIA È IN FAVORE DELLA TAVI

Bibliografia

Cao C, Liou KP, Pathan FK, Virk S, McMonnies R, Wolfenden H, Indraratna P. Transcatheter Aortic Valve Implantation versus Surgical Aortic Valve Replacement: Meta-Analysis of Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness. *Curr Pharm Des.* 2016;22(13):1965-77

Gialama F, Prezerakos P, Apostolopoulos V, Maniadakis N. Systematic review of the cost-effectiveness of transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2018; 4(2):81-90.

Kularatna S, Byrnes J, Mervin MC, Scuffham PA. Health Technology Assessments Reporting Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Int J Technol Assess Health Care.* 2016; 32(3):89-96

Povero M, Miceli A, Pradelli L, Ferrarini M, Pinciroli M, Glauber M. Cost-utility of surgical sutureless bioprostheses vs TAVI in aortic valve replacement for patients at intermediate and high surgical risk. *Clinicoecon Outcomes Res;* 2018; 10:733-745

Wolf S, Fischer S. Transcatheter Aortic Valve Implantation Part I: A systematic review of health economic evaluations. *LBI-HTA Projektbericht Nr.:95a.* 2017. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Pazienti con stenosi aortica severa a rischio operatorio intermedio, confronto tra TAVI e la Chirurgia tradizionale

La ricerca della letteratura ha individuato 13 studi, 7 sono stati esclusi perché non rispondevano ai nostri requisiti e 6 studi sono stati inclusi in questa sintesi.

I 6 studi inclusi sono:

Due revisioni sistematiche di studi di costo-efficacia, costi-benefici e costo-utilità (Cao 2016, Gialama 2018).

Una revisione sistematica di documenti di HTA (Kularatna 2016) ed un documento di HTA (Wolf 2017) che analizza la costo-efficacia della TAVI sia in contesto Nord Americano che Europeo.

Due studi primari di costo-efficacia, Povero 2018 che analizza dati europei, effettuando un'analisi di costo-efficacia anche nello scenario italiano e Tam 2018 che analizza dati statunitensi.

Nei pazienti a rischio chirurgico alto e intermedio, i risultati delle analisi di costo-efficacia provenienti dalle due revisioni sistematiche (Cao 2016, Gialama 2018) sono inconsistenti e gli autori concordano sulla necessità di ulteriori studi per valutare economicamente l'impiego della TAVI rispetto alla chirurgia.

La revisione sistematica di Cao 2016 include 7 studi con pazienti eterogenei rispetto al rischio chirurgico, la probabilità di costo-efficacia in generale della TAVI rispetto alla chirurgia classica sostitutiva varia dall'11% al 65%.

La revisione sistematica di Gialama 2018, include 3 studi che considerano pazienti a rischio intermedio.

Tutti gli studi inclusi nella revisione suggeriscono che la chirurgia classica è costo-efficacia rispetto alla TAVI, con ICER compresi tra i 72.412€/QALY in Scozia e i 150.000€/QALY in Olanda. Infine, uno degli studi inclusi (Ribera 2015), sottolinea la differenza tra Paesi con costi di assistenza sanitaria relativamente bassi per i quali potrebbe applicarsi la mancata costo-efficacia della TAVI rispetto alla chirurgia classica rispetto a Paesi con costi di assistenza sanitaria alti dove è più probabile che la TAVI sia economicamente vantaggiosa, poiché richiede una degenza più breve.

Una valutazione della durata della degenza e del tipo di assistenza richiesta relativa all'esperienza della regione Lazio è descritta di seguito:

TAVI: giorni di terapia intensiva: 0; giorni di terapia sub intensiva: 1; giorni totali di degenza postoperatoria con monitoraggio o telemetria :

AVR: bisogna considerare il rischio chirurgico di partenza. In un rischio intermedio: giorni di terapia intensiva: 1-2; giorni di terapia sub intensiva: 1-2; giorni totali di degenza postoperatoria: 4-5

I documenti di HTA analizzati nella revisione di Kularatna 2016 che si riferiscono ai sistemi sanitari Nord-Americani ed Europei (Belgio), considerano la TAVI dominante (più efficace e meno costosa) rispetto alla AVR nei pazienti a rischio operatorio alto.

Per quanto riguarda il confronto tra TAVI e la procedura chirurgica di impianto di bioprotesi valvolare senza suture (SU-AVR) in pazienti a rischio operatorio alto e intermedio, uno studio primario (Povero 2018) ha riscontrato una dominanza della procedura SU-AVR rispetto alla TAVI in tutte le nazioni in cui è stata

condotta l'analisi: questa nuova procedura infatti garantirebbe un guadagno di 1,14 QALY e risparmi oscillanti tra i 4,158\$ per la Francia e i 20.930\$ negli USA. Nella fattispecie dell'Italia, i risparmi sarebbero pari a 6.571€ per procedura scegliendo la SU-AVR piuttosto che la TAVI, mantenendo lo stesso guadagno in termini di QALY. L'orizzonte temporale considerato in questo studio era di 5 anni.

Nel confronto tra TAVI e AVR in una popolazione a rischio intermedio, un altro studio primario (Tam 2018) (ha stimato un ICER di 46.083 \$/QALY per la TAVI, dimostrandone la costo-utilità con una probabilità del 52.7% considerando una disponibilità a pagare per QALY di 50.000\$).

Gli studi inclusi per informare i modelli decisionali utilizzano fonti provenienti da diversi disegni di studio (studi randomizzati, studi osservazionali, meta-analisi, documenti di HTA). Gli autori delle due revisioni sistematiche (Cao 2016) e del documento di HTA (Wolf 2017) dichiarano l'assenza di conflitti di interesse, mentre gli autori della revisione di documenti di HTA (Kularatna 2016), dichiarano di aver ricevuto fondi dalle case produttrici del device, non finalizzati alla produzione del documento stesso. Il maggior limite relativo alla certezza delle prove presentate deriva dal fatto che gli studi primari inclusi nei documenti considerati sono quasi tutti sponsorizzati dalle case produttrici del device e gli autori non hanno considerato questo rischio di distorsione nella valutazione della certezza delle prove.

Anche due degli studi primari inclusi nella nostra sintesi (ma non inclusi nelle revisioni o nel documento di HTA), sono sponsorizzati dalle case produttrici del device o sono a rischio di distorsione per la presenza di autori finanziati dalle stesse case produttrici: Lo studio di Povero 2018 era sponsorizzato da una casa produttrice, mentre diversi autori dello studio di Tam 2018 erano impiegati di case produttrici di valvole protesiche.

Nello studio sui costi della TAVI rispetto alla AVR effettuato da Ailawadi 2016 non è riportata alcuna informazione su potenziali conflitti di interesse.

RISPETTO ALLA COSTO-EFFICACIA, IL GIUDIZIO FINALE COMPLESSIVO DEL PANEL È STATO CHE IL RAPPORTO COSTO-EFFICACIA È PROBABILMENTE IN FAVORE DELLA TAVI

Bibliografia

Cao C, Liou KP, Pathan FK, Virk S, McMonnies R, Wolfenden H, Indraratna P. Transcatheter Aortic Valve Implantation versus Surgical Aortic Valve Replacement: Meta-Analysis of Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness. *Curr Pharm Des.* 2016;22(13):1965-77

Gialama F, Prezerakos P, Apostolopoulos V, Maniadakis N. Systematic review of the cost-effectiveness of transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2018; 4(2):81-90.

Kularatna S, Byrnes J, Mervin MC, Scuffham PA. Health Technology Assessments Reporting Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Int J Technol Assess Health Care.* 2016; 32(3):89-96

Povero M, Miceli A, Pradelli L, Ferrarini M, Pinciroli M, Glauber M. Cost-utility of surgical sutureless bioprostheses vs TAVI in aortic valve replacement for patients at intermediate and high surgical risk. *Clinicoecon Outcomes Res;* 2018; 10:733-745

Ribera A, Slob J, Andrea R, Falces C, Gutiérrez E, Del Valle-Fernández R, et al. Transfemoral transcatheter aortic valve replacement compared with surgical replacement in patients with severe aortic stenosis and comparable risk: cost-utility and its determinants. *Int J Cardiol.* 2015 Mar 1; 182:321-8.

Tam DY, Hughes A, Fremes SE, Youn S, Hancock-Howard RL, Coyte PC, Wijeyesundera HC. A cost-utility analysis of transcatheter versus surgical aortic valve replacement for the treatment of aortic stenosis in the population with intermediate surgical risk. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 May;155(5):1978-1988.e1

Wolf S, Fischer S. Transcatheter Aortic Valve Implantation Part I: A systematic review of health economic evaluations. LBI-HTA Projektbericht Nr.:95a. 2017. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

EQUITA'

Non sono stati identificati studi che valutassero quest'aspetto.

PERTANTO IL GIUDIZIO FINALE COMPLESSIVO DEL PANEL, PER TUTTI E TRE I CONFRONTI, È CHE NON È POSSIBILE EMETTERE UN GIUDIZIO SU QUALE SAREBBE L'IMPATTO IN TERMINI DI EQUITÀ DEGLI INTERVENTI CONSIDERATI

ACCETTABILITÀ

Non sono stati identificati studi che valutassero quest'aspetto.

SULLA BASE DI CONSIDERAZIONI BASATE SULL'ESPERIENZA CLINICA E SULLE OPINIONI DI ESPERTI IL PANEL SI È COSÌ ESPRESSO:

- PAZIENTI INOPERABILI E AD ALTO RISCHIO OPERATORIO: LA TAVI COMPLESSIVAMENTE È STATA CONSIDERATA ACCETTABILE
- PAZIENTI A RISCHIO OPERATORIO INTERMEDIO, LA TAVI È STATA COMPLESSIVAMENTE CONSIDERATA PROBABILMENTE ACCETTABILE.

FATTIBILITÀ

I risultati di seguito riportati sono comuni a tutti e tre i confronti.

Sono stati inclusi 8 studi: 3 position statement (Bavaria 2018, Tarantini 2018, Walters 2015), un documento di policy (NHS 2013), un documento di scopo (SHTG 2016) e tre analisi retrospettive (Aalaei-Andabili 2018, Arai 2016, Verma 2017)

Gli studi che valutano le caratteristiche dei centri TAVI (Bavaria 2018, NHS 2013, Tarantini 2018, Walters 2015) concordano nella necessità di una valutazione critica del paziente da parte dell'Heart Team, composto da almeno un:

- Cardiologo Interventista
- Cardiochirurgo
- Specialisti in imaging (cardiologo con competenze in ecocardiografia e/o radiologo)
- Cardiologo clinico
- Cardio-Anestesista
- Geriatra/ Medico internista

I Requisiti minimi strutturali dei centri dovrebbero essere i seguenti:

- Sono ritenuti idonei laboratorio di Emodinamica con spazi adeguati e disponibilità di tecnologia per circolazione extracorporea o sala operatoria cardiocirurgica con tecnologia per imaging adeguata.
- Cardiocirurgia in sede (attiva quotidianamente che esegua almeno 40 interventi di SVA per anno con tassi di mortalità <4% DM 70/2015 (DM 2015).
- Cardiologia Interventistica che esegua almeno 400 angioplastiche coronariche/anno.
- Disponibilità di ECMO con personale competente
- Rianimazione post-cardiocirurgica.

- Centro Elettrostimolazione certificato per l'impianto di pacemaker e defibrillatori.
- Unità di terapia intensiva cardiologica (UTIC)
- Servizio di cardio-anestesia.
- Chirurgia vascolare con competenza endovascolare.
- Radiologia con angio-tomografia computerizzata cardio-sincronizzata (TC) multistrato
- Laboratorio di Ecocardiografia (ETT, ETE, 3D)
- Servizi di neurologia, nefrologia con emodialisi, geriatria/medicina interna
- Partecipazione attiva dell'istituzione al registro TAVI per valutazione di esito (completezza e accuratezza dei dati forniti come definito dal registro)

I Requisiti minimi dell'operatore dovrebbero essere i seguenti:

Cardiologo interventista:

- procedure diagnostiche coronariche;
- cateterizzazione del cuore sinistro e valutazione invasiva delle patologie della valvola aortica;
- angioplastica coronarica;
- contropulsazione aortica,
- valvuloplastica aortica

Requisiti per il Cardiochirurgo

- Comprovata esperienza in interventi di sostituzione valvolare chirurgica (AVR) in pazienti ad alto rischio operatorio. Sarebbe auspicabile una esperienza nella chirurgia mini-invasiva della valvola aortica attraverso mini-sternotomia e/o mini-toracotomia.
- 100 interventi AVR lifetime di cui almeno 10 in pazienti a rischio aumentato (STS score da > 6 a >8)
- 25 AVR/anno

Operatori TAVI

Possono essere cardiologi interventisti e/o cardiochirurghi certificati. La certificazione per chi non ha mai effettuato una sostituzione valvolare per via trans-catetere (TAVI) richiede un tutoring con un esperto nelle prime 30 procedure. Uno studio (Parma 2017), suggerisce che per garantire la massima sicurezza, al tavolo operatorio sarebbe auspicabile fossero presenti due operatori TAVI, possibilmente un cardiologo interventista ed un cardiochirurgo opportunamente formati.

Due studi (Aalaei-Andabili 2018, Arai 2016) dimostrano un'associazione positiva tra alto volume dell'operatore e mortalità e complicanze, tuttavia gli studi non individuano la soglia di alto volume.

I risultati relativi al volume di attività sono riportati da 6 studi (Alli 2016, Carroll 2017, de Biasi 2016, Minha 2016, Suri 2016, Verma 2017)

Requisiti minimi dei volumi di attività dei centri TAVI

- Tre studi evidenziano un'associazione tra volumi ed esiti, dando una soglia di alto volume variabile con un range da 50 a 100 TAVI per anno (Carroll 2017, de Biasi 2016, Verma 2017)

Analisi della curva di apprendimento

-Tre studi indagano la curva di apprendimento dimostrando che prestazioni procedurali ottimali sono raggiunte in modo variabile a seconda dell'esito e dello studio dopo circa 25-70 procedure (Alli 2016, , Minha 2016, Suri 2016).

Tutti i cardiocirurghi che non hanno mai effettuato una sostituzione valvolare per via transcatetere dovrebbero ricevere un tutoring con un esperto nelle prime 10 procedure.

Ulteriori risultati relativi ai volumi

Volume dell'ospedale

La definizione di soglia di volume ospedaliera era considerata in tre studi ed era variabile: in due studi basso volume ≤ 20 alto ≥ 60 casi l'anno (Bavaria 2018, SHTG 2016); in un altro (Verma 2017) come basso volume < 40 casi l'anno, intermedio 40-75 casi l'anno e alto > 75 casi l'anno.)

Due su tre studi inclusi nel documento di scopo della SHGT (SHTG 2016) dimostrano che i pazienti trattati negli ospedali a basso volume avevano una maggiore mortalità intraospedaliera mentre il terzo studio non evidenziava differenze.

Un' analisi retrospettiva (Verma 2017) mostrava una differenza significativa nelle riammissioni per tutte le cause e per cause cardiache tra i centri ad alto volume (9,2%) e quelli basso volume (47,6%) ($p < 0,001$) a 30 giorni. Tuttavia, non ci sono differenze nella mortalità a 30 giorni, attacco cerebrovascolare, insufficienza renale dipendente dalla dialisi, o necessità di un nuovo pacemaker tra alto, intermedio e basso volume.

Volume operatore

La definizione di soglia di volume operatore era considerata in tre studi:

per i cardiologi interventisti che non hanno mai effettuato una TAVI sono suggeriti i seguenti pre-requisiti (Walters 2015):

- 100 interventi strutturali o 20 interventi nella struttura cardiaca sinistra per anno di cui almeno 10 di valvuloplastica aortica.

Tutti i cardiologi interventisti dovrebbero ricevere un tutoring con un esperto nelle prime 10/20 procedure.

L' aumento dell'esperienza procedurale della TAVI, porta ad un minor numero di complicanze sia a breve che a lungo termine. Vi è un'associazione statisticamente significativa tra esperienza del team e un tempo di fluoroscopia più breve, un tempo dell'intervento più breve ed un minor volume del materiale di contrasto (Aalaei-Andabili 2018).

I risultati di un altro studio (Arai 2016) dimostrano che è necessario fare un adeguato numero di procedure per ridurre le complicanze. La mortalità a 30 gg era 11% nel Gruppo A (da 1 a 128 procedure) e 7% nel gruppo B (da 129 a 257 procedure), la differenza c'è ma non è significativa. Sanguinamento maggiore, ictus e insufficienza renale diminuiscono significativamente nel Gruppo B.

Per quanto attiene **al confronto tra TAVI e Chirurgia**, un membro del panel a luglio 2019 ci ha segnalato uno studio pubblicato sul The New Englan Journal of Medicine nel Giugno 2019 di Vemulapalli. Lo studio analizza

le associazioni tra volumi ospedalieri e dell'operatore ed esiti per 113.662 procedure TAVI eseguite tra il 2015 ed il 2017 (di cui 96.256 eseguite con approccio Trans Femorale) in 555 ospedali negli Stati Uniti d'America in pazienti a rischio intermedio e alto. Le procedure sono state eseguite da 2.960 operatori.

La mediana del volume ospedaliero era 54 (range 36 – 86) quella degli operatori 27 (range 17 – 43). I volumi erano divisi in quartili dal volume più basso a quello più alto.

Lo studio osserva un'associazione inversa volume-mortalità per le procedure TAVR transfemorali. La mortalità a 30 giorni è stata maggiore e più variabile negli ospedali con un basso volume rispetto agli ospedali con un elevato volume.

In particolare i risultati riportano quanto segue:

TAVI TF

Volume Ospedale. Significativa associazione non lineare tra mortalità e volume ospedaliero annuale delle procedure TAVR transfemorali. I risultati evidenziano una riduzione relativa della mortalità, aggiustata per covariate considerate del Registro TVT per il rischio operatorio e il numero dei casi per operatore pari al 19,45% negli ospedali con volume più alto (143 TAVR) rispetto a quelli con volume più basso (27 TAVR). La mortalità a 30 giorni aggiustata, è stata maggiore e più variabile nel quartile a più basso volume (3,19%; 95% CI, da 2,78 a 3,67) rispetto al quartile a più alto volume (2,66%; 95% CI, da 2,48 a 2,85). Solo 7 ospedali eseguivano almeno 250 TAVR/anno.

Volume Operatore. Associazione non lineare tra la mortalità (non aggiustata e aggiustata) e il volume annuale dell'operatore delle procedure TAVR transfemorali. I risultati evidenziano una riduzione relativa della mortalità del 24,25% per le TAVR effettuate da operatori con volume più alto (70 TAVR) rispetto a quelli con volume più basso (11 TAVR). La mortalità a 30 giorni aggiustata è stata maggiore nel quartile a più basso volume (3,54%) rispetto al quartile a più alto volume (2,84%). Solo 200 operatori eseguono almeno 75 casi/anno.

TAVI non TF

Per quanto riguarda l'analisi relativa a 8.644 procedure TAVI non TF eseguite in 486 siti, i risultati mostrano che c'era una relazione non lineare tra il volume ospedaliero e la mortalità (non aggiustata e aggiustata). La mortalità aggiustata a 30 giorni era del 10,13% nel quartile a più basso volume e del 6,40% nel quartile a più alto volume. Solo 2 ospedali hanno registrato più di 50 casi all'anno. Non c'è stata alcuna associazione tra il volume della procedura e l'esito della complicanza composita.

Requisiti per un nuovo centro che programmi TAVI.

Il position document americano (Bavaria 2018), è l'unico che definisce tali requisiti:

- Valutazione sia da parte di un cardiocirurgo che di un cardiologo con conoscenze ed esperienza sia nel TAVI che nel SAVR, istruzione dei pazienti in merito alle opzioni di trattamento da parte del team multidisciplinare, usare un processo decisionale che incorpora le preferenze dei pazienti.

- L'operatore proposto per un nuovo programma TAVI dovrebbe documentare una precedente esperienza come partecipazione ad almeno 100 TAVI nell'arco della sua carriera 50 delle quali come primo operatore.
- Il chirurgo proposto per un nuovo programma TAVI dovrebbe documentare 100 SAVR nell'arco della sua carriera o 25 nell'anno precedente o 50 in 2 anni e almeno 20 nell'anno precedente l'avvio del programma TAVR
- L'istituzione dovrebbe documentare un Volume minimo di 300 PCI/anno; presenza di medici esperti e competenti in interventi vascolari arteriosi; presenza di medici esperti nell'impianto di pacemaker.
- I direttori dei programmi sono responsabili di un accurato reporting del volume clinico e dei risultati del team multidisciplinare al Registro STS/TVT e alla banca dati nazionale STS o analoghi in altre nazioni.

Requisiti per un nuovo centro che programmi TAVI.

Il position document americano (Bavaria 2018), è l'unico che definisce tali requisiti:

- Valutazione sia da parte di un cardiocirurgo che di un cardiologo con conoscenze ed esperienza sia nel TAVI che nel SAVR, istruzione dei pazienti in merito alle opzioni di trattamento da parte del team multidisciplinare, usare un processo decisionale che incorpora le preferenze dei pazienti.
- L'operatore proposto per un nuovo programma TAVI dovrebbe documentare una precedente esperienza come partecipazione ad almeno 100 TAVI nell'arco della sua carriera 50 delle quali come primo operatore.
- Il chirurgo proposto per un nuovo programma TAVI dovrebbe documentare 100 SAVR nell'arco della sua carriera o 25 nell'anno precedente o 50 in 2 anni e almeno 20 nell'anno precedente l'avvio del programma TAVR
- L'istituzione dovrebbe documentare un Volume minimo di 300 PCI/anno; presenza di medici esperti e competenti in interventi vascolari arteriosi; presenza di medici esperti nell'impianto di pacemaker.
- I direttori dei programmi sono responsabili di un accurato reporting del volume clinico e dei risultati del team multidisciplinare al Registro STS/TVT e alla banca dati nazionale STS o analoghi in altre nazioni.

PER QUANTO ATTIENE ALLA FATTIBILITÀ, PER TUTTI E TRE I CONFRONTI, IL GIUDIZIO COMPLESSIVO DEL PANEL È STATO CHE L'IMPLEMENTAZIONE DELLA TAVI È PROBABILMENTE FATTIBILE.

Bibliografia

Aalaei-Andabili SH, Anderson RD, Bavry AA, Lee TC, Wayangankar S, Arnaoutakis GJ, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Efficiency and Safety Improvements with Progressive Experience and Improved Technology. *Innovations (Philadelphia, Pa)*. 2018;13(2):120-4

Alli O, Rihal CS, Suri RM, Greason KL, Waksman R, Minha S, et al. Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Technical performance. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016; 87(1):154-62. doi: 10.1002/ccd.26120

Arai T, Romano M, Lefevre T, Hovasse T, Bouvier E, Morice MC, et al. Impact of procedural volume on outcome optimization in transaortic transcatheter aortic valve implantation. *International journal of cardiology*. 2016; 223:292-6.

Bavaria JE, Tommaso CL, Brindis RG, Carroll JD, Michael Deeb G, Feldman TE, et al. 2018 AATS/ACC/SCAI/STS expert consensus systems of care document: Operator and institutional recommendations and requirements for transcatheter aortic valve replacement: A Joint Report of the American Association for Thoracic Surgery, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019; 93(3): E153-E184. doi: 10.1002/ccd.27811

Carroll JD, Vemulapalli S, Dai D, Matsouaka R, Blackstone E, Edwards F, et al. Procedural Experience for Transcatheter Aortic Valve Replacement and Relation to Outcomes: The STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):29-41. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.056.

de Biasi AR, Paul S, Nasar A, Girardi LN, Salemi A. National Analysis of Short-Term Outcomes and Volume-Outcome Relationships for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Era of Commercialization. *Cardiology*. 2016;133(1):58-68. doi: 10.1159/000440694.

DM. Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. G.U. 4 giugno 2015, n. 127; 2015.
www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2015/06/04/127/sg/pdf

Minha S, Waksman R, Satler LP, Torguson R, Alli O, Rihal CS, et al. Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Success and safety. *Cardiovasc Interv*; 2016. Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Success and safety. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(1):165-75. doi: 10.1002/ccd.26121

NHS Commissioning Board Clinical Reference Group for Specialised Cardiology. Clinical Commissioning Policy: Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) for Aortic Stenosis. 2013, Reference: NHSCB/A09/P/a. Available at: <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/a09-p-a.pdf> [Last accessed 5 January 2019]

Parma R, Dąbrowski M, Ochała A, Witkowski A, Dudek D, Siudak Z, et al. The Polish Interventional Cardiology TAVI Survey (PICTS): adoption and practice of transcatheter aortic valve implantation in Poland. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej* 2017;13(1):10-17.

Scottish Health Technologies Group (SHGT). What evidence is there of an association between TAVI procedure volume and patient outcomes? (2016). Technologies scoping reports. [online] Healthcare Improvement Scotland. Available at: <http://www.healthcareimprovementscotland.org/his/idoc.ashx?docid=8e51102c-edd0-4083-829e-4838e2fb3496&version=-1> [Accessed August. 2018].

Suri RM, Minha S, Alli O, Waksman R, Rihal CS, Satler LP, et al Learning curves for transapical transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: technical performance, success, and safety. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(3):773-780.e14. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.04.028. Epub 2016 Apr 13.

Tarantini G, Esposito G, Musumeci G, Fraccaro C, Franzone A, Castiglioni B, et al. [Updated SICI-GISE position paper on institutional and operator requirements for transcatheter aortic valve implantation]. Update del documento di posizione della Società Italiana di Cardiologia Interventistica (SICI-GISE) sui requisiti minimi per ospedali ed operatori che eseguono procedure di impianto transcatetere di protesi valvolare aortica. *2018;19(9):519-29.*

Verma DR, Pershad Y, Lazkani M, Fang K, Morris M, Pershad A. Volume-outcome relationships for transcatheter aortic valve replacement-risk-adjusted and volume stratified analysis of TAVR outcomes. *Indian Heart Journal.* 2017; 69(6):700-6.

Walters DL, Webster M, Pasupati S, Walton A, Muller D, Stewart J et al. Position Statement for the Operator and Institutional Requirements for a Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Program. *Heart, Lung and Circulation.* 2015; 24(3):219-23

Copia

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Modalità di codifica degli interventi chirurgici su valvole cardiache eseguiti per via transcatetere e analisi dell'attività delle strutture ospedaliere della Regione Lazio.

Contenuto

Modalità di registrazione e codifica degli interventi chirurgici su valvole cardiache eseguiti per via transcatetere

Rilevazione degli interventi chirurgici su valvole cardiache eseguiti per via transcatetere nelle strutture ospedaliere della Regione Lazio

Analisi della mobilità passiva per gli interventi di valvuloplastica o di valvole cardiache dei residenti della Regione Lazio

Copia

Modalità di registrazione e codifica degli interventi chirurgici su valvole cardiache eseguiti per via transcateretere

Indicazioni di codifica presentate nelle Linee Guida per la codifica TAVI e altre procedure TC trasmesse dal Ministero della Salute (10/2016)

Nel sistema di codifica ICD-9-CM (versione 2007), attualmente utilizzato in Italia, non sono presenti codici specifici per gli interventi strutturali transcateretere sulle valvole cardiache e, dunque, non è possibile individuare correttamente i pazienti sottoposti a tali procedure cardiocirurgiche.

Nelle more dell'introduzione di nuovi codici di procedura o dell'aggiornamento del sistema di codifica corrente, nel 2016 il Ministero della Salute ha pubblicato le Linee Guida per la codifica TAVI e degli altri interventi strutturali transcateretere sulle valvole cardiache; nel documento si definisce un sistema organico di codifica per individuare in modo univoco tali interventi nell'ambito delle procedure di valvuloplastica o di sostituzione valvolare. L'adozione di un sistema di codifica uniforme a livello nazionale, inserita all'interno della scheda di dimissione ospedaliera, consente di condurre indagini epidemiologiche e di monitorare l'andamento dell'attività.

Tale sistema è articolato con riferimento alle diverse valvole cardiache potenzialmente sottoponibili alle procedure di impianto transcateretere e si basa sulla combinazione di codici di procedura già presenti nel sistema ICD-9-CM versione 2007. Per identificare le procedure transcateretere si utilizza il codice dell'intervento cardiocirurgico tradizionale relativo alla valvola trattata (valvuloplastica a cuore aperto o sostituzione di valvola con bioprotesi) in combinazione con il codice di cateterismo cardiaco del cuore sinistro, necessario per identificare la procedura transcateretere. Per rilevare l'accesso cardiocirurgico mediante toracotomia, sternotomia o ministernotomia per via transapicale, transatriale o transaortica senza circolazione extracorporea, viene aggiunto il codice relativo alla cardiectomia. Per l'identificazione dei codici "Valve In Valve" (VIV), che prevedono la sostituzione di una protesi precedentemente impiantata, si utilizza il medesimo sistema di codifica, con l'aggiunta di un codice diagnostico di malfunzionamento della protesi valvolare.

Di seguito vengono riportati i codici ICD-9-CM utilizzati per la codifica delle procedure di impianto transcateretere e delle relative procedure diagnostiche (tabella 1). Si precisa che qualora venissero eseguite procedure di cateterismo cardiaco concomitanti, è necessario che queste vengano specificate con i codici di riferimento. Per quanto riguarda la diagnosi clinica di valvulopatia, le modalità di codifica non sono soggette a modifiche e rimangono allineate ai codici ICD-9-CM di riferimento (tabella 2). La tabella 3 riporta tutte le possibili combinazioni di tali codici, divisi per la specifica valvola cardiaca.

La tabella 1. Codici ICD-9-CM utilizzati per la codifica degli interventi transcateretere e delle procedure diagnostiche

Codici ICD-9-CM	Descrizione
35.12	Valvuloplastica a cuore aperto della valvola mitralica senza sostituzione
35.14	Valvuloplastica a cuore aperto della valvola tricuspide senza sostituzione
35.21	Sostituzione di valvola aortica con bioprotesi

35.23	Sostituzione di valvola mitralica con bioprotesi
35.25	Sostituzione di valvola polmonare con bioprotesi
35.27	Sostituzione di valvola tricuspide con bioprotesi
35.32	Interventi sulle corde tendinee
35.33	Annuloplastica
37.11	Cardiotomia
37.21	Cateterismo cardiaco del cuore destro
37.22	Cateterismo cardiaco del cuore sinistro
37.23	Cateterismo cardiaco combinato del cuore destro e sinistro
37.26	Test invasivo elettrofisiologico con cateterismo
38.91	Cateterismo arterioso
88.52	Angiocardigrafia del cuore destro
88.53	Angiocardigrafia del cuore sinistro
88.54	Angiocardigrafia combinata del cuore destro e sinistro
88.55	Arteriografia coronarica con catetere singolo
88.56	Arteriografia coronarica con catetere doppio
88.57	Altre e non specificate arteriografie coronariche

La tabella 2. Codici ICD-9-CM utilizzati per la codifica delle valvulopatie.

Codici ICD-9-CM (versione 2007)	Descrizione
424.0	Disturbi della valvola mitralica
424.1	Disturbi della valvola aortica
424.2	Disturbi della valvola tricuspide
424.3	Disturbi della valvola polmonare
394.0	Stenosi mitralica
394.1	Insufficienza mitralica reumatica
394.2	Steno-insufficienza mitralica reumatica
394.9	Altre e non specificate malattie della valvola mitralica
395.0	stenosi aortica reumatica
395.1	Insufficienza aortica reumatica
395.2	Steno-insufficienza aortica reumatica
395.9	Altre e non specificate malattie della valvola aortica
397.0	Malattie della valvola tricuspide
397.1	Malattie della valvola polmonare
396.0	Stenosi della valvola mitralica e della valvola aortica
396.1	Stenosi della valvola mitralica e insufficienza della valvola aortica
396.2	Insufficienza della valvola mitralica e stenosi della valvola aortica
396.3	Insufficienza della valvola mitralica e della valvola aortica
396.8	Interessamento multiplo della valvola mitralica e della valvola aortica
396.9	Malattie della valvola mitralica e della valvola aortica, non specificate
996.02	Complicazioni meccaniche da protesi valvolari cardiache
996.71	Altre complicazioni da protesi valvolari cardiache
996.61	Infezione e reazione infiammatoria da protesi, impianti e innesti cardiaci

Tabella 3. Codifica degli interventi transcateretere sulle valvole cardiache

Tipologia di intervento	Tipologia di valvola cardiaca interessata dall'intervento	Codici di diagnosi	Codici di procedura
Impianto di protesi valvolare biologica transcateretere (TAVI) transfemorale o per via succlavia	Valvola aortica nativa	424.1 o 395.0/1/2/9 o 396.0/1/2/3/8/9	35.21 + 37.22
Impianto di protesi valvolare biologica transcateretere (TAVI) transapicale o transaortica			35.21 + 37.22 + 37.11
VIV transfemorale o per via succlavia	Protesi valvolare aortica biologica	996.02 o 996.61 o 996.71	35.21 + 37.22
VIV transapicale o transaortica			35.21 + 37.22 + 37.11
Impianto di protesi valvolare biologica transcateretere transfemorale o per via succlavia	Valvola mitralica nativa	424.0 o 394.0/1/2/9 o 396.0/1/2/3/8/9	35.23 + 37.22
Impianto di protesi valvolare biologica transcateretere transapicale o transaortico			35.23 + 37.22 + 37.11
Valvuloplastica transcateretere con MitraClip			35.12 + 37.22
Valvuloplastica transcateretere - Sistema di riduzione dell'anello valvolare			35.12 + 37.22
Valvuloplastica transcateretere - Impianto transapicale di neo-corde			35.12 + 37.22 + 37.11
VIV transfemorale o per via succlavia	Protesi valvolare mitralica biologica	996.02 o 996.61 o 996.71	35.23 + 37.22
VIV transapicale o transaortica			35.23 + 37.22 + 37.11
Impianto di protesi valvolare biologica transcateretere transfemorale o per via succlavia	Valvola tricuspide nativa	424.2 o 397.0	35.27 + 37.22
Valvuloplastica transcateretere con Clip o anuloplastica			35.14 + 37.22
VIV per via venosa transfemorale o transgiugulare	Protesi Valvolare tricuspide biologica	996.02 o 996.61 o 996.71	35.27 + 37.22
VIV con toracotomia e accesso transatriale dx			35.27 + 37.22 + 37.11
Impianto di protesi valvolare biologica transcateretere per via venosa transfemorale	Valvola polmonare nativa	424.3 o 397.1	35.25 + 37.22
VIV per via venosa transfemorale	Protesi valvolare polmonare biologica	996.02 o 996.61 o 996.71	35.25 + 37.22

Modalità di registrazione aggiuntiva prevista dalla determina G17352/2018 della Regione Lazio

La Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria della Regione Lazio, con la determina G17352 del 21/12/2018, recepisce le modifiche dettate dal Ministero della Salute e definisce il tracciato record della nuova scheda di dimissione ospedaliera (SDO) in uso nel Lazio.

Nell'allegato tecnico A è presente la descrizione del tracciato SDO XL, che si divide in quattro macro sezioni: Assistito; Accettazione; Degenza; Dimissione. All'interno della sezione Dimissione, al punto 2.4.3.4, è dettagliato il sistema di codifica delle valvulopatie e delle caratteristiche dell'intervento di valvuloplastica o di sostituzione valvolare, con il quale la Regione Lazio integra quello previsto dalle linee guida del Ministero della Salute e richiede ulteriori informazioni di carattere clinico, necessarie all'identificazione dei pazienti effettivamente eleggibili agli interventi strutturali transcateretere sulle valvole cardiache e al loro monitoraggio.

La tabella 4. Specifiche sul grado di severità della valvulopatia e caratteristiche dell'intervento eseguito

Nome campo	Formato	Limiti	Dominio	Note
Stenosi Aortica	Stringa	1	0,1	0:NO 1:SI
Insufficienza Aortica	Stringa	1	0,1	0:NO 1:SI
Stenosi Mitrale	Stringa	1	0,1	0:NO 1:SI
Insufficienza Mitrale	Stringa	1	0,1	0:NO 1:SI
Area valvolare Aortica Preoperatoria	Stringa	3	Valore numerico con un decimale: da 0,0 a 99,9 cm ²	
Creatinina Preoperatoria	Stringa	3	Valore numerico con un decimale: da 0,0 a 99,9 mg/dl	
Gradiente Medio Transaortico Preoperatorio	Stringa	2	Da 0 a 99 mmHg	
Area Valvolare Mitralica Preoperatoria	Stringa	3	Valore numerico con un decimale: da 0,0 a 99,9 cm ²	
Gradiente Medio Transmitralico Preoperatorio	Stringa	2	Da 0 a 99 mmHg	
Frazione Eiezione Ventricolare	Stringa	2	valore % da 0 a 99	
STS Score	Stringa	2	valore % da 0 a 99	
Tipo Intervento	Stringa	1	1,2,3,4	1: sostituzione/riparazione valvolare chirurgica a cuore aperto 2: impianto transcateretere Transapicale/transaortico 3: impianto Transcateretere transfemorale/ascellare o retrogrado 4: impianto transcateretere anterogrado

La definizione di tali specifiche si è basata su quanto riportato nelle "Raccomandazioni evidence-based per l'impianto clinicamente appropriato delle protesi valvolari aortiche transcateretere" della Regione Lazio, pubblicato nel luglio 2015. Nell'appendice 3 di tale documento era infatti riportata una scheda "Proposta RAD esito" contenente una procedura di codifica degli interventi strutturali transcateretere sulle valvole con dettagli clinici aggiuntivi rispetto a quelli riportati all'interno delle linee guida del Ministero della Salute. Tali

procedure di codifica erano state discusse insieme ad un gruppo di lavoro costituito da esperti ed operatori sanitari del Servizio Sanitario Regionale del Lazio: membri della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria, clinici individuati all'interno del SSR del Lazio e metodologi del DEP. La raccolta di tali informazioni era finalizzata all'ottenimento della stima affidabile del fabbisogno regionale di informazioni necessarie per l'individuazione corretta dei pazienti eleggibili per gli interventi transcateretere e il loro monitoraggio.

Tale scheda "Proposta RAD esito" prevedeva la raccolta di molte informazioni cliniche, tra le quali erano presenti i codici ICD-9-CM delle diagnosi delle patologie valvolari, le specifiche sul grado di severità della valvulopatia e sulla sintomatologia ad essa associata (scompenso, angina, sincope). Inoltre si prevedeva la compilazione delle specifiche dell'intervento eseguito e del tipo di device utilizzato nonché delle condizioni del paziente precedenti l'eventuale intervento chirurgico.

Rilevazione degli interventi chirurgici su valvole cardiache eseguiti per via transcateretere nelle strutture ospedaliere della Regione Lazio

Risultati della rilevazione degli interventi TAVI e altre procedure transcateretere effettuata dal DEP nel corso del 2018/2019 sui dati di attività e 1° semestre 2018

Al fine di effettuare una corretta valutazione del volume di attività di tali interventi, è stato richiesto alle strutture della Regione Lazio di inviare le informazioni relative agli interventi di chirurgia transcateretere sulle valvole cardiache effettuati nel corso del 2017 e nel 1° semestre 2018.

Nella Regione Lazio l'andamento dei ricoveri per intervento di valvuloplastica o sostituzione di valvole cardiache in strutture della regione risulta stabile nel periodo dal 2010 (2096 ricoveri annui) al 2017 (2151 ricoveri annui); fa eccezione il 2016 in cui si osserva un picco di 2338 ricoveri. Nel 2018 si riscontra un lieve aumento, con un volume di 2509 ricoveri annui (figura 1).

Figura 1. Volume di ricoveri per intervento di valvuloplastica o sostituzione di valvole cardiache. Lazio 2010 - 2018



Per valutare il volume annuale di interventi chirurgici sulle valvole cardiache eseguiti per via transcateretere, il Dipartimento di Epidemiologia del SSR Lazio ha richiesto (nota inviata in data 10/07/2018) alle strutture della regione di inviare le seguenti informazioni relative agli interventi di chirurgia transcateretere sulle valvole cardiache effettuati nel corso del 2017 e nel 1° semestre 2018: il numero di pazienti sottoposti a tali interventi, con la specifica del numero progressivo di ricovero (nosologico SDO), delle date di ricovero e di dimissione, l'indicazione della tipologia di intervento (trans-femorale, trans-apicale, anterogrado o con l'impianto di clip per via transsettale, la tipologia di valvola cardiaca interessata (aortica, mitralica, polmonare, tricuspide) e la condizione della valvola interessata (Intervento su valvola nativa o su protesi valvolare biologica degenerata).

La richiesta è stata inviata alle seguenti strutture: A.O. S. Camillo, A.O.U.U. S. Andrea, C.C.A. European Hospital, P.U. Agostino Gemelli, P.U. Campus Biomedico, P.U. Tor Vergata, P.U. Umberto I.

Le tabelle 5 e 6 riportano gli interventi transcateretere effettuati dalle strutture ospedaliere, relative rispettivamente agli anni 2017 e I semestre 2018. La struttura P.U. Tor Vergata ha inviato anche 8 ricoveri relativi all'anno 2019, i quali sono stati esclusi dall'analisi.

Le strutture hanno inviato i dati relativi ad un totale di 635 interventi chirurgici transcateretere svolti nell'anno 2017 e nel I semestre del 2018, di cui il 85% è rappresentato da TAVI.

Tabella 5. Interventi sulle valvole cardiache nelle strutture della Regione Lazio. Anno 2017

STRUTTURA	N	Data di dimissione		Valvola cardiaca			
		min	max	Aortica	Mitrale	Polmonare	Tricuspide
Pol. U. A. Gemelli	81	17/01/2017	28/12/2017	70	10	1	0
C.C.A. European Hospital	31	22/01/2017	13/12/2017	31	0	0	0
A.O. S. Camillo	98	17/01/2017	29/12/2017	75	23	0	0
A.O.U.U. Tor Vergata	27	02/07/2017	07/12/2017	27	0	0	0
A.O.U.U. Umberto I	66	17/01/2017	23/12/2017	55	11	0	0
Pol. U. Campus Biomedico	0	-	-	0	0	0	0
A.O.U.U. S.Andrea	15	02/02/2017	01/12/2017	11	4	0	0

Tabella 6. Interventi sulle valvole cardiache nelle strutture della Regione Lazio. Anno I semestre 2018

STRUTTURA	N	Data di dimissione		Valvola cardiaca			
		min	max	Aortica	Mitrale	Polmonare	Tricuspide
Pol. U. A. Gemelli	65	11/01/2018	05/07/2018	57	8	0	0
C.C.A. European Hospital	23	23/01/2018	02/07/2018	23	0	0	0
A.O. S. Camillo	83	31/01/2018	09/07/2018	69	14	0	0
A.O.U.U. Tor Vergata	65	12/01/2018	23/12/2018	65	0	0	0
A.O.U.U. Umberto I	59	02/01/2018	06/07/2018	52	7	0	0
Pol. U. Campus Biomedico	3	30/01/2018	14/02/2018	3	0	0	0
A.O.U.U. S.Andrea	19	26/01/2018	30/06/2018	11	8	0	0

Confronto tra i dati rilevati e le codifiche previste dalle LG del Ministero della Salute

È stato condotto un confronto fra i dati rilevati e le codifiche previste dalle linee guida del Ministero della Salute. Nel confronto non sono compresi i dati inviati dal Pol.U. A. Gemelli a causa di un problema di registrazione dei codici nosologici delle schede di dimissione ospedaliera che non ha consentito di effettuare il linkage con i dati SDO. Il confronto è stato effettuato per 489 interventi su valvole cardiache per via transcateretere.

Rispetto a quanto risulta dalle codifiche delle SDO, dei 489 interventi transcateretere rilevati dalle strutture, solamente il 14% è codificato correttamente secondo le indicazioni delle Linee Guida del Ministero della Salute (per lo svolgimento di queste analisi, i dati inviati dalle strutture sono stati considerati come *gold standard*). Il dettaglio di tale confronto è descritto nelle tabelle seguenti.

Tabella 7. Interventi sulle valvole cardiache nelle strutture della Regione Lazio. Confronto tra i dati rilevati e le codifiche previste dalle LG del Ministero della Salute

Valvola	Interventi rilevati dalle strutture ospedaliere						Totale
	Aortica			Mitrale			
	TAVI		VIV	Impianto di protesi transcateretere	Valvuloplastica transcateretere	VIV	
Codifica LG Ministero della Salute	Transfemorale o per via succlavia (1)	Transapicale o transaortica (2)	Transfemorale o per via succlavia (3)	Transfemorale o per via succlavia (4)	con MitraClip (5)	Transapicale o transaortica (6)	
Assenza di riscontro	298	43	12	11	53	1	418
1	67	0	0	0	0	0	67

2	0	1	0	0	0	0	1
3	1	0	0	0	0	0	1
4	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	2	0	0	2
6	0	0	0	0	0	0	0
Totale	366	44	12	13	53	1	489

Tabella 8. Interventi sulle valvole cardiache nelle strutture della Regione Lazio. Confronto tra i dati rilevati e le codifiche previste dalle LG del Ministero della Salute. Campus Biomedico.

	Campus Biomedico
Codifica LG Ministero della Salute	TAVI Transfemorale o per via succlavia (1)
TAVI Transfemorale o per via succlavia (1)	2
VIV di valvola aortica transfemorale o per via succlavia (3)	1
Totale	3

Tabella 9. Interventi sulle valvole cardiache nelle strutture della Regione Lazio. Confronto tra i dati rilevati e le codifiche previste dalle LG del Ministero della Salute. European Hospital.

	European Hospital
Codifica LG Ministero della Salute	TAVI Transfemorale o per via succlavia (1)
Assenza di riscontro	28
TAVI Transfemorale o per via succlavia (1)	26
Totale	54

Tabella 10. Interventi sulle valvole cardiache nelle strutture della Regione Lazio. Confronto tra i dati rilevati e le codifiche previste dalle LG del Ministero della Salute. Tor Vergata.

	Tor Vergata		
Codifica LG Ministero della Salute	TAVI Transfemorale o per via succlavia (1)	VIV aortica Transfemorale o per via succlavia (3)	Totale
Assenza di riscontro	82	10	92

Tabella 11. Interventi sulle valvole cardiache nelle strutture della Regione Lazio. Confronto tra i dati rilevati e le codifiche previste dalle LG del Ministero della Salute. Policlinico Umberto I.

	Policlinico Umberto I					Totale
Valvola	Aortica			Mitrale		
Tipologia di intervento	TAVI		VIV	Impianto di protesi transcateretere	Valvuloplastica transcateretere	
Codifica LG Ministero della Salute	Transfemorale o per via succlavia (1)	Transapicale o transaortica (2)	Transfemorale o per via succlavia (3)	Transfemorale o per via succlavia (4)	con MitraClip (5)	
Assenza di riscontro	70	3	1	1	17	92
TAVI Transfemorale o per via succlavia (1)	33	0	0	0	0	33
Totale	103	3	1	1	17	125

Tabella 12. Interventi sulle valvole cardiache nelle strutture della Regione Lazio. Confronto tra i dati rilevati e le codifiche previste dalle LG del Ministero della Salute. San Andrea.

	San Andrea	Totale

Codifica LG Ministero della Salute	TAVI Transfemorale o per via succlavia (1)	Impianto di protesi di valvola mitralica transfemorale o per via succlavia (4)	
Assenza di riscontro	22	10	32
Valvuloplastica mitralica transcateretere con MitraClip (5)	0	2	2
Totale	22	12	34

Tabella 13. Interventi sulle valvole cardiache nelle strutture della Regione Lazio. Confronto tra i dati rilevati e le codifiche previste dalle LG del Ministero della Salute. San Camillo.

Valvola	San Camillo					Totale
	Aortica			Mitrale		
	TAVI		VIV	Valvuloplastica transcateretere	VIV	
Codifica LG Ministero della Salute	Transfemorale o per via succlavia (1)	Transapicale o transaortica (2)	Transfemorale o per via succlavia (3)	con MitraClip (5)	Transapicale o transaortica (6)	
Assenza di riscontro	96	40	1	36	1	174
TAVI Transfemorale o per via succlavia (1)	6	0	0	0	0	6
TAVI Transapicale o transaortica (2)	0	1	0	0	0	1
Totale	102	41	1	36	1	181

E' stata condotta un'ulteriore analisi sui dati rilevati dalle strutture la cui codifica non risulta coerente con quanto registrato nelle SDO come da guida ministeriale, al fine di individuare la natura dell'errore. I risultati mostrano una totale incongruenza della registrazione della combinazione dei codici di procedura che identificano in maniera univoca le tipologie di interventi chirurgici transcateretere (come da linea guida del ministero) (tabella 14). Al contrario, la combinazione dei codici delle diagnosi è esatta al 90% (tabella 15).

