



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

RELAZIONE FINALE RICERCA FINALIZZATA

Istituto/D.I.	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'		
Titolo ricerca	TAVI versus traditional approaches in treating severe symptomatic aortic stenosis		
Responsabile	DR STEFANO ROSATO		
Data convenzione	14/11/2011		
Cod. ricerca	GR-2009-1605075		
Data Inizio	01/12/2011	Data fine autorizzata	30/11/2015

Relazione Finale	Data Compilazione: 28/01/2016
-------------------------	-------------------------------

A. Unità Operative partecipanti:
UO1: Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute - ISS

B. Obiettivi del progetto
<p>La stenosi aortica severa e sintomatica (SASS) rappresenta un importante problema di salute pubblica nel mondo occidentale a causa della sua prognosi infausta e per la sua crescente prevalenza legata al progressivo invecchiamento della popolazione.</p> <p>La sostituzione valvolare aortica chirurgica (AVR) rappresenta la procedura d'elezione per questi pazienti al fine di ottenere una significativa riduzione della mortalità e della disabilità.</p> <p>Fino a qualche anno fa, per i pazienti SASS, erano disponibili tre alternative terapeutiche: 1) l'AVR, 2) la valvuloplastica (VP) salvavita, e 3) la terapia medica (TM).</p> <p>A partire dal 2007, ed in maniera più diffusa dal 2009, in Italia si è resa disponibile una nuova procedura terapeutica per il trattamento della SASS: l'impianto transcateretere della valvola aortica (TAVI).</p> <p>La TAVI è meno invasiva rispetto all'approccio d'elezione convenzionale ed è eseguibile dai cardiologi interventisti nei laboratori di emodinamica.</p> <p>Il Progetto "TAVI versus traditional approaches in treating severe symptomatic aortic stenosis" rappresenta il primo studio osservazionale con l'obiettivo di valutare l'efficacia comparativa delle TAVI in confronto con le AVR e le VP per il trattamento delle SASS. Il progetto si propone inoltre di elaborare una proposta di linea guida per la codifica della TAVI su SDO.</p> <p>Il disegno dello studio è basato sul Progetto OBSERVANT, un'indagine nazionale avviata e coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità, per valutare appropriatezza ed efficacia delle procedure AVR e TAVI.</p>



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

C. Metodologia applicata:

Efficacia comparativa delle TAVI versus AVR

L'identificazione e la raccolta dati delle AVR nel triennio 2006-2008 per il trattamento dei pazienti SASS è stata effettuata utilizzando l'intero archivio delle schede di dimissione ospedaliera (SDO).

La coorte delle procedure TAVI per il trattamento dei pazienti SASS è rappresentata dai pazienti trattati con TAVI e arruolati dal Progetto OBSERVANT; per garantire uniformità con la coorte dei pazienti SASS trattati con AVR i record relativi alla coorte dei pazienti TAVI è stata linkata anch'essa con il database SDO.

Il sistema di classificazione delle diagnosi ICD-IX-CM prevede una codifica per le stenosi aortiche (424.1) che non distingue le stenosi aortiche sintomatiche e severe; poiché l'obiettivo dello studio è confrontare le TAVI con le AVR per il trattamento delle SASS è stato necessario elaborare un algoritmo che consentisse l'identificazione delle procedure AVR realizzate per il trattamento delle SASS da SDO.

A tale scopo sono state utilizzate le SDO dei ricoveri ospedalieri dei pazienti SASS trattati con AVR inclusi nel database OBSERVANT ed attraverso la loro analisi è stato definito un algoritmo specifico per ogni centro.

Per ogni paziente entrato nella popolazione dello studio è stata analizzata la SDO corrispondente al ricovero indice del trattamento della SASS (AVR o TAVI) e tutti gli eventuali ricoveri precedenti i tre anni la data del trattamento in esame per poter determinare una serie di comorbidità e condizioni che fossero capaci di fornire una stima del rischio a priori di ogni paziente.

La stima dell'efficacia comparativa della TAVI in confronto con l'AVR per il trattamento della SASS è espressa sottoforma di odds ratio (OR) per quanto riguarda l'esito a breve termine di mortalità e sottoforma di hazard Ratio (HR) quando si confronta l'esito di mortalità e di MACCE a medio termine.

