

## **Protesi valvolari aortiche transcaterere: revisione sistematica della letteratura su efficacia e sicurezza**

**LAURA AMATO<sup>1</sup>, ELENA PARPELLI<sup>1</sup>, SIMONA VECCHI<sup>1</sup>, SILVIA MINOZZI<sup>1</sup>, ZUZANA MITROVA<sup>1</sup>,  
ROSSANA DE PALMA<sup>2</sup>, ELENA BERTI<sup>2</sup>, MARINA DAVOLI<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Epidemiologia del Sistema Sanitario Regionale del Lazio; <sup>2</sup>Agenzia Sanitaria e Sociale, Regione Emilia-Romagna.

*Pervenuto il 17 settembre 2015. Accettato senza richiesta di modifiche il 22 ottobre 2015.*

**Riassunto. Introduzione.** La stenosi aortica è la patologia valvolare più comune e l'impianto transcaterere di valvola aortica (TAVI), in alcuni pazienti inoperabili o ad alto rischio, viene considerato un'alternativa all'intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica e al trattamento medico conservativo. L'intervento chirurgico di sostituzione aortica non è, però, proponibile per tutti i pazienti con stenosi aortica severa, considerando anche gli alti costi a essa associati. **Obiettivo.** Valutare l'efficacia e la sicurezza dell'impianto delle protesi valvolari aortiche per via percutanea o transapicale (TAVI). **Risultati.** La presente revisione include 10 studi controllati randomizzati (RCT) e 29 studi osservazionali. I risultati sono stati cumulati, ove possibile, in sintesi statistiche. La qualità complessiva delle prove è stata valutata utilizzando il sistema GRADE. Per quanto riguarda la TAVI vs chirurgia tradizionale, non sono state evidenziate differenze significative tra la TAVI e la chirurgia tradizionale per la mortalità a 1 anno o più, la frequenza di ictus, e l'infarto; per la mortalità a 30 gg nessuna differenza evidenziata negli RCT mentre il risultato è a favore della TAVI negli studi osservazionali. Un altro risultato in favore della TAVI riguarda la frequenza di sanguinamento maggiore che è significativamente inferiore nei pazienti trattati con TAVI. La qualità delle prove variava da moderata a molto bassa. Per la TAVI vs terapia medica, riguardo all'esito mortalità a un anno o più, se si considerano gli RCT, i risultati sono favorevoli alla TAVI, mentre negli studi osservazionali non si osservano differenze significative, tra i due interventi. Al contrario per l'esito mortalità a 30 gg, negli RCT non si osservano differenze significative tra i due interventi, mentre i risultati sono favorevoli alla TAVI negli studi osservazionali. La frequenza di ictus nell'unico RCT che riportava questo esito risulta significativamente inferiore nei pazienti trattati con terapia medica mentre non si osservano differenze significative nei risultati degli studi osservazionali. I risultati relativi alla frequenza di infarto provenienti da studi osservazionali sono in favore della TAVI. La qualità delle prove variava da bassa a molto bassa. **Conclusioni.** I pazienti candidati all'intervento con TAVI sono quelli per cui l'intervento chirurgico tradizionale a cuore aperto non è raccomandabile a causa dell'elevato rischio dovuto all'età avanzata o a importanti comorbidità.

**Parole chiave.** GRADE, revisione sistematica, stenosi aortica severa, TAVI.

*Transcatheter aortic valve implantation: a systematic review of the literature on efficacy and safety data.*

**Summary. Background.** Aortic stenosis is the most common valve disease and transcatheter aortic valve replacement is considered as an alternative to surgical valve replacement or to medical treatment in inoperable or high-risk patients, but it is not suitable for all patients with severe aortic stenosis, taking into account also the high cost associated. **Objective.** To evaluate the efficacy and safety of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for aortic stenosis via percutaneous, (transfemoral, or endovascular approach) or surgically (transapical, or transventricular) approach. **Results.** The present review includes 10 randomized controlled trials (RCTs) and 29 observational studies. We combined the outcomes from the individual trials through meta-analysis where possible. We assessed the overall quality of the evidence for the primary outcome using the GRADE system. Regarding TAVI vs. standard surgery, there were no significant differences between TAVI and conventional surgery for mortality at 1 year or more, the frequency of stroke, and heart attack; for mortality at 30 days, no difference was observed in RCTs and the result was in favor of TAVI in observational studies. Another outcome in favor of TAVI was the frequency of major bleeding that was significantly lower in patients treated with TAVI. The quality of the evidence ranged from moderate to very low. Regarding TAVI vs. medical therapy, for the outcome death at 1 year or more, if we consider the RCTs, the results are favorable to TAVI, while in observational studies no significant differences were observed between the two interventions. In contrast, for the outcome mortality at 30 days, in RCTs no significant differences between the two interventions were observed, while the results were favorable to TAVI in observational studies. For the frequency of stroke in the single RCT that reported this outcome, it was significantly lower in patients treated with medical therapy, with no significant differences in the results of observational studies. The results related to the frequency of heart attack from observational studies are in favor of TAVI. The quality of the evidence ranged from low to very low. **Conclusions.** Candidates for TAVI are those patients for which conventional open-heart surgery is not recommended because of the risk due to advanced age or important comorbidities.

**Key words.** GRADE, severe aortic stenosis, systematic review, TAVI.

## Introduzione

In ambito cardiologico, una patologia di sempre maggiore riscontro e candidata allo sviluppo di terapie innovative meno invasive che consentano di trattare pazienti sempre più anziani è rappresentata dalla stenosi aortica (SA).

La 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<sup>1-3</sup>, la SA di tipo degenerativo rappresenta la valvulopatia più frequente nei Paesi occidentali soprattutto nella fascia di età superiore ai 65 anni. La SA degenerativa, nella sua forma più grave, è una condizione cronica altamente invalidante, caratterizzata da sintomi quali dolori precordiali suggestivi di angina pectoris, transitorie alterazioni dello stato di coscienza o sincope, dispnea e altri sintomi secondari a insufficienza cardiaca per ridotta gittata sistolica.

Una recente revisione sistematica<sup>4</sup> ha stimato la prevalenza di SA nella popolazione anziana di età superiore ai 75 anni pari a 12,4% mentre la prevalenza di SA severa è pari al 3,4%. La sopravvivenza mediana dall'insorgenza dei sintomi è di circa 2-3 anni<sup>2</sup>.

La storia naturale della malattia non è modificata dal trattamento conservativo e, a oggi, l'intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica rappresenta l'intervento raccomandato sia dalle linee-guida americane sia da quelle europee<sup>2,3</sup> per pazienti sintomatici con SA severa e pazienti asintomatici con frazione di eiezione ridotta (<50%).

L'intervento chirurgico prevede usualmente l'impianto di una protesi biologica o meccanica mediante sternotomia mediana in circolazione extracorporea<sup>2</sup>.

La mortalità operatoria è nei casi elettivi intorno al 2-3%, ma anche nella fascia d'età >80 anni si ottengono apprezzabili risultati con una mortalità inferiore al 10% e morbosità compresa fra il 5 e il 10%<sup>5-8</sup>.

Alcune condizioni, come la presenza di comorbilità (broncopneumopatia cronica ostruttiva, polivaskulopatia, insufficienza renale cronica, demenza e altre) e l'età avanzata dei pazienti, rendono l'intervento chirurgico di sostituzione valvolare troppo rischioso o impossibile da realizzare. Pertanto, circa un terzo dei pazienti in età avanzata non viene attualmente sottoposto a intervento chirurgico<sup>8,9</sup>.