Tabella 14. Dati rilevati dalle strutture la cui codifica non risulta coerente con quanto registrato nelle SDO come da guida ministeriale. Codifica degli interventi chirurgici transcateretere

Dati rilevati dalle strutture la cui codifica non risulta coerente con quanto registrato nelle SDO come da LG ministeriale	Combinazione errata di codici di procedura	Combinazione esatta di codici di procedura	Totale
Codifica LG Ministero della Salute			
TAVI Transfemorale o per via succlavia (1)	298	0	298
TAVI Transapicale o transaortica (2)	43	0	43
VIV di valvola aortica transfemorale o per via succlavia (3)	12	0	12
Impianto di protesi di valvola mitralica transfemorale o per via succlavia (4)	11	0	11
Valvuloplastica transcateretere con MitraClip (5)	53	0	53
VIV di valvola mitralica transfemorale o per via succlavia (6)	1	0	1
Totale	418	0	418

Tabella 15. Dati rilevati dalle strutture la cui codifica non risulta coerente con quanto registrato nelle SDO come da guida ministeriale. Codifica delle diagnosi di valvulopatie

Dati rilevati dalle strutture la cui codifica non risulta coerente con quanto registrato nelle SDO come da LG ministeriale	Combinazione errata di codici di diagnosi	Combinazione esatta di codici di diagnosi	Totale
Codifica LG Ministero della Salute			
TAVI Transfemorale o per via succlavia (1)	34	264	298
TAVI Transapicale o transaortica (2)	1	42	43
VIV di valvola aortica transfemorale o per via succlavia (3)	2	10	12
Impianto di protesi di valvola mitralica transfemorale o per via succlavia (4)	1	10	11
Valvuloplastica transcateretere con MitraClip (5)	2	51	53
VIV di valvola mitralica transfemorale o per via succlavia (6)	1	0	1
Totale	41	377	418

Analisi della mobilità passiva per gli interventi di valvuloplastica o di valvole cardiache dei residenti della Regione Lazio

Nel 2017 sono stati effettuati 442 ricoveri per interventi su valvole cardiache di residenti della regione Lazio in strutture al di fuori della regione. Nella tabella 16 si osserva che la regione in cui si effettua il maggior numero di ricoveri di residenti del Lazio è la Lombardia con 115 ricoveri nel 2017 (26%) seguita dalla Puglia (80 ricoveri pari al 18,1%) e dall'Emilia Romagna (61 ricoveri pari al 13,8%). La struttura nella quale si effettua il maggior numero di ricoveri di residenti del Lazio è la Casa di Cura Anthea di Bari, con 70 ricoveri nel 2017, seguita dall'A.O. S. Maria di Terni (51 ricoveri) e dall'IRCCS S. Raffaele di Milano (44 ricoveri).

Tabella 16. Volume di ricoveri per interventi di valvuloplastica o sostituzione di valvole cardiache dei residenti Lazio in altre regioni. Italia 2017

REGIONE	INTERVENTI RESIDENTI LAZIO IN ALTRE REGIONI	
	(N)	(%)
PIEMONTE	7	1,6
LOMBARDIA	115	26,0
IRCCS S. RAFFAELE - MILANO	44	
IRCCS POLICLINICO SAN DONATO - S. DON. MILANESE	17	
POLICLINICO ACCREDITATO DI MONZA	15	
CASA DI CURA ACCREDITATA 'CLINICHE GAVAZZENI' - BERGAMO	10	
VENETO	12	2,7
FRIULI VENEZIA GIULIA	1	0,2
LIGURIA	3	0,7
EMILIA ROMAGNA	61	13,8
OSPEDALE PRIVATO ACCREDITATO 'VILLA TORRI' - BOLOGNA	32	
CASA DI CURA ACCREDITATA 'VILLA MARIA CECILIA' - COTIGNOLA	10	
TOSCANA	37	8,4
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE - SIENA	30	
UMBRIA	52	11,8
AZIENDA OSPEDALIERA 'S. MARIA' - TERNI	51	
MARCHE	4	0,9
ABRUZZO	9	2,0
MOLISE	10	2,3
PRESIDIO SANITARIO ACCREDITATO 'GIOVANNI PAOLO II' - CAMPOBASSO	10	
CAMPANIA	40	9,0
CASA DI CURA ACCREDITATA 'PINETA GRANDE' - CASTEL VOLTURNO	17	
PUGLIA	80	18,1
CASA DI CURA ACCREDITATA 'ANTHEA' - BARI	70	
BASILICATA	6	1,4

CALABRIA	3	0,7
SICILIA	2	0,5
TOTALE	442	

Nella tabella sono riportate le strutture con un volume di ricoveri superiore a 9.

Copia

Appendice 1 Strategie di ricerca

Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR); Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRCT)

- #1 MeSH descriptor: [Heart Valve Diseases] this term only
- #2 MeSH descriptor: [Aortic Valve Stenosis] explode all trees
- #3 (aortic near/2 (stenosis or stenoses)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #4 (valv* near/2 disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #5 MeSH descriptor: [Aortic Valve] explode all trees and with qualifier(s): [abnormalities - AB]
- #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5
- #7 ((percutan* or transcath*) near/3 valve*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #8 TAVR (Word variations have been searched)
- #9 transcath* near/2 implantation
- #10 TAVI (Word variations have been searched)
- #11 ((transap* or transventric* or percutan* or transcath*) near/3 (deliver* or access* or approach* or minimal*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #12 #7 or #8 or #9 or #10 or #11
- #13 #6 and #12

Ovid MEDLINE(R)

- 1 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
- 2 ((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kw.
- 3 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kw.
- 4 (data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).tw.)
- 5 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
- 6 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
- 7 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kw
- 8 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kw.
- 9 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or biomedical technology assessment*).mp,hw.
- 10 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
- 11 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
- 12 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kw.
- 13 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kw.
- 14 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kw.
- 15 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
- 16 exp clinical pathway/
- 17 exp clinical protocol/
- 18 exp consensus/
- 19 exp consensus development conference/
- 20 exp consensus development conferences as topic/
- 21 critical pathways/
- 22 guidelines as topic/
- 23 exp practice guideline/
- 24 practice guidelines as topic/
- 25 health planning guidelines/
- 26 (position statement* or policy statement* or practice parameter* or best practice*).ti,ab,kw.
- 27 (standards or guideline or guidelines).ti,ab,kw.
- 28 ((practice or treatment* or clinical) adj guideline*).ab.

29 (CPG or CPGs).ti.
 30 consensus*.ti,kw.
 31 ((critical or clinical or practice) adj2 (path or paths or pathway or pathways or protocol*)).ti,ab,kw.
 32 recommendat*.ti,kw.
 33 (care adj2 (standard or path or paths or pathway or pathways or map or maps or plan or plans)).ti,ab,kw.
 34 (algorithm* adj2 (screening or examination or test or tested or testing or assessment* or diagnosis or diagnoses or diagnosed or diagnosing)).ti,ab,kw.
 35 (algorithm* adj2 (pharmacotherap* or chemotherap* or chemotreatment* or therap* or treatment* or intervention*)).ti,ab,kw.
 36 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35
 37 randomized controlled trial.pt.
 38 controlled clinical trial.pt.
 39 randomized.ab.
 40 placebo.ab.
 41 randomly.ab
 42 trial.ab.
 43 groups.ab.
 44 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43
 45 heart valve diseases/ or exp aortic valve stenosis/
 46 (aortic* adj stenosis).tw.
 47 (valv* adj3 disease).tw.
 48 Aortic Valve/ab [Abnormalities]
 49 45 or 46 or 47 or 48
 50 ((percutan* or transcath*) adj3 (heart* or aortic*) adj3 valve*).tw.
 51 ((percutan* or transcath*) adj3 valve*).tw.
 52 PAVR.tw.
 53 TAVR.tw.
 54 TAVI.tw.
 55 ((transap* or transventric* or percutan* or transcath*) adj3 (deliver* or access* or approach* or minimal*)).tw.
 56 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55
 57 49 and 56
 58 animals/ not humans/
 59 57 not 58
 60 limit 59 to yr="2015 - current"
 61 44 and 60
 62 15 and 60
 63 36 and 60
 64 61 or 62 or 63

Embase Classic+Embase (OVID)

1 aortic valve/
 2 exp valvular heart disease/
 3 aortic valve stenosis/
 4 (aortic* adj stenosis).mp.
 5 (valv* adj3 disease).tw.
 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
 7 ((percutan* or transcath*) adj3 (heart* or aortic*) adj3 valve*).tw.
 8 ((percutan* or transcath*) adj3 valve*).tw.
 9 PAVR.tw.
 10 TAVR.tw.

11 TAVI.tw.
 12 ((transap* or transventric* or percutan* or transcath*) adj3 (deliver* or access* or approach* or minimal*)).tw.
 13 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
 14 7 and 13
 15 animals/ not humans/
 16 14 not 15
 17 limit 16 to yr="2015 - 2018"
 18 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
 19 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kw.
 20 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kw.
 21 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).tw.
 22 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
 23 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
 24 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kw.
 25 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kw.
 26 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
 27 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.
 28 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
 29 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kw.
 30 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kw.
 31 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kw.
 32 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31
 33 17 and 32
 34 exp clinical pathway/
 35 exp clinical protocol/
 36 exp consensus/
 37 exp consensus development conference/
 38 exp consensus development conferences as topic/
 39 critical pathways/
 40 guidelines as topic/
 41 exp practice guideline/
 42 practice guidelines as topic/
 43 health planning guidelines/
 44 (position statement* or policy statement* or practice parameter* or best practice*).ti,ab,kw.
 45 (standards or guideline or guidelines).ti,ab,kw.
 46 ((practice or treatment* or clinical) adj guideline*).ab.
 47 (CPG or CPGs).ti.
 48 consensus*.ti,kw.
 49 ((critical or clinical or practice) adj2 (path or paths or pathway or pathways or protocol*)).ti,ab,kw.
 50 recommendat*.ti,kw.
 51 (care adj2 (standard or path or paths or pathway or pathways or map or maps or plan or plans)).ti,ab,kw.
 52 (algorithm* adj2 (screening or examination or test or tested or testing or assessment* or diagnosis or diagnoses or diagnosed or diagnosing)).ti,ab,kw.
 53 (algorithm* adj2 (pharmacotherap* or chemotherap* or chemotreatment* or therap* or treatment* or intervention*)).ti,ab,kw.

54 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51
or 52 or 53 (1110276)
55 17 and 54
56 exp clinical trial/
57 exp crossover procedure/
58 exp double blind procedure/
59 exp controlled clinical trial/
60 (placebo or assign* or allocat* or volunteer* or random* or factorial* or crossover).ti,ab.
61 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj3 (blind\$ or mask\$)).tw.
62 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61
63 17 and 62
64 33 or 55 or 63

C o p i a

Appendice 2 Caratteristiche degli studi esclusi

Revisioni Sistematiche escluse	
Studio	Motivi dell'esclusione
Ando et al. 2016 a	Tipo di confronto non compreso nei criteri di inclusione: due tipi di accesso.
Ando et al. 2016 b	Dati non utilizzabili
Ando et al. 2017 a	Dati non utilizzabili
Ando et al. 2016 b	Dati non utilizzabili
Arora et al. 2016	Studi già compresi nelle RS incluse nel presente report.
Arora et al. 2017	Studi già compresi nelle RS incluse nel presente report.
Burrage et al. 2017	Studi già compresi nelle RS incluse nel presente report.
Carnero et al. 2017	Nessuna informazione sulle caratteristiche degli studi inclusi.
Elmaraezy et al. 2017	Studi già compresi nelle RS incluse nel presente report.
Enezate et al. 2017	Studi già compresi nelle RS incluse nel presente report.
Gargiulo et al. 2016	Tipo di esiti non compresi nei criteri di inclusione.
Indraratna et al. 2016	Studi già compresi nelle RS incluse nel presente report
Khan et al. 2016	Studi già compresi nelle RS incluse nel presente report
Kondur et al. 2016	Studi già compresi nelle RS incluse nel presente report
Lazkani et al. 2018	Dati non utilizzabili
Makki et al 2018	Tipo obiettivo non compreso nei criteri di inclusione: valutare se il prollasso mitralico post TAVI è correlato alla degenerazione valvolare o a eventi cerebrovascolari
Martin Guterrez et al. 2018	Studi già compresi nelle RS in lingua inglese incluse nel presente report.
Ren et al. 2018	Tipo di confronto non compreso nei criteri di inclusione
Sardar et al. 2017	Studi già compresi nelle RS incluse nel presente report
Shah et al. 2017	Studi già compresi nelle RS incluse nel presente report
Shehada et al. 2017	Studi già compresi nelle RS incluse nel presente report
Shehada et al. 2018	Doppia pubblicazione: Shehada et. Al. 2017
Siemieniuk et al. 2016	Studi già compresi nelle RS incluse nel presente report
Singh et al. 2018	Tipo di studi non compresi nei criteri di inclusione: studi caso-controllo e cross-sectional
Siontis et al. 2016	Studi già compresi nelle RS incluse nel presente report
Siordia et al. 2018	Studi già compresi nelle RS incluse nel presente report
Straiton et al. 2018	Tipo di esiti non compresi nei criteri di inclusione: qualità della vita
Takagi et al. 2017	Tipo di esiti non compresi nei criteri di inclusione: miglioramento della funzione o dell'ipertrofia ventricolare sinistra
Tam et al. 2018	Tipo di confronto ed obiettivo non compresi nei criteri di inclusione: <i>"valve-in-valve transcatheter aortic valve replacement (ViV) versus redo surgical aortic valve replacement (SAVR) for the treatment of previously failed aortic bioprostheses"</i> .
Villablanca et al. 2016	Livello di rischio dei partecipanti non chiaramente definito.
Wang et al. 2016	Tipo di partecipanti degli studi inclusi: popolazione eterogenea a basso e intermedio rischio
Yousef et al. 2018	Tipo di studi non compresi nei criteri di inclusione: serie di casi e case report
Zhou et al. 2017	Studi già compresi nelle RS incluse nel presente report
Studi Controllati Randomizzati esclusi	

Baron et al. 2018	Tipo di esito non compreso nei criteri di inclusione: qualità della vita
Beohar et al. 2017	Tipo di esito e di partecipanti non compresi nei criteri di inclusione: selezione di un sottogruppo di pazienti del trial PARTNER 1A con funzione renale compromessa alla baseline
Elmariah et al. 2017	Tipo di pazienti non compresi nei criteri di inclusione: selezione di un sottogruppo di pazienti del trial PARTNER 1A con disfunzione del ventricolo sinistro
Gada et al. 2015	Tipo di esito non compreso nei criteri di inclusione: qualità della vita
Gronlykke et al. 2017	Tipo di esito non compreso nei criteri di inclusione: cambiamenti nelle misure di funzionamento del ventricolo destro
Jorgensen et al. 2017	Tipo di pazienti non compresi nei criteri di inclusione: selezione di soggetti che avevano avuto fibrillazione atriale prima dell'intervento
Kapadia et al. 2016	Tipo di confronto non compreso nei criteri di inclusione: accesso trans apicale vs accesso transfemorale
Little et al. 2016	Tipo di esiti non compresi nei criteri di inclusione: solo valutazione ecografiche e previsione di rischio
McCabe et al. 2016	Tipo di pazienti non compresi nei criteri di inclusione: sottogruppo di pazienti dei trial PARTNER A e B selezionati in base all'accesso (solo trans-femorale)
Sondergaard et al. 2016	Tipo di pazienti non compresi nei criteri di inclusione: pazienti a basso, intermedio e alto rischio, risultati non separati
Szerlip et al. 2018	Tipo di confronto non compreso nei criteri di inclusione: analisi di sottogruppo per sesso
Thourani et al. 2018	Dati non utilizzabili
Thyregod et al. 2015	Tipo di pazienti non compresi nei criteri di inclusione: pazienti a rischio basso e intermedio, risultati non separati
Thyregod et al. 2016	Tipo di esito non compreso nei criteri di inclusione: disallineamento protesi

Bibliografia studi esclusi

Revisioni sistematiche escluse

Ando T, Alexandros B, Anthony AH, Hisato T, David PS. Percutaneous versus surgical cut-down access in transfemoral transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis. *Journal of cardiac surgery*. 2016;31(12):710.

Ando T, Briasoulis A, Holmes AA, Afonso L, Schreiber T, Kondur A. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical aortic valve replacement in patients with previous coronary artery bypass surgery: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2016; 215:14-9.

Ando T, Takagi H. Comparison of late mortality after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: Insights from a meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine*. 2017; 40:43-9.

Ando T, Takagi H, Grines CL. Transfemoral, transapical and transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement: A meta-analysis of direct and adjusted indirect comparisons of early and mid-term deaths. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2017;25(3):484-92.

Arora S, Misenheimer JA, Jones W, Bahekar A, Caughey M, Ramm CJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in intermediate risk patients: a meta-analysis. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2016;6(3):241-9.

Arora S, Satyanarayana RV, Paula DS, Jacob AM, Jeremy AR, Cassandra JR, et al. Meta-analysis of transfemoral TAVR versus surgical aortic valve replacement. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2017;91(4):806.

Burrage M, Moore P, Cole C, Cox S, Lo WC, Rafter A, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement is Associated with Comparable Clinical Outcomes to Open Aortic Valve Surgery but with a Reduced Length of In-Patient Hospital Stay: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials. *Heart, lung & circulation*. 2017;26(3):285-95.

Carnero-Alcazar M, Maroto LC, Cobiella-Carnicer J, Vilacosta I, Nombela-Franco L, Alswies A, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in moderate and high-risk patients: a meta-analysis. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2017;51(4):644-52.

Elmaraezy A, Ismail A, Abushouk AI, Eltoomy M, Saad S, Negida A, et al. Efficacy and safety of transcatheter aortic valve replacement in aortic stenosis patients at low to moderate surgical risk: A comprehensive meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):234.

Enezate TH, Kumar A, Fadel MA, Patel M, Al Dadah A, Omran J. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with non-high surgical risk severe aortic stenosis: A systematic review. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2017;18(5 Supplement 1): S40-S8.

Gargiulo G, Sannino A, Capodanno D, Barbanti M, Buccheri S, Perrino C, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2016;165(5):334-44.

Indraratna P, Tian DH, Yan TD, Doyle MP, Cao C. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of cardiology*. 2016; 224:382-7.

Khan AR, Khan S, Riaz H, Luni FK, Simo H, Bin Abdulhak A, et al. Efficacy and safety of transcatheter aortic valve replacement in intermediate surgical risk patients: A systematic review and meta-analysis. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2016;88(6):934-44.

Kondur A, Briasoulis A, Palla M, Penumetcha A, Mallikethi-Reddy S, Badheka A, et al. Meta-Analysis of Transcatheter Aortic Valve Replacement Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Valve Stenosis. *The American journal of cardiology*. 2016;117(2):252-7.

Lazkani M, Singh N, Howe C, Patel N, Colon MJ, Tasset M, et al. An updated meta-analysis of TAVR in patients at intermediate risk for SAVR. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2018.

Makki N, Shreenivas S, Kereiakes D, Lilly S. A meta-analysis of reduced leaflet motion for surgical and transcatheter aortic valves: Relationship to cerebrovascular events and valve degeneration. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2018.

Martin Gutierrez E, Martinez Comendador JM, Gualis Cardona J, Maiorano P, Castillo Pardo L, Cuellas Ramon C, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus aortic valve replacement in intermediate surgical risk patients. Review of literature and meta-analysis. *Cirugia Cardiovascular*. 2018;25(4):191-203.

- Ren B, Spitzer E, Geleijnse ML, Zijlstra F, de Jaegere PPT, Van Mieghem NM, et al. Right ventricular systolic function in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2018; 257:40-5.
- Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, Feldman DN, Owan T, Kakouros N, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients: Evidence from a meta-analysis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2017;90(3):504-15.
- Shah K, Chaker Z, Busu T, Badhwar V, Alqahtani F, Alvi M, et al. Meta-Analysis Comparing the Frequency of Stroke After Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *American Journal of Cardiology*. 2018.
- Shehada SE, Elhmidi Y, Ozturk O, Kasel M, Frangieh AH, Mourad F, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement after previous cardiac surgery: A systematic review and meta-Analysis. *Cardiology Research and Practice*. 2018; 2018:4615043. doi: 10.1155/2018/4615043
- Shehada S-E, Elhmidi Y, Puluca N, Ozturk O, Demircioglu E, Wendt D, et al. Impact of previous cardiac surgery in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a systematic review. *The Journal of cardiovascular surgery*. 2017;58(5):787-93
- Siemieniuk RA, Agoritsas T, Manja V, Devji T, Chang Y, Bala MM, 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 (Clinical research ed)*. 2016;354: i5130.
- Singh K, Carson K, Rashid MK, Jayasinghe R, AlQahtani A, Dick A, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Intermediate Surgical Risk Patients with Severe Aortic Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung and Circulation*. 2018;27(2):227-34.
- Siontis GCM, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: A meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal*. 2016;37(47).
- Siordia JA, Loera JM, Scanlon M, Evans J, Knight PA. Three-Year Survival Comparison between Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement for Intermediate- and Low-Risk Patients. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*. 2018;13(3):153-62.
- Straiton N, Jin K, Bhindi R, Gallagher R. Functional capacity and health-related quality of life outcomes post transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*. 2018;47(3):478-82.
- Takagi H, Ando T, Umemoto T. A meta-analysis of effects of transcatheter versus surgical aortic valve replacement on left ventricular ejection fraction and mass. *International Journal of Cardiology*. 2017; 238:31-6.
- Tam DY, Vo TX, Wijeyesundera HC, Dvir D, Friedrich JO, Fremes SE. Transcatheter valve-in-valve versus redo surgical aortic valve replacement for the treatment of degenerated bioprosthetic aortic valve: A systematic review and meta-analysis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2018.
- Villablanca PA, Mathew V, Thourani VH, Rodes-Cabau J, Bangalore S, Makkiya M, et al. A meta-analysis and meta-regression of long-term outcomes of transcatheter versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *International journal of cardiology*. 2016; 225:234-43.

Wang N, Tsai Y-C, Niles N, Tchantchaleishvili V, Di Eusano M, Yan TD, et al. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) versus sutureless aortic valve replacement (SUAVR) for aortic stenosis: a systematic review and meta-analysis of matched studies. *Journal of thoracic disease*. 2016;8(11):3283-93.

Yousef A, MacDonald, Z., Simard, T., Russo, J. J., Feder, J., Froeschl, M. V., et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) for Native Aortic Valve Regurgitation - A Systematic Review. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2018;82(3):895-902.

Zhou Y, Wang Y, Wu Y, Zhu J. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low to intermediate risk patients: A meta-analysis of randomized and observational studies. *International journal of cardiology*. 2017; 228:723-8.

Studi Controllati randomizzati esclusi

Baron SJ, Thourani VH, Kodali S, Arnold SV, Wang K, Magnuson EA, et al. Effect of SAPIEN 3 Transcatheter Valve Implantation on Health Status in Patients with Severe Aortic Stenosis at Intermediate Surgical Risk: Results from the PARTNER S3i Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(12):1188-98.

Beohar N, Doshi D, Thourani V, Jensen H, Kodali S, Zhang F, et al. Association of Transcatheter Aortic Valve Replacement With 30-Day Renal Function and 1-Year Outcomes Among Patients Presenting with Compromised Baseline Renal Function: Experience from the PARTNER 1 Trial and Registry. *JAMA cardiology*. 2017;2(7):742-9.

Elmariah S, Fearon WF, Inglessis I, Vlahakes GJ, Lindman BR, Alu MC, et al. Transapical Transcatheter Aortic Valve Replacement Is Associated with Increased Cardiac Mortality in Patients with Left Ventricular Dysfunction: Insights from the PARTNER I Trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2017;10(23):2414-22.

Gada H, Kirtane AJ, Wang K, Lei Y, Magnuson E, Reynolds MR, et al. Temporal Trends in Quality of Life Outcomes after Transapical Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Placement of AORTIC Transcatheter Valve (PARTNER) Trial Substudy. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2015;8(4):338-46.

Gronlykke L, Ihlemann N, Ngo AT, Thyregod HGH, Kjaergaard J, Korshin A, et al. Measures of right ventricular function after transcatheter versus surgical aortic valve replacement. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2017;24(2):181-7.

Jorgensen TH, Thyregod HGH, Tarp JB, Svendsen JH, Sondergaard L. Temporal changes of new-onset atrial fibrillation in patients randomized to surgical or transcatheter aortic valve replacement. *International journal of cardiology*. 2017; 234:16-21.

Kapadia S, Agarwal S, Miller DC, Webb JG, Mack M, Ellis S, et al. Insights into Timing, Risk Factors, and Outcomes of Stroke and Transient Ischemic Attack After Transcatheter Aortic Valve Replacement in the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves). *Circulation Cardiovascular interventions*. 2016;9(9).

Little SH, Oh JK, Gillam L, Sengupta PP, Orsinelli DA, Cavalcante JL, et al. Self-expanding transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in patients at high risk for surgery: A study of echocardiographic change and risk prediction. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(6):e003426.

McCabe JM, Huang P-H, Cohen DJ, Blackstone EH, Welt FGP, Davidson MJ, et al. Surgical Versus Percutaneous Femoral Access for Delivery of Large-Bore Cardiovascular Devices (from the PARTNER Trial). *The American journal of cardiology*. 2016;117(10):1643-50.

Sondergaard L, Steinbruchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Two-year outcomes in patients with severe aortic valve stenosis randomized to transcatheter versus surgical aortic valve replacement: The all-comers nordic aortic valve intervention randomized clinical trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(6):e003665.

Szerlip M, Gualano S, Holper E, Squiers JJ, White JM, Doshi D, et al. Sex-Specific Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement with the SAPIEN 3 Valve: Insights from the PARTNER II S3 High-Risk and Intermediate-Risk Cohorts. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(1):13-20.

Thourani VH, Forcillo J, Szeto WY, Kodali SK, Blackstone EH, Lowry AM, et al. Outcomes in 937 Intermediate-Risk Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement in PARTNER-2A. *Annals of Thoracic Surgery*. 2018;105(5):1322-9.

Thyregod HGH, Steinbruchel DA, Ihlemann N, Ngo TA, Nissen H, Kjeldsen BJ, et al. No clinical effect of prosthesis-patient mismatch after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in intermediate- and low-risk patients with severe aortic valve stenosis at mid-term follow-up: an analysis from the NOTION trial. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2016;50(4):721-8.

Thyregod HGH, Steinbruchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(20):2184-94.

Coopra

APPENDICE 3: Caratteristiche degli studi inclusi

Tabella 1. Revisioni Sistematiche

Revisioni Sistematiche	Studi Inclusi	N° di partecipanti	Confronto	Esiti e lunghezza follow-up	Ricerca bibliografica
Amato et al. 2016	5 RCT; 29 Osservazionali	N= 8760 RCT n=2204; Osservazionali n=6556	TAVI vs SAVR TAVI vs Terapia medica	Mortalità a 30 giorni, mortalità ad 1 anno. Ictus, infarto, sanguinamento grave, endocardite, stato funzionale NYHA, rigurgito aortico, impianto pacemaker, insufficienza renale acuta	Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CINAHL, clinicaltrials.gov Fino a luglio 2015.
Cao et al. 2016	3 RCT; 21 Osservazionali	N=6266 RCT n=1516; Osservazionali N=4750	TAVI vs SAVR	Mortalità a 30 giorni e ad 1 anno, mortalità cardiovascolare a 1 anno o più, ictus peri-procedurale, ad 1 anno o più, sanguinamento maggiore, infarto del miocardio, insufficienza renale acuta, complicanze vascolari maggiori, impianto pacemaker	Ovid Medline, Embase, Cochrane Library, ACP Journal Club, NHS Economic Evaluation Database, Health Technology Assessment, Da gennaio 2000 al 1 Maggio 2014
Garg et al. 2017	5 RCT; 5 Osservazionali	N= 6891 RCT N=4425; Osservazionali N=2466	TAVI vs SAVR	Mortalità a 30 giorni o intraospedaliera, ictus, mortalità o ictus disabilitante a 1-2 anni, insufficienza renale che richiede dialisi	MEDLINE, EMBASE, EBSCO, CINAHL, Web of Science, and Cochrane database Da gennaio 2000 al 17 marzo 2017

Liu et al. 2018	3 RCT	RCT N=1852	TAVI vs terapia medica; TAVI vs SAVR	Mortalità (tutte le cause), mortalità cardiaca, NYHA, qualità della vita, rigurgito aortico; mortalità peri-operatoria, ictus, sanguinamento maggiore, insufficienza renale acuta, infarto miocardio, fibrillazione atriale, complicanze vascolari maggiori, disallineamento protesi-paziente, impianto pacemaker, ri-ospedalizzazione, funzionamento/durata della valvola a lungo e breve termine	Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination Databases MEDLINE, MEDLINE in Process, EMBASE, ZETOC. ClinicalTrials.gov e l'OMS ICTRP e siti web pertinenti Gennaio 2002-Agosto 2016
Tam et al. 2017	4 RCT; 9 Osservazionali	N=8234 RCT N=4042; Osservazionali n=4192	TAVI vs SAVR	Mortalità a 30 giorni o intra-ospedaliera, ictus peri-procedurale; fibrillazione atriale; AKI; sanguinamento grave; infarto miocardio; complicazioni vascolari maggiori; impianto pacemaker	Medline e Embase Dal 2010 al 21 marzo 2017

Tabella 2. Studi Controllati randomizzati

Trial	Paese di origine dello studio	Numero di pazienti , Confronto e durata follow up	Valvola TAVI e tipo di accesso	Esiti
PARTNER 1B (Leon et al. 2010 Makkar et al. 2012 Kapadia et al. 2014 Kapadia et al. 2015)	Studio Multicentrico: Stati Uniti, Canada, Germania	N=358. TAVI N=179 Terapia medica N=179 5 anni	Edwards SAPIEN heart-valve balloon expanding TF	Mortalità. mortalità cardiovascolare, ictus, complicanze vascolari, emorragie maggiori, NYHA
PARTNER 1A (Smith et al. 2011 Kodali et al. 2012 Mack et al. 2015 Miller et al. 2012 Hahn et al. 2013)	Studio Multicentrico: Stati Uniti, Canada, Germania	N=699. TAVI N=348 Chirurgia standard N=351 5 anni	Edwards SAPIEN heart-valve balloon expanding TF N=244 TA N=104	Mortalità a 1 anno, mortalità cardiovascolare, ictus, ri-ospedalizzazione, AKI, complicanze vascolari, eventi emorragici, NYHA
US CoreValve (Adams et al. 2014 Reardon et al. 2015 Deeb et al. 2016 Conte et al. 2017)	Studio Multicentrico: Stati Uniti	N=795. TAVI N=394 Chirurgia standard N= 401 3 anni	Medtronic Core Valve self-Expanding TF N=330 Non TF N=64	Mortalità per tutte le cause a 1 anno, esito misto di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiori a 30 giorni e 1 anno
PARTNER 2A (Leon et al. 2016)	Studio Multicentrico: USA, Canada,	N=2032. TAVI N=1011 Chirurgia standard N=1021 2 anni	Edwards SAPIEN XT Balloon expanding TF, TA	Mortalità per qualsiasi causa o ictus disabilitante a 2 anni, AKI, grave emorragia, FA di nuova insorgenza, complicanze vascolari maggiori, rigurgito aortico paravalvolare
SURTAVI (Reardon et al. 2016; Serruys et al. 2018)	Studio Multicentrico: USA 87 centri	N=1660. TAVI N=86 Chirurgia standard N=796 2 anni	CoreValve Evolut R TF	Mortalità per qualsiasi causa o ictus invalidante a 12 e 24 mesi, eventi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiori, valutazioni ecocardiografiche, emodinamica delle valvole aortiche e rigurgito aortico e para-valvolare, qualità della vita
US Pivotal (sotto selezione del trial US Core Valve) (Reardon et al. 2016)	Studio Multicentrico: Stati Uniti	N=383 TAVI N=202 Chirurgia standard N=181	Medtronic CoreValve self- expanding TF, non TF	Mortalità per tutte le cause a 1 anno, esito misto di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiori a 30 giorni e 1 anno

Appendice 4. Valutazione Qualità metodologica studi inclusi

Revisioni Sistematiche (valutate con la Checklist AMSTAR 2)

Valutazione Complessiva della Qualità				
Amato 2016	Cao 2016	Garg 2017	Liu 2018	Tam 2017
moderata	bassa	bassa	moderata/ bassa	bassa

Criteri	Valutazione singoli domini considerati				
	Amato 2016	Cao 2016	Garg 2017	Liu 2018	Tam 2017
1. Inclusione componenti del PICO	Sì	No	Sì	Sì	Sì
2. Protocollo registrato	No	No	No	Sì	No
3. Spiegazione scelta disegni di studio da includere	No	No	Sì	Sì	No
4. Adeguatezza della ricerca bibliografica	Sì	parzialmente Sì	parzialmente Sì	Sì	Sì
5. Selezione degli studi in doppio	Sì	No	Sì	Sì	Sì
6. Estrazione dei dati in doppio	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
7. Motivazione dell'esclusione degli studi	No	No	No	No	No
8. Descrizione dettagliata degli studi inclusi	Sì	Sì	parzialmente Sì	parzialmente Sì	parzialmente Sì
9. Descrizione dei rischi di distorsioni degli studi inclusi	Sì	No	No	Sì	Sì
10. Riportate le eventuali fonti di	Sì	No	No	No	No

finanziamento degli studi inclusi					
11. Adeguatezza dei metodi statistici utilizzati	Si	Si	Si	Si	Si
12. Considerazione dell'impatto potenziale dei rischi di distorsione dei singoli studi sui risultati della meta-analisi	No	No	No	No	No
13. Considerazione nell'interpretazione e/discussione dei risultati della revisione dei rischi di distorsione degli studi inclusi	Si	No	No	No	No
14. Spiegazione soddisfacente/discussione dell'eterogeneità osservata nei risultati	Si	No	Si	Si	Si
15. Valutazione della presenza e del probabile impatto di eventuali publication bias	Si	No	No	No	No

Studi Controllati Randomizzati (valutati con i criteri elaborati dalla Cochrane Collaboration)

Grafico dei rischi di distorsione presentato come percentuali tra tutti gli studi inclusi.

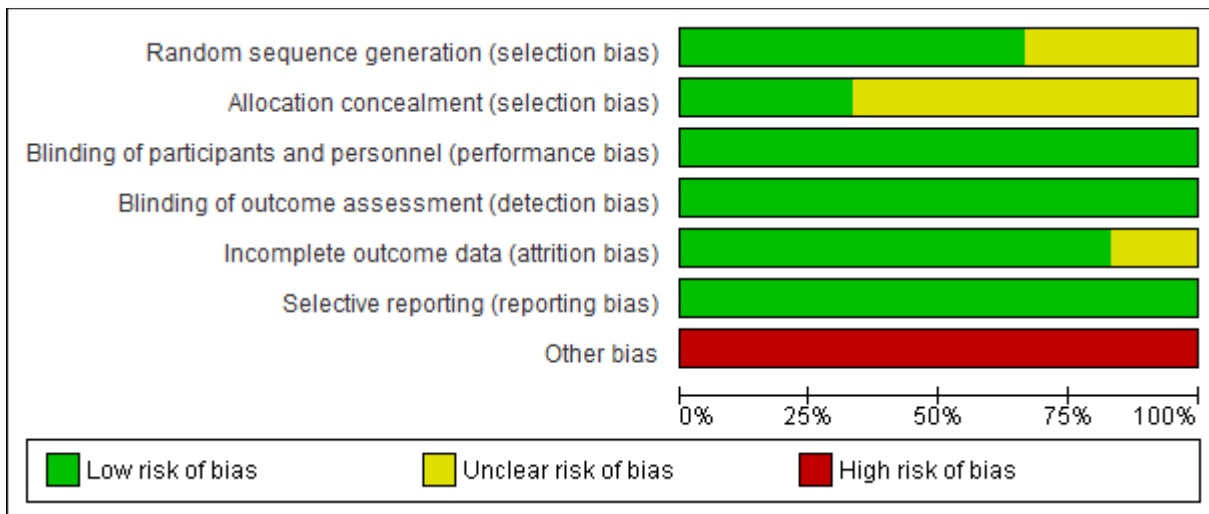


Grafico dei rischi di distorsione presentato per ogni singolo studio incluso

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
PARTNER 1A trial	+	?	+	+	+	+	-
PARTNER 1B trial	+	?	+	+	+	+	-
PARTNER 2A trial	?	?	+	+	+	+	-
SURTAVI trial	?	?	+	+	+	+	-
US CoreValve trial	+	+	+	+	+	+	-
US PIVOTAL trial	+	+	+	+	?	+	-

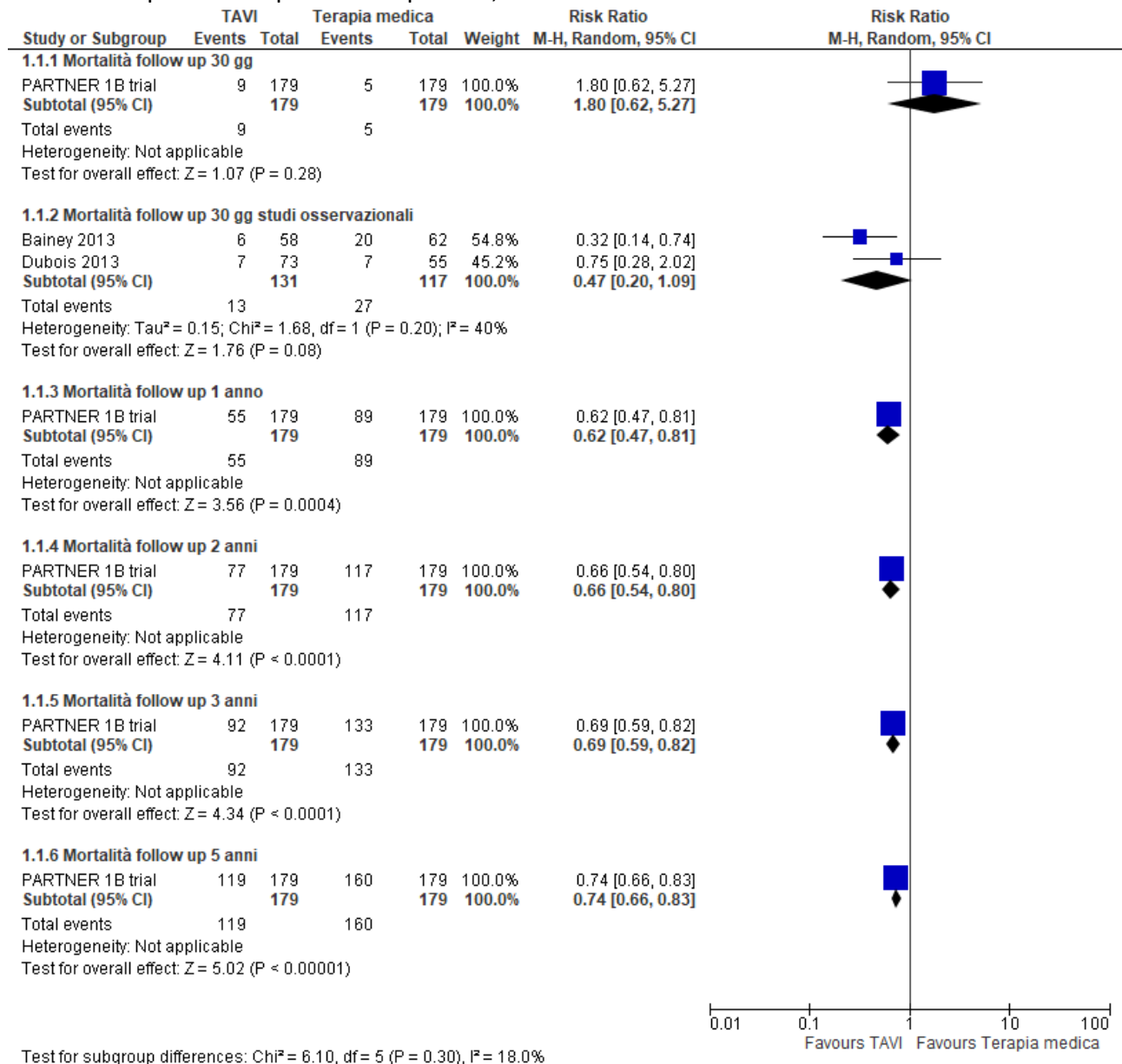
Studi Osservazionali (valutati con la Newcastle-Ottawa checklist)

Criteria	Bayney 2013	Clavel 2010	Conradi 2012	DeCarlo 2010	D'Onofrio 2013	Dubois 2013	Ewe 2010	Falcone 2013	Higgins 2011	Im 2013	Johansson 2011	Motloch 2012	Santarpino 2014	Silberman 2013	Sthor 2011	Walther 2010	Zierer 2009
Selezione	★★★★	★★★	★★★	★★★★	★★★★	★★★★	★★	★★★	★★★★	★★★★	★★★	★★★	★★★★	★★★	★★★	★★★	★★★
Confrontabilità	★★	★★	★★	-	★★	-	-	★★	★★	-	★★	-	★★	★★	★★	★★	-
Esiti	★	★	★★	★★	★★★	★★★	★★	★	★★★	★★	★★★	★★	★★★	★	★★	★★★	★★
Totale stelle	7	6	7	6	9	7	4	6	9	6	8	5	9	6	7	8	5

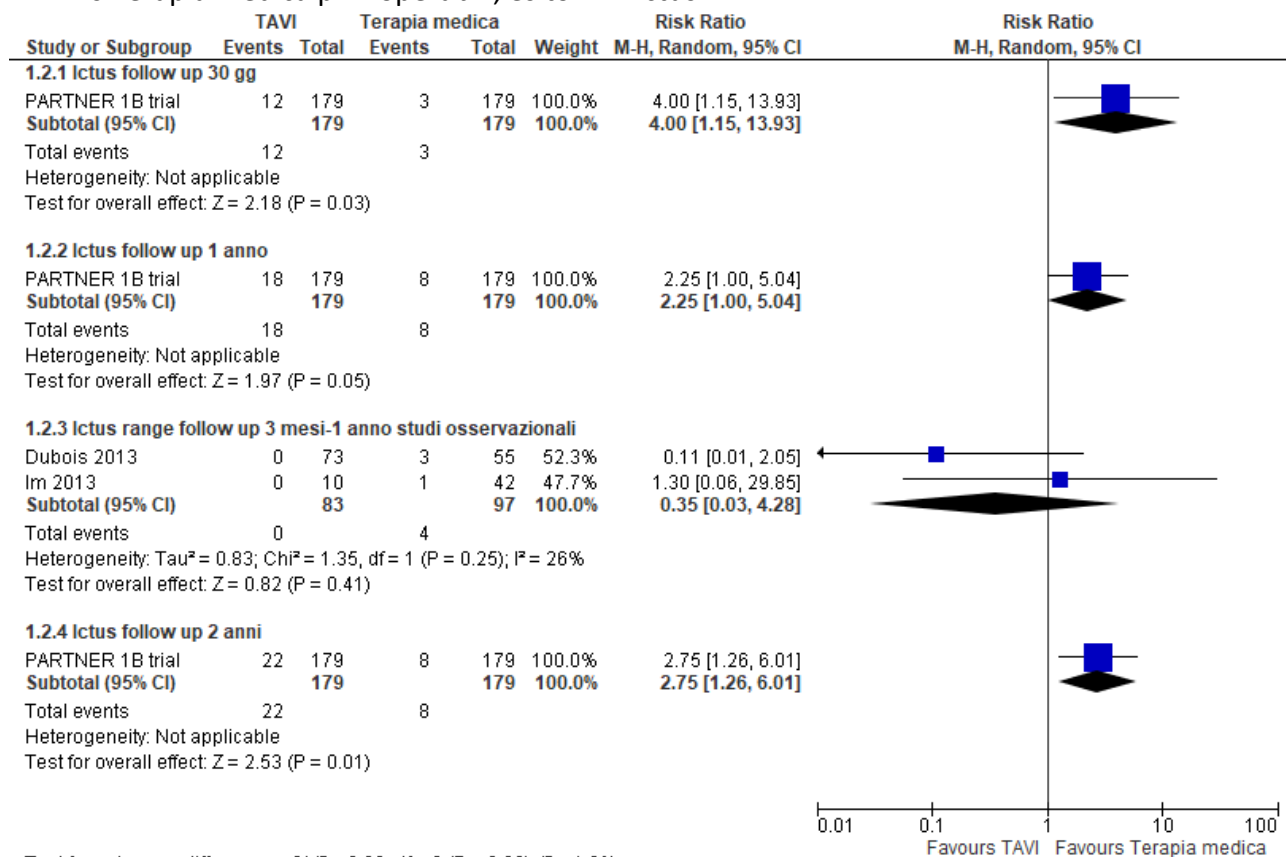
Appendice 5. Forest plot delle analisi statistiche effettuate

Pazienti con stenosi aortica severa ed inoperabili, confronto tra TAVI e la Terapia medica

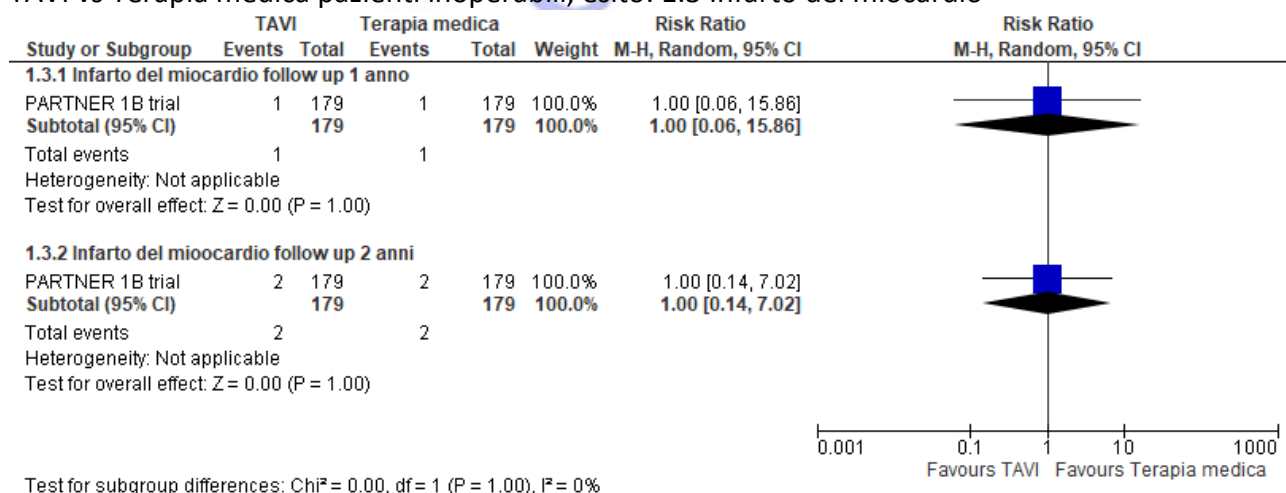
TAVI vs Terapia medica pazienti inoperabili, esito: 1.1 Mortalità