La costruzione del modello predittivo è stata realizzata attraverso la regressione logistica multivariata per l'esito a breve termine ed i modelli di sopravvivenza di Cox per gli esiti a medio termine.

Efficacia comparativa delle TAVI versus VP

Successivamente ad aver consultato i responsabili della Società Italiana Cardiologia Interventistica (GISE), il GdL dello studio ha appreso che, nel periodo 2006-2008, il 90% circa delle VP eseguite per il trattamento dei pazienti SASS ad alto rischio preoperatorio a livello nazionale venivano eseguite nella AOU Careggi e presso il Policlinico S. Orsola – Malpighi.

I responsabili delle due emodinamiche hanno accettato di partecipare allo studio e di contribuire con l'invio dei database a loro disposizione riguardanti le VP effettuate su pazienti SASS nel periodo 2006-2008, completi di variabili anagrafiche, comorbidità cliniche dei pazienti e alcuni dati procedurali. Successivamente anche la Cardiologia dell'A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino, si è dichiarato interessato allo studio e disponibile a mettere a disposizione i propri dati.

I database delle emodinamiche del Policlinico S. Orsola e dell'A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino sono stati effettivamente acquisiti ed elaborati, mentre il database dell'emodinamica dell'AOU Careggi, dopo consulto con il responsabile e visione del database, è stato deliberato di non farne uso per la scarsa completezza ed affidabilità delle informazioni contenute.

La coorte delle procedure TAVI per il trattamento dei pazienti SASS è rappresentata ancora una volta dai pazienti trattati con TAVI e arruolati dal Progetto OBSERVANT.

L'esito, su cui sono stati basati i confronti tra le procedure VP versus TAVI, è rappresentato dalla



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

mortalità a breve e medio termine e dagli eventi cerebro-cardiovascolari maggiori (mortalità, infarto, ictus, by-pass aortocoronarico o angioplastica coronarica – MACCE) a medio termine.

Il calcolo delle stime di efficacia comparativa tra le VP del periodo 2006-2008 e le TAVI del database OBSERVANT, aggiustate per il profilo di rischio "a priori" del paziente, sono espresse sottoforma di OR per quanto riguarda l'esito di mortalità a 30 giorni e sottoforma di HR nel caso di confronto della mortalità e del MACCE a 3 anni.

La costruzione del modello predittivo è stata realizzata attraverso la regressione logistica multivariata per l'esito a breve termine e i modelli di sopravvivenza di COX multivariati per gli esiti espressi come tempo di sopravvivenza a medio termine.

Controllo di qualità

E' stato implementato un controllo di qualità dei dati clinici relativi alle TAVI e raccolti nell'ambito dello studio OBSERVANT.

In una prima fase si è cercato di individuare i codici utilizzati nelle diverse Regioni per identificare i trattamenti in studio attraverso la consultazione dei sistemi informativi correnti (SDO), strategia che si è rilevata non percorribile. Per poter procedere al controllo effettivo della completezza dell'arruolamento della coorte TAVI è stato necessario mettere in atto un'attività di monitoraggio da parte di osservatori esterni.

La CRO CLINICAL RESEARCH TECHNOLOGY SRL è stata ufficialmente incaricata di occuparsi delle operazioni di monitoraggio e suoi osservatori, in piena aderenza a rigide Standard Operating Procedures (SOPs), hanno contattato i centri partecipanti allo studio OBSERVANT per verificarne l'operato in termini di arruolamento dei pazienti e per garantire la qualità dei dati raccolti.

D. Risultati ottenuti complessivi e delle singole unità operative:

D.1. Risultati Complessivi

1. Stima dell'efficacia comparativa della TAVI versus l'AVR per il trattamento della SASS

a) Link delle AVR del database OBSERVANT con le SDO

Alla fine dei vari passaggi implementati, 5687 pazienti SASS (99.2%) trattati con AVR e appartenenti al database OBSERVANT sono risultati linkati con una SDO.

b) Definizione e applicazione algoritmo di identificazione delle AVR per il trattamento della SASS nelle SDO relative agli anni 2006-2008

E' stato definito un algoritmo per ogni centro di cardiocirurgia partecipante allo studio OBSERVANT. L'applicazione dell'algoritmo definito alle SDO del periodo 2006-2008, ha portato alla selezione di 18313 pazienti SASS trattati con AVR nel periodo 2006-2008.

c) Link delle TAVI del database OBSERVANT con le SDO

1853 pazienti SASS (95.4%) trattati con la TAVI e partecipanti al database OBSERVANT sono risultati linkati con una SDO.

d) I pazienti SASS trattati con AVR hanno generalmente un profilo di rischio più basso rispetto a quelli trattati con TAVI.

