



**DEP/Lazio**

Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale - Regione Lazio

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

**Gennaio 2020**



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL  
ROMA 1



REGIONE  
LAZIO

via C. Colombo, 112 - 00147 Roma - Tel. (+39) 06.99722161/162- Fax (+39) 06.99722111  
[www.deplazio.net](http://www.deplazio.net)



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida  
Roma, 26 febbraio 2020**

## SOMMARIO

|   |    |
|---|----|
| LISTA ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI.....                          | 5  |
| PUNTI CHIAVE PER L'INTERPRETAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI..... | 7  |
| SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI.....                            | 8  |
| SCOPO DELLA LINEA GUIDA .....                                 | 10 |
| GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA.....                     | 11 |
| DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE .....         | 13 |
| COME CONSULTARE LA LINEA GUIDA.....                           | 14 |
| DESCRIZIONE DEL PROBLEMA .....                                | 15 |
| METODOLOGIA DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA.....                | 16 |
| SINTESI DELLE EVIDENZE.....                                   | 20 |
| BIBLIOGRAFIA.....   | 24 |
| LISTA DELLE APPENDICI .....                                   | 30 |

## LISTA ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI

|         |  |
|---------|--|
| AMSTAR  | A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews                      |
| AVR     | Aortic Valve Replacement   |
| CDSR    | Cochrane Database of Systematic Reviews                              |
| CENTRAL | Cochrane Central Register of Controlled Trials                       |
| CI      | Confidence Interval  |
| CO.I    | Conflitto di Interessi   |
| DM      | Decreto Ministeriale   |
| ECMO    | Extracorporeal Membrane Oxygenation                                  |
| ERT     | Evidence Review Team   |
| EtD     | Evidence to Decision   |
| ETE     | Ecocardiografia transesofagea  |
| ETT     | Ecocardiografia transtoracica  |
| GISE    | Società Italiana di Cardiologi Interventistica                       |
| GRADE   | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation    |
| HTA     | Health Technology Assessment   |
| HTAE    | Health Technology Assessment Engine                                  |
| IC      | Intervallo di Confidenza   |
| ICER    | Incremental Cost-Effectiveness Ratio                                 |
| ICTRP   | International Clinical Trials Registry Platform                      |
| INAHTA  | International Network of Agencies for Health Technology Assessment   |
| IQR     | Interquantile Range  |
| LG      | Linea Guida  |
| NHS     | National Health Service  |
| NHS     | National Health Service  |
| NICE    | National Institute of Health and Care Excellence                     |
| NYHA    | New York Heart Association   |
| OIS     | Optimal Information Size   |
| PARTNER | Placement of Aortic Transcatheter Valves Trial                       |
| PCI     | Percutaneous Coronary Intervention                                   |
| PICOS   | Participants/population Intervention Comparison Outcome Study design |
| QALY    | Quality-Adjusted Life Year   |
| RCT     | Randomized Controlled Trial  |
| RR      | Rischio Relativo (Relative Risk)                                     |
| SA      | Stenosi Aortica  |
| SAVR    | Surgical Aortic Valve Replacement                                    |

|         |  |
|---------|--|
| SDO     | Scheda di Dimissione Ospedaliera                                 |
| SHTG    | Scottish Health Technologies Group                               |
| STS     | Society of Thoracic Surgery                                      |
| SU-AVR  | Sutureless Aortic Valve Replacement                              |
| SURTAVI | Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation |
| SVA     | Sostituzione Valvola Aortica                                     |
| TA      | Trans-Apicale  |
| TAVI    | Transcatheter Aortic Valve Implantation                          |
| TAVR    | Transcatheter Aortic Valve Replacement                           |
| TC      | Tomografia Computerizzata  |
| TF      | Trans-Femorale   |
| TI      | Terapia Intensiva  |
| TRIP    | Turning Research into Practice                                   |
| TVT     | Transcatheter Valve Therapy                                      |
| UTIC    | Unità di terapia intensiva cardiologica                          |
| WHO     | World Health Organization  |

## PUNTI CHIAVE PER L'INTERPRETAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

### Graduazione della qualità delle prove

QUALITÀ ALTA: Alto grado di confidenza nei risultati. È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto

QUALITÀ MODERATA: Discreto grado di confidenza nei risultati. È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto

QUALITÀ BASSA. I risultati sono poco credibili. È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento.

QUALITÀ MOLTO BASSA. I dati esaminati sono totalmente inaffidabili. Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili.

### Interpretazione delle raccomandazioni

#### Raccomandazione forte

- 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.

#### Raccomandazione debole

- 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

## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

**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 la TAVI (raccomandazione forte basata su una qualità delle prove molto bassa)**

### 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 stenosi aortica (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.

**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 suggerisce il ricorso alla TAVI (raccomandazione condizionata basata su una qualità delle prove molto bassa)**

### 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.

**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 suggerisce il ricorso alla TAVI o alla terapia chirurgica (raccomandazione condizionata basata su qualità delle prove molto bassa).**

### 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 DELLE RACCOMANDAZIONI PRODOTTE**

Per 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).

## **SCOPO DELLA LINEA GUIDA**

La stenosi aortica è la patologia valvolare più comune e l'impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI), in alcuni pazienti, è considerato un'alternativa all'intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica ed al trattamento medico conservativo. Tuttavia, rimangono diverse aree d'incertezza riguardo questa ultima e meno invasiva tecnologia tali da non permettere di considerare possibile effettuarla su tutti i pazienti con stenosi aortica severa. Inoltre esiste una notevole disomogeneità tra le diverse regioni Italiane, con un divario considerevole nel numero delle prestazioni effettuate. La linea guida ha l'obiettivo di produrre raccomandazioni cliniche sull'utilizzo appropriato della tecnica di impianto delle protesi valvolari aortiche trans-cateretere (TAVI) e sulle caratteristiche che la sua applicazione richiede in termini di strutture dedicate e di composizione delle équipe di lavoro.

La prospettiva della linea guida è quella del sistema sanitario e i destinatari sono gli operatori sanitari coinvolti, gli stakeolder ed i pazienti.

## GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

### COORDINATORE

| NOME        | AFFILIAZIONE  |
|-------------|---|
| Laura Amato | Direttore della UOSD Documentazione Scientifica del Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regionale Regione Lazio-ASL Roma1 |

### MEMBRI DEL PANEL

| NOME               | AFFILIAZIONE  |
|--------------------|---|
| Antonio Addis      | Farmacoedipemiologo Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regionale Regione Lazio-ASL Roma1- UOC Epidemiologia Clinica                      |
| Laura Amato        | Direttore della UOSD Documentazione Scientifica del Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regionale Regione Lazio-ASL Roma1                 |
| Marina Davoli      | Direttore del Dipartimento di Epidemiologia del SSR-ASL Roma, Lazio   |
| Lorella Lombardozi | Dirigente Area Politica del Farmaco Regione Lazio, con funzioni di Presidente - Direzione Regionale Salute e Integrazione sociosanitaria, Regione Lazio |
| Alessandra Mecozzi | Direttore UOC Assistenza Farmaceutica ASL Latina, Lazio   |
| Fabio Miraldi      | Direttore responsabile Cardiocirurgia, Policlinico Umberto I, Lazio   |
| Francesco Musumeci | Direttore dell'UOC di Cardiocirurgia e dei Trapianti di Cuore Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Lazio  |
| Luigi Pinnarelli   | Dirigente medico Dipartimento di Epidemiologia del SSR-ASL Roma, Lazio<br>UOC Epidemiologia Valutativa  |
| Antonio Rebuzzi    | Direttore Servizio di Cardiologia Policlinico universitario Agostino Gemelli, Lazio   |
| Roberto Ricci      | Direttore UOC CARDIOLOGIA Osp. Santo Spirito, ASL Roma1, Lazio  |
| Francesco Romeo    | Direttore U.O.C. Cardiologia, Policlinico Universitario Tor Vergata, Lazio  |
| Elio Rosati        | Cittadinanza Attiva   |
| Carlo Trani        | Responsabile Uosa di Cardiologia interventistica, Policlinico Agostino Gemelli, Lazio   |

### EVIDENCE REVIEW TEAM

| NOME              | AFFILIAZIONE  |
|-------------------|---|
| Fabio Cruciani    | Collaboratore di ricerca, Dipartimento di Epidemiologia del SSR-ASL Roma, Lazio |
| Gian Loreto D'Alò | Collaboratore di ricerca, Dipartimento di Epidemiologia del SSR-ASL Roma, Lazio |
| Rosella Saulle    | Collaboratore di ricerca, Dipartimento di Epidemiologia del SSR-ASL Roma, Lazio |

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

#### **DOCUMENTALISTA**

##### **NOME**

##### **AFFILIAZIONE**

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

#### **REVISORI ESTERNI INDIPENDENTI**

Sono stati selezionati esperti esterni tra le AASSLL e le strutture ospedaliere all'interno della Regione Lazio sulla base della loro esperienza, pratica clinica ed eventuali pubblicazioni sul tema oggetto della LG. Sulla base della loro disponibilità sono stati identificati due revisori.

Una versione draft della linea guida è stata inviata agli esperti per una revisione del contenuto e, in particolare, dell'interpretazione delle prove a supporto delle raccomandazioni.

Alcuni commenti sono stati inclusi nel documento mentre, per altri commenti minori, il gruppo ERT ha giustificato ogni eventuale disaccordo con i referee. Tutti gli esperti hanno dichiarato il loro conflitto di interessi.

##### **NOME**

##### **AFFILIAZIONE**

Francesco Versaci                      Direttore dell'UOC Cardiologia UTIC ed Emodinamica, Ospedale S. Maria Goretti, Latina

Mauro Cassese                      Direttore Struttura complessa Cardiocirurgia Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia

#### **Fonte di finanziamento**

Nessun finanziamento.

## DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE

Tutti i membri del panel, i membri dell'evidence review team e i referee esterni hanno compilato il modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse sviluppato dal CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove) a parte il Prof Rebutzi che pertanto non ha partecipato alle votazioni.

Di seguito la sintesi delle dichiarazioni dei singoli membri

Antonio Addis, nessun conflitto di interessi (CO.I.) dichiarato

Laura Amato, nessun CO.I. dichiarato

Marina Davoli, nessun CO.I. dichiarato

Lorella Lombardozzi, nessun CO.I. dichiarato

Alessandra Mecozzi, nessun CO.I. dichiarato

Fabio Miraldi, nessun CO.I. dichiarato

Francesco Musumeci, nessun CO.I. dichiarato

Luigi Pinnarelli, nessun CO.I. dichiarato

Antonio Rebutzi, Policlinico Agostino Gemelli, Lazio. Non ha dichiarato il proprio conflitto di interesse

Roberto Ricci, nessun CO.I. dichiarato

Francesco Romeo, nessun CO.I. dichiarato

Elio Rosati, nessun CO.I. dichiarato

Carlo Trani, dichiara di aver ricevuto negli ultimi 12 mesi da Abbot e Medtronic compensi per la partecipazione come relatore a conferenze non relative all'argomento oggetto della LG

Francesco Versaci, nessun CO.I. dichiarato

Mauro Cassese, nessun CO.I. dichiarato

Fabio Cruciani, nessun CO.I. dichiarato

Gian Loreto D'Alò, nessun CO.I. dichiarato

Zuzana Mitrova, nessun CO.I. dichiarato

Rosella Saulle, nessun CO.I. dichiarato

Simona Vecchi, nessun CO.I. dichiarato

## 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 e, per ciascun quesito formulato dal panel, i risultati della ricerca bibliografica e la valutazione della qualità degli studi inclusi.
- sette appendici che riportano le strategie di ricerca effettuate per il reperimento degli articoli, la descrizione degli studi esclusi ed inclusi, le metanalisi (forest plot), le tabelle di evidenza che riassumono la qualità delle prove per ogni esito considerato dal panel, gli Evidence to Decision Framework in cui vengono esaminati i seguenti domini: bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse necessarie, costo efficacia, equità, accettabilità e fattibilità.

## DESCRIZIONE DEL PROBLEMA

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  $\geq 65$  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 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 (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.

## METODOLOGIA DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

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>). Le diverse fasi di sviluppo sono descritte in maniera sintetica nei paragrafi seguenti.

### Sviluppo dei quesiti clinici

I quesiti clinici sono stati sviluppati dal panel utilizzando il framework PICOS (popolazione, intervento, confronto, esiti, tipo di studi). 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 operatorio con stenosi aortica severa si dovrebbe utilizzare la TAVI o la Chirurgica tradizionale?
3. In pazienti a rischio intermedio con stenosi aortica severa si dovrebbe utilizzare la TAVI o la Chirurgica tradizionale?

### Criteria di inclusione degli studi secondo il metodo PICO

|  |  |
|--|--|
| <b>Popolazione</b>                     | <p>Pazienti con stenosi aortica inoperabili, a rischio elevato ed a rischio intermedio.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> |
| <b>Tipo di intervento sperimentale</b> | Intervento di impianto transcateretere di protesi valvolare aortica (TAVI) per via transfemorale/accessi alternativi   |
| <b>Tipo di confronto</b>               | <p>Terapia medica (pazienti inoperabili);</p> <p>Terapia Chirurgica tradizionale (pazienti a rischio elevato e pazienti a rischio intermedio).</p>   |
| <b>Esiti</b>                           | 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.   |
| <b>Studi</b>                           | Linee Guida, documenti di HTA, revisioni sistematiche e metanalisi di studi randomizzati controllati (RCT), studi RCT e studi osservazionali prospettici.  |

## Selezione degli esiti

Il panel ha 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 |

## Ricerca della letteratura e valutazione della qualità delle prove

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](http://www.sihta.it/home/129)
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) [www.inahta.org/search\\_members/Post.aspx](http://www.inahta.org/search_members/Post.aspx)
- Turning Research into Practice (TRIP) [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)
- National Health Service (NHS) Evidence [www.evidence.nhs.uk](http://www.evidence.nhs.uk)
- Clinicaltrials.gov

- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [www.who.int/ictrp/en](http://www.who.int/ictrp/en)
- Google Scholar

Tutte le banche dati sono state interrogate dal gennaio 2010 fino ad agosto 2019. Per ciascuna banca dati sono state adottate specifiche strategie di ricerca (si veda Appendice 1), a partire dai termini di ricerca utilizzati dalla LG NICE 2017 (NICE 2017). Non sono stati applicati limiti di lingua.

Sono state inoltre valutate le referenze bibliografiche degli studi acquisiti in full text per l'identificazione di ulteriori studi.

L'ERT ha quindi condotto le seguenti attività:

- Selezione, a partire dal titolo e abstract, dei record ottenuti dalla ricerca bibliografica. Gli studi considerati potenzialmente eleggibili sono stati reperiti come full text;
- Identificazione di studi rilevanti sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione identificati a priori;
- Valutazione critica del rischio di bias degli studi usando strumenti e checklist validati, come AMSTAR 2 per le revisioni sistematiche, i criteri elaborati dalla Cochrane Collaboration per gli RCT, Newcastle-Ottawa checklist per gli studi osservazionali.
- Estrazione delle caratteristiche degli studi in termini di popolazione in esame, esiti considerati e risultati. Elaborazione di tabelle di sintesi (disponibili in Appendice);
- Sintesi quantitativa dei risultati per ogni esito. Come misura di effetto è stato utilizzato il rischio relativo per esiti dicotomici (RR).
- Valutazione della certezza/confidenza nella qualità complessiva delle prove, relativa alle misure di esito selezionate dal panel, è stata valutata utilizzando i criteri GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Guyatt 2008, Schünemann 2013) ed elaborazione delle tabelle di evidenza GRADE.
- Sintesi dei risultati nel framework Evidence to Decision (EtD) utilizzando lo strumento GRADEPro Guideline Development tool (<https://grade.pro.org>). Il framework EtD (Alonso-Coello 2016, Treweek 2013) sintetizzano i risultati di revisioni sistematiche della letteratura relativamente a otto dimensioni: 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.

### **Sviluppo delle raccomandazioni**

Nel corso dello sviluppo della LG sono state presentate al panel:

- Tabelle di evidenza sull'efficacia e sicurezza della TAVI. Si veda Appendice 6.
- Forest plot (Appendice 5).
- EtD framework per ogni quesito clinico (Appendice 7)

Il panel ha formulato le raccomandazioni tenendo conto della qualità delle prove per ogni esito e dei risultati di sintesi della letteratura relativamente alle dimensioni considerate negli EtD.

Dalla discussione tra i membri del panel, seguita da una votazione sulle singole dimensioni e una votazione finale, sono state prodotte le raccomandazioni. Un eventuale

disaccordo tra i membri del panel è stato risolto con una discussione tra i membri del panel fino al raggiungimento del consenso.

### **Aggiornamento della linea guida**

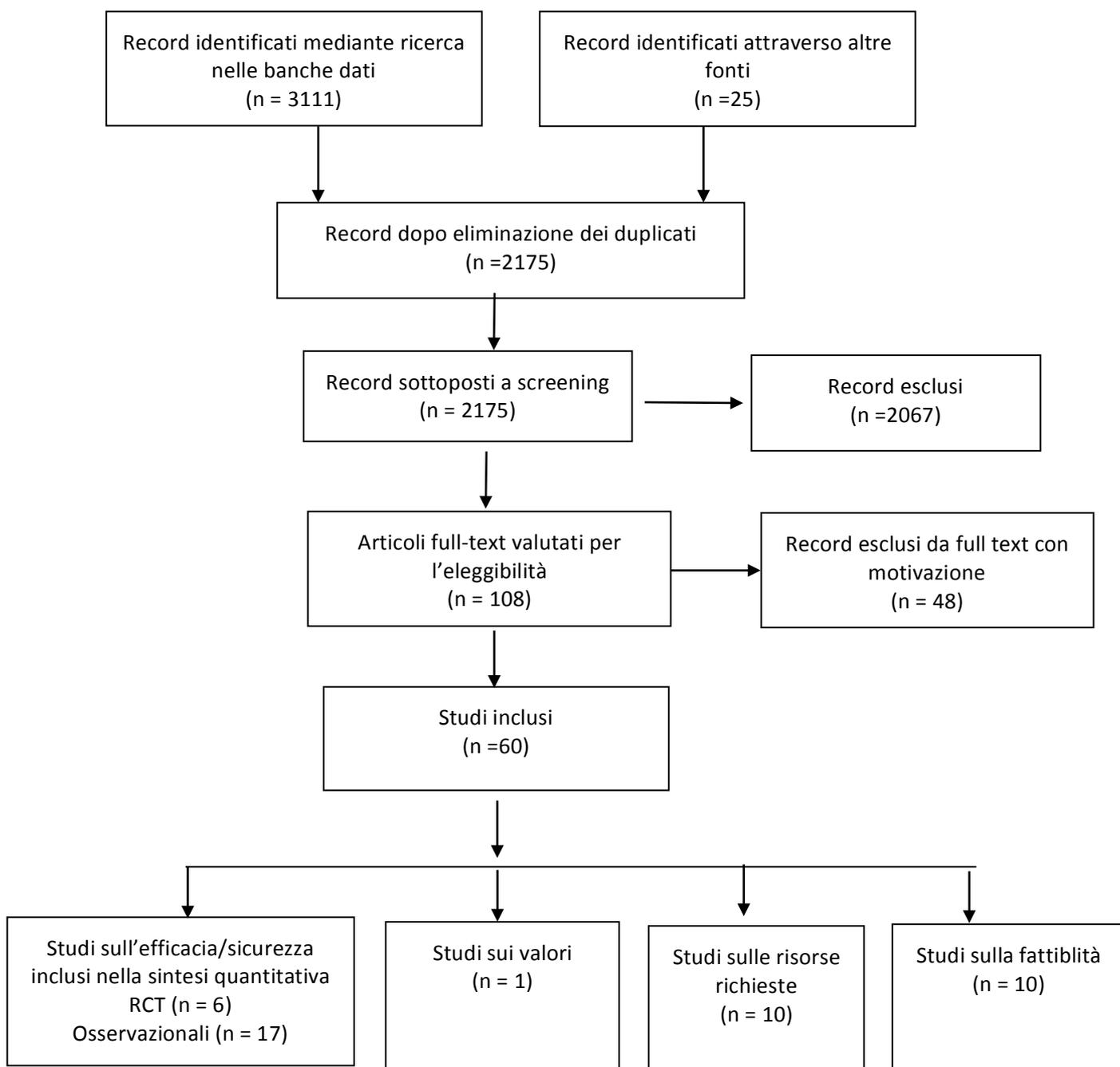
In seguito alla pubblicazione della LG e in accordo con quanto definito nel manuale metodologico, si procederà all'aggiornamento della linea guida se una successiva revisione sistematica della letteratura fornirà nuove prove che possano significativamente modificare le raccomandazioni prodotte.

## SINTESI DELLE EVIDENZE

Il diagramma di flusso riportato in figura 1 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 (si veda Appendice 2) 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)

Le caratteristiche degli studi inclusi sono disponibili in Appendice 2.

**Figura 1. Processo di selezione degli studi (PRISMA Flow Diagram)**



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).

La qualità dei sei RCT inclusi (13 pubblicazioni) è stata valutata utilizzando i criteri elaborati dalla Cochrane Collaboration. I risultati sono riportati nella seguente tabella:

|  | <b>Alto rischio di bias</b>   | <b>Rischio di bias poco chiaro</b>          | <b>Basso rischio di bias</b>  |
|--|---|---|---|
| Sequenza di randomizzazione (selection bias)   | -   | PARTNER 2A, SURTAVI                         | PARTNER 1A, PARTNER 1B, US Corevalve, US PIVOTAL                      |
| Mascheramento nell'assegnazione al braccio di trattamento o di controllo (selection bias)                | -   | PARTNER 1A, PARTNER 1B, PARTNER 2A, SURTAVI | US Corevalve, US PIVOTAL  |
| Cecità dei partecipanti e degli operatori sanitari che somministravano il trattamento (performance bias) | -   | -   | PARTNER 1A, PARTNER 1B, PARTNER 2A, SURTAVI, US Corevalve, US PIVOTAL |
| Cecità di coloro che valutavano gli esiti (detection bias)   | -   | -   | PARTNER 1A, PARTNER 1B, PARTNER 2A, SURTAVI, US Corevalve, US PIVOTAL |
| Perdite al follow-up o le perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (attrition bias)              | -   | US PIVOTAL                                  | PARTNER 1A, PARTNER 1B, PARTNER 2A, SURTAVI, US Corevalve             |
| Pubblicazione selettiva degli esiti (reporting bias)   | -   | -   | PARTNER 1A, PARTNER 1B, PARTNER 2A, SURTAVI, US Corevalve, US PIVOTAL |
| Altre fonti di bias  | PARTNER 1A, PARTNER 1B, PARTNER 2A, SURTAVI, US Corevalve, US PIVOTAL |   |   |

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.

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 5, 6 e 7 è possibile consultare i forest plot delle metanalisi effettuate, le tabelle di evidenza e gli EtD per ogni confronto.

## 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

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.

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(19):1790-8. doi: 10.1056/NEJMoa1400590

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.

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

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

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.

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.

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.

Bainey KR, Natarajan MK, Mercuri M, Lai T, Teoh K, 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.

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

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

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

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

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.

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(1):64-71

Conte JV, Hermiller J Jr, Resar JR, Deeb GM, Gleason TG, Adams DH, et al. Complications After Self-expanding Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 29(3):321-330. doi: 10.1053/j.semtcvs.2017.06.001.

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.

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

De Sciscio P, Brubert J, De Sciscio M, Serrani M, Stasiak J, Moggridge GD. Quantifying the Shift Toward Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients: A Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017 Jun;10(6). pii: e003287. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003287.

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(22):2565-74. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.506.

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](http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2015/06/04/127/sg/pdf)

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. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(5):1065-70;

discussion 1070-1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.06.047.

Dubois C, Coosemans M, Rega F, Poortmans 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.

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; 39(28):2635-2642.

Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart.* 2013; 99(6):396-400. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302265

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. *Am Heart J.* 2010; 160(6):1113-20. doi: 10.1016/j.ahj.2010.09.003.

Falcone M, Russo A, Mancone M, Carriero G, Mazzesi G, Miraldi F, Pennacchi M, et al. Early, intermediate and late infectious complications after transcatheter

surgical aortic-valve replacement: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(8):758-63. doi: 10.1111/1469-0691.12470.

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

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.

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

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

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008; 336(7652):1049-51.

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(25):2514-21. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.087.

Higgins J, Ye J, Humphries KH, Cheung A, Wood DA, Webb JG, Lichtenstein SV. Early clinical outcomes after transapical aortic valve implantation: a propensity-matched comparison with conventional aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 142(2):e47-52. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.02.045.

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](http://www.cochrane-handbook.org).

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 80 years 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. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91(1):57-63. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.07.072.

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: 1483-92.

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(18):1686-95. doi: 10.1056/NEJMoa1200384.

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

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.

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;

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.

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

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(9986):2477-84. doi:10.1016/S0140-6736(15)60308-7.

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.

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(4):832-843.e13. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.01.055.

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

Motloch LJ, Reda S, Rottlaender D, Khatib R, Müller-Ehmsen J, Seck C, et al. Postprocedural atrial fibrillation after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2012; 93(1):124-31. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.08.078.

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].

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]

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

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.

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

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(2):113-21. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.017.

Reardon MJ, Kleiman NS, Adams DH, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, 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.

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.

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.

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. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Feb;147(2):561-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.025.

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](http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html)

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-edd0-4083-829e4838e2fb3496&version=-1> [Accessed August. 2018].

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; 14(8):877-883. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00460.

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. Doi:10.1136/bmj.j4008

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. *J Heart Valve Dis*. 2013; 22(4):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(23):2187-98. doi: 10.1056/NEJMoa1103510.

Søndergaard 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. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016; 9(6). pii: e003665. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003665.

Stöhr R, Dohmen G, Herpertz R, Brehmer K, Aktug O, Koos 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. *Coron Artery Dis*. 2011; 22(8):595-600. doi: 10.1097/MCA.0b013e32834d335e.

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.

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.

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

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.

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, 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 doi: 10.1093/eurheartj/ehs109.

Vemulapalli S, Carroll JD, Mack MJ, Li Z, Dai D, Kosinski AS, et al. Procedural Volume and Outcomes for Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2019; 380(26):2541-2550. doi: 10.1056/NEJMsa1901109.

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.

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. *Eur Heart J*. 2010; 31(11):1398-403. doi:10.1093/eurheartj/ehq060.

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](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)(accessed 17 feb 2014).

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.

Zierer A, Wimmer-Greinecker G, Martens S, Moritz A, Doss M. Is transapical aortic valve implantation really less invasive than minimally invasive aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 138(5):1067-72. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.04.057.

## **LISTA DELLE APPENDICI**

Appendice 1. Strategie di ricerca

Appendice 2. Caratteristiche degli studi esclusi

Appendice 3. Caratteristiche degli studi inclusi

Appendice 4. Valutazione qualità metodologica degli studi inclusi

Appendice 5. Forest plot

Appendice 6. Tabelle di evidenza

Appendice 7. Evidence to decision framework (EtD)

## Appendice 1

### Strategie di ricerca

#### **Banca dati: 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

#### **Banca Dati: 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 bio-medical 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 o 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

***Banca dati: 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
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

## APPENDICE 2

### Caratteristiche degli studi esclusi

| <b>Revisioni Sistematiche escluse</b>         |   |
|---|---|
| <b>Studio</b>                                 | <b>Motivi dell'esclusione</b>   |
| 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   |
| <b>Studi Controllati Randomizzati esclusi</b> |   |
| 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, Tchanchaleishvili V, Di Eusanio 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.

### 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<br>RCT n=2204;<br>Osservazionali n=6556 | TAVI vs SAVR<br>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<br>Fino a luglio 2015.   |
| Cao et al. 2016        | 3 RCT; 21 Osservazionali | N=6266<br>RCT n=1516;<br>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,<br>Da gennaio 2000 al 1 Maggio 2014 |
| Garg et al. 2017       | 5 RCT; 5 Osservazionali  | N= 6891<br>RCT N=4425;<br>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<br>Da gennaio 2000 al 17 marzo 2017   |

|                 |                         |  |   |  |  |
|-----------------|-------------------------|--|---|--|--|
| Liu et al. 2018 | 3 RCT                   | RCT<br>N=1852                                  | TAVI vs terapia medica;<br>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,<br>Centre for Reviews and Dissemination<br>Databases MEDLINE, MEDLINE in Process, EMBASE, ZETOC.<br>ClinicalTrials.gov e l'OMS ICTRP e siti web pertinenti<br>Gennaio 2002-Agosto 2016 |
| Tam et al. 2017 | 4 RCT; 9 Osservazionali | N=8234<br>RCT N=4042;<br>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<br>Dal 2010 al 21 marzo 2017  |

**Tabella 2. Studi Controllati randomizzati**

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

#### Appendice 4. Valutazione Qualità metodologica studi inclusi

##### Revisioni Sistematiche (AMSTAR 2)

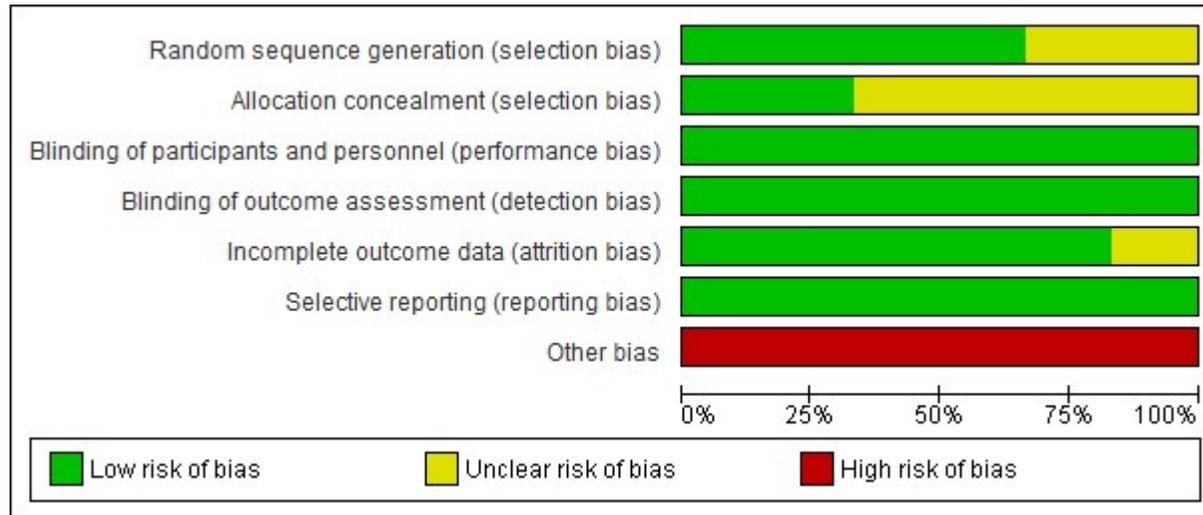
| Valutazione Complessiva della Qualità |          |           |                    |          |
|---------------------------------------|----------|-----------|--------------------|----------|
| Amato 2016                            | Cao 2016 | Garg 2017 | Liu 2018           | Tam 2017 |
| moderata                              | bassa    | bassa     | moderata/<br>bassa | bassa    |

| <i>Criteria</i>                                      | Valutazione singoli domini considerati |                 |                 |                 |                 |
|--|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|  | Amato 2016                             | Cao 2016        | Garg 2017       | Liu 2018        | Tam 2017        |
| 1. Inclusione componenti del PICO                    | Si                                     | No              | Si              | Si              | Si              |
| 2. Protocollo registrato                             | No                                     | No              | No              | Si              | No              |
| 3. Spiegazione scelta disegni di studio da includere | No                                     | No              | Si              | Si              | No              |
| 4. Adeguatezza della ricerca bibliografica           | Si                                     | parzialmente Si | parzialmente Si | Si              | Si              |
| 5. Selezione degli studi in doppio                   | Si                                     | No              | Si              | Si              | Si              |
| 6. Estrazione dei dati in doppio                     | Si                                     | Si              | Si              | Si              | Si              |
| 7. Motivazione dell'esclusione degli studi           | No                                     | No              | No              | No              | No              |
| 8. Descrizione dettagliata degli studi inclusi       | Si                                     | Si              | parzialmente Si | parzialmente Si | parzialmente Si |

|  |    |    |    |    |    |
|--|----|----|----|----|----|
| 9.Descrizione dei rischi di distorsioni degli studi inclusi  | Si | No | No | Si | Si |
| 10.Riportate le eventuali fonti di finanziamento degli studi inclusi   | Si | No | No | No | No |
| 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/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   | +   | +                                       | +   | +   | ?  | +                                    | -          |