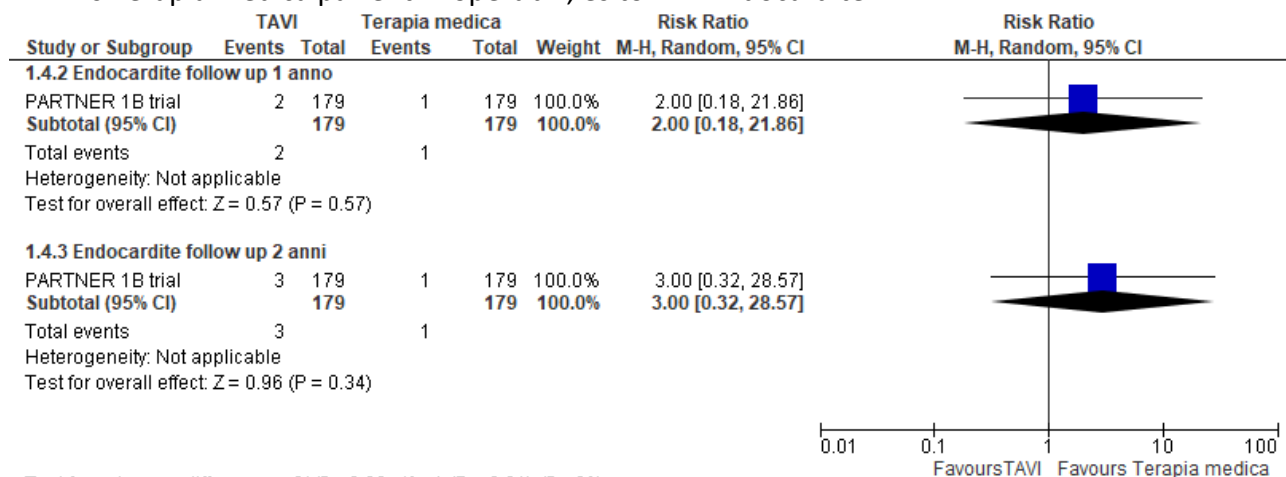
TAVI vs Terapia medica pz inoperabili, esito: 1.2 Ictus



TAVI vs Terapia medica pazienti inoperabili, esito: 1.3 Infarto del miocardio

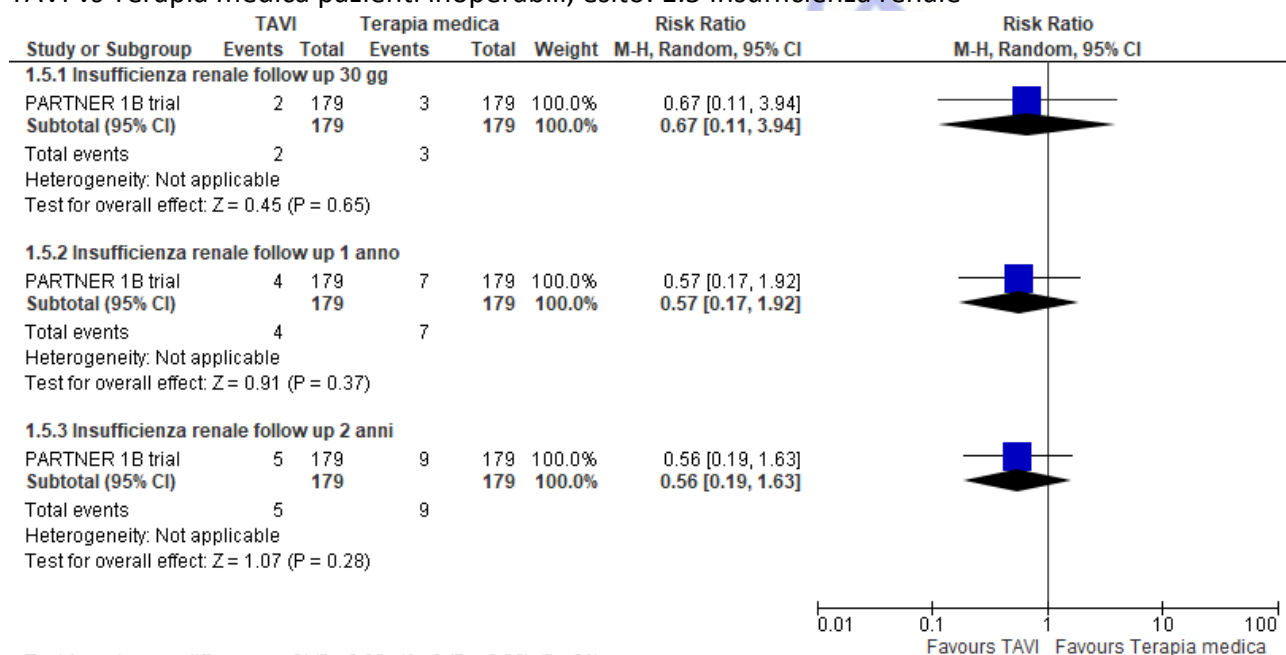


TAVI vs Terapia medica pazienti inoperabili, esito: 1.4 Endocardite



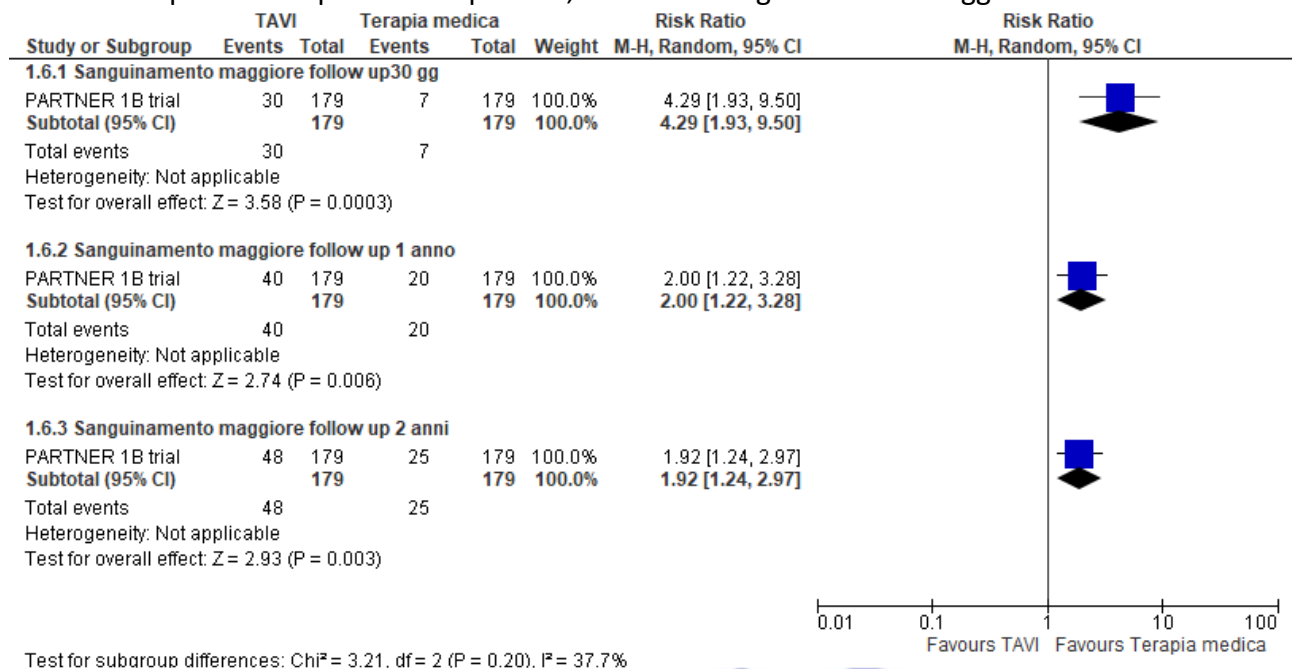
Test for subgroup differences: Chi² = 0.06, df = 1 (P = 0.81), I² = 0%

TAVI vs Terapia medica pazienti inoperabili, esito: 1.5 Insufficienza renale

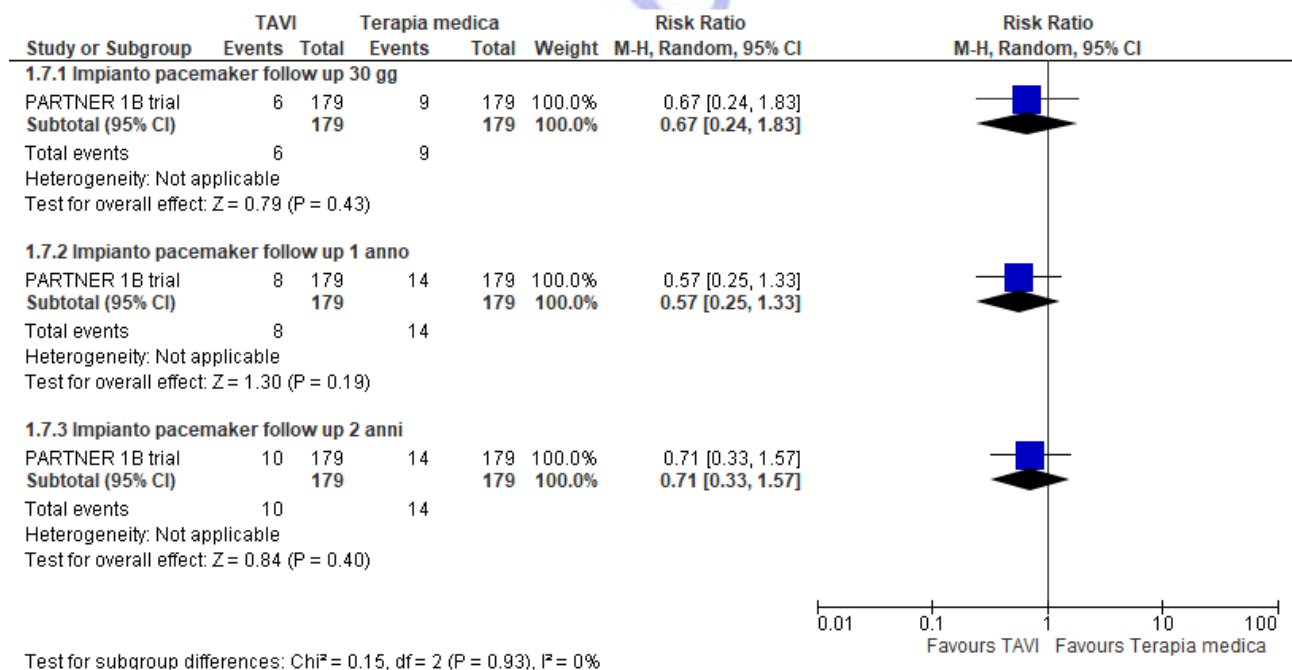


Test for subgroup differences: Chi² = 0.03, df = 2 (P = 0.98), I² = 0%

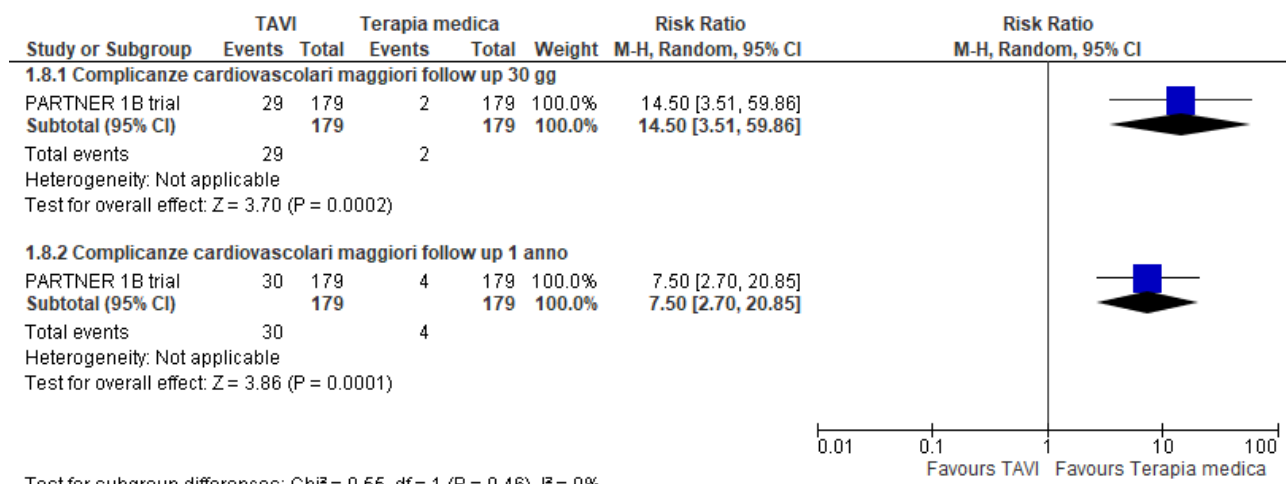
TAVI vs Terapia medica pazienti inoperabili, esito: 1.6 Sanguinamento maggiore



TAVI vs Terapia medica pazienti inoperabili, esito: 1.7 Impianto pacemaker



TAVI vs Terapia medica pazienti inoperabili, esito: 1.8 Complicanze cardiovascolari maggiori

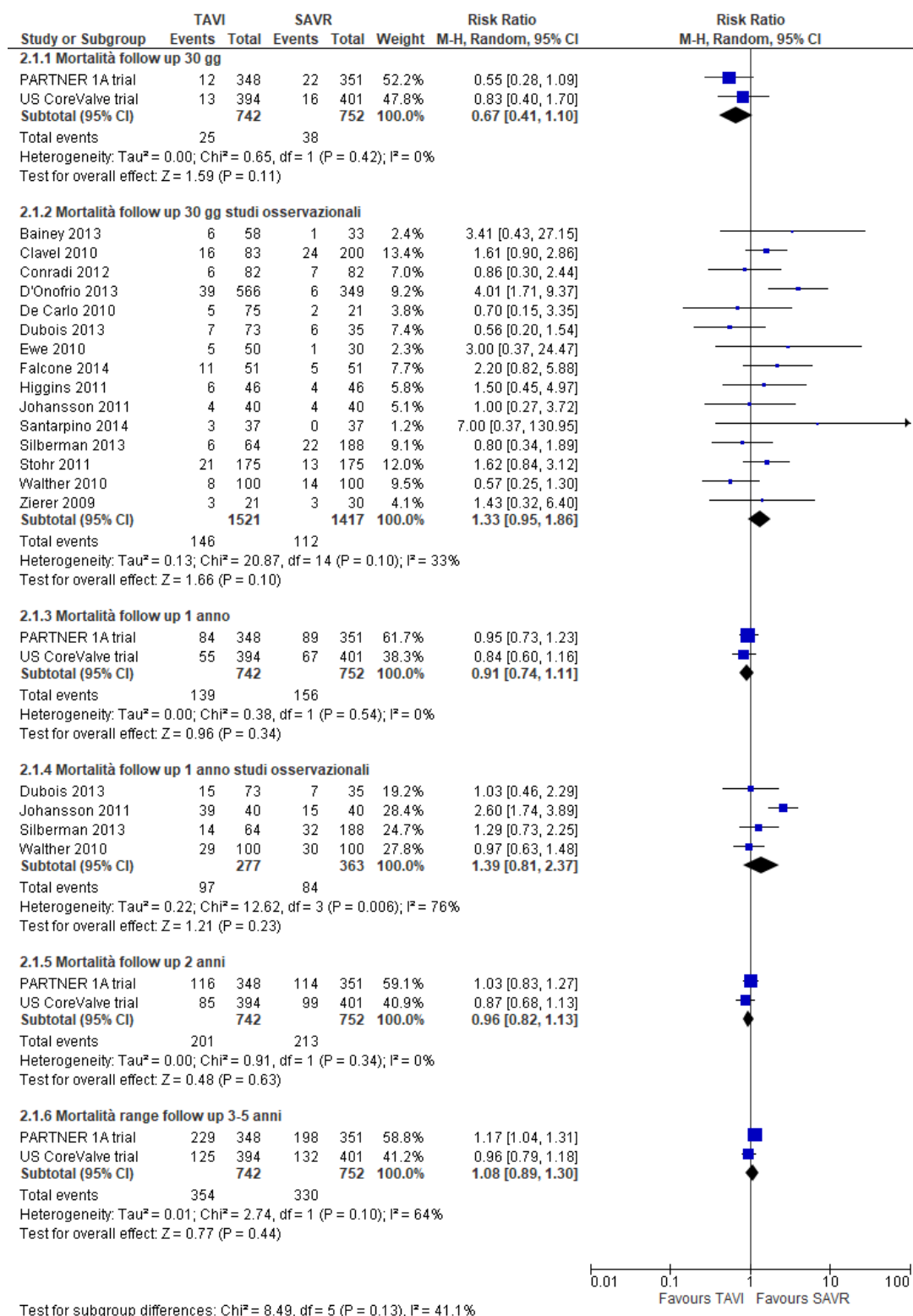


Test for subgroup differences: Chi² = 0.55, df = 1 (P = 0.46), I² = 0%

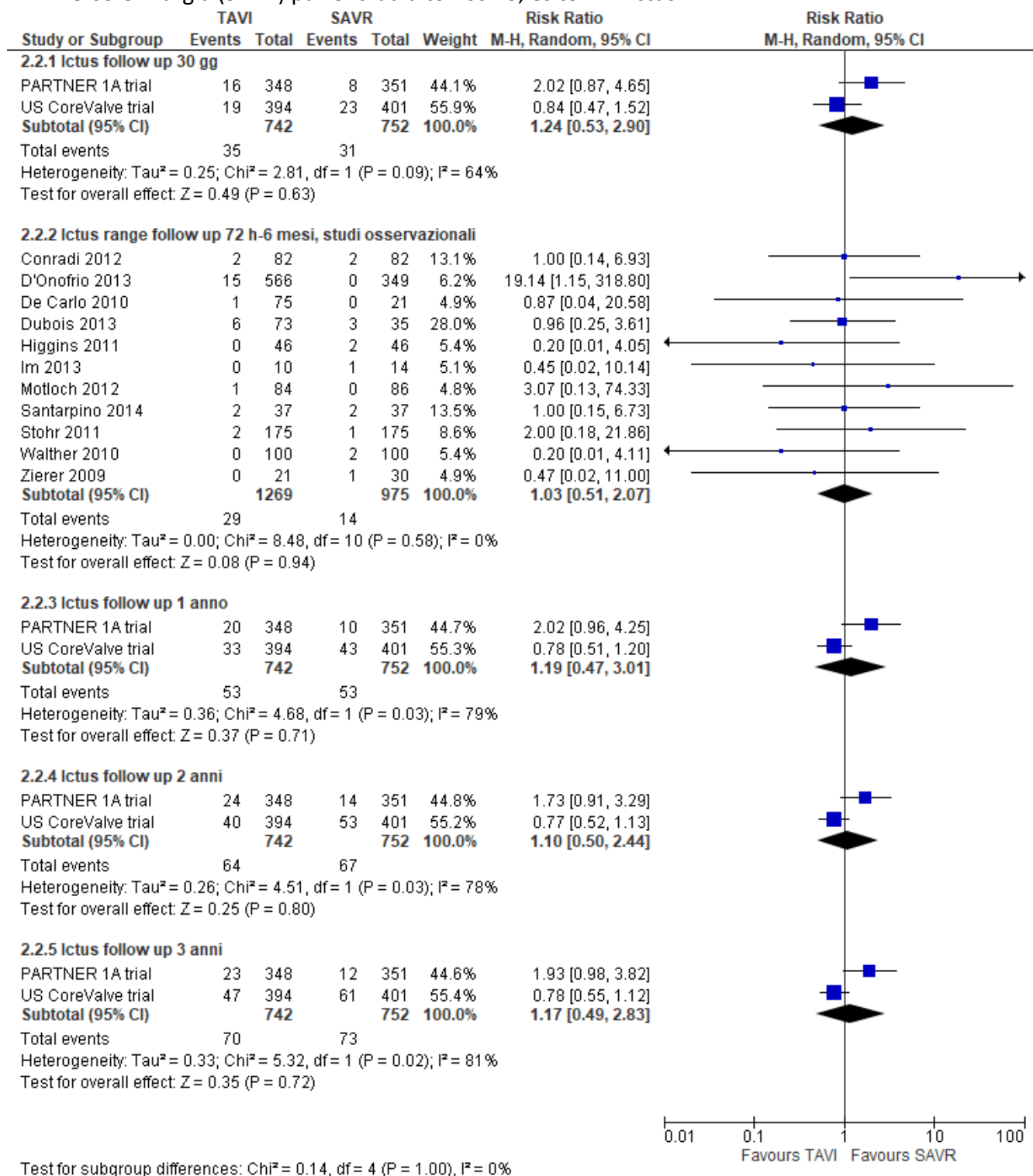
Copia

Pazienti con stenosi aortica severa ad alto rischio operatorio, confronto tra TAVI e la Chirurgia tradizionale

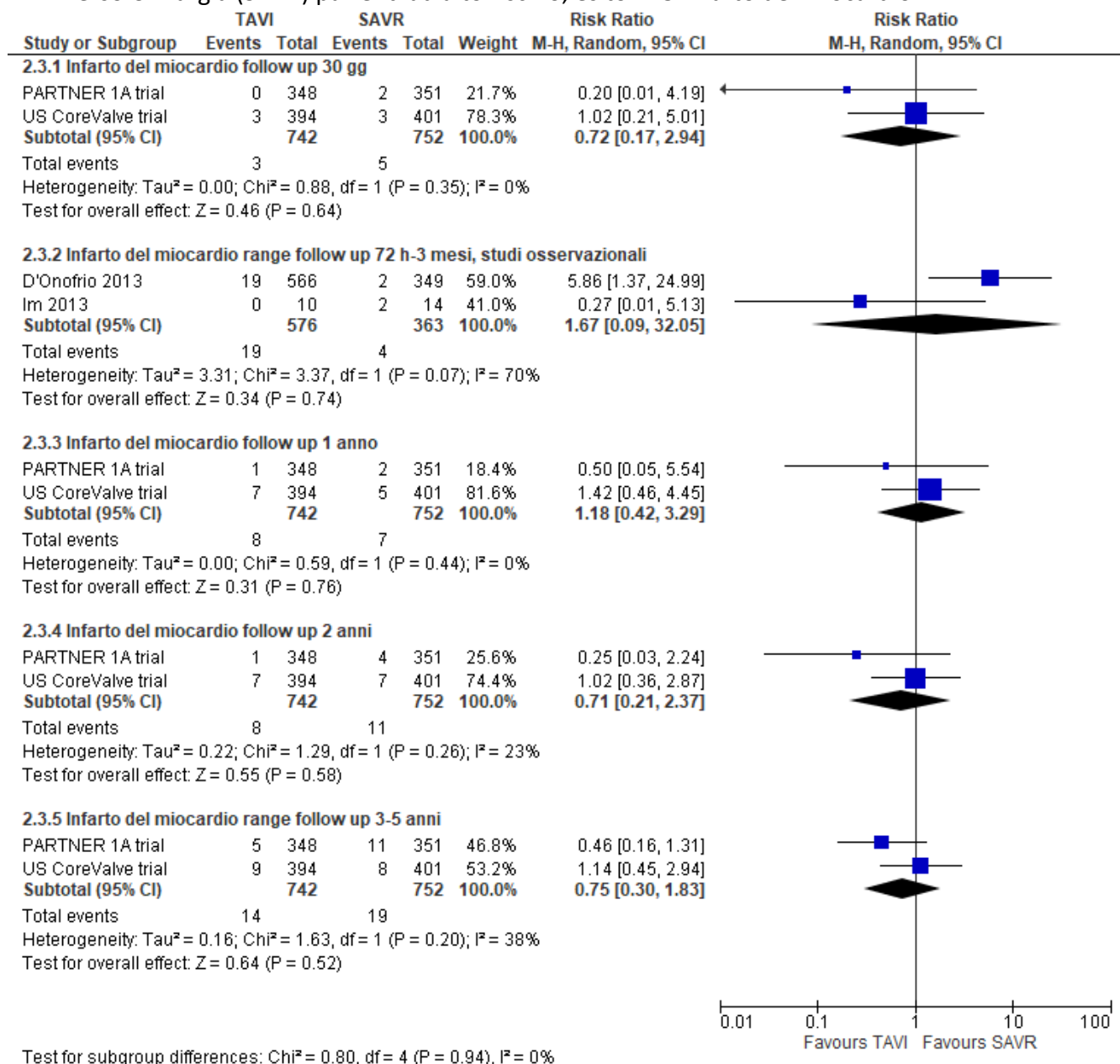
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti ad alto rischio, esito: 2.1 Mortalità



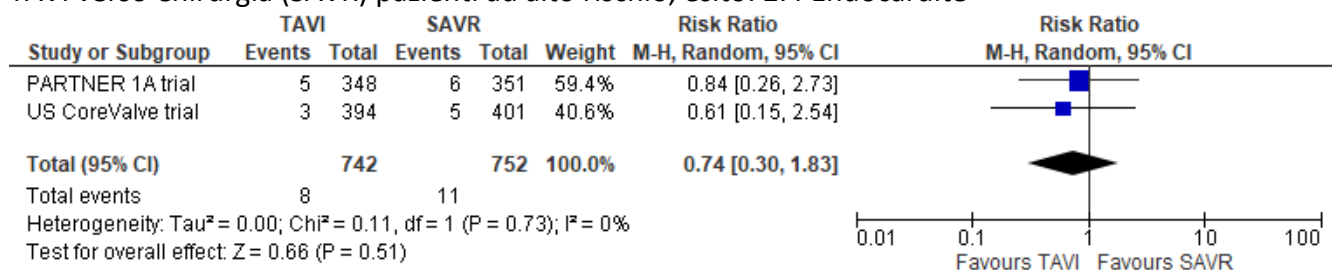
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti ad alto rischio, esito: 2.2 Ictus



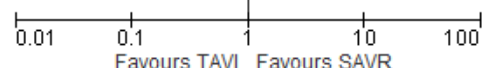
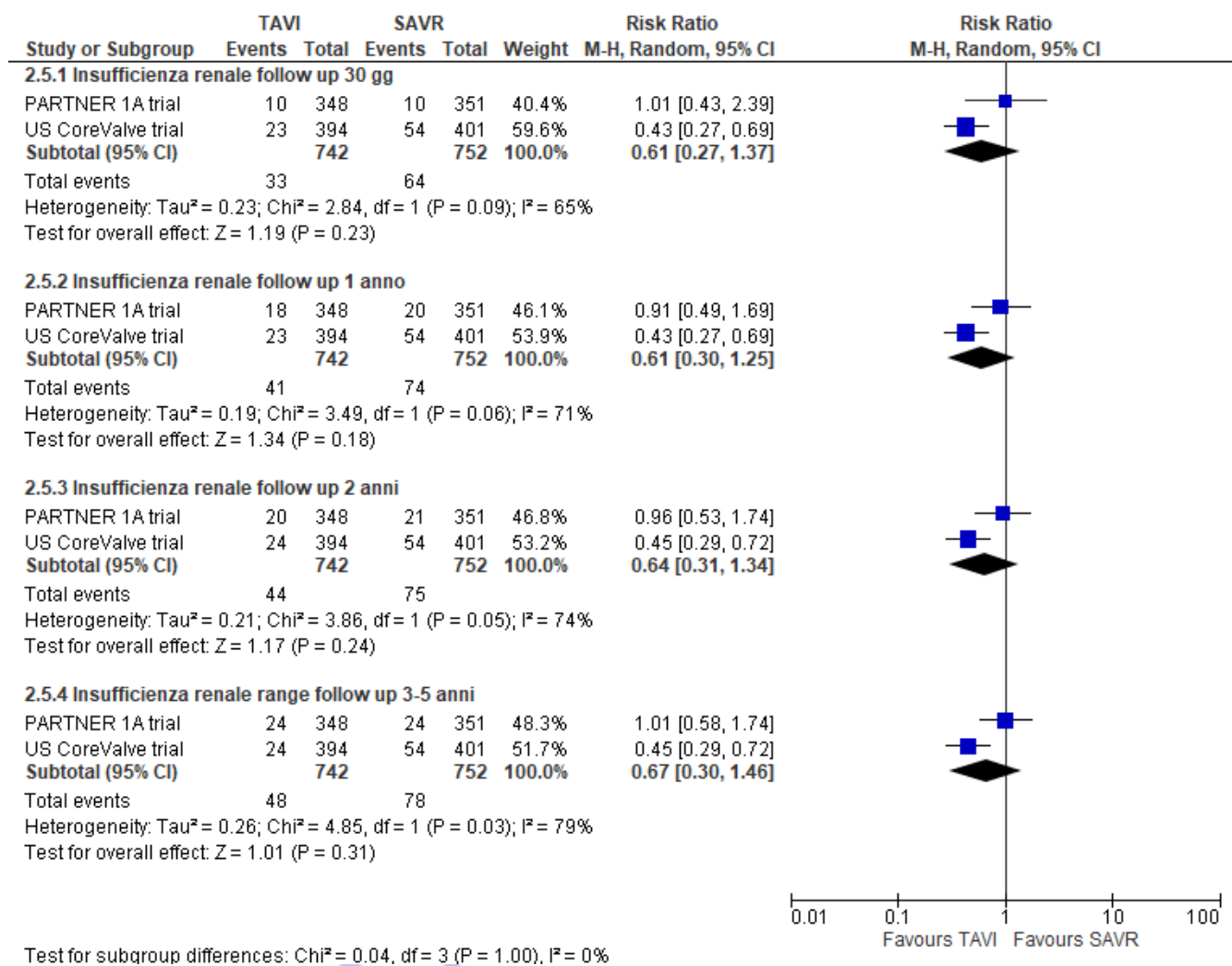
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti ad alto rischio, esito: 2.3 Infarto del miocardio



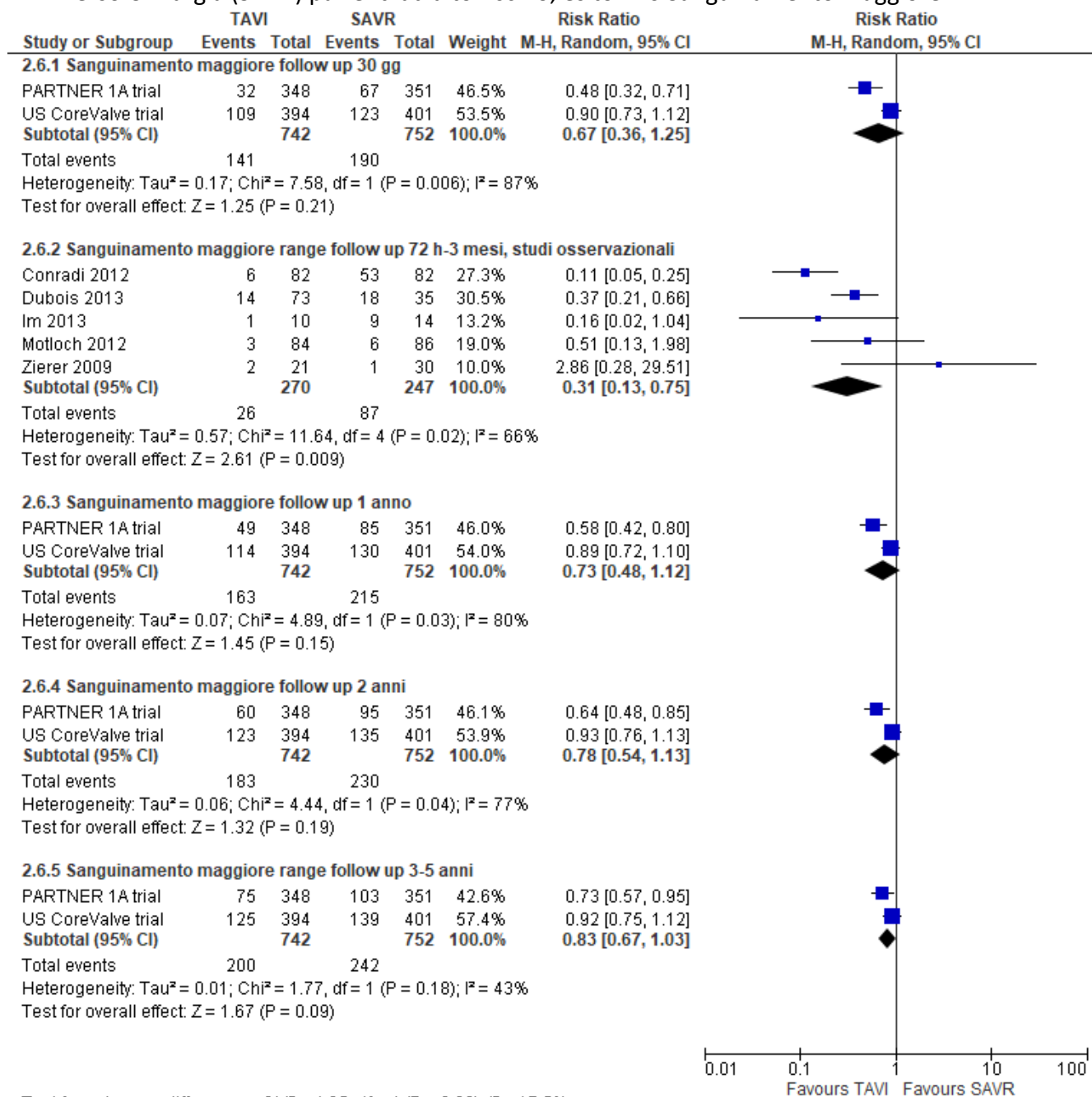
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti ad alto rischio, esito: 2.4 Endocardite



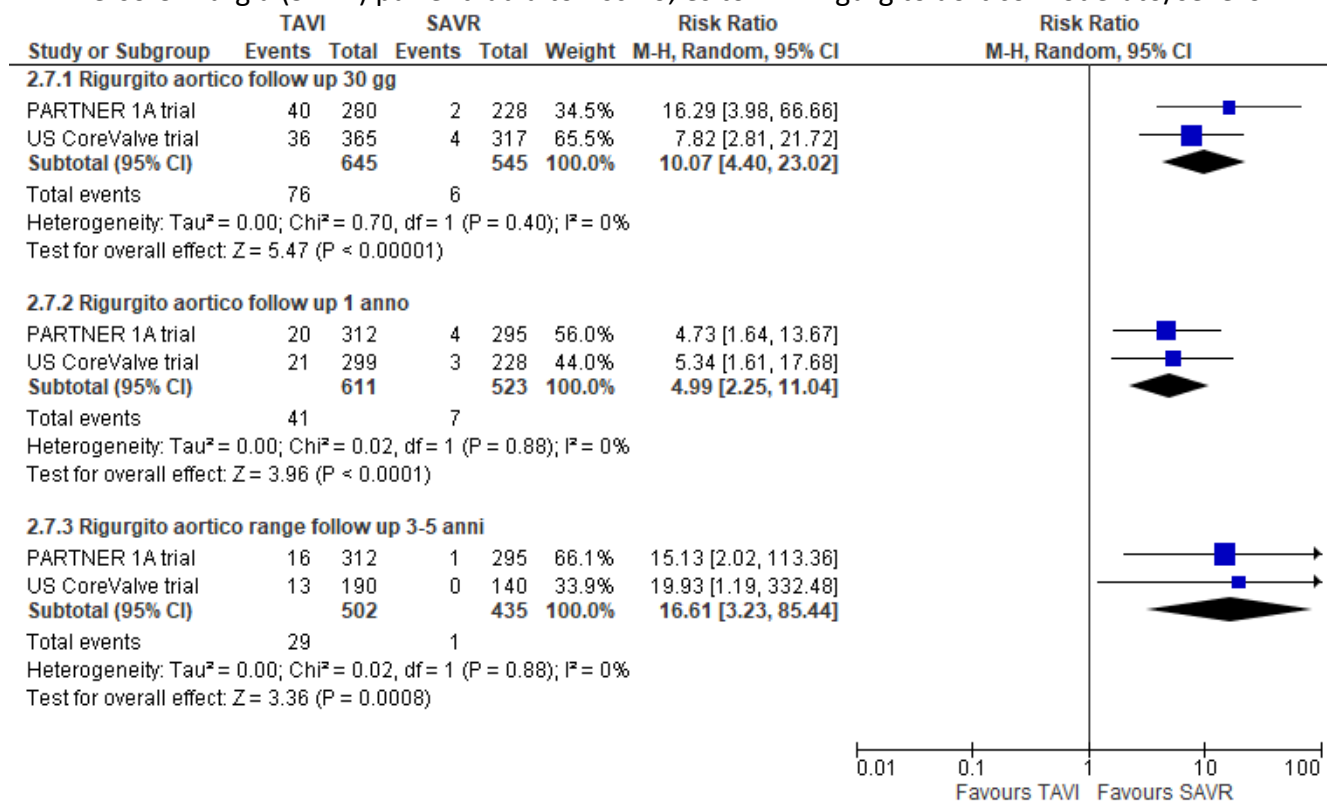
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti ad alto rischio, esito: 2.5 Insufficienza renale



TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti ad alto rischio, esito: 2.6 Sanguinamento maggiore

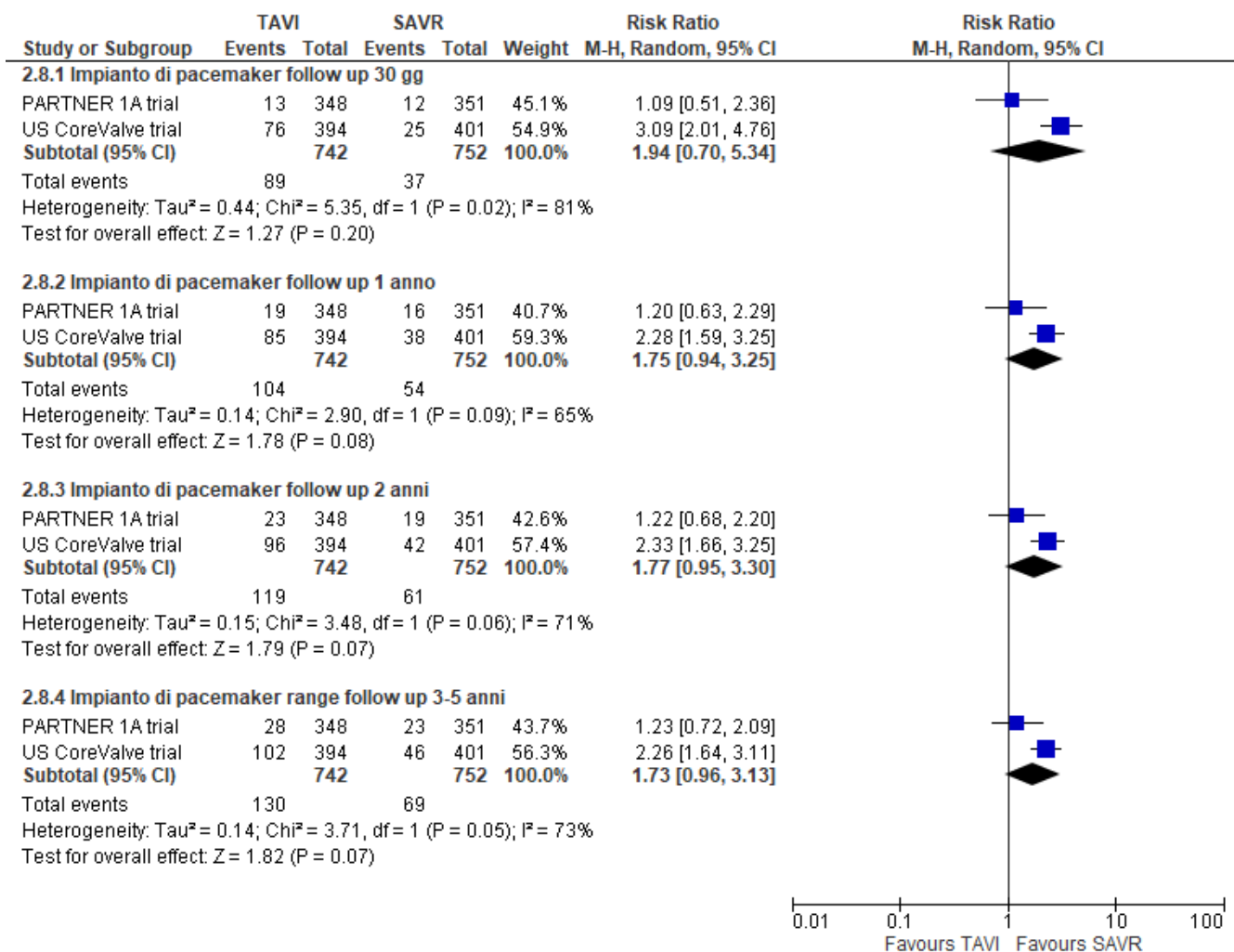


TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti ad alto rischio, esito: 2.7 Rigurgito aortico moderato/severo

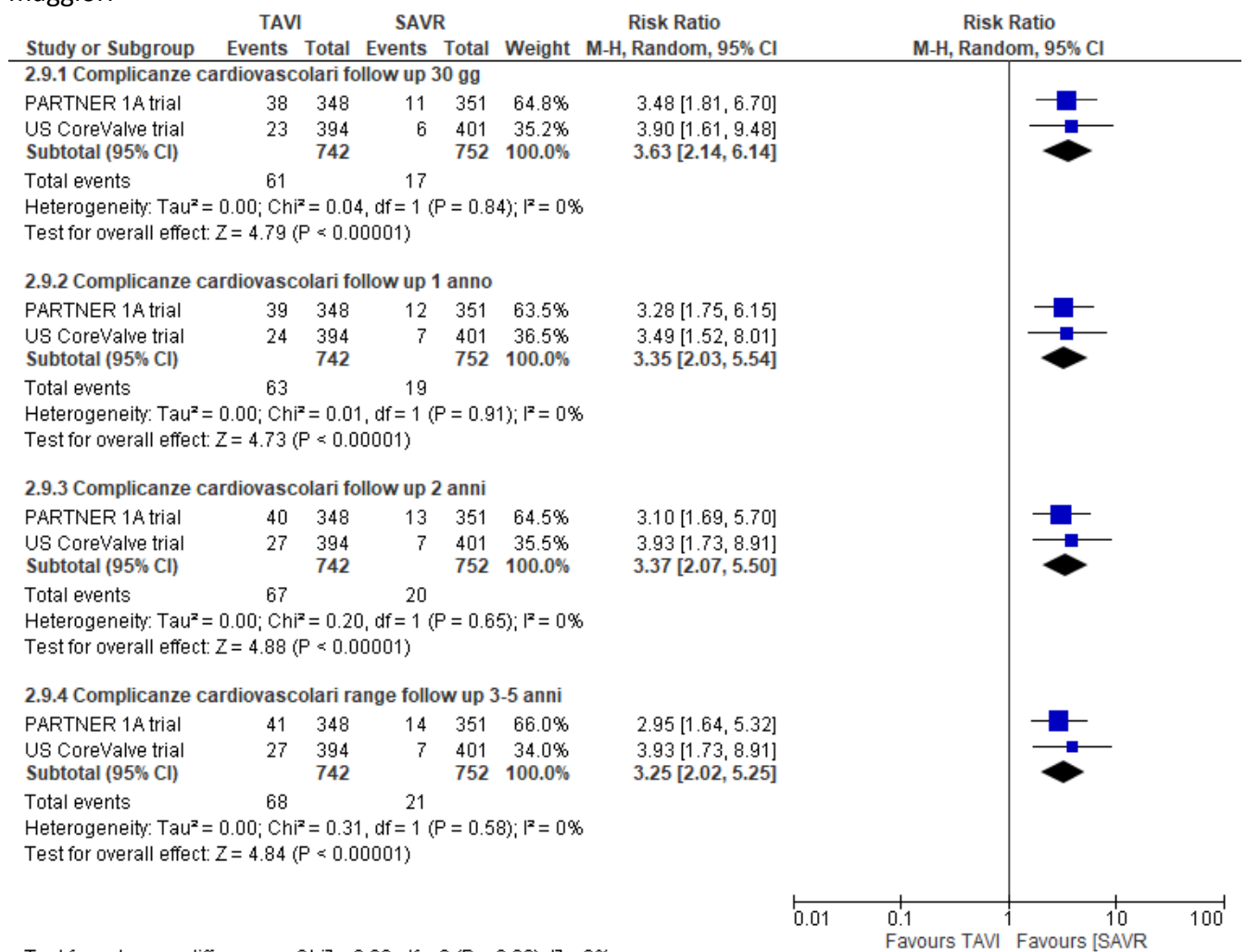


Test for subgroup differences: Chi² = 2.40, df = 2 (P = 0.30), I² = 16.6%

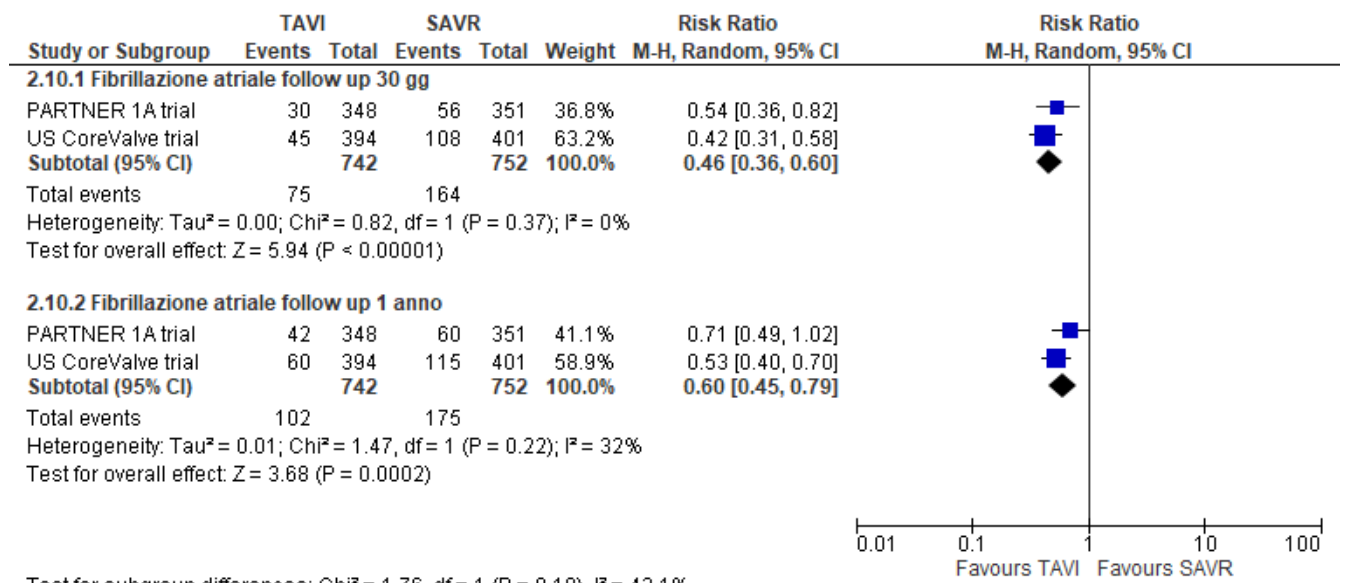
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti ad alto rischio, esito: 2.8 Impianto di pacemaker



TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti ad alto rischio, esito: 2.9 Complicanze cardiovascolari maggiori

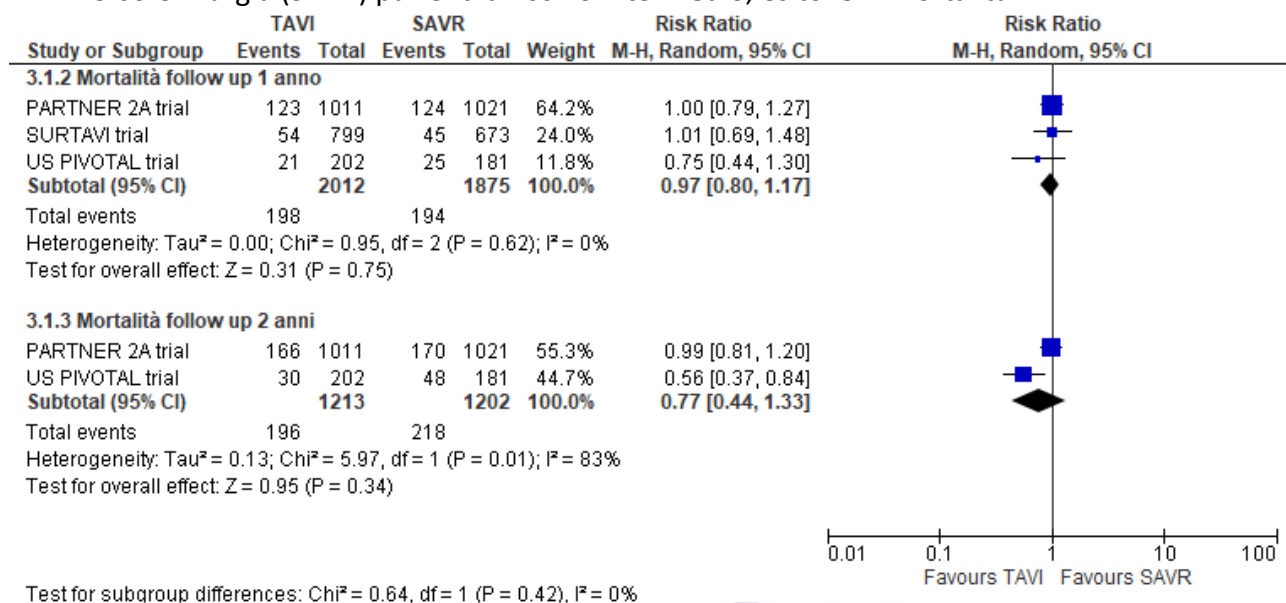


TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti ad alto rischio, esito: 2.10 Fibrillazione atriale