Le stime grezze dei tassi di mortalità e di MACCE delle TAVI e delle AVR per il trattamento della SASS sono sempre nettamente a favore delle AVR.

Poiché la distribuzione del profilo di rischio delle due popolazioni a confronto è risultato molto disomogeneo sono state implementate le opportune procedure statistiche di risk adjustent per la



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

stima dell'efficacia comparativa delle TAVI versus le AVR aggiustate per il rischio preoperatorio del paziente

Le stime aggiustate dell'efficacia comparativa delle TAVI versus le AVR per profilo di rischio preoperatorio del paziente svelano che la TAVI, seppur in maniera non significativa, ha una performance migliore a 30 giorni (OR= 0.89; IC 95%: 0.67 - 1.18).

Le stime dell'HR ad 1-, 2- e 3- anni mostrano che nel lungo periodo la TAVI ha una performance peggiore dell'AVR per il trattamento della SASS:

HR di mortalità a 3 anni = 1.69; IC 95%: 1.51 - 1.89

HR di libertà da MACCE = 1.67; IC 95%: 1.51 - 1.84

2. Stima dell'efficacia comparativa della TAVI versus la VP per il trattamento della SASS

Il database delle VP per il trattamento dei pazienti SASS relativo al periodo 2006-2008 dell'Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino – Molinette conta 119 record.

Tra i 119 ricoveri di pazienti SASS trattati con VP, 104 (87%) sono risultati linkati sia con la corrispettiva SDO che, per la determinazione dello stato in vita, con il registro dell'anagrafe tributaria.

Poiché il profilo di rischio delle due popolazioni a confronto è risultato essere molto eterogeneo anche l'efficacia comparativa della VP versus la TAVI per il trattamento della SASS è stata stimata implementando le opportune procedure di risk adjustment.

La mortalità aggiustata a 30 giorni della VP non è risultata significativamente superiore alla mortalità della TAVI per il trattamento della SASS (OR = 1.29; IC 95%: 0.52 - 2.76).

A 3 anni la VP è risultata significativamente associata ad una maggiore mortalità e un maggiore tasso di MACCE (sopravvivenza: HR = 2.01, IC 95% 1.50 - 2.67; libertà da MACCE: HR = 1.86, IC 95% 1.41 - 2.44)

3. Proposta Linee guida per la codifica della TAVI su SDO

Attualmente in Italia, nonostante il sempre maggior utilizzo della procedura di sostituzione transcateretere della valvola aortica, non esiste un sistema di codifica uniforme su tutto il territorio nazionale.

Successivamente ad aver verificato che non esiste un sistema univoco di codifica della TAVI neppure a livello regionale si è cercato di stabilire un sistema di individuazione delle TAVI a livello di singola struttura.

L'analisi delle codifiche per singolo centro ospedaliero ha evidenziato come non sia possibile identificare una combinazione di codici ICD9-CM che venga largamente utilizzata negli Ospedali Italiani per identificare in modo univoco i pazienti ricoverati per SASS e trattati con procedura TAVI. I criteri di massima che si propone di utilizzare e che comunque andranno sottoposti ad ulteriore revisione e verifica sono i seguenti:

- Nei campi diagnosi la presenza di almeno un codice che identifichi una diagnosi di patologia della valvola aortica;

- nei campi procedura dovrebbe essere sempre riportato il codice 35.21 (SOSTITUZIONE DELLA VALVOLA AORTICA CON BIOPROTESI) in combinazione con altri codici che permettano di distinguere tra approccio percutaneo (37.22) ed approccio trasapicale (37.22 + 37.11 oppure + 34.01).

L'uso del codice 35.22 (ALTRA SOSTITUZIONE DI VALVOLA AORTICA CON PROTESI) in combinazione con il codice 39.61 (CIRCOLAZIONE EXTRACORPOREA AUSILIARIA) in uno dei



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

campi procedura, dovrebbero essere viceversa usati per identificare i pazienti sottoposti ad AVR.

D.2 Risultati Singole UO:

Il progetto prevede una sola UO, alla quale vanno attribuiti tutti i risultati precedentemente descritti.