## L'impianto percutaneo o con accesso chirurgico mini-invasivo (TAVI)

Negli ultimi anni, la ricerca ha portato allo sviluppo di tecniche meno invasive per pazienti ad alto rischio chirurgico: l'impianto transcateretere di protesi valvolare aortica eseguito con accesso percutaneo o chirurgico mini-invasivo (TAVI). La TAVI può essere realizzata attraverso quattro differenti approcci: transfemorale, transapicale, transascellare e transaortico. L'approccio transfemorale è il più frequentemente

utilizzato, attualmente è realizzato in modo completamente percutaneo e senza anestesia generale.

Dopo il "first in man" effettuato nel 2002<sup>10</sup>, la TAVI è stata introdotta in clinica nel 2007 e ha in breve tempo guadagnato grandi consensi. A oggi nel mondo sono state effettuate circa 150.000 procedure TAVI con un trend in crescita<sup>11</sup>.

L'Italia è terza in Europa in termini di numero di procedure TAVI effettuate (10% del totale), preceduta solo da Germania (43%) e Francia (13%) e seguita da Regno Unito e Irlanda (7%)<sup>12</sup>.

Ciononostante la tecnica è ancora in fase di sviluppo e la sua applicazione pone inediti problemi perché richiede strutture dedicate e gruppi interdisciplinari che operino in concerto per la definizione delle indicazioni, delle modalità di intervento e per il controllo dei risultati. Solo a novembre 2011, ben quattro anni dopo l'introduzione della procedura, la Food and Drug Administration ha licenziato l'uso della valvola SAPIEN per l'intervento con approccio transfemorale e per quei pazienti considerati inelleggibili per la chirurgia standard; è ancora più recente (ottobre 2012) l'estensione della procedura ai pazienti eleggibili al trattamento chirurgico standard ma ad alto rischio di complicanze post-operatorie o morte<sup>13</sup>.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio osservazionale condotto in Italia<sup>14</sup> che ha coinvolto 7618 pazienti con SA severa sottoposti a TAVI o sostituzione valvolare aortica chirurgica (SAVR), arruolati in 93 centri (34 reparti di cardiologia interventistica/emodinamica e 59 reparti di cardiocirurgia), da dicembre 2010 a giugno 2012. I risultati dello studio confermano che nel nostro Paese i pazienti con SA sottoposti a TAVI sono in media più anziani e più malati dei pazienti sottoposti a SAVR. Nonostante ciò, i valori di EuroSCORE logistico evidenziano come in Italia vengano trattati con TAVI anche pazienti a rischio intermedio. E questo trend verso l'applicazione della metodica a popolazioni a rischio progressivamente minore è confermato dal confronto tra il profilo di rischio dei pazienti arruolati nei trial più recenti e quelli più datati.

Tutto ciò giustifica la necessità di una sintesi delle evidenze disponibili circa l'efficacia e la sicurezza di questo intervento.

## Obiettivo

Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'impianto delle protesi valvolari aortiche per via percutanea o transapicale (TAVI).

## Metodi

### CRITERI DI INCLUSIONE

- Tipi di partecipanti: pazienti con stenosi aortica ad alto rischio chirurgico o inoperabili.

- Tipo di interventi: intervento sperimentale: sostituzione della valvola aortica per via percutanea (accesso arterioso transfemorale) o per via chirurgica attraverso l'apice del ventricolo sinistro.
- Tipo di confronti: intervento chirurgico standard in circolazione extracorporea; terapia medica.
- Misure di risultato: mortalità a un anno o più, mortalità a 30 giorni, ictus, infarto, sanguinamento maggiore, altri eventi avversi.
- Tipo di studi: studi controllati randomizzati (RCT), quasi randomizzati e studi di coorte prospettici.

### RICERCA BIBLIOGRAFICA

Per l'individuazione delle evidenze, siamo partiti da una revisione della letteratura<sup>15</sup> sviluppata nell'ambito del Progetto Ricerca Finalizzata 2011 che aveva una ricerca bibliografica aggiornata a gennaio 2014. Abbiamo poi aggiornato la ricerca per quanto attiene agli studi controllati randomizzati a luglio 2015.

Le strategie di ricerca utilizzate sono disponibili nell'appendice.

### VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA

Per gli RCT sono stati utilizzati i criteri elaborati dalla Cochrane Collaboration<sup>16</sup> e per gli studi prospettici di coorte la Newcastle-Ottawa checklist<sup>17</sup>.

La qualità complessiva delle prove è stata valutata utilizzando il sistema GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation)<sup>18-21</sup> ampiamente utilizzato a livello nazionale e internazionale. La principale forza innovativa del GRADE è l'approccio che scandisce il processo di produzione delle raccomandazioni cliniche, in modo sistematico, esplicito e trasparente, a partire dalla valutazione delle prove sul bilancio rischio-beneficio, ma che considera anche la generalizzabilità dei risultati, l'entità dell'effetto degli interventi esaminati e i rischi di distorsione legati alla pubblicazione o meno dei risultati degli studi.

### SINTESI DEI RISULTATI

I risultati sono stati cumulati, ove possibile, in sintesi statistiche.

### Risultati

La revisione include 10 RCT<sup>22-31</sup> e 29 studi osservazionali<sup>32-60</sup>. L'età media dei pazienti inclusi negli studi considerati era di 82 anni (range 78,1-93,6).

I risultati degli RCT e degli studi osservazionali vengono presentati separatamente.

### TAVI VS CHIRURGIA TRADIZIONALE IN PAZIENTI CANDIDABILI ALL'INTERVENTO CHIRURGICO CON ALTO RISCHIO OPERATORIO

- Mortalità a un anno o più
  - 3 RCT<sup>23,28,29</sup>, 1049 pazienti inclusi, nessuna differenza tra i due interventi, RR 1,03 (0,84-1,26) (figura 1), qualità delle prove bassa;
  - 10 studi osservazionali<sup>33,40,43,48,49,51,53,55,57,59</sup>, 2769 pazienti inclusi, nessuna differenza tra i due interventi, RR 1,24 (0,92-1,68) (figura 2), qualità delle prove bassa;
- Mortalità a 30 giorni
  - 2 RCT<sup>25,28</sup>, 769 pazienti inclusi, nessuna differenza tra i due interventi, RR 0,74 (0,40-1,38) (figura 3), qualità delle prove bassa;
  - 21 studi osservazionali<sup>33-42,44,46,48,49,51,53-55,57,59,60</sup>, 5569 pazienti inclusi, risultato in favore della chirurgia tradizionale, RR 1,25 (1,04-1,52) (figura 4), qualità delle prove bassa.
- Ictus a 30 giorni
  - 3 RCT<sup>23,28,29</sup>, 1049 pazienti inclusi, nessuna differenza tra i due interventi, RR 1,47 (0,86-2,52) (figura 5), qualità delle prove moderata;
  - 16 studi osservazionali<sup>33,36,37-40,44,46,47,49,50,54,55,57,59,60</sup>, 4065 pazienti inclusi, nessuna differenza tra i due interventi, RR 0,69 (0,40-1,19) (figura 6), qualità delle prove bassa.
- Infarto a 30 giorni
  - 3 RCT<sup>23,28,29</sup>, 1049 pazienti inclusi, nessuna differenza tra i due interventi, RR 0,52 (0,21-1,28) (figura 7), qualità delle prove moderata;
  - 7 studi osservazionali<sup>33,37,39,47,49,55,59</sup>, 2499 pazienti inclusi, nessuna differenza tra i due interventi, RR 1,67 (0,62-4,51) (figura 8), qualità delle prove molto bassa,
- Sanguinamento grave a 30 giorni
  - 3 RCT<sup>23,28,29</sup>, 1049 pazienti inclusi, risultato in favore della TAVI, RR 0,62 (0,48-0,79) (figura 9), qualità delle prove moderata
  - 11 studi osservazionali<sup>33,36,37,40,46,47,49,50,55,59,60</sup>, 2412 pazienti inclusi, risultato in favore della TAVI, RR 0,48 (0,30-0,76) (figura 10), qualità delle prove bassa

La tabella 1 rappresenta la sintesi dei risultati ottenuta utilizzando il metodo GRADE.