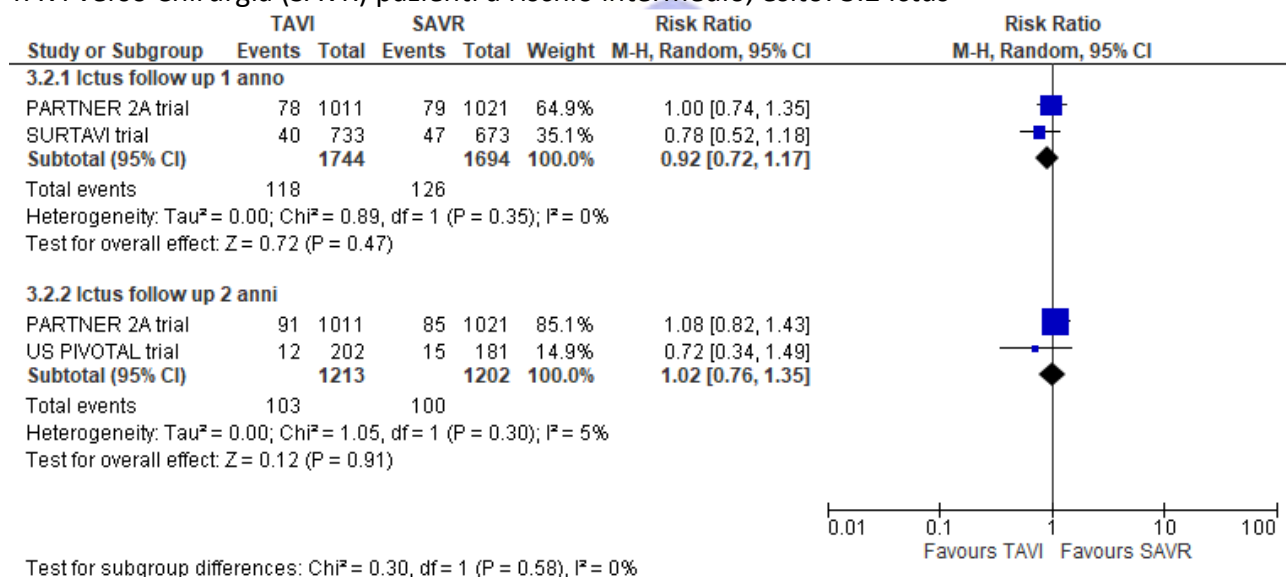


Pazienti con stenosi aortica severa a rischio operatorio intermedio, confronto tra TAVI e la Chirurgia tradizionale

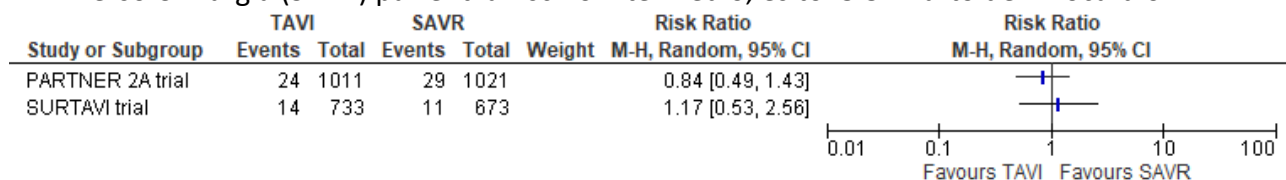
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti a rischio intermedio, esito: 3.1 Mortalità



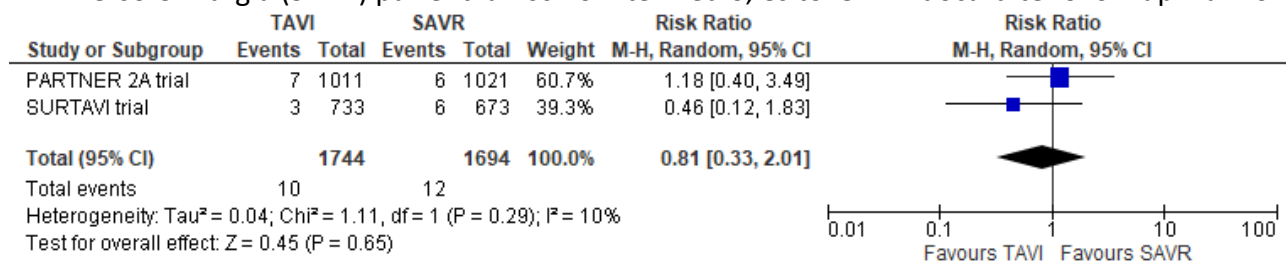
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti a rischio intermedio, esito: 3.2 Ictus



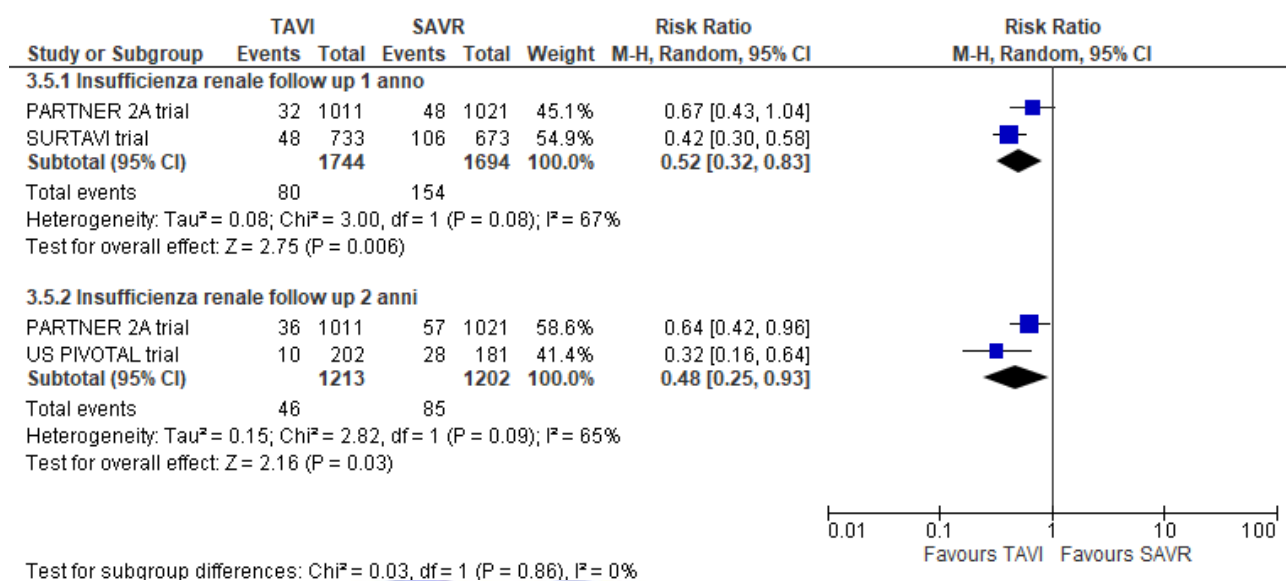
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti a rischio intermedio, esito: 3.3 Infarto del miocardio



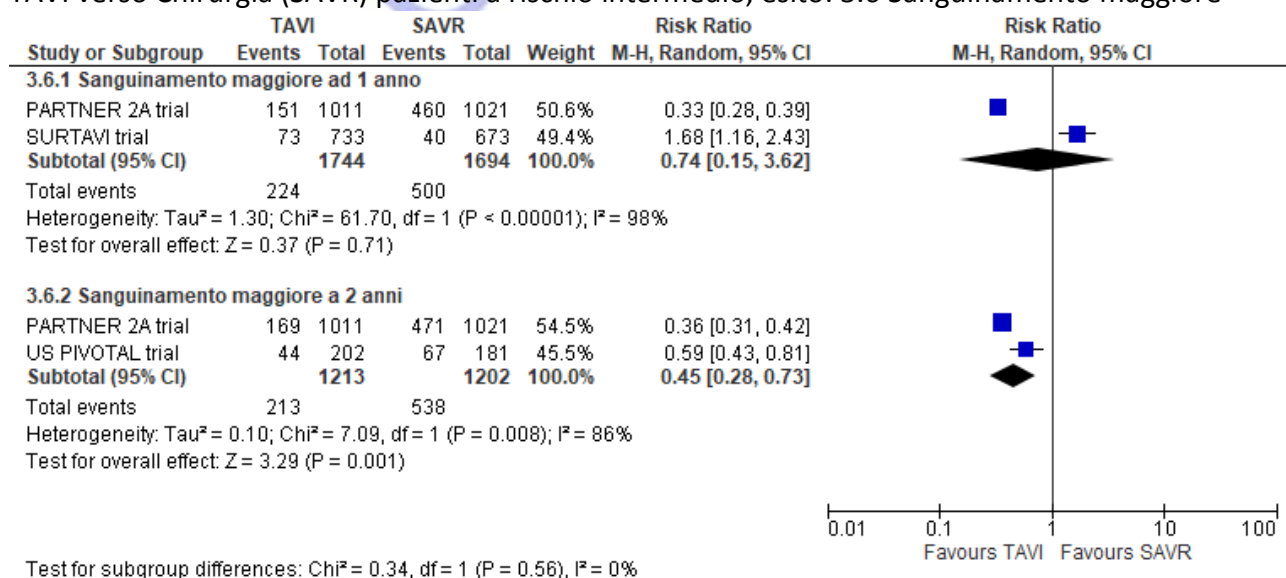
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti a rischio intermedio, esito: 3.4 Endocardite follow up 1 anno



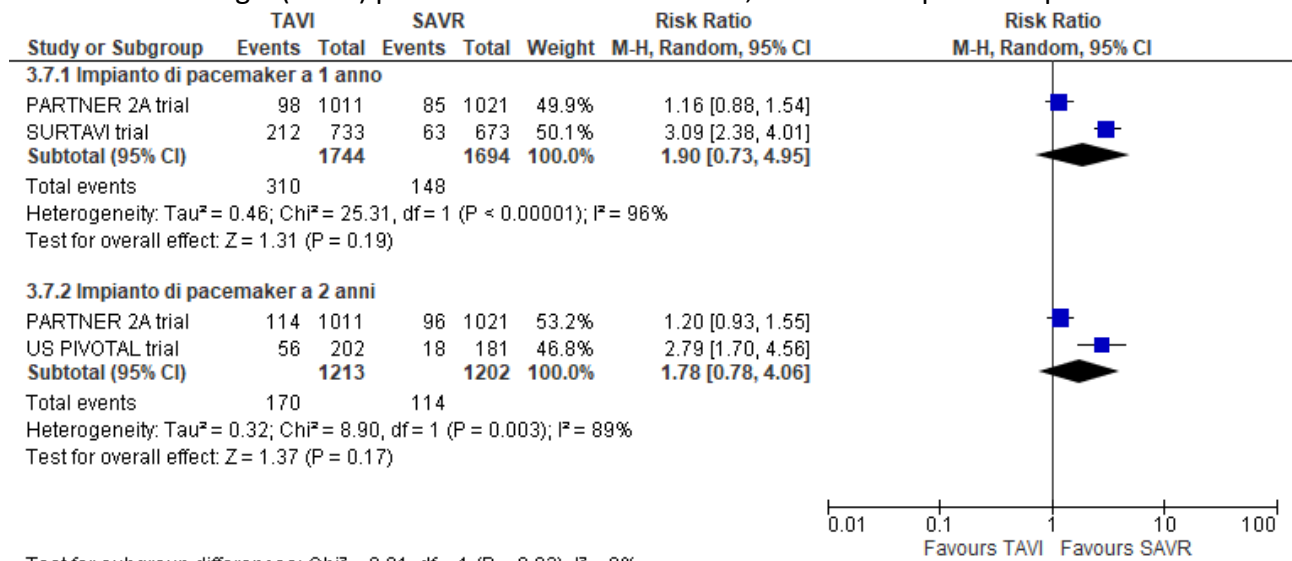
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti a rischio intermedio, esito: 3.5 Insufficienza renale



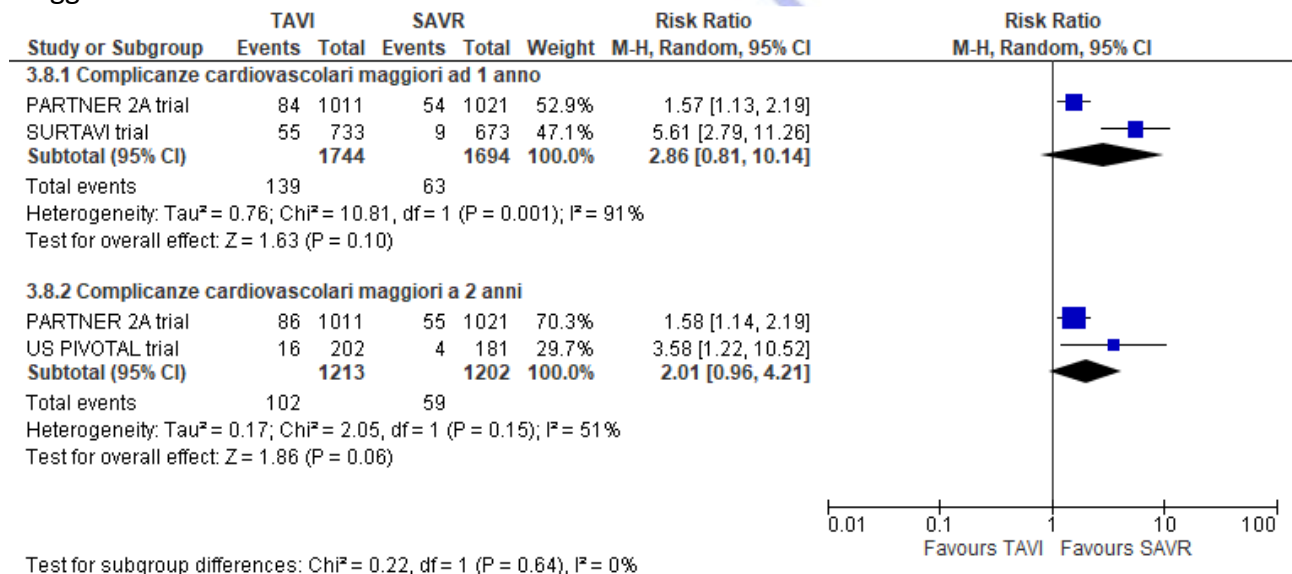
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti a rischio intermedio, esito: 3.6 Sanguinamento maggiore



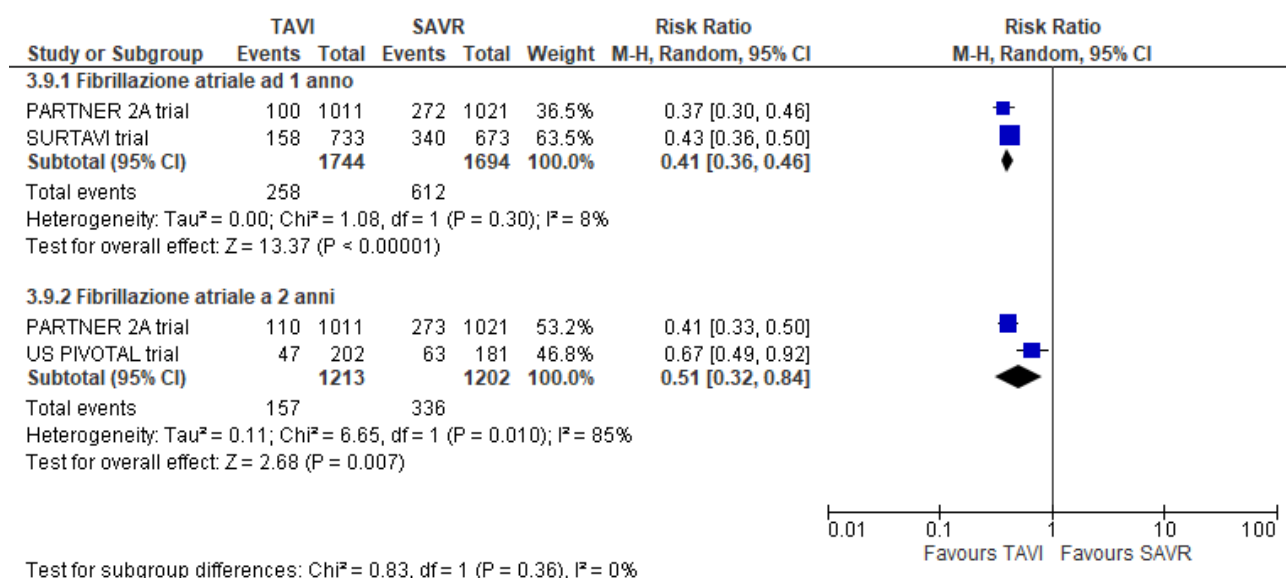
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti a rischio intermedio, esito: 3.7 Impianto di pacemaker



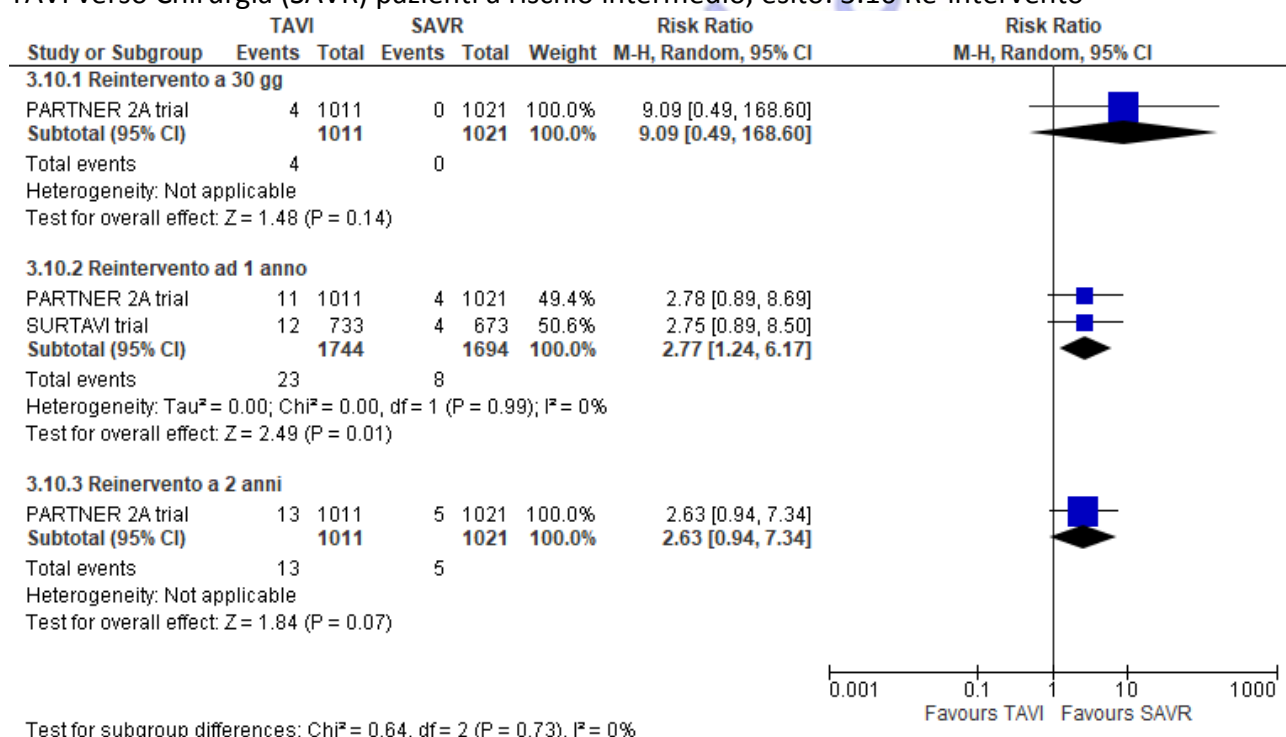
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti a rischio intermedio, esito: 3.8 Complicanze cardiovascolari maggiori



TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti a rischio intermedio, esito: 3.9 Fibrillazione atriale



TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti a rischio intermedio, esito: 3.10 Re-intervento



Appendice 6. Evidence to decision Framework (EtD)

Pazienti con stenosi aortica severa ed inoperabili, confronto tra TAVI e la Terapia medica

DOMANDA

In pazienti con stenosi aortica severa ed inoperabili bisognerebbe utilizzare la TAVI o la Terapia medica?

POPOLAZIONE:	Stenosi aortica severa in pazienti inoperabili
INTERVENTO:	TAVI
CONFRONTO:	Terapia medica
ESITI PRINCIPALI:	Mortalità; Ictus; Infarto del miocardio; Endocardite; Insufficienza renale; Sanguinamento maggiore; Impianto pacemaker; Complicanze cardiovascolari maggiori
SETTING:	Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio sanitario

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>La stenosi aortica (SA) è una valvulopatia cronica evolutiva che porta progressivamente e rapidamente allo sviluppo di un'insufficienza cardiaca.</p> <p>Secondo le più recenti Linee Guida per il trattamento delle valvulopatie cardiache (1) la stenosi aortica di tipo degenerativo rappresenta la valvulopatia più frequente nei paesi occidentali, soprattutto nella fascia di età superiore a 65 anni ed è una patologia età-dipendente, quindi destinata ad aumentare con il progressivo invecchiamento della popolazione.</p> <p>In una recente metanalisi di 39 studi (2) è stata calcolata un'incidenza di SA severa pari a 4,4 %/anno [IC95% 3.0–6.1] in pazienti ≥65 anni. Altri studi stimano in Europa un'incidenza pari a circa lo 0.49% per anno (3), che nelle persone oltre i 65 anni sale a 2–7% (4). Per quanto riguarda la prevalenza, è stata stimata una prevalenza globale di SA pari al 4,5%, corrispondente a circa 16,1 milioni di persone con patologia nei paesi occidentali. In particolare, stratificando per regione, circa 7,5 milioni di casi di SA sono stati stimati in Europa (95% CI, 5.7– 9.5) e 4,5 milioni (95% CI, 3.5–5.7) in Nord America (5).</p>	

La storia naturale della malattia non è modificata dal trattamento conservativo e l'impianto di una protesi biologica o meccanica mediante sternotomia mediana in circolazione extracorporea (SAVR) è stato l'intervento a lungo raccomandato sia dalle linee guida americane che europee (6, 7), per pazienti sintomatici con SA severa e pazienti asintomatici con frazione di eiezione ridotta (<50%). Negli ultimi anni, in seguito al rapido sviluppo di tecniche chirurgiche meno invasive come l'impianto valvolare aortico transcateretere (TAVI) e alla conduzione di studi randomizzati controllati che confrontano SAVR con TAVI, il trattamento di pazienti con SA severa si è notevolmente modificato. Attualmente la TAVI rappresenta il trattamento di elezione per pazienti non operabili o ad alto rischio e si è assistito ad una crescita esponenziale del numero di procedure TAVI, soprattutto in Europa e Stati Uniti. Recentemente tale procedura viene considerata anche per i pazienti a basso rischio (8, 9). Simulando possibili scenari se si considerano tutti i pazienti a rischio intermedio trattati con TAVI e tutti i pazienti a basso rischio trattati con SAVR, il numero annuale di candidati per la TAVI aumenterebbe del 7%, cioè 122.402 ogni anno in Europa e 62.467 candidati in Nord America. In un secondo scenario, trattando con TAVI sia i pazienti a rischio intermedio che a basso rischio, il numero di candidati arriverebbe a 177.462 in Europa e 90.135 in Nord America (2).

In Italia, i risultati prodotti da un'indagine della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE) mostrano che, seguendo le raccomandazioni delle Linee Guida, i pazienti candidabili alla TAVI sarebbero 32.000, ma soltanto poco più di 5.500 sono stati effettivamente trattati, con un numero di impianti per milione di abitanti pari a 75. Inoltre, rispetto alle procedure TAVI effettuate, pur registrandosi un aumento del 20,4% nel 2017 rispetto al 2016, l'indagine evidenzia una notevole disomogeneità tra le diverse regioni, con un divario considerevole nel numero delle prestazioni effettuate (10).

L'aumento della popolazione anziana e il progressivo miglioramento della tecnologia in termini di sicurezza e durabilità sono due fattori che determineranno nei prossimi anni un ulteriore aumento dell'uso della TAVI, con un impatto sempre maggiore sul sistema sanitario e sulla sua sostenibilità.

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non lo so 	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)	Commenti
		Rischio con Terapia medica	Rischio con TAVI				
	Mortalità follow up: 30 giorni	Popolazione in studio		RR 1.80 (0.62 a 5.27)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di mortalità a 30 giorni, ma le prove sono molto incerte
		28 per 1.000	50 per 1.000 (17 a 147)				
	Mortalità follow up: 30 giorni	Popolazione in studio		RR 0.47 (0.20 a 1.09)	248 (2 studi osservazionali) ^{2,3}	⊕⊕ BASSA ^d	La TAVI ha un effetto piccolo o nullo sul rischio di mortalità a 30 giorni
	231 per 1.000	108 per 1.000 (46 a 252)					
Mortalità follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.62 (0.47 a 0.81)	358 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕ MODERATA ^{a,b}	La TAVI probabilmente riduce il rischio di mortalità ad 1 anno	
	497 per 1.000	308 per 1.000 (234 a 403)					
	Popolazione in studio			358 (1 RCT) ⁴	⊕⊕⊕ MODERATA ^{a,b}		

Mortalità follow up: 2 anni	654 per 1.000	431 per 1.000 (353 a 523)	RR 0.66 (0.54 a 0.80)			La TAVI probabilmente riduce il rischio di mortalità a 2 anni
Mortalità follow up: 3 anni	Popolazione in studio		RR 0.69 (0.59 a 0.82)	358 (1 RCT) ⁵	⊕⊕⊕ MODERATA ^{a,b}	La TAVI probabilmente riduce il rischio di mortalità a 3 anni
	743 per 1.000	513 per 1.000 (438 a 609)				
Mortalità follow up: 5 anni	Popolazione in studio		RR 0.74 (0.66 a 0.83)	358 (1 RCT) ⁶	⊕⊕⊕ MODERATA ^{a,b}	La TAVI probabilmente riduce il rischio di mortalità a 5 anni
	894 per 1.000	661 per 1.000 (590 a 742)				
Ictus follow up: 30 giorni	Popolazione in studio		RR 4.00 (1.15 a 13.93)	358 (1 RCT) ¹	⊕⊕ BASSA ^{a,b,e}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di ictus a 30 giorni
	17 per 1.000	67 per 1.000 (19 a 233)				
Ictus follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 2.25 (1.00 a 5.04)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus ad 1 anno, ma le prove sono molto incerte
	45 per 1.000	101 per 1.000 (45 a 225)				
Ictus follow up:	Popolazione in studio					La TAVI potrebbe ridurre il rischio di ictus da 3 mesi-1

intervallo 3 mesi a 1 anno	41 per 1.000	14 per 1.000 (1 a 176)	RR 0.35 (0.03 a 4.28)	180 (2 studi osservazionali) ^{2,7}	⊕ MOLTO BASSA ^{c,f}	anno, ma le prove sono molto incerte
Ictus follow up: 2 anni	Popolazione in studio 45 per 1.000		RR 2.75 (1.26 a 6.01)	358 (1 RCT) ⁴	⊕⊕ BASSA ^{a,b,e}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di ictus a 2 anni
		123 per 1.000 (56 a 269)				
Infarto del miocardio follow up: 1 anno	Popolazione in studio 6 per 1.000		RR 1.00 (0.06 a 15.86)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di infarto del miocardio ad 1 anno, ma le prove sono molto incerte
		6 per 1.000 (0 a 89)				
Infarto del miocardio follow up: 2 anni	Popolazione in studio 11 per 1.000		RR 1.00 (0.14 a 7.02)	358 (1 RCT) ⁵	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di infarto del miocardio ad a 2 anni, ma le prove sono molto incerte
		11 per 1.000 (2 a 78)				
Endocardite follow up: 1 anno	Popolazione in studio 6 per 1.000		RR 2.00 (0.18 a 21.86)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di endocardite ad 1 anno, ma le prove sono molto incerte
		11 per 1.000 (1 a 122)				
Endocardite follow up: 2 anni	Popolazione in studio 6 per 1.000		RR 3.00 (0.32 a 28.57)	358 (1 RCT) ⁴	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di endocardite a 2 anni ma le prove sono molto incerte
		17 per 1.000				

		(2 a 160)				
Insufficienza renale follow up: 30 giorni	Popolazione in studio		RR 0.67 (0.11 a 3.94)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 30 giorni, ma le prove sono molto incerte
	17 per 1.000	11 per 1.000 (2 a 66)				
Insufficienza renale follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.57 (0.17 a 1.92)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale ad un anno ma le prove sono molto incerte
	39 per 1.000	22 per 1.000 (7 a 75)				
Insufficienza renale follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 0.56 (0.19 a 1.63)	358 (1 RCT) ⁴	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 2 anni ma le prove sono molto incerte
	50 per 1.000	28 per 1.000 (10 a 82)				
Sanguinamento maggiore follow up: 30 giorni	Popolazione in studio		RR 4.29 (1.93 a 9.50)	358 (1 RCT) ¹	⊕⊕ BASSA ^{a,b,e}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore a 30 giorni
	39 per 1.000	168 per 1.000 (75 a 372)				
Sanguinamento maggiore follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 2.00 (1.22 a 3.28)	358 (1 RCT) ¹	⊕⊕ BASSA ^{a,b,e}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore ad 1 anno
	112 per 1.000	223 per 1.000				

		(136 a 366)					
Sanguinamento maggiore follow up: 2 anni	Popolazione in studio	140 per 1.000	268 per 1.000 (173 a 415)	RR 1.92 (1.24 a 2.97)	358 (1 RCT) ⁴	⊕⊕ BASSA ^{a,b,e}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore a 2 anni
Impianto pacemaker follow up: 30 giorni	Popolazione in studio	50 per 1.000	34 per 1.000 (12 a 92)	RR 0.67 (0.24 a 1.83)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe diminuire il rischio di impianto di pacemaker a 30 giorni ma le prove sono molto incerte
Impianto pacemaker follow up: 1 anno	Popolazione in studio	78 per 1.000	45 per 1.000 (20 a 104)	RR 0.57 (0.25 a 1.33)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe diminuire il rischio di impianto di pacemaker ad 1 anno ma le prove sono molto incerte
Impianto pacemaker follow up: 2 anni	Popolazione in studio	78 per 1.000	56 per 1.000 (26 a 123)	RR 0.71 (0.33 a 1.57)	358 (1 RCT) ⁴	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe diminuire il rischio di impianto di pacemaker a 2 anni ma le prove sono molto incerte
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 30 giorni	Popolazione in studio	11 per 1.000	162 per 1.000	RR 14.50 (3.51 a 59.86)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,g}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 30 giorni ma le prove sono molto incerte.

		(39 a 669)				
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 7.50 (2.70 a 20.85)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,g}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori ad 1 anno, ma le prove sono molto incerte
	22 per 1.000	168 per 1.000 (60 a 466)				

1. 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; 363:1597-1607.
2. Dubois C, Coosemans M, Rega F, Poortmansb G, Belmanse A, Adriaenssens T, et al. Prospective evaluation of clinical outcomes in all-comer high-risk patients with aortic valve stenosis undergoing medical treatment, transcatheter or surgical aortic valve implantation following heart team assessment. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2013; 17:492-50.
3. Baine KR, Natarajan MK, Mercuri M, Lai T, Teoh K, Kevin Teoh, Chu V, et al. Treatment assignment of high-risk symptomatic severe aortic stenosis patients referred for transcatheter Aortic Valve implantation. *American Journal of Cardiology* 2013; 112:100-3.
4. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter aortic valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012; 366:1696-1704.
5. Kapadia SR, Tuzcu EM, Makkar RR, Svensson LG, Agarwal S, Kodali S, et al. Long-term outcomes of patients unsuitable for SAVR with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve replacement or standard therapy. *Circulation*. 2014; 130: 1483±1492.
6. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, 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.
7. Im E, Hong MK, Ko YG, Shin D, Kim JS, Kim, BK, et al. Comparison of early clinical outcomes following transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement versus optimal medical therapy in patients older than 80years with symptomatic severe aortic stenosis. *Yonsei Med J* 2013; 54:596-602.

Note

- a. Downgraded of one level because the study is at unclear risk for allocation concealment and at high risk for other bias (due to: one or more of the authors are industry employees and the sponsor is directly involved in the conduct of the trial).
- b. Not applicable because a single study
- c. Downgraded of two levels because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment and wide confidence intervals (CI)

- d. Downgraded of one level because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment
- e. Downgraded of one level because OIS not met
- f. Downgraded of one level because both studies did not consider all confounding
- g. Downgraded of two levels because OIS not met; wide confidence intervals (CI)

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)	Commenti
		Rischio con Terapia medica	Rischio con TAVI				
	Mortalità follow up: 30 giorni	Popolazione in studio 28 per 1.000	50 per 1.000 (17 a 147)	RR 1.80 (0.62 a 5.27)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di mortalità a 30 giorni, ma le prove sono molto incerte
	Mortalità follow up: 30 giorni	Popolazione in studio 231 per 1.000	108 per 1.000 (46 a 252)	RR 0.47 (0.20 a 1.09)	248 (2 studi osservazionali) ^{2,3}	⊕⊕ BASSA ^d	La TAVI ha un effetto piccolo o nullo sul rischio di mortalità a 30 giorni
Mortalità follow up: 1 anno	Popolazione in studio 497 per 1.000	308 per	RR 0.62 (0.47 a 0.81)	358 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕ MODERATA ^{a,b}	La TAVI probabilmente riduce il rischio di mortalità ad 1 anno	

		1.000 (234 a 403)				
Mortalità follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 0.66 (0.54 a 0.80)	358 (1 RCT) ⁴	⊕⊕⊕ MODERATA ^{a,b}	La TAVI probabilmente riduce il rischio di mortalità a 2 anni
	654 per 1.000	431 per 1.000 (353 a 523)				
Mortalità follow up: 3 anni	Popolazione in studio		RR 0.69 (0.59 a 0.82)	358 (1 RCT) ⁵	⊕⊕⊕ MODERATA ^{a,b}	La TAVI probabilmente riduce il rischio di mortalità a 3 anni
	743 per 1.000	513 per 1.000 (438 a 609)				
Mortalità follow up: 5 anni	Popolazione in studio		RR 0.74 (0.66 a 0.83)	358 (1 RCT) ⁶	⊕⊕⊕ MODERATA ^{a,b}	La TAVI probabilmente riduce il rischio di mortalità a 5 anni
	894 per 1.000	661 per 1.000 (590 a 742)				
Ictus follow up: 30 giorni	Popolazione in studio		RR 4.00 (1.15 a 13.93)	358 (1 RCT) ¹	⊕⊕ BASSA ^{a,b,e}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di ictus a 30 giorni
	17 per 1.000	67 per 1.000 (19 a 233)				
	Popolazione in studio			358 (1 RCT) ¹		La TAVI potrebbe aumentare il rischio di

Ictus follow up: 1 anno	45 per 1.000	101 per 1.000 (45 a 225)	RR 2.25 (1.00 a 5.04)		⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	ictus ad 1 anno, ma le prove sono molto incerte
Ictus follow up: intervallo 3 mesi a 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.35 (0.03 a 4.28)	180 (2 studi osservazionali) ^{2,7}	⊕ MOLTO BASSA ^{c,f}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di ictus da 3 mesi-1 anno, ma le prove sono molto incerte
	41 per 1.000	14 per 1.000 (1 a 176)				
Ictus follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 2.75 (1.26 a 6.01)	358 (1 RCT) ⁴	⊕⊕ BASSA ^{a,b,e}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di ictus a 2 anni
	45 per 1.000	123 per 1.000 (56 a 269)				
Infarto del miocardio follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 1.00 (0.06 a 15.86)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di infarto del miocardio ad 1 anno, ma le prove sono molto incerte
	6 per 1.000	6 per 1.000 (0 a 89)				
Infarto del miocardio follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 1.00 (0.14 a 7.02)	358 (1 RCT) ⁵	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di infarto del miocardio ad a 2 anni, ma le prove sono molto incerte
	11 per 1.000	11 per 1.000 (2 a 78)				
	Popolazione in studio			358 (1 RCT) ¹		La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente

Endocardite follow up: 1 anno	6 per 1.000	11 per 1.000 (1 a 122)	RR 2.00 (0.18 a 21.86)		⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	il rischio di endocardite ad 1 anno, ma le prove sono molto incerte
Endocardite follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 3.00 (0.32 a 28.57)	358 (1 RCT) ⁴	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di endocardite a 2 anni ma le prove sono molto incerte
	6 per 1.000	17 per 1.000 (2 a 160)				
Insufficienza renale follow up: 30 giorni	Popolazione in studio		RR 0.67 (0.11 a 3.94)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 30 giorni, ma le le prove sono molto incerte
	17 per 1.000	11 per 1.000 (2 a 66)				
Insufficienza renale follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.57 (0.17 a 1.92)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale ad un anno ma le prove sono molto incerte
	39 per 1.000	22 per 1.000 (7 a 75)				
Insufficienza renale follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 0.56 (0.19 a 1.63)	358 (1 RCT) ⁴	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 2 anni ma le prove sono molto incerte
	50 per 1.000	28 per 1.000 (10 a 82)				
Sanguinamento maggiore follow up: 30 giorni	Popolazione in studio		RR 4.29 (1.93 a 9.50)	358 (1 RCT) ¹	⊕⊕ BASSA ^{a,b,e}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore a 30 giorni
	39 per 1.000	168 per 1.000				

		(75 a 372)					
Sanguinamento maggiore follow up: 1 anno	Popolazione in studio	112 per 1.000	223 per 1.000 (136 a 366)	RR 2.00 (1.22 a 3.28)	358 (1 RCT) ¹	⊕⊕ BASSA ^{a,b,e}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore ad 1 anno
Sanguinamento maggiore follow up: 2 anni	Popolazione in studio	140 per 1.000	268 per 1.000 (173 a 415)	RR 1.92 (1.24 a 2.97)	358 (1 RCT) ⁴	⊕⊕ BASSA ^{a,b,e}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore a 2 anni
Impianto pacemaker follow up: 30 giorni	Popolazione in studio	50 per 1.000	34 per 1.000 (12 a 92)	RR 0.67 (0.24 a 1.83)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe diminuire il rischio di impianto di pacemaker a 30 giorni ma le prove sono molto incerte
Impianto pacemaker follow up: 1 anno	Popolazione in studio	78 per 1.000	45 per 1.000 (20 a 104)	RR 0.57 (0.25 a 1.33)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe diminuire il rischio di impianto di pacemaker ad 1 anno ma le prove sono molto incerte
Impianto pacemaker follow up: 2 anni	Popolazione in studio	78 per 1.000	56 per 1.000	RR 0.71 (0.33 a 1.57)	358 (1 RCT) ⁴	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	La TAVI potrebbe diminuire il rischio di impianto di pacemaker a 2 anni ma le prove sono molto incerte

		(26 a 123)				
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 30 giorni	Popolazione in studio		RR 14.50 (3.51 a 59.86)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,g}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 30 giorni ma le prove sono molto incerte.
	11 per 1.000	162 per 1.000 (39 a 669)				
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 7.50 (2.70 a 20.85)	358 (1 RCT) ¹	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,g}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori ad 1 anno, ma le prove sono molto incerte
	22 per 1.000	168 per 1.000 (60 a 466)				

1. 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; 363:1597-1607.
2. Dubois C, Coosemans M, Rega F, Poortmansb G, Belmanse A, Adriaenssens T, et al. Prospective evaluation of clinical outcomes in all-comer high-risk patients with aortic valve stenosis undergoing medical treatment, transcatheter or surgical aortic valve implantation following heart team assessment. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2013; 17:492-50.
3. Baine KR, Natarajan MK, Mercuri M, Lai T, Teoh K, Kevin Teoh, Chu V, et al. Treatment assignment of high-risk symptomatic severe aortic stenosis patients referred for transcatheter Aortic Valve implantation. *American Journal of Cardiology* 2013; 112:100-3.
4. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter aortic valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012; 366:1696-1704.
5. Kapadia SR, Tuzcu EM, Makkar RR, Svensson LG, Agarwal S, Kodali S, et al. Long-term outcomes of patients unsuitable for SAVR with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve replacement or standard therapy. *Circulation*. 2014; 130: 1483±1492.
6. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, 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.
7. Im E, Hong MK, Ko YG, Shin D, Kim JS, Kim, BK, et al. Comparison of early clinical outcomes following transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement versus optimal

	<p>medical therapy in patients older than 80years with symptomatic severe aortic stenosis. Yonsei Med J 2013; 54:596-602.</p> <p>Note</p> <ol style="list-style-type: none"> Downgraded of one level because the study is at unclear risk for allocation concealment and at high risk for other bias (due to: one or more of the authors are industry employees and the sponsor is directly involved in the conduct of the trial). Not applicable because a single study Downgraded of two levels because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment and wide confidence intervals (CI) Downgraded of one level because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment Downgraded of one level because OIS not met Downgraded of one level because both studies did not consider all confounding Downgraded of two levels because OIS not met; wide confidence intervals (CI) 	
--	--	--

Qualità delle prove

Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La qualità delle prove è stata abbassata: per rischi di distorsione negli studi legati principalmente al fatto che gli studi erano stati sponsorizzati dalle industrie produttrici del device e uno o più autori degli studi stessi erano impiegati di tali industrie; per imprecisione dei risultati (l'intervallo di confidenza attraversava la linea di non effetto ed in alcuni studi la numerosità del campione era troppo bassa); La qualità dei due studi osservazionali è stata abbassata perché essi non consideravano tutti i possibili confondenti.</p> <p>Complessivamente la certezza delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa)</p>	

Valori

C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità 		

- Probabilmente non importante incertezza o variabilità
- Nessuna importante incertezza o variabilità

Esito	Importanza
Mortalità ad un anno o più	critico
Mortalità a 30 giorni	critico
Ictus	critico
Infarto	critico
Endocardite infettiva	critico
Stato funzionale (NYHA classe I o II)	critico
Insufficienza renale acuta	importante
Sanguinamento grave	importante
Impianto di pacemaker	importante
Rigurgito aortico	importante
Reintervento	importante
Complicanze vascolari maggiori	importante
Nuova fibrillazione atriale	importante
Riospedalizzazione	poco rilevante

Gli esiti considerati sono probabilmente quelli di interesse per i pazienti.

In una recente revisione sistematica (11) uno degli studi inclusi su pazienti con stenosi aortica grave ha utilizzato un metodo di misurazione delle preferenze, detto “standard gamble” mostrando che l'ipotetico rischio di mortalità medio che i pazienti erano disposti a tollerare per raggiungere la piena salute era del 25% con un range interquantile (IQR) del 25-50%. Tale metodo valuta la propensione del paziente verso il rischio di una procedura, la sostituzione della valvola aortica (AVR), ponendolo di fronte ad una situazione di incertezza. Tuttavia, c'era una notevole variabilità; per i livelli di rischio di mortalità definiti dalle attuali linee guida, 130 partecipanti (30%) erano disposti ad accettare un rischio da basso ad intermedio ($\leq 8\%$), 224 (51%) un alto rischio ($>8-50\%$) e 85 (19%) un rischio considerato proibitivo ($>50\%$). Gli autori dello studio, tuttavia, non hanno valutato la comprensione del test da parte dei partecipanti, con un potenziale rischio di distorsione. Un secondo studio qualitativo su 15 pazienti ha identificato i seguenti fattori che influenzano i pazienti da sottoporre a valutazione per la TAVI: carico di sintomi, aspettative, supporto informativo, barriere logistiche, facilitatori, obblighi e responsabilità. Lo studio è stato limitato da un serio rischio di distorsione dovuta al conflitto di interessi degli autori (5/9 autori finanziati dall'industria).

