

LE TAVI IN ITALIA: UNA CRESCITA DISOMOGENEA

G. Masiero, G. Musumeci

USC Cardiologia, Ospedale Santa Croce e Carle, Cuneo.

Abstract

L'Impianto Transcatetere di Valvola Aortica (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) è divenuto il trattamento di scelta nei pazienti affetti da stenosi aortica severa sintomatica inoperabili e la strategia preferita in coloro che sono considerati ad intermedio/alto rischio chirurgico e presentano specifiche caratteristiche cliniche ed anatomiche. Le evidenze scientifiche accumulate e le innovazioni tecnologiche dei device utilizzati hanno permesso la progressiva riduzione delle complicanze e la semplificazione della procedura, favorendo inoltre la graduale espansione delle indicazioni all'impianto di TAVI, con una crescente stima dei volumi procedurali annui. Profonde disparità geografiche e socio-economiche sono state riscontrate, tuttavia, nel grado di accesso e utilizzo delle TAVI nel mondo così come nella nostra realtà nazionale, che si traducono in un gradiente di penetrazione della metodica direttamente correlato alla prosperità economica del sistema sanitario del paese preso in esame. Il seguente documento propone un bilancio delle più recenti innovazioni e delle prospettive future nell'utilizzo delle TAVI e fornisce un resoconto analitico dell'attuale realtà italiana nel trattamento percutaneo della stenosi valvolare aortica.

La Stenosi Valvolare Aortica (SA) rappresenta la valvulopatia più comune in Europa e nel Nord America, con una prevalenza in continua crescita a causa dell'invecchiamento progressivo della popolazione¹. Il tasso di incidenza di SA severa risulta pari a 4.4%/anno nella popolazione generale di età superiore ai 65 anni; tra questi, tuttavia, più del 40% dei pazienti affetti da SA severa asintomatica presenta controindicazioni all'intervento chirurgico tradizionale di sostituzione valvolare (SAVR, Surgical Aortic Valve Replacement).

Negli ultimi 15 anni, l'Impianto Transcatetere di Valvola Aortica (TAVI, Transcatheter Aortic Valve Implantation) si è dimostrato superiore in termini di sopravvivenza, rispetto alla terapia medica, in soggetti anziani inoperabili e non inferiore, rispetto alla chirurgia, in pazienti a rischio intermedio/alto, andando incontro ad una crescita e diffusione esponenziali². In tale contesto, si prevede infatti una crescita annuale del 7% dei potenziali candidati a TAVI, superando, esclusivamente in Europa, i 120.000 pazienti/anno³. Le evidenze scientifiche accumulate, l'introduzione di protesi di nuova generazione con la riduzione delle complicanze cardiache, cerebrali e soprattutto vascolari e la progressiva semplificazione della procedura stanno inoltre favorendo la progressiva espansione delle indicazioni alla correzione percutanea della valvulopatia aortica, rivolgendosi a pazienti di età avanzata a basso rischio chirurgico o alla correzione della stenosi aortica moderata sintomatica o dell'insufficienza severa⁴. In un simile scenario, la stima del volume procedurale prevede un'ulteriore crescita annua del 50%³. Studi recenti hanno tuttavia riscontrato profonde disparità geografiche e socio-economiche nel grado di accesso e utilizzo della TAVI nel mondo, che si traducono in un gradiente di penetrazione della metodica direttamente correlato alla prosperità economica del sistema sanitario del paese preso in esame⁴. Proponiamo pertanto una panoramica dello stato dell'arte attuale della TAVI, fornendo un breve resoconto delle più recenti innovazioni e delle prospettive future e analizzando più nel dettaglio la penetrazione di tale metodica nella realtà nazionale Italiana.