Altri esiti considerati negli studi sono stati e per cui non è stato possibile fare una sintesi statistica dei risultati:

- Stato funzionale (NYHA classe I o II)
  - 3 RCT, 699 pazienti, a 30 giorni; più pazienti nel gruppo trattato con TAVI hanno uno stato funzionale ridotto NYHA I o II ( $p < 0,001$ ) rispetto al gruppo trattato con chirurgia tradizionale. A un anno e due anni di follow-up, non vi sono differenze significative;
  - 1 RCT, 740 pazienti, a 30 giorni, 6 mesi e 1 anno non osservava differenze significative tra i due gruppi.

<b>Tabella 1.</b> GRADE SoF Table TAVI versus Chirurgia Tradizionale. <b>Author(s):</b> Amato L, Parmelli E – <b>Date:</b> 2015-03-17 – <b>Question:</b> TAVI vs Chirurgia Tradizionale for [Aortic stenosis] – <b>Settings:</b> Inpatient													
No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	TAVI	Chirurgia Tradizionale	Relative (95% CI)	Absolute			
Mortalità a 1 anno o più RCT (follow-up 1-3 years; assessed with: objective)													
3	randomised trials	serious <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	127/527 (24.1%)	124/522 (23.8%)	RR 1.03 (0.84 to 1.26)	7 more per 1000 (from 38 fewer to 62 more)	LOW	CRITICAL	
Mortalità a 1 anno o più osservazionali (follow-up 1-3 years; assessed with: objective)													
10	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	261/1322 (19.7%)	222/1447 (15.3%)	RR 1.24 (0.92 to 1.68)	37 more per 1000 (from 12 fewer to 104 more)	LOW	CRITICAL	
Mortalità a 30 gg RCT (follow-up mean 30 days; assessed with: objective)													
2	randomised trials	serious <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	16/382 (4.2%)	22/387 (5.7%)	RR 0.74 (0.4 to 1.38)	15 fewer per 1000 (from 34 fewer to 22 more)	LOW	CRITICAL	
Mortalità a 30 gg osservazionali (follow-up mean 30 days; assessed with: objective)													
21	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	332/2821 (11.8%)	266/2748 (9.7%)	RR 1.25 (1.04 to 1.52)	24 more per 1000 (from 4 more to 50 more)	LOW	CRITICAL	
Ictus RCT (follow-up 30-365 days; assessed with: Objective)													
3	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	31/527 (5.9%)	21/522 (4%)	RR 1.47 (0.86 to 2.52)	19 more per 1000 (from 6 fewer to 61 more)	MODERATE	CRITICAL	
							4%			19 more per 1000 (from 6 fewer to 61 more)			

Ictus osservazionali (follow-up 30-720 days; assessed with: Objective)												
16	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>3</sup>	none	38/2164 (1.8%)	36/1901 (1.9%)	RR 0.69 (0.4 to 1.19)	6 fewer per 1000 (from 11 fewer to 4 more)	LOW	CRITICAL
								2.3%		7 fewer per 1000 (from 14 fewer to 4 more)		
Infarto RCT (follow-up 30-365 days; assessed with: Objective)												
3	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	6/527 (1.1%)	12/522 (2.3%)	RR 0.52 (0.21 to 1.28)	11 fewer per 1000 (from 18 fewer to 6 more)	MODERATE	CRITICAL
								1.1%		5 fewer per 1000 (from 9 fewer to 3 more)		
Infarto osservazionali (follow-up mean 30-720 days; assessed with: objective)												
7	observational studies	no serious risk of bias	serious <sup>3</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	26/1340 (1.9%)	9/1159 (0.8%)	RR 1.67 (0.62 to 4.51)	5 more per 1000 (from 3 fewer to 27 more)	VERY LOW	CRITICAL
								0.8%		5 more per 1000 (from 3 fewer to 28 more)		
Sanguinamento grave RCT (follow-up 30-356 days; assessed with: objective)												
3	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	77/527 (14.6%)	124/522 (23.8%)	RR 0.62 (0.48 to 0.79)	90 fewer per 1000 (from 50 fewer to 124 fewer)	MODERATE	CRITICAL
								20.7%		79 fewer per 1000 (from 43 fewer to 108 fewer)		
Sanguinamento grave osservazionali (follow-up mean 30-720 days; assessed with: objective)												
11	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	180/1202 (15%)	319/1210 (26.4%)	RR 0.48 (0.3 to 0.76)	137 fewer per 1000 (from 63 fewer to 185 fewer)	LOW	CRITICAL
								30.8%		160 fewer per 1000 (from 74 fewer to 216 fewer)		

<sup>1</sup> 2 studies at unclear risk of other sources of bias because they were designed, monitored and founded by the sponsor producing the valves. The sponsor participated in the selection and management of the sites and the collection and monitoring of the data. Furthermore the performance bias (blinding of outcome assessor) was at unclear risk of bias.

<sup>2</sup> Inconsistency in the direction of studies result.

<sup>3</sup> variability in the direction of study results.

- **Rigurgito aortico**
  - 11 studi osservazionali, 3317 pazienti: tutti gli studi danno risultati in favore della chirurgia tradizionale.
- **Impianto di pacemaker**
  - 16 studi osservazionali, 4450 pazienti: tutti gli studi danno risultati in favore della chirurgia tradizionale.
- **Insufficienza renale acuta**
  - 5 studi osservazionali, 1904 pazienti: tutti gli studi tranne due non evidenziano differenze significative. Uno studio, 286 pazienti, riporta un risultato favorevole alla chirurgia tradizionale e un altro, 740 pazienti, in favore della TAVI.
- **Follow-up a 5 anni dello studio PARTNER A**
  - A marzo 2015, Mack et al.<sup>26</sup> hanno presentato i risultati a 5 anni del trial PARTNER che includeva pazienti con stenosi aortica ritenuti ad alto rischio operatorio (coorte A). Nei 699 pazienti arruolati la mortalità per tutte le cause era simile tra il gruppo TAVI (67,8%) e quello sottoposto a chirurgia tradizionale (62,4%). Risultati simili sono stati osservati anche per l'ictus e la funzionalità valvolare. Questo studio è il primo report che riferisce esiti simili a 5 anni tra i due tipi di interventi; probabilmente tali risultati sono possibili anche grazie al fatto che la tecnologia delle valvole è migliorata nel tempo avendo oggi a disposizione la terza generazione di valvole e l'esperienza accumulata grazie ai circa 150.000 impianti effettuati nel mondo. Permangono tuttavia incertezze relative ai criteri di selezione dei pazienti; per esempio, il numero di pazienti selezionati per l'inclusione nello studio (699) è molto inferiore rispetto ai pazienti candidati allo stesso (3105) e mancano informazioni relative agli esiti dei pazienti non arruolati.
- **Follow-up a 2 anni dello studio US PIVOTAL**
  - A luglio 2015, sono stati pubblicati i dati di follow-up a 2 anni<sup>27</sup> dello studio US PIVOTAL in cui 797 pazienti con stenosi aortica grave e ad alto rischio chirurgico (età media 83 anni, EuroSCORE medio 18, NYHA II o peggiore) sono stati randomizzati a TAVI con CoreValve vs chirurgia tradizionale. Confermando i dati già pubblicati relativi al follow-up a 1 anno, a 2 anni dall'intervento si è osservata una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause (22% vs 29%,  $p<0,05$ ) e dell'incidenza di mortalità e stroke (24% vs 33%,  $p=0,01$ ) nel gruppo di pazienti sottoposti a TAVI rispetto ai pazienti trattati con chirurgia tradizionale. Non si evidenziano differenze significative per quanto riguarda la mortalità per cause cardiovascolari. Lo studio è stato portato a termine in 45 centri americani in cui l'esperienza chirurgica era consolidata mentre l'esperienza con la TAVI era in fase iniziale e molti centri hanno impiantato la loro prima TAVI nel corso dello studio.