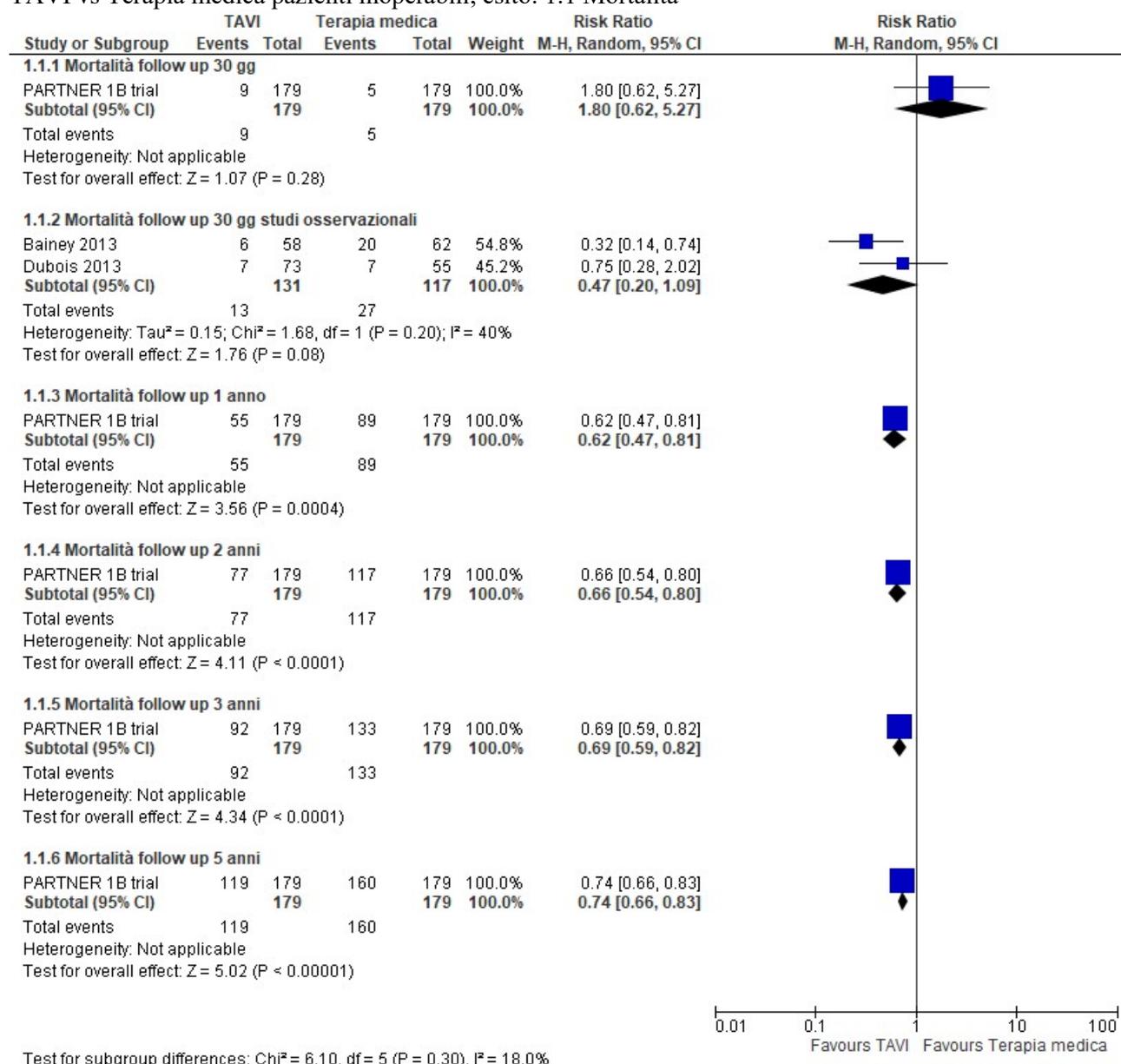
**Studi Osservazionali** (valutati con la Newcastle-Ottawa checklist)

| <b>Criteri</b>              | <b>Bayne<br/>y 2013</b> | <b>Clave<br/>l<br/>2010</b> | <b>Conra<br/>di 2012</b> | <b>DeCarl<br/>o 2010</b> | <b>D'Onofri<br/>o 2013</b> | <b>Duboi<br/>s 2013</b> | <b>Ew<br/>e<br/>201<br/>0</b> | <b>Falcon<br/>e 2013</b> | <b>Higgin<br/>s 2011</b> | <b>Im<br/>201<br/>3</b> | <b>Johansso<br/>n 2011</b> | <b>Motloc<br/>h 2012</b> | <b>Santarpin<br/>o 2014</b> | <b>Silberma<br/>n 2013</b> | <b>Stho<br/>r<br/>2011</b> | <b>Walthe<br/>r 2010</b> | <b>Ziere<br/>r<br/>2009</b> |
|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| <b>Selezione</b>            | ★★★★                    | ★★★                         | ★★★                      | ★★★★                     | ★★★★                       | ★★★★                    | ★★                            | ★★★                      | ★★★★                     | ★★★★                    | ★★★                        | ★★★                      | ★★★★                        | ★★★                        | ★★★                        | ★★★                      | ★★★                         |
| <b>Confrontabili<br/>tà</b> | ★★                      | ★★                          | ★★                       | -                        | ★★                         | -                       | -                             | ★★                       | ★★                       | -                       | ★★                         | -                        | ★★                          | ★★                         | ★★                         | ★★                       | -                           |
| <b>Esiti</b>                | ★                       | ★                           | ★★                       | ★★                       | ★★★                        | ★★★★                    | ★★                            | ★                        | ★★★★                     | ★★                      | ★★★★                       | ★★                       | ★★★★                        | ★                          | ★★                         | ★★★★                     | ★★                          |
| <b>Totale stelle</b>        | 7                       | 6                           | 7                        | 6                        | 9                          | 7                       | 4                             | 6                        | 9                        | 6                       | 8                          | 5                        | 9                           | 6                          | 7                          | 8                        | 5                           |

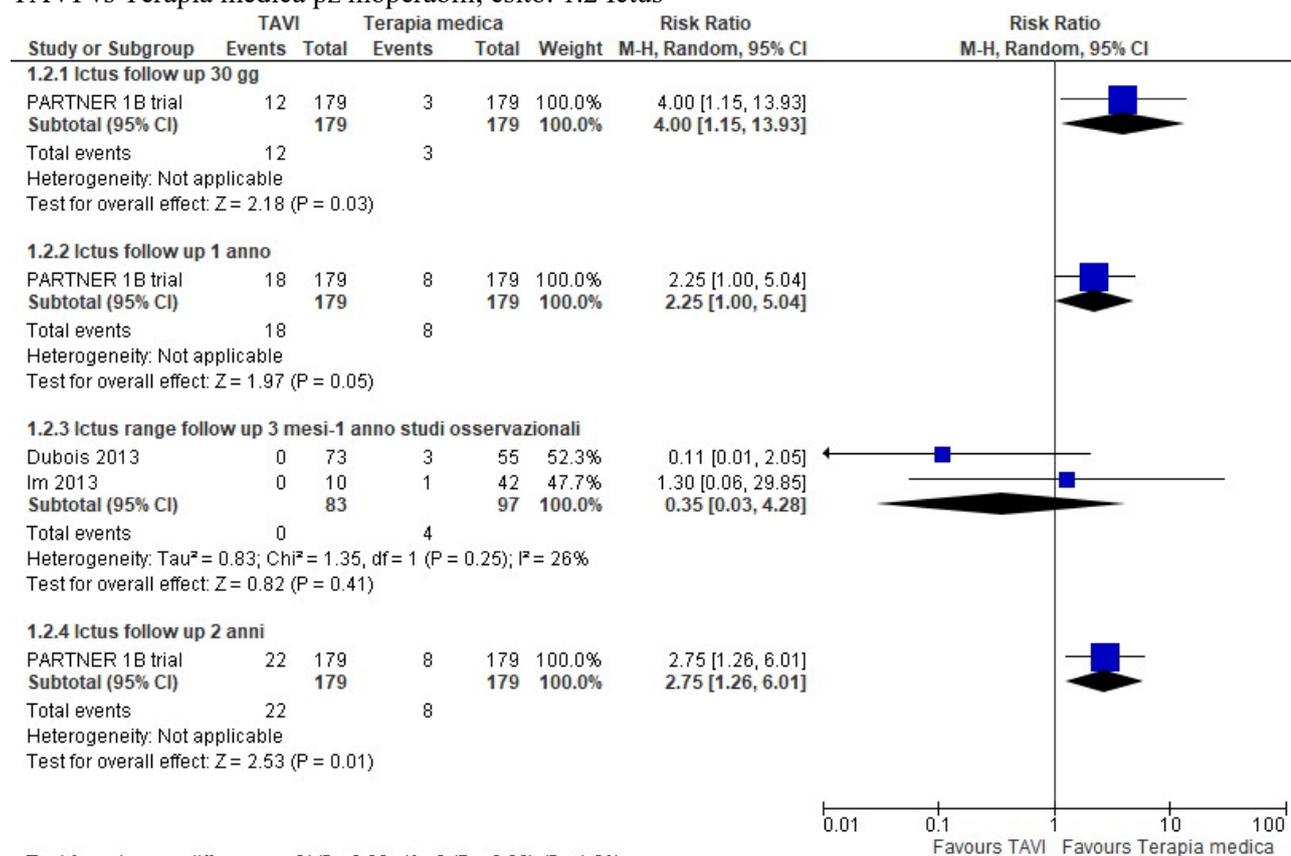
## Appendice 5. Forest plot delle analisi statistiche effettuate

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

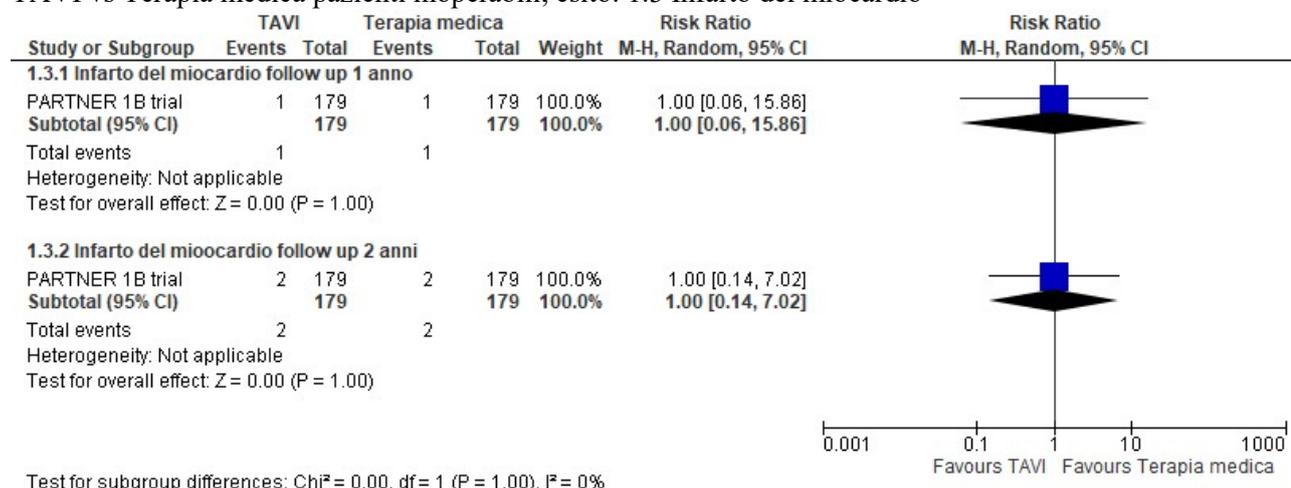
#### TAVI vs Terapia medica pazienti inoperabili, esito: 1.1 Mortalità



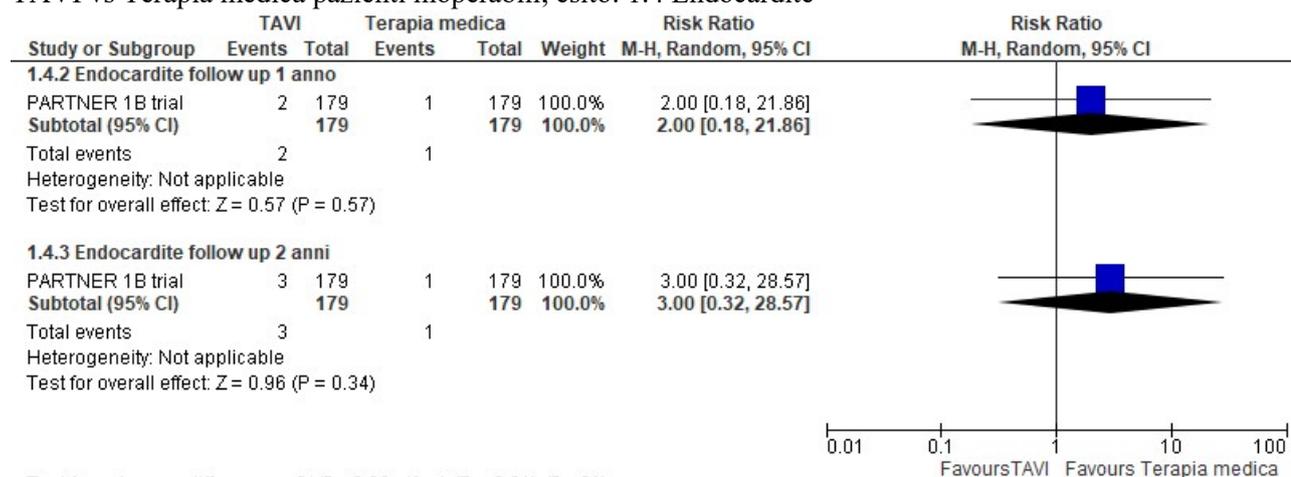
## TAVI vs Terapia medica pz inoperabili, esito: 1.2 Ictus



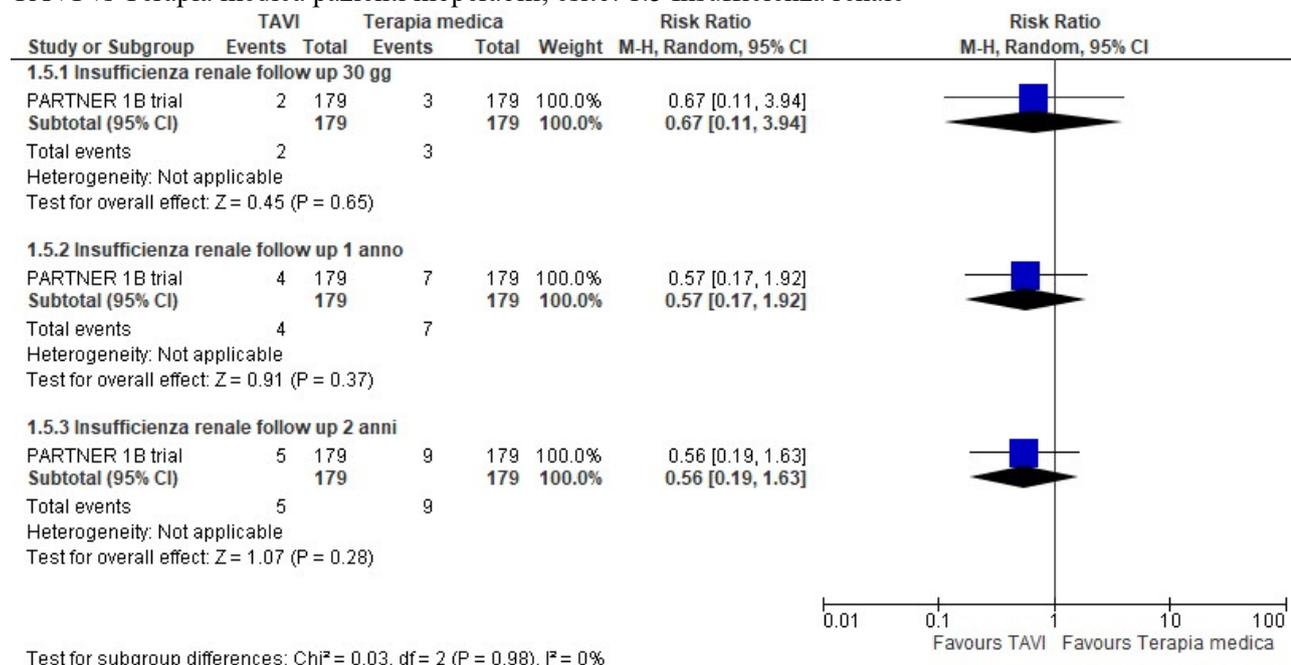
## TAVI vs Terapia medica pazienti inoperabili, esito: 1.3 Infarto del miocardio



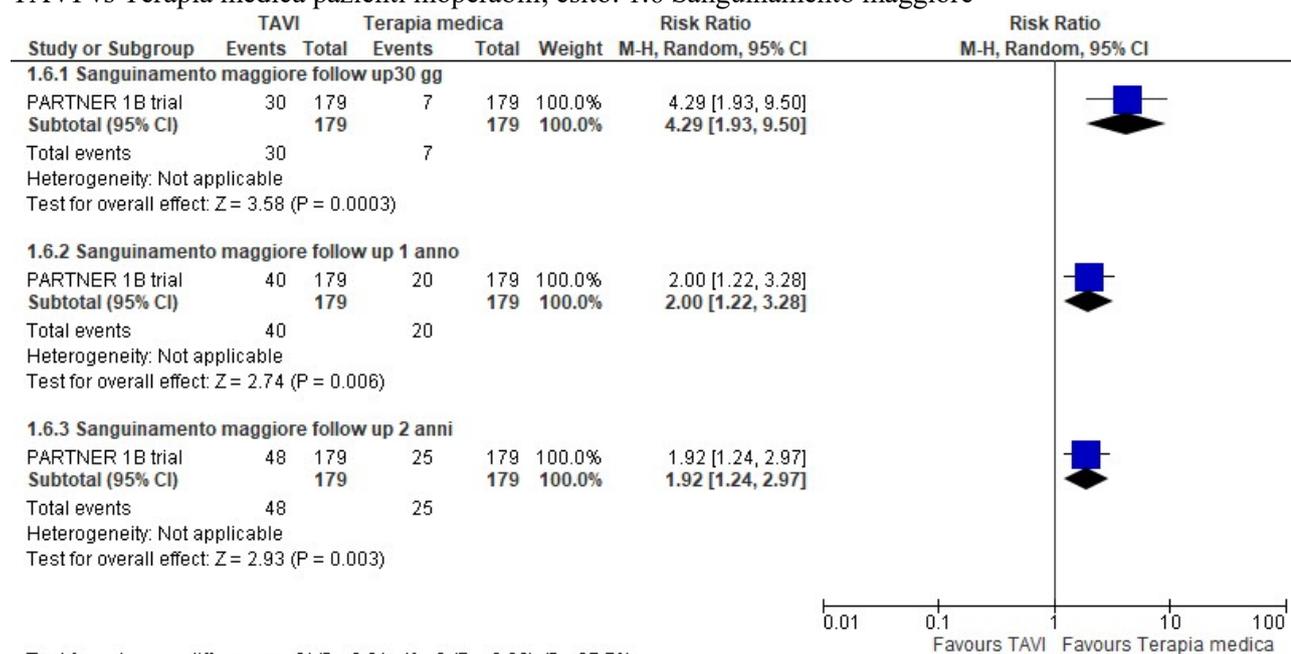
### TAVI vs Terapia medica pazienti inoperabili, esito: 1.4 Endocardite



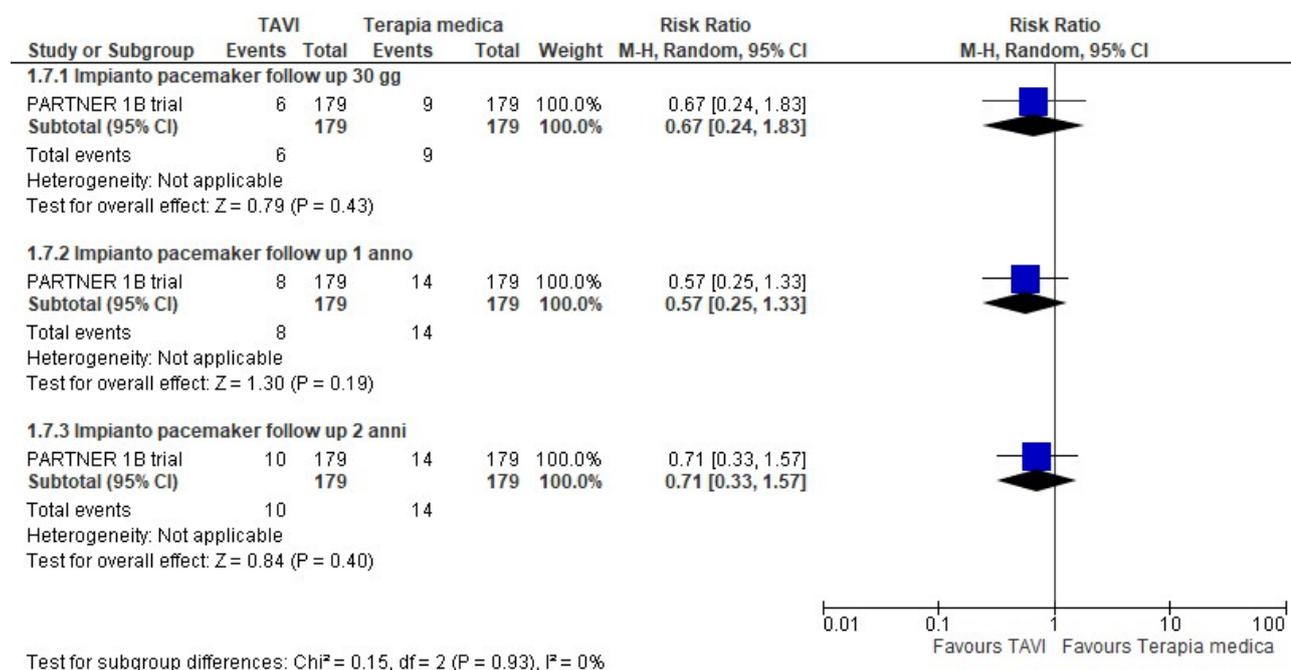
### TAVI vs Terapia medica pazienti inoperabili, esito: 1.5 Insufficienza renale



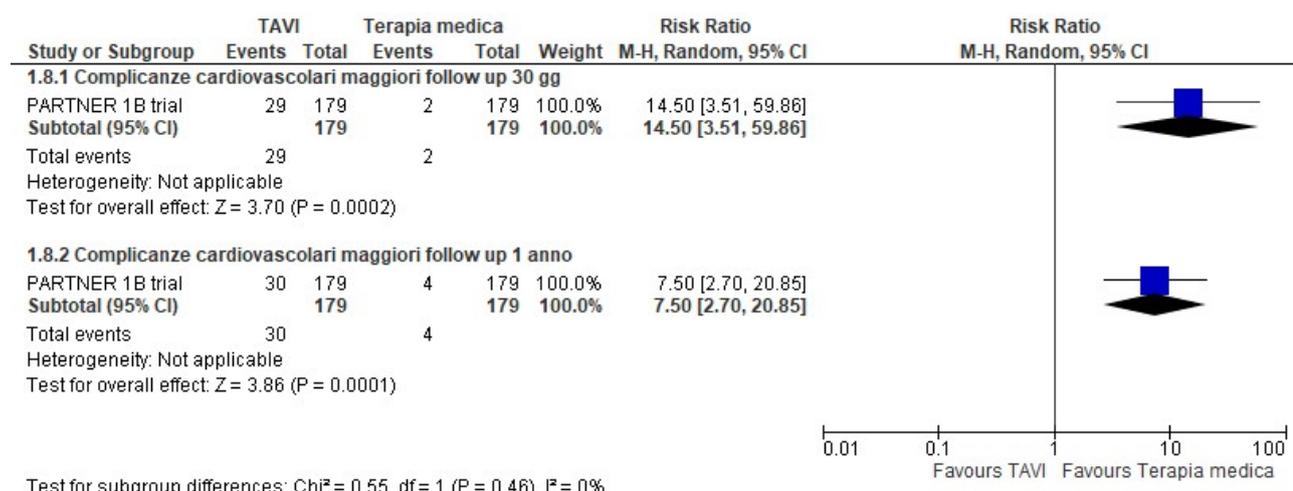
## TAVI vs Terapia medica pazienti inoperabili, esito: 1.6 Sanguinamento maggiore



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



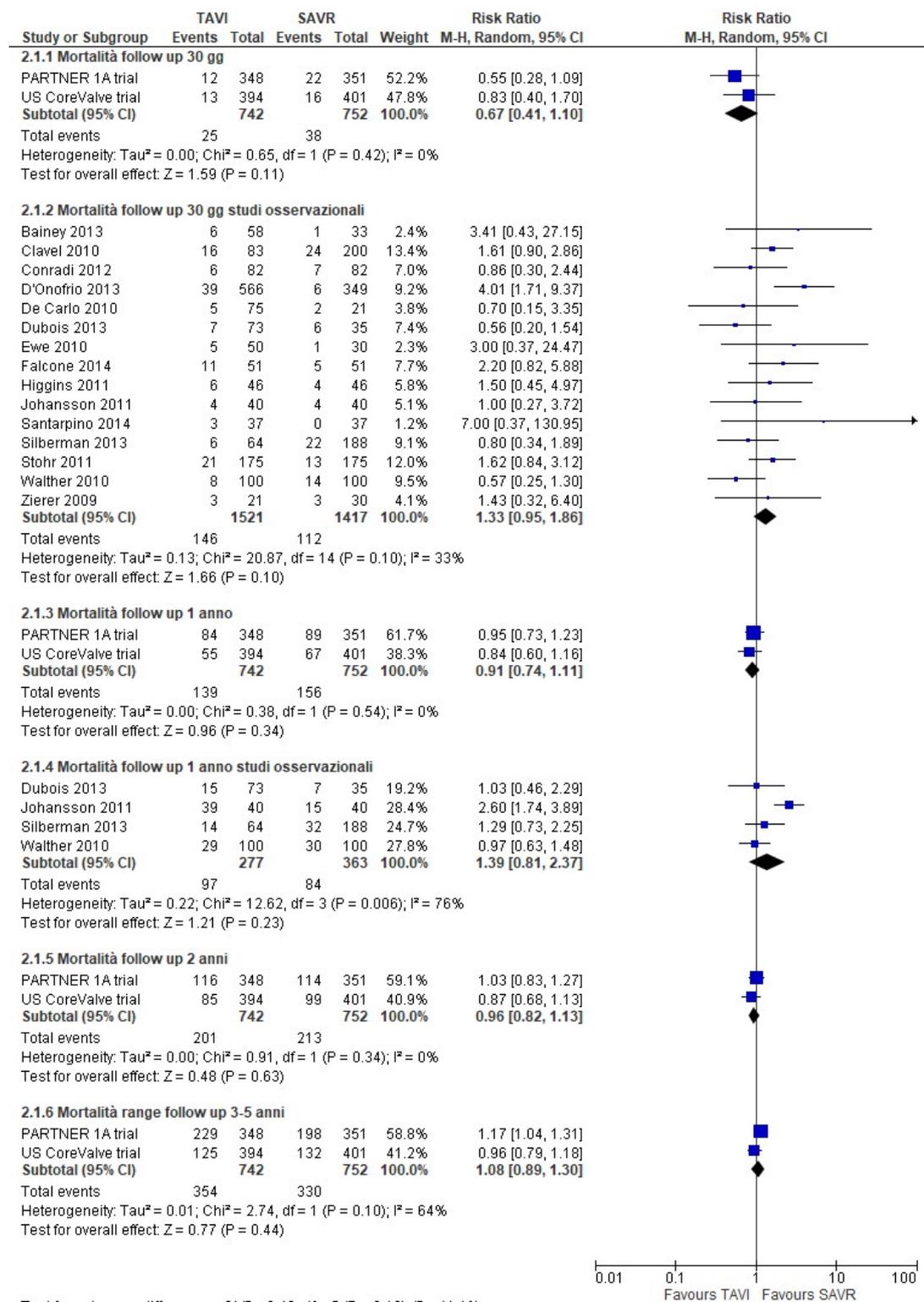
TAVI vs Terapia medica pazienti inoperabili, esito: 1.8 Complicanze cardiovascolari maggiori



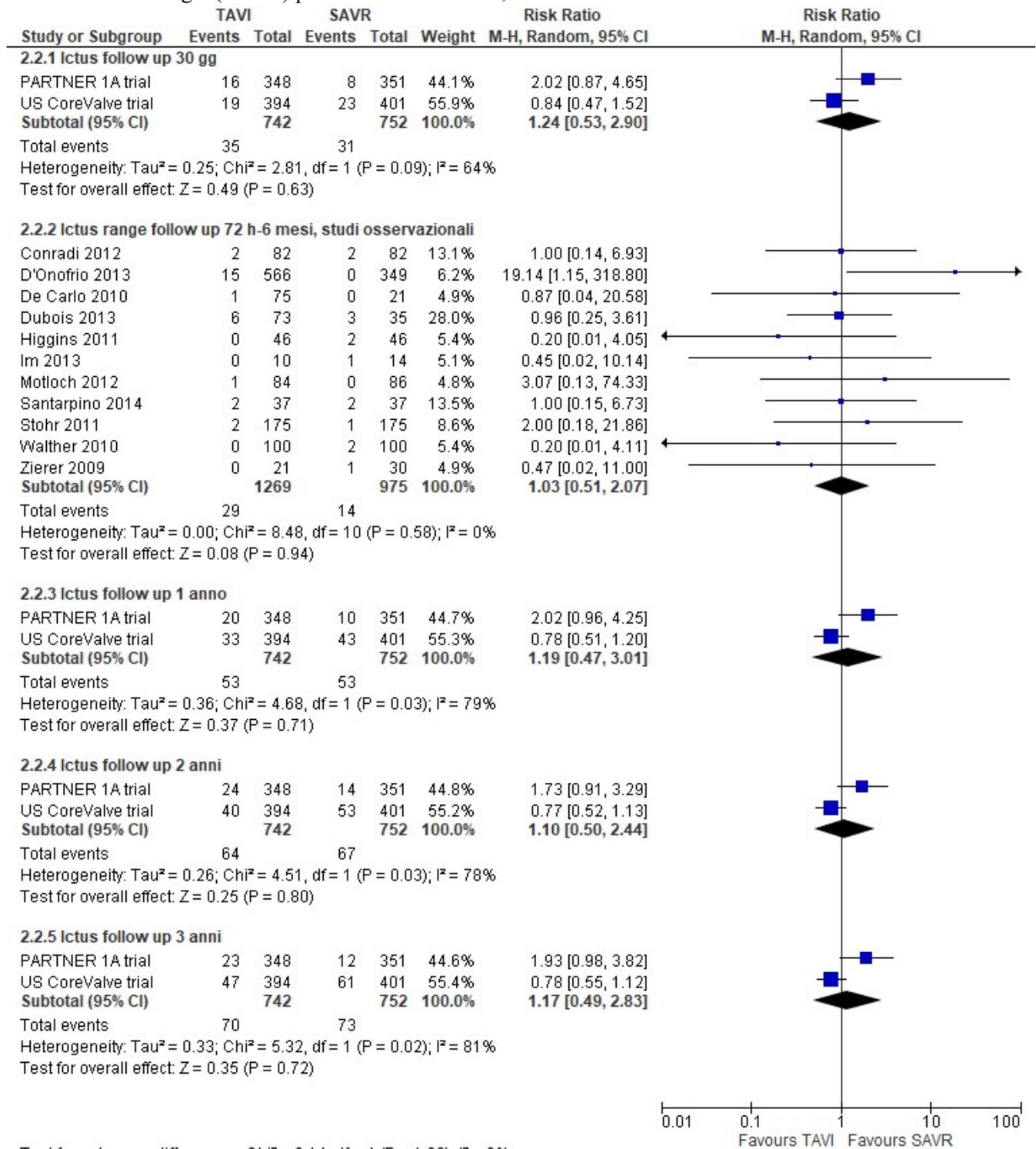
Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 0.55, df = 1 (P = 0.46), I<sup>2</sup> = 0%

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

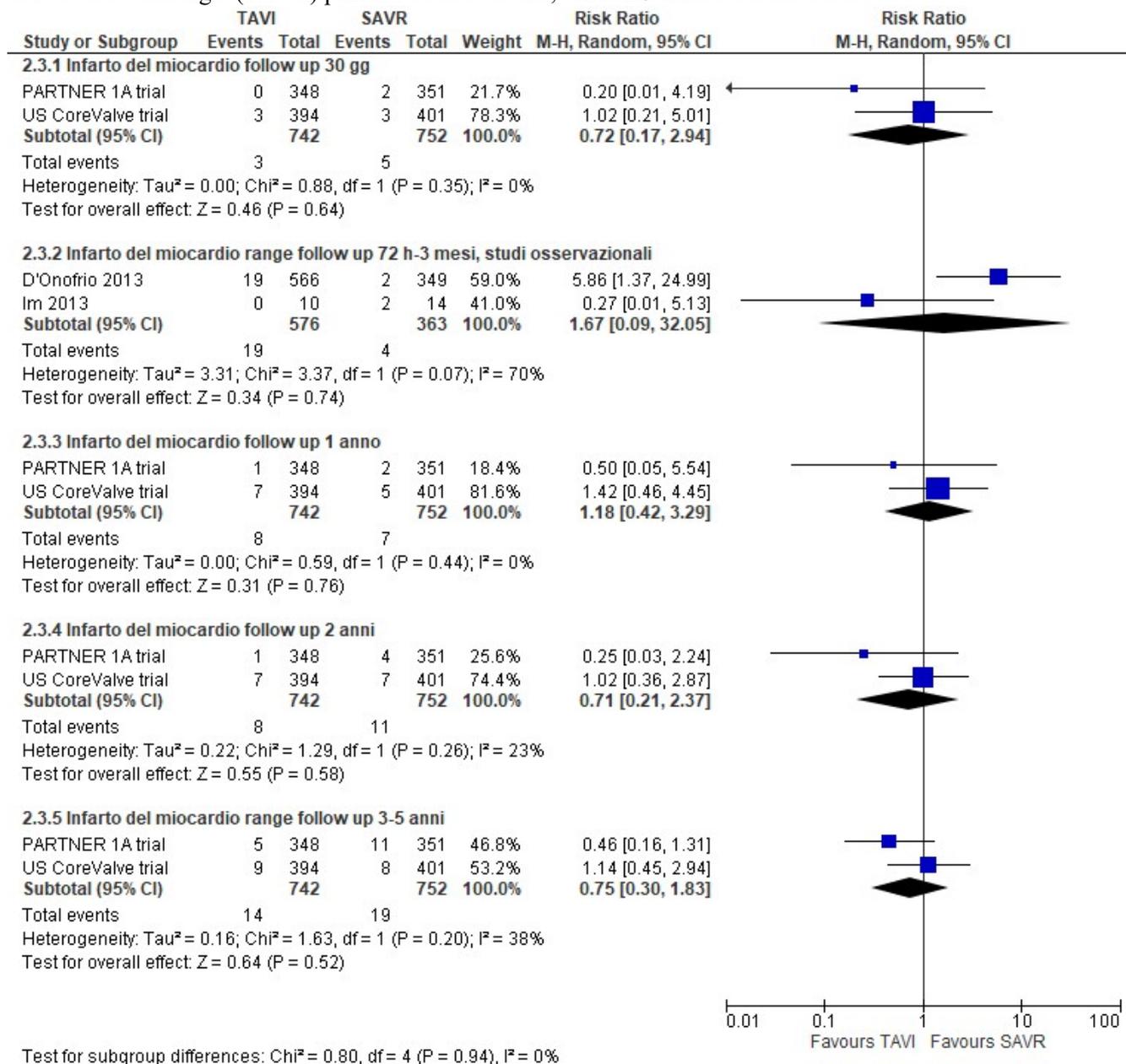
### TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti ad alto rischio, esito: 2.1 Mortalità