Stato dell'arte

Al primo pionieristico impianto di TAVI, avvenuto nel 2002, hanno fatto seguito numerosi studi randomizzati e registri osservazionali di confronto verso la terapia medica o l'intervento chirurgico tradizionale che hanno arruolato, a partire dal 2007, più di 15.000 pazienti, dimostrando la superiorità della metodica in termini di sopravvivenza, rispetto alla terapia medica, in soggetti inoperabili e la non inferiorità, rispetto alla chirurgia, in pazienti a rischio intermedio/alto⁴. Le sottoanalisi dei più recenti studi coinvolgenti pazienti di età media non inferiore ad 80 anni ma a rischio chirurgico intermedio (Society of Thoracic Surgeon, STS-PROM, score medio compreso tra 4 e 8) hanno inoltre dimostrato, se applicato l'approccio transfemorale, la superiorità dell'impianto percutaneo rispetto alla soluzione chirurgica⁵. Alla luce di tali evidenze, le più recenti Linee Guida Europee sul trattamento della SA favoriscono il trattamento percutaneo transfemorale dei pazienti anziani affetti da un rischio chirurgico non trascurabile, rimandando tuttavia la scelta tra TAVI e SAVR ad una valutazione multidisciplinare da parte di un Heart Team (raccomandazione classe I C), che deve analizzare elementi clinici e anatomici, aspetti tecnici procedurali e le ulteriori comorbidità che potrebbero necessitare di una correzione chirurgica per selezionare il trattamento più sicuro ed efficace per il singolo paziente⁵ (tab. I). Allo stato attuale, l'approccio transcatetere è infatti ancora gravato da un maggiore tasso di complicanze vascolari, di impianto di pacemaker e di leak paravalvolare, con una gravità strettamente correlata al tipo di device utilizzato e alla selezione del paziente; con la tecnica chirurgica, d'altra parte, risultano più frequenti i sanguinamenti severi, l'insufficienza re-

Tabella I - Approccio integrato per la valutazione del rischio operatorio del paziente affetto da stenosi valvolare aortica severa asintomatica.

	<i>Pro-TAVR</i>	<i>Pro-SAVR</i>
	STS/EuroSCORE II $\geq 4\%$, Logistic EuroSCORE I $\geq 10\%$	STS/EuroSCORE II $< 4\%$, Logistic EuroSCORE I $< 10\%$
	Età ≥ 75 anni	Età < 75 anni
Caratteristiche Cliniche	Altre comorbidità severe non incluse nell'STS score, pregressa chirurgia cardiaca, frailty, ridotta mobilità e altre condizioni che limitano la riabilitazione post-procedurale	Sospetto di endocardite
	Accesso favorevole per TAVI transfemorale	Sfavorevole accesso (qualsiasi) per TAVI
Aspetti anatomici e tecnici	Aspetti sfavorevoli per SAVR: sequele di irradiazione toracica, aorta a porcellana, presenza di by-pass aortocoronarico pervio a rischio in caso di sternotomia, mismatch atteso protesi-paziente, severe deformazioni toraciche o scoliosi	Aspetti sfavorevoli per TAVI: breve distanza tra osti coronarici e annulus aortico, taglia dell'annulus aortico fuori del range per le TAVI, morfologia della radice aortica o valvolare (bicuspidia, grado e distribuzione delle calcificazioni) sfavorevole per TAVI, presenza di trombi in aorta o ventricolo sinistro
Condizioni cardiache in aggiunta alla stenosi aortica che richiedano valutazione per possibile intervento combinato	-	CAD severa, severa valvulopatia mitralica primitiva o tricuspidalica, aneurisma dell'aorta ascendente o ipertrofia del setto che richiedano trattamento chirurgico

nale acuta e la fibrillazione atriale di nuovo riscontro, mentre non si evidenziano differenze in termini di ictus cerebrale². I decenni di esperienza clinica accumulati nell'ambito delle TAVI, accanto ad un cospicuo investimento in termini di ricerca clinica, stanno tuttavia favorendo una progressiva semplificazione e il conseguimento di una maggiore sicurezza della procedura mediante le implementazioni tecniche della valvola e del sistema di rilascio, lo sviluppo di programmi di imaging dedicati per un'efficace pianificazione pre-procedurale, l'utilizzo di un approccio procedurale più minimalista quale il ricorso ad una sedazione blanda e alla guida ecocardiografica transtoracica. Tali innovazioni hanno difatti permesso la progressiva riduzione delle complicanze cardiache, cerebrali e soprattutto vascolari, autorizzando l'espansione delle possibili indicazioni delle TAVI a pazienti di età avanzata a basso rischio chirurgico o alla correzione della stenosi aortica moderata sintomatica o dell'insufficienza severa. D'altra parte, i limiti correlati ancora oggi alla metodica (la durabilità del device a causa di processi di degenerazione strutturale, il rischio non trascurabile di ictus ischemico e di impianto di pace-maker definitivo, il trattamento di anatomie complesse quali la bicuspidia aortica) rappre-