## TAVI VERSO TERAPIA MEDICA IN PAZIENTI GIUDICATI INOPERABILI

- **Mortalità a un anno o più**
  - 1 RCT<sup>30</sup>, 358 pazienti inclusi, risultato in favore della TAVI, RR 0,62 (0,47-0,81) (figura 11), qualità delle prove bassa;
  - 6 studi osservazionali<sup>32,40,45,52,56,58</sup>, 631 pazienti inclusi, nessuna differenza tra i due trattamenti, RR 0,66 (0,38-1,15) (figura 12), qualità delle prove bassa.
- **Mortalità a 30 giorni**
  - 1 RCT<sup>30</sup>, 358 pazienti inclusi, nessuna differenza tra i due trattamenti, RR 1,80 (0,62-5,27) (figura 13), qualità delle prove molto bassa;
  - 7 studi osservazionali<sup>32,34,40,45,52,56,58</sup>, 919 pazienti inclusi, risultato in favore della TAVI, RR 0,61 (0,38-0,97) (figura 14), qualità delle prove bassa.
- **Ictus**
  - 1 RCT<sup>30</sup>, 358 pazienti inclusi, risultato in favore della terapia medica, RR 2,38 (1,07-5,28) (figura 15), qualità delle prove molto bassa;
  - 7 studi osservazionali<sup>32,40,45,47,52,56,58</sup>, 851 pazienti inclusi, nessuna differenza tra i due trattamenti, RR 1,84 (0,8-4,26) (figura 16), qualità delle prove bassa.
- **Infarto**
  - 5 studi osservazionali<sup>32,45,47,52,56</sup>, 555 pazienti inclusi, nessuna differenza tra i due trattamenti, RR 0,56 (0,09-3,5) (figura 17), qualità delle prove molto bassa

La tabella 2 rappresenta la sintesi dei risultati ottenuta utilizzando il metodo GRADE.

Altri esiti considerati negli studi sono stati e per cui non è stato possibile fare una sintesi statistica dei risultati:

- **Stato funzionale (NYHA classe I o II)**
  - 2 RCT, 358 pazienti: un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con TAVI ha stato funzionale NYHA I o II rispetto al gruppo trattato con terapia medica sia a 1 anno (TAVI 74,8%, terapia medica 42,0%,  $p<0,001$ ), sia a 2 anni (TAVI 83,1%, terapia medica 42,5%,  $p<0,001$ ).
- **Sanguinamento grave**
  - 2 RCT, 358, pazienti, risultato favorevole alla terapia medica nella frequenza di sanguinamento a 30 giorni (TAVI 16,8%; terapia medica 3,9%;  $p<0,001$ ) e a 1 anno (TAVI 22,3%; terapia medica 11,2%;  $p=0,007$ ), ma non a 2 anni (TAVI 28,9%; terapia medica 20,1%).
- **Impianto di pacemaker**
  - 3 studi osservazionali, 538 pazienti: solo 1 studio su 3 con 52 pazienti inclusi riporta un risultato significativo in favore della terapia medica.
- **Insufficienza renale acuta**
  - Due studi osservazionali, 358 pazienti: non si evidenziano differenze tra i pazienti trattati con TAVI rispetto a quelli trattati con tera-

**Tabella 2.** GRADE SoF Table TAVI versus Terapìa Medica. **Author(s):** Amato L, Parmelli E - **Date:** 2015-03-18 - **Question:** TAVI vs Terapìa medica for [Aortic stenosis] - **Settings:** Inpatient.

No of studies	Design	Risk of bias	Quality assessment				No of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	TAVI	Chirurgia Tradizionale	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortalità a 1 anno RCT (follow-up mean 1 years; assessed with: Objective)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	55/179 (30.7%)	89/179 (49.7%)	RR 0.62 (0.47 to 0.81)	189 fewer per 1000 (from 94 fewer to 264 fewer)	LOW	CRITICAL
Mortalità a 1 anno Studi osservazionali (follow-up mean 1 years; assessed with: Objective)												
5	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	72/337 (21.4%)	82/294 (27.9%)	RR 0.66 (0.38 to 1.15)	95 fewer per 1000 (from 173 fewer to 42 more)	LOW	
Mortalità a 30 gg RCT (follow-up mean 30 days; assessed with: Objective)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2,3</sup>	none	9/179 (5%)	5/179 (2.8%)	RR 1.8 (0.62 to 5.27)	22 more per 1000 (from 11 fewer to 119 more)	VERY LOW	CRITICAL
Mortalità a 30gg Studi osservazionali												
7	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	55/508 (10.8%)	70/411 (17%)	RR 0.61 (0.38 to 0.97)	66 fewer per 1000 (from 5 fewer to 106 fewer)	LOW	
Ictus RCT (follow-up mean 1 years; assessed with: objective)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	19/179 (10.6%)	8/179 (4.5%)	RR 2.38 (1.07 to 5.28)	62 more per 1000 (from 3 more to 191 more)	VERY LOW	CRITICAL
Ictus Studi osservazionali (follow-up mean 365 days; assessed with: Objective)												
7	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	19/460 (4.1%)	7/391 (1.8%)	RR 1.84 (0.8 to 4.26)	15 more per 1000 (from 4 fewer to 58 more)	LOW	
Infarto Studi osservazionali (follow-up mean 365 days)												
5	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>3</sup>	none	1/273 (0.37%)	4/282 (1.4%)	RR 0.56 (0.09 to 3.5)	6 fewer per 1000 (from 13 fewer to 35 more)	VERY LOW	

<sup>1</sup> unclear risk of other sources of bias because the study was designed, monitored and founded by the sponsor producing the valves. The sponsor participated in the selection and management of the sites and the collection and monitoring of the data: Furthermore the detection bias (blinding of outcome assessor) was at high risk of bias.  
<sup>2</sup> selected population, includes only patients not eligible for surgery.  
<sup>3</sup> few events and wide confidence intervals.

pia medica sia a 30 giorni (TAVI 1,1%, terapia medica 1,7%), sia a 1 anno (TAVI 1,7%, terapia medica 3%), sia a 2 anni TAVI (3,2%, terapia medica 7,6%).

- Endocardite infettiva
  - Due studi osservazionali, 358 pazienti: non si evidenziano differenze tra i pazienti trattati con TAVI rispetto a quelli trattati con terapia medica sia a 30 giorni (TAVI 0%, terapia medica 0%), sia a 1 anno (TAVI 1,1%, terapia medica 0,6%), sia a 2 anni (TAVI 2,3%, terapia medica 0,8%)

**RISCHI DI DISTORSIONE NEGLI STUDI INCLUSI**

Per quanto attiene alla qualità metodologica degli studi inclusi, 2 RCT sono stati giudicati a rischio di distorsione poiché sono stati sponsorizzati, disegnati e monitorati dalle industrie produttrici delle valvole che hanno anche partecipato alla selezione e gestione

dei siti e alla raccolta e al monitoraggio dei dati. Altri rischi di distorsione individuati negli RCT erano legati a incoerenza e variabilità dei risultati fra gli studi inclusi nella meta-analisi.