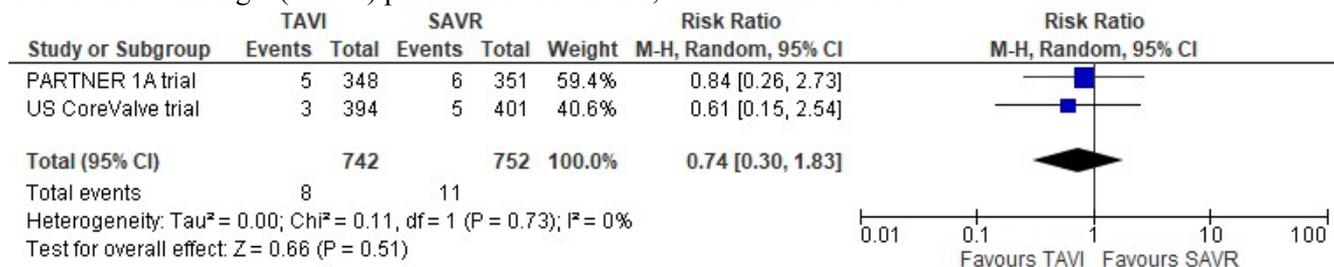
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti ad alto rischio, esito: 2.2 Ictus



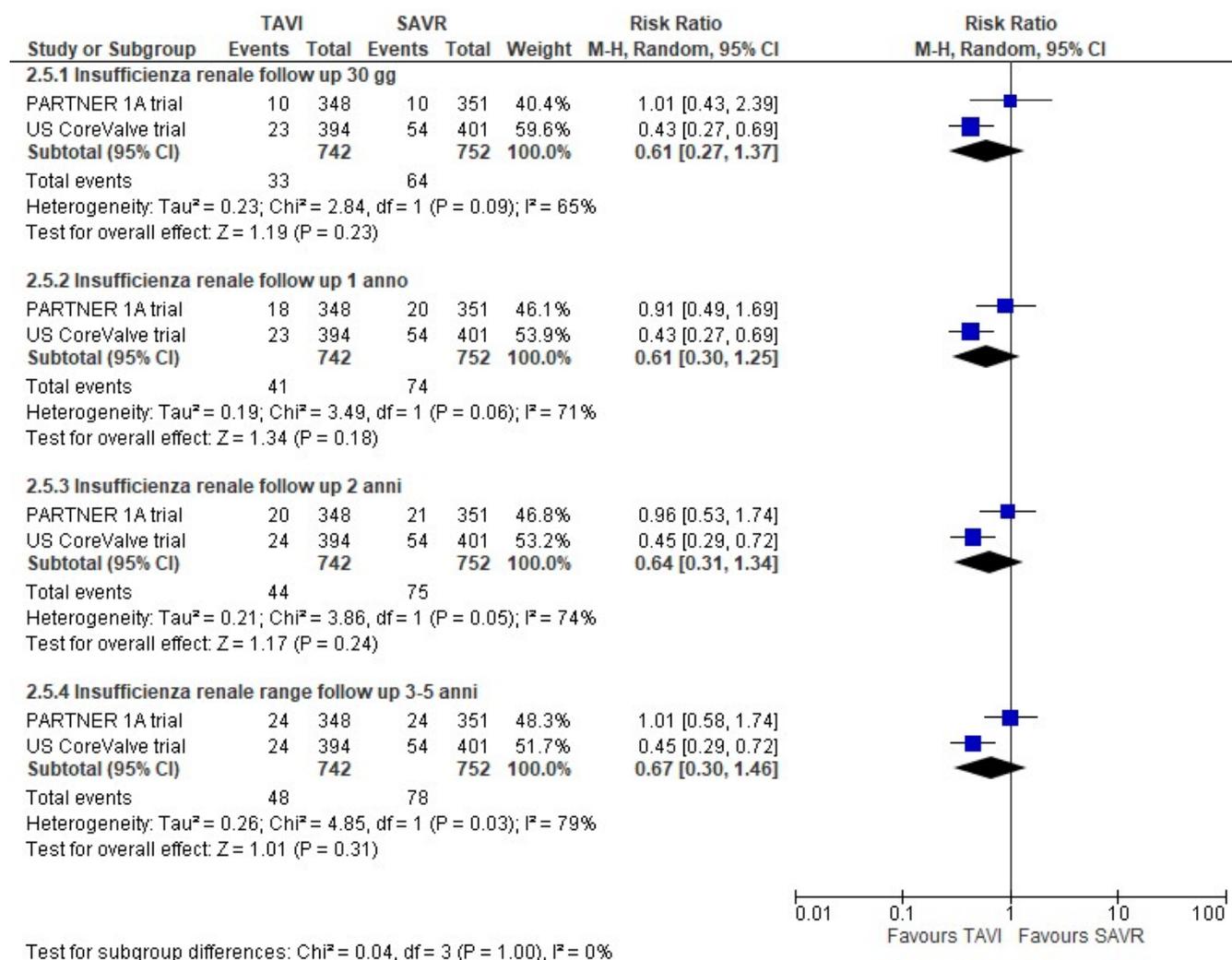
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti ad alto rischio, esito: 2.3 Infarto del miocardio



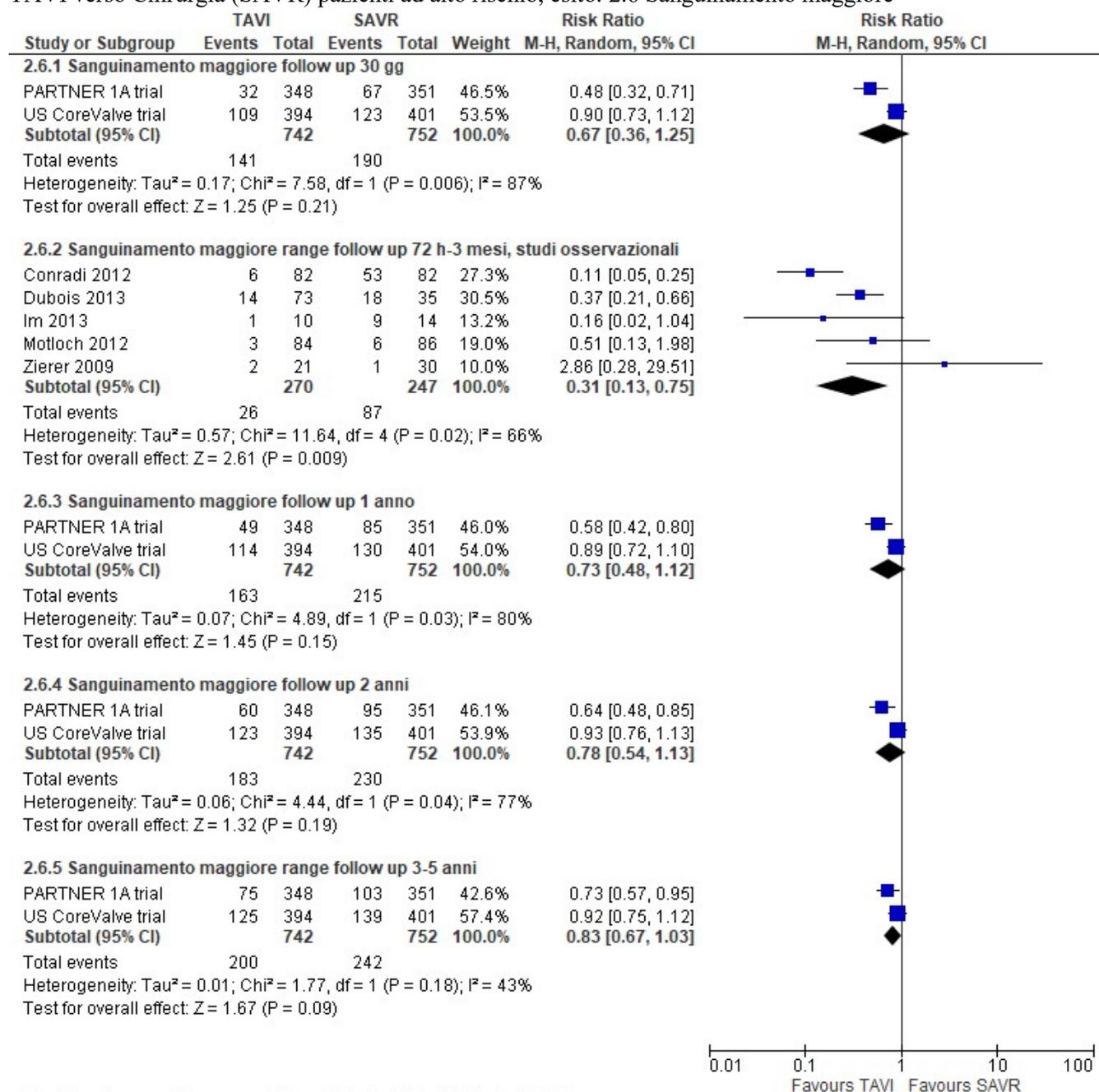
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti ad alto rischio, esito: 2.4 Endocardite



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

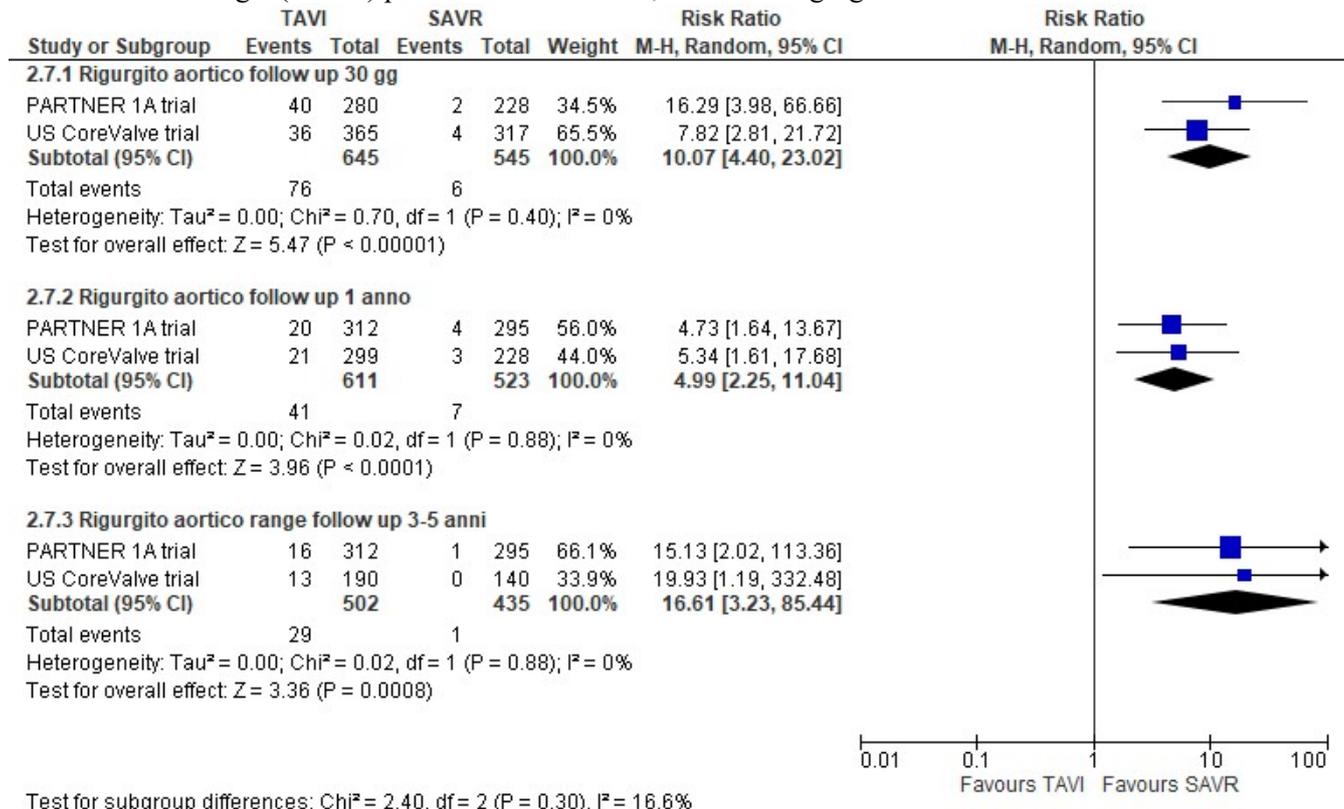


TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti ad alto rischio, esito: 2.6 Sanguinamento maggiore

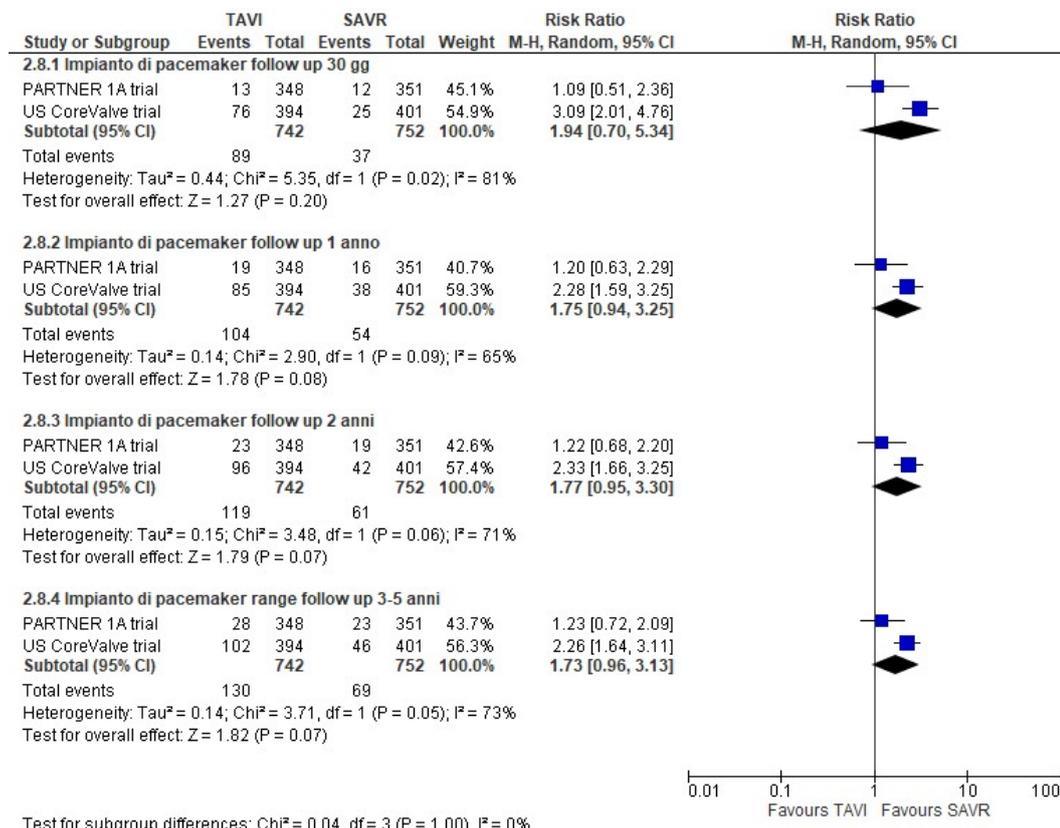


Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 4.85, df = 4 (P = 0.30), I<sup>2</sup> = 17.5%

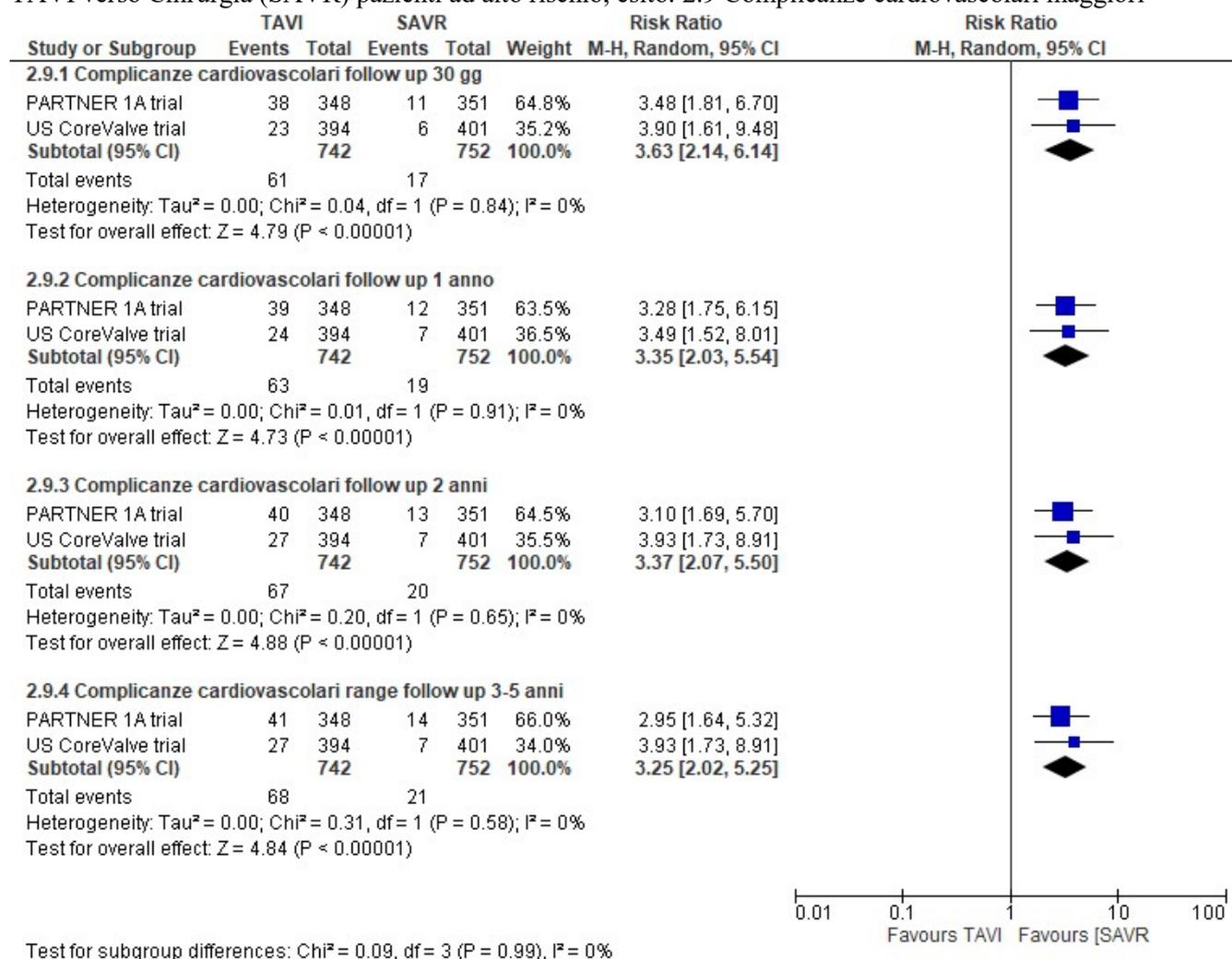
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti ad alto rischio, esito: 2.7 Rigurgito aortico moderato/severo



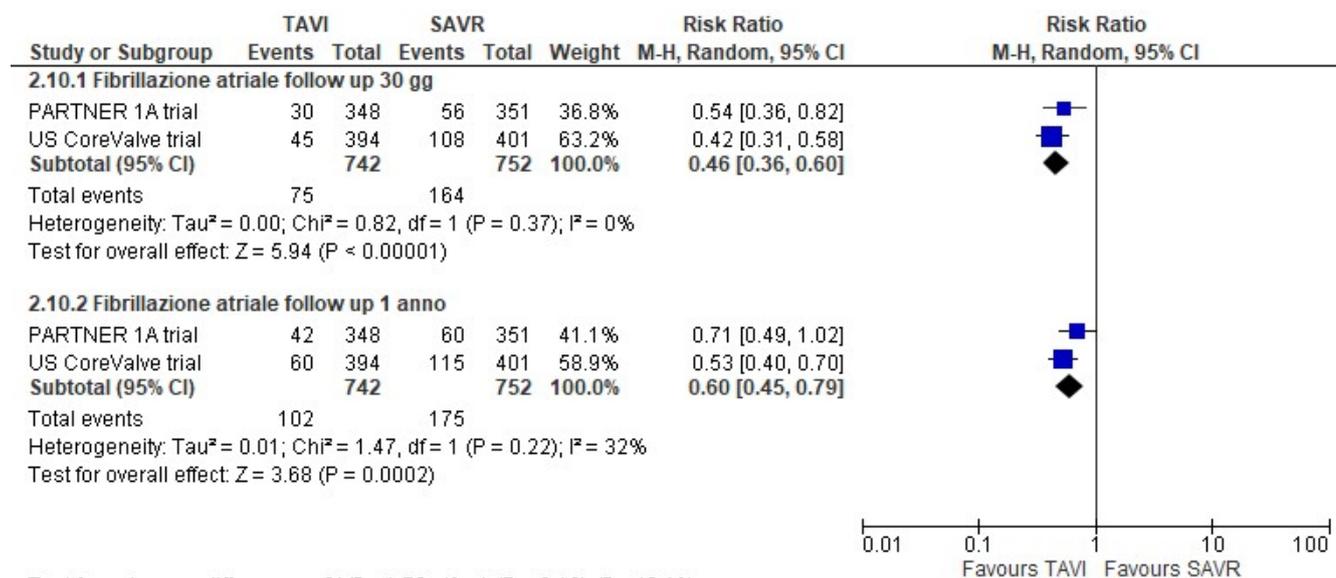
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti ad alto rischio, esito: 2.8 Impianto di pacemaker



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



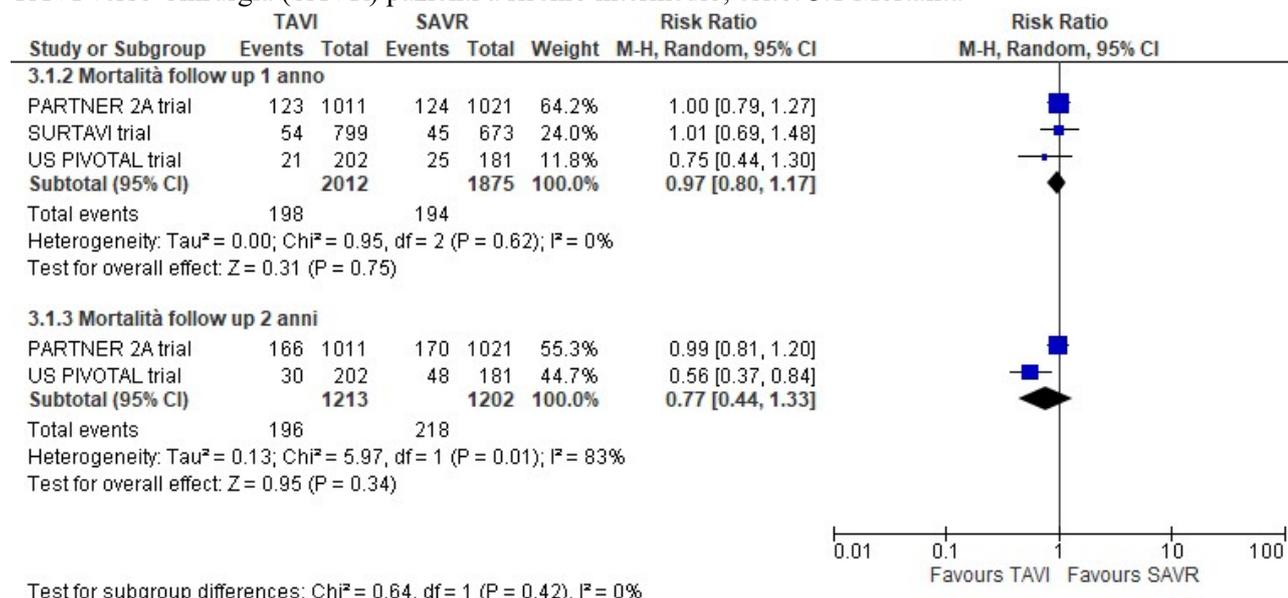
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti ad alto rischio, esito: 2.10 Fibrillazione atriale



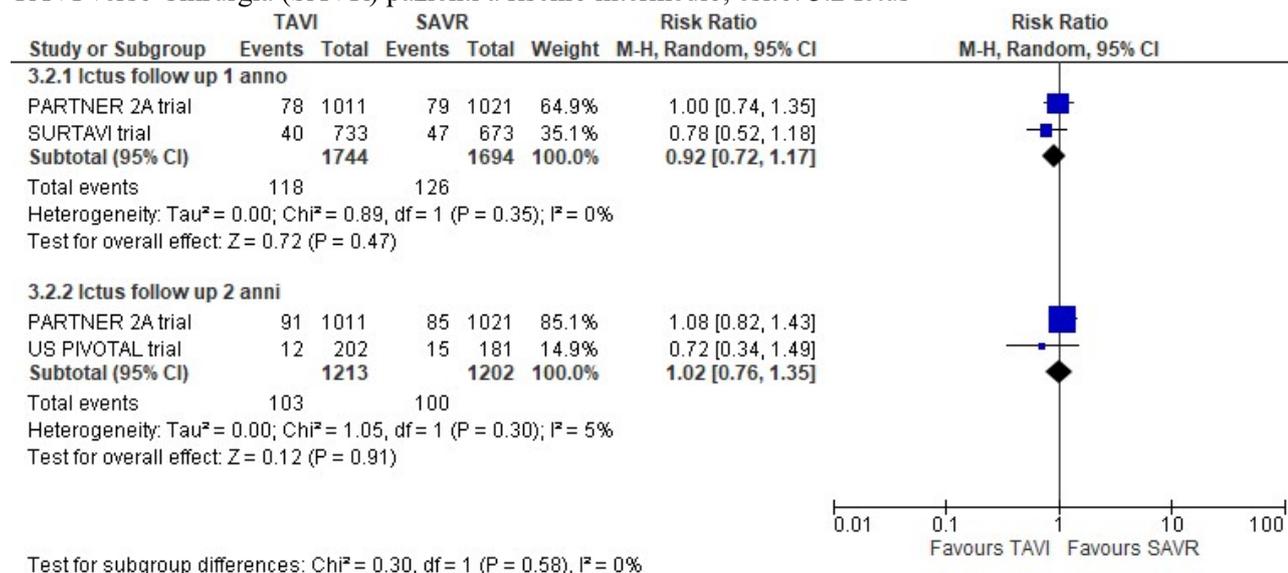
Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 1.76, df = 1 (P = 0.18), I<sup>2</sup> = 43.1%

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

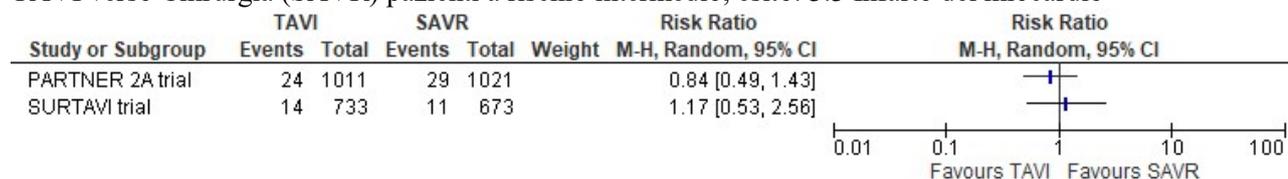
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti a rischio intermedio, esito: 3.1 Mortalità



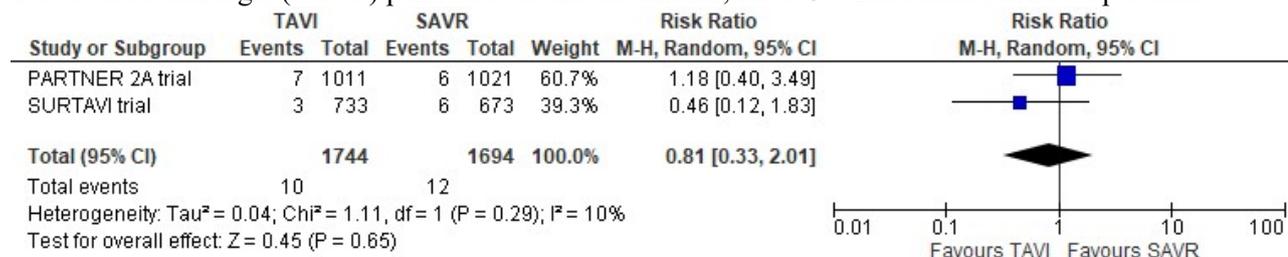
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti a rischio intermedio, esito: 3.2 Ictus



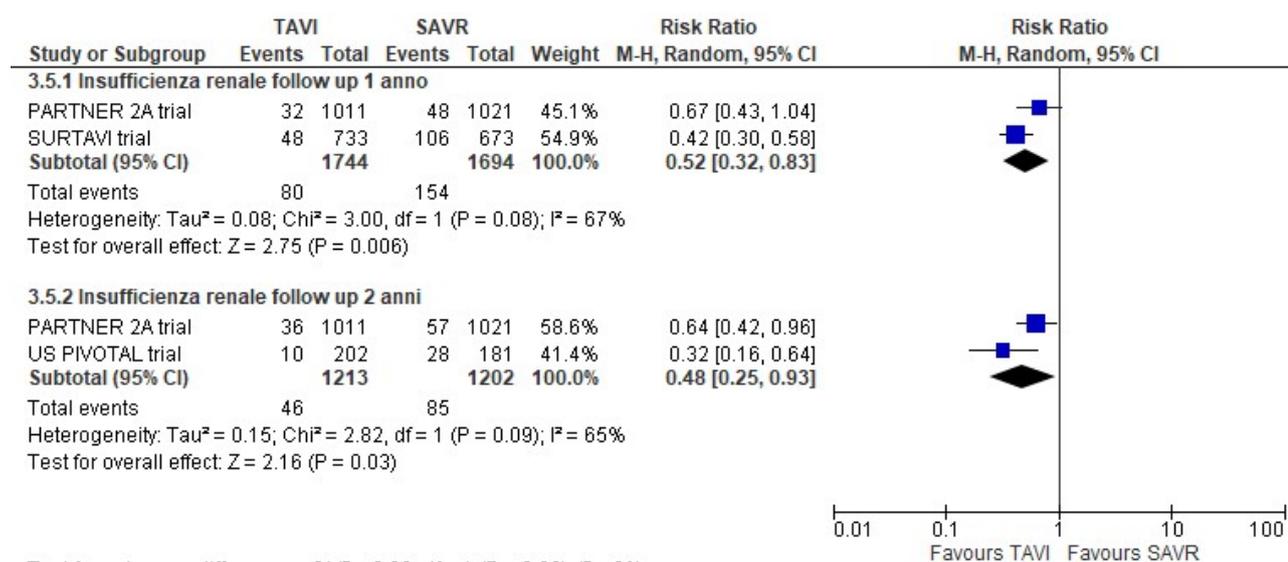
TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti a rischio intermedio, esito: 3.3 Infarto del miocardio



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

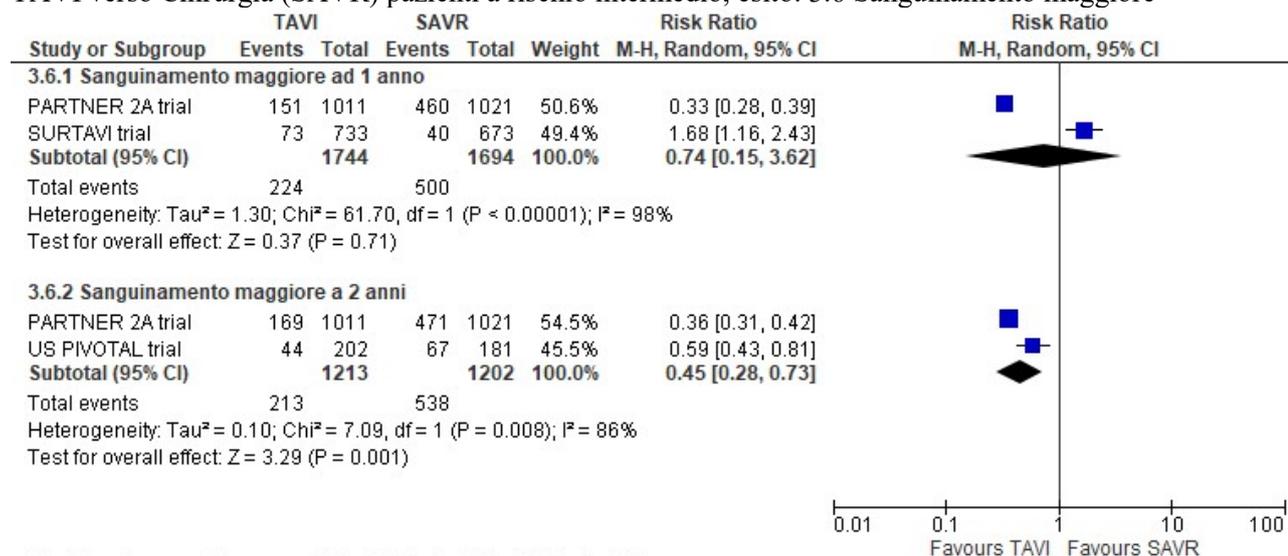


### TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti a rischio intermedio, esito: 3.5 Insufficienza renale



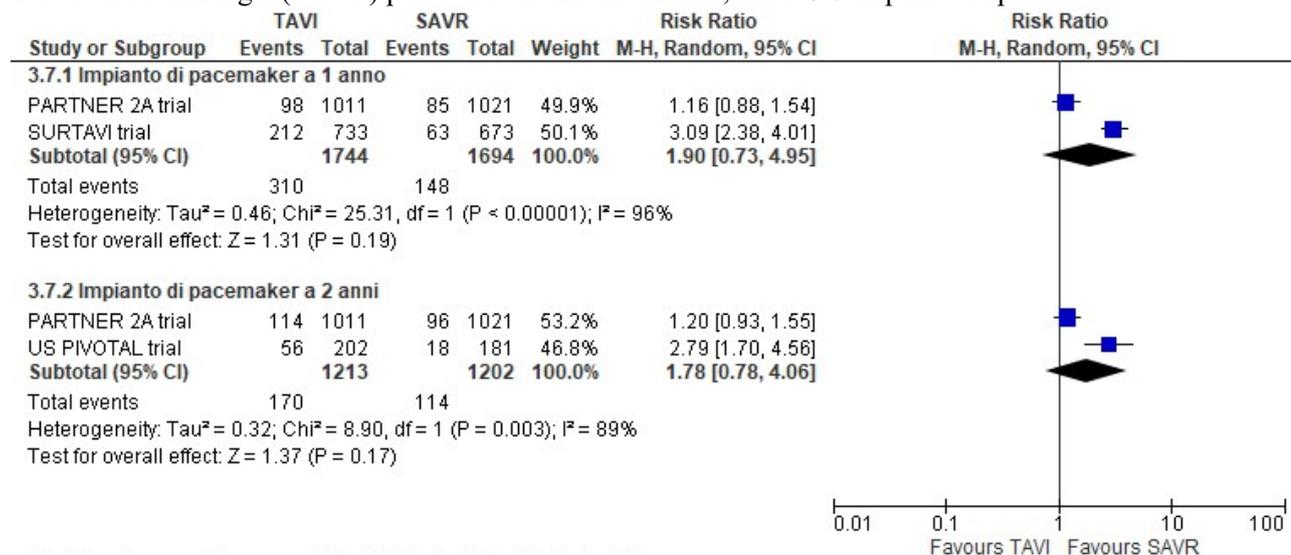
Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 0.03, df = 1 (P = 0.86), I<sup>2</sup> = 0%