E. Abstract Ricerca per la pubblicazione Internet

La stenosi aortica severa e sintomatica (SASS) rappresenta un importante problema di salute pubblica nel mondo occidentale a causa della sua prognosi infausta e per la sua crescente prevalenza legata al progressivo invecchiamento della popolazione.

A partire dal 2009, in Italia è stata diffusamente introdotta nella pratica clinica una nuova procedura terapeutica per il trattamento della SASS: l'impianto transcateretere della valvola aortica (TAVI).

Il Progetto "TAVI versus traditional approaches in treating severe symptomatic aortic stenosis" si configura come uno spin-off del Progetto OBSERVANT e rappresenta il primo studio osservazionale per la valutazione dell'efficacia comparativa, a breve e medio termine, delle TAVI in confronto ai trattamenti tradizionalmente disponibili per il trattamento delle SASS, la sostituzione chirurgica della valvola aortica (AVR) e la valvuloplastica (VP).

Per le finalità del Progetto è stata implementata una doppia strategia di raccolta dati:

Prospettica per ogni paziente sottoposto a intervento di TAVI (database OBSERVANT) e retrospettiva per i pazienti sottoposti ad un trattamento tradizionale nei tre anni precedenti l'introduzione delle TAVI nella pratica clinica del SSN italiano (2006-08), avvalendosi di database clinici tenuti da singoli professionisti per le VP e dell'archivio delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) per le AVR.

Un approccio prospettico per la raccolta dati su AVR e VP sarebbe risultato inappropriato in quanto a partire dal 2009, i pazienti SASS considerati ad alto rischio pre-operatorio sono stati spesso indirizzati verso una procedura TAVI piuttosto che ai più rischiosi o palliativi trattamenti tradizionali.

Per valutare la precisione delle informazioni raccolte, sono state messe in atto delle procedure di Monitoraggio Clinico che hanno consentito di definire la qualità dei dati analizzati.

La valutazione dell'efficacia comparativa della TAVI versus l'AVR e la VP è stata stimata applicando le più opportune tecniche di risk adjustment che consentissero di tener conto del diverso case mix in termini di rischio pre-operatorio dei pazienti trattati con l'una o l'altra procedura (regressione logistica multivariata per l'esito a breve termine e modelli di



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

sopravvivenza di Cox per gli esiti a medio termine).

L'OR a 30 giorni della TAVI versus l'AVR e la VP per il trattamento della SASS è risultato essere 0.9 ($p = 0.403$) e 1.3 ($p = 0.544$), rispettivamente.

A 3 anni, l'HR della TAVI versus l'AVR è risultato essere 1.7 ($p < 0.001$) sia per la mortalità che per il MACCE, mentre l'HR della TAVI versus la VP è risultato essere 0.5 ($p < 0.001$) sia per la mortalità che per il MACCE. Le stime riportate sono aggiustate per il profilo di rischio pre-operatorio del paziente.

L'analisi delle codifiche della procedura TAVI per singolo centro ospedaliero ha evidenziato come non sia possibile identificare una combinazione di codici ICD9-CM che venga largamente utilizzata neanche a livello di singolo ospedale per identificare in modo univoco i pazienti ricoverati per SASS e trattati con procedura TAVI. Per tale motivo è stata redatta una Linea Guida per la codifica delle TAVI su SDO.

In conclusione, sebbene la TAVI rappresenti una valida alternativa per il trattamento della SASS nei pazienti con un profilo di rischio pre-operatorio proibitivo, ulteriori studi sono necessari, in particolare sulla nuova generazione di protesi valvolari, prima di estendere il suo utilizzo per il trattamento della SASS nei pazienti a basso e medio rischio.

F1. Prodotti della Ricerca (correlati al progetto)

Linea guida per la codifica delle TAVI su schede di dimissione ospedaliera

Sito internet dedicato per la divulgazione dei risultati:

<http://www.outcomeresearch.it/GR09>

F.2 Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

Il draft con i risultati dello studio da sottoporre ad una rivista scientifica internazionale è in fase di preparazione

G. Costo Complessivo del progetto- Finanziamento Ministero Salute

Costo Complessivo progetto: € 226.350,00

Finanziamento Ministero Salute: € 226.350,00

Altri Finanziamenti:

Ente Finanziatore:.....€.....

Ente Finanziatore:.....€.....

Ente Finanziatore:.....€.....