Per quanto attiene agli studi osservazionali, la modalità di misurazione dell'esposizione e dell'esito, così come la completezza del follow-up, era adeguata in tutti gli studi. La principale debolezza era costituita dalla mancanza di aggiustamento per i fattori prognostici più importanti e dalla non confrontabilità dei gruppi: per esempio, nella maggior parte degli studi i pazienti sottoposti a chirurgia tradizionale sono più giovani e hanno un minore rischio chirurgico.

Applicando la metodologia GRADE, per quanto attiene al confronto tra TAVI e chirurgia tradizionale (tabella 1) e rispetto ai 10 esiti considerati, le prove fin qui presentate sono state valutate di qualità moderata (3/10), bassa (6/10) e molto bassa (1/10). Nel confronto con la terapia medica (tabella 2) per i 7 esiti considerati, bassa in 4/7 e molto bassa in 3/7.

**TAVI vs chirurgia tradizionale**

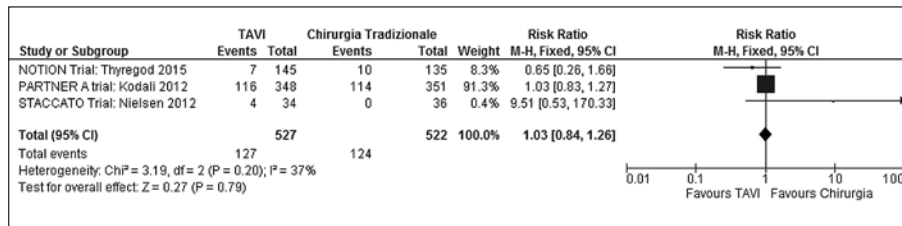


Figura 1. Esito: mortalità a 1 anno o più RCT.

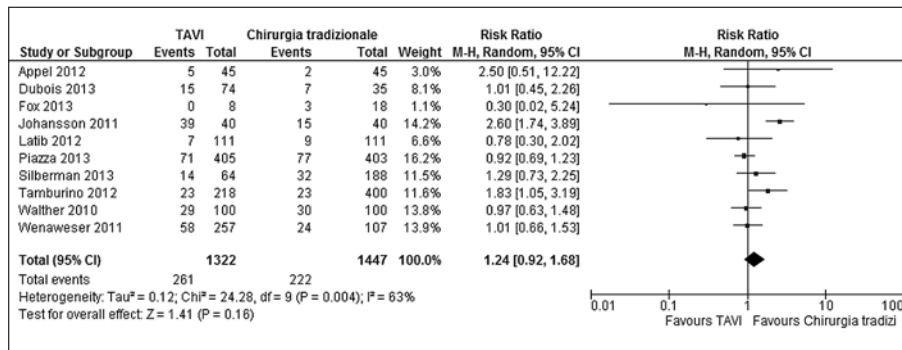


Figura 2. Esito: mortalità a 1 anno o più studi osservazionali.

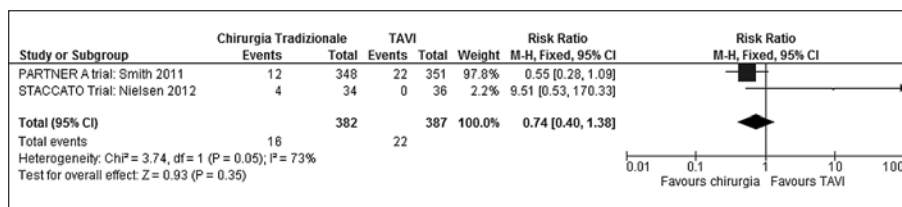


Figura 3. Esito: mortalità a 30 gg RCT.



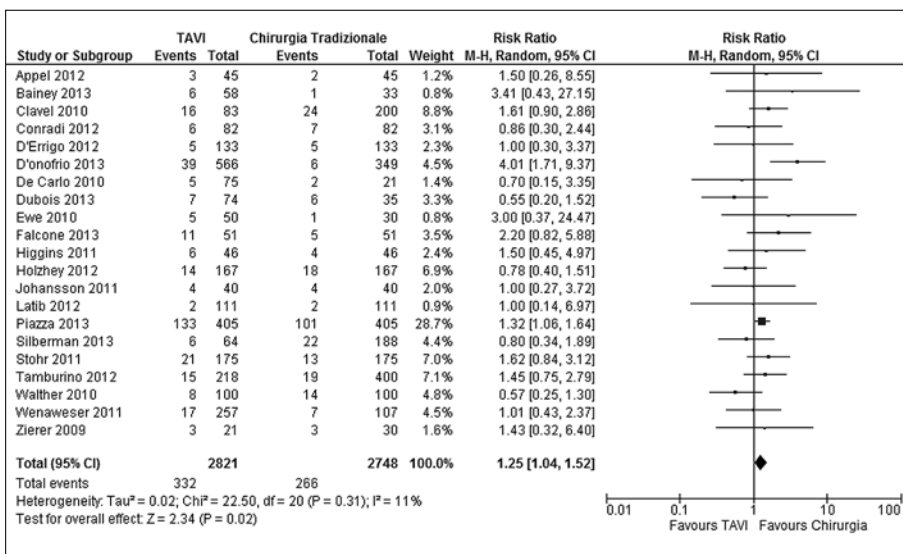


Figura 4. Esito: mortalità a 30 gg studi osservazionali.

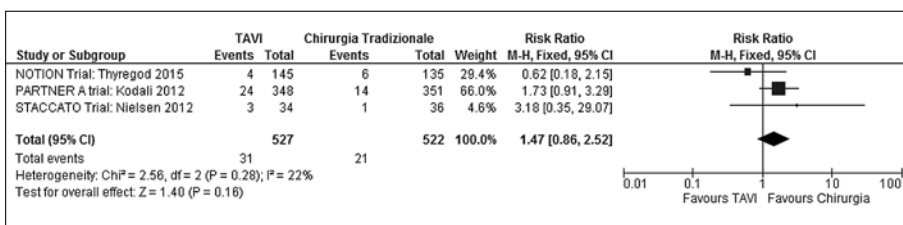


Figura 5. Esito: ictus RCT.

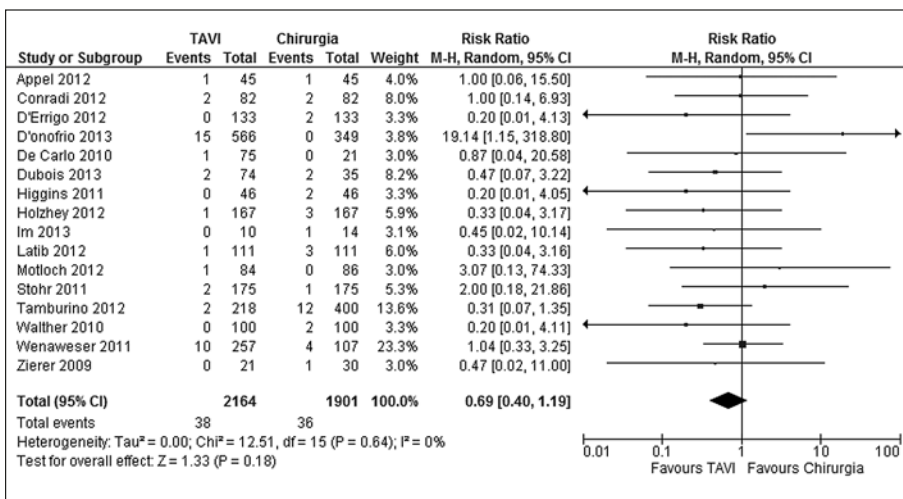


Figura 6. Esito: ictus studi osservazionali.