L'evidenza attuale sui valori e le preferenze dei pazienti adulti con stenosi aortica è molto limitata. In breve, l'elevata variabilità dei valori e delle preferenze suggerisce che i panel delle linee guida dovrebbero emettere raccomandazioni forti solo quando i benefici superano chiaramente i danni (o il contrario). In caso contrario, sono consigliabili raccomandazioni deboli o condizionali che impongano un processo decisionale condiviso per la gestione di una stenosi aortica grave. Ulteriori

	ricerche sui valori e le preferenze della TAVI rispetto al trattamento medico sarebbero utili per informare le successive raccomandazioni che potrebbero essere necessarie a fronte dell'evoluzione delle prove di benefici e danni relativi.	
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore della terapia medica ○ Probabilmente è in favore della terapia medica ○ Non è in favore né della TAVI né della terapia medica ○ Probabilmente è in favore della TAVI ● È in favore della TAVI ○ Varia ○ Non so 	<p>Sono stati inclusi 1 RCT, PARTNER 1 B, 4 pubblicazioni (12, 13, 14, 15); 3 studi osservazionali (16, 17, 18). 8 esiti considerati.</p> <p>Risultati:</p> <p>Mortalità: Rispetto alla terapia medica, la TAVI probabilmente riduce la mortalità ai follow up ad 1, 2, 3 e 5 anni, certezza delle prove moderata, mentre potrebbe non apportare alcuna differenza a 30 giorni, certezza delle prove da bassa a molto bassa.</p> <p>Ictus: Rispetto alla terapia medica, la TAVI potrebbe causare un aumento del rischio di ictus, nei periodi di follow up da 30 giorni a 2 anni, certezza delle prove da bassa a molto bassa.</p> <p>Infarto del miocardio: Rispetto alla terapia medica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di infarto del miocardio, certezza delle prove molto bassa</p> <p>Endocardite: Rispetto alla terapia medica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di endocardite ad 1 e 2 anni, certezza delle prove molto bassa</p> <p>Insufficienza renale: Rispetto alla terapia medica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di insufficienza renale a 30 giorni, 1 e 2 anni, certezza delle prove molto bassa</p> <p>Sanguinamento maggiore: Rispetto alla terapia medica, la TAVI potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento maggiore a 30 gg, 1 e 2 anni, certezza delle prove bassa</p> <p>Impianto di pacemaker: Rispetto alla terapia medica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di impianto di pacemaker a 30 gg, 1 e 2 anni, certezza delle prove molto bassa</p> <p>Complicanze cardiovascolari maggiori: Rispetto alla terapia medica, la TAVI potrebbe aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg e ad 1 anno, certezza delle prove molto bassa</p> <p>Complessivamente la certezza delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa)</p> <p>Gli esiti considerati sono probabilmente quelli di interesse per i pazienti. Ulteriori ricerche sui valori e le preferenze della TAVI rispetto al trattamento medico sarebbero utili per fornire informazioni utili per formulare raccomandazioni.</p>	<p>Votazioni</p> <p>In favore della TAVI: 4</p> <p>Probabilmente in favore della terapia medica: 3</p> <p>Probabilmente in favore della TAVI: 2</p> <p>Nessuna differenza: 2</p>

Risorse necessarie

Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ● Non so 	<p>Dati Italiani</p> <p>I risultati prodotti da un'indagine della Società Italiana di Cardiologia Interventistica (GISE) (10) mostrano che, in Italia, i dispositivi TAVI utilizzati sono stati, nel 2017, circa 5.480, di cui il 53.2% Corevalve, il 32.2% Sapien (32,2%), ed il restante 14.6% tra Portico, Symetis, LotusTM, Direct flow Medical, Centera e Jena.</p> <p>Dalla letteratura, sono stati identificati due studi che valutano i costi delle procedure di sostituzione valvolare aortica in Italia, (19, 20).</p> <p>Povero et al. riporta i costi totali in Italia legati all'intervento e al post-intervento utilizzando TAVI: 33,250€ (Range Interquartile IQR 32.384€ - 35.038€). In particolare i costi specifici sono i seguenti:</p> <table border="1" data-bbox="506 657 1563 753"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sala Operatoria</th> <th>Diagnostica</th> <th>Dispositivo</th> <th>Degenza</th> <th>Complicanze</th> <th>Costi a lungo termine</th> <th>Dialisi</th> <th>Ri-ospedalizzazione</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Costi</td> <td>5.401</td> <td>4.928</td> <td>11.000</td> <td>4.518</td> <td>1.427</td> <td>5.975</td> <td>176</td> <td>5.799</td> </tr> </tbody> </table> <p>Berti et al. hanno considerato i consumi di risorse sanitarie relativi ad un campione di 372 pazienti, arruolati dal 1° dicembre 2012 al 30 settembre 2015, in tre centri della regione Piemonte, due della regione Emilia-Romagna, due della regione Sicilia e uno della regione Lazio. 232 pazienti sottoposti a procedura TAVI-TF, 31 a TAVI-TA e 109 ad AVR.</p> <p>Il costo del ricovero indice è stato valutato secondo due prospettive di analisi:</p> <p>La prospettiva dell'Ospedale, secondo un approccio di tipo full-costing. Nella rilevazione dei consumi di risorse sanitarie sono state incluse la degenza nelle differenti tipologie di reparto, la sala operatoria di cardiocirurgia/ibrida/ di emodinamica, i dispositivi medici impiegati.</p> <p>In Tabella sono descritti il costo medio del ricovero indice per tipologia di procedura secondo la prospettiva dell'Ospedale.</p> <p>A, Regione 1; B, Regione 2; C, Regione 3; D, Regione 4. DS, deviazione standard; TA, transapicale; TAVI, impianto transcateretere</p> <table border="1" data-bbox="506 1174 1594 1327"> <thead> <tr> <th>Regione di ricovero</th> <th>Procedure</th> <th>N. casi</th> <th>Costo medio</th> <th>DS</th> <th>Mediana</th> <th>Minimo</th> <th>Massimo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">A</td> <td>TAVI-TF</td> <td>87</td> <td>€ 35 432</td> <td>€ 10 106</td> <td>€ 32 067</td> <td>€ 24 989</td> <td>€ 87 897</td> </tr> <tr> <td>TAVI-TA</td> <td>17</td> <td>€ 38 159</td> <td>€ 8554</td> <td>€ 36 573</td> <td>€ 18 508</td> <td>€ 569</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">B</td> <td>TAVI-TF</td> <td>63</td> <td>€ 27 548</td> <td>€ 2385</td> <td>€ 27 657</td> <td>€ 22 825</td> <td>€ 368</td> </tr> <tr> <td>TAVI-TA</td> <td>14</td> <td>€ 33 285</td> <td>€ 4253</td> <td>€ 32 259</td> <td>€ 27 282</td> <td>€ 423</td> </tr> </tbody> </table> <p>di valvola aortica; TF, transfemorale</p>		Sala Operatoria	Diagnostica	Dispositivo	Degenza	Complicanze	Costi a lungo termine	Dialisi	Ri-ospedalizzazione	Costi	5.401	4.928	11.000	4.518	1.427	5.975	176	5.799	Regione di ricovero	Procedure	N. casi	Costo medio	DS	Mediana	Minimo	Massimo	A	TAVI-TF	87	€ 35 432	€ 10 106	€ 32 067	€ 24 989	€ 87 897	TAVI-TA	17	€ 38 159	€ 8554	€ 36 573	€ 18 508	€ 569	B	TAVI-TF	63	€ 27 548	€ 2385	€ 27 657	€ 22 825	€ 368	TAVI-TA	14	€ 33 285	€ 4253	€ 32 259	€ 27 282	€ 423	<p>Votazioni</p> <p>Non so: 5</p> <p>Varia: 3</p> <p>Grandi risparmi: 1</p> <p>Costi e risparmi irrilevanti: 1</p> <p>Costi moderati: 1</p>
	Sala Operatoria	Diagnostica	Dispositivo	Degenza	Complicanze	Costi a lungo termine	Dialisi	Ri-ospedalizzazione																																																		
Costi	5.401	4.928	11.000	4.518	1.427	5.975	176	5.799																																																		
Regione di ricovero	Procedure	N. casi	Costo medio	DS	Mediana	Minimo	Massimo																																																			
A	TAVI-TF	87	€ 35 432	€ 10 106	€ 32 067	€ 24 989	€ 87 897																																																			
	TAVI-TA	17	€ 38 159	€ 8554	€ 36 573	€ 18 508	€ 569																																																			
B	TAVI-TF	63	€ 27 548	€ 2385	€ 27 657	€ 22 825	€ 368																																																			
	TAVI-TA	14	€ 33 285	€ 4253	€ 32 259	€ 27 282	€ 423																																																			

La **prospettiva del Servizio Sanitario Regionale (SSR)**. I costi sono stati valutati applicando le tariffe dei ricoveri riconosciute dal SSR utilizzando il nomenclatore tariffario regionale vigente. Il costo del

Regione di ricovero	Procedure	N. casi	Costo medio	DS	Mediana	Minimo	Massimo
A	TAVI-TF	87	€ 36 979	€ 24 139	€ 24 675	€ 13 853	€ 23 375
	TAVI-TA	17	€ 47 094	€ 28 147	€ 61 461	€ 2 142	€ 980
B	TAVI-TF	63	€ 30 634	€ 0	€ 30 634	€ 30 634	€ 30 634
	TAVI-TA	14	€ 30 634	€ 0	€ 30 634	€ 30 634	€ 30 634
C	TAVI-TF	16	€ 19 987	€ 4465	€ 20 487	€ 4118	€ 2475
D	TAVI-TF	66	€ 23 538	€ 3686	€ 24 675	€ 2142	€ 280

follow-up è stato valutato secondo la prospettiva del SSR attraverso le tariffe dei ricoveri. Le risorse sanitarie consumate sono state identificate attraverso le tariffe DRG di tutti i ricoveri successivi al ricovero indice avvenuti presso ospedali della regione di riferimento per eventi cardiovascolari e per attacco ischemico transitorio/ictus. I pazienti deceduti nell'anno dopo l'intervento sono stati esclusi. In tabella vengono riportati i costi medi del ricovero indice secondo la prospettiva dei diversi sistemi sanitari regionali (tariffe).

A, Regione 1; B, Regione 2; C, Regione 3; D, Regione 4. DS, deviazione standard; TA, transapicale; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TF, transfemorale.

Nello stesso articolo si evidenzia una certa variabilità dei costi dei device.

Dati relativi alla Regione Lazio

AZIENDA	PTV		ASL RM1 - S.FILIPPO NERI		SAN CAMILLO		PUI		AO SANT'ANDREA		Totale per anno	
Anno	Quantità	Costo	Quantità	Costo	Quantità	Costo	Quantità	Costo	Quantità	Costo	Quantità	Costo
2014	43	894.401	1	20.800	87	1.921.920	20	452.826	-	-	151	3.289.947
2015	77	1.453.920	3	62.400	46	1.021.953	25	475.696	2	47.840	153	3.061.809
2016	111	1.933.620	3	62.400	63	1.397.500	57	1.076.036	6	112.320	240	4.581.876
2017	31	617.552	14	291.200	60	1.321.060	58	1.228.552	8	149.760	171	3.608.124
2018*	36	674.856	7	145.600	55	1.240.200	41	871.520	19	355.680	158	3.287.856
Totale per Azienda	298	5.574.349	28	582.400	311	6.902.633	201	4.104.630	35	665.600		

* dati disponibili al III trim 2018

Stima dei costi TAVI vs Aortic Valve

TAVI			
Costo medio TAVI DM (1)			20.809
Costi di sala operatoria (2)			5.401
Degenza	Num giornate (3)	Costo medio per giornata (4)	Costo Totale
Degenza in TI Cardiologica/UTIC	1	897	897
Degenza in Cardiologia	5	389	1.946
Costo Totale Intervento			29.054
Aortic Valve			
Costo medio SAVR DM (2)			6.000
Costi di sala operatoria (2)			6.358
Degenza	Num giornate (3)	Costo medio per giornata (4)	Costo Totale
Degenza in TI Rianimazione	2	1.511	3.022
Degenza in Cardiocirurgia	5	579	2.896
Costo Totale Intervento			18.276

(1) Costo medio TAVI calcolato sulla base del Flusso dei Consumi delle Aziende Sanitarie della Regione Lazio

(2) <https://www.dovepress.com/cost-utility-of-surgical-sutureless-bioprostheses-vs-tavi-in-aortic-valve-peer-reviewed-article-CEOR>

(3) Dati indicati da un medico specialista del settore

(4) Calcolo del costo medio rilevato dalle strutture coinvolte nello studio: [http://www.giornaledicardiologia.it/allegati/02613_2016_12/fulltext/04%20Berti%20\(22-30\).pdf](http://www.giornaledicardiologia.it/allegati/02613_2016_12/fulltext/04%20Berti%20(22-30).pdf)

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 		Votazioni Molto bassa: 8 Bassa: 2 Alta: 1

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore della terapia medica ○ Probabilmente è in favore della terapia medica ○ Non è in favore né della terapia medica né della TAVI ○ Probabilmente è in favore della TAVI ● È in favore della TAVI ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 	<p>La ricerca della letteratura ha individuato 13 studi, 9 sono stati esclusi perché non rispondevano ai nostri requisiti e 4 studi sono stati inclusi in questa sintesi.</p> <p>I 4 studi inclusi sono:</p> <p>Due revisioni sistematiche di studi di costo-efficacia, costi-benefici e costo-utilità (21, 22). Una revisione sistematica di documenti di HTA (23) ed 1 documento di HTA (24) che analizza la costo-efficacia della TAVI sia in contesto Nord Americano che Europeo.</p> <p>Le revisioni sistematiche mostrano che l'utilizzo della TAVI rispetto alla terapia medica è potenzialmente giustificato da motivi sia medici che economici per i pazienti ritenuti chirurgicamente inoperabili (22, 21, 23).</p> <p>I maggiori costi della TAVI rispetto alla terapia medica, sui quali tutti gli studi concordano, sarebbero infatti giustificati economicamente nella maggior parte dei casi dall'incremento in termini di QALY con la procedura TAVI (da 0,44 a 1,87 QALY): solo 2 studi su 13 inclusi in una delle due revisioni (21) indicano per la TAVI livelli di ICER considerati non accettabili, secondo le soglie di willingness to pay (WTP) USA e UK (rispettivamente 50.000\$/QALY e 20.000-30.000€/QALY): 116.500\$/QALY in uno studio statunitense e 35.965€/QALY in uno britannico.</p> <p>Nel rapporto HTA (24), per quanto attiene agli studi che confrontano la TAVI con la terapia medica, i risultati mostrano un ICER della TAVI con accesso Trans-femorale (TF) rispetto alla terapia farmacologica che varia da 10.533 sterline (13.349 euro) a 39.964 dollari USA (35.934 euro) per QALY. Invece, la TAVI con accesso Trans-addominale (TA) rispetto alla terapia farmacologica mostra un ICER di 44.384 dollari USA (39.187 euro) per QALY. In sintesi, i quattro studi inclusi mostrano che</p>	<p>Gli studi inclusi per informare i modelli decisionali utilizzano fonti provenienti da diversi disegni di studio (studi randomizzati, studi osservazionali, meta-analisi, documenti di HTA). Gli autori delle due revisioni sistematiche (21, 22) e del documento di HTA (24) inclusi, dichiarano l'assenza di conflitti di interesse, mentre gli autori del della revisione di documenti di HTA (23), dichiarano di aver ricevuto fondi dalle case produttrici del device, non finalizzati alla produzione del documento stesso. Il maggior limite relativo alla certezza delle prove presentate deriva dal fatto che gli studi primari inclusi nei documenti considerati sono quasi tutti sponsorizzati dalle case produttrici del device e gli autori non hanno</p>

	la TAVI (sia TF che TA), è conveniente rispetto alla terapia farmacologica ad un limite di 100.000 dollari per QALY.	<p>considerato questo rischio di distorsione nella valutazione della certezza delle prove.</p> <p>Votazioni: In favore della TAVI: 4 Non è in favore né della TAVI né della terapia medica: 3 Probabilmente in favore della TAVI: 2 In favore della terapia medica: 1</p>
--	--	--

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non so 	Non sono stati identificati studi che valutassero quest'aspetto	<p>Votazioni: Non so: 8 Probabilmente nessun impatto: 2 Probabilmente ridotta: 1</p>

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia 	Non sono stati identificati studi che valutassero quest'aspetto	Presumibilmente vi sono portatori di interessi che potrebbero valutare diversamente la distribuzione di benefici, danni e costi.

<input type="radio"/> Non so		Votazioni: Si: 4 Probabilmente si: 2 Probabilmente no: 2 Non so: 2 Varia: 1
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>Sintesi dei risultati</p> <p>Sono stati inclusi 8 studi: 3 position statement (25, 26, 27) 1 documento di policy (28), 1 documento di scopo (29) e 3 analisi retrospettive (30, 31, 32)</p> <p>Gli studi che valutano le caratteristiche dei centri TAVI (25, 26, 27, 28) concordano nella necessità di una valutazione critica del paziente da parte dell'Heart Team, composto da almeno un:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cardiologo Interventista - Cardiochirurgo - Specialisti in imaging (cardiologo con competenze in ecocardiografia e/o radiologo) - Cardiologo clinico - Cardio-Anestesista - Geriatra/ Medico internista <p>I Requisiti minimi strutturali dei centri dovrebbero essere i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sono ritenuti idonei laboratorio di Emodinamica con spazi adeguati e disponibilità di tecnologia per circolazione extracorporea o sala operatoria cardiocirurgica con tecnologia per imaging adeguata. - Cardiocirurgia in sede (attiva quotidianamente che esegua almeno 40 interventi di SVA per anno con tassi di mortalità <4% DM 70/2015 (33)). - Cardiologia Interventistica che esegua almeno 400 angioplastiche coronariche/anno. - Disponibilità di ECMO con personale competente - Rianimazione post-cardiocirurgica. - Centro Elettrostimolazione certificato per l'impianto di pacemaker e defibrillatori. - Unità di terapia intensiva cardiologica (UTIC) - Servizio di cardio-anestesia. - Chirurgia vascolare con competenza endovascolare. - Radiologia con angio-tomografia computerizzata cardio-sincronizzata (TC) multistrato - Laboratorio di Ecocardiografia (ETT, ETE, 3D) - Servizi di neurologia, nefrologia con emodialisi, geriatria/medicina interna 	<p>Tutti i cardiocirurghi che non hanno mai effettuato una sostituzione valvolare per via transcatetere dovrebbero ricevere un tutoring con un esperto nelle prime 10 procedure.</p> <p><u>Requisiti per un nuovo centro che programmi TAVI:</u> Il position document americano (26), è l'unico che definisce tali requisiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valutazione sia da parte di un cardiocirurgo che di un cardiologo con conoscenze ed esperienza sia nel TAVI che nel SAVR, istruzione dei pazienti in merito alle opzioni di trattamento da parte del team multidisciplinare, usare un processo decisionale che incorpora le preferenze dei pazienti. - L'operatore proposto per un nuovo programma TAVI dovrebbe documentare una precedente esperienza come partecipazione ad almeno 100 TAVI nell'arco della sua carriera 50 delle quali come primo operatore.

	<p>- Partecipazione attiva dell'istituzione al registro TAVI per valutazione di esito (completezza e accuratezza dei dati forniti come definito dal registro)</p> <p>I Requisiti minimi dell'operatore dovrebbero essere i seguenti:</p> <p><u>Cardiologo interventista:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - procedure diagnostiche coronariche; - cateterizzazione del cuore sinistro e valutazione invasiva delle patologie della valvola aortica; - angioplastica coronarica; - contropulsazione aortica, - valvuloplastica aortica <p><u>Requisiti per il Cardiocirurgo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Comprovata esperienza in interventi di sostituzione valvolare chirurgica (AVR) in pazienti ad alto rischio operatorio. Sarebbe auspicabile una esperienza nella chirurgia mini-invasiva della valvola aortica attraverso mini-sternotomia e/o mini-toracotomia. - 100 interventi AVR lifetime di cui almeno 10 in pazienti a rischio aumentato (STS score da > 6 a >8) - 25 AVR/anno <p><u>Operatori TAVI</u></p> <p>Possono essere cardiologi interventisti e/o cardiocirurghi certificati. La certificazione per chi non ha mai effettuato una sostituzione valvolare per via trans-catetere (TAVI) richiede un tutoring con un esperto nelle prime 30 procedure. Uno studio (34), suggerisce che per garantire la massima sicurezza, al tavolo operatorio sarebbe auspicabile fossero presenti due operatori TAVI, possibilmente un cardiologo interventista ed un cardiocirurgo opportunamente formati. Due studi (30, 31) dimostrano un'associazione positiva tra alto volume dell'operatore e mortalità e complicanze, tuttavia gli studi non individuano la soglia di alto volume.</p> <p>I risultati relativi al volume di attività sono riportati da 6 studi (35, 36, 37, 38, 39, 32)</p> <p><u>Requisiti minimi dei volumi di attività dei centri TAVI</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tre studi evidenziano un'associazione tra volumi ed esiti, dando una soglia di alto volume variabile con un range da 50 a 100 TAVI per anno (36, 37, 32) <p><u>Analisi della curva di apprendimento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Tre studi indagano la curva di apprendimento dimostrando che prestazioni procedurali ottimali sono raggiunte in modo variabile a seconda dell'esito e dello studio dopo circa 25-70 procedure (35, 38, 39). <p>Ulteriori informazioni: un membro del panel a luglio 2019 ci ha segnalato uno studio pubblicato sul The New Englan Journal of Medicine nel Giugno 2019 di Vemulapalli. Lo studio analizza le associazioni tra volumi ospedalieri e dell'operatore ed esiti per 113.662 procedure TAVI eseguite tra il 2015 ed il 2017 (di cui 96.256 eseguite con approccio Trans Femorale) in 555 ospedali negli Stati</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Il chirurgo proposto per un nuovo programma TAVI dovrebbe documentare 100 SAVR nell'arco della sua carriera o 25 nell'anno precedente o 50 in 2 anni e almeno 20 nell'anno precedente l'avvio del programma TAVR - L'istituzione dovrebbe documentare un Volume minimo di 300 PCI/anno; presenza di medici esperti e competenti in interventi vascolari arteriosi; presenza di medici esperti nell'impianto di pacemaker. - I direttori dei programmi sono responsabili di un accurato reporting del volume clinico e dei risultati del team multidisciplinare al Registro STS/TVT e alla banca dati nazionale STS o analoghi in altre nazioni. <p>Ulteriori risultati relativi ai volumi Volume dell'ospedale</p> <p>La definizione di soglia di volume ospedaliera era considerata in tre studi ed era variabile: in due studi basso volume ≤ 20 alto ≥ 60 casi l'anno (26, 29); in un altro (32) come basso volume <40 casi l'anno, intermedio 40-75 casi l'anno e alto >75 casi l'anno. Due su tre studi inclusi nel documento di scopo della SHGT (29) dimostrano che i pazienti trattati negli ospedali a basso volume avevano una maggiore mortalità intraospedaliera mentre il terzo studio non evidenziava differenze. Un' analisi retrospettiva (32) mostrava una differenza significativa nelle</p>
--	--	---

	<p>Uniti d'America in pazienti a rischio intermedio e alto. Le procedure sono state eseguite da 2.960 operatori.</p> <p>La mediana del volume ospedaliero era 54 (range 36 – 86) quella degli operatori 27 (range 17 – 43). I volumi erano divisi in quartili dal volume più basso a quello più alto.</p> <p>Lo studio osserva un'associazione inversa volume-mortalità per le procedure TAVR transfemorali . La mortalità a 30 giorni è stata maggiore e più variabile negli ospedali con un basso volume rispetto agli ospedali con un elevato volume.</p> <p>In particolare i risultati riportano quanto segue:</p> <p>TAVI TF</p> <p>Volume Ospedale. Significativa associazione non lineare tra mortalità e volume ospedaliero annuale delle procedure TAVR transfemorali. I risultati evidenziano una riduzione relativa della mortalità, aggiustata per covariate considerate del Registro TVT per il rischio operatorio e il numero dei casi per operatore, del 19,45% negli ospedali con volume più alto (143 TAVR) rispetto a quelli con volume più basso (27 TAVR). La mortalità a 30 giorni aggiustata, è stata maggiore e più variabile nel quartile a più basso volume (3,19%; 95% CI, da 2,78 a 3,67) rispetto al quartile a più alto volume (2,66%; 95% CI, da 2,48 a 2,85). Solo 7 ospedali eseguivano almeno 250 TAVR/anno.</p> <p>Volume Operatore. Associazione non lineare tra la mortalità (non aggiustata e aggiustata) e il volume annuale dell'operatore delle procedure TAVR transfemorali. I risultati evidenziano una riduzione relativa della mortalità del 24,25% per le TAVR effettuate da operatori con volume più alto (70 TAVR) rispetto a quelli con volume più basso (11 TAVR). La mortalità a 30 giorni aggiustata, è stata maggiore nel quartile a più basso volume (3,54%) rispetto al quartile a più alto volume (2,84%). Solo 200 operatori eseguono almeno 75 casi/anno.</p> <p>TAVI non TF</p> <p>Per quanto riguarda l'analisi relativa a 8.644 procedure TAVI non TF eseguite in 486 siti, i risultati mostrano che c'era una relazione non lineare tra il volume ospedaliero e la mortalità (non aggiustata e aggiustata). La mortalità aggiustata a 30 giorni era del 10,13% nel quartile a più basso volume e del 6,40% nel quartile a più alto volume. Solo 2 ospedali hanno registrato più di 50 casi all'anno. Non c'è stata alcuna associazione tra il volume della procedura e l'esito della complicanza composita.</p>	<p>riammissioni per tutte le cause e per cause cardiache tra i centri ad alto volume (9,2%) e quelli basso volume (47,6%) (p < 0,001) a 30 giorni. Tuttavia, non ci sono differenze nella mortalità a 30 giorni, attacco cerebrovascolare, insufficienza renale dipendente dalla dialisi, o necessità di un nuovo pacemaker tra alto, intermedio e basso volume.</p> <p>Volume operatore</p> <p>La definizione di soglia di volume operatore era considerata in tre studi: per i <u>cardiologi interventisti che non hanno mai effettuato una TAVI sono suggeriti i seguenti pre-requisiti (27):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 100 interventi strutturali o 20 interventi nella struttura cardiaca sinistra per anno di cui almeno 10 di valvuloplastica aortica. <p>Tutti i cardiologi interventisti dovrebbero ricevere un tutoring con un esperto nelle prime 10/20 procedure.</p> <p>L' aumento dell'esperienza procedurale della TAVI, porta ad un minor numero di complicanze sia a breve che a lungo termine. Vi è un'associazione statisticamente significativa tra esperienza del team e un tempo di fluoroscopia più breve, un tempo dell'intervento più breve ed un minor volume del materiale di contrasto (30).</p> <p>I risultati di un altro studio (31) dimostrano che è necessario fare un adeguato numero di procedure per</p>
--	--	--

		<p>ridurre le complicanze. La mortalità a 30 gg era 11% nel Gruppo A (da 1 a 128 procedure) e 7% nel gruppo B (da 129 a 257 procedure), la differenza c'è ma non è significativa. Sanguinamento maggiore, ictus e insufficienza renale diminuiscono significativamente nel Gruppo B.</p> <p>Votazioni: Probabilmente si: 6 Non so: 3 Si: 2</p>
--	--	--

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PRIORITÀ DEL PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Variano	Non lo so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore della terapia medica	Probabilmente a favore della terapia medica	Non favorisce né la terapia	Probabilmente a favore della TAVI	A favore della TAVI	Varia	Non so

	GIUDIZI						
			medica né la TAVI				
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore della terapia medica	Probabilmente a favore della terapia medica	Non favorisce né la terapia medica né la TAVI	Probabilmente a favore della TAVI	A favore della TAVI	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro la TAVI	Raccomandazione debole contro la TAVI	Raccomandazione debole a favore sia della terapia medica che della TAVI	Raccomandazione debole a favore della TAVI	Forte raccomandazione a favore della TAVI
○	○	○	○	●

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con stenosi aortica severa ed inoperabili, il panel raccomanda fortemente la TAVI
L'esito delle votazioni è stato il seguente: Forte raccomandazione a favore della TAVI: 6; Raccomandazione debole a favore sia della TAVI che della terapia medica: 3;
Raccomandazione debole contro la TAVI: 1; Raccomandazione debole a favore della TAVI: 1

Giustificazione

La stenosi aortica è una patologia la cui storia naturale non è modificata dal trattamento conservativo e l'impianto di una protesi biologica o meccanica mediante sternotomia mediana in circolazione extracorporea (SAVR) è stato l'intervento a lungo raccomandato sia dalle linee guida americane che europee, per pazienti sintomatici con SA severa e pazienti asintomatici con frazione di eiezione ridotta (<50%). Pertanto in questa popolazione, costituita da pazienti inoperabili, una tecnica meno invasiva come l'impianto valvolare aortico transcateretere rappresenta un trattamento di elezione, nonostante la qualità/certezza delle prove disponibili relativamente ad efficacia e sicurezza sia molto bassa

Considerazioni per l'implementazione

Per poter operare in condizioni ottimali i requisiti minimi strutturali dei centri dovrebbero essere i seguenti:

- presenza di un heart team che faccia una valutazione critica del paziente candidato alla TAVI
- presenza di un laboratorio di Emodinamica con spazi adeguati e disponibilità di tecnologia per circolazione extracorporea o sala operatoria cardiocirurgica con tecnologia per imaging adeguata e cardiocirurgia in sede.

Viene inoltre richiesta la partecipazione attiva dell'istituzione al registro TAVI per valutazione di esito.

I Requisiti minimi dell'operatore dovrebbero essere i seguenti:

Cardiologi interventisti e/o cardiocirurghi certificati.

Per quanto attiene ai volumi di attività, si osserva un associazione positiva tra volumi ed esiti. E' necessario definire una soglia minima di procedure/anno sia per l'ospedale che per l'operatore, non essendo possibile dedurla dai dati di letteratura.

Monitoraggio e valutazione

Per poter monitorare e valutare l'aderenza alle raccomandazioni si raccomanda:

- Seguire le modalità di registrazione e codifica degli interventi chirurgici su valvole cardiache eseguiti per via transcateretere (Linee Guida per la codifica TAVI e altre procedure TC trasmesse dal Ministero della Salute (10/2016) e delle modalità di registrazione aggiuntiva prevista dalla determina G17352 della Regione Lazio sulla nuova SDO)

BIBLIOGRAFIA

1. Baumgartner et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* 2017;38(36):2739–91
2. Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, Milojevic M, Mylotte D, Nkomo VT, Kappetein PA. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J*. 2018 Jul 21;39(28):2635-2642.
3. Eweborn GW, Schirmer H, Heggelund G, et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart* 2013;99(6):396-400.
4. Gulino SDLA, Indelicato A. *Aortic Stenosis: Epidemiology and Pathogenesis*. Springer; 2018.
5. De Sciscio P, Brubert J, De Sciscio M, et al. Quantifying the shift toward transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10(6).
6. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA et al. 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(23): e521-643
7. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the joint tasks force on management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012; 33:2451–96
8. Sondergaard L, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Two-year outcomes in patients with severe aortic valve stenosis randomized to transcatheter versus surgical aortic valve replacement: The all-comers Nordic aortic valve intervention randomized clinical trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2016
9. Frerker C, Bestehorn K, Schluter M, Bestehorn M, Hamm CW, Mollmann H, et al. In-hospital mortality in propensity-score matched low-risk patients undergoing routine isolated surgical or transfemoral transcatheter aortic valve replacement in 2014 in Germany. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society* 2017; 106:610-7
10. Tarantini G, Esposito G, Musumeci G, Fracarro C, Franzone A, Castiglioni B, et al. Update of the position document of the Italian society of interventional Cardiology (SICI-GISE) on the minimum requirements for hospitals and operators performing procedures of a transcatheter implantation of aortic valve prostheses. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2018; 19(9):519-29
11. Lytvyn L, Guyatt GH, Manja V, Siemieniuk RA, Zhang Y, Agoritsas T, Vandvik, PO. Patient values and preferences on transcatheter or surgical aortic valve replacement therapy for aortic stenosis: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6: e014327. doi:10.1136/bmjopen-2016-014327
12. Kapadia SR, Tuzcu EM, Makkar RR, Svensson LG, Agarwal S, Kodali S, et al. Long-term outcomes of patients unsuitable for SAVR with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve replacement or standard therapy. *Circulation*. 2014; 130: 1483±1492.
13. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, 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.
14. 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; 363:1597-1607.
15. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter aortic valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012; 366:1696-1704.
16. Baine KR, Natarajan MK, Mercuri M, Lai T, Teoh K, Kevin Teoh, Chu V, et al. Treatment assignment of high-risk symptomatic severe aortic stenosis patients referred for transcatheter Aortic Valve implantation. *American Journal of Cardiology* 2013; 112:100-3.
17. Dubois C, Coosemans M, Rega F, Poortmans G, Belmans A, Adriaenssens T, et al. Prospective evaluation of clinical outcomes in all-comer high-risk patients with aortic valve stenosis undergoing medical treatment, transcatheter or surgical aortic valve implantation following heart team assessment. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2013; 17:492-50.
18. Im E, Hong MK, Ko YG, Shin D, Kim JS, Kim, BK, et al. Comparison of early clinical outcomes following transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement versus optimal medical therapy in patients older than 80years with symptomatic severe aortic stenosis. *Yonsei Med J* 2013; 54:596-602
19. Povero M, Miceli A, Pradelli L, Ferrarini M, Pinciroli M, Glauber M. Cost-utility of surgical sutureless bioprostheses vs TAVI in aortic valve replacement for patients at intermediate and high surgical risk. *Clinicoecon Outcomes Res*; 2018; 10:733-745
20. Berti E, Fortuna D, Bartoli S, Ciuca C, Orlando A, Scondotto S et al. I costi di ricovero e follow-up delle procedure di sostituzione valvolare aortica per via percutanea e cardiocirurgica a confronto: analisi secondo le prospettive del Sistema Sanitario Regionale e dell'Ospedale. *G Ital Cadiol*; 2016; 17 (12 Suppl 1):22S-30S
21. Gialama F, Prezerakos P, Apostolopoulos V, Maniadas N. Systematic review of the cost-effectiveness of transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018; 4(2):81-90.
22. Cao C, Liou KP, Pathan FK, Virk S, McMonnies R, Wolfenden H, Indraratna P. Transcatheter Aortic Valve Implantation versus Surgical Aortic Valve Replacement: Meta-Analysis of Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness. *Curr Pharm Des*. 2016;22(13):1965-77.

23. Kularatna S, Byrnes J, Mervin MC, Scuffham PA. Health Technology Assessments Reporting Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016; 32(3):89-96
24. Wolf S, Fischer S. Transcatheter Aortic Valve Implantation Part I: A systematic review of health economic evaluations. LBI-HTA Projektbericht Nr.:95a. 2017. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.
25. Tarantini G, Esposito G, Musumeci G, Fraccaro C, Franzone A, Castiglioni B, et al. [Updated SICI-GISE position paper on institutional and operator requirements for transcatheter aortic valve implantation]. Update del documento di posizione della Società Italiana di Cardiologia Interventistica (SICI-GISE) sui requisiti minimi per ospedali ed operatori che eseguono procedure di impianto transcatetere di protesi valvolare aortica. 2018;19(9):519-29.
26. Bavaria JE, Tommaso CL, Brindis RG, Carroll JD, Michael Deeb G, Feldman TE, et al. 2018 AATS/ACC/SCAI/STS expert consensus systems of care document: Operator and institutional recommendations and requirements for transcatheter aortic valve replacement: A Joint Report of the American Association for Thoracic Surgery, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019; 93(3):E153-E184. doi: 10.1002/ccd.27811.
27. Walters DL, Webster M, Pasupati S, Walton A, Muller D, Stewart J et al. Position Statement for the Operator and Institutional Requirements for a Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Program. *Heart, Lung and Circulation*. 2015; 24(3):219-23
28. NHS Commissioning Board Clinical Reference Group for Specialised Cardiology. Clinical Commissioning Policy: Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) for Aortic Stenosis. 2013, Reference: NHSCB/A09/P/a. Available at: <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/a09-p-a.pdf> [Last accessed 5 January 2019]
29. Scottish Health Technologies Group (SHGT). What evidence is there of an association between TAVI procedure volume and patient outcomes? (2016). Technologies scoping reports. [online] Healthcare Improvement Scotland. Available at: <http://www.healthcareimprovementscotland.org/his/idoc.ashx?docid=8e51102c-edd0-4083-829e-4838e2fb3496&version=-1> [Accessed August. 2018].
30. Aalaei-Andabili SH, Anderson RD, Bavry AA, Lee TC, Wayangankar S, Arnaoutakis GJ, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Efficiency and Safety Improvements with Progressive Experience and Improved Technology. *Innovations (Philadelphia, Pa)*. 2018;13(2):120-4.
31. Arai T, Romano M, Lefevre T, Hovasse T, Bouvier E, Morice MC, et al. Impact of procedural volume on outcome optimization in transaortic transcatheter aortic valve implantation. *International journal of cardiology*. 2016; 223:292-6.
32. Verma DR, Pershad Y, Lazkani M, Fang K, Morris M, Pershad A. Volume-outcome relationships for transcatheter aortic valve replacement-risk-adjusted and volume stratified analysis of TAVR outcomes. *Indian Heart Journal*. 2017; 69(6):700-6.
33. DM. Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. G.U. 4 giugno 2015, n. 127; 2015. www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2015/06/04/127/sg/pdf
34. Parma R, Dąbrowski M, Ochała A, Witkowski A, Dudek D, Siudak Z, et al. The Polish Interventional Cardiology TAVI Survey (PICTS): adoption and practice of transcatheter aortic valve implantation in Poland. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2017;13(1):10-17.
35. Alli O, Rihal CS, Suri RM, Greason KL, Waksman R, Minha S, et al. Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Technical performance. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016; 87(1):154-62. doi: 10.1002/ccd.26120
36. Carroll JD, Vemulapalli S, Dai D, Matsouaka R, Blackstone E, Edwards F, et al. Procedural Experience for Transcatheter Aortic Valve Replacement and Relation to Outcomes: The STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):29-41. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.056.
37. de Biasi AR, Paul S, Nasar A, Girardi LN, Salemi A. National Analysis of Short-Term Outcomes and Volume-Outcome Relationships for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Era of Commercialization. *Cardiology*; 2016.
38. Minha S, Waksman R, Satler LP, Torguson R, Alli O, Rihal CS, et al. Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Success and safety. *Cardiovasc Interv*; 2016. Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Success and safety. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(1):165-75. doi: 10.1002/ccd.26121
39. Suri RM, Minha S, Alli O, Waksman R, Rihal CS, Satler LP, et al Learning curves for transapical transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: technical performance, success, and safety. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(3):773-780.e14. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.04.028. Epub 2016 Apr 13.

Pazienti con stenosi aortica severa ad alto rischio operatorio, confronto tra TAVI e la Chirurgia tradizionale

DOMANDA

In pazienti con stenosi aortica severa ad alto rischio operatorio bisognerebbe utilizzare la TAVI o la Chirurgia tradizionale?

POPOLAZIONE:	Stenosi aortica severa in pazienti ad alto rischio operatorio
INTERVENTO:	TAVI
CONFRONTO:	terapia chirurgica
ESITI PRINCIPALI:	Mortalità; Ictus; Infarto del miocardio; Endocardite; Insufficienza renale; Sanguinamento maggiore; Impianto di pacemaker; Rigurgito aortico moderato/severo; Complicanze cardiovascolari maggiori; Fibrillazione atriale;
SETTING:	Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio Sanitario

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so 	<p>La stenosi aortica (SA) è una valvulopatia cronica evolutiva che porta progressivamente e rapidamente allo sviluppo di un'insufficienza cardiaca.</p> <p>Secondo le più recenti Linee Guida per il trattamento delle valvulopatie cardiache (1) la stenosi aortica di tipo degenerativo rappresenta la valvulopatia più frequente nei paesi occidentali, soprattutto nella fascia di età superiore a 65 anni. La prevalenza della patologia è età-dipendente, quindi destinata ad aumentare con il progressivo invecchiamento della popolazione.</p> <p>In una recente metanalisi (2) di 39 studi è stata calcolata un'incidenza di SA severa pari a 4,4 ‰/anno [IC95% 3.0–6.1] in pazienti ≥65 anni. Altri studi stimano in Europa un'incidenza pari a circa lo 0.49% per anno (3) che nelle persone oltre i 65 anni sale a 2–7%] (4). Per quanto riguarda la prevalenza, è stata stimata una prevalenza globale di SA pari al 4,5%, corrispondente a circa 16,1 milioni di persone con patologia nei paesi occidentali. In particolare, stratificando per regione, circa 7,5 milioni di casi di SA sono stati stimati in Europa (95% CI, 5.7– 9.5) e 4,5 milioni (95% CI, 3.5–5.7) in Nord America (5).</p>	

	<p>La storia naturale della malattia non è modificata dal trattamento conservativo e l'impianto di una protesi biologica o meccanica mediante sternotomia mediana in circolazione extracorporea (SAVR) è stato l'intervento a lungo raccomandato sia dalle linee guida americane che europee (6, 7), per pazienti sintomatici con SA severa e pazienti asintomatici con frazione di eiezione ridotta (<50%).</p> <p>Negli ultimi anni, in seguito al rapido sviluppo di tecniche chirurgiche meno invasive come l'impianto valvolare aortico transcateretere (TAVI) e alla conduzione di studi randomizzati controllati che confrontano SAVR con TAVI, il trattamento di pazienti con SA severa si è notevolmente modificato. Attualmente la TAVI rappresenta il trattamento di elezione per pazienti non operabili o ad alto rischio e si è assistito ad una crescita esponenziale del numero di procedure TAVI, soprattutto in Europa e Stati Uniti. Recentemente tale procedura viene considerata anche per i pazienti a basso rischio (8, 9). Simulando possibili scenari se si considerano tutti i pazienti a rischio intermedio trattati con TAVI e tutti i pazienti a basso rischio trattati con SAVR, il numero annuale di candidati per la TAVI aumenterebbe del 7%, cioè 122.402 ogni anno in Europa e 62.467 candidati in Nord America. In un secondo scenario, trattando con TAVI sia i pazienti a rischio intermedio che a basso rischio, il numero di candidati arriverebbe a 177.462 in Europa e 90.135 in Nord America (2).</p> <p>In Italia, i risultati prodotti da un'indagine della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE) mostrano che, seguendo le raccomandazioni delle Linee Guida, i pazienti candidabili alla TAVI sarebbero 32.000, ma soltanto poco più di 5.500 sono stati effettivamente trattati, con un numero di impianti per milione di abitanti pari a 75. Inoltre, rispetto alle procedure TAVI effettuate, pur registrandosi un aumento del 20,4% nel 2017 rispetto al 2016, l'indagine evidenzia una notevole disomogeneità tra le diverse regioni, con un divario considerevole nel numero delle prestazioni effettuate (10).</p> <p>L'aumento della popolazione anziana e il progressivo miglioramento della tecnologia in termini di sicurezza e durabilità sono due fattori che determineranno nei prossimi anni un ulteriore aumento dell'uso della TAVI, con un impatto sempre maggiore sul sistema sanitario e sulla sua sostenibilità.</p>	
--	--	--

Effetti desiderabili
 Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ● Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so 	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)	Commenti	
Rischio con terapia chirurgica		Rischio con TAVI	Popolazione in studio					

Mortalità follow up: 30 giorni	51 per 1.000	34 per 1.000 (21 a 56)	RR 0.67 (0.41 a 1.10)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di mortalità a 30 giorni ma le prove sono molto incerte
Mortalità follow up: 30 giorni	Popolazione in studio 79 per 1.000		RR 1.33 (0.95 a 1.86)	2938 (15 studi osservazionali) ^{10,11,12,13,14,15,16,17,3,4,5,6,7,8,9}	⊕ MOLTO BASSA ^c	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di mortalità a 30 giorni ma le prove sono molto incerte
Mortalità follow up: 1 anno	Popolazione in studio 207 per 1.000		RR 0.91 (0.74 a 1.11)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{a,c}	La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di mortalità a 1 anno
Mortalità follow up: 1 anno	Popolazione in studio 231 per 1.000		RR 1.39 (0.81 a 2.37)	640 (4 studi osservazionali) ^{13,6,9,5}	⊕ MOLTO BASSA ^d	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di mortalità a 1 anno ma le prove sono molto incerte
Mortalità follow up: 2 anni	Popolazione in studio 283 per 1.000		RR 0.96 (0.82 a 1.13)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕⊕ BASSA ^{a,c}	La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di mortalità a 2 anni
Mortalità follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	Popolazione in studio 439 per 1.000		RR 1.08 (0.89 a 1.30)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,e}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di mortalità a 3-5 anni ma le prove sono molto incerte
	Popolazione in studio					

Ictus follow up: 30 giorni	41 per 1.000	51 per 1.000 (22 a 120)	RR 1.24 (0.53 a 2.90)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,e}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 30 giorni ma le prove sono molto incerte
Ictus follow up: intervallo 72 ore a 6 mesi	Popolazione in studio		RR 1.03 (0.51 a 2.07)	2244 (11 studi osservazionali) ^{10,12,13,14,17,22,23,3,4,5,7}	⊕ MOLTO BASSA ^{b,f}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 72h-6 mesi, ma le prove sono molto incerte
Ictus follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 1.19 (0.47 a 3.01)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,g}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 1 anno ma le prove sono molto incerte
Ictus follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 1.10 (0.50 a 2.44)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,h}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 2 anni ma le prove sono molto incerte
Ictus follow up: 3 -5 anni	Popolazione in studio		RR 1.17 (0.49 a 2.83)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,i}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte
Infarto del miocardio follow up: 30 giorni	7 per 1.000	5 per 1.000 (1 a 20)	RR 0.72 (0.17 a 2.94)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di infarto del miocardio a 30 gg ma le prove sono molto incerte
Infarto del miocardio follow up:	Popolazione in studio		RR 1.67 (0.09 a 32.05)	939 (2 studi osservazionali) ^{12,22}	⊕ MOLTO BASSA ^{b,j,k}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di infarto del miocardio a 72 h-3

intervallo 72 ore a 3 mesi		(1 a 353)				mesi, ma le prove sono molto incerte
Infarto del miocardio follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 1.18 (0.42 a 3.29)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di infarto del miocardio a 1 anno ma le prove sono molto incerte
	9 per 1.000	11 per 1.000 (4 a 31)				
Infarto del miocardio follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 0.71 (0.21 a 2.37)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di infarto del miocardio a 2 anni ma le prove sono molto incerte
	15 per 1.000	10 per 1.000 (3 a 35)				
Infarto del miocardio follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	Popolazione in studio		RR 0.75 (0.30 a 1.83)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di infarto del miocardio a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte
	25 per 1.000	19 per 1.000 (8 a 46)				
Endocardite follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	Popolazione in studio		RR 0.74 (0.30 a 1.83)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di endocardite a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte
	15 per 1.000	11 per 1.000 (4 a 27)				
Insufficienza renale follow up: 30 giorni	Popolazione in studio		RR 0.61 (0.27 a 1.37)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,l}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 30 gg ma le prove sono molto incerte
	85 per 1.000	52 per 1.000 (23 a 117)				
Insufficienza renale follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.61 (0.30 a 1.25)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,m}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 1 anno ma le prove sono molto incerte
	98 per 1.000	60 per 1.000 (30 a 123)				

	Insufficienza renale follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 0.64 (0.31 a 1.34)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,n}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 2 anni ma le prove sono molto incerte
		100 per 1.000	64 per 1.000 (31 a 134)				
	Insufficienza renale follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	Popolazione in studio		RR 0.67 (0.30 a 1.46)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,g}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte
		104 per 1.000	69 per 1.000 (31 a 151)				
	Sanguinamento maggiore follow up: 30 giorni	Popolazione in studio		RR 0.67 (0.36 a 1.25)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,o}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 30 gg ma le prove sono molto incerte
		253 per 1.000	169 per 1.000 (91 a 316)				
	Sanguinamento maggiore follow up: intervallo 72 ore a 3 mesi	Popolazione in studio		RR 0.31 (0.13 a 0.75)	517 (5 studi osservazionali) ^{13,14,17,22,23}	⊕⊕ BASSA ^{p,q}	La TAVI potrebbe ridurre sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore a 72 h-3 mesi
352 per 1.000		109 per 1.000 (46 a 264)					
Sanguinamento maggiore follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.73 (0.48 a 1.12)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,f}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 1 anno ma le prove sono molto incerte	
	286 per 1.000	209 per 1.000 (137 a 320)					
Sanguinamento maggiore follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 0.78 (0.54 a 1.13)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,s}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 2 anni ma le prove sono molto incerte	
	306 per 1.000	239 per 1.000 (165 a 346)					
	Popolazione in studio						

Sanguinamento maggiore follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	322 per 1.000	267 per 1.000 (216 a 331)	RR 0.83 (0.67 a 1.03)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕⊕ BASSA ^{a,c}	La TAVI potrebbe ridurre leggermente il rischio di sanguinamento maggiore a 3-5 anni
Impianto di pacemaker follow up: 30 giorni	Popolazione in studio 49 per 1.000	95 per 1.000 (34 a 263)	RR 1.94 (0.70 a 5.34)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,i}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di impianto di pacemaker a 30 gg ma le prove sono molto incerte
Impianto di pacemaker follow up: 1 anno	Popolazione in studio 72 per 1.000	126 per 1.000 (68 a 233)	RR 1.75 (0.94 a 3.25)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,l}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di impianto di pacemaker a 1 anno ma le prove sono molto incerte
Impianto di pacemaker follow up: 2 anni	Popolazione in studio 81 per 1.000	144 per 1.000 (77 a 268)	RR 1.77 (0.95 a 3.30)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,m}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di impianto di pacemaker a 2 anni ma le prove sono molto incerte
Impianto di pacemaker follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	Popolazione in studio 92 per 1.000	159 per 1.000 (88 a 287)	RR 1.73 (0.96 a 3.13)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,t}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di impianto di pacemaker a 3-5 anni ma le prove sono molto incerte
Rigurgito aortico moderato/severo follow up: 30 giorni	Popolazione in studio 11 per 1.000	111 per 1.000 (48 a 253)	RR 10.07 (4.40 a 23.02)	1190 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di rigurgito aortico a 30 gg ma le prove sono molto incerte
	Popolazione in studio					

Rigurgito aortico moderato/severo follow up: 1 anno	13 per 1.000	67 per 1.000 (30 a 148)	RR 4.99 (2.25 a 11.04)	1134 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,u}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di rigurgito aortico a 1 anno ma le prove sono molto incerte
Rigurgito aortico moderato/severo follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	Popolazione in studio 2 per 1.000		RR 16.61 (3.23 a 85.44)	937 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,u}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di rigurgito aortico a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 30 giorni	Popolazione in studio 23 per 1.000		RR 3.63 (2.14 a 6.14)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{a,v}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 1 anno	Popolazione in studio 25 per 1.000		RR 3.35 (2.03 a 5.54)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{a,v}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 1 anno
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 2 anni	Popolazione in studio 27 per 1.000		RR 3.37 (2.07 a 5.50)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕⊕ BASSA ^{a,v}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 2 anni
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	Popolazione in studio 28 per 1.000		RR 3.25 (2.02 a 5.25)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕⊕ BASSA ^{a,v}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 3-5 anni
	Popolazione in studio					

Fibrillazione atriale follow up: 30 giorni	218 per 1.000	100 per 1.000 (79 a 131)	RR 0.46 (0.36 a 0.60)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕ MODERATA ^a	La TAVI probabilmente riduce in maniera consistente il rischio di fibrillazione atriale a 30 gg
Fibrillazione atriale follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.60 (0.45 a 0.79)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕ MODERATA ^a	La TAVI probabilmente riduce il rischio di fibrillazione atriale a 1 anno
	233 per 1.000	140 per 1.000 (105 a 184)				

1. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*; 2011.
2. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*; 2014.
3. De Carlo M, Giannini C, Ettori F, Fiorina C, Guarracino F, Currello S, et al. Impact of treatment choice on the outcome of patients proposed for transcatheter aortic valve implantation. *Euro Intervention*; 2010.
4. Stohr R, Dohmen G, Herpertz R, Brehmer K, Aktuga O, Koosa R, et al. Thirty-day outcome after transcatheter aortic valve implantation compared with surgical valve replacement in patients with high-risk aortic stenosis: a matched comparison. *Journal of Heart Valve Disease*; 2011.
5. Walther T, Schuler G, Borger MA, Kempfert J, Seeburger J, Rückert Y, et al. Transapical aortic valve implantation in 100 consecutive patients: comparison to propensity-matched conventional aortic valve replacement. *European Heart Journal*; 2010.
6. Silberman S, Abu Akr F, Bitran D, Almagor Y, Balkin J, Tauber R, Merin O. Comparison between transcatheter and surgical aortic valve replacement: a single-center experience. *Journal of Heart Valve Disease*; 2013.
7. Santarpino G, Pfeiffer S, Jessl J, Dell'Aquila AM, Pollari F, Pauschinger M, Fischlein T. Sutureless replacement versus transcatheter valve implantation in aortic valve stenosis: a propensity-matched analysis of 2 strategies in high-risk patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*; 2014.
8. Falcone M, Russo A, Mancone M, Carriero G, Mazzei G, Miraldi F, et al. Early, intermediate and late infectious complications after transcatheter or surgical aortic-valve replacement: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*; 2014.
9. Johansson M1, Nozohoor S, Kimblad PO, Harnek J, Olivecrona GK, Sjögren J. Transapical versus transfemoral aortic valve implantation: a comparison of survival and safety. *Annals of Thoracic Surgery*; 2011.
10. Higgins J, Ye J, Humphries KH, Cheung A, Wood D, Webb JG, & Lichtenstein SV. Early clinical outcomes after transapical aortic valve implantation: a propensity-matched comparison with conventional aortic valve replacement. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*; 2011.
11. Ewe SH, Ajmone Marsan N, Pepi M, Delgado V, Tamborini G, Muratori M, et al. Impact of left ventricular systolic function on clinical and echocardiographic outcomes following transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *American Heart Journal*; 2010.