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

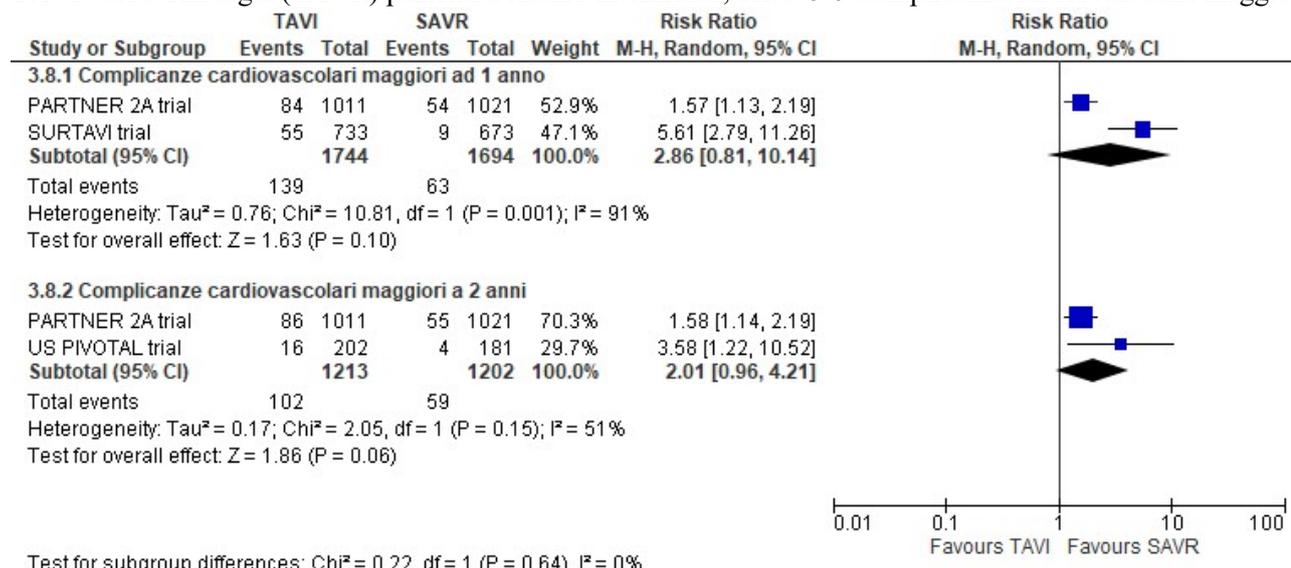


Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 0.34, df = 1 (P = 0.56), I<sup>2</sup> = 0%

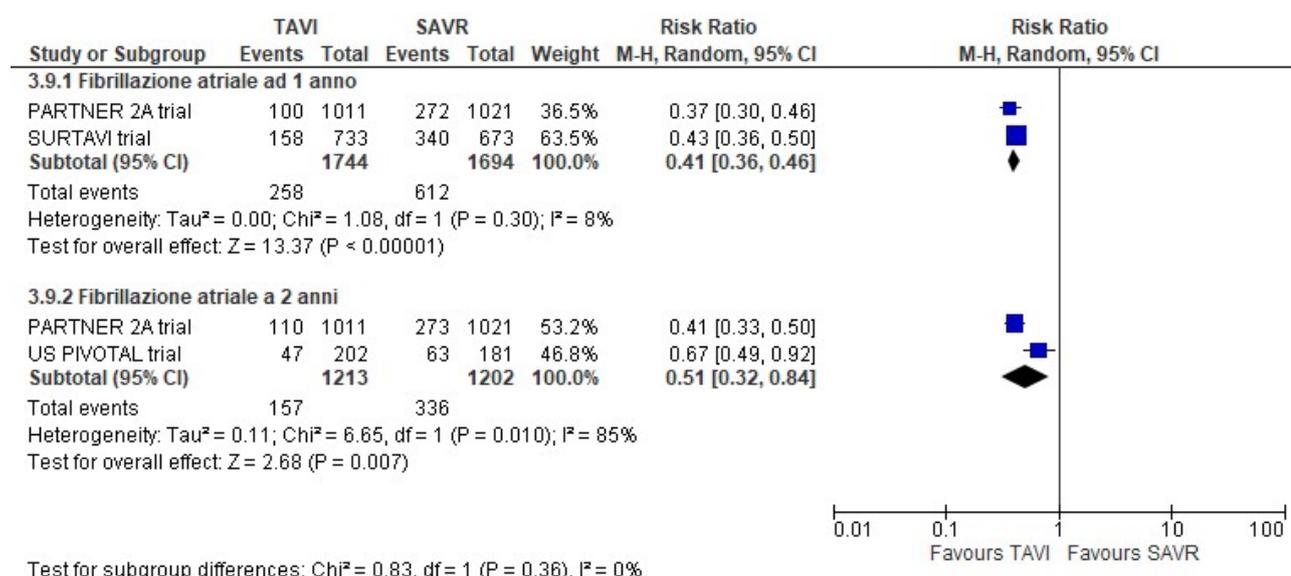
### TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti a rischio intermedio, esito: 3.7 Impianto di pacemaker



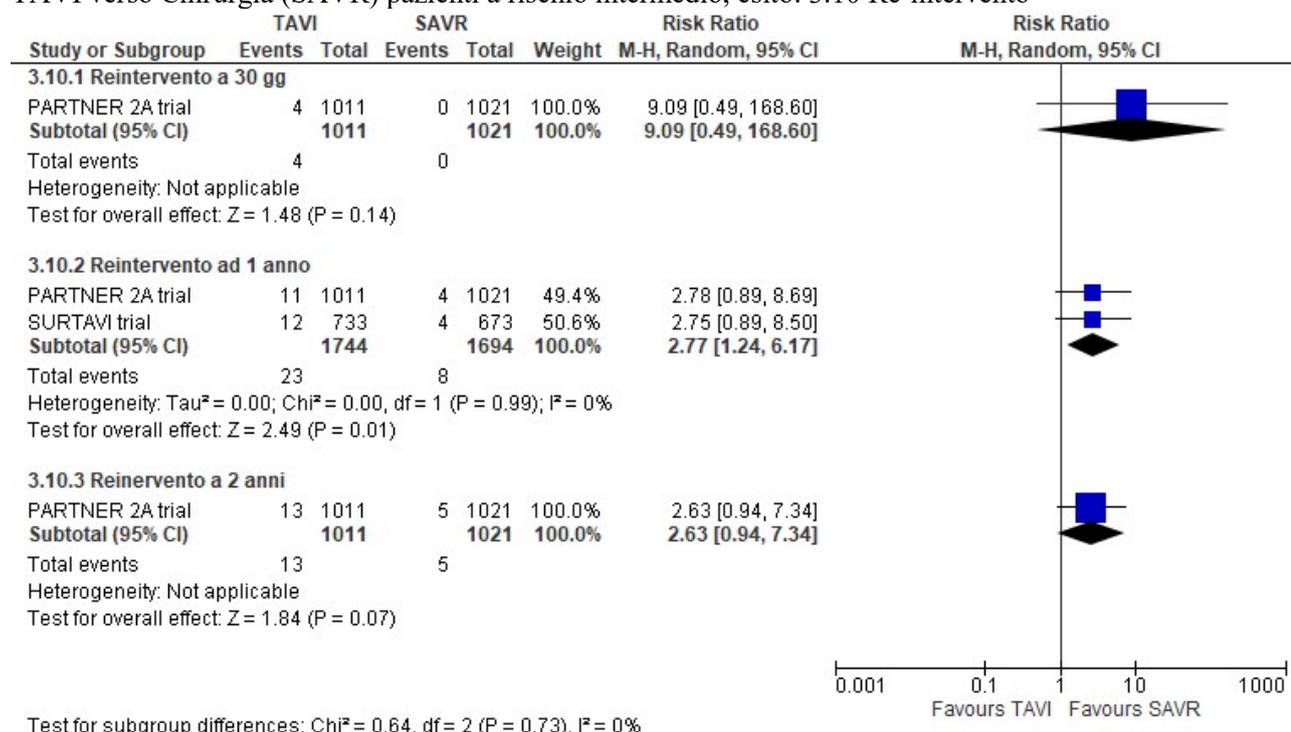
### TAVI verso Chirurgia (SAVR) pazienti a rischio intermedio, esito: 3.8 Complicanze cardiovascolari maggiori



## 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

TABELLA DELLE EVIDENZE: QCI IMPIANTO TAVI VERSO TERAPIA MEDICA IN PAZIENTI CON STENOSI AORTICA SEVERA INOPERABILI

| 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                          | <b>50 per 1.000</b><br>(17 a 147)   | <b>RR 1.80</b><br>(0.62 a 5.27)  | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup>                    | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup> | 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                         | <b>108 per 1.000</b><br>(46 a 252)  | <b>RR 0.47</b><br>(0.20 a 1.09)  | 248<br>(2 studi osservazionali) <sup>2,3</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>d</sup>           | La TAVI ha un effetto piccolo o nullo sul rischio di mortalità a 30 giorni                     |
| Mortalità follow up: 1 anno    | 497 per 1.000                         | <b>308 per 1.000</b><br>(234 a 403) | <b>RR 0.62</b><br>(0.47 a 0.81)  | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup>                    | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>a,b</sup>      | La TAVI probabilmente riduce il rischio di mortalità ad 1 anno                                 |
| Mortalità follow up: 2 anni    | 654 per 1.000                         | <b>431 per 1.000</b><br>(353 a 523) | <b>RR 0.66</b><br>(0.54 a 0.80)  | 358<br>(1 RCT) <sup>4</sup>                    | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>a,b</sup>      | La TAVI probabilmente riduce il rischio di mortalità a 2 anni                                  |
| Mortalità follow up: 3 anni    | 743 per 1.000                         | <b>513 per 1.000</b><br>(438 a 609) | <b>RR 0.69</b><br>(0.59 a 0.82)  | 358<br>(1 RCT) <sup>5</sup>                    | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>a,b</sup>      | La TAVI probabilmente riduce il rischio di mortalità a 3 anni                                  |
| Mortalità follow up: 5 anni    | 894 per 1.000                         | <b>661 per 1.000</b><br>(590 a 742) | <b>RR 0.74</b><br>(0.66 a 0.83)  | 358<br>(1 RCT) <sup>6</sup>                    | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>a,b</sup>      | La TAVI probabilmente riduce il rischio di mortalità a 5 anni                                  |
| Ictus follow up: 30 giorni     | 17 per 1.000                          | <b>67 per 1.000</b><br>(19 a 233)   | <b>RR 4.00</b><br>(1.15 a 13.93) | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup>                    | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b,e</sup>       | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di ictus a 30 giorni                       |
| Ictus follow up: 1 anno        | 45 per 1.000                          | <b>101 per 1.000</b><br>(45 a 225)  | <b>RR 2.25</b><br>(1.00 a 5.04)  | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup>                    | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus ad 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 medica            | Rischio con TAVI                   |                                  |   |   |   |
| Ictus<br>follow up: intervallo<br>3 mesi a 1 anno | 41 per 1.000                          | <b>14 per 1.000</b><br>(1 a 176)   | <b>RR 0.35</b><br>(0.03 a 4.28)  | 180<br>(2 studi<br>osservazionali) <sup>2,7</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>c,f</sup>   | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di ictus da 3 mesi-1 anno, ma le prove sono molto incerte                                     |
| Ictus<br>follow up: 2 anni                        | 45 per 1.000                          | <b>123 per 1.000</b><br>(56 a 269) | <b>RR 2.75</b><br>(1.26 a 6.01)  | 358<br>(1 RCT) <sup>4</sup>                       | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b,c</sup>          | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di ictus a 2 anni   |
| Infarto del miocardio<br>follow up: 1 anno        | 6 per 1.000                           | <b>6 per 1.000</b><br>(0 a 89)     | <b>RR 1.00</b><br>(0.06 a 15.86) | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup>                       | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,c</sup> | 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<br>follow up: 2 anni        | 11 per 1.000                          | <b>11 per 1.000</b><br>(2 a 78)    | <b>RR 1.00</b><br>(0.14 a 7.02)  | 358<br>(1 RCT) <sup>5</sup>                       | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,c</sup> | La TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di infarto del miocardio ad a 2 anni, ma le prove sono molto incerte |
| Endocardite<br>follow up: 1 anno                  | 6 per 1.000                           | <b>11 per 1.000</b><br>(1 a 122)   | <b>RR 2.00</b><br>(0.18 a 21.86) | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup>                       | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,c</sup> | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di endocardite ad 1 anno, ma le prove sono molto incerte                      |
| Endocardite<br>follow up: 2 anni                  | 6 per 1.000                           | <b>17 per 1.000</b><br>(2 a 160)   | <b>RR 3.00</b><br>(0.32 a 28.57) | 358<br>(1 RCT) <sup>4</sup>                       | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,c</sup> | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di endocardite a 2 anni ma le prove sono molto incerte                        |
| Insufficienza renale<br>follow up: 30 giorni      | 17 per 1.000                          | <b>11 per 1.000</b><br>(2 a 66)    | <b>RR 0.67</b><br>(0.11 a 3.94)  | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup>                       | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,c</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 30 giorni, ma le prove sono molto incerte                           |
| Insufficienza renale<br>follow up: 1 anno         | 39 per 1.000                          | <b>22 per 1.000</b><br>(7 a 75)    | <b>RR 0.57</b><br>(0.17 a 1.92)  | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup>                       | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,c</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale ad un 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 medica            | Rischio con TAVI                    |                                   |                             |   |   |
| Insufficienza renale follow up: 2 anni                    | 50 per 1.000                          | <b>28 per 1.000</b><br>(10 a 82)    | <b>RR 0.56</b><br>(0.19 a 1.63)   | 358<br>(1 RCT) <sup>4</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,c</sup> | 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                          | <b>168 per 1.000</b><br>(75 a 372)  | <b>RR 4.29</b><br>(1.93 a 9.50)   | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b,e</sup>          | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore a 30 giorni                                 |
| Sanguinamento maggiore follow up: 1 anno                  | 112 per 1.000                         | <b>223 per 1.000</b><br>(136 a 366) | <b>RR 2.00</b><br>(1.22 a 3.28)   | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b,c</sup>          | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore ad 1 anno                                   |
| Sanguinamento maggiore follow up: 2 anni                  | 140 per 1.000                         | <b>268 per 1.000</b><br>(173 a 415) | <b>RR 1.92</b><br>(1.24 a 2.97)   | 358<br>(1 RCT) <sup>4</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b,e</sup>          | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore a 2 anni                                    |
| Impianto pacemaker follow up: 30 giorni                   | 50 per 1.000                          | <b>34 per 1.000</b><br>(12 a 92)    | <b>RR 0.67</b><br>(0.24 a 1.83)   | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,c</sup> | 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                          | <b>45 per 1.000</b><br>(20 a 104)   | <b>RR 0.57</b><br>(0.25 a 1.33)   | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,c</sup> | 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                          | <b>56 per 1.000</b><br>(26 a 123)   | <b>RR 0.71</b><br>(0.33 a 1.57)   | 358<br>(1 RCT) <sup>4</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,c</sup> | 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                          | <b>162 per 1.000</b><br>(39 a 669)  | <b>RR 14.50</b><br>(3.51 a 59.86) | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,g</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 30 giorni 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                   |                                  |                             |                                      |   |
| Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 1 anno | 22 per 1.000                          | <b>168 per 1.000</b><br>(60 a 466) | <b>RR 7.50</b><br>(2.70 a 20.85) | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,b,g</sup> | 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)

#### Bibliografia studi inclusi nell'analisi

- 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.
- 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.
- Bainey KR, Natarajan MK, Mercuri M, Lai T, Teoh K, 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
- 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: 1483-92.
- 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 80 years with symptomatic severe aortic stenosis. *Yonsei Med J*; 2013

**TABELLA DELLE EVIDENZE QC2: IMPIANTO TAVI VERSO CHIRURGIA TRADIZIONALE IN PAZIENTI CON STENOSI AORTICA SEVERA AD ALTO RISCHIO OPERATORIO**

| 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                  | 51 per 1.000                          | <b>34 per 1.000</b><br>(21 a 56)    | <b>RR 0.67</b><br>(0.41 a 1.10) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>  | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b</sup>   | 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                          | <b>105 per 1.000</b><br>(75 a 147)  | <b>RR 1.33</b><br>(0.95 a 1.86) | 2938<br>(15 studi osservazionali)<br><small>3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17</small> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>c</sup>     | 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                         | <b>189 per 1.000</b><br>(154 a 230) | <b>RR 0.91</b><br>(0.74 a 1.11) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>  | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,c</sup>            | 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                         | <b>322 per 1.000</b><br>(187 a 548) | <b>RR 1.39</b><br>(0.81 a 2.37) | 640<br>(4 studi osservazionali)<br><small>5,6,9,13</small>                                | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>d</sup>     | 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                         | <b>272 per 1.000</b><br>(232 a 320) | <b>RR 0.96</b><br>(0.82 a 1.13) | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup>  | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,c</sup>            | 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                         | <b>474 per 1.000</b><br>(391 a 570) | <b>RR 1.08</b><br>(0.89 a 1.30) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup>  | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,c,e</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di mortalità 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                   |                                  |  |   |  |
| Ictus follow up: 30 giorni                                  | 41 per 1.000                          | <b>51 per 1.000</b><br>(22 a 120)  | <b>RR 1.24</b><br>(0.53 a 2.90)  | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,e</sup> | 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                          | <b>15 per 1.000</b><br>(7 a 30)    | <b>RR 1.03</b><br>(0.51 a 2.07)  | 2244<br>(11 studi osservazionali)<br><sup>3,4,5,7,10,12,13,14,17,22,23</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>b,f</sup>   | 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                          | <b>84 per 1.000</b><br>(33 a 212)  | <b>RR 1.19</b><br>(0.47 a 3.01)  | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,g</sup> | 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                          | <b>98 per 1.000</b><br>(45 a 217)  | <b>RR 1.10</b><br>(0.50 a 2.44)  | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,h</sup> | 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                          | <b>114 per 1.000</b><br>(48 a 275) | <b>RR 1.17</b><br>(0.49 a 2.83)  | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,i</sup> | 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                           | <b>5 per 1.000</b><br>(1 a 20)     | <b>RR 0.72</b><br>(0.17 a 2.94)  | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b</sup>   | 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                          | <b>18 per 1.000</b><br>(1 a 353)   | <b>RR 1.67</b><br>(0.09 a 32.05) | 939<br>(2 studi osservazionali)<br><sup>12,22</sup>                          | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>b,j,k</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di infarto del miocardio a 72 h-3 mesi, 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<br>follow up: 1 anno                           | 9 per 1.000                           | <b>11 per 1.000</b><br>(4 a 31)   | <b>RR 1.18</b><br>(0.42 a 3.29) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b</sup>   | 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<br>follow up: 2 anni                           | 15 per 1.000                          | <b>10 per 1.000</b><br>(3 a 35)   | <b>RR 0.71</b><br>(0.21 a 2.37) | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b</sup>   | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di infarto del miocardio a 2 anni ma le prove sono molto incerte                          |
| Infarto del miocardio<br>follow up:<br>intervallo 3 anni a 5<br>anni | 25 per 1.000                          | <b>19 per 1.000</b><br>(8 a 46)   | <b>RR 0.75</b><br>(0.30 a 1.83) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b</sup>   | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di infarto del miocardio a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte                       |
| Endocardite<br>follow up:<br>intervallo 3 anni a 5<br>anni           | 15 per 1.000                          | <b>11 per 1.000</b><br>(4 a 27)   | <b>RR 0.74</b><br>(0.30 a 1.83) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b</sup>   | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di endocardite a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte                                 |
| Insufficienza renale<br>follow up: 30 giorni                         | 85 per 1.000                          | <b>52 per 1.000</b><br>(23 a 117) | <b>RR 0.61</b><br>(0.27 a 1.37) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,l</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 30 gg ma le prove sono molto incerte                            |
| Insufficienza renale<br>follow up: 1 anno                            | 98 per 1.000                          | <b>60 per 1.000</b><br>(30 a 123) | <b>RR 0.61</b><br>(0.30 a 1.25) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,m</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 1 anno ma le prove sono molto incerte                           |
| Insufficienza renale<br>follow up: 2 anni                            | 100 per 1.000                         | <b>64 per 1.000</b><br>(31 a 134) | <b>RR 0.64</b><br>(0.31 a 1.34) | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,n</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale 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 chirurgica        | Rischio con TAVI                    |                                 |  |   |  |
| Insufficienza renale follow up: intervallo 3 anni a 5 anni   | 104 per 1.000                         | <b>69 per 1.000</b><br>(31 a 151)   | <b>RR 0.67</b><br>(0.30 a 1.46) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup>                             | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,g</sup> | 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                         | <b>169 per 1.000</b><br>(91 a 316)  | <b>RR 0.67</b><br>(0.36 a 1.25) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>                               | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,c,o</sup> | 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                         | <b>109 per 1.000</b><br>(46 a 264)  | <b>RR 0.31</b><br>(0.13 a 0.75) | 517<br>(5 studi osservazionali)<br><sub>13,14,17,22,23</sub> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>p,q</sup>            | 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                         | <b>209 per 1.000</b><br>(137 a 320) | <b>RR 0.73</b><br>(0.48 a 1.12) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>                               | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,c,r</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 1 anno ma le prove sono molto incerte  |
| Sanguinamento maggiore follow up: 2 anni                     | 306 per 1.000                         | <b>239 per 1.000</b><br>(165 a 346) | <b>RR 0.78</b><br>(0.54 a 1.13) | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup>                             | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,c,s</sup> | 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                         | <b>267 per 1.000</b><br>(216 a 331) | <b>RR 0.83</b><br>(0.67 a 1.03) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup>                             | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,c</sup>            | 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                          | <b>95 per 1.000</b><br>(34 a 263)   | <b>RR 1.94</b><br>(0.70 a 5.34) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>                               | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,i</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di impianto di pacemaker a 30 gg 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                   |                                   |                                  |   |   |
| Impianto di pacemaker follow up: 1 anno                                 | 72 per 1.000                          | <b>126 per 1.000</b><br>(68 a 233) | <b>RR 1.75</b><br>(0.94 a 3.25)   | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,c,l</sup> | 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                          | <b>144 per 1.000</b><br>(77 a 268) | <b>RR 1.77</b><br>(0.95 a 3.30)   | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,c,m</sup> | 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                          | <b>159 per 1.000</b><br>(88 a 287) | <b>RR 1.73</b><br>(0.96 a 3.13)   | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,c,t</sup> | 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                          | <b>111 per 1.000</b><br>(48 a 253) | <b>RR 10.07</b><br>(4.40 a 23.02) | 1190<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b</sup>   | 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                          | <b>67 per 1.000</b><br>(30 a 148)  | <b>RR 4.99</b><br>(2.25 a 11.04)  | 1134<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,u</sup>   | 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                           | <b>38 per 1.000</b><br>(7 a 196)   | <b>RR 16.61</b><br>(3.23 a 85.44) | 937<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup>  | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,u</sup>   | 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                          | <b>82 per 1.000</b><br>(48 a 139)  | <b>RR 3.63</b><br>(2.14 a 6.14)   | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,v</sup>            | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg       |

| 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: 1 anno                     | 25 per 1.000                          | <b>85 per 1.000</b><br>(51 a 140)   | <b>RR 3.35</b><br>(2.03 a 5.54) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,v</sup>      | 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                          | <b>90 per 1.000</b><br>(55 a 146)   | <b>RR 3.37</b><br>(2.07 a 5.50) | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,v</sup>      | 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 | 28 per 1.000                          | <b>91 per 1.000</b><br>(56 a 147)   | <b>RR 3.25</b><br>(2.02 a 5.25) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,v</sup>      | 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                         | <b>100 per 1.000</b><br>(79 a 131)  | <b>RR 0.46</b><br>(0.36 a 0.60) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>a</sup>     | 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                         | <b>140 per 1.000</b><br>(105 a 184) | <b>RR 0.60</b><br>(0.45 a 0.79) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>a</sup>     | 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 I<sup>2</sup>=76%
- e. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=64%
- f. 5/11 studies did not considered all plausible confounding
- g. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=79%
- h. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=78%
- i. Downgraded of two levels because I<sup>2</sup>=81%
- j. One of the two studies did not consider all plausible confounding
- k. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=70%
- l. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=65%
- m. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=71%
- n. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=74%
- o. Downgraded of two levels because I<sup>2</sup>=87%
- p. Four of the five studies did not consider all plausible confounding
- q. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=66%
- r. Downgraded of two levels because I<sup>2</sup>=80%
- s. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=77%
- t. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=73%
- u. Downgraded of two levels because OIS not met; wide confidence intervals (CI)
- v. Downgraded of one level because OIS not met

### **Bibliografia studi inclusi nell'analisi**

- 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(23):2187-98. doi: 10.1056/NEJMoa1103510.
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(19):1790-8. doi: 10.1056/NEJMoa1400590
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. *EuroIntervention* 2010; 6:568-74
4. Stöhr R, Dohmen G, Herpertz R, Brehmer K, Aktug O, Koos 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. *Coron Artery Dis.* 2011; 22(8):595-600. doi: 10.1097/MCA.0b013e32834d335e.
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. *Eur Heart J.* 2010; 31(11):1398-403. doi:10.1093/eurheartj/ehq060.
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. *J Heart Valve Dis.* 2013; 22(4):448-54..

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. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Feb;147(2):561-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.025.
8. Falcone M, Russo A, Mancone M, Carriero G, Mazzei G, Miraldi F, Pennacchi M, et al. Early, intermediate and late infectious complications after transcatheter or surgical aortic-valve replacement: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(8):758-63. doi: 10.1111/1469-0691.12470
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. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91(1):57-63. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.07.072..
10. Higgins J, Ye J, Humphries KH, Cheung A, Wood DA, Webb JG, Lichtenstein SV. Early clinical outcomes after transapical aortic valve implantation: a propensity-matched comparison with conventional aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 142(2):e47-52. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.02.045.
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. *Am Heart J.* 2010; 160(6):1113-20. doi: 10.1016/j.ahj.2010.09.003.
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. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(5):1065-70; discussion 1070-1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.06.047
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. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 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. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*; 2012; 143(1):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. *Circulation*; 2010; 122:1928–36.
16. Baine KR, Natarajan MK, Mercuri M, Lai T, Teoh K, 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. Zierer A, Wimmer-Greinecker G, Martens S, Moritz A, Doss M. Is transapical aortic valve implantation really less invasive than minimally invasive aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 138(5):1067-72. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.04.057.
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. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(2):113-21. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.017.
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. *N Engl J Med.* 2012; 366(18):1686-95. doi: 10.1056/NEJMoa1200384
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. *Lancet.* 2015; 385(9986):2477-84. doi:10.1016/S0140-6736(15)60308-7
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. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(22):2565-74. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.506.

- 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. *Yonsei Med J* 2013; 54:596-602
23. Motloch LJ, Reda S, Rottlaender D, Khatib R, Müller-Ehmsen J, Seck C, et al. Postprocedural atrial fibrillation after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93(1):124-31. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.08.078.

**TABELLA DELLE EVIDENZE QC3: IMPIANTO TAVI VERSO CHIRURGIA TRADIZIONALE IN PAZIENTI CON STENOSI AORTICA SEVERA A RISCHIO INTERMEDIO**

| 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                         | <b>100 per 1.000</b><br>(83 a 121) | <b>RR 0.97</b><br>(0.80 a 1.17) | 3887<br>(3 RCT) <sup>1,2,3</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b</sup>         | La TAVI potrebbe ridurre leggermente il rischio di mortalità a 1 anno                           |
| Mortalità follow up: 2 anni             | 181 per 1.000                         | <b>140 per 1.000</b><br>(80 a 241) | <b>RR 0.77</b><br>(0.44 a 1.33) | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>b,c,d</sup> | 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                          | <b>68 per 1.000</b><br>(54 a 87)   | <b>RR 0.92</b><br>(0.72 a 1.17) | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>b,e</sup>         | 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                          | <b>85 per 1.000</b><br>(63 a 112)  | <b>RR 1.02</b><br>(0.76 a 1.35) | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>b,c</sup>         | 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                          | <b>22 per 1.000</b><br>(14 a 34)   | <b>RR 0.93</b><br>(0.60 a 1.44) | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>b,e</sup>         | 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                           | <b>6 per 1.000</b><br>(2 a 14)     | <b>RR 0.81</b><br>(0.33 a 2.01) | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>b,e</sup>         | La TAVI potrebbe ridurre leggermente il rischio di endocardite a 1 anno                         |
| Insufficienza renale follow up: 1 anno  | 91 per 1.000                          | <b>47 per 1.000</b><br>(29 a 75)   | <b>RR 0.52</b><br>(0.32 a 0.83) | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>e,f</sup>         | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale ad 1 anno                           |
| Insufficienza renale follow up: 2 anni  | 71 per 1.000                          | <b>34 per 1.000</b><br>(18 a 66)   | <b>RR 0.48</b><br>(0.25 a 0.93) | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>c,g</sup>         | La TAVI potrebbe ridurre sensibilmente il rischio di insufficienza renale ad 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                     |                                  |                                |   |   |
| Sanguinamento maggiore follow up: 1 anno               | 295 per 1.000                         | <b>218 per 1.000</b><br>(44 a 1.000) | <b>RR 0.74</b><br>(0.15 a 3.62)  | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>b,e,h</sup> | 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                         | <b>201 per 1.000</b><br>(125 a 327)  | <b>RR 0.45</b><br>(0.28 a 0.73)  | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>c,i</sup>   | 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                          | <b>166 per 1.000</b><br>(64 a 432)   | <b>RR 1.90</b><br>(0.73 a 4.95)  | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>b,e,j</sup> | 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                          | <b>169 per 1.000</b><br>(74 a 385)   | <b>RR 1.78</b><br>(0.78 a 4.06)  | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>c,k,l</sup> | 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                          | <b>106 per 1.000</b><br>(30 a 377)   | <b>RR 2.86</b><br>(0.81 a 10.14) | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>e,l,m</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 1 anno ma le prove sono molto incerte |
| Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 2 anni | 49 per 1.000                          | <b>99 per 1.000</b><br>(47 a 207)    | <b>RR 2.01</b><br>(0.96 a 4.21)  | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>c,l</sup>            | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 2 anni                  |
| Fibrillazione atriale follow up: 1 anno                | 361 per 1.000                         | <b>148 per 1.000</b><br>(130 a 166)  | <b>RR 0.41</b><br>(0.36 a 0.46)  | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup> | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>e</sup>           | La TAVI probabilmente riduce in modo consistente il rischio di fibrillazione atriale ad 1 anno                        |

| 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                   |                                   |                                |   |  |
| Fibrillazione atriale follow up: 2 anni | 280 per 1.000                         | <b>143 per 1.000</b><br>(89 a 235) | <b>RR 0.51</b><br>(0.32 a 0.84)   | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>c,n</sup>   | 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                           | <b>0 per 1.000</b><br>(0 a 0)      | <b>RR 9.09</b><br>(0.49 a 168.60) | 2032<br>(1 RCT) <sup>2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>l,o,p</sup> | 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                           | <b>13 per 1.000</b><br>(6 a 29)    | <b>RR 2.77</b><br>(1.24 a 6.17)   | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup> | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>e</sup>           | La TAVI probabilmente aumenta in modo consistente il rischio di reintervento ad 1 anno               |
| Reintervento follow up: medio 2 anni    | 5 per 1.000                           | <b>13 per 1.000</b><br>(5 a 36)    | <b>RR 2.63</b><br>(0.94 a 7.34)   | 2032<br>(1 RCT) <sup>2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>l,o,p</sup> | 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 I<sup>2</sup>=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).

- f. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=67%
- g. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=65%
- h. Downgraded of two levels because I<sup>2</sup>=98%
- i. Downgraded of two levels because I<sup>2</sup>=86%
- j. Downgraded of two levels because I<sup>2</sup>=96%
- k. Downgraded of two levels because I<sup>2</sup>=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 I<sup>2</sup>=91%
- n. Downgraded of two levels because I<sup>2</sup>=85%
- o. 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. Not applicable because a single study

**Bibliografia studi inclusi nell'analisi:**

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 GM, 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.