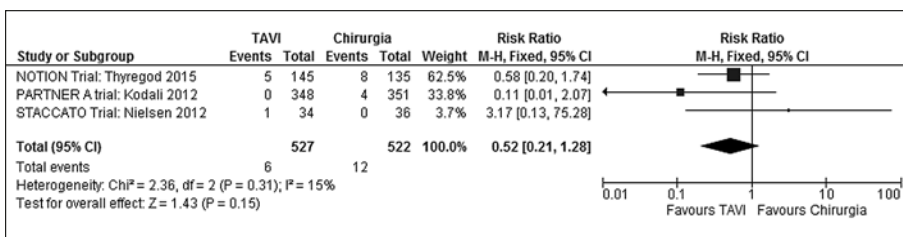


Figura 7. Esito: infarto RCT.

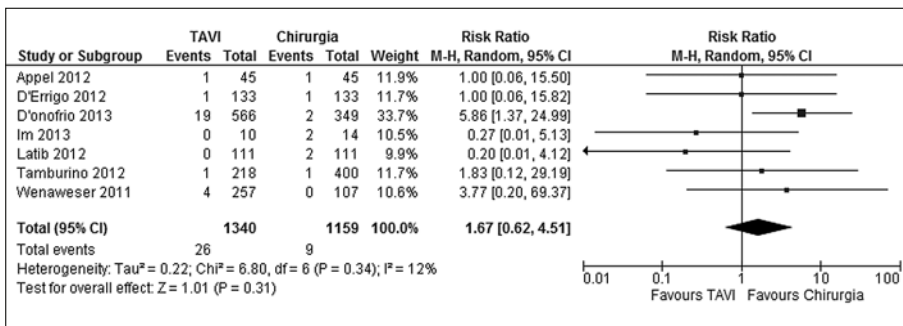


Figura 8. Esito: infarto studi osservazionali.

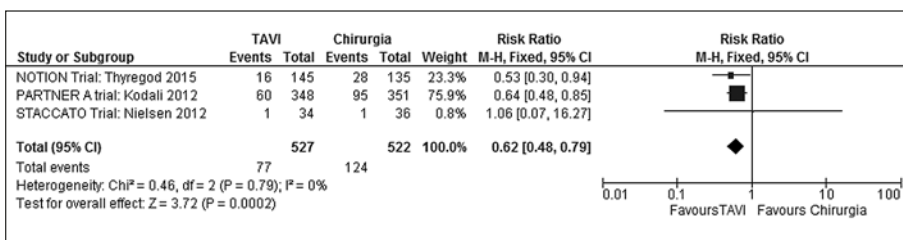


Figura 9. Esito: sanguinamento grave RCT.

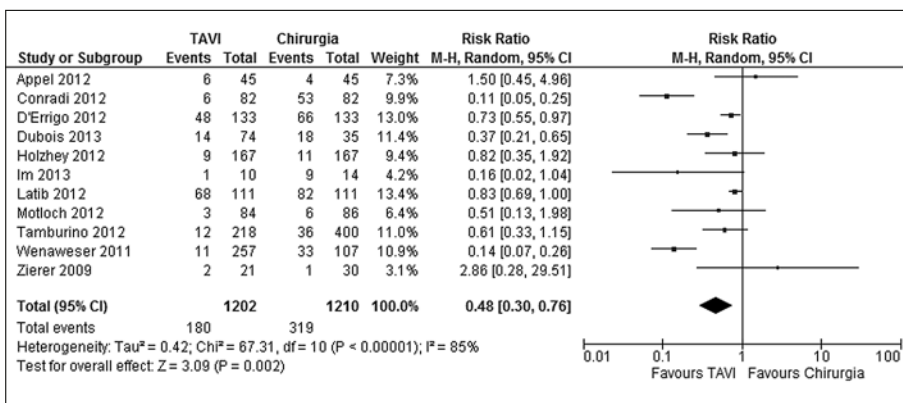


Figura 10. Esito: sanguinamento grave studi osservazionali.

### TAVI vs terapia medica

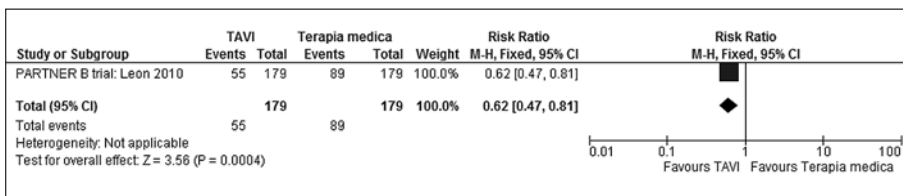


Figura 11. Esito: mortalità a 1 anno RCT.

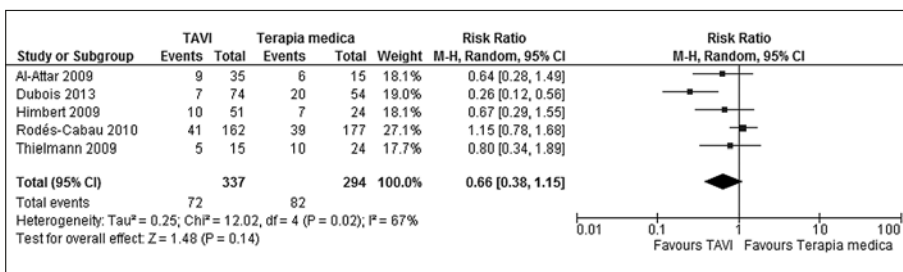


Figura 12. Esito: mortalità a 1 anno studi osservazionali.

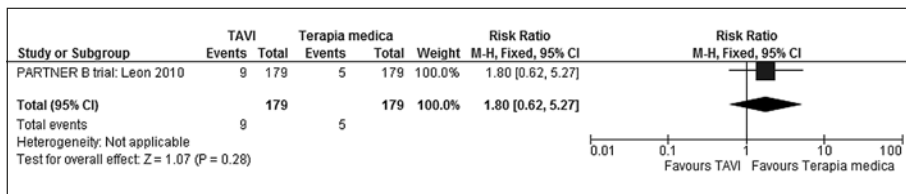


Figura 13. Esito: mortalità a 30 gg RCT.

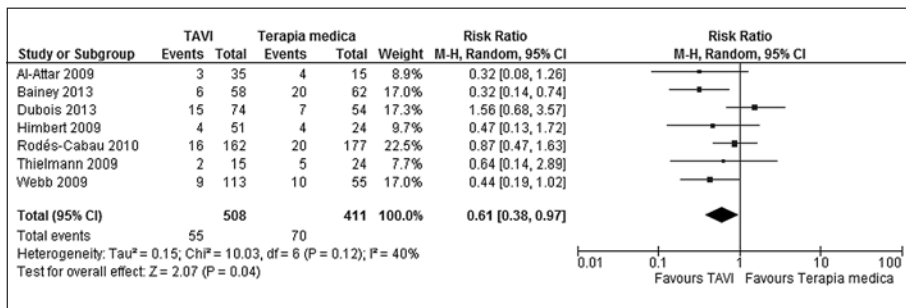


Figura 14. Esito: mortalità a 30 gg studi osservazionali.