	<ol style="list-style-type: none"> 12. D'Onofrio A, Rizzoli G, Messina A, Alfieri O, Lorusso R, Salizzoni S, et al. Conventional surgery, sutureless valves, and transapical aortic valve replacement: what is the best option for patients with aortic valve stenosis? A multicenter, propensity-matched analysis. <i>Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i>; 2013. 13. Dubois C, Coosemans M, Rega F, Poortmans G, Belmans A, Adriaenssens T, et al. Prospective evaluation of clinical outcomes in all-comer high-risk patients with aortic valve stenosis undergoing medical treatment, transcatheter or surgical aortic valve implantation following heart team assessment. <i>Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery</i>; 2013. 14. Conradi L, Seiffert M, Treede H, Silaschi M, Baldus S, Schirmer J, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a propensity score analysis in patients at high surgical risk. <i>Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i>; 2012. 15. Clavel MA, Webb JG, Rodés-Cabau J, Masson JB, Dumont E, De Larochelière R, et. Comparison between transcatheter and surgical prosthetic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction. <i>Circulation</i>; 2010. 16. Baine KR1, Natarajan MK, Mercuri M, Lai T, Teoh K, Chu V, Whitlock RP, Velianou JL. Treatment assignment of high-risk symptomatic severe aortic stenosis patients referred for transcatheter Aortic Valve implantation. <i>American Journal of Cardiology</i>; 2013. 17. Zierer A, Wimmer-Greinecker G, Martens S, Anton Moritz A, Doss M. Is transapical aortic valve implantation really less invasive than minimally invasive aortic valve replacement? <i>Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i>; 2009. 18. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. <i>J Am Coll Cardiol</i>; 2015. 19. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. <i>N Engl J Med</i>.; 2012. 20. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, 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. <i>Lancet</i>; 2015. 21. 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. <i>J Am Coll Cardiol</i>; 2016. 22. Im E, Hong MK, Ko YG, Shin D, Kim JS, Kim, BK, et al. Comparison of early clinical outcomes following transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement versus optimal medical therapy in patients older than 80years with symptomatic severe aortic stenosis. <i>Yonsei Med J</i>; 2013. 23. Motloch LJ, Reda S, Rottlaender D, Khatib R, Müller-Ehmsen J, Seck C, et al. Post procedural atrial fibrillation after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement. <i>Annals of Thoracic Surgery</i>; 2012. <p>Note</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Downgraded of one level because one study was at unclear risk for allocation concealment and two studies were at high risk for other bias (due to: one or more of the authors are industry employees and the sponsor is directly involved in the conduct of the trial). b. Downgraded of two levels because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment, and wide confidence intervals (CI) c. Downgraded of one level because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment d. Downgraded of one level because I²=76% e. Downgraded of one level because I²=64% f. 5/11 studies did not consider all plausible confounding 	
--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> g. Downgraded of one level because I2=79% h. Downgraded of one level because I2=78% i. Downgraded of two levels because I2=81% j. One of the two studies did not consider all plausible confounding k. Downgraded of one level because I2=70% l. Downgraded of one level because I2=65% m. Downgraded of one level because I2=71% n. Downgraded of one level because I2=74% o. Downgraded of two levels because I2=87% p. Four of the five studies did not consider all plausible confounding q. Downgraded of one level because I2=66% r. Downgraded of two levels because I2=80% s. Downgraded of one level because I2=77% t. Downgraded of one level because I2=73% u. Downgraded of two levels because OIS not met; wide confidence intervals (CI) v. Downgraded of one level because OIS not met 	
--	--	--

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)	Commenti
		Rischio con terapia chirurgica	Rischio con TAVI				
	Mortalità follow up: 30 giorni	Popolazione in studio 51 per 1.000	34 per 1.000 (21 a 56)	RR 0.67 (0.41 a 1.10)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di mortalità a 30 giorni ma le prove sono molto incerte
	Popolazione in studio					La TAVI potrebbe ridurre il rischio di	

Mortalità follow up: 30 giorni	79 per 1.000	105 per 1.000 (75 a 147)	RR 1.33 (0.95 a 1.86)	2938 (15 studi osservazionali) ^{10,11,12,13,14,15,16,17,3,4,5,6,7,8,9}	⊕ MOLTO BASSA ^c	mortalità a 30 giorni ma le prove sono molto incerte
Mortalità follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.91 (0.74 a 1.11)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{a,c}	La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di mortalità a 1 anno
	207 per 1.000	189 per 1.000 (154 a 230)				
Mortalità follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 1.39 (0.81 a 2.37)	640 (4 studi osservazionali) ^{13,6,9,5}	⊕ MOLTO BASSA ^d	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di mortalità a 1 anno ma le prove sono molto incerte
	231 per 1.000	322 per 1.000 (187 a 548)				
Mortalità follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 0.96 (0.82 a 1.13)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕⊕ BASSA ^{a,c}	La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di mortalità a 2 anni
	283 per 1.000	272 per 1.000 (232 a 320)				
Mortalità follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	Popolazione in studio		RR 1.08 (0.89 a 1.30)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,e}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di mortalità a 3-5 anni ma le prove sono molto incerte
	439 per 1.000	474 per 1.000 (391 a 570)				
Ictus follow up: 30 giorni	Popolazione in studio		RR 1.24 (0.53 a 2.90)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,e}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 30 giorni ma le prove sono molto incerte
	41 per 1.000	51 per 1.000				

		(22 a 120)					
Ictus follow up: intervallo 72 ore a 6 mesi	Popolazione in studio	14 per 1.000	15 per 1.000 (7 a 30)	RR 1.03 (0.51 a 2.07)	2244 (11 studi osservazionali) ^{10,12,13,14,17,22,23,3,4,5,7}	⊕ MOLTO BASSA ^{b,f}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 72h-6 mesi, ma le prove sono molto incerte
Ictus follow up: 1 anno	Popolazione in studio	70 per 1.000	84 per 1.000 (33 a 212)	RR 1.19 (0.47 a 3.01)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,g}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 1 anno ma le prove sono molto incerte
Ictus follow up: 2 anni	Popolazione in studio	89 per 1.000	98 per 1.000 (45 a 217)	RR 1.10 (0.50 a 2.44)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,h}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 2 anni ma le prove sono molto incerte
Ictus follow up: 3 anni	Popolazione in studio	97 per 1.000	114 per 1.000 (48 a 275)	RR 1.17 (0.49 a 2.83)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,i}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte
Infarto del miocardio follow up: 30 giorni	Popolazione in studio	7 per 1.000	5 per 1.000 (1 a 20)	RR 0.72 (0.17 a 2.94)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di infarto del miocardio a 30 gg ma le prove sono molto incerte
Infarto del miocardio	Popolazione in studio				939 (2 studi osservazionali) ^{12,22}		La TAVI potrebbe aumentare il rischio di

follow up: intervallo 72 ore a 3 mesi	11 per 1.000	18 per 1.000 (1 a 353)	RR 1.67 (0.09 a 32.05)		⊕ MOLTO BASSA ^{b,j,k}	infarto del miocardio a 72 h-3 mesi, ma le prove sono molto incerte
Infarto del miocardio follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 1.18 (0.42 a 3.29)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di infarto del miocardio a 1 anno ma le prove sono molto incerte
	9 per 1.000	11 per 1.000 (4 a 31)				
Infarto del miocardio follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 0.71 (0.21 a 2.37)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di infarto del miocardio a 2 anni ma le prove sono molto incerte
	15 per 1.000	10 per 1.000 (3 a 35)				
Infarto del miocardio follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	Popolazione in studio		RR 0.75 (0.30 a 1.83)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di infarto del miocardio a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte
	25 per 1.000	19 per 1.000 (8 a 46)				
Endocardite follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	Popolazione in studio		RR 0.74 (0.30 a 1.83)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di endocardite a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte
	15 per 1.000	11 per 1.000 (4 a 27)				
Insufficienza renale follow up: 30 giorni	Popolazione in studio		RR 0.61 (0.27 a 1.37)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,l}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 30 gg ma le prove sono molto incerte
	85 per 1.000	52 per 1.000 (23 a 117)				
	Popolazione in studio			1494 (2 RCT) ^{1,2}		La TAVI potrebbe ridurre il rischio di

Insufficienza renale follow up: 1 anno	98 per 1.000	60 per 1.000 (30 a 123)	RR 0.61 (0.30 a 1.25)		⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,m}	insufficienza renale a 1 anno ma le prove sono molto incerte
Insufficienza renale follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 0.64 (0.31 a 1.34)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,n}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 2 anni ma le prove sono molto incerte
Insufficienza renale follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	Popolazione in studio		RR 0.67 (0.30 a 1.46)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,g}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte
Sanguinamento maggiore follow up: 30 giorni	Popolazione in studio		RR 0.67 (0.36 a 1.25)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,o}	La TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di sanguinamento maggiore a 30 gg ma le prove sono molto incerte
Sanguinamento maggiore follow up: intervallo 72 ore a 3 mesi	Popolazione in studio		RR 0.31 (0.13 a 0.75)	517 (5 studi osservazionali) ^{13,14,17,22,23}	⊕⊕ BASSA ^{p,q}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore (follow up 72 h-3 mesi)
Sanguinamento maggiore follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.73 (0.48 a 1.12)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,r}	La TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di sanguinamento maggiore a 1 anno ma

		(137 a 320)				le prove sono molto incerte	
Sanguinamento maggiore follow up: 2 anni	Popolazione in studio	306 per 1.000	239 per 1.000 (165 a 346)	RR 0.78 (0.54 a 1.13)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,s}	La TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sanguinamento maggiore a 2 anni ma le prove sono molto incerte
Sanguinamento maggiore follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	Popolazione in studio	322 per 1.000	267 per 1.000 (216 a 331)	RR 0.83 (0.67 a 1.03)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕⊕ BASSA ^{a,c}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 30 gg ma le prove sono molto incerte
Impianto di pacemaker follow up: 30 giorni	Popolazione in studio	49 per 1.000	95 per 1.000 (34 a 263)	RR 1.94 (0.70 a 5.34)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b,i}	La TAVI potrebbe ridurre sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore a 72 h-3 mesi
Impianto di pacemaker follow up: 1 anno	Popolazione in studio	72 per 1.000	126 per 1.000 (68 a 233)	RR 1.75 (0.94 a 3.25)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,l}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 1 anno ma le prove sono molto incerte
Impianto di pacemaker follow up: 2 anni	Popolazione in studio	81 per 1.000	144 per 1.000 (77 a 268)	RR 1.77 (0.95 a 3.30)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,m}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 2 anni ma le prove sono molto incerte

	Impianto di pacemaker follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	Popolazione in studio 92 per 1.000	159 per 1.000 (88 a 287)	RR 1.73 (0.96 a 3.13)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,t}	La TAVI potrebbe ridurre leggermente il rischio di sanguinamento maggiore a 3-5 anni
	Rigurgito aortico moderato/severo follow up: 30 giorni	Popolazione in studio 11 per 1.000	111 per 1.000 (48 a 253)	RR 10.07 (4.40 a 23.02)	1190 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di rigurgito aortico a 30 gg ma le prove sono molto incerte
	Rigurgito aortico moderato/severo follow up: 1 anno	Popolazione in studio 13 per 1.000	67 per 1.000 (30 a 148)	RR 4.99 (2.25 a 11.04)	1134 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,u}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di rigurgito aortico a 1 anno ma le prove sono molto incerte
	Rigurgito aortico moderato/severo follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	Popolazione in studio 2 per 1.000	38 per 1.000 (7 a 196)	RR 16.61 (3.23 a 85.44)	937 (2 RCT) ^{20,21}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,u}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di rigurgito aortico a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte
	Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 30 giorni	Popolazione in studio 23 per 1.000	82 per 1.000 (48 a 139)	RR 3.63 (2.14 a 6.14)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{a,v}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg
	Complicanze cardiovascolari	Popolazione in studio			1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{a,v}	La TAVI potrebbe aumentare

maggiori follow up: 1 anno	25 per 1.000	85 per 1.000 (51 a 140)	RR 3.35 (2.03 a 5.54)			sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 1 anno
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 2 anni	Popolazione in studio 27 per 1.000	90 per 1.000 (55 a 146)	RR 3.37 (2.07 a 5.50)	1494 (2 RCT) ^{18,19}	⊕⊕ BASSA ^{a,v}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 2 anni
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: intervallo 3 anni a 5 anni	Popolazione in studio 28 per 1.000	91 per 1.000 (56 a 147)	RR 3.25 (2.02 a 5.25)	1494 (2 RCT) ^{20,21}	⊕⊕ BASSA ^{a,v}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 3-5 anni
Fibrillazione atriale follow up: 30 giorni	Popolazione in studio 218 per 1.000	100 per 1.000 (79 a 131)	RR 0.46 (0.36 a 0.60)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕ MODERATA ^a	La TAVI probabilmente riduce in maniera consistente il rischio di fibrillazione atriale a 30 gg
Fibrillazione atriale follow up: 1 anno	Popolazione in studio 233 per 1.000	140 per 1.000 (105 a 184)	RR 0.60 (0.45 a 0.79)	1494 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕ MODERATA ^a	La TAVI probabilmente riduce il rischio di fibrillazione atriale a 1 ano
<ol style="list-style-type: none"> 1. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med 2011; 364:2187-98.24. 2. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al.. Transcatheter aortic valve replacement with a self-expanding prosthesis. N Engl J Med 2014; 370:1790-98 3. De Carlo M, Giannini C, Ettori F, Fiorina C, Guarracino F, Currello S, et al. Impact of treatment choice on the outcome of patients proposed for transcatheter aortic valve implantation. Euro Intervention 2010; 6:568-74. 						

	<ol style="list-style-type: none"> 4. Stohr R, Dohmen G, Herpertz R, Brehmera K, Aktuga O, Koosa R, et al. Thirty-day outcome after transcatheter aortic valve implantation compared with surgical valve replacement in patients with high-risk aortic stenosis: a matched comparison. <i>Journal of Home Economics</i> 2011; 22:5965-600. 5. Walther T, Schuler G, Borger MA, Kempfert J, Seeburger J, Ruckert Y, et al. Transapical aortic valve implantation in 100 consecutive patients: comparison to propensity matched conventional aortic valve replacement. <i>European Heart Journal</i> 2010; 31:1398-403. 6. Silberman S, Abu Akr F, Bitran D, Almagor Y, Balkin J, Tauber R, et al. Comparison between transcatheter and surgical aortic valve replacement: a single-center experience. <i>Journal of Heart Valve Disease</i> 2013; 22:448-54. 7. Santarpino S, Pfeiffer S, Jessl J, Dell'Aquila AM, Pollari F, Pauschinger M, et al. Sutureless replacement versus transcatheter valve implantation in aortic valve stenosis: A propensity-matched analysis of 2 strategies in high-risk patients. <i>The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i> 2014;147(2):561-7. 8. Falcone M, Russo A, Mancone M, Carriero G, Mazzei G, Miraldi F, et al. Early, intermediate and late infectious complications after transcatheter or surgical aortic-valve replacement: a prospective cohort study. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> 2014; 20:758-63 9. Johansson M, Nozohoor S, Kimblad PO, Harnek J, Olivecrona GK, Sjögren J. Transapical versus transfemoral aortic valve implantation: a comparison of survival and safety. <i>Annals of Thoracic Surgery</i> 2011; 91:57-63. 10. Higgins J, Ye J, Humphries KH, Cheung A, Wood DA, Webb JG, et al. Early clinical outcomes after transapical aortic valve implantation: a propensity-matched comparison with conventional aortic valve replacement. <i>Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i> 2011;142: e47-52. 11. Ewe SH, Ajmone Marsan N, Pepi M, Delgado V, Tamborini G, Muratori M, et al. Impact of left ventricular systolic function on clinical and echocardiographic outcomes following transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. <i>American Heart Journal</i> 2010; 160:1113-20. 12. D'Onofrio A, Rizzoli G, Messina A, Alfieri O, Lorusso R, Salizzoni S, et al. Conventional surgery, sutureless valves, and transapical aortic valve replacement: what is the best option for patients with aortic valve stenosis? A multicenter, propensity matched analysis. <i>Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i> 2013; 146:1065-71 13. Dubois C, Coosemans M, Rega F, Poortmansb G, Belmanse A, Adriaenssens T, et al. Prospective evaluation of clinical outcomes in all-comer high-risk patients with aortic valve stenosis undergoing medical treatment, transcatheter or surgical aortic valve implantation following heart team assessment. <i>Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery</i> 2013; 17:492-50. 14. Conradi L, Seiffert M, Treede H, Silaschi M, Baldus S, Schirmer J, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a propensity score analysis in patients at high surgical risk. <i>Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i> 2012; 143:64-71. 15. Clavel MA, Webb JG, Rodés-Cabau J, Masson JB, Dumont E, De Laroche R et al. Comparison between transcatheter and surgical prosthetic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction. <i>Circulation</i> 2010; 122:1928-36 16. Baine KR, Natarajan MK, Mercuri M, Lai T, Teoh K, Kevin Teoh, Chu V, et al. Treatment assignment of high-risk symptomatic severe aortic stenosis patients referred for transcatheter Aortic Valve implantation. <i>American Journal of Cardiology</i> 2013; 112:100-3. 17. Zierer A, Wimmer-Greinecker G, Martens S, Anton Moritz A, Doss M. Is transapical aortic valve implantation really less invasive than minimally invasive aortic valve replacement? <i>Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i> 2009; 138:1067-72. 18. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2015; 66:113-21 	
--	--	--

	<p>19. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. <i>N Engl J Med</i>. 2012; 366:1686-95.</p> <p>20. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, 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. <i>Lancet</i> 2015; 385:2477-84</p> <p>21. 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. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2016; 67:2565-74.</p> <p>22. Im E, Hong MK, Ko YG, Shin D, Kim JS, Kim, BK, et al. Comparison of early clinical outcomes following transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement versus optimal medical therapy in patients older than 80years with symptomatic severe aortic stenosis. <i>Yonsei Med J</i> 2013; 54:596-602.</p> <p>23. Motloch LJ, Reda S, Rottlaender D, Khatib R, Müller-Ehmsen J, Seck C, et al. Post procedural atrial fibrillation after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement. <i>Annals of Thoracic Surgery</i> 2012; 93:124-31.</p> <p>Note.</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Downgraded of one level because one study was at unclear risk for allocation concealment and two studies were at high risk for other bias (due to: one or more of the authors are industry employees and the sponsor is directly involved in the conduct of the trial). b. Downgraded of two levels because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment, and wide confidence intervals (CI) c. Downgraded of one level because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment d. Downgraded of one level because I²=76% e. Downgraded of one level because I²=64% f. 5/11 studies did not consider all plausible confounding g. Downgraded of one level because I²=79% h. Downgraded of one level because I²=78% i. Downgraded of two levels because I²=81% j. One of the two studies did not consider all plausible confounding k. Downgraded of one level because I²=70% l. Downgraded of one level because I²=65% m. Downgraded of one level because I²=71% n. Downgraded of one level because I²=74% o. Downgraded of two levels because I²=87% p. Four of the five studies did not consider all plausible confounding q. Downgraded of one level because I²=66% r. Downgraded of two levels because I²=80% s. Downgraded of one level because I²=77% t. Downgraded of one level because I²=73% u. Downgraded of two levels because OIS not met; wide confidence intervals (CI) v. Downgraded of one level because OIS not met 	
--	---	--

Qualità delle prove

Qual'è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La qualità delle prove è stata abbassata: per rischi di distorsione negli studi legati principalmente al fatto che gli studi erano stati sponsorizzati dalle industrie produttrici del device e uno o più autori degli studi stessi erano impiegati di tali industrie; per imprecisione dei risultati (l'intervallo di confidenza attraversava la linea di non effetto ed in alcuni studi la numerosità del campione era troppo bassa); per mancanza di riproducibilità dei risultati (alta eterogeneità). La qualità di alcuni studi osservazionali è stata abbassata perché essi non consideravano tutti i possibili confondenti. Complessivamente la certezza delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa)</p>	

Valori

C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante ○ incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante ○ incertezza o variabilità ● Probabilmente non importante ○ incertezza o variabilità ○ Nessuna importante ○ incertezza o 	<table border="1" data-bbox="414 927 887 1318"> <thead> <tr> <th>Esito</th> <th>Importanza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Mortalità ad un anno o più</td><td>critico</td></tr> <tr><td>Mortalità a 30 giorni</td><td>critico</td></tr> <tr><td>Ictus</td><td>critico</td></tr> <tr><td>Infarto</td><td>critico</td></tr> <tr><td>Endocardite infettiva</td><td>critico</td></tr> <tr><td>Stato funzionale (NYHA classe I o II)</td><td>critico</td></tr> <tr><td>Insufficienza renale acuta</td><td>importante</td></tr> <tr><td>Sanguinamento grave</td><td>importante</td></tr> <tr><td>Impianto di pacemaker</td><td>importante</td></tr> <tr><td>Rigurgito aortico</td><td>importante</td></tr> <tr><td>Reintervento</td><td>importante</td></tr> <tr><td>Complicanze vascolari maggiori</td><td>importante</td></tr> <tr><td>Nuova fibrillazione atriale</td><td>importante</td></tr> <tr><td>Riospedalizzazione</td><td>poco rilevante</td></tr> </tbody> </table> <p>Gli esiti considerati sono probabilmente quelli di interesse per i pazienti.</p>	Esito	Importanza	Mortalità ad un anno o più	critico	Mortalità a 30 giorni	critico	Ictus	critico	Infarto	critico	Endocardite infettiva	critico	Stato funzionale (NYHA classe I o II)	critico	Insufficienza renale acuta	importante	Sanguinamento grave	importante	Impianto di pacemaker	importante	Rigurgito aortico	importante	Reintervento	importante	Complicanze vascolari maggiori	importante	Nuova fibrillazione atriale	importante	Riospedalizzazione	poco rilevante	
Esito	Importanza																															
Mortalità ad un anno o più	critico																															
Mortalità a 30 giorni	critico																															
Ictus	critico																															
Infarto	critico																															
Endocardite infettiva	critico																															
Stato funzionale (NYHA classe I o II)	critico																															
Insufficienza renale acuta	importante																															
Sanguinamento grave	importante																															
Impianto di pacemaker	importante																															
Rigurgito aortico	importante																															
Reintervento	importante																															
Complicanze vascolari maggiori	importante																															
Nuova fibrillazione atriale	importante																															
Riospedalizzazione	poco rilevante																															

<p>variabilità</p>	<p>In una recente revisione sistematica (11) uno degli studi inclusi su pazienti con stenosi aortica grave ha utilizzato un metodo di misurazione delle preferenze, detto “standard gamble” mostrando che l'ipotetico rischio di mortalità medio che i pazienti erano disposti a tollerare per raggiungere la piena salute era del 25% con un range interquantile (IQR) del 25-50%. Tale metodo valuta la propensione del paziente verso il rischio di una procedura, la sostituzione della valvola aortica (AVR), ponendolo di fronte ad una situazione di incertezza. Tuttavia, c'era una notevole variabilità; per i livelli di rischio di mortalità definiti dalle attuali linee guida, 130 partecipanti (30%) erano disposti ad accettare un rischio da basso ad intermedio ($\leq 8\%$), 224 (51%) un alto rischio ($> 8-50\%$) e 85 (19%) un rischio considerato proibitivo ($> 50\%$). Gli autori dello studio, tuttavia, non hanno valutato la comprensione del test da parte dei partecipanti, con un potenziale rischio di distorsione. Un secondo studio qualitativo su 15 pazienti ha identificato i seguenti fattori che influenzano i pazienti da sottoporre a valutazione per la TAVI: carico di sintomi, aspettative, supporto informativo, barriere logistiche, facilitatori, obblighi e responsabilità. Lo studio è stato limitato da un serio rischio di distorsione dovuta al conflitto di interessi degli autori (5/9 autori finanziati dall'industria).</p> <p>L'evidenza attuale sui valori e le preferenze dei pazienti adulti con stenosi aortica è molto limitata, e nessuno studio ha arruolato pazienti che decidono tra TAVI e SAVR. In breve, l'elevata variabilità dei valori e delle preferenze suggerisce che i panel delle linee guida dovrebbero emettere raccomandazioni forti solo quando i benefici superano chiaramente i danni (o il contrario). In caso contrario, sono consigliabili raccomandazioni deboli o condizionali che impongano un processo decisionale condiviso per la gestione di una stenosi aortica grave. Ulteriori ricerche sui valori e le preferenze della SAVR rispetto alla TAVI sarebbero utili per offrire informazioni utili alla formulazione di raccomandazioni.</p>	
--------------------	---	--

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>o E' in favore della terapia chirurgica o Probabilmente è in favore della terapia chirurgica o Non è in favore né della TAVI né della terapia chirurgica ● Probabilmente è in favore della TAVI</p>	<p>Sono stati inclusi 2 RCT, PARTNER 1 A, 4 pubblicazioni (12, 13, 14, 15) e US CoreValve, 5 pubblicazioni (16, 17, 18, 19, 20) e 17 studi osservazionali (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30), 10 esiti considerati</p> <p>Risultati: Mortalità: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sulla mortalità a 30 gg, 1 anno, 2 e 3-5 anni, certezza delle prove da bassa a molto bassa. Ictus: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di ictus a 72 h, 30 gg, 6 mesi, 1, 2 e 3 anni, certezza delle prove molto bassa. Infarto del miocardio: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di infarto del miocardio a 72 h, 30 gg, 3 mesi, 1, 2 e 3-5 anni, certezza delle prove molto bassa. Endocardite: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di endocardite a 3-5 anni, certezza delle prove molto bassa. Insufficienza renale: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di insufficienza renale a 30 giorni, 1, 2, 3-5 anni, certezza delle prove molto bassa.</p>	<p>Votazioni Probabilmente in favore della TAVI: 6 In favore della TAVI: 3 Nessuna differenza: 2</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ E' in favore della TAVI ○ Varia ○ Non so 	<p>Sanguinamento maggiore: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 72 h- 3 mesi, certezza delle prove bassa, mentre potrebbe non apportare alcuna differenza a 30 giorni, 1, 2, 3-5 anni, certezza delle prove da bassa a molto bassa</p> <p>Rigurgito aortico moderato/severo: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe aumentare il rischio di rigurgito aortico a 30 giorni, 1, 3-5 anni, certezza delle prove molto bassa</p> <p>Impianto di pacemaker: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di impianto di pacemaker a 30 gg, 1 anno, 2 e 3-5 anni, certezza delle prove molto bassa.</p> <p>Complicanze cardiovascolari maggiori: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg e ad 1, 2, 3-5 anni, certezza delle prove bassa</p> <p>Fibrillazione atriale: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI probabilmente riduce il rischio di fibrillazione atriale a 30 gg e ad 1 anno, certezza delle prove moderata</p> <p>Complessivamente la certezza delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa)</p> <p>Gli esiti considerati sono probabilmente quelli di interesse per i pazienti. L'evidenza attuale sui valori e le preferenze dei pazienti adulti con stenosi aortica è molto limitata, e nessuno studio ha arruolato pazienti che decidono tra TAVI e SAVR.</p>	
--	---	--

Risorse necessarie

Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																											
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so 	<p>Dati Italiani</p> <p>I risultati prodotti da un'indagine della Società Italiana di Cardiologia Interventistica (GISE) (10) mostrano che, in Italia, i dispositivi TAVI utilizzati sono stati, nel 2017, circa 5.480, di cui il 53.2% Corevalve, il 32.2% Sapien (32,2%), ed il restante 14.6% tra Portico, Symetis, LotusTM, Direct flow Medical, Centera e Jena.</p> <p>Dalla letteratura, sono stati identificati due studi che valutano i costi delle procedure di sostituzione valvolare aortica in Italia, (31, 32).</p> <p>Povero et al. riporta i costi totali in Italia legati all'intervento e al post-intervento utilizzando TAVI: 33,250€ (Range Interquartile IQR 32.384€ - 35.038€) e utilizzando SU-AVR: € 26,679 (Range Interquartile IQR 25,833; 28,206). In particolare i costi specifici sono i seguenti:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Costi</th> <th>Sala Opreatoria</th> <th>Diagnostica</th> <th>Dispositivo</th> <th>Degenza</th> <th>Complicanze</th> <th>Costi a lungo termine</th> <th>Dialisi</th> <th>Ri ospedalizzazione</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TAVI</td> <td>€ 5.401,00</td> <td>€ 4.928,00</td> <td>11,000,00</td> <td>€ 4.518,00</td> <td>€427,00</td> <td>€ 5.975,00</td> <td>€ 176</td> <td>€ 5.799,00</td> </tr> <tr> <td>SU-AVR</td> <td>€ 6.358,20</td> <td>€ 2.243,00</td> <td>6,000,00</td> <td>€ 6.082,00</td> <td>€764,00</td> <td>€ 4.232,00</td> <td>€ 259,00</td> <td>€ 4.232,00</td> </tr> </tbody> </table>	Costi	Sala Opreatoria	Diagnostica	Dispositivo	Degenza	Complicanze	Costi a lungo termine	Dialisi	Ri ospedalizzazione	TAVI	€ 5.401,00	€ 4.928,00	11,000,00	€ 4.518,00	€427,00	€ 5.975,00	€ 176	€ 5.799,00	SU-AVR	€ 6.358,20	€ 2.243,00	6,000,00	€ 6.082,00	€764,00	€ 4.232,00	€ 259,00	€ 4.232,00	<p>Uno studio (37), effettuato con dati "real world" ed un'analisi dei costi Propensity Matched Score evidenzia l'incremento dei costi legati alla TAVI rispetto alla procedura AVR. Dallo studio emerge una differenza nei costi: Costi totali in dollari USA in pazienti ad alto rischio: TAVI: 81.638± 42.068; AVR: 50.208± 45.630).</p>
Costi	Sala Opreatoria	Diagnostica	Dispositivo	Degenza	Complicanze	Costi a lungo termine	Dialisi	Ri ospedalizzazione																					
TAVI	€ 5.401,00	€ 4.928,00	11,000,00	€ 4.518,00	€427,00	€ 5.975,00	€ 176	€ 5.799,00																					
SU-AVR	€ 6.358,20	€ 2.243,00	6,000,00	€ 6.082,00	€764,00	€ 4.232,00	€ 259,00	€ 4.232,00																					

Berti et al. hanno considerato i consumi di risorse sanitarie relativi ad un campione di 372 pazienti, arruolati dal 1° dicembre 2012 al 30 settembre 2015, in tre centri della regione Piemonte, due della regione Emilia-Romagna, due della regione Sicilia e uno della regione Lazio. 232 pazienti sottoposti a procedura TAVI-TF, 31 a TAVI-TA e 109 ad AVR.

Il costo del ricovero indice è stato valutato secondo due prospettive di analisi:

La prospettiva dell'Ospedale, secondo un approccio di tipo full-costing. Nella rilevazione dei consumi di risorse sanitarie sono state incluse la degenza nelle differenti tipologie di reparto, la sala operatoria di cardiocirurgia/ibrida/ di emodinamica, i dispositivi medici impiegati.

In Tabella sono descritti il costo medio del ricovero indice per tipologia di procedura secondo la **prospettiva dell'Ospedale**.

A, Regione 1; B, Regione 2; C, Regione 3; D, Regione 4. DS, deviazione standard; TA, transapicale; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TF, transfemorale.

La **prospettiva del Servizio Sanitario Regionale (SSR)**. I costi sono stati valutati applicando le tariffe dei ricoveri riconosciute dal SSR utilizzando il nomenclatore tariffario regionale vigente. Il costo del follow-up è stato valutato secondo la prospettiva del SSR attraverso le tariffe dei ricoveri. Le risorse sanitarie consumate sono state identificate attraverso le tariffe DRG di tutti i ricoveri successivi al ricovero indice avvenuti presso ospedali della regione di riferimento per eventi cardiovascolari e per attacco ischemico transitorio/ictus. I pazienti deceduti nell'anno dopo l'intervento sono stati esclusi.

In tabella vengono riportati i costi medi del ricovero indice secondo la prospettiva dei diversi sistemi sanitari regionali (tariffe).

Regione di ricovero	Procedure	N. casi	Costo medio	DS	Mediana	Minimo	Massimo
A	TAVI-TF	87	€ 35 432	€ 10 106	€ 32 067	€ 24 989	€ 87 897
	TAVI-TA	17	€ 38 159	€ 8554	€ 36 573	€ 18 508	€ 569
	AVR	65	€ 18 609	€ 9445	€ 17 387	€ 8887	€ 55 197
B	TAVI-TF	63	€ 27 548	€ 2385	€ 27 657	€ 22 825	€ 318
	TAVI-TA	14	€ 33 285	€ 4253	€ 32 259	€ 27 282	€ 423
	AVR	45	€ 15 779	€ 4845	€ 14 581	€ 9732	€ 37 313

Nello studio non è riportata alcuna informazione su potenziali conflitti di interesse.

Votazioni

Costi moderati: 4

Costi e risparmi irrilevanti: 3

Costi molto elevati: 2

Grandi risparmi: 1

Non so: 1

A, Regione 1; B, Regione 2; C, Regione 3; D, Regione 4. DS, deviazione standard; TA, transapicale; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TF, transfemorale.

Nello stesso articolo si evidenzia una certa variabilità dei costi dei device.

Regione di ricovero	Procedure	N. casi	Costo medio	DS	Mediana	Minimo	Massimo
A	TAVI-TF	87	€ 36 979	€ 24 139	€ 24 675	€ 13 853	€ 33 375
	TAVI-TA	17	€ 47 094	€ 28 147	€ 61 461	€ 2 142	€ 980
	AVR	65	€ 40 556	€ 24 225	€ 24 675	€ 13 853	€ 47 409
B	TAVI-TF	63	€ 30 634	€ 0	€ 30 634	€ 30 634	€ 30 634
	TAVI-TA	14	€ 30 634	€ 0	€ 30 634	€ 30 634	€ 30 634
	AVR	45	€ 20 829	€ 3056	€ 21 101	€ 9504	€ 35 019
C	TAVI-TF	16	€ 19 987	€ 4465	€ 20 487	€ 4118	€ 2475
D	TAVI-TF	66	€ 23 538	€ 3686	€ 24 675	€ 2142	€ 280

Dati relativi alla Regione Lazio

AZIENDA	PTV		ASL RM1 - S.FILIPPO NERI		SAN CAMILLO		PUI		AO SANT'ANDREA		Totale per anno	
	Quantità	Costo	Quantità	Costo	Quantità	Costo	Quantità	Costo	Quantità	Costo	Quantità	Costo
2014	43	894.401	1	20.800	87	1.921.920	20	452.826	-	-	151	3.289.947
2015	77	1.453.920	3	62.400	46	1.021.953	25	475.696	2	47.840	153	3.061.809
2016	111	1.933.620	3	62.400	63	1.397.500	57	1.076.036	6	112.320	240	4.581.876
2017	31	617.552	14	291.200	60	1.321.060	58	1.228.552	8	149.760	171	3.608.124
2018*	36	674.856	7	145.600	55	1.240.200	41	871.520	19	355.680	158	3.287.856
Totale per Azienda	298	5.574.349	28	582.400	311	6.902.633	201	4.104.630	35	665.600		

* dati disponibili al III trim 2018

Stima dei costi TAVI vs Aortic Valve

TAVI			
Costo medio TAVI DM (1)		20.809	
Costi di sala operatoria (2)		5.401	
Degenza	Num giornate (3)	Costo medio per giornata	Costo Totale
Degenza in TI Cardiologica/UTC	1	897	897
Degenza in Cardiologia	5	389	1.946
Costo Totale Intervento		29.054	
Aortic Valve			
Costo medio SAVR DM (2)		6.000	
Costi di sala operatoria (2)		6.358	
Degenza	Num giornate (3)	Costo medio per giornata (4)	Costo Totale
Degenza in TI/Rianimazione	2	1.511	3.022
Degenza in Cardiocirurgia	5	579	2.896
Costo Totale Intervento		18.276	

(1) Costo medio TAVI calcolato sulla base del Flusso dei Consumi delle Aziende Sanitarie della Regione Lazio

(2) <https://www.dovepress.com/cost-utility-of-surgical-sutureless-bioprostheses-vs-tavi-in-aortic-valve-peer-reviewed-article-CEOR>

(3) Dati indicati da un medico specialista del settore

(4) Calcolo del costo medio rilevato dalle strutture coinvolte nello studio: [http://www.giornaledicardiologia.it/allegati/02613_2016_12/fulltext/04%20Berti%20\(22-30\).pdf](http://www.giornaledicardiologia.it/allegati/02613_2016_12/fulltext/04%20Berti%20(22-30).pdf)

Una valutazione della durata della degenza e del tipo di assistenza richiesta relativa all'esperienza della regione Lazio è descritta di seguito

TAVI: giorni di terapia intensiva: 0; giorni di terapia sub intensiva: 1; giorni totali di degenza postoperatoria con monitoraggio o telemetria: 3

AVR: bisogna considerare il rischio chirurgico di partenza.

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input checked="" type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 		<p>Votazioni</p> <p>Moderata: 4</p> <p>Bassa: 4</p> <p>Alta: 2</p> <p>Molto bassa: 1</p>

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none">o È in favore della terapia chirurgicao Probabilmente è in favore della terapia chirurgicao Non è in favore né della terapia chirurgica né della TAVIo Probabilmente è in favore della TAVI● È in favore della TAVIo Variao Nessuno studio incluso	<p>La ricerca della letteratura ha individuato 12 studi, 7 sono stati esclusi perché non rispondevano ai nostri requisiti e 5 studi sono stati inclusi in questa sintesi.</p> <p>I 5 studi inclusi sono:</p> <ul style="list-style-type: none">2 revisioni sistematiche di studi di costo-efficacia, costi-benefici e costo-utilità (33, 34)1 revisione sistematica di documenti di HTA (35) ed 1 documento di HTA (36) che analizza la costo-efficacia della TAVI sia in contesto Nord Americano che Europeo.1 studio di costo-efficacia, (31) che analizza dati europei, effettuando un'analisi di costo-efficacia anche nello scenario italiano. <p>Nei pazienti a rischio chirurgico alto e intermedio, i risultati delle analisi di costo-efficacia provenienti dalle due revisioni sistematiche (33, 34), sono inconsistenti e gli autori concordano sulla necessità di ulteriori studi per valutare economicamente l'impiego della TAVI rispetto alla chirurgia.</p> <p>La revisione sistematica di Cao 2016 (33) include 7 studi con pazienti eterogenei rispetto al rischio chirurgico, la probabilità di costo-efficacia in generale della TAVI rispetto alla chirurgia classica sostitutiva varia dall'11% al 65%.</p> <p>La revisione sistematica di Gialama (34) include 9 studi che considerano pazienti a rischio chirurgico alto. Di questi, 1 studio suggerisce la dominanza della procedura TAVI e 3 studi suggeriscono la dominanza della chirurgia rispetto alla TAVI. Tra gli studi rimanenti 3 danno risultati in favore della TAVI, con ICER compresi tra i 5.090\$ e i 52.773\$/QALY negli USA, mentre al contrario, 2 studi sono in favore della AVR, con ICER che variavano dai 76 877\$ negli USA ai 750.000€ per QALY in Belgio.</p> <p>I documenti di HTA analizzati nella revisione di (35) che si riferiscono ai sistemi sanitari Nord Americani ed Europei (Belgio), considerano la TAVI dominante (più efficace e meno costosa) rispetto alla AVR nei pazienti a rischio operatorio alto.</p> <p>Per quanto riguarda il confronto tra TAVI e la procedura chirurgica di impianto di bioprotesi valvolare senza suture (SU-AVR) in pazienti a rischio operatorio alto e intermedio, uno studio primario (31) ha riscontrato una dominanza della procedura SU-AVR rispetto alla TAVI in tutte le Nazioni in cui è stata condotta l'analisi: questa nuova procedura infatti garantirebbe un guadagno di 1,14 QALY e risparmi oscillanti tra i 4,158\$ per la Francia e i 20.930\$ negli USA. Nella fattispecie dell'Italia, i risparmi sarebbero pari a 6.571€ per procedura scegliendo la SU-AVR piuttosto che la TAVI, mantenendo lo stesso guadagno in termini di QALY. L'orizzonte temporale considerato in questo studio era di 5 anni.</p>	<p>Gli studi inclusi per informare i modelli decisionali utilizzano fonti provenienti da diversi disegni di studio (studi randomizzati, studi osservazionali, meta-analisi, documenti di HTA). Gli autori delle due revisioni sistematiche (33, 34) e del documento di HTA (36) dichiarano l'assenza di conflitti di interesse, mentre gli autori della revisione di documenti di HTA (35), dichiarano di aver ricevuto fondi dalle case produttrici del device, non finalizzati alla produzione del documento stesso. Il maggior limite relativo alla certezza delle prove presentate deriva dal fatto che gli studi primari inclusi nei documenti considerati sono quasi tutti sponsorizzati dalle case produttrici del device e gli autori non</p>

Copia

hanno considerato questo rischio di distorsione nella valutazione della certezza delle prove. Anche lo studio primario (31) incluso nella nostra sintesi (ma non nelle revisioni o nel documento di HTA) era sponsorizzato da una casa produttrice.

Votazioni:

In favore della TAVI: 5
 Probabilmente in favore della TAVI: 2
 Probabilmente a favore della terapia chirurgica: 2
 In favore della terapia chirurgica: 1
 Variabile: 1

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- Riduce l'equità
- Probabilmente riduce l'equità
- Probabilmente nessun impatto
- Probabilmente migliora l'equità
- Migliora l'equità

Non sono stati identificati studi che valutassero quest'aspetto

Votazioni:

Non so: 5
 Probabilmente nessun impatto: 2
 Probabilmente ridotta: 2
 Probabilmente aumentata: 1
 Variabile :1

<input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non so		
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Non sono stati identificati studi che valutassero quest'aspetto	Presumibilmente vi sono portatori di interessi che potrebbero valutare diversamente la distribuzione di benefici, danni e costi. Votazioni: Si: 5 Probabilmente si: 4 Non so: 1 Varia: 1
Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Sintesi dei risultati Sono stati inclusi 8 studi: 3 position statement (10, 38, 39), 1 documento di policy (40), 1 documento di scopo(41) e 3 analisi retrospettive (42, 43, 44). Gli studi che valutano le caratteristiche dei centri TAVI (10, 38, 39, 40) concordano nella necessità di una valutazione critica del paziente da parte dell'Heart Team, composto da almeno un: - Cardiologo Interventista - Cardiochirurgo - Specialisti in imaging (cardiologo con competenze in ecocardiografia e/o radiologo) - Cardiologo clinico - Cardio-Anestesista	Tutti i cardiocirurghi che non hanno mai effettuato una sostituzione valvolare per via transcatetere dovrebbero ricevere un tutoring con un esperto nelle prime 10 procedure.