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

**APPENDICE 7**

**Evidence to decision Framework (EtD)**

**DOMANDA**

| <b>In pazienti con stenosi aortica severa ed inoperabili bisognerebbe utilizzare la TAVI o la Terapia medica?</b> |  |
|---|--|
| <b>POPOLAZIONE:</b>   | Stenosi aortica severa in pazienti inoperabili   |
| <b>INTERVENTO:</b>  | TAVI   |
| <b>CONFRONTO:</b>   | Terapia medica   |
| <b>ESITI PRINCIPALI:</b>  | Mortalità; Ictus; Infarto del miocardio; Endocardite; Insufficienza renale; Sanguinamento maggiore; Impianto pacemaker; Complicanze cardiovascolari maggiori |
| <b>SETTING:</b>   | Ospedaliero  |
| <b>PROSPETTIVA:</b>   | Servizio sanitario   |

**VALUTAZIONE**

| <b>Problema</b><br>Il problema è una priorità?  |   |                                  |
|---|---|----------------------------------|
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE</b>  | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probabilmente no</li> <li>● Probabilmente si</li> <li>○ Si</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul> | <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</p> |                                  |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <p>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 (&lt;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?

| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE</b>     |  |                                   |  |                                    | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |  |
|--|--------------------------------|--|-----------------------------------|--|------------------------------------|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Irrilevanti</li> <li>● Piccoli</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Grandi</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non lo so</li> </ul> | <b>Esiti</b>                   | <b>Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</b> |                                   | <b>Effetto relativo (95% CI)</b>               | <b>Nº dei partecipanti (studi)</b> | <b>Certainty of the evidence (GRADE)</b>                                   | <b>Commenti</b>  |
|  |                                | <b>Rischio con Terapia medica</b>            | <b>Rischio con TAVI</b>           |  |                                    |  |  |
|  | Mortalità follow up: 30 giorni | Popolazione in studio                        |                                   | <b>RR 1.80</b><br>(0.62 a 5.27)                | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup>        | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>                                       | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di mortalità a 30 giorni, ma le prove sono molto incerte |
|  |                                | 28 per 1.000                                 | <b>50 per 1.000</b><br>(17 a 147) |  |                                    |  |  |
| Mortalità follow up: 30 giorni   | Popolazione in studio          |  | <b>RR 0.47</b><br>(0.20 a 1.09)   | 248<br>(2 studi osservazionali) <sup>2,3</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>d</sup>         | La TAVI ha un effetto piccolo o nullo sul rischio di mortalità a 30 giorni |  |
|  | 231 per 1.000                  | <b>108 per 1.000</b><br>(46 a 252)           |                                   |  |                                    |  |  |
| Mortalità follow up: 1 anno  | Popolazione in studio          |  | <b>RR 0.62</b><br>(0.47 a 0.81)   | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup>                    | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>a,b</sup>    | La TAVI probabilmente riduce il rischio di mortalità ad 1 anno             |  |
|  | 497 per 1.000                  | <b>308 per 1.000</b>                         |                                   |  |                                    |  |  |

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

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

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

|  |   |  |                                     |                                 |                             |                                      |   |
|--|---|--|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---|
|  | Sanguinamento maggiore follow up: 30 giorni | Popolazione in studio<br>39 per 1.000  | <b>168 per 1.000</b><br>(75 a 372)  | <b>RR 4.29</b><br>(1.93 a 9.50) | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b,c</sup>       | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore a 30 giorni                 |
|  | Sanguinamento maggiore follow up: 1 anno    | Popolazione in studio<br>112 per 1.000 | <b>223 per 1.000</b><br>(136 a 366) | <b>RR 2.00</b><br>(1.22 a 3.28) | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b,c</sup>       | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore ad 1 anno                   |
|  | Sanguinamento maggiore follow up: 2 anni    | Popolazione in studio<br>140 per 1.000 | <b>268 per 1.000</b><br>(173 a 415) | <b>RR 1.92</b><br>(1.24 a 2.97) | 358<br>(1 RCT) <sup>4</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b,c</sup>       | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore a 2 anni                    |
|  | Impianto pacemaker follow up: 30 giorni     | Popolazione in studio<br>50 per 1.000  | <b>34 per 1.000</b><br>(12 a 92)    | <b>RR 0.67</b><br>(0.24 a 1.83) | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup> | La TAVI potrebbe diminuire il rischio di impianto di pacemaker a 30 giorni ma le prove sono molto incerte |
|  | Impianto pacemaker                          | Popolazione in studio                  |                                     | <b>RR 0.57</b>                  | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup> |                                      | La TAVI potrebbe diminuire il rischio di  |

|   |                                       |                                    |                                   |                             |   |   |
|---|---------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|---|---|
| follow up: 1 anno   | 78 per 1.000                          | <b>45 per 1.000</b><br>(20 a 104)  | (0.25 a 1.33)                     |                             | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,c</sup> | impianto di pacemaker ad 1 anno ma le prove sono molto incerte  |
| Impianto pacemaker follow up: 2 anni  | Popolazione in studio<br>78 per 1.000 | <b>56 per 1.000</b><br>(26 a 123)  | <b>RR 0.71</b><br>(0.33 a 1.57)   | 358<br>(1 RCT) <sup>4</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,c</sup> | 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<br>11 per 1.000 | <b>162 per 1.000</b><br>(39 a 669) | <b>RR 14.50</b><br>(3.51 a 59.86) | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,g</sup> | 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  | Popolazione in studio<br>22 per 1.000 | <b>168 per 1.000</b><br>(60 a 466) | <b>RR 7.50</b><br>(2.70 a 20.85)  | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,g</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori ad 1 anno, ma le prove sono molto incerte   |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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.</li> </ol> |                                       |                                    |                                   |                             |   |   |

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Baaney 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.</li> <li>4. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter aortic valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. <i>N Engl J Med</i> 2012; 366:1696-1704.</li> <li>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. <i>Circulation</i>. 2014; 130: 1483±1492.</li> <li>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. <i>Lancet</i> 2015; 385:2485-91.</li> <li>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. <i>Yonsei Med J</i> 2013; 54:596-602.</li> </ol> <p>Note</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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).</li> <li>b. Not applicable because a single study</li> <li>c. Downgraded of two levels because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment and wide confidence intervals (CI)</li> <li>d. Downgraded of one level because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment</li> <li>e. Downgraded of one level because OIS not met</li> <li>f. Downgraded of one level because both studies did not consider all confounding</li> <li>g. Downgraded of two levels because OIS not met; wide confidence intervals (CI)</li> </ol> |  |
|--|---|--|

**Effetti indesiderabili**

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE</b>     |  |                         |                                  |                                    |   | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>                               |  |
|---|--------------------------------|--|-------------------------|----------------------------------|------------------------------------|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi</li> <li>○ Moderati</li> <li>● Piccoli</li> <li>○ Irrilevanti</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non so</li> </ul> | <b>Esiti</b>                   | <b>Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</b> |                         | <b>Effetto relativo (95% CI)</b> | <b>Nº dei partecipanti (studi)</b> | <b>Certainty of the evidence (GRADE)</b>    | <b>Commenti</b>  |  |
|   |                                | <b>Rischio con Terapia medica</b>            | <b>Rischio con TAVI</b> |                                  |                                    |   |  |  |
|   | Mortalità follow up: 30 giorni | Popolazione in studio                        | 28 per 1.000            | <b>50 per 1.000</b> (17 a 147)   | <b>RR 1.80</b> (0.62 a 5.27)       | 358 (1 RCT) <sup>1</sup>                    | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>                           | 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           | <b>108 per 1.000</b> (46 a 252)  | <b>RR 0.47</b> (0.20 a 1.09)       | 248 (2 studi osservazionali) <sup>2,3</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>d</sup>                                     | 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                                | <b>308 per 1.000</b>    | <b>RR 0.62</b> (0.47 a 0.81)     | 358 (1 RCT) <sup>1</sup>           | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>a,b</sup>             | La TAVI probabilmente riduce il rischio di mortalità ad 1 anno |  |

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

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

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

|  |   |  |                                     |                                 |                             |                                      |   |
|--|---|--|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---|
|  | Sanguinamento maggiore follow up: 30 giorni | Popolazione in studio<br>39 per 1.000  | <b>168 per 1.000</b><br>(75 a 372)  | <b>RR 4.29</b><br>(1.93 a 9.50) | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b,c</sup>       | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore a 30 giorni                 |
|  | Sanguinamento maggiore follow up: 1 anno    | Popolazione in studio<br>112 per 1.000 | <b>223 per 1.000</b><br>(136 a 366) | <b>RR 2.00</b><br>(1.22 a 3.28) | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b,c</sup>       | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore ad 1 anno                   |
|  | Sanguinamento maggiore follow up: 2 anni    | Popolazione in studio<br>140 per 1.000 | <b>268 per 1.000</b><br>(173 a 415) | <b>RR 1.92</b><br>(1.24 a 2.97) | 358<br>(1 RCT) <sup>4</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b,c</sup>       | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di sanguinamento maggiore a 2 anni                    |
|  | Impianto pacemaker follow up: 30 giorni     | Popolazione in studio<br>50 per 1.000  | <b>34 per 1.000</b><br>(12 a 92)    | <b>RR 0.67</b><br>(0.24 a 1.83) | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup> | La TAVI potrebbe diminuire il rischio di impianto di pacemaker a 30 giorni ma le prove sono molto incerte |
|  | Impianto pacemaker                          | Popolazione in studio                  |                                     | <b>RR 0.57</b>                  | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup> |                                      | La TAVI potrebbe diminuire il rischio di  |

|   |                                       |                                    |                                   |                             |   |   |
|---|---------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|---|---|
| follow up: 1 anno   | 78 per 1.000                          | <b>45 per 1.000</b><br>(20 a 104)  | (0.25 a 1.33)                     |                             | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,c</sup> | impianto di pacemaker ad 1 anno ma le prove sono molto incerte  |
| Impianto pacemaker follow up: 2 anni  | Popolazione in studio<br>78 per 1.000 | <b>56 per 1.000</b><br>(26 a 123)  | <b>RR 0.71</b><br>(0.33 a 1.57)   | 358<br>(1 RCT) <sup>4</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,c</sup> | 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<br>11 per 1.000 | <b>162 per 1.000</b><br>(39 a 669) | <b>RR 14.50</b><br>(3.51 a 59.86) | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,g</sup> | 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  | Popolazione in studio<br>22 per 1.000 | <b>168 per 1.000</b><br>(60 a 466) | <b>RR 7.50</b><br>(2.70 a 20.85)  | 358<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,g</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori ad 1 anno, ma le prove sono molto incerte   |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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.</li> </ol> |                                       |                                    |                                   |                             |   |   |

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | <p>3. Baaney 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.</p> <p>4. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter aortic valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. <i>N Engl J Med</i> 2012; 366:1696-1704.</p> <p>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. <i>Circulation</i>. 2014; 130: 1483±1492.</p> <p>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. <i>Lancet</i> 2015; 385:2485-91.</p> <p>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. <i>Yonsei Med J</i> 2013; 54:596-602.</p> <p>Note</p> <p>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).</p> <p>b. Not applicable because a single study</p> <p>c. Downgraded of two levels because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment and wide confidence intervals (CI)</p> <p>d. Downgraded of one level because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment</p> <p>e. Downgraded of one level because OIS not met</p> <p>f. Downgraded of one level because both studies did not consider all confounding</p> <p>g. Downgraded of two levels because OIS not met; wide confidence intervals (CI)</p> |  |
|--|---|--|

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

| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE</b>   | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b> |
|--|--|----------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul> | <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. 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?

| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>   | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b> |            |                            |         |                       |         |       |         |         |         |                       |         |                                       |         |                            |            |                     |            |                       |            |                   |            |              |            |                                |            |                             |            |                    |                |  |
|--|--|----------------------------------|------------|----------------------------|---------|-----------------------|---------|-------|---------|---------|---------|-----------------------|---------|---------------------------------------|---------|----------------------------|------------|---------------------|------------|-----------------------|------------|-------------------|------------|--------------|------------|--------------------------------|------------|-----------------------------|------------|--------------------|----------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Probabilmente importante incertezza o variabilità</li> <li>● Probabilmente non importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Nessuna importante incertezza o variabilità</li> </ul> | <table border="1"> <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>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 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 (<math>\leq 8\%</math>), 224 (51%) un alto rischio (<math>&gt;8-50\%</math>) e 85 (19%) un rischio considerato proibitivo (<math>&gt;50\%</math>). 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. 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.</p> |   |
|---|---|---|
| <p><b>Bilancio degli effetti</b><br/>Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>  |   |   |
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>  | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ È in favore della terapia medica</li> <li>○ Probabilmente è in favore della terapia medica</li> <li>○ Non è in favore né della TAVI né della terapia medica</li> <li>○ Probabilmente è in favore della TAVI</li> </ul> | <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><b>Risultati:</b><br/><b>Mortalità:</b> 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.<br/><b>Ictus:</b> 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.<br/><b>Infarto del miocardio:</b> Rispetto alla terapia medica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di infarto del miocardio, certezza delle prove molto bassa</p>  | <p><b>Votazioni</b><br/>In favore della TAVI: 4<br/>Probabilmente in favore della terapia medica: 3<br/>Probabilmente in favore della TAVI: 2<br/>Nessuna differenza: 2</p> |

|   |  |  |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● È in favore della TAVI</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul> | <p><b>Endocardite:</b> 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><b>Insufficienza renale:</b> 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><b>Sanguinamento maggiore:</b> 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><b>Impianto di pacemaker:</b> 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><b>Complicanze cardiovascolari maggiori:</b> 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 (poichè 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> |  |
|---|--|--|

**Risorse necessarie**  
 Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>  | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b> |                 |             |             |                       |             |                       |         |                     |       |       |       |        |       |       |       |     |       |  |
|--|---|----------------------------------|-----------------|-------------|-------------|-----------------------|-------------|-----------------------|---------|---------------------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-----|-------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Costi molto elevati</li> <li>○ Costi moderati</li> <li>○ Costi e risparmi irrilevanti</li> <li>○ Risparmi moderati</li> <li>○ Grandi risparmi</li> <li>○ Varia</li> <li>● Non so</li> </ul> | <p><b>Dati Italiani</b></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="340 1114 1198 1193"> <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>Bj-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-</p> |                                  | Sala Operatoria | Diagnostica | Dispositivo | Degenza               | Complicanze | Costi a lungo termine | Dialisi | Bj-ospedalizzazione | Costi | 5.401 | 4.928 | 11.000 | 4.518 | 1.427 | 5.975 | 176 | 5.799 | <p><b>Votazioni</b></p> <p>Non so: 5<br/>         Varia: 3<br/>         Grandi risparmi: 1<br/>         Costi e risparmi irrilevanti: 1<br/>         Costi moderati: 1</p> |
|  | Sala Operatoria   | Diagnostica                      | Dispositivo     | Degenza     | Complicanze | Costi a lungo termine | Dialisi     | Bj-ospedalizzazione   |         |                     |       |       |       |        |       |       |       |     |       |  |
| Costi  | 5.401   | 4.928                            | 11.000          | 4.518       | 1.427       | 5.975                 | 176         | 5.799                 |         |                     |       |       |       |        |       |       |       |     |       |  |

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.

| 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  |
| 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   | € 24 675  |
| D                   | TAVI-TF   | 66      | € 23 538    | € 3686   | € 24 675 | € 2142   | € 28 160  |

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

| 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 |
| 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 |

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                   | FTV        |                  | ASL RM1 - 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         | 475.096          | 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 |
| <b>Totale per Azienda</b> | <b>298</b> | <b>5.574.349</b> | <b>28</b>              | <b>582.400</b> | <b>311</b>  | <b>6.902.633</b> | <b>201</b> | <b>4.104.630</b> | <b>35</b>      | <b>665.600</b> |                 |           |

\* 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 | Costo medio  | Costo Totale  |
|                                | (3)          | per giornata | (4)           |
| Degenza in TI Cardiologia/UTIC | 1            | 897          | 897           |
| Degenza in Cardiologia         | 5            | 389          | 1.946         |
| <b>Costo Totale Intervento</b> |              |              | <b>29.054</b> |

| Aortic Valve                   |              |              |               |
|--------------------------------|--------------|--------------|---------------|
| Costo medio SAVR DM (2)        |              |              | 6.000         |
| Costi di sala operatoria (2)   |              |              | 6.358         |
| Degenza                        | Num giornate | Costo medio  | Costo Totale  |
|                                | (3)          | per giornata | (4)           |
| Degenza in TIRianimazione      | 2            | 1.511        | 3.022         |
| Degenza in Cardiocirurgia      | 5            | 579          | 2.896         |
| <b>Costo Totale Intervento</b> |              |              | <b>16.276</b> |

(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%20Bert%20\(22-30\).pdf](http://www.giornaledicardiologia.it/allegati/02613_2016_12/fulltext/04%20Bert%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"> <li>● Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul> |                                 | <p><b>Votazioni</b></p> <p>Molto bassa: 8</p> <p>Bassa: 2</p> <p>Alta: 1</p> |

**Costo efficacia**

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

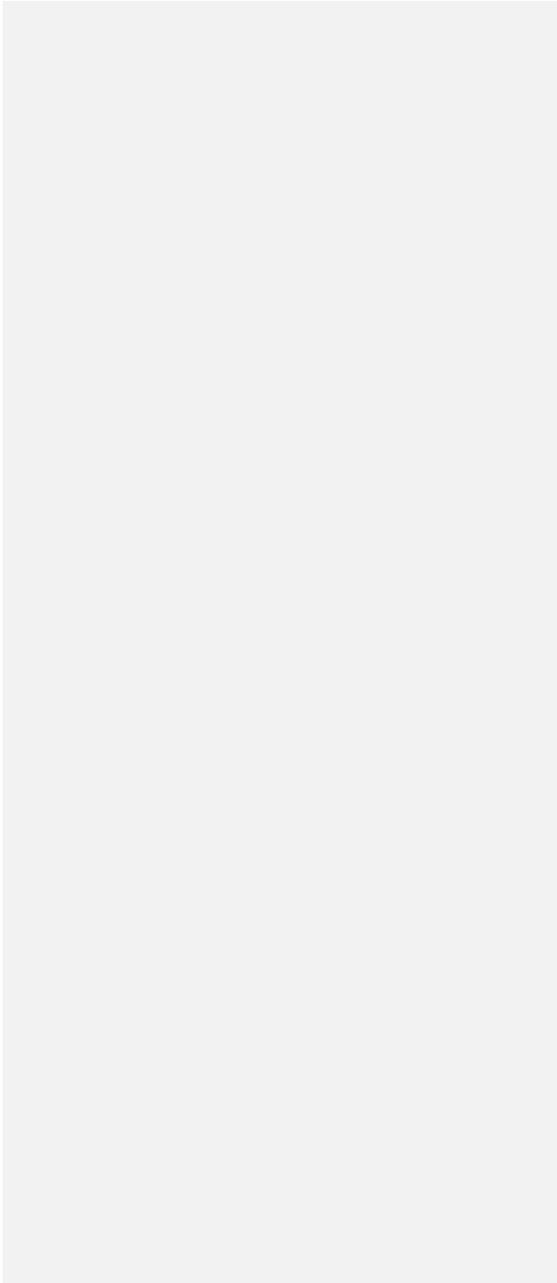
| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>  | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>  |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ È in favore della terapia medica</li> <li>○ Probabilmente è in favore della terapia medica</li> <li>○ Non è in favore né della terapia medica né della TAVI</li> <li>○ Probabilmente è in favore della TAVI</li> <li>● È in favore della TAVI</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul> | <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).</p> <p>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 la TAVI (sia TF che TA), è conveniente rispetto alla terapia farmacologica ad un limite di 100.000 dollari per QALY.</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 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 considerato questo rischio</p> |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  |   | <p>di distorsione nella valutazione della certezza delle prove.</p> <p><b>Votazioni:</b><br/> In favore della TAVI: 4<br/> Non è in favore né della TAVI né della terapia medica: 3<br/> Probabilmente in favore della TAVI: 2<br/> In favore della terapia medica: 1</p> |
| <p><b>Equità</b><br/> Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>  |   |   |
| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>                          | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Riduce l'equità</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità</li> <li><input type="radio"/> Migliora l'equità</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input checked="" type="radio"/> Non so</li> </ul> | Non sono stati identificati studi che valutassero quest'aspetto | <p><b>Votazioni:</b><br/> Non so: 8<br/> Probabilmente nessun impatto: 2<br/> Probabilmente ridotta: 1</p>  |
| <p><b>Accettabilità</b><br/> L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>   |   |   |
| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>                          | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> </ul>   | Non sono stati identificati studi che valutassero quest'aspetto | Presumibilmente vi sono portatori di interessi che  |

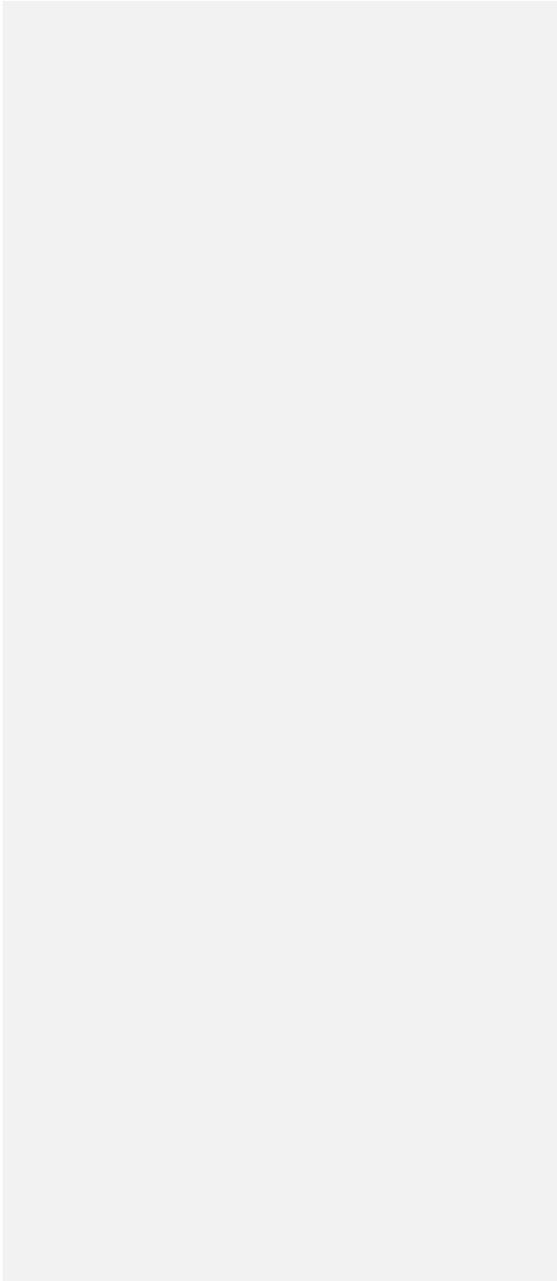
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Probabilmente si</li> <li>● Si</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul>   |   | <p>potrebbero valutare diversamente la distribuzione di benefici, danni e costi.</p> <p><b>Votazioni:</b><br/> Si: 4<br/> Probabilmente si: 2<br/> Probabilmente no: 2<br/> Non so: 2<br/> Varia: 1</p>  |
|---|---|--|
| <p><b>Fattibilità</b><br/> È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>   |   |  |
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>  | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probabilmente no</li> <li>● Probabilmente si</li> <li>○ Si</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul> | <p><b>Sintesi dei risultati</b></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"> <li>- Cardiologo Interventista</li> <li>- Cardiocirurgo</li> <li>- Specialisti in imaging (cardiologo con competenze in ecocardiografia e/o radiologo)</li> <li>- Cardiologo clinico</li> <li>- Cardio-Anestesista</li> <li>- Geriatra/ Medico internista</li> </ul> <p><b>I Requisiti minimi strutturali dei centri dovrebbero essere i seguenti:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- Cardiocirurgia in sede (attiva quotidianamente che esegua almeno 40 interventi di SVA per anno con tassi di mortalità &lt;4% DM 70/2015 (33).</li> <li>- Cardiologia Interventistica che esegua almeno 400 angioplastiche coronariche/anno.</li> <li>- Disponibilità di ECMO con personale competente</li> <li>- Rianimazione post-cardiocirurgica.</li> <li>- Centro Elettrostimolazione certificato per l'impianto di pacemaker e defibrillatori.</li> </ul> | <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:</u> Il position document americano (26), è l'unico che definisce tali requisiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
| <p>- Unità di terapia intensiva cardiologica (UTIC)<br/> - Servizio di cardio-anestesia.<br/> - Chirurgia vascolare con competenza endovascolare.<br/> - Radiologia con angio-tomografia computerizzata cardio-sincronizzata (TC) multistrato<br/> - Laboratorio di Ecocardiografia (ETT, ETE, 3D)<br/> - Servizi di neurologia, nefrologia con emodialisi, geriatria/medicina interna<br/> - Partecipazione attiva dell'istituzione al registro TAVI per valutazione di esito (completezza e accuratezza dei dati forniti come definito dal registro)</p> <p><b>I Requisiti minimi dell'operatore dovrebbero essere i seguenti:</b></p> <p><u>Cardiologo interventista:</u><br/> - procedure diagnostiche coronariche;<br/> - cateterizzazione del cuore sinistro e valutazione invasiva delle patologie della valvola aortica;<br/> - angioplastica coronarica;<br/> - contropulsazione aortica,<br/> - valvuloplastica aortica</p> <p><u>Requisiti per il Cardiochirurgo</u><br/> - 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.<br/> - 100 interventi AVR lifetime di cui almeno 10 in pazienti a rischio aumentato (STS score da &gt; 6 a &gt;8)<br/> - 25 AVR/anno</p> <p><u>Operatori TAVI</u><br/> 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 (34), 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.<br/> 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><b>I risultati relativi al volume di attività sono riportati da 6 studi (35, 36, 37, 38, 39, 32)</b></p> <p><u>Requisiti minimi dei volumi di attività dei centri TAVI</u><br/> - 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> <p><u>Analisi della curva di apprendimento</u><br/> -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> | <p>opzioni di trattamento da parte del team multidisciplinare, usare un processo decisionale che incorpora le preferenze dei pazienti.</p> <p>- 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> <p>- 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</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</p> |
|--|---|

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | <p>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><b>Ulteriori risultati relativi ai volumi</b></p> <p><b>Volume dell'ospedale</b><br/>La definizione di soglia di volume ospedaliera era considerata in tre studi ed era variabile: in due studi basso volume <math>\leq 20</math> alto <math>\geq 60</math> casi l'anno (26, 29); in un altro (32) come basso volume <math>&lt; 40</math> casi l'anno, intermedio 40-75 casi l'anno e alto <math>&gt; 75</math> casi l'anno.</p> <p>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 riammissioni per tutte le cause e per cause cardiache tra i centri ad alto volume (9,2%) e</p> |
|--|--|--|



|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | <p>quelli basso volume (47,6%) (<math>p &lt; 0,001</math>) 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><b>Volume operatore</b><br/>La definizione di soglia di volume operatore era considerata in tre studi: per i <u>cardiologi interventisti che non hanno mai effettuato una TAVI</u> sono suggeriti i seguenti pre-requisiti (27):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 100 interventi strutturali o 20 interventi nella struttura cardiaca sinistra per anno di cui almeno 10 di valvuloplastica aortica.</li></ul> <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</p> |
|--|--|--|





|   | GIUDIZI                             |   |  |   |                            |         |                        |
|---|-------------------------------------|---|--|---|----------------------------|---------|------------------------|
| EFFETTI DESIDERABILI                                      | Irrelevanti                         | <b>Piccoli</b>                                    | Moderati   | Grandi                                      |                            | Variano | Non lo so              |
| EFFETTI INDESIDERABILI                                    | Grandi                              | Moderati  | <b>Piccoli</b>   | Irrelevanti                                 |                            | Variano | Non lo so              |
| QUALITÀ DELLE PROVE                                       | <b>Molto bassa</b>                  | Bassa   | Moderata   | Alta  |                            |         | Nessuno studio incluso |
| VALORI  | Importante incertezza o variabilità | Probabilmente importante incertezza o variabilità | <b>Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</b> | Nessuna importante incertezza o variabilità |                            |         |                        |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI                                    | 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           | <b>A favore della TAVI</b> | Varia   | Non so                 |
| RISORSE NECESSARIE  | Costi elevati                       | Costi moderati                                    | Costi e risparmi irrilevanti                                     | Risparmi moderati                           | Grandi risparmi            | Varia   | <b>Non so</b>          |
| QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE | <b>Molto bassa</b>                  | 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           | <b>A favore della TAVI</b> | Varia   | Nessuno studio incluso |
| EQUITÀ  | Ridotta                             | Probabilmente ridotta                             | Probabilmente nessun impatto                                     | Probabilmente aumentata                     | Aumentata                  | Varia   | <b>Non lo so</b>       |
| ACCETTABILITÀ   | No                                  | Probabilmente no                                  | Probabilmente si   | <b>Si</b>                                   |                            | Varia   | Non lo so              |

| GIUDIZI     |    |                  |                         |    |  |       |           |
|-------------|----|------------------|-------------------------|----|--|-------|-----------|
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | <b>Probabilmente si</b> | Si |  | Varia | Non lo so |

| TIPO DI RACCOMANDAZIONE                   |  |  |   |  |
|---|--|--|---|--|
| Forte raccomandazione contro la TAVI<br>○ | Raccomandazione debole contro la TAVI<br>○ | Raccomandazione debole a favore sia della terapia medica che della TAVI<br>○ | Raccomandazione debole a favore della TAVI<br>○ | Forte raccomandazione a favore della TAVI<br>● |

### CONCLUSIONI

#### Raccomandazione

Nei pazienti con stenosi aortica severa ed inoperabili, il panel raccomanda la TAVI (raccomandazione forte basata su una qualità delle prove molto bassa). 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/cerchezza 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, 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, 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. 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, 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.
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, 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.
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 transcateretere 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](http://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 Interwencyjnej*. 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**

|   |  |
|---|--|
| <b>In pazienti con stenosi aortica severa ad alto rischio operatorio bisognerebbe utilizzare la TAVI o la Chirurgia tradizionale?</b> |  |
| <b>POPOLAZIONE:</b>   | Stenosi aortica severa in pazienti ad alto rischio operatorio  |
| <b>INTERVENTO:</b>  | TAVI   |
| <b>CONFRONTO:</b>   | terapia chirurgica   |
| <b>ESITI PRINCIPALI:</b>  | Mortalità; Ictus; Infarto del miocardio; Endocardite; Insufficienza renale; Sanguinamento maggiore; Impianto di pacemaker; Rigurgito aortico moderato/severo; Complicanze cardiovascolari maggiori; Fibrillazione atriale; |
| <b>SETTING:</b>   | Ospedaliero  |
| <b>PROSPETTIVA:</b>   | Servizio Sanitario   |

**VALUTAZIONE**

| <i>Problema</i><br>Il problema è una priorità?  |   |                                  |
|---|---|----------------------------------|
| <i>GIUDIZI</i>  | <i>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</i>  | <i>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probabilmente no</li> <li>● Probabilmente sì</li> <li>○ Sì</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul> | <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 (&lt;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). 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?

| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE</b>             |  |                                    |                                  |  | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>          |   |
|---|--|--|------------------------------------|----------------------------------|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Irrilevanti</li> <li>○ Piccoli</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Grandi</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non so</li> </ul> | <b>Esiti</b>                           | <b>Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</b> |                                    | <b>Effetto relativo (95% CI)</b> | <b>№ dei partecipanti (studi)</b>  | <b>Certainty of the evidence (GRADE)</b>  | <b>Commenti</b>   |
|   |  | <b>Rischio con terapia chirurgica</b>        | <b>Rischi o con TAVI</b>           |                                  |  |   |   |
|   | Mortalità follow up: 30 giorni         | Popolazione in studio<br>51 per 1.000        | <b>34 per 1.000</b><br>(21 a 56)   | <b>RR 0.67</b><br>(0.41 a 1.10)  | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,b</sup>        | 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<br>79 per 1.000        | <b>105 per 1.000</b><br>(75 a 147) | <b>RR 1.33</b><br>(0.95 a 1.86)  | 2938<br>(15 studi osservazionali) <sup>10,11,12,13,14,15,16,17,3,4,5,6,7,8,9</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>c</sup>          | 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<br>207 per 1.000 | <b>189 per</b>                               | <b>RR 0.91</b><br>(0.74 a 1.11)    | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,c</sup>   | La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo |   |

|   |                       |                                     |                                 |   |                                      |  |
|---|-----------------------|-------------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------------|--|
|   |                       | <b>1.000</b><br>(154 a 230)         |                                 |   |                                      | o nullo sul rischio di mortalità a 1 anno  |
| Mortalità follow up: 1 anno                     | Popolazione in studio |                                     | <b>RR 1.39</b><br>(0.81 a 2.37) | 640<br>(4 studi osservazionali) <sup>13,6,9,5</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>d</sup>     | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di mortalità a 1 anno ma le prove sono molto incerte   |
|   | 231 per 1.000         | <b>322 per 1.000</b><br>(187 a 548) |                                 |   |                                      |  |
| Mortalità follow up: 2 anni                     | Popolazione in studio |                                     | <b>RR 0.96</b><br>(0.82 a 1.13) | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup>                    | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,c</sup>         | La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di mortalità a 2 anni          |
|   | 283 per 1.000         | <b>272 per 1.000</b><br>(232 a 320) |                                 |   |                                      |  |
| Mortalità follow up: intervallo 3 anni a 5 anni | Popolazione in studio |                                     | <b>RR 1.08</b><br>(0.89 a 1.30) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup>                    | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,c,e</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di mortalità a 3-5 anni ma le prove sono molto incerte |
|   | 439 per 1.000         | <b>474 per 1.000</b><br>(391 a 570) |                                 |   |                                      |  |
| Ictus follow up: 30 giorni                      | Popolazione in studio |                                     | <b>RR 1.24</b><br>(0.53 a 2.90) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>                      | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,b,e</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 30 giorni ma le                             |
|   | 41 per 1.000          | <b>51 per 1.000</b>                 |                                 |   |                                      |  |

|   |                       |                                    |                                 |   |   |   |
|---|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------|---|---|---|
|   |                       | (22 a 120)                         |                                 |   |   | prove sono molto incerte  |
| Ictus follow up: intervallo 72 ore a 6 mesi | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 1.03</b><br>(0.51 a 2.07) | 2244<br>(11 studi osservazionali) <sup>10,12,13,14,17,22,23,3,4,5,7</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>b,f</sup>   | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 72h-6 mesi, ma le prove sono molto incerte |
|   | 14 per 1.000          | <b>15 per 1.000</b><br>(7 a 30)    |                                 |   |   |   |
| Ictus follow up: 1 anno                     | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 1.19</b><br>(0.47 a 3.01) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>  | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,g</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 1 anno ma le prove sono molto incerte      |
|   | 70 per 1.000          | <b>84 per 1.000</b><br>(33 a 212)  |                                 |   |   |   |
| Ictus follow up: 2 anni                     | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 1.10</b><br>(0.50 a 2.44) | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup>  | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,h</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 2 anni ma le prove sono molto incerte      |
|   | 89 per 1.000          | <b>98 per 1.000</b><br>(45 a 217)  |                                 |   |   |   |
| Ictus follow up: 3 -5 anni                  | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 1.17</b><br>(0.49 a 2.83) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup>  | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,i</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte   |
|   | 97 per 1.000          | <b>114 per 1.000</b><br>(48 a 275) |                                 |   |   |   |

|  |   |                                       |                                  |                                  |   |   |  |
|--|---|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|---|--|
|  | Infarto del miocardio<br>follow up: 30 giorni                     | Popolazione in studio<br>7 per 1.000  | <b>5 per 1.000</b><br>(1 a 20)   | <b>RR 0.72</b><br>(0.17 a 2.94)  | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>                    | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b</sup>   | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di infarto del miocardio a 30 gg ma le prove sono molto incerte          |
|  | Infarto del miocardio<br>follow up:<br>intervallo 72 ore a 3 mesi | Popolazione in studio<br>11 per 1.000 | <b>18 per 1.000</b><br>(1 a 353) | <b>RR 1.67</b><br>(0.09 a 32.05) | 939<br>(2 studi osservazionali) <sup>1,2,22</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>b,j,k</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di infarto del miocardio a 72 h-3 mesi, ma le prove sono molto incerte |
|  | Infarto del miocardio<br>follow up: 1 anno                        | Popolazione in studio<br>9 per 1.000  | <b>11 per 1.000</b><br>(4 a 31)  | <b>RR 1.18</b><br>(0.42 a 3.29)  | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>                    | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b</sup>   | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di infarto del miocardio a 1 anno ma le prove sono molto incerte       |
|  | Infarto del miocardio<br>follow up: 2 anni                        | Popolazione in studio<br>15 per 1.000 | <b>10 per 1.000</b><br>(3 a 35)  | <b>RR 0.71</b><br>(0.21 a 2.37)  | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup>                  | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b</sup>   | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di infarto del miocardio a 2   |

|  |                       |                                   |   |                                  |   |   |
|--|-----------------------|-----------------------------------|---|----------------------------------|---|---|
|  |                       |                                   |   |                                  |   | anni ma le prove sono molto incerte   |
| Infarto del miocardio<br>follow up:<br>intervallo 3<br>anni a 5 anni | Popolazione in studio |                                   | <b>RR</b><br><b>0.75</b><br>(0.30 a 1.83) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b</sup>   | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di infarto del miocardio a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte |
|  | 25 per 1.000          | <b>19 per 1.000</b><br>(8 a 46)   |   |                                  |   |   |
| Endocardite<br>follow up:<br>intervallo 3<br>anni a 5 anni           | Popolazione in studio |                                   | <b>RR</b><br><b>0.74</b><br>(0.30 a 1.83) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b</sup>   | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di endocardite a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte           |
|  | 15 per 1.000          | <b>11 per 1.000</b><br>(4 a 27)   |   |                                  |   |   |
| Insufficienza renale<br>follow up: 30<br>giorni                      | Popolazione in studio |                                   | <b>RR</b><br><b>0.61</b><br>(0.27 a 1.37) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,1</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 30 gg ma le prove sono molto incerte      |
|  | 85 per 1.000          | <b>52 per 1.000</b><br>(23 a 117) |   |                                  |   |   |
| Insufficienza renale<br>follow up: 1<br>anno                         | Popolazione in studio |                                   | <b>RR</b><br><b>0.61</b><br>(0.30 a 1.25) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,m</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza  |
|  | 98 per 1.000          | <b>60 per 1.000</b>               |   |                                  |   |   |

|   |                       |                                    |                                 |   |                                      |  |
|---|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------------|--|
|   |                       | (30 a 123)                         |                                 |   |                                      | renale a 1 anno ma le prove sono molto incerte   |
| Insufficienza renale<br>follow up: 2 anni                     | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 0.64</b><br>(0.31 a 1.34) | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup>                          | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,b,n</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 2 anni ma le prove sono molto incerte    |
|   | 100 per 1.000         | <b>64 per 1.000</b><br>(31 a 134)  |                                 |   |                                      |  |
| Insufficienza renale<br>follow up: intervallo 3 anni a 5 anni | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 0.67</b><br>(0.30 a 1.46) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup>                          | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,b,g</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte |
|   | 104 per 1.000         | <b>69 per 1.000</b><br>(31 a 151)  |                                 |   |                                      |  |
| Sanguinamento maggiore<br>follow up: 30 giorni                | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 0.67</b><br>(0.36 a 1.25) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>                            | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,c,o</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 30 gg ma le prove sono molto incerte   |
|   | 253 per 1.000         | <b>169 per 1.000</b><br>(91 a 316) |                                 |   |                                      |  |
| Sanguinamento maggiore  | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 0.31</b>                  | 517<br>(5 studi osservazionali) <sup>13,14,17,22,23</sup> |                                      | La TAVI potrebbe   |

|  |                          |  |  |  |   |  |  |
|--|--------------------------|--|--|--|---|--|--|
| follow up:<br>intervallo 72<br>ore a 3 mesi                              | 352 per<br>1.000         | <b>109<br/>per<br/>1.000</b><br>(46 a<br>264)  | (0.13 a<br>0.75)                               |  | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>p,q</sup>            | ridurre<br>sensibilmente<br>il rischio di<br>sanguinament<br>o maggiore a<br>72 h-3 mesi                                       |  |
| Sanguinamento<br>maggiore<br>follow up: 1<br>anno                        | Popolazione in<br>studio | <b>209<br/>per<br/>1.000</b><br>(137 a<br>320) | <b>RR<br/>0.73</b><br>(0.48 a<br>1.12)         | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>         | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,c,r</sup> | La TAVI<br>potrebbe<br>ridurre il<br>rischio di<br>sanguinament<br>o maggiore a<br>1 anno ma le<br>prove sono<br>molto incerte |  |
| Sanguinamento<br>maggiore<br>follow up: 2<br>anni                        | Popolazione in<br>studio | 306 per<br>1.000                               | <b>239<br/>per<br/>1.000</b><br>(165 a<br>346) | <b>RR<br/>0.78</b><br>(0.54 a<br>1.13) | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup>        | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,c,s</sup>  | La TAVI<br>potrebbe<br>ridurre il<br>rischio di<br>sanguinament<br>o maggiore a<br>2 anni ma le<br>prove sono<br>molto incerte |
| Sanguinamento<br>maggiore<br>follow up:<br>intervallo 3<br>anni a 5 anni | Popolazione in<br>studio | 322 per<br>1.000                               | <b>267<br/>per<br/>1.000</b><br>(216 a<br>331) | <b>RR<br/>0.83</b><br>(0.67 a<br>1.03) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup>        | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,c</sup>   | La TAVI<br>potrebbe<br>ridurre<br>leggermente il<br>rischio di<br>sanguinament<br>o maggiore a<br>3-5 anni                     |
| Impianto di<br>pacemaker   | Popolazione in<br>studio |  | <b>RR<br/>1.94</b>                             | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>         |   | La TAVI<br>potrebbe  |  |

|   |                                       |                                    |                                 |                                  |   |  |
|---|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---|--|
| follow up: 30 giorni  | 49 per 1.000                          | <b>95 per 1.000</b><br>(34 a 263)  | (0.70 a 5.34)                   |                                  | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,i</sup> | 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<br>72 per 1.000 | <b>126 per 1.000</b><br>(68 a 233) | <b>RR 1.75</b><br>(0.94 a 3.25) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,c,l</sup> | 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<br>81 per 1.000 | <b>144 per 1.000</b><br>(77 a 268) | <b>RR 1.77</b><br>(0.95 a 3.30) | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,c,m</sup> | 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<br>92 per 1.000 | <b>159 per 1.000</b><br>(88 a 287) | <b>RR 1.73</b><br>(0.96 a 3.13) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,c,t</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di impianto di pacemaker a 3-5 anni ma le prove sono molto incerte |

|  |  |                                       |                                    |                                   |                                 |                                       |   |
|--|--|---------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---|
|  | Rigurgito aortico moderato/severo<br>follow up: 30 giorni                  | Popolazione in studio<br>11 per 1.000 | <b>111 per 1.000</b><br>(48 a 253) | <b>RR 10.07</b><br>(4.40 a 23.02) | 1190<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>  | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di rigurgito aortico a 30 gg ma le prove sono molto incerte     |
|  | Rigurgito aortico moderato/severo<br>follow up: 1 anno                     | Popolazione in studio<br>13 per 1.000 | <b>67 per 1.000</b><br>(30 a 148)  | <b>RR 4.99</b><br>(2.25 a 11.04)  | 1134<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>  | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,u</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di rigurgito aortico a 1 anno ma le prove sono molto incerte    |
|  | Rigurgito aortico moderato/severo<br>follow up: intervallo 3 anni a 5 anni | Popolazione in studio<br>2 per 1.000  | <b>38 per 1.000</b><br>(7 a 196)   | <b>RR 16.61</b><br>(3.23 a 85.44) | 937<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,u</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di rigurgito aortico a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte |
|  | Complicanze cardiovascolari maggiori<br>follow up: 30 giorni               | Popolazione in studio<br>23 per 1.000 | <b>82 per 1.000</b><br>(48 a 139)  | <b>RR 3.63</b><br>(2.14 a 6.14)   | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>  | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,v</sup>          | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari                    |

|   |                       |                                   |                                 |                                  |                               |  |
|---|-----------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|
|   |                       |                                   |                                 |                                  |                               | i maggiori a 30 gg   |
| Complicanze cardiovascolari maggiori<br>follow up: 1 anno                     | Popolazione in studio |                                   | <b>RR 3.35</b><br>(2.03 a 5.54) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,v</sup>  | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari i maggiori a 1 anno   |
|   | 25 per 1.000          | <b>85 per 1.000</b><br>(51 a 140) |                                 |                                  |                               |  |
| Complicanze cardiovascolari maggiori<br>follow up: 2 anni                     | Popolazione in studio |                                   | <b>RR 3.37</b><br>(2.07 a 5.50) | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,v</sup>  | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari i maggiori a 2 anni   |
|   | 27 per 1.000          | <b>90 per 1.000</b><br>(55 a 146) |                                 |                                  |                               |  |
| Complicanze cardiovascolari maggiori<br>follow up: intervallo 3 anni a 5 anni | Popolazione in studio |                                   | <b>RR 3.25</b><br>(2.02 a 5.25) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,v</sup>  | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari i maggiori a 3-5 anni |
|   | 28 per 1.000          | <b>91 per 1.000</b><br>(56 a 147) |                                 |                                  |                               |  |
| Fibrillazione atriale<br>follow up: 30 giorni                                 | Popolazione in studio |                                   | <b>RR 0.46</b><br>(0.36 a 0.60) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>a</sup> | La TAVI probabilmente riduce in maniera consistente il   |
|   | 218 per 1.000         | <b>100 per</b>                    |                                 |                                  |                               |  |

|   |                          |  |  |                                |                                  |   |
|---|--------------------------|--|--|--------------------------------|----------------------------------|---|
|   |                          | <b>1.000</b><br>(79 a<br>131)                  |  |                                |                                  | rischio di<br>fibrillazione<br>atriale a 30 gg  |
| Fibrillazione<br>atriale<br>follow up: 1<br>anno  | Popolazione in<br>studio | <b>140<br/>per<br/>1.000</b><br>(105 a<br>184) | <b>RR<br/>0.60</b><br>(0.45 a<br>0.79) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup> | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA<br><sup>a</sup> | La TAVI<br>probabilmente<br>riduce il<br>rischio di<br>fibrillazione<br>atriale a 1<br>anno |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>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. <i>N Engl J Med</i>; 2011.</li> <li>2. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic valve replacement with a self-expanding prosthesis. <i>N Engl J Med</i>; 2014.</li> <li>3. 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. <i>Euro Intervention</i>; 2010.</li> <li>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.</li> <li>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. <i>European Heart Journal</i>; 2010.</li> <li>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. <i>Journal of Heart Valve Disease</i>; 2013.</li> <li>7. Santarpino G, Pfeiffer S, Jössl 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. <i>The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery</i>; 2014.</li> <li>8. Falcone M, Russo A, Mancone M, Carriero G, Mazzesi 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.</li> <li>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. <i>Annals of Thoracic Surgery</i>; 2011.</li> </ol> |                          |  |  |                                |                                  |   |

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.
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. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*; 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. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*; 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. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*; 2012.
15. Clavel MA, Webb JG, Rodés-Cabau J, Masson JB, Dumont E, De Larocheillère 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.
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. *American Journal of Cardiology*; 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? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*; 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. *J Am Coll Cardiol*; 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. *N Engl J Med*; 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. *Lancet*; 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. *J Am Coll Cardiol*; 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. *Yonsei Med J*; 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. *Annals of Thoracic Surgery*; 2012.

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 I<sup>2</sup>=76%
- e. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=64%
- f. 5/11 studies did not consider all plausible confounding
- g. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=79%
- h. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=78%
- i. Downgraded of two levels because I<sup>2</sup>=81%
- j. One of the two studies did not consider all plausible confounding
- k. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=70%
- l. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=65%
- m. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=71%
- n. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=74%
- o. Downgraded of two levels because I<sup>2</sup>=87%
- p. Four of the five studies did not consider all plausible confounding
- q. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=66%
- r. Downgraded of two levels because I<sup>2</sup>=80%
- s. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=77%
- t. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=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?

| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE</b>     |  |                                    |                                  |  | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>         |   |
|---|--------------------------------|--|------------------------------------|----------------------------------|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Piccoli</li> <li>● Irrilevanti</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non so</li> </ul> | <b>Esiti</b>                   | <b>Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</b> |                                    | <b>Effetto relativo (95% CI)</b> | <b>№ dei partecipanti (studi)</b>  | <b>Certainty of the evidence (GRADE)</b> | <b>Commenti</b>   |
|   |                                | <b>Rischio con terapia chirurgica</b>        | <b>Rischi o con TAVI</b>           |                                  |  |  |   |
|   | Mortalità follow up: 30 giorni | Popolazione in studio<br>51 per 1.000        | <b>34 per 1.000</b><br>(21 a 56)   | <b>RR 0.67</b><br>(0.41 a 1.10)  | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,b</sup>       | 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<br>79 per 1.000        | <b>105 per 1.000</b><br>(75 a 147) | <b>RR 1.33</b><br>(0.95 a 1.86)  | 2938<br>(15 studi osservazionali) <sup>10,11,12,13,14,15,16,17,3,4,5,6,7,8,9</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>c</sup>         | 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<br>207 per 1.000       | <b>189 per</b>                     | <b>RR 0.91</b><br>(0.74 a 1.11)  | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,c</sup>             | La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo   |

|   |                       |                                     |                                 |   |                                      |  |
|---|-----------------------|-------------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------------|--|
|   |                       | <b>1.000</b><br>(154 a 230)         |                                 |   |                                      | o nullo sul rischio di mortalità a 1 anno  |
| Mortalità follow up: 1 anno                     | Popolazione in studio |                                     | <b>RR 1.39</b><br>(0.81 a 2.37) | 640<br>(4 studi osservazionali) <sup>13,6,9,5</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>d</sup>     | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di mortalità a 1 anno ma le prove sono molto incerte   |
|   | 231 per 1.000         | <b>322 per 1.000</b><br>(187 a 548) |                                 |   |                                      |  |
| Mortalità follow up: 2 anni                     | Popolazione in studio |                                     | <b>RR 0.96</b><br>(0.82 a 1.13) | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup>                    | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,c</sup>         | La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di mortalità a 2 anni          |
|   | 283 per 1.000         | <b>272 per 1.000</b><br>(232 a 320) |                                 |   |                                      |  |
| Mortalità follow up: intervallo 3 anni a 5 anni | Popolazione in studio |                                     | <b>RR 1.08</b><br>(0.89 a 1.30) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup>                    | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,c,e</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di mortalità a 3-5 anni ma le prove sono molto incerte |
|   | 439 per 1.000         | <b>474 per 1.000</b><br>(391 a 570) |                                 |   |                                      |  |
| Ictus follow up: 30 giorni                      | Popolazione in studio |                                     | <b>RR 1.24</b><br>(0.53 a 2.90) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>                      | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,b,e</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di ictus a 30 giorni ma le                             |
|   | 41 per 1.000          | <b>51 per 1.000</b>                 |                                 |   |                                      |  |

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

|  |   |                                       |                                  |                                  |   |   |  |
|--|---|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|---|--|
|  | Infarto del miocardio<br>follow up: 30 giorni                     | Popolazione in studio<br>7 per 1.000  | <b>5 per 1.000</b><br>(1 a 20)   | <b>RR 0.72</b><br>(0.17 a 2.94)  | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>                    | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b</sup>   | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di infarto del miocardio a 30 gg ma le prove sono molto incerte          |
|  | Infarto del miocardio<br>follow up:<br>intervallo 72 ore a 3 mesi | Popolazione in studio<br>11 per 1.000 | <b>18 per 1.000</b><br>(1 a 353) | <b>RR 1.67</b><br>(0.09 a 32.05) | 939<br>(2 studi osservazionali) <sup>1,2,22</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>b,j,k</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di infarto del miocardio a 72 h-3 mesi, ma le prove sono molto incerte |
|  | Infarto del miocardio<br>follow up: 1 anno                        | Popolazione in studio<br>9 per 1.000  | <b>11 per 1.000</b><br>(4 a 31)  | <b>RR 1.18</b><br>(0.42 a 3.29)  | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>                    | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b</sup>   | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di infarto del miocardio a 1 anno ma le prove sono molto incerte       |
|  | Infarto del miocardio<br>follow up: 2 anni                        | Popolazione in studio<br>15 per 1.000 | <b>10 per 1.000</b><br>(3 a 35)  | <b>RR 0.71</b><br>(0.21 a 2.37)  | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup>                  | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b</sup>   | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di infarto del miocardio a 2   |

|  |                       |                                   |   |                                  |   |   |
|--|-----------------------|-----------------------------------|---|----------------------------------|---|---|
|  |                       |                                   |   |                                  |   | anni ma le prove sono molto incerte   |
| Infarto del miocardio<br>follow up:<br>intervallo 3<br>anni a 5 anni | Popolazione in studio |                                   | <b>RR</b><br><b>0.75</b><br>(0.30 a 1.83) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b</sup>   | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di infarto del miocardio a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte |
|  | 25 per 1.000          | <b>19 per 1.000</b><br>(8 a 46)   |   |                                  |   |   |
| Endocardite<br>follow up:<br>intervallo 3<br>anni a 5 anni           | Popolazione in studio |                                   | <b>RR</b><br><b>0.74</b><br>(0.30 a 1.83) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b</sup>   | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di endocardite a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte           |
|  | 15 per 1.000          | <b>11 per 1.000</b><br>(4 a 27)   |   |                                  |   |   |
| Insufficienza renale<br>follow up: 30<br>giorni                      | Popolazione in studio |                                   | <b>RR</b><br><b>0.61</b><br>(0.27 a 1.37) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,1</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 30 gg ma le prove sono molto incerte      |
|  | 85 per 1.000          | <b>52 per 1.000</b><br>(23 a 117) |   |                                  |   |   |
| Insufficienza renale<br>follow up: 1<br>anno                         | Popolazione in studio |                                   | <b>RR</b><br><b>0.61</b><br>(0.30 a 1.25) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,m</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza  |
|  | 98 per 1.000          | <b>60 per 1.000</b>               |   |                                  |   |   |

|   |                       |                                    |                                 |                                  |   |   |
|---|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---|---|
|   |                       | (30 a 123)                         |                                 |                                  |   | renale a 1 anno ma le prove sono molto incerte  |
| Insufficienza renale<br>follow up: 2 anni                     | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 0.64</b><br>(0.31 a 1.34) | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,n</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 2 anni ma le prove sono molto incerte                           |
|   | 100 per 1.000         | <b>64 per 1.000</b><br>(31 a 134)  |                                 |                                  |   |   |
| Insufficienza renale<br>follow up: intervallo 3 anni a 5 anni | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 0.67</b><br>(0.30 a 1.46) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,g</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 3-5 anni, ma le prove sono molto incerte                        |
|   | 104 per 1.000         | <b>69 per 1.000</b><br>(31 a 151)  |                                 |                                  |   |   |
| Sanguinamento maggiore<br>follow up: 30 giorni                | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 0.67</b><br>(0.36 a 1.25) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,c,o</sup> | La TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di sanguinamento maggiore a 30 gg ma le prove sono molto incerte |
|   | 253 per 1.000         | <b>169 per 1.000</b><br>(91 a 316) |                                 |                                  |   |   |

|  |  |  |                                     |                                 |   |                                      |  |
|--|--|--|-------------------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------------|--|
|  | Sanguinamento maggiore follow up: intervallo 72 ore a 3 mesi | Popolazione in studio<br>352 per 1.000 | <b>109 per 1.000</b><br>(46 a 264)  | <b>RR 0.31</b><br>(0.13 a 0.75) | 517<br>(5 studi osservazionali) <sup>13,14,17,22,23</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>p,q</sup>         | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore (follow up 72 h-3 mesi)  |
|  | Sanguinamento maggiore follow up: 1 anno                     | Popolazione in studio<br>286 per 1.000 | <b>209 per 1.000</b><br>(137 a 320) | <b>RR 0.73</b><br>(0.48 a 1.12) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>                            | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,c,r</sup> | La TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di sanguinamento maggiore a 1 anno ma le prove sono molto incerte |
|  | Sanguinamento maggiore follow up: 2 anni                     | Popolazione in studio<br>306 per 1.000 | <b>239 per 1.000</b><br>(165 a 346) | <b>RR 0.78</b><br>(0.54 a 1.13) | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup>                          | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,c,s</sup> | 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<br>322 per 1.000 | <b>267 per 1.000</b>                | <b>RR 0.83</b><br>(0.67 a 1.03) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup>                          | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,c</sup>         | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento   |

|  |                       |                                    |                                 |                                  |   |  |
|--|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---|--|
|  |                       | (216 a 331)                        |                                 |                                  |   | o maggiore a 30 gg ma le prove sono molto incerte  |
| Impianto di pacemaker follow up: 30 giorni | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 1.94</b><br>(0.70 a 5.34) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b,i</sup> | La TAVI potrebbe ridurre sensibilmente il rischio di sanguinament o maggiore a 72 h-3 mesi             |
|  | 49 per 1.000          | <b>95 per 1.000</b><br>(34 a 263)  |                                 |                                  |   |  |
| Impianto di pacemaker follow up: 1 anno    | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 1.75</b><br>(0.94 a 3.25) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,c,l</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinament o maggiore a 1 anno ma le prove sono molto incerte |
|  | 72 per 1.000          | <b>126 per 1.000</b><br>(68 a 233) |                                 |                                  |   |  |
| Impianto di pacemaker follow up: 2 anni    | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 1.77</b><br>(0.95 a 3.30) | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,c,m</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinament o maggiore a 2 anni ma le prove sono molto incerte |
|  | 81 per 1.000          | <b>144 per 1.000</b><br>(77 a 268) |                                 |                                  |   |  |
| Impianto di pacemaker                      | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 1.73</b>                  | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup> |   | La TAVI potrebbe   |

|  |                          |   |  |                                 |   |   |
|--|--------------------------|---|--|---------------------------------|---|---|
| follow up:<br>intervallo 3<br>anni a 5 anni  | 92 per<br>1.000          | <b>159<br/>per<br/>1.000</b><br>(88 a<br>287) | (0.96 a<br>3.13)                         |                                 | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,c,t</sup> | ridurre<br>leggermente il<br>rischio di<br>sanguinament<br>o maggiore a<br>3-5 anni   |
| Rigurgito<br>aortico<br>moderato/sever<br>o<br>follow up: 30<br>giorni                     | Popolazione in<br>studio | <b>111<br/>per<br/>1.000</b><br>(48 a<br>253) | <b>RR<br/>10.07</b><br>(4.40 a<br>23.02) | 1190<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>  | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,b</sup>   | La TAVI<br>potrebbe<br>aumentare il<br>rischio di<br>rigurgito<br>aortico a 30<br>gg ma le<br>prove sono<br>molto incerte     |
| Rigurgito<br>aortico<br>moderato/sever<br>o<br>follow up: 1<br>anno                        | Popolazione in<br>studio | <b>67 per<br/>1.000</b><br>(30 a<br>148)      | <b>RR<br/>4.99</b><br>(2.25 a<br>11.04)  | 1134<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>  | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,u</sup>   | La TAVI<br>potrebbe<br>aumentare il<br>rischio di<br>rigurgito<br>aortico a 1<br>anno ma le<br>prove sono<br>molto incerte    |
| Rigurgito<br>aortico<br>moderato/sever<br>o<br>follow up:<br>intervallo 3<br>anni a 5 anni | Popolazione in<br>studio | <b>38 per<br/>1.000</b><br>(7 a<br>196)       | <b>RR<br/>16.61</b><br>(3.23 a<br>85.44) | 937<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>a,u</sup>   | La TAVI<br>potrebbe<br>aumentare il<br>rischio di<br>rigurgito<br>aortico a 3-5<br>anni, ma le<br>prove sono<br>molto incerte |

|  |   |                                       |                                   |                                 |                                  |                              |  |
|--|---|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--|
|  | Complicanze cardiovascolari maggiori<br>follow up: 30 giorni                  | Popolazione in studio<br>23 per 1.000 | <b>82 per 1.000</b><br>(48 a 139) | <b>RR 3.63</b><br>(2.14 a 6.14) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,v</sup> | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg  |
|  | Complicanze cardiovascolari maggiori<br>follow up: 1 anno                     | Popolazione in studio<br>25 per 1.000 | <b>85 per 1.000</b><br>(51 a 140) | <b>RR 3.35</b><br>(2.03 a 5.54) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,v</sup> | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 1 anno |
|  | Complicanze cardiovascolari maggiori<br>follow up: 2 anni                     | Popolazione in studio<br>27 per 1.000 | <b>90 per 1.000</b><br>(55 a 146) | <b>RR 3.37</b><br>(2.07 a 5.50) | 1494<br>(2 RCT) <sup>18,19</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,v</sup> | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 2 anni |
|  | Complicanze cardiovascolari maggiori<br>follow up: intervallo 3 anni a 5 anni | Popolazione in studio<br>28 per 1.000 | <b>91 per 1.000</b><br>(56 a 147) | <b>RR 3.25</b><br>(2.02 a 5.25) | 1494<br>(2 RCT) <sup>20,21</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,v</sup> | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari                   |

|  |                       |                                     |                                 |                                |                               |   |
|--|-----------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---|
|  |                       |                                     |                                 |                                |                               | i maggiori a 3-5 anni   |
| Fibrillazione atriale<br>follow up: 30<br>giorni | Popolazione in studio |                                     | <b>RR 0.46</b><br>(0.36 a 0.60) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup> | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>a</sup> | La TAVI probabilmente riduce in maniera consistente il rischio di fibrillazione atriale a 30 gg |
|  | 218 per 1.000         | <b>100 per 1.000</b><br>(79 a 131)  |                                 |                                |                               |   |
| Fibrillazione atriale<br>follow up: 1<br>anno    | Popolazione in studio |                                     | <b>RR 0.60</b><br>(0.45 a 0.79) | 1494<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup> | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>a</sup> | La TAVI probabilmente riduce il rischio di fibrillazione atriale a 1 ano                        |
|  | 233 per 1.000         | <b>140 per 1.000</b><br>(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; 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, Etti 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.
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 Home Economics 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. European Heart Journal 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. Journal of Heart Valve Disease 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. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 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. *Clinical Microbiology and Infection* 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. *Annals of Thoracic Surgery* 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. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 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. *American Heart Journal* 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. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2013; 146:1065-71
13. Dubois C, Coosemans M, Rega F, Poortmansb 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.
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. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 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. *Circulation* 2010; 122:1928-36
16. 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.
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? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 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. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:113-21

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. *N Engl J Med.* 2012; 366:1686-95.
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. *Lancet* 2015; 385:2477-84
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. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:2565-74.
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. *Yonsei Med J* 2013; 54:596-602.
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. *Annals of Thoracic Surgery* 2012; 93:124-31.

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 I<sup>2</sup>=76%
- e. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=64%
- f. 5/11 studies did not consider all plausible confounding
- g. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=79%
- h. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=78%
- i. Downgraded of two levels because I<sup>2</sup>=81%
- j. One of the two studies did not consider all plausible confounding
- k. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=70%
- l. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=65%
- m. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=71%
- n. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=74%
- o. Downgraded of two levels because I<sup>2</sup>=87%
- p. Four of the five studies did not consider all plausible confounding
- q. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=66%
- r. Downgraded of two levels because I<sup>2</sup>=80%

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>s. Downgraded of one level because I2=77%</li> <li>t. Downgraded of one level because I2=73%</li> <li>u. Downgraded of two levels because OIS not met; wide confidence intervals (CI)</li> <li>v. Downgraded of one level because OIS not met</li> </ul> |  |
|--|---|--|

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

|  |  |                                  |
|--|--|----------------------------------|
| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE</b>   | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul> | <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.</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?

| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>   | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b> |            |                            |         |                       |         |       |         |         |         |                       |         |                                       |         |                            |            |                     |            |                       |            |                   |            |              |            |                                |            |                             |            |                    |                |  |
|--|--|----------------------------------|------------|----------------------------|---------|-----------------------|---------|-------|---------|---------|---------|-----------------------|---------|---------------------------------------|---------|----------------------------|------------|---------------------|------------|-----------------------|------------|-------------------|------------|--------------|------------|--------------------------------|------------|-----------------------------|------------|--------------------|----------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Probabilmente importante incertezza o variabilità</li> <li>● Probabilmente importante e non importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Nessuna importante</li> </ul> | <table border="1"> <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> | 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   |                                  |            |                            |         |                       |         |       |         |         |         |                       |         |                                       |         |                            |            |                     |            |                       |            |                   |            |              |            |                                |            |                             |            |                    |                |  |

| incertezza o variabilità  | <p>Gli esiti considerati sono probabilmente quelli di interesse per i pazienti.</p> <p>In una recente revisione sistematica (11) uno degli studi inclusi su pazienti con stenosi aortica grave ha utilizzato uno 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 (<math>\leq 8\%</math>), 224 (51%) un alto rischio (<math>&gt; 8-50\%</math>) e 85 (19%) un rischio considerato proibitivo (<math>&gt; 50\%</math>). 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> |  |
|---|--|--|
| <p><b>Bilancio degli effetti</b><br/>Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>  |  |  |
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>   | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ E' in favore della terapia chirurgica</li> <li>○ Probabilmente è in favore della terapia chirurgica</li> <li>○ Non è in favore né della TAVI né della terapia</li> </ul> | <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><b>Risultati:</b></p> <p><b>Mortalità:</b> 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.</p> <p><b>Ictus:</b> 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.</p> <p><b>Infarto del miocardio:</b> 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.</p> <p><b>Endocardite:</b> Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di endocardite a 3-5 anni, certezza delle prove molto bassa.</p>   | <p><b>Votazioni</b></p> <p>Probabilmente in favore della TAVI: 6</p> <p>In favore della TAVI: 3</p> <p>Nessuna differenza: 2</p> |

| <p>chirurgica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Probabilment e è in favore della TAVI</li> <li>○ E' in favore della TAVI</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul>                                  | <p>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><b>Sanguinamento maggiore:</b> 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><b>Rigurgito aortico moderato/severo:</b> 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><b>Impianto di pacemaker:</b> 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><b>Complicanze cardiovascolari maggiori:</b> 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><b>Fibrillazione atriale:</b> 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>Completivamente 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> |  |
|--|---|--|
| <p><i>Risorse necessarie</i><br/>Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?</p>   |   |  |
| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>  | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Costi molto elevati</li> <li>● Costi moderati</li> <li>○ Costi e risparmi irrilevanti</li> <li>○ Risparmi moderati</li> <li>○ Grandi risparmi</li> <li>○ Varia</li> </ul> | <p><b>Dati Italiani</b></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>   | <p>Uno studio (33), 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</p> |

o Non so

| Costi  | Sala Operatoria | 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          |

| 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 |

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

Berti et al. hanno

una differenza nei costi:  
Costi totali in dollari USA in pazienti ad alto rischio: TAVI: 81.638± 42.068; AVR: 50.208± 45.630).  
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

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        |                  | ASI 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 |
| <b>Totale per Azienda</b> | <b>298</b> | <b>5.574.349</b> | <b>28</b>                | <b>582.400</b> | <b>311</b>  | <b>6.902.633</b> | <b>201</b> | <b>4.104.630</b> | <b>35</b>      | <b>665.600</b> |                 |           |

\*dati disponibili al III trim 2018

| 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  |
|                     | TAVI-TF   | 66      | € 23 538    | € 3686   | € 24 675 | € 2142   | € 28 160  |

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         |
| <b>Costo Totale Intervento</b>  |                  |                          | <b>29.054</b> |

| 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         |
| <b>Costo Totale Intervento</b> |                  |                              | <b>18.276</b> |

(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-va-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**