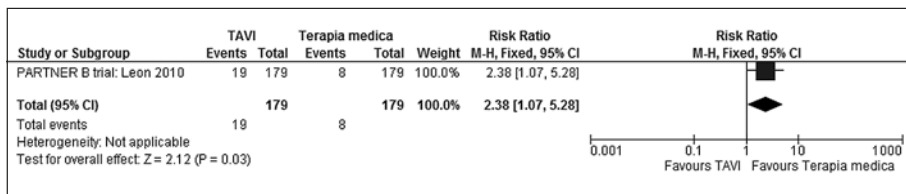


Figura 15. Esito: ictus RCT.

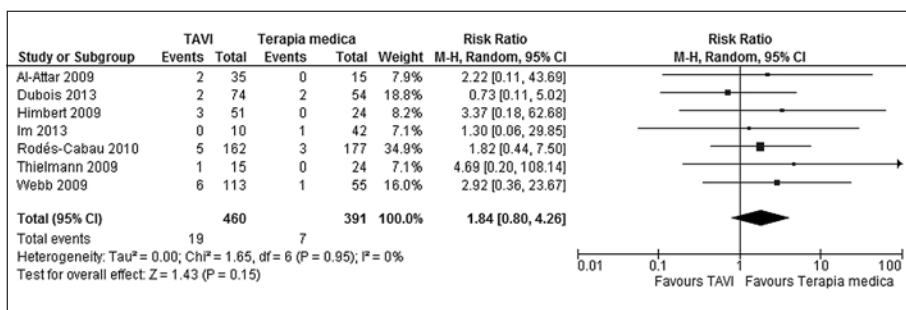


Figura 16. Esito: ictus studi osservazionali.

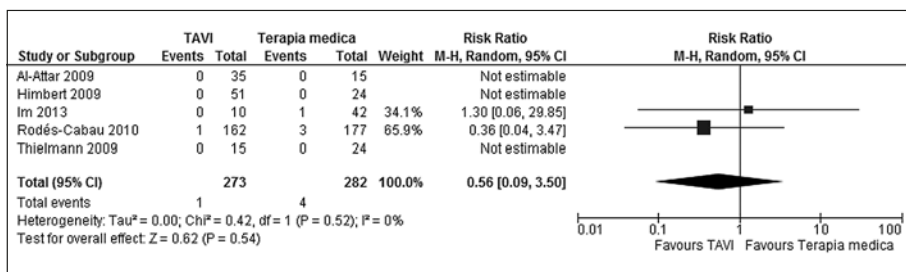


Figura 17. Esito: infarto studi osservazionali.

## Conclusioni

Sulla base delle conoscenze disponibili, i pazienti eleggibili all'intervento TAVI sono quelli con rischio operatorio troppo elevato (EuroSCORE logistico >20% per pazienti di età superiore a 75 anni; EuroSCORE logistico >10% per pazienti di età superiore a 85 anni) e quelli anche di età non avanzata non operabili con

intervento cardiocirurgico di sostituzione valvolare aortica a causa di controindicazioni all'intervento cardiocirurgico a cuore aperto per gravi comorbilità o affetti da condizioni patologiche particolari quali, per esempio, aorta a porcellana, insufficienza respiratoria grave, cirrosi epatica avanzata, morbo di Paget o gravi anomalie della conformazione toracica, precedente irradiazione del torace, presenza di by-pass aorto-coronarici pervi.

## Appendice. Strategia di ricerca bibliografica

<b>Banca dati:</b> The Cochrane Library	
<b>Periodo:</b> gennaio 2000-luglio 2015	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. MeSH descriptor: [Heart Valve Diseases] this term only</li> <li>2. MeSH descriptor: [Aortic Valve Stenosis] explode all trees</li> <li>3. (aortic near/2 (stenosis or stenoses)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)</li> <li>4. (valv* near/2 disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)</li> <li>5. #1 or #2 or #3 or #4</li> <li>6. ((percutan* or transcath*) near/3 valve*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>7. TAVR (Word variations have been searched)</li> <li>8. TAVI (Word variations have been searched)</li> <li>9. ((transap* or transventric* or percutan* or transcath*) near/3 (deliver* or access* or approach* or minimal*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)</li> <li>10. transcath* near/2 implantation</li> <li>11. #6 or #7 or #8 or #9 or #10</li> <li>12. #5 and #11</li> </ol>
<b>Banca dati:</b> PubMed	
<b>Periodo:</b> gennaio 2000-luglio 2015	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. "Aortic Valve/abnormalities"[Mesh]</li> <li>2. "Heart Valve Diseases"[Mesh:NoExp]</li> <li>3. (aortic*[tiab] AND (stenosis[tiab] OR stenoses[tiab]))</li> <li>4. (valv*[tiab] AND disease[tiab])</li> <li>5. #1 OR #2 OR #3 OR #4</li> <li>6. ((percutan*[tiab] OR transcath*[tiab]) AND valve*[tiab])</li> <li>7. PAVR[tiab] OR TAVR[tiab] OR TAVI[tiab]</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>8. ((transap*[tiab] OR transventric*[tiab] OR percutan*[tiab] OR transcath*[tiab]) AND (deliver*[tiab] OR access*[tiab] OR approach*[tiab] OR minimal*[tiab]))</li> <li>9. (transcath*[tiab] AND implantation[tiab])</li> <li>10. #6 OR #7 OR #8 OR #9</li> <li>11. #5 AND #10</li> <li>12. animals [mh] NOT humans [mh]</li> <li>13. #11 NOT #12</li> </ol>
<b>Banca dati:</b> EMBASE (embase.com)	
<b>Periodo:</b> gennaio 2000-luglio 2015	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 'valvular heart disease'/de OR</li> <li>2. 'aorta valve stenosis'/exp OR</li> <li>3. (aortic NEAR/2 stenosis?):ab,ti</li> <li>4. (valv* NEAR/2 disease):ab,ti</li> <li>5. #1 or #2 or #3 or #4</li> <li>6. (((percutan* OR transcath*) NEAR/3 valve*):ab,ti</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>7. pavr:ab,ti OR tavr:ab,ti OR tavi:ab,ti</li> <li>8. (transap* OR transventric* OR percutan* OR transcath*) NEAR/3 (deliver* OR access* OR approach* OR minimal*)</li> <li>9. (transcath* NEAR/2 implantation)</li> <li>10. #6 or #7 or #8 or #9</li> <li>11. #5 and #10 AND [embase]/lim</li> </ol>
Limiti: Humans	
<b>Banca dati:</b> CINAHL (EbscoHost)	
<b>Periodo:</b> gennaio 2000-luglio 2015	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (MH "Heart Valve Diseases")</li> <li>2. (MH "Aortic Valve Stenosis+")</li> <li>3. TX(aortic N2 stenosis?)</li> <li>4. TX(valv* N2 disease)</li> <li>5. S1 OR S2 OR S3 OR S4</li> <li>6. ((percutan* OR transcath*) N3 valve*)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>7. TX(transcath* N2 implantation)</li> <li>8. TX TAVI OR TX TAVR</li> <li>9. TX((transap* OR transventric* OR percutan* OR transcath*) N3 (deliver* OR access* OR approach* OR minimal*))</li> <li>10. S6 OR S7 OR S8 OR S9</li> <li>11. S5 AND S10</li> </ol>
Limiti: Humans	
<b>Banca dati:</b> clinical trials.gov	
<b>Periodo:</b> 2012-luglio 2015	
tavi OR tavr OR pavr OR "transcatheter aortic valve implantation" OR "transcatheter aortic valve replacement" OR "Percutaneous aortic valve replacement"   Completed   "Aortic Valve Stenosis" OR "Heart Valve Diseases	