<p>- Geriatra/ Medico internista</p> <p>I Requisiti minimi strutturali dei centri dovrebbero essere i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sono ritenuti idonei laboratorio di Emodinamica con spazi adeguati e disponibilità di tecnologia per circolazione extracorporea o sala operatoria cardiocirurgica con tecnologia per imaging adeguata. - Cardiocirurgia in sede (attiva quotidianamente che esegua almeno 40 interventi di SVA per anno con tassi di mortalità <4%, DM 70/2015 (45) - Cardiologia Interventistica che esegua almeno 400 angioplastiche coronariche/anno. - Disponibilità di ECMO con personale competente - Rianimazione post-cardiocirurgica. - Centro Elettrostimolazione certificato per l'impianto di pacemaker e defibrillatori. - Unità di terapia intensiva cardiologica (UTIC) - Servizio di cardio-anestesia. - Chirurgia vascolare con competenza endovascolare. - Radiologia con angio-tomografia computerizzata cardio-sincronizzata (TC) multistrato - Laboratorio di Ecocardiografia (ETT, ETE, 3D) - Servizi di neurologia, nefrologia con emodialisi, geriatria/medicina interna - Partecipazione attiva dell'istituzione al registro TAVI per valutazione di esito (completezza e accuratezza dei dati forniti come definito dal registro) <p>I Requisiti minimi dell'operatore dovrebbero essere i seguenti:</p> <p><u>Cardiologo interventista:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - procedure diagnostiche coronariche; - cateterizzazione del cuore sinistro e valutazione invasiva delle patologie della valvola aortica; - angioplastica coronarica; - contropulsazione aortica, - valvuloplastica aortica <p><u>Requisiti per il Cardiocirurgo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Comprovata esperienza in interventi di sostituzione valvolare chirurgica (AVR) in pazienti ad alto rischio operatorio. Sarebbe auspicabile una esperienza nella chirurgia mini-invasiva della valvola aortica attraverso mini-sternotomia e/o mini-toracotomia. - 100 interventi AVR di cui almeno 10 in pazienti a rischio aumentato (STS score da >6 a >8) - 25 AVR/anno <p><u>Operatori TAVI</u></p> <p>Possono essere cardiologi interventisti e/o cardiocirurghi certificati. La certificazione per chi non ha mai effettuato una sostituzione valvolare per via trans-catetere (TAVI) richiede un tutoring con un esperto nelle prime 30 procedure. Uno studio (46), suggerisce che per garantire la massima sicurezza, al tavolo operatorio sarebbe auspicabile fossero presenti due operatori TAVI, possibilmente un cardiologo interventista ed un cardiocirurgo opportunamente formati.</p>	<p><u>Requisiti per un nuovo centro che programmi TAVI:</u> Il position document americano (38), è l'unico che definisce tali requisiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valutazione sia da parte di un cardiocirurgo che di un cardiologo con conoscenze ed esperienza sia nel TAVI che nel SAVR, istruzione dei pazienti in merito alle opzioni di trattamento da parte del team multidisciplinare, usare un processo decisionale che incorpora le preferenze dei pazienti. - L'operatore proposto per un nuovo programma TAVI dovrebbe documentare una precedente esperienza come partecipazione ad almeno 100 TAVI nell'arco della sua carriera 50 delle quali come primo operatore. - Il chirurgo proposto per un nuovo programma TAVI dovrebbe documentare 100 SAVR nell'arco della sua carriera o 25 nell'anno precedente o 50 in 2
--	--

	<p>Due studi (42, 43) dimostrano un'associazione positiva tra alto volume dell'operatore e mortalità e complicanze, tuttavia gli studi non individuano la soglia di alto volume.</p> <p>I risultati relativi al volume di attività sono riportati da 6 studi (47, 48, 49, 50, 51, 44)</p> <p><u>Requisiti minimi dei volumi di attività dei centri TAVI</u></p> <p>- Tre studi evidenziano un'associazione tra volumi ed esiti, dando una soglia di alto volume variabile con un range da 50 a 100 TAVI per anno (48, 49, 44)</p> <p><u>Analisi della curva di apprendimento</u></p> <p>-Tre studi indagano la curva di apprendimento dimostrando che prestazioni procedurali ottimali sono raggiunte in modo variabile a seconda dell'esito e dello studio dopo circa 25-70 procedure (47, 50, 51).</p> <p>Ulteriori informazioni: un membro del panel a luglio 2019 ci ha segnalato uno studio pubblicato sul The New England Journal of Medicine nel Giugno 2019 di Vemulapalli. Lo studio analizza le associazioni tra volumi ospedalieri e dell'operatore ed esiti per 113.662 procedure TAVI eseguite tra il 2015 ed il 2017 (di cui 96.256 eseguite con approccio Trans Femorale) in 555 ospedali negli Stati Uniti d'America in pazienti a rischio intermedio e alto. Le procedure sono state eseguite da 2.960 operatori.</p> <p>La mediana del volume ospedaliero era 54 (range 36 – 86) quella degli operatori 27 (range 17 – 43). I volumi erano divisi in quartili dal volume più basso a quello più alto.</p> <p>Lo studio osserva un'associazione inversa volume-mortalità per le procedure TAVR transfemorali. La mortalità a 30 giorni è stata maggiore e più variabile negli ospedali con un basso volume rispetto agli ospedali con un elevato volume.</p> <p>In particolare i risultati riportano quanto segue:</p> <p>TAVI TF</p> <p>Volume Ospedale. Significativa associazione non lineare tra mortalità e volume ospedaliero annuale delle procedure TAVR transfemorali. I risultati evidenziano una riduzione relativa della mortalità, aggiustata per covariate considerate del Registro TVT per il rischio operatorio e il numero dei casi per operatore, del 19,45% negli ospedali con volume più alto (143 TAVR) rispetto a quelli con volume più basso (27 TAVR). La mortalità a 30 giorni aggiustata, è stata maggiore e più variabile nel quartile a più basso volume (3,19%; 95% CI, da 2,78 a 3,67) rispetto al quartile a più alto volume (2,66%; 95% CI, da 2,48 a 2,85). Solo 7 ospedali eseguivano almeno 250 TAVR/anno.</p> <p>Volume Operatore. Associazione non lineare tra la mortalità (non aggiustata e aggiustata) e il volume annuale dell'operatore delle procedure TAVR transfemorali. I risultati evidenziano una riduzione relativa della mortalità del 24,25% per le TAVR effettuate da operatori con volume più alto (70 TAVR) rispetto a quelli con volume più basso (11 TAVR). La mortalità a 30 giorni aggiustata, è stata maggiore nel quartile a più basso volume (3,54%) rispetto al quartile a più alto volume (2,84%). Solo 200 operatori eseguono almeno 75 casi/anno.</p> <p>TAVI non TF</p> <p>Per quanto riguarda l'analisi relativa a 8.644 procedure TAVI non TF eseguite in 486 siti, i risultati mostrano che c'era una relazione non lineare tra il volume ospedaliero e la mortalità (non aggiustata e aggiustata). La mortalità aggiustata a 30</p>	<p>anni e almeno 20 nell'anno precedente l'avvio del programma TAVR</p> <p>- L'istituzione dovrebbe documentare un Volume minimo di 300 PCI/anno; presenza di medici esperti e competenti in interventi vascolari arteriosi; presenza di medici esperti nell'impianto di pacemaker.</p> <p>- I direttori dei programmi sono responsabili di un accurato reporting del volume clinico e dei risultati del team multidisciplinare al Registro STS/TVT e alla banca dati nazionale STS o analoghi in altre nazioni.</p> <p>Ulteriori risultati relativi ai volumi</p> <p><u>Volume dell'ospedale</u></p> <p>La definizione di soglia di volume ospedaliera era considerata in tre studi ed era variabile: in due studi basso volume ≤ 20 alto ≥ 60 casi l'anno (38, 41); in un altro (44) come basso volume < 40 casi l'anno, intermedio 40-75</p>
--	---	--

	<p>giorni era del 10,13% nel quartile a più basso volume e del 6,40% nel quartile a più alto volume. Solo 2 ospedali hanno registrato più di 50 casi all'anno. Non c'è stata alcuna associazione tra il volume della procedura e l'esito della complicanza composita.</p>	<p>casi l'anno e alto >75 casi l'anno. Due su tre studi inclusi nel documento di scopo della SHTG del 2016 dimostrano che i pazienti trattati negli ospedali a basso volume avevano una maggiore mortalità intraospedaliera mentre il terzo studio non evidenziava differenze. L'analisi retrospettiva di Verma del 2017 mostrava una differenza significativa nelle riammissioni per tutte le cause e per cause cardiache tra i centri ad alto volume (9,2%) e quelli basso volume (47,6%) ($p < 0,001$) a 30 giorni. Tuttavia, non ci sono differenze nella mortalità a 30 giorni, attacco cerebrovascolare, insufficienza renale dipendente dalla dialisi, o necessità di un nuovo pacemaker tra alto, intermedio e basso volume. <u>Volume operatore</u> La definizione di soglia di volume operatore era considerata in tre studi:</p>
--	---	--

Copia

Per i cardiologi interventisti che non hanno mai effettuato una TAVI sono suggeriti i seguenti pre-requisiti (39):
100 interventi strutturali o 20 interventi nella struttura cardiaca sinistra per anno di cui almeno 10 di valvuloplastica aortica. Tutti i cardiologi interventisti dovrebbero ricevere un tutoring con un esperto nelle prime 10/20 procedure. L' aumento dell'esperienza procedurale della TAVI, porta ad un minor numero di complicanze sia a breve che a lungo termine. Vi è un'associazione statisticamente significativa tra esperienza del team e un tempo di fluoroscopia più breve, un tempo dell'intervento più breve ed un minor volume del materiale di contrasto (42).
I risultati di un altro studio (43) dimostrano che è necessario fare un

	<p style="font-size: 48px; color: lightblue; opacity: 0.5; transform: rotate(-30deg);">Copia</p>	<p>adeguato numero di procedure per ridurre le complicanze. La mortalità a 30 gg era 11% nel Gruppo A (da 1 a 128 procedure) e 7% nel gruppo B (da 129 a 257 procedure), la differenza c'è ma non è significativa. Sanguinamento maggiore, ictus e insufficienza renale diminuiscono significativamente nel Gruppo B.</p> <p>Votazioni: Probabilmente si: 8 Si: 2 Probabilmente no: 1</p>
--	--	---

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Variano	Non lo so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

	GIUDIZI						
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore della terapia chirurgica	Probabilmente a favore della terapia chirurgica	Non favorisce né la terapia chirurgica né la TAVI	Probabilmente a favore della TAVI	A favore della TAVI	Varia	Non lo so
RISORSE RICHIESTE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non lo so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore della terapia chirurgica	Probabilmente a favore della terapia chirurgica	Non favorisce né la terapia chirurgica né la TAVI	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore della TAVI	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non lo so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro la TAVI ○	Raccomandazione debole contro la TAVI ○	Raccomandazione debole a favore sia della TAVI che della terapia chirurgica ○	Raccomandazione debole a favore della TAVI ●	Forte raccomandazione a favore della TAVI ○
---	--	--	---	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con stenosi aortica severa ad alto rischio operatorio, il panel raccomanda debolmente la TAVI rispetto alla terapia chirurgica
L'esito delle votazioni è stato il seguente: Forte raccomandazione a favore della TAVI: 5; Raccomandazione debole a favore sia della TAVI che della terapia chirurgica: 3; Raccomandazione debole contro la TAVI: 2; Raccomandazione debole a favore della TAVI: 1

Giustificazione

La stenosi aortica è una patologia la cui storia naturale non è modificata dal trattamento conservativo e l'impianto di una protesi biologica o meccanica mediante sternotomia mediana in circolazione extracorporea (SAVR) è stato l'intervento a lungo raccomandato sia dalle linee guida americane che europee, per pazienti sintomatici con SA severa e pazienti asintomatici con frazione di eiezione ridotta (<50%). Pertanto in questa popolazione, costituita da pazienti ad alto rischio operatorio, una tecnica meno invasiva come l'impianto valvolare aortico transcateretere rappresenta un trattamento da tenere altamente in considerazione, nonostante la qualità/certezza delle prove disponibili relativamente ad efficacia e sicurezza sia molto bassa

Considerazioni per l'implementazione

Per poter operare in condizioni ottimali i requisiti minimi strutturali dei centri dovrebbero essere i seguenti:

- presenza di un heart team che faccia una valutazione critica del paziente candidato alla TAVI
- presenza di un laboratorio di Emodinamica con spazi adeguati e disponibilità di tecnologia per circolazione extracorporea o sala operatoria cardiocirurgica con tecnologia per imaging adeguata e cardiocirurgia in sede. Viene inoltre richiesta la partecipazione attiva dell'istituzione al registro TAVI per valutazione di esito.

I Requisiti minimi dell'operatore dovrebbero essere i seguenti:

Cardiologi interventisti e/o cardiocirurghi certificati.

Per quanto attiene ai volumi di attività, si osserva un'associazione positiva tra volumi ed esiti. E' necessario definire una soglia minima di procedure/anno sia per l'ospedale che per l'operatore, non essendo possibile dedurla dai dati di letteratura.

Monitoraggio e valutazione

Per poter monitorare e valutare l'aderenza alle raccomandazioni si raccomanda:

- Seguire le modalità di registrazione e codifica degli interventi chirurgici su valvole cardiache eseguiti per via transcatetere (Linee Guida per la codifica TAVI e altre procedure TC trasmesse dal Ministero della Salute (10/2016) e delle modalità di registrazione aggiuntiva prevista dalla determina G17352 della Regione Lazio sulla nuova SDO)

BIBLIOGRAFIA

1. Baumgartner et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* 2017;38(36):2739–91
2. Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, Milojevic M, Mylotte D, Nkomo VT, Kappetein PA. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J*. 2018 Jul 21;39(28):2635-2642.
3. Eweborn GW, Schirmer H, Heggelund G, et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart* 2013;99(6):396-400.
4. Gulino SDLA, Indelicato A. *Aortic Stenosis: Epidemiology and Pathogenesis*. Springer; 2018.
5. De Sciscio P, Brubert J, De Sciscio M, et al. Quantifying the shift toward transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10(6).
6. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA et al. 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(23): e521-643
7. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the joint tasks force on management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012; 33:2451–96
8. Sondergaard L, Steinbruchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Two-year outcomes in patients with severe aortic valve stenosis randomized to transcatheter versus surgical aortic valve replacement: The all-comers Nordic aortic valve intervention randomized clinical trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2016
9. Frerker C, Bestehorn K, Schluter M, Bestehorn M, Hamm CW, Mollmann H, et al. In-hospital mortality in propensity-score matched low-risk patients undergoing routine isolated surgical or transfemoral transcatheter aortic valve replacement in 2014 in Germany. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society* 2017; 106:610-7
10. Tarantini G, Esposito G, Musumeci G, Fraccaro C, Franzone A, Castiglioni B, et al. Update of the position document of the Italian society of interventional Cardiology (SICI-GISE) on the minimum requirements for hospitals and operators performing procedures of a transcatheter implantation of aortic valve prostheses. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2018; 19(9):519-29
11. Lytvyn L, Guyatt GH, Manja V, Siemieniuk RA, Zhang Y, Agoritsas T, Vandvik, PO. Patient values and preferences on transcatheter or surgical aortic valve replacement therapy for aortic stenosis: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6: e014327. doi:10.1136/bmjopen-2016-014327
12. Hahn RT, Pibarot P, Stewart WJ, Weissman NJ, Gopalakrishnan D, Keane MG, et al. Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: a longitudinal study of echocardiography parameters in cohort A of the PARTNER trial (placement of aortic transcatheter valves). *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 2514±2521.
13. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012; 366:1686-95.
14. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, 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. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364:2187-98.24.
16. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014; 370:1790-98
17. Conte JV, Hermiller J, Resar JR, Deeb GM, Gleason TG, Adams DH, et al. Complications After Self-expanding Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;29(3):321-30.
18. 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; 67:2565-74.
19. Miller DC, Blackstone EH, Mack MJ, Svensson LG, Kodali SK, Kapadia S, et al. Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143:832-43
20. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:113-21
21. Baine KR, Natarajan MK, Mercuri M, Lai T, Teoh K, Kevin Teoh, Chu V, et al. Treatment assignment of high-risk symptomatic severe aortic stenosis patients referred for transcatheter Aortic Valve implantation. *American Journal of Cardiology* 2013; 112:100-3.
22. Clavel MA, Webb JG, Rodés-Cabau J, Masson JB, Dumont E, De Larochellie R et al. Comparison between transcatheter and surgical prosthetic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction. *Circulation* 2010; 122:1928-36
23. Conradi L, Seiffert J, Treede H, Silaschi M, Baldus S, Schirmer J, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a propensity score analysis in patients at high surgical risk. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012; 143:64-71.y
24. De Carlo M, Giannini C, Ettori F, Fiorina C, Guarracino F, Curello S, et al. Impact of treatment choice on the outcome of patients proposed for transcatheter aortic valve implantation. *Euro Intervention* 2010; 6:568-74.

25. Motloch LJ, Reda S, Rottlaender D, Khatib R, Müller-Ehmsen J, Seck C, et al. Post procedural atrial fibrillation after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement. *Annals of Thoracic Surgery* 2012; 93:124-31.
26. Santarpino S, Pfeiffer S, Jessl J, Dell'Aquila AM, Pollari F, Pauschinger M, et al. Sutureless replacement versus transcatheter valve implantation in aortic valve stenosis: A propensity-matched analysis of 2 strategies in high-risk patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014;147(2):561-7.
27. Silberman S, Abu Akr F, Bitran D, Almagor Y, Balkin J, Tauber R, et al. Comparison between transcatheter and surgical aortic valve replacement: a single-center experience. *Journal of Heart Valve Disease* 2013; 22:448-54.
28. Stohr R, Dohmen G, Herpertz R, Brehmera K, Aktuga O, Koosa R, et al. Thirty-day outcome after transcatheter aortic valve implantation compared with surgical valve replacement in patients with high-risk aortic stenosis: a matched comparison. *Journal of Home Economics* 2011; 22:5965-600
29. Walther T, Schuler G, Borger MA, Kempfert J, Seeburger J, Ruckert Y, et al. Transapical aortic valve implantation in 100 consecutive patients: comparison to propensity matched conventional aortic valve replacement. *European Heart Journal* 2010; 31:1398-403
30. Zierer A, Wimmer-Greinecker G, Martens S, Anton Moritz A, Doss M. Is transapical aortic valve implantation really less invasive than minimally invasive aortic valve replacement? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2009; 138:1067-72
31. Povero M, Miceli A, Pradelli L, Ferrarini M, Pincioli M, Glauber M. Cost-utility of surgical sutureless bioprostheses vs TAVI in aortic valve replacement for patients at intermediate and high surgical risk. *Clinicoecon Outcomes Res*; 2018; 10:733-745
32. Berti E, Fortuna D, Bartoli S, Ciuca C, Orlando A, Scondotto S, et al. I costi di ricovero e follow-up delle procedure di sostituzione valvolare aortica per via percutanea e cardiocirurgica a confronto: analisi secondo le prospettive del Sistema Sanitario Regionale e dell'Ospedale. *G Ital Cardiol*; 2016; 17 (12 Suppl 1):22S-30S
33. Cao C, Liou KP, Pathan FK, Virk S, McMonnies R, Wolfenden H, Indraratna P. Transcatheter Aortic Valve Implantation versus Surgical Aortic Valve Replacement: Meta-Analysis of Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness. *Curr Pharm Des*. 2016;22(13):1965-77
34. Gialama F, Prezerakos P, Apostolopoulos V, Maniadakis N. Systematic review of the cost-effectiveness of transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018; 4(2):81-90.
35. Kularatna S, Byrnes J, Mervin MC, Scuffham PA. Health Technology Assessments Reporting Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016; 32(3):89-96
36. Wolf S, Fischer S. Transcatheter Aortic Valve Implantation Part I: A systematic review of health economic evaluations. LBI-HTA Projektbericht Nr.:95a. 2017. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.
37. Ailawadi G, LaPar DJ, Speir AM, Ghanta RK, Yarboro LT, Crosby IK, et al. Contemporary Costs Associated with Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Propensity-Matched Cost Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2016; 101(1):154-60
38. Bavaria JE, Tommaso CL, Brindis RG, Carroll JD, Michael Deeb G, Feldman TE, et al. 2018 AATS/ACC/SCAI/STS expert consensus systems of care document: Operator and institutional recommendations and requirements for transcatheter aortic valve replacement: A Joint Report of the American Association for Thoracic Surgery, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019; 93(3):E153-E184. doi: 10.1002/ccd.27811
39. Walters DL, Webster M, Pasupati S, Walton A, Muller D, Stewart J et al. Position Statement for the Operator and Institutional Requirements for a Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Program. *Heart, Lung and Circulation*. 2015; 24(3):219-23
40. NHS Commissioning Board Clinical Reference Group for Specialised Cardiology. Clinical Commissioning Policy: Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) for Aortic Stenosis. 2013, Reference: NHSCB/A09/P/a. Available at: <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/a09-p-a.pdf> [Last accessed 5 January 2019]
41. (Scottish Health Technologies Group (SHGT). What evidence is there of an association between TAVI procedure volume and patient outcomes? (2016). Technologies scoping reports. [online] Healthcare Improvement Scotland. Available at: <http://www.healthcareimprovementscotland.org/his/idoc.ashx?docid=8e51102c-edd0-4083-829e-4838e2fb3496&version=-1> [Accessed August. 2018].
42. Aalaei-Andabili SH, Anderson RD, Bavry AA, Lee TC, Wayangankar S, Arnaoutakis GJ, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Efficiency and Safety Improvements with Progressive Experience and Improved Technology. *Innovations (Philadelphia, Pa)*. 2018;13(2):120-4.
43. Arai T, Romano M, Lefevre T, Hovasse T, Bouvier E, Morice MC, et al. Impact of procedural volume on outcome optimization in transaortic transcatheter aortic valve implantation. *International journal of cardiology*. 2016; 223:292-6.
44. Verma DR, Pershad Y, Lazkani M, Fang K, Morris M, Pershad A. Volume-outcome relationships for transcatheter aortic valve replacement-risk-adjusted and volume stratified analysis of TAVR outcomes. *Indian Heart Journal*. 2017; 69(6):700-6.

45. DM. Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. G.U. 4 giugno 2015, n. 127; 2015. www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2015/06/04/127/sg/pdf
46. Parma R, Dąbrowski M, Ochała A, Witkowski A, Dudek D, Siudak Z, et al. The Polish Interventional Cardiology TAVI Survey (PICTS): adoption and practice of transcatheter aortic valve implantation in Poland. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2017;13(1):10-17.
47. Alli O, Rihal CS, Suri RM, Greason KL, Waksman R, Minha S, et al. Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Technical performance. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016; 87(1):154-62. doi: 10.1002/ccd.26120
48. Carroll JD, Vemulapalli S, Dai D, Matsouaka R, Blackstone E, Edwards F, et al. Procedural Experience for Transcatheter Aortic Valve Replacement and Relation to Outcomes: The STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):29-41. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.056.
49. de Biasi AR, Paul S, Nasar A, Girardi LN, Salemi A. National Analysis of Short-Term Outcomes and Volume-Outcome Relationships for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Era of Commercialization. *Cardiology*. 2016;133(1):58-68. doi: 10.1159/000440694.
50. Minha S, Waksman R, Satler LP, Torguson R, Alli O, Rihal CS, et al. Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Success and safety. *Cardiovasc Interv*; 2016. Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Success and safety. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(1):165-75. doi: 10.1002/ccd.26121
51. Suri RM, Minha S, Alli O, Waksman R, Rihal CS, Satler LP, et al Learning curves for transapical transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: technical performance, success, and safety. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(3):773-780.e14. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.04.028. Epub 2016 Apr 13.

Pazienti con stenosi aortica severa a rischio operatorio intermedio, confronto tra TAVI e la Chirurgia tradizionale

DOMANDA

In pazienti con stenosi aortica severa a rischio operatorio intermedio bisognerebbe utilizzare la TAVI o la Chirurgia tradizionale?

POPOLAZIONE:	Stenosi aortica severa in pazienti a rischio operatorio intermedio
INTERVENTO:	TAVI
CONFRONTO:	Terapia chirurgica
ESITI PRINCIPALI:	Mortalità; Ictus; Infarto del miocardio; Endocardite; Insufficienza renale; Sanguinamento maggiore; Impianto di pacemaker; Complicanze cardiovascolari maggiori; Fibrillazione atriale; Reintervento
SETTING:	Ospedaliero
PROSPETTIVA:	Servizio sanitario

VALUTAZIONE

Problema Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>La stenosi aortica (SA) è una valvulopatia cronica evolutiva che porta progressivamente e rapidamente allo sviluppo di un'insufficienza cardiaca.</p> <p>Secondo le più recenti Linee Guida per il trattamento delle valvulopatie cardiache (1) la stenosi aortica di tipo degenerativo rappresenta la valvulopatia più frequente nei paesi occidentali, soprattutto nella fascia di età superiore a 65 anni ed è una patologia è età-dipendente, quindi destinata ad aumentare con il progressivo invecchiamento della popolazione.</p> <p>In una recente metanalisi di 39 studi (2) è stata calcolata un'incidenza di SA severa pari a 4,4 % /anno [IC95% 3.0–6.1] in pazienti ≥65 anni. Altri studi stimano in Europa un'incidenza pari a circa lo 0.49% per anno (3), che nelle persone oltre i 65 anni sale a 2–7% (4). Per quanto riguarda la prevalenza, è stata stimata una prevalenza globale di SA pari al 4,5%, corrispondente a circa 16,1 milioni di persone con patologia nei paesi occidentali. In particolare, stratificando per regione,</p>	

	<p>circa 7,5 milioni di casi di SA sono stati stimati in Europa (95% CI, 5.7– 9.5) e 4,5 milioni (95% CI, 3.5–5.7) in Nord America (5).</p> <p>La storia naturale della malattia non è modificata dal trattamento conservativo e l'impianto di una protesi biologica o meccanica mediante sternotomia mediana in circolazione extracorporea (SAVR) è stato l'intervento a lungo raccomandato sia dalle linee guida americane che europee (6, 7), per pazienti sintomatici con SA severa e pazienti asintomatici con frazione di eiezione ridotta (<50%).</p> <p>Negli ultimi anni, in seguito al rapido sviluppo di tecniche chirurgiche meno invasive come l'impianto valvolare aortico transcateretere (TAVI) e alla conduzione di studi randomizzati controllati che confrontano SAVR con TAVI, il trattamento di pazienti con SA severa si è notevolmente modificato. Attualmente la TAVI rappresenta il trattamento di elezione per pazienti non operabili o ad alto rischio e si è assistito ad una crescita esponenziale del numero di procedure TAVI, soprattutto in Europa e Stati Uniti. Recentemente tale procedura viene considerata anche per i pazienti a basso rischio (8, 9). Simulando possibili scenari se si considerano tutti i pazienti a rischio intermedio trattati con TAVI e tutti i pazienti a basso rischio trattati con SAVR, il numero annuale di candidati per la TAVI aumenterebbe del 7%, cioè 122.402 ogni anno in Europa e 62.467 candidati in Nord America. In un secondo scenario, trattando con TAVI sia i pazienti a rischio intermedio che a basso rischio, il numero di candidati arriverebbe a 177.462 in Europa e 90.135 in Nord America (2).</p> <p>In Italia, i risultati prodotti da un'indagine della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE) mostrano che, seguendo le raccomandazioni delle Linee Guida, i pazienti candidabili alla TAVI sarebbero 32.000, ma soltanto poco più di 5.500 sono stati effettivamente trattati, con un numero di impianti per milione di abitanti pari a 75. Inoltre, rispetto alle procedure TAVI effettuate, pur registrandosi un aumento del 20,4% nel 2017 rispetto al 2016, l'indagine evidenzia una notevole disomogeneità tra le diverse regioni, con un divario considerevole nel numero delle prestazioni effettuate (10).</p> <p>L'aumento della popolazione anziana e il progressivo miglioramento della tecnologia in termini di sicurezza e durabilità sono due fattori che determineranno nei prossimi anni un ulteriore aumento dell'uso della TAVI, con un impatto sempre maggiore sul sistema sanitario e sulla sua sostenibilità.</p>	
<p>Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 		<p>Nello studio di PARTNER 2A (11) sono disponibili informazioni relative ai seguenti esiti a 30 giorni: <u>Mortalità a 30 gg:</u> 39/1011 gruppo TAVI,</p>

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)	Commenti
	Rischio con Terapia chirurgica	Rischio con TAVI				
Mortalità follow up: 1 anno	Popolazione in studio 103 per 1.000	100 per 1.000 (83 a 121)	RR 0.97 (0.80 a 1.17)	3887 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕ BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe ridurre leggermente il rischio di mortalità a 1 anno
Mortalità follow up: 2 anni	Popolazione in studio 181 per 1.000	140 per 1.000 (80 a 241)	RR 0.77 (0.44 a 1.33)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,d}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di mortalità a 2 anni ma le prove sono molto incerte
Ictus follow up: 1 anno	Popolazione in studio 74 per 1.000	68 per 1.000 (54 a 87)	RR 0.92 (0.72 a 1.17)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{a,e}	La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di ictus a 1 anno
Ictus follow up: 2 anni	Popolazione in studio 83 per 1.000	85 per 1.000 (63 a 112)	RR 1.02 (0.76 a 1.35)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕⊕ BASSA ^{a,d}	La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di ictus a 2 anni
Infarto del miocardio follow up: 1 anno	Popolazione in studio 24 per 1.000	22 per 1.000 (14 a 34)	RR 0.93 (0.60 a 1.44)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{a,e}	La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di infarto del miocardio a 1 anno
	Popolazione in studio					

41/1021 gruppo chirurgia, Ictus a 30 gg: 55/1011 gruppo TAVI, 61/1021 gruppo chirurgia Infarto a 30 gg: 12/1011 nel gruppo TAVI, 19/1021 gruppo chirurgia Insufficienza renale a 30 gg: 13/1011 gruppo TAVI, 31/1021 gruppo chirurgia Complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg: 80/1011 gruppo TAVI, 51/1021 gruppo chirurgia Sanguinamento maggiore a 30 gg: 105/1011 gruppo TAVI, 442/2021 gruppo chirurgia, p<0.001 Impianto di pacemaker a 30 gg: 85/1011 gruppo TAVI, 68/1021 gruppo chirurgia Fibrillazione atriale a 30 gg: 91/1011 gruppo TAVI, 265/1021 gruppo chirurgia, p<0.001
Gli unici esiti con significatività statistica sono la fibrillazione atriale ed il sanguinamento maggiore in favore della

Endocardite follow up: 1 anno	7 per 1.000	6 per 1.000 (2 a 14)	RR 0.81 (0.33 a 2.01)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{a,e}	La TAVI potrebbe ridurre leggermente il rischio di endocardite a 1 anno
Insufficienza renale follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.52 (0.32 a 0.83)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{e,f}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale ad 1 anno
	91 per 1.000	47 per 1.000 (29 a 75)				
Insufficienza renale follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 0.48 (0.25 a 0.93)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕⊕ BASSA ^{d,g}	La TAVI potrebbe ridurre sensibilmente il rischio di insufficienza renale ad 2 anni
	71 per 1.000	34 per 1.000 (18 a 66)				
Sanguinamento maggiore follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.74 (0.15 a 3.62)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,e,h}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 1 anno ma le prove sono molto incerte
	295 per 1.000	218 per 1.000 (44 a 1.000)				
Sanguinamento maggiore follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 0.45 (0.28 a 0.73)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕ MOLTO BASSA ^{d,i}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 2 anni ma le prove sono molto incerte
	448 per 1.000	201 per 1.000 (125 a 327)				
Impianto di pacemaker follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 1.90 (0.73 a 4.95)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,e,j}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di impianto di pacemaker a 1 anno ma le prove sono molto incerte
	87 per 1.000	166 per 1.000 (64 a 432)				
Impianto di pacemaker follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 1.78 (0.78 a 4.06)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕ MOLTO BASSA ^{d,k,l}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di impianto di pacemaker a 2 anni ma le prove sono molto incerte
	95 per 1.000	169 per 1.000 (74 a 385)				

TAVI. e la perdita paravalvolare in favore della chirurgia. Tali informazioni non sono state inserite in tabella poiché provenivano da un singolo studio ed erano consistenti con i dati relativi agli stessi esiti ad 1 e 2 anni per cui è stato possibile effettuare sintesi statistiche poiché erano riportati in più studi. In un Relative Effectiveness Assessment EUnetHTA del 2018 (12) vengono riportati i dati dello studio SURTAVI (13) a 30 gg e a 2 anni che non abbiamo inserito in tabella perché relativi ad una popolazione non stratificata per livello di rischio ((80-82% dei pazienti sono a rischio intermedio, circa 15% a rischio basso e 2-4% rischio alto) relativamente ai seguenti esiti:
Mortalità a 30 gg:
19/879 gruppo TAVI, 13/867 gruppo chirurgia RR 1.44 (95% IC da 0.72 a 2.90),

	Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 2.86 (0.81 a 10.14)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{e,l,m}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 1 anno ma le prove sono molto incerte	Mortalità a 2 anni: 77/879 gruppo TAVI, 70/867 gruppo chirurgia RR 1.08 (95% IC da 0.80 a 1.48), <u>Ictus a 30 gg:</u> 23/879 gruppo TAVI, 42/867 gruppo chirurgia RR 0.54 (95% IC da 0.33 a 0.89), <u>Ictus a 2 anni:</u> 54/879 gruppo TAVI, 74/867 gruppo chirurgia RR 0.72 (95% IC da 0.51 a 1.01) <u>Sanguinamento maggiore a 30 gg:</u> 51/864 gruppo TAVI, 47/796 gruppo chirurgia RR 1.00 (95% IC da 0.68 a 1.47) <u>Sanguinamento maggiore a 2 anni:</u> 72/864 gruppo TAVI, 65/796 gruppo chirurgia RR 1.02 (95% IC da 074 a 1.41) <u>Impianto di pacemaker a 30 gg:</u> 217/864 gruppo TAVI, 48/796 gruppo chirurgia RR 4.17 (95% IC da 3.09 a 5.61) <u>Impianto di pacemaker a 2 anni:</u> 255/864 gruppo TAVI, 69/796 gruppo chirurgia RR
		37 per 1.000	106 per 1.000 (30 a 377)					
	Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 2.01 (0.96 a 4.21)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕⊕ BASSA ^{d,l}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 2 anni	
		49 per 1.000	99 per 1.000 (47 a 207)					
	Fibrillazione atriale follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.41 (0.36 a 0.46)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕ MODERATA ^e	La TAVI probabilmente riduce in modo consistente il rischio di fibrillazione atriale ad 1 anno	
		361 per 1.000	148 per 1.000 (130 a 166)					
	Fibrillazione atriale follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 0.51 (0.32 a 0.84)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕ MOLTO BASSA ^{d,n}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di fibrillazione atriale a 2 anni ma le prove sono molto incerte	
280 per 1.000		143 per 1.000 (89 a 235)						
Reintervento follow up: medio 30 giorni	Popolazione in studio		RR 9.09 (0.49 a 168.60)	2032 (1 RCT) ²	⊕ MOLTO BASSA ^{l,o,p}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di reintervento a 30 giorni ma le prove sono molto incerte		
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)						
Reintervento follow up: medio 1 anno	Popolazione in studio		RR 2.77 (1.24 a 6.17)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕ MODERATA ^e	La TAVI probabilmente aumenta in modo consistente il rischio di reintervento ad 1 anno		
	5 per 1.000	13 per 1.000 (6 a 29)						
	Popolazione in studio							

Reintervento follow up: medio 2 anni	5 per 1.000	13 per 1.000 (5 a 36)	RR 2.63 (0.94 a 7.34)	2032 (1 RCT) ²	⊕ MOLTO BASSA ^{l,o,p}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di reintervento a 2 anni ma le prove sono molto incerte	<p>3.40 (95% IC da 2.66 a 4.36)</p> <p><u>Complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg:</u> 51/879 gruppo TAVI, 8/867 gruppo chirurgia RR 6.29 (95% IC da 3.00 a 13.17)</p> <p><u>Complicanze cardiovascolari maggiori a 2 anni:</u> 59/879 gruppo TAVI, 8/867 gruppo chirurgia RR 7.27 (95% IC da 3.50 a 15.13)</p> <p><u>Fibrillazione atriale a 30 gg:</u> 113/879 gruppo TAVI, 376/867 gruppo chirurgia RR 0.30 (95% IC da 0.25 a 0.36)</p> <p><u>Reintervento a 30 gg:</u> 7/879 gruppo TAVI, 1/867 gruppo chirurgia RR 6.90 (95% IC da 0.85 a 56.00)</p> <p><u>Reintervento a 2 anni:</u> 20/879 gruppo TAVI, 3/867 gruppo chirurgia RR 6.58 (95% IC da 1.96 a 22.05)</p> <p>Riassumendo i dati soprariportati, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sulla mortalità a 30 gg e 2</p>
Note	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serruys PW, Modolo R, Reardon M, Miyazaki Y, Windecker S, Popma J, et al. One-year outcomes of patients with severe aortic stenosis and an STS-PROM of less than three percent in the SURTAVI trial. EuroIntervention; 2018. 2. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson L G, Kodali S K, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. New England Journal of Medicine 2016; 374:1609-20 3. Reardon MJ, Kleiman NS, Adams DH, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GMI, et al. Outcomes in the Randomized CoreValve US Pivotal High-Risk Trial in Patients with a Society of Thoracic Surgeons Risk Score of 7% or Less. JAMA cardiology 2016; 1:945-9. <ol style="list-style-type: none"> a. Downgraded of one level because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment b. Downgraded of one level because two studies were at unclear risk for random sequence generation and allocation concealment; one study was at unclear risk for attrition bias and three at high risk for other bias (due to: one or more of the authors are industry employees and the sponsor is directly involved in the conduct of the trial). c. Downgraded of two levels because I2=83% d. Downgraded of one level because one study was at unclear risk for random sequence generation, allocation concealment and attrition bias; two studies were at high risk for other bias (due to: one or more of the authors are industry employees and the sponsor is directly involved in the conduct of the trial). e. Downgraded of one level because all two studies were at unclear risk for random sequence generation and allocation concealment and all two studies were at high risk for other bias (due to: one or more of the authors are industry employees and the sponsor is directly involved in the conduct of the trial). f. Downgraded of one level because I2=67% g. Downgraded of one level because I2=65% h. Downgraded of two levels because I2=98% i. Downgraded of two levels because I2=86% j. Downgraded of two levels because I2=96% k. Downgraded of two levels because I2=89% l. Downgraded of one level because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment and wide confidence intervals (CI) m. Downgraded of two levels because I2=91% n. Downgraded of two levels because I2=85% o. Not applicable because a single study p. Downgraded of two levels because the study was at unclear risk for random sequence generation and allocation concealment and at high risk for other bias (due to one or more of the authors are industry employees and the sponsor is directly involved in the conduct of the trial) 						

Copia

anni, il rischio di ictus a 2 anni, il sanguinamento maggiore a 30 gg e 2 anni e il rischio di re-intervento a 30 gg
la TAVI probabilmente riduce il rischio di ictus e di fibrillazione atriale a 30 gg
la TAVI probabilmente aumenta il rischio di impianto di pacemaker e di complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg e 2 anni ed il rischio di re-intervento a 2 anni
I dati relativi ad 1 anno sono stati estratti da noi e riportati in tabella e provengono da (14) che stratificava per rischio e permetteva di estrarre dati solo per la popolazione a rischio intermedio.
Infine il report EUnetHTA riporta i dati relativi alla perdita paravalvolare (paravalvular leak) che è un esito correlato al rigurgito aortico per 2 studi (11, 13):
alla dimissione: RR 9.18 (95% IC da 3.97 a 21.22)

		ad 1 anno: RR 9.38 (95% IC da 3.77 a 23.33) a 2 anni: RR 14.74 (95% IC da 5.04 a 43.08) I risultati di questo esito indicano che la TAVI probabilmente aumenta il rischio di perdita paravalvolare.
--	--	---

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)	Commenti
		Rischio con Terapia chirurgica	Rischio con TAVI				
	Mortalità follow up: 1 anno	Popolazione in studio 103 per 1.000	100 per 1.000 (83 a 121)	RR 0.97 (0.80 a 1.17)	3887 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕ BASSA ^{a,b}	La TAVI potrebbe ridurre leggermente il rischio di mortalità a 1 anno
	Mortalità follow up: 2 anni	Popolazione in studio 181 per 1.000	140 per 1.000 (80 a 241)	RR 0.77 (0.44 a 1.33)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,c,d}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di mortalità a 2 anni ma le prove sono molto incerte
	Popolazione in studio						

Inoltre nello studio di PARTNER 2A (11) sono disponibili informazioni relative ai seguenti esiti a 30 giorni:
Mortalità a 30 gg: 39/1011 gruppo TAVI, 41/1021 gruppo chirurgia,
Ictus a 30 gg: 55/1011 gruppo TAVI, 61/1021 gruppo chirurgia
Infarto a 30 gg: 12/1011 nel gruppo TAVI, 19/1021 gruppo chirurgia
Insufficienza renale a 30 gg: 13/1011 gruppo TAVI, 31/1021 gruppo chirurgia
Complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg:

Ictus follow up: 1 anno	74 per 1.000	68 per 1.000 (54 a 87)	RR 0.92 (0.72 a 1.17)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{a,e}	La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di ictus a 1 anno	80/1011 gruppo TAVI, 51/1021 gruppo chirurgia <u>Sanguinamento maggiore a 30 gg:</u> 105/1011 gruppo TAVI, 442/2021 gruppo chirurgia, p<0.001 <u>Impianto di pacemaker a 30 gg:</u> 85/1011 gruppo TAVI, 68/1021 gruppo chirurgia <u>Fibrillazione atriale a 30 gg:</u> 91/1011 gruppo TAVI, 265/1021 gruppo chirurgia, p<0.001 Gli unici esiti con significatività statistica sono la fibrillazione atriale ed il sanguinamento maggiore in favore della TAVI. e la perdita paravalvolare in favore della chirurgia. Tali informazioni non sono state inserite in tabella poichè provenivano da un singolo studio ed erano consistenti con i dati relativi agli stessi esiti ad 1 e 2 anni per cui è stato possibile effettuare sintesi statistiche poichè erano riportati in più studi.
Ictus follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 1.02 (0.76 a 1.35)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕⊕ BASSA ^{a,d}	La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di ictus a 2 anni	
	83 per 1.000	85 per 1.000 (63 a 112)					
Infarto del miocardio follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.93 (0.60 a 1.44)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{a,e}	La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di infarto del miocardio a 1 anno	
	24 per 1.000	22 per 1.000 (14 a 34)					
Endocardite follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.81 (0.33 a 2.01)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{a,e}	La TAVI potrebbe ridurre leggermente il rischio di endocardite a 1 anno	
	7 per 1.000	6 per 1.000 (2 a 14)					
Insufficienza renale follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.52 (0.32 a 0.83)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕ BASSA ^{e,f}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale ad 1 anno	
	91 per 1.000	47 per 1.000 (29 a 75)					
Insufficienza renale follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 0.48 (0.25 a 0.93)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕⊕ BASSA ^{d,g}	La TAVI potrebbe ridurre sensibilmente il rischio di insufficienza renale ad 2 anni	
	71 per 1.000	34 per 1.000 (18 a 66)					
Sanguinamento maggiore follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.74 (0.15 a 3.62)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,e,h}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 1 anno ma le prove sono molto incerte	
	295 per 1.000	218 per 1.000 (44 a 1.000)					
	Popolazione in studio						

Sanguinamento maggiore follow up: 2 anni	448 per 1.000	201 per 1.000 (125 a 327)	RR 0.45 (0.28 a 0.73)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕ MOLTO BASSA ^{d,i}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 2 anni ma le prove sono molto incerte
Impianto di pacemaker follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 1.90 (0.73 a 4.95)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{a,e,j}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di impianto di pacemaker a 1 anno ma le prove sono molto incerte
	87 per 1.000	166 per 1.000 (64 a 432)				
Impianto di pacemaker follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 1.78 (0.78 a 4.06)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕ MOLTO BASSA ^{d,k,l}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di impianto di pacemaker a 2 anni ma le prove sono molto incerte
	95 per 1.000	169 per 1.000 (74 a 385)				
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 2.86 (0.81 a 10.14)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕ MOLTO BASSA ^{e,l,m}	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 1 anno ma le prove sono molto incerte
	37 per 1.000	106 per 1.000 (30 a 377)				
Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 2.01 (0.96 a 4.21)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕⊕ BASSA ^{d,l}	La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 2 anni
	49 per 1.000	99 per 1.000 (47 a 207)				
Fibrillazione atriale follow up: 1 anno	Popolazione in studio		RR 0.41 (0.36 a 0.46)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕ MODERATA ^e	La TAVI probabilmente riduce in modo consistente il rischio di fibrillazione atriale ad 1 anno
	361 per 1.000	148 per 1.000 (130 a 166)				
Fibrillazione atriale follow up: 2 anni	Popolazione in studio		RR 0.51 (0.32 a 0.84)	2415 (2 RCT) ^{2,3}	⊕ MOLTO BASSA ^{d,n}	La TAVI potrebbe ridurre il rischio di fibrillazione atriale a 2 anni ma le prove sono molto incerte
	280 per 1.000	143 per 1.000				

In un Relative Effectiveness Assessment EUnetHTA del 2018 (12) vengono riportati i dati dello studio SURTAVI (13) a 30 gg e a 2 anni che non abbiamo inserito in tabella perché relativi ad una popolazione non stratificata per livello di rischio (80-82% dei pazienti sono a rischio intermedio, circa 15% a rischio basso e 2-4% rischio alto) relativamente ai seguenti esiti:
Mortalità a 30 gg: 19/879 gruppo TAVI, 13/867 gruppo chirurgia RR 1.44 (95% IC da 0.72 a 2.90),
Mortalità a 2 anni: 77/879 gruppo TAVI, 70/867 gruppo chirurgia RR 1.08 (95% IC da 0.80 a 1.48),
Ictus a 30 gg: 23/879 gruppo TAVI, 42/867 gruppo chirurgia RR 0.54 (95% IC da 0.33 a 0.89),
Ictus a 2 anni: 54/879 gruppo TAVI, 74/867 gruppo chirurgia RR

		(89 a 235)							
Reintervento follow up: medio 30 giorni	Popolazione in studio	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	RR 9.09 (0.49 a 168.60)	2032 (1 RCT) ²	⊕ MOLTO BASSA ^{l,o,p}	—	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di reintervento a 30 giorni ma le prove sono molto incerte	0.72 (95% IC da 0.51 a 1.01) <u>Sanguinamento maggiore a 30 gg:</u> 51/864 gruppo TAVI, 47/796 gruppo chirurgia RR 1.00 (95% IC da 0.68 a 1.47)
Reintervento follow up: medio 1 anno	Popolazione in studio	5 per 1.000	13 per 1.000 (6 a 29)	RR 2.77 (1.24 a 6.17)	3438 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕ MODERATA ^e	—	La TAVI probabilmente aumenta in modo consistente il rischio di reintervento ad 1 anno	<u>Sanguinamento maggiore a 2 anni:</u> 72/864 gruppo TAVI, 65/796 gruppo chirurgia RR 1.02 (95% IC da 0.74 a 1.41)
Reintervento follow up: medio 2 anni	Popolazione in studio	5 per 1.000	13 per 1.000 (5 a 36)	RR 2.63 (0.94 a 7.34)	2032 (1 RCT) ²	⊕ MOLTO BASSA ^{l,o,p}	—	La TAVI potrebbe aumentare il rischio di reintervento a 2 anni ma le prove sono molto incerte	<u>Impianto di pacemaker a 30 gg:</u> 217/864 gruppo TAVI, 48/796 gruppo chirurgia RR 4.17 (95% IC da 3.09 a 5.61)
<ol style="list-style-type: none"> Serruys PW, Modolo R, Reardon M, Miyazaki Y, Windecker S, Popma J, et al. One-year outcomes of patients with severe aortic stenosis and an STS-PROM of less than three percent in the SURTAVI trial. EuroIntervention; 2018. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson L G, Kodali S K, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. New England Journal of Medicine 2016; 374:1609-20 Reardon MJ, Kleiman NS, Adams DH, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GMI, et al. Outcomes in the Randomized CoreValve US Pivotal High-Risk Trial in Patients with a Society of Thoracic Surgeons Risk Score of 7% or Less. JAMA cardiology 2016; 1:945-9. <p>Note</p> <ol style="list-style-type: none"> Downgraded of one level because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment Downgraded of one level because two studies were at unclear risk for random sequence generation and allocation concealment; one study was at unclear risk for attrition bias and three at high risk for other bias (due to: one or more of the authors are industry employees and the sponsor is directly involved in the conduct of the trial). Downgraded of two levels because I²=83% Downgraded of one level because one study was at unclear risk for random sequence generation, allocation concealment and attrition bias; two studies were at high risk for other bias (due to: one or more of the authors are industry employees and the sponsor is directly involved in the conduct of the trial). Downgraded of one level because all two studies were at unclear risk for random sequence generation and allocation concealment and all two studies were at high risk for other bias (due to: one or more of the authors are industry employees and the sponsor is directly involved in the conduct of the trial). Downgraded of one level because I²=67% Downgraded of one level because I²=65% Downgraded of two levels because I²=98% 									
									<u>Impianto di pacemaker a 2 anni:</u> 255/864 gruppo TAVI, 69/796 gruppo chirurgia RR 3.40 (95% IC da 2.66 a 4.36) <u>Complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg:</u> 51/879 gruppo TAVI, 8/867 gruppo chirurgia RR 6.29 (95% IC da 3.00 a 13.17) <u>Complicanze cardiovascolari maggiori a 2 anni:</u> 59/879 gruppo TAVI,

	<ul style="list-style-type: none"> i. Downgraded of two levels because I2=86% j. Downgraded of two levels because I2=96% k. Downgraded of two levels because I2=89% l. Downgraded of one level because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment and wide confidence intervals (CI) m. Downgraded of two levels because I2=91% n. Downgraded of two levels because I2=85% o. Not applicable because a single study p. Downgraded of two levels because the study was at unclear risk for random sequence generation and allocation concealment and at high risk for other bias (due to one or more of the authors are industry employees and the sponsor is directly involved in the conduct of the trial) 	<p>8/867 gruppo chirurgia RR 7.27 (95% IC da 3.50 a 15.13)</p> <p><u>Fibrillazione atriale a 30 gg:</u> 113/879 gruppo TAVI, 376/867 gruppo chirurgia RR 0.30 (95% IC da 0.25 a 0.36)</p> <p><u>Reintervento a 30 gg:</u> 7/879 gruppo TAVI, 1/867 gruppo chirurgia RR 6.90 (95% IC da 0.85 a 56.00)</p> <p><u>Reintervento a 2 anni:</u> 20/879 gruppo TAVI, 3/867 gruppo chirurgia RR 6.58 (95% IC da 1.96 a 22.05)</p> <p>Riassumendo i dati soprariportati, - la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sulla mortalità a 30 gg e 2 anni, il rischio di ictus a 2 anni, il sanguinamento maggiore a 30 gg e 2 anni e il rischio di re-intervento a 30 gg - la TAVI probabilmente riduce il rischio di ictus e di fibrillazione atriale a 30 gg - la TAVI probabilmente aumenta il rischio di impianto di pacemaker</p>
--	---	---

Copia

e di complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg e 2 anni ed il rischio di re-intervento a 2 anni
I dati relativi ad 1 anno sono stati estratti da noi e riportati in tabella e provengono da (14) che stratificava per rischio e permetteva di estrarre dati solo per la popolazione a rischio intermedio.
Infine il report EUnetHTA riporta i dati relativi alla perdita paravalvolare (paravalvular leak) che è un esito correlato al rigurgito aortico per 2 studi (11, 13):
alla dimissione: RR 9.18 (95% IC da 3.97 a 21.22)
ad 1 anno: RR 9.38 (95% IC da 3.77 a 23.33)
a 2 anni: RR 14.74 (95% IC da 5.04 a 43.08)
I risultati di questo esito indicano che la TAVI probabilmente aumenta il rischio di perdita paravalvolare.