- Molto bassa
- Bassa
- Moderata
- Alta
- Nessuno studio incluso

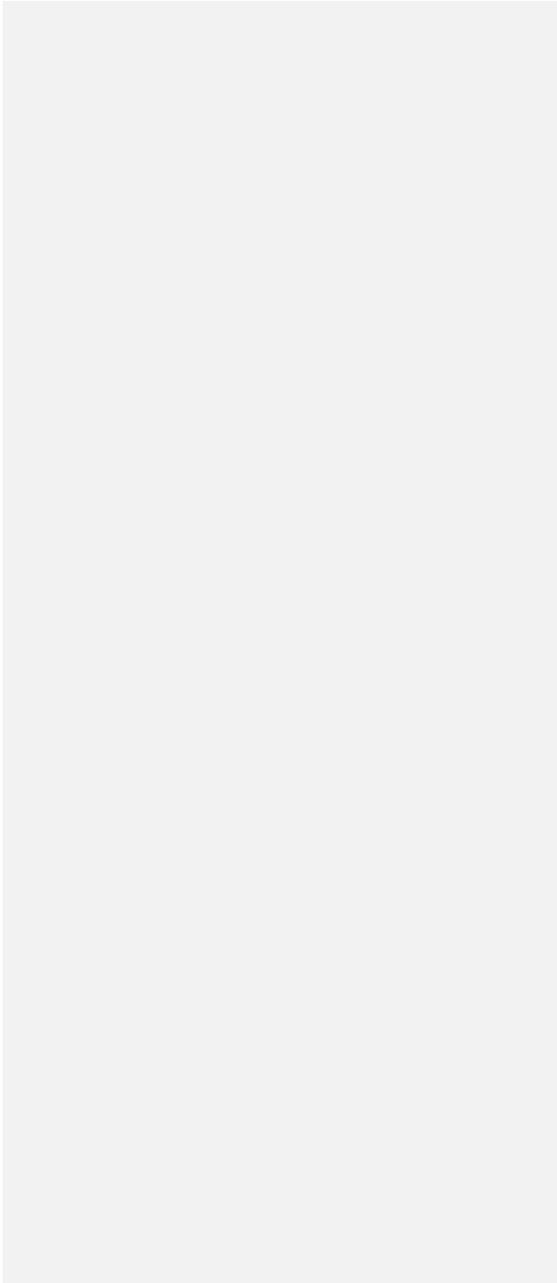
**Votazioni**  
 Moderata: 4  
 Bassa: 4  
 Alta: 2  
 Molto bassa: 1

**Costo efficacia**

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

| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>  | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ È in favore della terapia chirurgica</li> <li>○ Probabilment e è in favore della terapia chirurgica</li> <li>○ Non è in favore né della terapia chirurgica né della TAVI</li> <li>○ Probabilment e è in favore della TAVI</li> <li>● È in favore della TAVI</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul> | <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 (34, 35)</p> <p>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.</p> <p>1 studio di costo-efficacia, (31) che analizza dati europei, effettuando un'analisi di costo-efficacia anche nello scenario italiano.</p> <p>Nei pazienti a rischio chirurgico alto e intermedio, i risultati delle analisi di costo-efficacia provenienti dalle due revisioni sistematiche (34, 35), 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 (34) 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 (35) 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 (36) 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 (34, 35) e del documento di HTA (37) dichiarano l'assenza di conflitti di interesse, mentre gli autori della revisione di documenti di HTA (36), dichiarano di aver ricevuto fondi dalle case produttrici del device, non finalizzati alla produzione del documento stesso. Il maggior limite relativo alla</p> |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | <p>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 lo studio primario (31) incluso nella nostra sintesi (ma non nelle revisioni o nel documento di HTA) era sponsorizzato da una casa produttrice.</p> <p><b>Votazioni:</b><br/>In favore della TAVI: 5<br/>Probabilmente in favore della TAVI: 2<br/>Probabilmente a favore della terapia chirurgica: 2</p> |
|--|--|--|



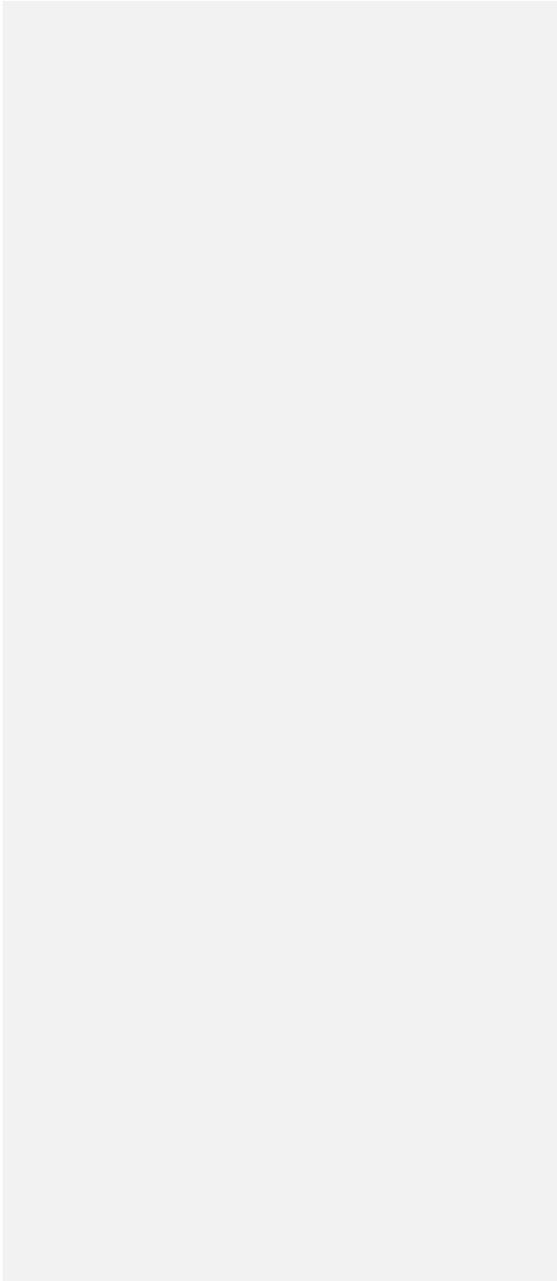
|  |   |   |
|--|---|---|
|  |   | In favore della<br>terapia chirurgica: 1<br>Variabile: 1  |
| <b>Equità</b><br>Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?   |   |   |
| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>                          | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>  |
| <input type="radio"/> Riduce l'equità<br><input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità<br><input type="radio"/> Probabilmente e nessun impatto<br><input type="radio"/> Probabilmente e migliora l'equità<br><input type="radio"/> Migliora l'equità<br><input type="radio"/> Varia<br><input checked="" type="radio"/> Non so | Non sono stati identificati studi che valutassero quest'aspetto | <b>Votazioni:</b><br>Non so: 5<br>Probabilmente nessun impatto: 2<br>Probabilmente ridotta: 2<br>Probabilmente aumentata: 1<br>Variabile :1 |
| <b>Accettabilità</b><br>L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?  |   |   |
| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>                          | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>  |
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probabilmente e no   | Non sono stati identificati studi che valutassero quest'aspetto | Presumibilmente vi sono portatori di interessi che  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Probabilment e si</li> <li>● Si</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non lo so</li> </ul>  |  | <p>potrebbero valutare diversamente la distribuzione di benefici, danni e costi.</p> <p><b>Votazioni:</b><br/> Si: 5<br/> Probabilmente si: 4<br/> Non so: 1<br/> Varia: 1</p>   |
| <p><i>Fattibilità</i><br/> E' fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>   |  |  |
| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>   | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probabilment e no</li> <li>● Probabilment e si</li> <li>○ Si</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non lo so</li> </ul> | <p><b>Sintesi dei risultati</b></p> <p>Sono stati inclusi 8 studi: 3 position statement (10, 39, 40), 1 documento di policy (41), 1 documento di scopo(42) e 3 analisi retrospettive (43, 44, 45).</p> <p>Gli studi che valutano le caratteristiche dei centri TAVI (10, 39, 40, 41) 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"> <li>- Cardiologo Interventista</li> <li>- Cardiocirurgo</li> <li>- Specialisti in imaging (cardiologo con competenze in ecocardiografia e/o radiologo)</li> <li>- Cardiologo clinico</li> <li>- Cardio-Anestesista</li> <li>- Geriatra/ Medico internista</li> </ul> <p><b>I Requisiti minimi strutturali dei centri dovrebbero essere i seguenti:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- Cardiocirurgia in sede (attiva quotidianamente che esegua almeno 40 interventi di SVA per anno con tassi di mortalità &lt;4%, DM 70/2015 (46)</li> <li>- Cardiologia Interventistica che esegua almeno 400 angioplastiche coronariche/anno.</li> <li>- Disponibilità di ECMO con personale competente</li> <li>- Rianimazione post-cardiocirurgica.</li> <li>- Centro Elettrostimolazione certificato per l'impianto di pacemaker e defibrillatori.</li> </ul> | <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></p> <p>Il position document americano (39), è l'unico che definisce tali requisiti:</p> |

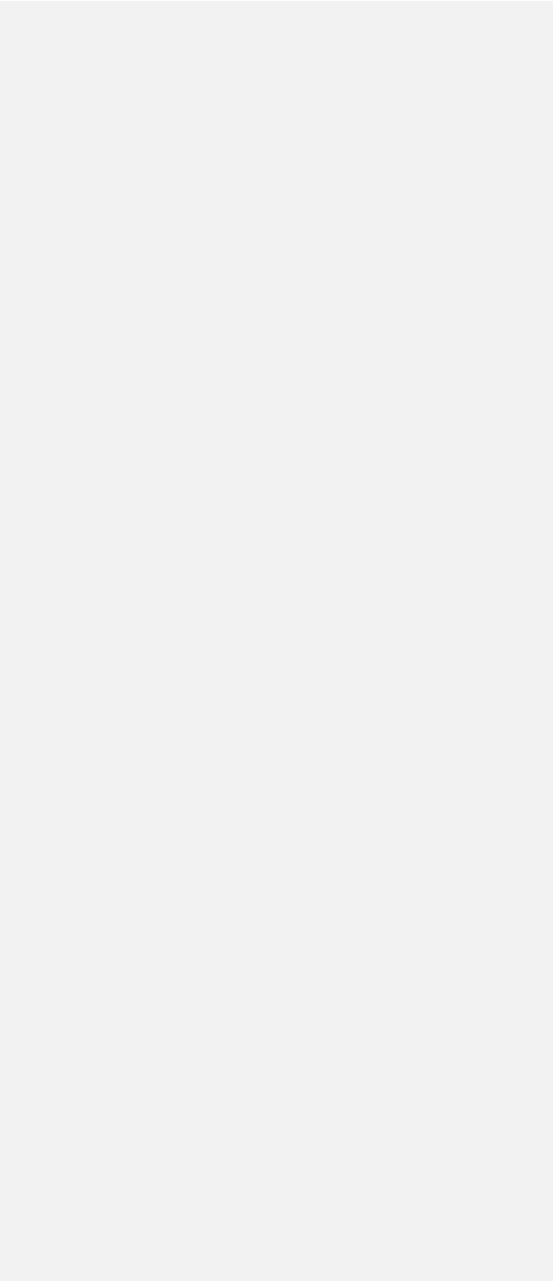
|  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unità di terapia intensiva cardiologica (UTIC)</li> <li>- Servizio di cardio-anestesia.</li> <li>- Chirurgia vascolare con competenza endovascolare.</li> <li>- Radiologia con angio-tomografia computerizzata cardio-sincronizzata (TC) multistrato</li> <li>- Laboratorio di Ecocardiografia (ETT, ETE, 3D)</li> <li>- Servizi di neurologia, nefrologia con emodialisi, geriatria/medicina interna</li> <li>- Partecipazione attiva dell'istituzione al registro TAVI per valutazione di esito (completezza e accuratezza dei dati forniti come definito dal registro)</li> </ul> <p><b>I Requisiti minimi dell'operatore dovrebbero essere i seguenti:</b></p> <p><u>Cardiologo interventista:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- procedure diagnostiche coronariche;</li> <li>- cateterizzazione del cuore sinistro e valutazione invasiva delle patologie della valvola aortica;</li> <li>- angioplastica coronarica;</li> <li>- contropulsazione aortica,</li> <li>- valvuloplastica aortica</li> </ul> <p><u>Requisiti per il Cardiocirurgo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- 100 interventi AVR di cui almeno 10 in pazienti a rischio aumentato (STS score da &gt;6 a &gt;8)</li> <li>- 25 AVR/anno</li> </ul> <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 (47), 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 (43, 44) 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><b>I risultati relativi al volume di attività sono riportati da 6 studi (48, 49, 50, 51, 52, 45)</b></p> <p><u>Requisiti minimi dei volumi di attività dei centri TAVI</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 (49, 50, 45)</li> </ul> <p><u>Analisi della curva di apprendimento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-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 (48, 51, 52)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- 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.</li> <li>- Il chirurgo proposto per un nuovo programma TAVI dovrebbe documentare 100 SAVR nell'arco</li> </ul> |
|--|--|

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <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 (38). 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. In particolare i risultati riportano quanto segue:</p> <p><b>TAVI TF</b></p> <p><b>Volume Ospedale.</b> 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><b>Volume Operatore.</b> 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><b>TAVI non TF</b></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>della sua carriera o 25 nell'anno precedente o 50 in 2 anni e almeno 20 nell'anno precedente l'avvio del programma TAVR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'istituzione dovrebbe documentare un Volume minimo di 300 PCI/anno;</li> <li>presenza di medici esperti e competenti in interventi vascolari arteriosi;</li> <li>presenza di medici esperti nell'impianto di pacemaker.</li> <li>- 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.</li> </ul> <p><b>Ulteriori risultati relativi ai volumi</b><br/> <u>Volume dell'ospedale</u></p> |
|--|--|--|

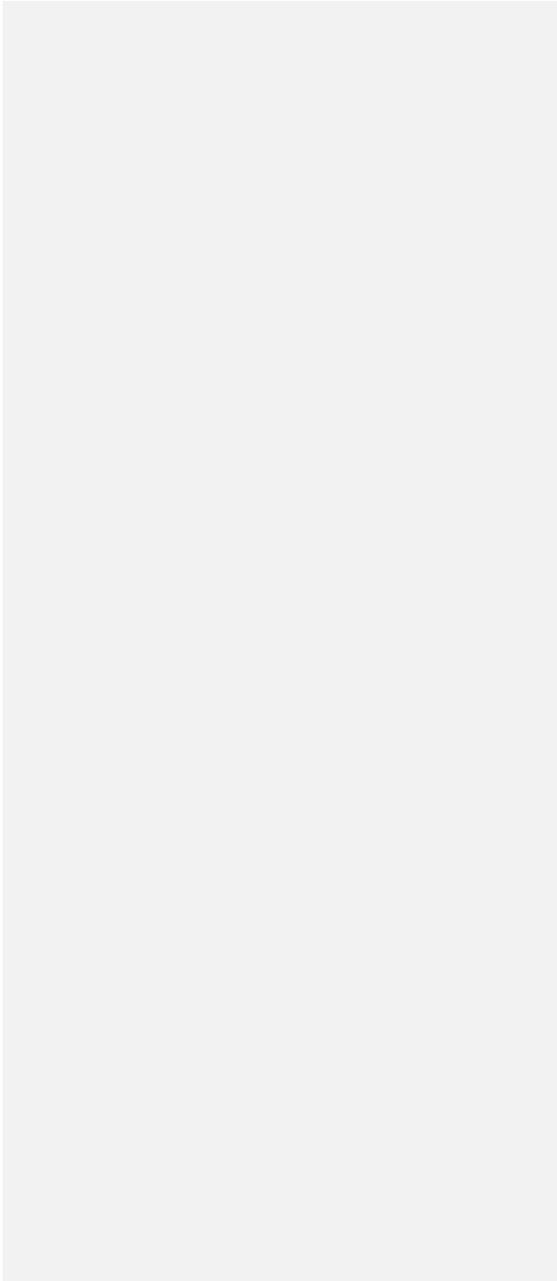
|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <p>La definizione di soglia di volume ospedaliera era considerata in tre studi ed era variabile: in due studi basso volume <math>\leq 20</math> alto <math>\geq 60</math> casi l'anno (39, 42); in un altro (45) come basso volume <math>&lt; 40</math> casi l'anno, intermedio 40-75 casi l'anno e alto <math>&gt; 75</math> 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</p> |
|--|--|---|



|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <p>tutte le cause e per cause cardiache tra i centri ad alto volume (9,2%) e quelli basso volume (47,6%) (p &lt; 0,001) a 30 giorni.</p> <p>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><br/>La definizione di soglia di volume operatore era considerata in tre studi:</p> <p>Per i <u>cardiologi interventisti che non hanno mai effettuato una TAVI</u> sono suggeriti i seguenti pre-requisiti (40):<br/>100 interventi strutturali o 20 interventi nella struttura cardiaca sinistra per anno di</p> |
|--|--|---|



|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <p>cui almeno 10 di valvuloplastica aortica.</p> <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 (43).</p> <p>I risultati di un altro studio (44) dimostrano che è necessario fare un adeguato numero di procedure per ridurre le complicanze. La</p> |
|--|--|---|



|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <p>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><b>Votazioni:</b><br/>         Probabilmente si: 8<br/>         Si: 2<br/>         Probabilmente no: 1</p> |
|--|--|---|

**RIASSUNTO DEI GIUDIZI**

|                        | GIUDIZI                             |                          |   |                    |  |         |                        |
|------------------------|-------------------------------------|--------------------------|---|--------------------|--|---------|------------------------|
| PROBLEMA               | No                                  | Probabilmente no         | Probabilmente si                        | Si                 |  | Varia   | Non lo so              |
| EFFETTI DESIDERABILI   | <b>Irrilevanti</b>                  | Piccoli                  | Moderati                                | Grandi             |  | Variano | Non lo so              |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grandi                              | Moderati                 | Piccoli                                 | <b>Irrilevanti</b> |  | Variano | Non lo so              |
| QUALITÀ DELLE PROVE    | <b>Molto bassa</b>                  | Bassa                    | Moderata                                | Alta               |  |         | Nessuno studio incluso |
| VALORI                 | Importante incertezza o variabilità | Probabilmente importante | <b>Probabilmente nessuna importante</b> | Nessuna importante |  |         |                        |

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

**TIPO DI RACCOMANDAZIONE**

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

## **CONCLUSIONI**

### **Raccomandazione**

Nei pazienti con stenosi aortica severa ad alto rischio operatorio, il panel suggerisce il ricorso all TAVI (raccomandazione condizionata basata su una qualità delle prove molto bassa) 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 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 H, Falk V, Bax J, De Bonis M, Hamm C, Holm J et al. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*; 2017.
2. Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, Milojevic M, Mylotte D, Nkomo VT, Pieter Kappetein A. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve replacement per country. *Eur Heart J*; 2018.
3. Eweborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart*; 2013.
4. Gulino S, Di Landro A, Indelicato A. *Aortic Stenosis: Epidemiology and Pathogenesis. Percutaneous Treatment of Left Side Cardiac Valves*; 2018.
5. De Sciscio P, Brubert J, De Sciscio M, Serrani M, Stasiak M, Moggridge GD. Quantifying the Shift Toward Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*; 2017.
6. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*; 2012.
7. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*; 2014.
8. Søndergaard 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, Schlüter M, Bestehorn M, Hamm CW, Möllmann 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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
17. Conte JV, Hermiller J Jr, 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.

ha formattato: Inglese (Stati Uniti)

ha formattato: Inglese (Stati Uniti)

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.
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.
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.
21. 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.. *American Journal of Cardiology*; 2013.
22. 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.
23. 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.
24. De Carlo M, Giannini C, Etori F, Fiorina C, Guarracino F, Currello S, et al.. Impact of treatment choice on the outcome of patients proposed for transcatheter aortic valve implantation.. *EuroIntervention*; 2010.
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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
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.
31. 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. *Clinical Outcomes Research*; 2018.
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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.

37. Wolf S, Fischer S.. Transcatheter Aortic Valve Implantation Part I: A systematic review of health economic evaluations. HTA-Projektbericht 95a; 2017.
38. Vemulapalli S, Carroll JD, Mack MJ, Li Z, Dai D, Kosinski AS, Kumbhani DJ, Ruiz CE, Thourani VH, Hanzel G, Gleason TG, Herrmann HC, Brindis RG, Bavaria JE.. Procedural Volume and Outcomes for Transcatheter Aortic-Valve Replacement. The New England Journal of Medicine; 2019.
39. Bavaria JE, Tommaso CL, Brindis RG, Kumbhani DJ, Carroll JD, Miller DG, et al.. 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, the American College of Cardiology, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons.. The Annals of thoracic surgery; 2018.
40. 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.
41. AUTHORITY, NHS COMMISSIONING BOARD. Commissioning. Clinical Commissioning Policy: transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for aortic stenosis.. NHS-CB; 2013.
42. (SHTG), Scottish Health Technologies Group. What evidence is there of an association between TAVI procedure volume and patient outcome(s)?. Healthcare Improvement Scotland; 2016.
43. Aalaei-Andabili SH, Anderson RD, Bavry AA, Lee TC, Wayangankar S, Arnaoutakis GJ, Beaver TM.. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Efficiency and Safety Improvements With Progressive Experience and Improved Technology.. Innovations (Philadelphia, Pa.); 2018.
44. Arai T, Romano M, Lefèvre T, Hovasse T, Bouvier E, Morice MC, ... & Chevalier B.. Impact of procedural volume on outcome optimization in transaortic transcatheter aortic valve implantation.. International journal of cardiology.; 2016.
45. 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.
46. DM, . Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera.. G.U. 4 giugno 2015, n. 127; 2015.
47. Parma R, Dąbrowski M, Ochała A, Witkowski A, Dudek D, Siudak Z, Legutko J. The Polish Interventional Cardiology TAVI Survey (PICTS): adoption and practice of transcatheter aortic valve implantation in Poland.. Postępy Kardiologii Interwencyjnej; 2017.
48. Alli O, Rihal CS, Suri RM et al.. Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Technical performance.. Catheter Cardiovasc Interv.; 2016.
49. Carroll J, Vemulapalli S, Dai D et al.. The association between procedural experience for transcatheter aortic valve replacement and outcomes: insights from the STS/ACC TVT Registry.. J Am Coll Cardiol; 2017.
50. 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.
51. Minha S, Waksman R, Satler LP et al.. Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Success and safety. Cardiovasc Interv; 2016.
52. Suri RM, Minha S, Alli O et al.. Learning curves for transapical transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: technical performance, success, and safety. Thorac Cardiovasc Surg.; 2016.

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

**VALUTAZIONE**

| <i>Problema</i><br>Il problema rappresenta una priorità?  |   |                                  |
|---|---|----------------------------------|
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>  | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probabilmente no</li> <li>● Probabilmente si</li> <li>○ Si</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul> | <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, 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 (&lt;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?

| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b> |  |                       |                                  |                                   |  | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b> |  |
|---|--|--|-----------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--|----------------------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Irrilevanti</li> <li>● Piccoli</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Grandi</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non so</li> </ul> | <b>Esiti</b>                           | <b>Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</b> |                       | <b>Effetto relativo (95% CI)</b> | <b>№ dei partecipanti (studi)</b> | <b>Certainty of the evidence (GRADE)</b> | <b>Commenti</b>                  | Nello studio di PARTNER 2A (11) sono disponibili informazioni relative ai seguenti esiti a 30 giorni:<br><u>Mortalità a 30 gg:</u><br>39/1011 gruppo TAVI, 41/1021 gruppo chirurgia, |
| <b>Rischio con Terapia chirurgica</b>   |  | <b>Rischio con TAVI</b>                      | Popolazione in studio |                                  |                                   |  |                                  |  |

|   |                       |                                    |                                 |                                  |                                      |   |  |
|---|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---|--|
| Mortalità follow up: 1 anno             | 103 per 1.000         | <b>100 per 1.000</b><br>(83 a 121) | <b>RR 0.97</b><br>(0.80 a 1.17) | 3887<br>(3 RCT) <sup>1,2,3</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b</sup>         | La TAVI potrebbe ridurre leggermente il rischio di mortalità a 1 anno                           | <u>Ictus a 30 gg:</u> 55/1011 gruppo TAVI, 61/1021 gruppo chirurgia<br><u>Infarto a 30 gg:</u> 12/1011 nel gruppo TAVI, 19/1021 gruppo chirurgia<br><u>Insufficienza renale a 30 gg:</u> 13/1011 gruppo TAVI, 31/1021 gruppo chirurgia<br><u>Complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg:</u> 80/1011 gruppo TAVI, 51/1021 gruppo chirurgia<br><u>Sanguinamento maggiore a 30 gg:</u> 105/1011 gruppo TAVI, 442/2021 gruppo chirurgia, p<0.001<br><u>Impianto di pacemaker a 30 gg:</u> 85/1011 gruppo TAVI, 68/1021 gruppo chirurgia<br><u>Fibrillazione atriale a 30 gg:</u> 91/1011 gruppo TAVI, 265/1021 gruppo chirurgia, p<0.001<br>Gli unici esiti con significatività statistica, in cui la TAVI non è inferiore alla terapia chirurgica sono fibrillazione atriale e |
| Mortalità follow up: 2 anni             | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 0.77</b><br>(0.44 a 1.33) | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,c,d</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di mortalità a 2 anni ma le prove sono molto incerte        |  |
|   | 181 per 1.000         | <b>140 per 1.000</b><br>(80 a 241) |                                 |                                  |                                      |   |  |
| Ictus follow up: 1 anno                 | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 0.92</b><br>(0.72 a 1.17) | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,c</sup>         | La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di ictus a 1 anno                 |  |
|   | 74 per 1.000          | <b>68 per 1.000</b><br>(54 a 87)   |                                 |                                  |                                      |   |  |
| Ictus follow up: 2 anni                 | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 1.02</b><br>(0.76 a 1.35) | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,d</sup>         | La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di ictus a 2 anni                 |  |
|   | 83 per 1.000          | <b>85 per 1.000</b><br>(63 a 112)  |                                 |                                  |                                      |   |  |
| Infarto del miocardio follow up: 1 anno | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 0.93</b><br>(0.60 a 1.44) | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,c</sup>         | La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di infarto del miocardio a 1 anno |  |
|   | 24 per 1.000          | <b>22 per 1.000</b><br>(14 a 34)   |                                 |                                  |                                      |   |  |
| Endocardite follow up: 1 anno           | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 0.81</b><br>(0.33 a 2.01) | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,c</sup>         | La TAVI potrebbe ridurre leggermente il rischio di endocardite a 1 anno                         |  |
|   | 7 per 1.000           | <b>6 per 1.000</b><br>(2 a 14)     |                                 |                                  |                                      |   |  |
|   | Popolazione in studio |                                    |                                 |                                  |                                      |   |  |

|  |  |                                      |                                 |                                |                                      |  |   |
|--|--|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--|---|
| Insufficienza renale follow up: 1 anno   | 91 per 1.000                           | <b>47 per 1.000</b><br>(29 a 75)     | <b>RR 0.52</b><br>(0.32 a 0.83) | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>e,f</sup>         | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale ad 1 anno                                  | <p>sanguinamento maggiore, mentre per quanto attiene alla perdita paravalvolare i risultati sono 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.</p> <p>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% a rischio alto) relativamente ai seguenti esiti:<br/> <u>Mortalità a 30 gg:</u><br/> 19/879 gruppo TAVI,</p> |
| Insufficienza renale follow up: 2 anni   | Popolazione in studio<br>71 per 1.000  | <b>34 per 1.000</b><br>(18 a 66)     | <b>RR 0.48</b><br>(0.25 a 0.93) | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>d,g</sup>         | La TAVI potrebbe ridurre sensibilmente il rischio di insufficienza renale ad 2 anni                    |   |
| Sanguinamento maggiore follow up: 1 anno | Popolazione in studio<br>295 per 1.000 | <b>218 per 1.000</b><br>(44 a 1.000) | <b>RR 0.74</b><br>(0.15 a 3.62) | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,e,h</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 1 anno ma le prove sono molto incerte  |   |
| Sanguinamento maggiore follow up: 2 anni | Popolazione in studio<br>448 per 1.000 | <b>201 per 1.000</b><br>(125 a 327)  | <b>RR 0.45</b><br>(0.28 a 0.73) | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>d,i</sup>   | 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<br>87 per 1.000  | <b>166 per 1.000</b><br>(64 a 432)   | <b>RR 1.90</b><br>(0.73 a 4.95) | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,e,j</sup> | 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<br>95 per 1.000  | <b>169 per 1.000</b><br>(74 a 385)   | <b>RR 1.78</b><br>(0.78 a 4.06) | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>d,k,l</sup> | 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 | Popolazione in studio              |                                     | <b>RR 2.86</b><br>(0.81 a 10.14) | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>          | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>e,1,m</sup>  | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 1 anno ma le prove sono molto incerte | 13/867 gruppo chirurgia RR 1.44 (95% IC da 0.72 a 2.90),<br><u>Mortalità a 2 anni:</u><br>77/879 gruppo TAVI, 70/867 gruppo chirurgia RR 1.08 (95% IC da 0.80 a 1.48),<br><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),<br><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)<br><u>Sanguinamento maggiore a 30 gg:</u><br>51/864 gruppo TAVI, 47/796 gruppo chirurgia RR 1.00 (95% IC da 0.68 a 1.47)<br><u>Sanguinamento maggiore a 2 anni:</u><br>72/864 gruppo TAVI, 65/796 gruppo chirurgia RR 1.02 (95% IC da 0.74 a 1.41)<br><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) |
|   |  | 37 per 1.000                       | <b>106 per 1.000</b><br>(30 a 377)  |                                  |   |  |   |   |
|   | Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 2 anni | Popolazione in studio              |                                     | <b>RR 2.01</b><br>(0.96 a 4.21)  | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup>          | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>d,1</sup>   | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 2 anni                  |   |
|   |  | 49 per 1.000                       | <b>99 per 1.000</b><br>(47 a 207)   |                                  |   |  |   |   |
|   | Fibrillazione atriale follow up: 1 anno                | Popolazione in studio              |                                     | <b>RR 0.41</b><br>(0.36 a 0.46)  | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>          | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>e</sup>  | La TAVI probabilmente riduce in modo consistente il rischio di fibrillazione atriale ad 1 anno                        |   |
|   |  | 361 per 1.000                      | <b>148 per 1.000</b><br>(130 a 166) |                                  |   |  |   |   |
| Fibrillazione atriale follow up: 2 anni | Popolazione in studio                                  |                                    | <b>RR 0.51</b><br>(0.32 a 0.84)     | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup>   | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>d,n</sup>   | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di fibrillazione atriale a 2 anni ma le prove sono molto incerte |   |   |
|   | 280 per 1.000  | <b>143 per 1.000</b><br>(89 a 235) |                                     |                                  |   |  |   |   |
| Reintervento follow up: medio 30 giorni | Popolazione in studio                                  |                                    | <b>RR 9.09</b><br>(0.49 a 168.60)   | 2032<br>(1 RCT) <sup>2</sup>     | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>1,o,p</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di reintervento a 30 giorni ma le prove sono molto incerte     |   |   |
|   | 0 per 1.000  | <b>0 per 1.000</b><br>(0 a 0)      |                                     |                                  |   |  |   |   |
| Reintervento follow up: medio 1 anno    | Popolazione in studio                                  |                                    | <b>RR 2.77</b><br>(1.24 a 6.17)     | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>   | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>e</sup>           | La TAVI probabilmente aumenta in modo consistente il rischio di reintervento ad 1 anno               |   |   |
|   | 5 per 1.000  | <b>13 per 1.000</b><br>(6 a 29)    |                                     |                                  |   |  |   |   |

|  |                       |                                 |                                 |                              |   |   |
|--|-----------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---|---|
| Reintervento follow up: medio 2 anni   | Popolazione in studio |                                 | <b>RR 2.63</b><br>(0.94 a 7.34) | 2032<br>(1 RCT) <sup>2</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>1,o,p</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di reintervento a 2 anni ma le prove sono molto incerte |
|  | 5 per 1.000           | <b>13 per 1.000</b><br>(5 a 36) |                                 |                              |   |   |
| <p>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.</p> <p>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</p> <p>3. Reardon MJ, Kleiman NS, Adams DH, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, 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>  |                       |                                 |                                 |                              |   |   |
| <p>Note</p> <p>a. Downgraded of one level because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment</p> <p>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).</p> <p>c. Downgraded of two levels because I<sup>2</sup>=83%</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>f. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=67%</p> <p>g. Downgraded of one level because I<sup>2</sup>=65%</p> <p>h. Downgraded of two levels because I<sup>2</sup>=98%</p> <p>i. Downgraded of two levels because I<sup>2</sup>=86%</p> <p>j. Downgraded of two levels because I<sup>2</sup>=96%</p> <p>k. Downgraded of two levels because I<sup>2</sup>=89%</p> |                       |                                 |                                 |                              |   |   |
| <p><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)</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</p>   |                       |                                 |                                 |                              |   |   |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <p>l. Downgraded of one level because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment and wide confidence intervals (CI)</p> <p>m. Downgraded of two levels because I2=91%</p> <p>n. Downgraded of two levels because I2=85%</p> <p>o. Not applicable because a single study</p> <p>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> | <p>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</p> <p>la TAVI probabilmente riduce il rischio di Ictus e di fibrillazione atriale a 30 gg</p> <p>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</p> <p>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.</p> <p>Infine il report EUnetHTA riporta i dati relativi alla perdita paravalvolare (paravalvular leak) che è un esito correlato al</p> |
|--|--|--|

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | <p>rigurgito aortico per 2 studi (11, 13):<br/> alla dimissione: RR 9.18 (95% IC da 3.97 a 21.22)<br/> ad 1 anno: RR 9.38 (95% IC da 3.77 a 23.33)<br/> a 2 anni: RR 14.74 (95% IC da 5.04 a 43.08)</p> <p>I risultati di questo esito indicano che la TAVI probabilmente aumenta il rischio di perdita paravalvolare.</p> |
|--|--|--|

**Effetti indesiderabili**

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b> |  |                                    |                                  |                                    |  | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>  |
|---|--|--|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Piccoli</li> <li>● Irrilevanti</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non so</li> </ul> | <b>Esiti</b>                           | <b>Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</b> |                                    | <b>Effetto relativo (95% CI)</b> | <b>Nº dei partecipanti (studi)</b> | <b>Certainty of the evidence (GRADE)</b> | <p>Inoltre nello studio di PARTNER 2A (11) sono disponibili informazioni relative ai seguenti esiti a 30 giorni:<br/> <u>Mortalità a 30 gg:</u><br/> 39/1011 gruppo TAVI, 41/1021 gruppo chirurgia,<br/> <u>Ictus a 30 gg:</u> 55/1011 gruppo TAVI, 61/1021 gruppo chirurgia<br/> <u>Infarto a 30 gg:</u><br/> 12/1011 nel gruppo</p> |
|   | <b>Rischio con Terapia chirurgica</b>  | <b>Rischio con TAVI</b>                      | <b>Popolazione in studio</b>       |                                  |                                    |  |   |
|   | Mortalità follow up: 1 anno            | 103 per 1.000                                | <b>100 per 1.000</b><br>(83 a 121) | RR <b>0.97</b><br>(0.80 a 1.17)  | 3887<br>(3 RCT) <sup>1,2,3</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b</sup>             |   |