*Conflitto di interessi:* gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

## Bibliografia

- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, 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). *Eur Heart J* 2012; 33: 2451-96.
- European Society of Cardiology 2012. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: S1-44.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, 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: e521-643.
- Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1002-12.
- Kolh P, Kerzmann A, Honore C, Comte L, Limet R. Aortic valve surgery in octogenarians: predictive factors for operative and long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 600-6.
- Melby SJ, Zierer A, Kaiser SP, et al. Aortic valve replacement in octogenarians: risk factors for early and late mortality. *Ann Thorac Surg*; 83: 1651-7.
- Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: results from a cohort of 277 patients aged 80 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 722-7.
- Huber CH, Goeber V, Bertat P, Carrel T, Eckstein F. Benefits of cardiac surgery in octogenarians – a postoperative quality of life assessment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 1099-105.
- Jung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: a European experience. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32: 609-61.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002; 106: 3006-8.
- Mack MJ, Holmes DR, Webb J, et al. Patient selection for transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (17 Suppl):S1-10. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.707.
- Nainggolan L. Germany tops TAVI table, but room for growth remains, 1 November, 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://www.theheart.org/article/1302119.do>.
- FDA NEWS RELEASE. FDA expands approved use of Sapien artificial heart valve. 19 Ottobre 2012. Disponibile all'indirizzo: [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm323478.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm323478.htm).
- D'Errigo P, Barbanti M, Santini F, et al.; Gruppo di Lavoro dello Studio OBSERVANT Risultati dello studio OBSERVANT: caratteristiche cliniche ed esiti a breve termine della popolazione arruolata sottoposta a sostituzione valvolare aortica (transcatteteri versus chirurgica). *G Ital Cardiol* 2014; 15: 177-84.
- Vecchi S, Minozzi S, Mitrova Z, Amato L, Davoli M. Sostituzione valvolare aortica per via percutanea e transapicale: revisione sistematica della letteratura su efficacia e sicurezza, sviluppata nel 2014 nell'ambito del progetto "Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement", finanziato dal Ministero della Salute, anno 2009.
- Higgins JPT, Green S (eds). *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)
- Wells G, Shea B, O'Connell J, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analysis. 2011. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute. Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) (accessed 17 feb 2014).
- The GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490-4.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-6.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383-94.
- Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook D, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 605-14.
- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al.; U.S. Core Valve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1790-8.
- [PARTNER A Trial]. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012; 366: 1686-95.
- [PARTNER A Trial]. MakkarMiller DC, Blackstone EH, Mack MJ, et al. Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143: 832-43.
- [PARTNER A Trial]. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 2187-98.
- [PARTNER A Trial]. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al.; PARTNER 1 trial investigators. 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.
- Reardon M, Adams DH, Kleiman NS, et al. 2-year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 113-21.
- [STACCATO Trial]. Nielsen HH, Klaaborg KE, Nissen H, et al. A prospective, randomised trial of transapical transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement in operable elderly patients with aortic stenosis: the STACCATO trial. *EuroIntervention* 2012; 8: 383-9.
- [NOTION Trial]. Thyregod H, Steinbrüchel D, Ihlemann N, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: one-year results from the all-comers nordic aortic valve intervention (NOTION) randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2184-94.
- [PARTNER B Trial]. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597-607.
- [PARTNER B Trial]. Miller Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1696-704.

32. Al-Attar N, Himbert D, Descoutures F, et al. Transcatheter aortic valve implantation: selection strategy is crucial for outcome. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1757-62.
33. Appel CF, Hultkvist H, Nylander E, et al. Transcatheter versus surgical treatment for aortic stenosis: patient selection and early outcome. *Scand Cardiovasc J* 2012; 46: 301-7.
34. Bainey KR, Natarajan MK, Mercuri M, et al. Treatment assignment of high-risk symptomatic severe aortic stenosis patients referred for transcatheter AorticValve implantation. *Am J Cardiol* 2013; 112: 100-3.
35. Clavel MA, Webb JG, Rodés-Cabau J, 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.
36. Conradi L, Seiffert M, Treede H, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a propensity score analysis in patients at high surgical risk. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 64-71.
37. D'Errigo P, Barbanti M, Ranucci M, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: results from an intermediate risk propensity-matched population of the Italian OBSERVANT study. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1945-52.
38. De Carlo M, Giannini C, Etti F, et al. Impact of treatment choice on the outcome of patients proposed for transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2010; 6: 568-74.
39. D'Onofrio A, Rizzoli G, Messina A, 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: 1065-71.
40. Dubois C, Coosemans M, Rega F, 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. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17: 492-500.
41. Ewe SH, Ajmone Marsan N, Pepi 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: 1113-20.
42. Falcone M, Russo A, Mancone 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: 758-63.
43. Fox H, Buttner S, Hemmann K, et al. Transcatheter aortic valve implantation improves outcome compared to open-heart surgery in kidney transplant recipients requiring aortic valve replacement. *J Cardiol* 2013; 61: 423-7.
44. Higgins J, Ye J, Humphries KH, et al. Early clinical outcomes after transapical aortic valve implantation: a propensity-matched comparison with conventional aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: e47-52.
45. Himbert D, Descoutures F, Al-Attar N, et al. Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 303-11.
46. Holzhey DM, Shi W, Rastan A, Borger MA, Hansig M, Mohr FW. Transapical versus conventional aortic valve replacement: a propensity-matched comparison. *Heart Surg Forum* 2012; 15: e4-8.
47. Im E, Hong MK, Ko YG, 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.
48. 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: 57-63.
49. Latib A, Maisano F, Bertoldi L, et al. Transcatheter vs surgical aortic valve replacement in intermediate-surgical-risk patients with aortic stenosis: a propensity score-matched case-control study. *Am Heart J* 2012; 164: 910-7.
50. Motloch LJ, Reda S, Rottlaender D, et al. Postprocedural atrial fibrillation after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 124-31.
51. Piazza N, Kalesan B, van Mieghem N, et al. A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 443-51.
52. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1080-90.
53. Silberman S, Abu Akr F, Bitran D, et al. Comparison between transcatheter and surgical aortic valve replacement: a single-center experience. *J Heart Valve Dis* 2013; 22: 448-54.
54. Stohr R, Dohmen G, Herpertz 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: 595-600.
55. Tamburino C, Barbanti M, Capodanno D, et al. Comparison of complications and outcomes to one year of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1487-93.
56. Thielmann M, Wendt D, Eggebrecht H, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with very high risk for conventional aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1468-74.
57. Walther T, Schuler G, Borger MA, et al. Transapical aortic valve implantation in 100 consecutive patients: comparison to propensity-matched conventional aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2010; 31: 1398-403.
58. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, et al. Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3009-16.
59. Wenaweser P, Pilgrim T, Kadner A, et al. Clinical outcomes of patients with severe aortic stenosis at increased surgical risk according to treatment modality. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2151-62.
60. Zierer A, Wimmer-Greinecker G, Martens S, et al. Is transapical aortic valve implantation really less invasive than minimally invasive aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 1067-72.

---

Indirizzo per la corrispondenza:  
Dott. Laura Amato  
UOSD Documentazione Scientifica  
Dipartimento di Epidemiologia del  
Servizio Sanitario Regionale del Lazio  
Via Cristoforo Colombo 112  
00147 Roma  
E-mail: l.amato@deplazio.it