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La qualità delle prove è stata abbassata: per rischi di distorsione negli studi legati principalmente al fatto che gli studi erano stati sponsorizzati dalle industrie produttrici del device e uno o più autori degli studi stessi erano impiegati di tali industrie, per problemi legati alla randomizzazione dei pazienti e per carenza di informazioni relative ai pazienti persi ai follow up; per imprecisione dei risultati (l'intervallo di confidenza attraversava la linea di non effetto; per mancanza di riproducibilità dei risultati (alta eterogeneità).</p> <p>Complessivamente la certezza delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa)</p>	

Valori

C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ● Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #c00000; color: white;">Esito</th> <th style="background-color: #c00000; color: white;">Importanza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Mortalità ad un anno o più</td><td style="background-color: #ff0000; color: white;">critico</td></tr> <tr><td>Mortalità a 30 giorni</td><td style="background-color: #ff0000; color: white;">critico</td></tr> <tr><td>Ictus</td><td style="background-color: #ff0000; color: white;">critico</td></tr> <tr><td>Infarto</td><td style="background-color: #ff0000; color: white;">critico</td></tr> <tr><td>Endocardite infettiva</td><td style="background-color: #ff0000; color: white;">critico</td></tr> <tr><td>Stato funzionale (NYHA classe I o II)</td><td style="background-color: #ff0000; color: white;">critico</td></tr> <tr><td>Insufficienza renale acuta</td><td style="background-color: #ffcc00; color: black;">importante</td></tr> <tr><td>Sanguinamento grave</td><td style="background-color: #ffcc00; color: black;">importante</td></tr> <tr><td>Impianto di pacemaker</td><td style="background-color: #ffcc00; color: black;">importante</td></tr> <tr><td>Rigurgito aortico</td><td style="background-color: #ffcc00; color: black;">importante</td></tr> <tr><td>Reintervento</td><td style="background-color: #ffcc00; color: black;">importante</td></tr> <tr><td>Complicanze vascolari maggiori</td><td style="background-color: #ffcc00; color: black;">importante</td></tr> <tr><td>Nuova fibrillazione atriale</td><td style="background-color: #ffcc00; color: black;">importante</td></tr> <tr><td>Riospedalizzazione</td><td style="background-color: #ffff00; color: black;">poco rilevante</td></tr> </tbody> </table> <p>Gli esiti considerati sono probabilmente quelli di interesse per i pazienti.</p>	Esito	Importanza	Mortalità ad un anno o più	critico	Mortalità a 30 giorni	critico	Ictus	critico	Infarto	critico	Endocardite infettiva	critico	Stato funzionale (NYHA classe I o II)	critico	Insufficienza renale acuta	importante	Sanguinamento grave	importante	Impianto di pacemaker	importante	Rigurgito aortico	importante	Reintervento	importante	Complicanze vascolari maggiori	importante	Nuova fibrillazione atriale	importante	Riospedalizzazione	poco rilevante	
Esito	Importanza																															
Mortalità ad un anno o più	critico																															
Mortalità a 30 giorni	critico																															
Ictus	critico																															
Infarto	critico																															
Endocardite infettiva	critico																															
Stato funzionale (NYHA classe I o II)	critico																															
Insufficienza renale acuta	importante																															
Sanguinamento grave	importante																															
Impianto di pacemaker	importante																															
Rigurgito aortico	importante																															
Reintervento	importante																															
Complicanze vascolari maggiori	importante																															
Nuova fibrillazione atriale	importante																															
Riospedalizzazione	poco rilevante																															

<p>variabilità</p>	<p>In una recente revisione sistematica (15) uno degli studi inclusi su pazienti con stenosi aortica grave ha utilizzato un metodo di misurazione delle preferenze, detto "standard gamble" mostrando che l'ipotetico rischio di mortalità medio che i pazienti erano disposti a tollerare per raggiungere la piena salute era del 25% con un range interquartile (IQR) del 25-50%. Tale metodo valuta la propensione del paziente verso il rischio di una procedura, la sostituzione della valvola aortica (AVR), ponendolo di fronte ad una situazione di incertezza. Tuttavia, c'era una notevole variabilità; per i livelli di rischio di mortalità definiti dalle attuali linee guida, 130 partecipanti (30%) erano disposti ad accettare un rischio da basso ad intermedio ($\leq 8\%$), 224 (51%) un alto rischio ($>8-50\%$) e 85 (19%) un rischio considerato proibitivo ($>50\%$). Gli autori dello studio, tuttavia, non hanno valutato la comprensione del test da parte dei partecipanti, con un potenziale rischio di distorsione. Un secondo studio qualitativo su 15 pazienti ha identificato i seguenti fattori che influenzano i pazienti da sottoporre a valutazione per la TAVI: carico di sintomi, aspettative, supporto informativo, barriere logistiche, facilitatori, obblighi e responsabilità. Lo studio è stato limitato da un serio rischio di distorsione dovuta al conflitto di interessi degli autori (5/9 autori finanziati dall'industria).</p> <p>L'evidenza attuale sui valori e le preferenze dei pazienti adulti con stenosi aortica è molto limitata, e nessuno studio ha arruolato pazienti che decidono tra TAVI e SAVR. In breve, l'elevata variabilità dei valori e delle preferenze suggerisce che i panel delle linee guida dovrebbero emettere raccomandazioni forti solo quando i benefici superano chiaramente i danni (o il contrario). In caso contrario, sono consigliabili raccomandazioni deboli o condizionali che impongano un processo decisionale condiviso per la gestione di una stenosi aortica grave. Ulteriori ricerche sui valori e le preferenze della SAVR rispetto alla TAVI rispetto al trattamento medico sarebbero utili per informare le successive raccomandazioni che potrebbero essere necessarie a fronte dell'evoluzione delle prove di benefici e danni relativi.</p>	
<p>Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>○ È in favore della terapia chirurgica ○ Probabilmente è in favore della terapia chirurgica ○ Non è in favore né della TAVI né della terapia chirurgica</p>	<p>Sono stati inclusi 3 RCT, 4 pubblicazioni, PARTNER 2 A (11), SURTAVI (13, 14) e US Pivotal (16), 10 esiti considerati</p> <p>Risultati: Mortalità: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sulla mortalità a 1 e 2 anni, certezza delle prove da bassa a molto bassa. Ictus: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di ictus a 1 e 2 anni, certezza delle prove bassa. Infarto del miocardio: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di infarto del miocardio ad 1 anno, certezza delle prove bassa. Endocardite: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di endocardite a 1 anno, certezza delle prove bassa.</p>	<p>Votazioni Probabilmente in favore della TAVI: 7 In favore della TAVI: 1 Nessuna differenza: 2 Probabilmente in favore della terapia chirurgica: 1</p>

<ul style="list-style-type: none"> ● Probabilmente è in favore della TAVI ○ È in favore della TAVI ○ Varia ○ Non so 	<p>Insufficienza renale: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 1, 2 anni, certezza delle prove bassa.</p> <p>Sanguinamento maggiore: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 2 anni, mentre potrebbe non apportare alcuna differenza ad 1 anno, certezza delle prove molto bassa</p> <p>Impianto di pacemaker: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di impianto di pacemaker a 1, 2 anni, certezza delle prove molto bassa.</p> <p>Complicanze cardiovascolari maggiori: Rispetto alla terapia chirurgica, potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 1, 2 anni, certezza delle prove da bassa a molto bassa</p> <p>Fibrillazione atriale: Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI probabilmente riduce il rischio di fibrillazione atriale ad 1 anno, certezza delle prove moderata e a 2 anni, certezza delle prove bassa</p> <p>Reintervento: la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di reintervento a 30 giorni e a 2 anni ma le prove sono molto incerte, ad 1 anno la TAVI potrebbe aumentare in modo consistente il rischio di reintervento ad 1 anno</p> <p>Complessivamente la certezza delle prove è molto bassa (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa)</p> <p>Gli esiti considerati sono probabilmente quelli di interesse per i pazienti. L'evidenza attuale sui valori e le preferenze dei pazienti adulti con stenosi aortica è molto limitata, e nessuno studio ha arruolato pazienti che decidono tra TAVI e SAVR.</p>	
---	---	--

Risorse necessarie

Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																		
<ul style="list-style-type: none"> ● Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so 	<p>Dati Italiani</p> <p>I risultati prodotti da un'indagine della Società Italiana di Cardiologia Interventistica (GISE) (10) mostrano che, in Italia, i dispositivi TAVI utilizzati sono stati, nel 2017, circa 5.480, di cui il 53.2% Corevalve, il 32.2% Sapien (32,2%), ed il restante 14.6% tra Portico, Symetis, LotusTM, Direct flow Medical, Centera e Jena.</p> <p>Dalla letteratura, sono stati identificati due studi che valutano i costi delle procedure di sostituzione valvolare aortica in Italia, (17, 18).</p> <p>Povero et al. riporta i costi totali in Italia legati all'intervento e al post-intervento utilizzando TAVI: 33,250€ (Range Interquartile IQR 32.384€ - 35.038€) e utilizzando SU-AVR: € 26,679 (Range Interquartile IQR 25,833; 28,206). In particolare i costi specifici sono i seguenti: In particolare i costi specifici sono i seguenti:</p> <table border="1" data-bbox="421 1326 1704 1401"> <thead> <tr> <th>Costi</th> <th>Sala Opreatoria</th> <th>Diagnostica</th> <th>Dispositivo</th> <th>Degenza</th> <th>Complicanze</th> <th>Costi a lungo termine</th> <th>Dialisi</th> <th>Ri ospedalizzazione</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TAVI</td> <td>€ 5.401,00</td> <td>€ 4.928,00</td> <td>11,000,00</td> <td>€ 4.518,00</td> <td>€ 1.427,00</td> <td>€ 5.975,00</td> <td>€ 176</td> <td>€ 5.799,00</td> </tr> </tbody> </table>	Costi	Sala Opreatoria	Diagnostica	Dispositivo	Degenza	Complicanze	Costi a lungo termine	Dialisi	Ri ospedalizzazione	TAVI	€ 5.401,00	€ 4.928,00	11,000,00	€ 4.518,00	€ 1.427,00	€ 5.975,00	€ 176	€ 5.799,00	<p>Uno studio (20), effettuato con dati "real world" ed un'analisi dei costi Propensity Matched Score, evidenzia l'incremento dei costi legati alla TAVI rispetto alla procedura AVR. Dallo studio emerge che la differenza nei costi è notevole, soprattutto nel confronto tra TAVI e</p>
Costi	Sala Opreatoria	Diagnostica	Dispositivo	Degenza	Complicanze	Costi a lungo termine	Dialisi	Ri ospedalizzazione												
TAVI	€ 5.401,00	€ 4.928,00	11,000,00	€ 4.518,00	€ 1.427,00	€ 5.975,00	€ 176	€ 5.799,00												

SU-AVR	€ 6.358,20	€ 2.243,00	6,000,00	€ 6.082,00	€ 1.764,00	€ 4.232,00	€ 259,00	€ 4.232,00
--------	------------	------------	----------	------------	------------	------------	----------	------------

Berti et al. hanno considerato i consumi di risorse sanitarie relativi ad un campione di 372 pazienti, arruolati dal 1° dicembre 2012 al 30 settembre 2015, in tre centri della regione Piemonte, due della regione Emilia-Romagna, due della regione Sicilia e uno della regione Lazio. 232 pazienti sottoposti a procedura TAVI-TF, 31 a TAVI-TA e 109 ad AVR.

Il costo del ricovero indice è stato valutato secondo due prospettive di analisi:

La prospettiva dell'Ospedale, secondo un approccio di tipo full-costing. Nella rilevazione dei consumi di risorse sanitarie sono state incluse la degenza nelle differenti tipologie di reparto, la sala operatoria di cardiocirurgia/ibrida/ di emodinamica, i dispositivi medici impiegati.

In Tabella sono descritti il costo medio del ricovero indice per tipologia di procedura secondo la **prospettiva dell'Ospedale**. TA, transapicale; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TF, transfemorale.

La **prospettiva del Servizio Sanitario Regionale** (SSR). I costi sono stati valutati applicando le tariffe dei ricoveri riconosciute dal SSR utilizzando il nomenclatore tariffario regionale vigente. Il costo del follow-up è stato valutato secondo la prospettiva del SSR attraverso le tariffe dei ricoveri. Le risorse sanitarie consumate sono state identificate attraverso le tariffe DRG di tutti i ricoveri successivi al ricovero indice avvenuti presso ospedali della regione di riferimento per eventi cardiovascolari e per attacco ischemico transitorio/ictus. I pazienti deceduti nell'anno dopo l'intervento sono stati esclusi.

Regione di ricovero	Procedure	N. casi	Costo medio	DS	Mediana	Minimo	Massimo
A	TAVI-TF	87	€ 35 432	€ 10 106	€ 32 067	€ 24 989	€ 87 897
	TAVI-TA	17	€ 38 159	€ 8554	€ 36 573	€ 18 508	€ 53 669
	AVR	65	€ 18 609	€ 9445	€ 17 387	€ 8887	€ 55 197
B	TAVI-TF	63	€ 27 548	€ 2385	€ 27 657	€ 22 825	€ 36 418
	TAVI-TA	14	€ 33 285	€ 4253	€ 32 259	€ 27 282	€ 42 943
	AVR	45	€ 15 779	€ 4845	€ 14 581	€ 9732	€ 37 313

In tabella vengono riportati i costi medi del ricovero indice secondo la prospettiva dei diversi sistemi sanitari regionali (tariffe).

chirurgia in pazienti a rischio operatorio intermedio (Costi totali in dollari USA in pazienti a rischio intermedio: TAVI: 81.638± 42.068; AVR: 40.830±33.474. Nello studio non è riportata alcuna informazione su potenziali conflitti di interesse.

Votazioni

Costi elevati: 4
Costi moderati: 3
Costi e risparmi irrilevanti: 3
Non so: 1

A, Regione 1; B, Regione 2; C, Regione 3; D, Regione 4. DS, deviazione standard; TA, transapicale; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TF, transfemorale.

Regione di ricovero	Procedure	N. casi	Costo medio	DS	Mediana	Minimo	Massimo
A	TAVI-TF	87	€ 36 979	€ 24 139	€ 24 675	€ 13 853	€ 123 375
	TAVI-TA	17	€ 47 094	€ 28 147	€ 61 461	€ 2 142	€ 98 700
	AVR	65	€ 40 556	€ 24 225	€ 24 675	€ 13 853	€ 47 094
B	TAVI-TF	63	€ 30 634	€ 0	€ 30 634	€ 30 634	€ 30 634
	TAVI-TA	14	€ 30 634	€ 0	€ 30 634	€ 30 634	€ 30 634
	AVR	45	€ 20 829	€ 3056	€ 21 101	€ 9504	€ 35 019
C	TAVI-TF	16	€ 19 987	€ 4465	€ 20 487	€ 4118	€ 24 675
D	TAVI-TF	66	€ 23 538	€ 3686	€ 24 675	€ 2142	€ 28 160

Nello stesso articolo si evidenzia una certa variabilità dei costi dei device.

Dati relativi alla Regione Lazio

AZIENDA	PTV		ASL RM1 - S.FILIPPO NERI		SAN CAMILLO		PUI		AO SANT'ANDREA		Totale per anno	
	Quantità	Costo	Quantità	Costo	Quantità	Costo	Quantità	Costo	Quantità	Costo	Quantità	Costo
2014	43	894.401	1	20.800	87	1.921.920	20	452.826	-	-	151	3.289.947
2015	77	1.453.920	3	62.400	46	1.021.953	25	475.696	2	47.840	153	3.061.809
2016	111	1.933.620	3	62.400	63	1.397.500	57	1.076.036	6	112.320	240	4.581.876
2017	31	617.552	14	291.200	60	1.321.060	58	1.228.552	8	149.760	171	3.608.124
2018*	36	674.856	7	145.600	55	1.240.200	41	871.520	19	355.680	158	3.287.856
Totale per Azienda	298	5.574.349	28	582.400	311	6.902.633	201	4.104.630	35	665.600		

* dati disponibili al III trim 2018

Stima dei costi TAVI vs Aortic Valve

TAVI			
Costo medio TAVI DM (1)			20.809
Costi di sala operatoria (2)			5.401
Degenza	Num giornate (3)	Costo medio per giornata	Costo Totale
Degenza in TI Cardiologica/UTIC	1	897	897
Degenza in Cardiologia	5	389	1.946
Costo Totale Intervento			29.054
Aortic Valve			
Costo medio SAVR DM (2)			6.000
Costi di sala operatoria (2)			6.358
Degenza	Num giornate (3)	Costo medio per giornata (4)	Costo Totale
Degenza in TI/Rianimazione	2	1.511	3.022
Degenza in Cardiochirurgia	5	579	2.896
Costo Totale Intervento			18.276

(1) Costo medio TAVI calcolato sulla base del Flusso dei Consumi delle Aziende Sanitarie della Regione Lazio

(2) <https://www.dovepress.com/cost-utility-of-surgical-sutureless-bioprostheses-vs-tavi-in-aortic-valve-peer-reviewed-article-CEOR>

(3) Dati indicati da un medico specialista del settore

(4) Calcolo del costo medio rilevato dalle strutture coinvolte nello studio: [http://www.giornaledicardiologia.it/allegati/02613_2016_12/fulltext/04%20Berti%20\(22-30\).pdf](http://www.giornaledicardiologia.it/allegati/02613_2016_12/fulltext/04%20Berti%20(22-30).pdf)

Una valutazione della durata della degenza e del tipo di assistenza richiesta relativa all'esperienza della regione Lazio è descritta di seguito

TAVI: giorni di terapia intensiva: 0; giorni di terapia subintensiva: 1; giorni totali di degenza postoperatoria con monitoraggio o telemetria: 3

AVR: bisogna considerare il rischio chirurgico di partenza. In un rischio intermedio: giorni di terapia intensiva: 1-2; giorni di terapia subintensiva: 1-2; giorni totali di degenza postoperatoria: 4-5

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 		<p>Votazioni</p> <p>Bassa: 5 Moderata: 3 Alta: 2 Molto bassa: 1</p>

Costo efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore della terapia chirurgica ○ Probabilmente è in favore della terapia chirurgica ○ Non è in favore né della terapia chirurgica né della TAVI ● Probabilmente è in favore della TAVI ○ È in favore della TAVI ○ Varia ○ Nessuno studio 	<p>La ricerca della letteratura ha individuato 12 studi, 7 sono stati esclusi perché non rispondevano ai nostri requisiti e 5 studi sono stati inclusi in questa sintesi.</p> <p>I 5 studi inclusi sono:</p> <p>2 revisioni sistematiche di studi di costo-efficacia, costi-benefici e costo-utilità (21, 22)</p> <p>1 revisione sistematica di documenti di HTA (23) ed 1 documento di HTA (24) che analizza la costo-efficacia della TAVI sia in contesto Nord Americano che Europeo.</p> <p>2 studi di costo-efficacia, uno (17) che analizza dati europei, effettuando un'analisi di costo-efficacia anche nello scenario italiano ed un altro (19) che analizza dati statunitensi.</p> <p>Nei pazienti a rischio chirurgico alto e intermedio, i risultati delle analisi di costo-efficacia provenienti dalle due revisioni sistematiche (21, 22), sono inconsistenti e gli autori concordano sulla necessità di ulteriori studi per valutare economicamente l'impiego della TAVI rispetto alla chirurgia.</p> <p>La revisione sistematica di Cao 2016 (21) include 7 studi con pazienti eterogenei rispetto al rischio chirurgico, la probabilità di costo-efficacia in generale della TAVI rispetto alla chirurgia classica sostitutiva varia dall'11% al 65%.</p> <p>La revisione sistematica di Gialama, (22) 3 studi che considerano pazienti a rischio intermedio. Tutti gli studi inclusi nella revisione suggeriscono che la chirurgia classica è costo-efficace rispetto alla TAVI, con ICER compresi tra i 72.412€/QALY in Scozia e i 150.000€/QALY in Olanda. Infine, uno degli studi inclusi (25), sottolinea la differenza tra Paesi con costi di assistenza sanitaria relativamente bassi per i quali potrebbe applicarsi la mancata costo-efficacia della TAVI rispetto alla</p>	<p>Gli studi inclusi per informare i modelli decisionali utilizzano fonti provenienti da diversi disegni di studio (studi randomizzati, studi osservazionali, meta-analisi, documenti di HTA). Gli autori delle due revisioni sistematiche (21 e 22) e del documento di HTA (24) dichiarano l'assenza di conflitti di interesse, mentre gli autori della revisione di documenti di HTA (23), dichiarano di aver</p>

<p>incluso</p>	<p>chirurgia classica rispetto a Paesi con costi di assistenza sanitaria alti dove è più probabile che la TAVI sia economicamente vantaggiosa, poiché richiede una degenza più breve.</p> <p>I documenti di HTA analizzati nella revisione di (23) che si riferiscono ai sistemi sanitari Nord Americani ed Europei (Belgio), considerano la TAVI dominante (più efficace e meno costosa) rispetto alla AVR nei pazienti a rischio operatorio alto.</p> <p>Per quanto riguarda il confronto tra TAVI e la procedura chirurgica di impianto di bioprotesi valvolare senza suture (SU-AVR) in pazienti a rischio operatorio alto e intermedio, uno studio primario (17) ha riscontrato una dominanza della procedura SU-AVR rispetto alla TAVI in tutte le Nazioni in cui è stata condotta l'analisi: questa nuova procedura infatti garantirebbe un guadagno di 1,14 QALY e risparmi oscillanti tra i 4,158\$ per la Francia e i 20.930\$ negli USA. Nella fattispecie dell'Italia, i risparmi sarebbero pari a 6.571€ per procedura scegliendo la SU-AVR piuttosto che la TAVI, mantenendo lo stesso guadagno in termini di QALY. L'orizzonte temporale considerato in questo studio era di 5 anni.</p> <p>Nel confronto tra TAVI e AVR in una popolazione a rischio intermedio, un altro studio primario (19) ha stimato un ICER di 46.083 \$/QALY per la TAVI, dimostrandone la costo-utilità con una probabilità del 52.7% considerando una disponibilità a pagare per QALY di 50.000\$.</p>	<p>ricevuto fondi dalle case produttrici del device, non finalizzati alla produzione del documento stesso. Il maggior limite relativo alla certezza delle prove presentate deriva dal fatto che gli studi primari inclusi nei documenti considerati sono quasi tutti sponsorizzati dalle case produttrici del device e gli autori non hanno considerato questo rischio di distorsione nella valutazione della certezza delle prove.</p> <p>Anche due degli studi primari inclusi nella nostra sintesi (ma non inclusi nelle revisioni o nel documento di HTA), sono sponsorizzati dalle case produttrici del device o sono a rischio di distorsione per la presenza di autori finanziati dalle stesse case produttrici: Lo studio di Povero (17) era sponsorizzato da una casa produttrice, mentre diversi autori dello studio di Tam (19) erano impiegati di case</p>
----------------	---	--

Copia

produttrici di valvole protesiche.

Votazioni:
 Probabilmente in favore della TAVI: 5
 Probabilmente a favore della terapia chirurgica: 2
 In favore della terapia chirurgica: 1
 In favore della TAVI: 1
 Non favorisce né la terapia chirurgica né la TAVI: 1
 Variabile: 1

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ● Non so 	<p>Non sono stati identificati studi che valutassero quest'aspetto</p>	<p>Votazioni: Non so: 5 Probabilmente nessun impatto: 2 Probabilmente ridotta: 2 Probabilmente aumentata: 1 Variabile :1</p>

Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>Non sono stati identificati studi che valutassero quest'aspetto</p>	<p>Presumibilmente vi sono portatori di interessi che potrebbero valutare diversamente la distribuzione di benefici, danni e costi.</p> <p>Votazioni: Probabilmente si: 7 Si: 2 Non so: 1 Varia: 1</p>
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>Sintesi dei risultati Sono stati inclusi 8 studi: 3 position statement (26, 27, 28) 1 documento di policy (29), 1 documento di scopo (30) e 3 analisi retrospettive (31, 32, 33). Gli studi che valutano le caratteristiche dei centri TAVI (26, 27, 28, 29) concordano nella necessità di una valutazione critica del paziente da parte dell'Heart Team, composto da almeno un:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cardiologo Interventista - Cardiochirurgo - Specialisti in imaging (cardiologo con competenze in ecocardiografia e/o radiologo) - Cardiologo clinico - Cardio-Anestesista - Geriatra/ Medico internista 	<p>Tutti i cardiocirurghi che non hanno mai effettuato una sostituzione valvolare per via transcateretere dovrebbero ricevere un tutoring con un esperto nelle prime 10 procedure.</p> <p><u>Requisiti per un nuovo centro che programmi TAVI: Il position</u></p>

	<p>I Requisiti minimi strutturali dei centri dovrebbero essere i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sono ritenuti idonei laboratorio di Emodinamica con spazi adeguati e disponibilità di tecnologia per circolazione extracorporea o sala operatoria cardiocirurgica con tecnologia per imaging adeguata. - Cardiocirurgia in sede (attiva quotidianamente che esegua almeno 40 interventi di SVA per anno con tassi di mortalità <4%. (DM 70) (34) - Cardiologia Interventistica che esegua almeno 400 angioplastiche coronariche/anno. - Disponibilità di ECMO con personale competente - Rianimazione post-cardiocirurgica. - Centro Elettrostimolazione certificato per l'impianto di pacemaker e defibrillatori. - Unità di terapia intensiva cardiologica (UTIC) - Servizio di cardio-anestesia. - Chirurgia vascolare con competenza endovascolare. - Radiologia con angio-tomografia computerizzata cardio-sincronizzata (TC) multistrato - Laboratorio di Ecocardiografia (ETT, ETE, 3D) - Servizi di neurologia, nefrologia con emodialisi, geriatria/medicina interna - Partecipazione attiva dell'istituzione al registro TAVI per valutazione di esito (completezza e accuratezza dei dati forniti come definito dal registro) <p>I Requisiti minimi dell'operatore dovrebbero essere i seguenti:</p> <p><u>Cardiologo interventista:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - procedure diagnostiche coronariche; - cateterizzazione del cuore sinistro e valutazione invasiva delle patologie della valvola aortica; - angioplastica coronarica; - contropulsazione aortica, - valvuloplastica aortica <p>Requisiti per il Cardiocirurgo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comprovata esperienza in interventi di sostituzione valvolare chirurgica (AVR) in pazienti ad alto rischio operatorio. Sarebbe auspicabile una esperienza nella chirurgia mini-invasiva della valvola aortica attraverso mini-sternotomia e/o mini-toracotomia. - 100 interventi AVR di cui almeno 10 in pazienti a rischio aumentato (STS score da >6 a >8) - 25 AVR/anno <p><u>Operatori TAVI</u></p> <p>Possono essere cardiologi interventisti e/o cardiocirurghi certificati. La certificazione per chi non ha mai effettuato una sostituzione valvolare per via trans-catetere (TAVI) richiede un tutoring con un esperto nelle prime 30 procedure. Uno studio (35), suggerisce che per garantire la massima sicurezza, al tavolo operatorio sarebbe auspicabile fossero presenti due operatori TAVI, possibilmente un cardiologo interventista ed un cardiocirurgo opportunamente formati.</p>	<p>document americano (27), è l'unico che definisce tali requisiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valutazione sia da parte di un cardiocirurgo che di un cardiologo con conoscenze ed esperienza sia nel TAVI che nel SAVR, istruzione dei pazienti in merito alle opzioni di trattamento da parte del team multidisciplinare, usare un processo decisionale che incorpora le preferenze dei pazienti. - L'operatore proposto per un nuovo programma TAVI dovrebbe documentare una precedente esperienza come partecipazione ad almeno 100 TAVI nell'arco della sua carriera 50 delle quali come primo operatore. - Il chirurgo proposto per un nuovo programma TAVI dovrebbe documentare 100 SAVR nell'arco della sua carriera o 25 nell'anno precedente o 50 in 2 anni e almeno
--	---	---

	<p>Due studi (31, 32) dimostrano un'associazione positiva tra alto volume dell'operatore e mortalità e complicanze , tuttavia gli studi non individuano la soglia di alto volume.</p> <p>I risultati relativi al volume di attività sono riportati da 6 studi (36, 37, 38, 39, 40, 33)</p> <p><u>Requisiti minimi dei volumi di attività dei centri TAVI</u></p> <p>- Tre studi evidenziano un'associazione tra volumi ed esiti, dando una soglia di alto volume variabile con un range da 50 a 100 TAVI per anno (37, 40, 33).</p> <p><u>Analisi della curva di apprendimento</u></p> <p>-Tre studi indagano la curva di apprendimento dimostrando che prestazioni procedurali ottimali sono raggiunte in modo variabile a seconda dell'esito e dello studio dopo circa 25-70 procedure (36, 38, 39)</p> <p>Ulteriori informazioni: un membro del panel a luglio 2019 ci ha segnalato uno studio pubblicato sul The New England Journal of Medicine nel Giugno 2019 di Vemulapalli. Lo studio analizza le associazioni tra volumi ospedalieri e dell'operatore ed esiti per 113.662 procedure TAVI eseguite tra il 2015 ed il 2017 (di cui 96.256 eseguite con approccio Trans Femorale) in 555 ospedali negli Stati Uniti d'America in pazienti a rischio intermedio e alto. Le procedure sono state eseguite da 2.960 operatori.</p> <p>La mediana del volume ospedaliero era 54 (range 36 – 86) quella degli operatori 27 (range 17 – 43). I volumi erano divisi in quartili dal volume più basso a quello più alto.</p> <p>Lo studio osserva un'associazione inversa volume-mortalità per le procedure TAVR transfemorali . La mortalità a 30 giorni è stata maggiore e più variabile negli ospedali con un basso volume rispetto agli ospedali con un elevato volume.</p> <p>In particolare i risultati riportano quanto segue:</p> <p>TAVI TF</p> <p>Volume Ospedale. Significativa associazione non lineare tra mortalità e volume ospedaliero annuale delle procedure TAVR transfemorali. I risultati evidenziano una riduzione relativa della mortalità, aggiustata per covariate considerate del Registro TVT per il rischio operatorio e il numero dei casi per operatore, del 19,45% negli ospedali con volume più alto (143 TAVR) rispetto a quelli con volume più basso (27 TAVR). La mortalità a 30 giorni aggiustata, è stata maggiore e più variabile nel quartile a più basso volume (3,19%; 95% CI, da 2,78 a 3,67) rispetto al quartile a più alto volume (2,66%; 95% CI, da 2,48 a 2,85). Solo 7 ospedali eseguivano almeno 250 TAVR/anno.</p> <p>Volume Operatore. Associazione non lineare tra la mortalità (non aggiustata e aggiustata) e il volume annuale dell'operatore delle procedure TAVR transfemorali. I risultati evidenziano una riduzione relativa della mortalità del 24,25% per le TAVR effettuate da operatori con volume più alto (70 TAVR) rispetto a quelli con volume più basso (11 TAVR). La mortalità a 30 giorni aggiustata, è stata maggiore nel quartile a più basso volume (3.54%) rispetto al quartile a più alto volume (2,84%). Solo 200 operatori eseguono almeno 75 casi/anno.</p> <p>TAVI non TF</p> <p>Per quanto riguarda l'analisi relativa a 8.644 procedure TAVI non TF eseguite in 486 siti, i risultati mostrano che c'era una relazione non lineare tra il volume ospedaliero e la mortalità (non aggiustata e aggiustata). La mortalità aggiustata a 30</p>	<p>20 nell'anno precedente l'avvio del programma TAVR</p> <p>- L'istituzione dovrebbe documentare un Volume minimo di 300 PCI/anno; presenza di medici esperti e competenti in interventi vascolari arteriosi; presenza di medici esperti nell'impianto di pacemaker.</p> <p>- I direttori dei programmi sono responsabili di un accurato reporting del volume clinico e dei risultati del team multidisciplinare al Registro STS/TVT e alla banca dati nazionale STS o analoghi in altre nazioni.</p> <p>Ulteriori risultati relativi ai volumi Volume dell'ospedale</p> <p>La definizione di soglia di volume ospedaliera era considerata in tre studi ed era variabile: in due studi basso volume ≤20 alto ≥60 casi l'anno (27, 30); in un altro (33) come basso volume <40 casi l'anno, intermedio</p>
--	---	--

	<p>giorni era del 10,13% nel quartile a più basso volume e del 6,40% nel quartile a più alto volume. Solo 2 ospedali hanno registrato più di 50 casi all'anno. Non c'è stata alcuna associazione tra il volume della procedura e l'esito della complicanza composita.</p>	<p>40-75 casi l'anno e alto >75 casi l'anno. Due su tre studi inclusi nel documento di scopo della SHGT del 2016 dimostrano che i pazienti trattati negli ospedali a basso volume avevano una maggiore mortalità intraospedaliera mentre il terzo studio non evidenziava differenze. L'analisi retrospettiva di Verma del 2017 mostrava una differenza significativa nelle riammissioni per tutte le cause e per cause cardiache tra i centri ad alto volume (9,2%) e quelli basso volume (47,6%) ($p < 0,001$) a 30 giorni. Tuttavia, non ci sono differenze nella mortalità a 30 giorni, attacco cerebrovascolare, insufficienza renale dipendente dalla dialisi, o necessità di un nuovo pacemaker tra alto, intermedio e basso volume.</p> <p><u>Volume operatore</u></p>
--	---	--

Copia

La definizione di soglia di volume operatore era considerata in tre studi:
per i cardiologi interventisti che non hanno mai effettuato una TAVI sono suggeriti i seguenti pre-requisiti (28):
- 100 interventi strutturali o 20 interventi nella struttura cardiaca sinistra per anno di cui almeno 10 di valvuloplastica aortica. Tutti i cardiologi interventisti dovrebbero ricevere un tutoring con un esperto nelle prime 10/20 procedure.
L' aumento dell'esperienza procedurale della TAVI, porta ad un minor numero di complicanze sia a breve che a lungo termine. Vi è un'associazione statisticamente significativa tra esperienza del team e un tempo di fluoroscopia più breve, un tempo

Copia

dell'intervento più breve ed un minor volume del materiale di contrasto (31).
 I risultati di un altro studio (32) dimostrano che è necessario fare un adeguato numero di procedure per ridurre le complicanze. La mortalità a 30 gg era 11% nel Gruppo A (da 1 a 128 procedure) e 7% nel gruppo B (da 129 a 257 procedure), la differenza c'è ma non è significativa.
 Sanguinamento maggiore, ictus e insufficienza renale diminuiscono significativamente nel Gruppo B.

Votazioni:
 Probabilmente si: 8
 Si: 2
 Probabilmente no: 1

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

GIUDIZI							
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so

	GIUDIZI						
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Variano	Non lo so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore della terapia chirurgica	Probabilmente a favore della terapia chirurgica	Non favorisce né la terapia chirurgica né la TAVI	Probabilmente a favore della TAVI	A favore della TAVI	Varia	Non lo so
RISORSE RICHIESTE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non lo so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore della terapia chirurgica	Probabilmente a favore della terapia chirurgica	Non favorisce né la terapia chirurgica né la TAVI	Probabilmente a favore della TAVI	A favore della TAVI	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non lo so

		GIUDIZI					
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Forte raccomandazione contro la TAVI ○	Raccomandazione debole contro la TAVI ○	Raccomandazione debole a favore sia della TAVI che della terapia chirurgica ●	Raccomandazione debole a favore della TAVI ○	Forte raccomandazione a favore dell'intervento ○
---	--	--	---	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con stenosi aortica severa a rischio operatorio intermedio, il panel raccomanda debolmente sia TAVI che la terapia chirurgica
L'esito delle votazioni è stato il seguente: Raccomandazione debole a favore sia della TAVI che della terapia chirurgica: 8; Raccomandazione debole a favore della TAVI: 2
Raccomandazione debole contro la TAVI: 1

Giustificazione

La stenosi aortica è una patologia la cui storia naturale non è modificata dal trattamento conservativo e l'impianto di una protesi biologica o meccanica mediante sternotomia mediana in circolazione extracorporea (SAVR) è stato l'intervento a lungo raccomandato sia dalle linee guida americane che europee, per pazienti sintomatici con SA severa e pazienti asintomatici con frazione di eiezione ridotta (<50%). Pertanto in questa popolazione, costituita da pazienti rischio operatorio intermedio, il panel ritiene che debba essere l'heart team a decidere, in base alla valutazione del singolo caso, quale sia la procedura da eseguire anche considerando che la qualità/certezza delle prove disponibili relativamente ad efficacia e sicurezza sia molto bassa

Considerazioni per l'implementazione

Per poter operare in condizioni ottimali i requisiti minimi strutturali dei centri dovrebbero essere i seguenti:

- presenza di un heart team che faccia una valutazione critica del paziente candidato alla TAVI
- presenza di un laboratorio di Emodinamica con spazi adeguati e disponibilità di tecnologia per circolazione extracorporea o sala operatoria cardiocirurgica con tecnologia per imaging adeguata e cardiocirurgia in sede. Viene inoltre richiesta la partecipazione attiva dell'istituzione al registro TAVI per valutazione di esito.

I Requisiti minimi dell'operatore dovrebbero essere i seguenti:

Cardiologi interventisti e/o cardiocirurghi certificati.

Per quanto attiene ai volumi di attività, si osserva un'associazione positiva tra volumi ed esiti. E' necessario definire una soglia minima di procedure/anno sia per l'ospedale che per l'operatore, non essendo possibile dedurla dai dati di letteratura.

Monitoraggio e valutazione

Per poter monitorare e valutare l'aderenza alle raccomandazioni si raccomanda:

- Seguire le modalità di registrazione e codifica degli interventi chirurgici su valvole cardiache eseguiti per via transcatetere (Linee Guida per la codifica TAVI e altre procedure TC trasmesse dal Ministero della Salute (10/2016) e delle modalità di registrazione aggiuntiva prevista dalla determina G17352 della Regione Lazio sulla nuova SDO)

BIBLIOGRAFIA

- 1 Baumgartner et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* 2017;38(36):2739–91
- 2 Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, Milojevic M, Mylotte D, Nkomo VT, Kappetein PA. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J*. 2018 Jul 21;39(28):2635-2642.
- 3 Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart* 2013;99(6):396-400.
- 4 Gulino SDLA, Indelicato A. *Aortic Stenosis: Epidemiology and Pathogenesis*. Springer; 2018.
- 5 De Sciscio P, Brubert J, De Sciscio M, et al. Quantifying the shift toward transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10(6).
- 6 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA et al. 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(23): e521-643
- 7 Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the joint tasks force on management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012; 33:2451–96
- 8 Sondergaard L, Steinbruchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Two-year outcomes in patients with severe aortic valve stenosis randomized to transcatheter versus surgical aortic valve replacement: The all-comers Nordic aortic valve intervention randomized clinical trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2016
- 9 Frerker C, Bestehorn K, Schluter M, Bestehorn M, Hamm CW, Mollmann H, et al. In-hospital mortality in propensity-score matched low-risk patients undergoing routine isolated surgical or transfemoral transcatheter aortic valve replacement in 2014 in Germany. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society* 2017; 106:610-7
- 10 Tarantini G, Esposito G, Musumeci G, Fraccaro C, Franzone A, Castiglioni B, et al. Update of the position document of the Italian society of interventional Cardiology (SICI-GISE) on the minimum requirements for hospitals and operators performing procedures of a transcatheter implantation of aortic valve prostheses. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2018; 19(9):519-29
- 11 Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson L G, Kodali S K, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *New England Journal of Medicine* 2016; 374:1609-20
- 12 Abraha I, Chiarolla E, Corio M, Gillespie F, Migliore A, Cerbo M, et al. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients at intermediate surgical risk. Rapid assessment of other (nonpharmaceutical) health technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. EUnetHTA Project ID: OTCA06.; 2018.
- 13 Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine*. 2017;376(14):1321-31.
- 14 Serruys PW, Modolo R, Reardon M, Miyazaki Y, Windecker S, Popma J, et al. One-year outcomes of patients with severe aortic stenosis and an STS-PROM of less than three percent in the SURTAVI trial. *Euro Intervention*; 2018.
- 15 Lytvyn L, Guyatt GH, Manja V, Siemieniuk RA, Zhang Y, Agoritsas T, Vandvik, PO. Patient values and preferences on transcatheter or surgical aortic valve replacement therapy for aortic stenosis: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6: e014327. doi:10.1136/bmjopen-2016-014327
- 16 Reardon MJ, Kleiman NS, Adams DH, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GMI, et al. Outcomes in the Randomized CoreValve US Pivotal High-Risk Trial in Patients with a Society of Thoracic Surgeons Risk Score of 7% or Less. *JAMA cardiology* 2016; 1:945-9.
- 17 Povero M, Miceli A, Pradelli L, Ferrarini M, Pincioli M, Glauber M. Cost-utility of surgical sutureless bio prostheses vs TAVI in aortic valve replacement for patients at intermediate and high surgical risk. *Clinical Outcomes Res*; 2018; 10:733-745
- 18 Berti E, Fortuna D, Bartoli S, Ciuca C, Orlando A, Scodotto S, et al. I costi di ricovero e follow-up delle procedure di sostituzione valvolare aortica per via percutanea e cardiocirurgica a confronto: analisi secondo le prospettive del Sistema Sanitario Regionale e dell'Ospedale. *G Ital Cardiol*; 2016; 17 (12 Suppl 1):22S-30S.
- 19 Tam DY, Hughes A, Fremes SE, Youn S, Hancock-Howard RL, Coyte PC, Wijeyesundera HC. A cost-utility analysis of transcatheter versus surgical aortic valve replacement for the treatment of aortic stenosis in the population with intermediate surgical risk. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 May;155(5):1978-1988.e1
- 20 Ailawadi G, LaPar DJ, Speir AM, Ghanta RK, Yarboro LT, Crosby IK, et al. Contemporary Costs Associated with Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Propensity-Matched Cost Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2016; 101(1):154-60
- 21 Cao C, Liou KP, Pathan FK, Virk S, McMonnies R, Wolfenden H, Indraratna P. Transcatheter Aortic Valve Implantation versus Surgical Aortic Valve Replacement: Meta-Analysis of Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness. *Curr Pharm Des*. 2016;22(13):1965-77
- 22 Gialama F, Prezerakos P, Apostolopoulos V, Maniadakis N. Systematic review of the cost-effectiveness of transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018; 4(2):81-90.

23. Kularatna S, Byrnes J, Mervin MC, Scuffham PA. Health Technology Assessments Reporting Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016; 32(3):89-96
24. Wolf S, Fischer S. Transcatheter Aortic Valve Implantation Part I: A systematic review of health economic evaluations. LBI-HTA Projektbericht Nr.:95a. 2017. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.
25. Ribera A, Slof J, Andrea R, Falces C, Gutiérrez E, Del Valle-Fernández R, et al. Transfemoral transcatheter aortic valve replacement compared with surgical replacement in patients with severe aortic stenosis and comparable risk: cost-utility and its determinants. *Int J Cardiol*. 2015 Mar 1; 182:321-8.
26. Tarantini G, Esposito G, Musumeci G, Fraccaro C, Franzone A, Castiglioni B, et al. [Updated SICI-GISE position paper on institutional and operator requirements for transcatheter aortic valve implantation]. Update del documento di posizione della Società Italiana di Cardiologia Interventistica (SICI-GISE) sui requisiti minimi per ospedali ed operatori che eseguono procedure di impianto transcatetere di protesi valvolare aortica. 2018;19(9):519-29.
27. Bavaria JE, Tommaso CL, Brindis RG, Carroll JD, Michael Deeb G, Feldman TE, et al. 2018 AATS/ACC/SCAI/STS expert consensus systems of care document: Operator and institutional recommendations and requirements for transcatheter aortic valve replacement: A Joint Report of the American Association for Thoracic Surgery, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019; 93(3):E153-E184. doi: 10.1002/ccd.27811
28. Walters DL, Webster M, Pasupati S, Walton A, Muller D, Stewart J et al. Position Statement for the Operator and Institutional Requirements for a Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Program. *Heart, Lung and Circulation*. 2015; 24(3):219-23
29. NHS Commissioning Board Clinical Reference Group for Specialised Cardiology. Clinical Commissioning Policy: Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) for Aortic Stenosis. 2013, Reference: NHSCB/A09/P/a. Available at: <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/a09-p-a.pdf> [Last accessed 5 January 2019]
30. Scottish Health Technologies Group (SHGT). What evidence is there of an association between TAVI procedure volume and patient outcomes? (2016). Technologies scoping reports. [online] Healthcare Improvement Scotland. Available at: <http://www.healthcareimprovementscotland.org/his/idoc.ashx?docid=8e51102c-edd0-4083-829e-4838e2fb3496&version=-1> [Accessed August. 2018].
31. Aalaei-Andabili SH, Anderson RD, Bavry AA, Lee TC, Wayangankar S, Arnaoutakis GJ, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Efficiency and Safety Improvements with Progressive Experience and Improved Technology. *Innovations (Philadelphia, Pa)*. 2018;13(2):120-4.
32. Arai T, Romano M, Lefevre T, Hovasse T, Bouvier E, Morice MC, et al. Impact of procedural volume on outcome optimization in transaortic transcatheter aortic valve implantation. *International journal of cardiology*. 2016; 223:292-6.
33. Verma DR, Pershad Y, Lazkani M, Fang K, Morris M, Pershad A. Volume-outcome relationships for transcatheter aortic valve replacement-risk-adjusted and volume stratified analysis of TAVR outcomes. *Indian Heart Journal*. 2017; 69(6):700-6.
34. DM. Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. G.U. 4 giugno 2015, n. 127; 2015. www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2015/06/04/127/sg/pdf
35. Parma R, Dąbrowski M, Ochała A, Witkowski A, Dudek D, Siudak Z, et al. The Polish Interventional Cardiology TAVI Survey (PICTS): adoption and practice of transcatheter aortic valve implantation in Poland. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2017;13(1):10-17.
36. Alli O, Rihal CS, Suri RM, Greason KL, Waksman R, Minha S, et al. Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Technical performance. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016; 87(1):154-62. doi: 10.1002/ccd.26120
37. Carroll JD, Vemulapalli S, Dai D, Matsouaka R, Blackstone E, Edwards F, et al. Procedural Experience for Transcatheter Aortic Valve Replacement and Relation to Outcomes: The STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):29-41. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.056.
38. Suri RM, Minha S, Alli O, Waksman R, Rihal CS, Satler LP, et al. Learning curves for transapical transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: technical performance, success, and safety. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(3):773-780.e14. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.04.028. Epub 2016 Apr 13.
39. Minha S, Waksman R, Satler LP, Torguson R, Alli O, Rihal CS, et al. Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Success and safety. *Cardiovasc Interv*; 2016. Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Success and safety. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(1):165-75. doi: 10.1002/ccd.26121
40. de Biasi AR, Paul S, Nasar A, Girardi LN, Salemi A. National Analysis of Short-Term Outcomes and Volume-Outcome Relationships for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Era of Commercialization. *Cardiology*. 2016;133(1):58-68. doi: 10.1159/000440694.