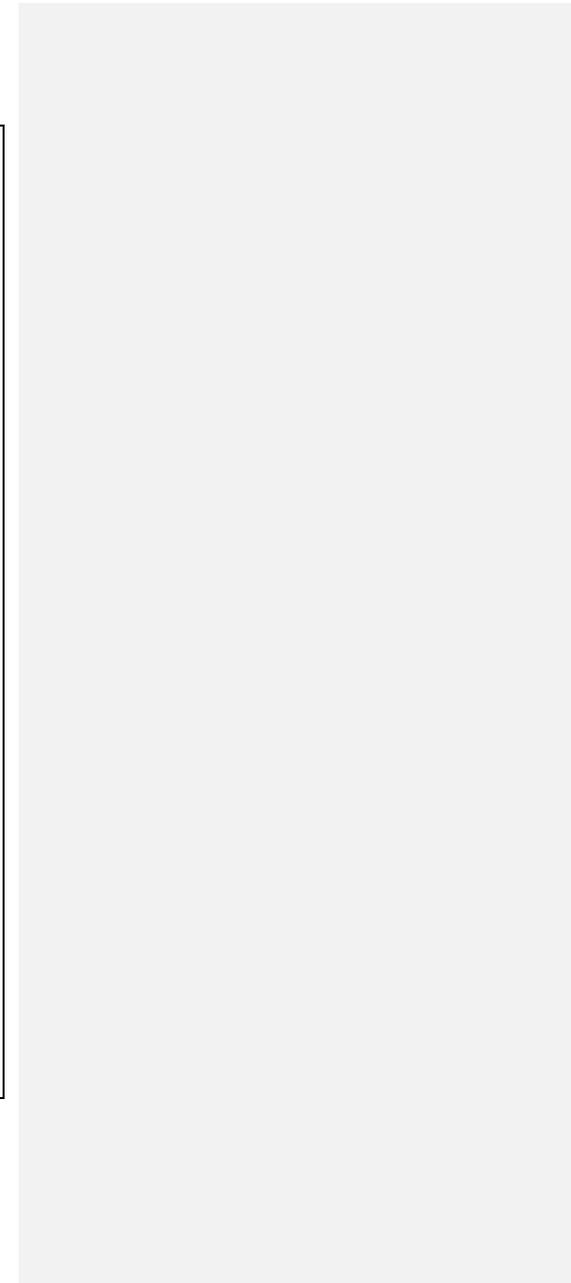
|   |                       |                                    |                                 |                                |                                      |   |  |
|---|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|---|--|
| Mortalità follow up: 2 anni             | 181 per 1.000         | <b>140 per 1.000</b><br>(80 a 241) | <b>RR 0.77</b><br>(0.44 a 1.33) | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,c,d</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di mortalità a 2 anni ma le prove sono molto incerte        | TAVI, 19/1021 gruppo chirurgia<br><u>Insufficienza renale a 30 gg:</u> 13/1011 gruppo TAVI, 31/1021 gruppo chirurgia<br><u>Complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg:</u> 80/1011 gruppo TAVI, 51/1021 gruppo chirurgia<br><u>Sanguinamento maggiore a 30 gg:</u> 105/1011 gruppo TAVI, 442/2021 gruppo chirurgia, p<0.001<br><u>Impianto di pacemaker a 30 gg:</u> 85/1011 gruppo TAVI, 68/1021 gruppo chirurgia<br><u>Fibrillazione atriale a 30 gg:</u> 91/1011 gruppo TAVI, 265/1021 gruppo chirurgia, p<0.001<br>Gli unici esiti con significatività statistica, in cui la TAVI non è inferiore alla terapia chirurgica sono fibrillazione atriale e sanguinamento maggiore, mentre per quanto attiene alla perdita paravalvolare i risultati sono in favore |
| Ictus follow up: 1 anno                 | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 0.92</b><br>(0.72 a 1.17) | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,e</sup>         | La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di ictus a 1 anno                 |  |
|   | 74 per 1.000          | <b>68 per 1.000</b><br>(54 a 87)   |                                 |                                |                                      |   |  |
| Ictus follow up: 2 anni                 | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 1.02</b><br>(0.76 a 1.35) | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,d</sup>         | La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di ictus a 2 anni                 |  |
|   | 83 per 1.000          | <b>85 per 1.000</b><br>(63 a 112)  |                                 |                                |                                      |   |  |
| Infarto del miocardio follow up: 1 anno | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 0.93</b><br>(0.60 a 1.44) | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,e</sup>         | La TAVI potrebbe avere un effetto piccolo o nullo sul rischio di infarto del miocardio a 1 anno |  |
|   | 24 per 1.000          | <b>22 per 1.000</b><br>(14 a 34)   |                                 |                                |                                      |   |  |
| Endocardite follow up: 1 anno           | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 0.81</b><br>(0.33 a 2.01) | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,e</sup>         | La TAVI potrebbe ridurre leggermente il rischio di endocardite a 1 anno                         |  |
|   | 7 per 1.000           | <b>6 per 1.000</b><br>(2 a 14)     |                                 |                                |                                      |   |  |
| Insufficienza renale follow up: 1 anno  | Popolazione in studio |                                    | <b>RR 0.52</b><br>(0.32 a 0.83) | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>e,f</sup>         | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale ad 1 anno                           |  |
|   | 91 per 1.000          | <b>47 per 1.000</b><br>(29 a 75)   |                                 |                                |                                      |   |  |
|   | Popolazione in studio |                                    |                                 |                                |                                      |   |  |

|  |  |                                      |                                  |                                |                                      |   |   |
|--|--|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|---|---|
| Insufficienza renale follow up: 2 anni                 | 71 per 1.000                           | <b>34 per 1.000</b><br>(18 a 66)     | <b>RR 0.48</b><br>(0.25 a 0.93)  | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>d,g</sup>         | La TAVI potrebbe ridurre sensibilmente il rischio di insufficienza renale ad 2 anni                                   | <p>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. 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:</p> <p><u>Mortalità a 30 gg:</u><br/>19/879 gruppo TAVI, 13/867 gruppo chirurgia RR 1.44 (95% IC da 0.72 a 2.90),</p> <p><u>Mortalità a 2 anni:</u><br/>77/879 gruppo TAVI,</p> |
| Sanguinamento maggiore follow up: 1 anno               | Popolazione in studio<br>295 per 1.000 | <b>218 per 1.000</b><br>(44 a 1.000) | <b>RR 0.74</b><br>(0.15 a 3.62)  | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,e,h</sup> | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di sanguinamento maggiore a 1 anno ma le prove sono molto incerte                 |   |
| Sanguinamento maggiore follow up: 2 anni               | Popolazione in studio<br>448 per 1.000 | <b>201 per 1.000</b><br>(125 a 327)  | <b>RR 0.45</b><br>(0.28 a 0.73)  | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>d,i</sup>   | 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<br>87 per 1.000  | <b>166 per 1.000</b><br>(64 a 432)   | <b>RR 1.90</b><br>(0.73 a 4.95)  | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,e,j</sup> | 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<br>95 per 1.000  | <b>169 per 1.000</b><br>(74 a 385)   | <b>RR 1.78</b><br>(0.78 a 4.06)  | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>d,k,l</sup> | 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 | Popolazione in studio<br>37 per 1.000  | <b>106 per 1.000</b><br>(30 a 377)   | <b>RR 2.86</b><br>(0.81 a 10.14) | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>e,l,m</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 1 anno ma le prove sono molto incerte |   |

|   |  |                                 |                                     |                                 |                                      |  |  |  |
|---|--|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|--|--|--|
|   | Complicanze cardiovascolari maggiori follow up: 2 anni | Popolazione in studio           |                                     | <b>RR 2.01</b><br>(0.96 a 4.21) | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup>       | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>d,l</sup>   | La TAVI potrebbe aumentare sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori a 2 anni | 70/867 gruppo chirurgia RR 1.08 (95% IC da 0.80 a 1.48),<br><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),<br><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)<br><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)<br><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)<br><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)<br><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) |
|   |  | 49 per 1.000                    | <b>99 per 1.000</b><br>(47 a 207)   |                                 |                                      |  |  |  |
|   | Fibrillazione atriale follow up: 1 anno                | Popolazione in studio           |                                     | <b>RR 0.41</b><br>(0.36 a 0.46) | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>       | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>e</sup>  | La TAVI probabilmente riduce in modo consistente il rischio di fibrillazione atriale ad 1 anno       |  |
|   |  | 361 per 1.000                   | <b>148 per 1.000</b><br>(130 a 166) |                                 |                                      |  |  |  |
|   | Fibrillazione atriale follow up: 2 anni                | Popolazione in studio           |                                     | <b>RR 0.51</b><br>(0.32 a 0.84) | 2415<br>(2 RCT) <sup>2,3</sup>       | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>d,n</sup>   | La TAVI potrebbe ridurre il rischio di fibrillazione atriale a 2 anni ma le prove sono molto incerte |  |
|   |  | 280 per 1.000                   | <b>143 per 1.000</b><br>(89 a 235)  |                                 |                                      |  |  |  |
| Reintervento follow up: medio 30 giorni | Popolazione in studio                                  |                                 | <b>RR 9.09</b><br>(0.49 a 168.60)   | 2032<br>(1 RCT) <sup>2</sup>    | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>l,o,p</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di reintervento a 30 giorni ma le prove sono molto incerte |  |  |
|   | 0 per 1.000  | <b>0 per 1.000</b><br>(0 a 0)   |                                     |                                 |                                      |  |  |  |
| Reintervento follow up: medio 1 anno    | Popolazione in studio                                  |                                 | <b>RR 2.77</b><br>(1.24 a 6.17)     | 3438<br>(2 RCT) <sup>1,2</sup>  | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>e</sup>        | La TAVI probabilmente aumenta in modo consistente il rischio di reintervento ad 1 anno           |  |  |
|   | 5 per 1.000  | <b>13 per 1.000</b><br>(6 a 29) |                                     |                                 |                                      |  |  |  |
| Reintervento follow up: medio 2 anni    | Popolazione in studio                                  |                                 | <b>RR 2.63</b><br>(0.94 a 7.34)     | 2032<br>(1 RCT) <sup>2</sup>    | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>l,o,p</sup> | La TAVI potrebbe aumentare il rischio di reintervento a 2 anni ma le prove sono molto incerte    |  |  |
|   | 5 per 1.000  | <b>13 per 1.000</b><br>(5 a 36) |                                     |                                 |                                      |  |  |  |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | <p>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.</p> <p>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</p> <p>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.</p> <p>Note</p> <p>a. Downgraded of one level because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment</p> <p>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).</p> <p>c. Downgraded of two levels because I2=83%</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>f. Downgraded of one level because I2=67%</p> <p>g. Downgraded of one level because I2=65%</p> <p>h. Downgraded of two levels because I2=98%</p> <p>i. Downgraded of two levels because I2=86%</p> <p>j. Downgraded of two levels because I2=96%</p> <p>k. Downgraded of two levels because I2=89%</p> <p>l. Downgraded of one level because the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment and wide confidence intervals (CI)</p> <p>m. Downgraded of two levels because I2=91%</p> <p>n. Downgraded of two levels because I2=85%</p> <p>o. Not applicable because a single study</p> <p>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> | <p><u>Complicanze cardiovascolari maggiori a 30 gg:</u><br/>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><br/>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><br/>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><br/>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,<br/>- la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sulla mortalità a 30 gg e 2 anni, il rischio di ictus a 2 anni, il</p> |
|--|---|---|

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <p>sanguinamento maggiore a 30 gg e 2 anni e il rischio di re-intervento a 30 gg</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- la TAVI probabilmente riduce il rischio di Ictus e di fibrillazione atriale a 30 gg</li><li>- 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</li></ul> <p>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.</p> <p>Infine il report EUnetHTA riporta i dati relativi alla <u>perdita paravalvolare</u> (paravalvular leak) che è un esito correlato al rigurgito aortico per 2 studi (11, 13):</p> |
|--|--|---|



|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <p>alla dimissione: RR 9.18 (95% IC da 3.97 a 21.22)<br/> ad 1 anno: RR 9.38 (95% IC da 3.77 a 23.33)<br/> a 2 anni: RR 14.74 (95% IC da 5.04 a 43.08)</p> <p>I risultati di questo esito indicano che la TAVI probabilmente aumenta il rischio di perdita paravalvolare.</p> |
| <p><b>Qualità delle prove</b><br/> Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?</p>   |  |   |
| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>   | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul> | <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**

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

**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**

| 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 (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).

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

**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | 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.  |   |
| <b>Bilancio degli effetti</b><br>Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?   |   |   |
| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>  | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ È in favore della terapia chirurgica</li> <li>○ Probabilmente è in favore della terapia chirurgica</li> <li>○ Non è in favore né della TAVI né della terapia chirurgica</li> <li>● Probabilmente è in favore della TAVI</li> <li>○ È in favore della TAVI</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul> | <p>Sono stati inclusi 3 RCT, 4 pubblicazioni, PARTNER 2 A (11), SURTAVI (13, 14) e US Pivotal (16), 10 esiti considerati</p> <p><b>Risultati:</b></p> <p><b>Mortalità:</b> 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.</p> <p><b>Ictus:</b> Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di ictus a 1 e 2 anni, certezza delle prove bassa.</p> <p><b>Infarto del miocardio:</b> Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di infarto del miocardio ad 1 anno, certezza delle prove bassa.</p> <p><b>Endocardite:</b> Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe non apportare alcuna differenza sul rischio di endocardite a 1 anno, certezza delle prove bassa.</p> <p><b>Insufficienza renale:</b> Rispetto alla terapia chirurgica, la TAVI potrebbe ridurre il rischio di insufficienza renale a 1, 2 anni, certezza delle prove bassa.</p> <p><b>Sanguinamento maggiore:</b> 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><b>Impianto di pacemaker:</b> 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><b>Complicanze cardiovascolari maggiori:</b> 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><b>Fibrillazione atriale:</b> 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><b>Votazioni</b></p> <p>Probabilmente in favore della TAVI: 7</p> <p>In favore della TAVI: 1</p> <p>Nessuna differenza: 2</p> <p>Probabilmente in favore della terapia chirurgica: 1</p> |

|  | <p><b>Reintervento:</b> 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>   |                                  |                 |             |             |                       |             |                       |         |                     |      |            |            |           |            |            |            |       |            |        |            |            |          |            |            |            |          |            |   |
|--|--|----------------------------------|-----------------|-------------|-------------|-----------------------|-------------|-----------------------|---------|---------------------|------|------------|------------|-----------|------------|------------|------------|-------|------------|--------|------------|------------|----------|------------|------------|------------|----------|------------|---|
| <p><b>Risorse necessarie</b><br/>Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?</p>   |  |                                  |                 |             |             |                       |             |                       |         |                     |      |            |            |           |            |            |            |       |            |        |            |            |          |            |            |            |          |            |   |
| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>   | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b> |                 |             |             |                       |             |                       |         |                     |      |            |            |           |            |            |            |       |            |        |            |            |          |            |            |            |          |            |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Costi elevati</li> <li>○ Costi moderati</li> <li>○ Costi e risparmi irrilevanti</li> <li>○ Risparmi moderati</li> <li>○ Grandi risparmi</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul> | <p><b>Dati Italiani</b></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="324 997 1355 1197"> <thead> <tr> <th>Costi</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>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> <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>€ 1.764,00</td> <td>€ 4.232,00</td> <td>€ 259,00</td> <td>€ 4.232,00</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,</p> | Costi                            | Sala Operatoria | 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 | <p>Uno studio (19), 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 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</p> |
| Costi  | Sala Operatoria  | 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            |         |                     |      |            |            |           |            |            |            |       |            |        |            |            |          |            |            |            |          |            |   |

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).

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     |
| Anno                      |            |                  |                          |                |             |                  |            |                  |                |                |                 |           |
| 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 |
| <b>Totale per Azienda</b> | <b>298</b> | <b>5.574.349</b> | <b>28</b>                | <b>582.400</b> | <b>311</b>  | <b>6.902.633</b> | <b>201</b> | <b>4.104.630</b> | <b>35</b>      | <b>665.600</b> |                 |           |

\* dati disponibili al III trim 2018

Stima dei costi TAVI vs Aortic Valve

| <b>TAVI</b>                     |                  |                              |               |
|---------------------------------|------------------|------------------------------|---------------|
| 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         |
| <b>Costo Totale Intervento</b>  |                  |                              | <b>29.054</b> |
| <b>Aortic Valve</b>             |                  |                              |               |
| 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 TIRianimazione       | 2                | 1.511                        | 3.022         |
| Degenza in Cardiochirurgia      | 5                | 579                          | 2.896         |
| <b>Costo Totale Intervento</b>  |                  |                              | <b>18.276</b> |

(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-va-peer-reviewed-article-GEOR>

(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

| <i>Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie</i><br>Qual'è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?   |  |  |
|--|--|--|
| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>   | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>● Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>   |  | <p><b>Votazioni</b><br/>Bassa: 5<br/>Moderata: 3<br/>Alta: 2<br/>Molto bassa: 1</p>  |
| <i>Costo efficacia</i><br>L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?  |  |  |
| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>   | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ È in favore della terapia chirurgica</li> <li>○ Probabilmente è in favore della terapia chirurgica</li> <li>○ Non è in favore né della terapia chirurgica né della TAVI</li> <li>● Probabilmente è in favore della TAVI</li> <li>○ È in favore della TAVI</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul> | <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.<br/>I 5 studi inclusi sono:<br/>2 revisioni sistematiche di studi di costo-efficacia, costi-benefici e costo-utilità (21, 22)<br/>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.<br/>2 studi di costo-efficacia, uno (17) che analizza dati europei, effettuando un'analisi di costo-efficacia anche nello scenario italiano ed un altro (20) che analizza dati statunitensi.<br/>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.<br/>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%.<br/>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 chirurgia classica rispetto a Paesi con costi di</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 ricevuto fondi dalle</p> |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | <p>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 (20) (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>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 (17) era sponsorizzato da una casa produttrice, mentre diversi autori dello studio di Tam (20) erano impiegati di</p> |
|--|---|---|

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | <p>case produttrici di valvole protesiche.</p> <p><b>Votazioni:</b><br/>         Probabilmente in favore della TAVI: 5<br/>         Probabilmente a favore della terapia chirurgica: 2<br/>         In favore della terapia chirurgica: 1<br/>         In favore della TAVI: 1<br/>         Non favorisce né la terapia chirurgica né la TAVI: 1<br/>         Variabile: 1</p> |
|--|--|--|

**Equità**  
 Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>                                 | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Riduce l'equità</li> <li>○ Probabilmente riduce l'equità</li> <li>○ Probabilmente nessun impatto</li> <li>○ Probabilmente migliora l'equità</li> <li>○ Migliora l'equità</li> <li>○ Varia</li> <li>● Non so</li> </ul> | <p>Non sono stati identificati studi che valutassero quest'aspetto</p> | <p><b>Votazioni:</b><br/>         Non so: 5<br/>         Probabilmente nessun impatto: 2<br/>         Probabilmente ridotta: 2<br/>         Probabilmente aumentata: 1<br/>         Variabile :1</p> |

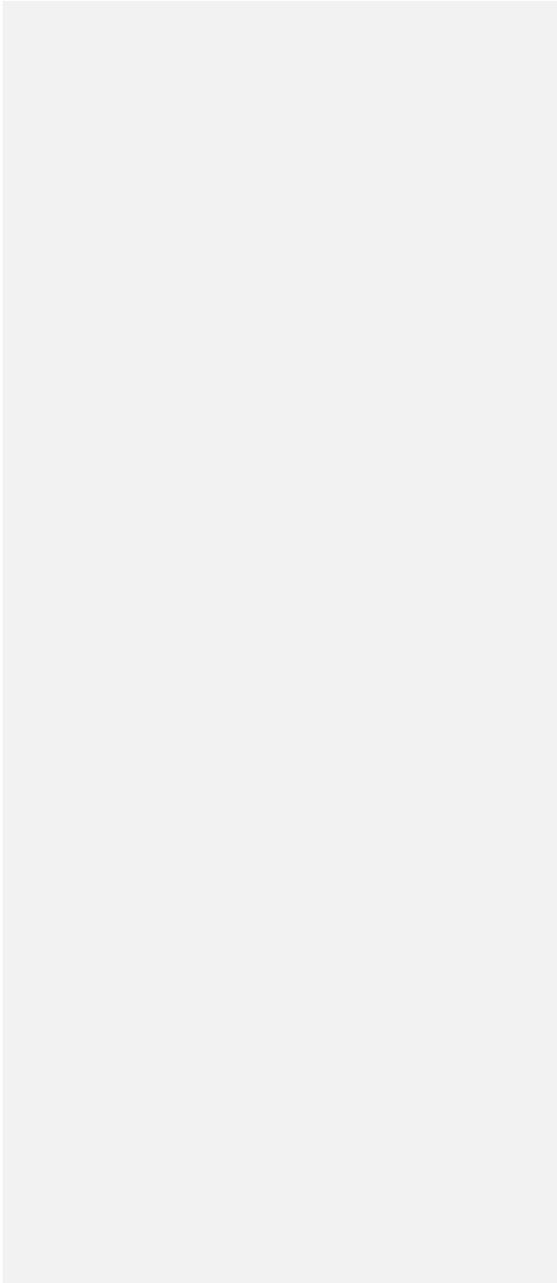
| <b>Accettabilità</b><br>L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?   |  |   |
|---|--|---|
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>   | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probabilmente no</li> <li>● Probabilmente si</li> <li>○ Si</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul> | Non sono stati identificati studi che valutassero quest'aspetto  | <p>Presumibilmente vi sono portatori di interessi che potrebbero valutare diversamente la distribuzione di benefici, danni e costi.</p> <p><b>Votazioni:</b><br/>           Probabilmente si: 7<br/>           Si: 2<br/>           Non so: 1<br/>           Varia: 1</p>         |
| <b>Fattibilità</b><br>È fattibile l'implementazione dell'intervento?  |  |   |
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>   | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probabilmente no</li> <li>● Probabilmente si</li> <li>○ Si</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul> | <p><b>Sintesi dei risultati</b><br/>           Sono stati inclusi 8 studi: 3 position statement (27, 28, 29) 1 documento di policy (30), 1 documento di scopo (31) e 3 analisi retrospettive (32, 33, 34).<br/>           Gli studi che valutano le caratteristiche dei centri TAVI (27, 28, 29, 30) concordano nella necessità di una valutazione critica del paziente da parte dell'<b>Heart Team</b>, composto da almeno un:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiologo Interventista</li> <li>- Cardiochirurgo</li> <li>- Specialisti in imaging (cardiologo con competenze in ecocardiografia e/o radiologo)</li> <li>- Cardiologo clinico</li> <li>- Cardio-Anestesista</li> <li>- Geriatra/ Medico internista</li> </ul> <p><b>I Requisiti minimi strutturali dei centri dovrebbero essere i seguenti:</b></p> | <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.<br/> <u>Requisiti per un nuovo centro che programmi TAVI:</u> Il position document americano</p> |

|   |   |
|---|---|
| <p>- 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.</p> <p>- Cardiocirurgia in sede (attiva quotidianamente che esegua almeno 40 interventi di SVA per anno con tassi di mortalità &lt;4%. (DM 70) (34)</p> <p>- Cardiologia Interventistica che esegua almeno 400 angioplastiche coronariche/anno.</p> <p>- Disponibilità di ECMO con personale competente</p> <p>- Rianimazione post-cardiocirurgica.</p> <p>- Centro Elettrostimolazione certificato per l'impianto di pacemaker e defibrillatori.</p> <p>- Unità di terapia intensiva cardiologica (UTIC)</p> <p>- Servizio di cardio-anestesia.</p> <p>- Chirurgia vascolare con competenza endovascolare.</p> <p>- Radiologia con angio-tomografia computerizzata cardio-sincronizzata (TC) multistrato</p> <p>- Laboratorio di Ecocardiografia (ETT, ETE, 3D)</p> <p>- Servizi di neurologia, nefrologia con emodialisi, geriatria/medicina interna</p> <p>- Partecipazione attiva dell'istituzione al registro TAVI per valutazione di esito (completezza e accuratezza dei dati forniti come definito dal registro)</p> <p><b>I Requisiti minimi dell'operatore dovrebbero essere i seguenti:</b></p> <p><u>Cardiologo interventista:</u></p> <p>- procedure diagnostiche coronariche;</p> <p>- cateterizzazione del cuore sinistro e valutazione invasiva delle patologie della valvola aortica;</p> <p>- angioplastica coronarica;</p> <p>- contropulsazione aortica,</p> <p>- valvuloplastica aortica</p> <p><u>Requisiti per il Cardiocirurgo</u></p> <p>- 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.</p> <p>- 100 interventi AVR di cui almeno 10 in pazienti a rischio aumentato (STS score da &gt;6 a &gt;8)</p> <p>- 25 AVR/anno</p> <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>(28), è l'unico che definisce tali requisiti:</p> <p>- 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.</p> <p>- 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> <p>- 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</p> |
|---|---|

|  |   |
|--|---|
| <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><b>I risultati relativi al volume di attività sono riportati da 6 studi</b> (37, 38, 39, 40, 41, 34)</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 (38, 41, 34).</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 (37, 39, 40)</p> <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 (26). 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 trasfemorali . 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><b>TAVI TF</b></p> <p><b>Volume Ospedale.</b> Significativa associazione non lineare tra mortalità e volume ospedaliero annuale delle procedure TAVR trasfemorali. 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><b>Volume Operatore.</b> Associazione non lineare tra la mortalità (non aggiustata e aggiustata) e il volume annuale dell'operatore delle procedure TAVR trasfemorali. 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><b>TAVI non TF</b></p> | <p>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><b>Ulteriori risultati relativi ai volumi</b></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 <math>\leq 20</math> alto <math>\geq 60</math> casi l'anno (28, 31); in un altro (34) come basso volume <math>&lt; 40</math> casi l'anno, intermedio 40-75 casi</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>l'anno e alto &gt;75 casi l'anno.<br/>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%) (<math>p &lt; 0,001</math>) 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.<br/><u>Volume operatore</u></p> |
|--|--|--|

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <p>La definizione di soglia di volume operatore era considerata in tre studi: <u>per i cardiologi interventisti che non hanno mai effettuato una TAVI</u> sono suggeriti i seguenti pre-requisiti (29):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 100 interventi strutturali o 20 interventi nella struttura cardiaca sinistra per anno di cui almeno 10 di valvuloplastica aortica.</li></ul> <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</p> |
|--|--|---|



|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | <p>volume del materiale di contrasto (32).<br/> I risultati di un altro studio (33) 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.</p> <p><b>Votazioni:</b><br/> Probabilmente si: 8<br/> Si: 2<br/> Probabilmente no: 1</p> |
|--|--|--|

**RIASSUNTO DEI GIUDIZI**

| GIUDIZI                     |             |                  |                         |        |  |         |           |
|-----------------------------|-------------|------------------|-------------------------|--------|--|---------|-----------|
| <b>PROBLEMA</b>             | No          | Probabilmente no | <b>Probabilmente si</b> | Si     |  | Varia   | Non lo so |
| <b>EFFETTI DESIDERABILI</b> | Irrelevanti | <b>Piccoli</b>   | Moderati                | Grandi |  | Variano | Non lo so |

|   | GIUDIZI                             |   |  |   |                     |         |                        |
|---|-------------------------------------|---|--|---|---------------------|---------|------------------------|
| EFFETTI INDESIDERABILI                                    | Grandi                              | Moderati  | Piccoli  | <b>Irrilevanti</b>                          |                     | Variano | Non lo so              |
| QUALITÀ DELLE PROVE                                       | <b>Molto bassa</b>                  | Bassa   | Moderata   | Alta  |                     |         | Nessuno studio incluso |
| VALORI  | Importante incertezza o variabilità | Probabilmente importante incertezza o variabilità | <b>Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</b> | 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                | <b>Probabilmente a favore della TAVI</b>    | A favore della TAVI | Varia   | Non lo so              |
| RISORSE RICHIESTE   | <b>Costi elevati</b>                | Costi moderati                                    | Costi e risparmi irrilevanti                                     | Risparmi moderati                           | Grandi risparmi     | Varia   | Non lo so              |
| QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE | Molto bassa                         | <b>Bassa</b>                                      | 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                | <b>Probabilmente a favore della TAVI</b>    | A favore della TAVI | Varia   | Nessuno studio incluso |
| EQUITA'   | Ridotta                             | Probabilmente ridotta                             | Probabilmente nessun impatto                                     | Probabilmente aumentata                     | Aumentata           | Varia   | <b>Non lo so</b>       |
| ACCETTABILITÀ   | No                                  | Probabilmente no                                  | <b>Probabilmente si</b>  | Si  |                     | Varia   | Non lo so              |

| GIUDIZI     |    |                  |                         |    |  |       |           |
|-------------|----|------------------|-------------------------|----|--|-------|-----------|
| FATTIBILITÀ | No | Probabilmente no | <b>Probabilmente si</b> | Si |  | Varia | Non lo so |

**TIPO DI RACCOMANDAZIONE**

|   |  |  |   |   |
|---|--|--|---|---|
| Forte raccomandazione contro la TAVI<br>○ | Raccomandazione debole contro la TAVI<br>○ | Raccomandazione debole a favore sia della TAVI che della terapia chirurgica<br>● | Raccomandazione debole a favore della TAVI<br>○ | Forte raccomandazione a favore dell'intervento<br>○ |
|---|--|--|---|---|

**CONCLUSIONI**

**Raccomandazione**

Nei pazienti con stenosi aortica severa a rischio operatorio intermedio, il panel suggerisce il ricorso alla TAVI o alla terapia chirurgica (raccomandazione condizionata basata su una qualità delle prove molto bassa)

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 H, Falk V, Bax J, De Bonis M, Hamm C, Holm J et al. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*; 2017.
2. Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, Milojevic M, Mylotte D, Nkomo VT, Pieter Kappetein A.. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve replacement per country. *Eur Heart J.*; 2018.
3. Eweborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K.. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart*; 2013.
4. Gulino S, Di Landro A, Indelicato, A.. Aortic Stenosis: Epidemiology and Pathogenesis. Percutaneous Treatment of Left Side Cardiac Valves.; 2018.
5. De Sciscio P, Brubert J, De Sciscio M, Serrani M, Stasiak 2, Moggridge GD.. Quantifying the Shift Toward Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.*; 2017.
6. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al.. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*; 2012.
7. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*; 2014.
8. Søndergaard 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, Schlüter M, Bestehorn M, Hamm CW, Möllmann 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.
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.
11. Leon M B, Smith C R, Mack M J, Makkar R R, Svensson L G, Kodali S K, et al.. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *New England Journal of Medicine*; 2016.
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 (nonpharmaceuticals) 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, Søndergaard L, Mumtaz M, et al.. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients.. *N Engl J Med*; 2017.
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. *EuroIntervention*; 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.
16. Reardon, MJ, Kleiman, NS, Adams, DH, Yakubov, SJ, Cosell, JSi, Deeb, GML, al, et. 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.
17. 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.

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.
19. 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.
20. Tam DY, Hughes A, Fremes SE, Youn S, Hancock-Howard RL, Coyte PC et al.. 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.
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. 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.
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.
24. Wolf S, Fischer S. Transcatheter Aortic Valve Implantation Part I: A systematic review of health economic evaluations. *HTA-Projektbericht 95a*; 2017.
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.
26. Vemulapalli S, Carroll JD, Mack MJ, Li Z, Dai D, Kosinski AS, Kumbhani DJ, Ruiz CE, Thourani VH, Hanzel G, Gleason TG, Herrmann HC, Brindis RG, Bavaria JE.. Procedural Volume and Outcomes for Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *The New England Journal of Medicine*; 2019.
27. 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 transcatheter di protesi valvolare aortica. 2018.
28. Bavaria JE, Tommaso CL, Brindis RG, Kumbhani DJ, Carroll JD, Miller DG, et al.. 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, the American College of Cardiology, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons.. *The Annals of thoracic surgery*; 2018.
29. 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.
30. AUTHORITY, NHS COMMISSIONING BOARD. Commissioning. *Clinical Commissioning Policy: transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for aortic stenosis.. NHS-CB*; 2013.
31. (SHTG), Scottish Health Technologies Group. What evidence is there of an association between TAVI procedure volume and patient outcome(s)?. *Healthcare Improvement Scotland*; 2016.
32. Aalaei-Andabili SH, Anderson RD, Bavry AA, Lee TC, Wayangankar S, Arnaoutakis GJ, Beaver TM.. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Efficiency and Safety Improvements with Progressive Experience and Improved Technology. *Innovations (Philadelphia, Pa.)*; 2018.
33. Arai T, Romano M, Lefèvre T, Hovasse T, Bouvier E, Morice MC & Chevalier B. Impact of procedural volume on outcome optimization in transaortic transcatheter aortic valve implantation.. *International journal of cardiology*; 2016.
34. 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.
35. DM, . Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera.. *G.U.* 4 giugno 2015, n. 127; 2015.

36. Parma R, Dąbrowski M, Ochała A, Witkowski A, Dudek D, Siudak Z, Legutko J. The Polish Interventional Cardiology TAVI Survey (PICTS): adoption and practice of transcatheter aortic valve implantation in Poland. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*; 2017.
37. Alli O, Rihal CS, Suri RM et al.. Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Technical performance. *Catheter Cardiovasc Interv*.; 2016.
38. Carroll J, Vemulapalli S, Dai D et al.. The association between procedural experience for transcatheter aortic valve replacement and outcomes: insights from the STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol*; 2017.
39. Suri RM, Minha S, Alli O et al.. Learning curves for transapical transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: technical performance, success, and safety. *Thorac Cardiovasc Surg*.; 2016.
40. Minha S, Waksman R, Satler LP et al.. Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Success and safety. *Cardiovasc Interv*; 2016.
41. 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.