sentano lo stimolo per le ulteriori innovazioni necessarie all'apertura del mercato delle TAVI al trattamento dei pazienti di età più giovane¹. Nonostante tali sviluppi, la diffusione globale delle TAVI presenta una marcata disomogeneità geografica riconducibile a diversi fattori socio-economici che favoriscono una penetrazione della metodica direttamente correlata alla prosperità economica del sistema sanitario del paese preso in esame. Tali fattori comprendono gli elevati costi del device che gravano sulla spesa sanitaria, la necessità di infrastrutture adeguate, l'assenza di Heart-Team dedicati, la presenza di peculiari caratteristiche anatomiche della popolazione. Un'analisi condotta nel 2011 tra 11 Paesi Europei ha infatti dimostrato una variazione del numero di procedure di TAVI per milione di abitanti/anno compresa tra 6.1 impianti in Portogallo e 88.7 impianti in Germania⁴.

Le TAVI in Italia

Dal 2007 al 2017, in Italia, il numero di procedure di TAVI eseguite è cresciuto esponenzialmente fino a raggiungere le 5.528 procedure nell'anno 2017, registrando un aumento del 21% rispetto all'anno precedente, in analogia con il trend di crescita osservato in altri Paesi Europei⁶. Il rapporto di attività della Società Italiana di Cardiologia Interventista GISE ha raccolto nel 2017 i dati di 267 centri pari al 98.5% dei centri associati e ha permesso di puntualizzare la situazione del nostro Paese in merito all'applicazione di tale metodica:

- il numero di laboratori che eseguono TAVI in Italia è di 97, la quasi totalità dei quali presso centri dotati di Cardiocirurgia in sede e nel 19% dei casi presso una sala ibrida; nel 5% dei casi di centri privi di Cardiocirurgia, le procedure sono state svolte in strutture affiliate.
- L'incremento significativo del numero di procedure/anno eseguite è stato guidato dall'aumento registrato in alcune regioni più virtuose come la Lombardia, che nel 2017 ha eseguito 144 TAVI su un milione di abitanti, seguita da Toscana, Molise e Veneto, rispettivamente 120, 119 e 116 interventi su milione di abitanti (fig. 1).
- Il numero medio di TAVI eseguite per laboratorio è stato pari a 57 procedure/anno e più del 60% dei centri hanno riportato un volume medio di più di 30 procedure/anno. Le regioni a più elevata concentrazione di laboratori a maggiore volume procedurale annuo sono risultate le seguenti: Lombardia, Campania, Piemonte e Veneto; al contrario Marche, Molise, Abruzzo, Umbria, Basilicata e Sardegna hanno presentato la minor concentrazione di centri ad alto volume (fig. 2).
- L'accesso vascolare privilegiato è stato quello femorale, reperito nel 90% dei casi.
- In merito al tipo di device utilizzato, è stata registrata una discreta maggioranza di valvole espandibili (in prevalenza CoreValve, Lotus, Portico e Symetis rispettivamente nel 49%, 6%, 5% e 4% dei casi) rispetto a quelle montate su pallone (Edwards Sapien nel 33% dei casi), in assenza di significative differenze tra regioni.

Lo studio OBSERVANT è stato il primo studio finalizzato alla valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure SAVR e TAVI nel trattamento della stenosi aortica in Italia⁷⁻⁹. Si tratta di uno studio osservazio-

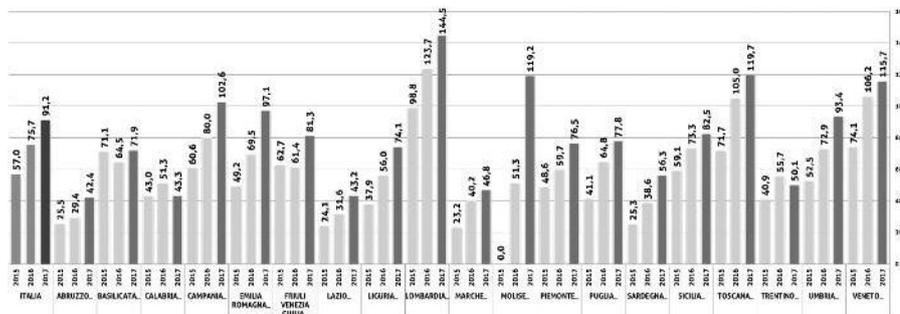


Fig. 1. Numero di impianti transcateretere di valvola aortica per milione di abitanti, in Italia, dal 2015 al 2017. Alto Adige e Valle d'Aosta non eseguono TAVI. Fonte: Dati GISE Think Heart 2018.

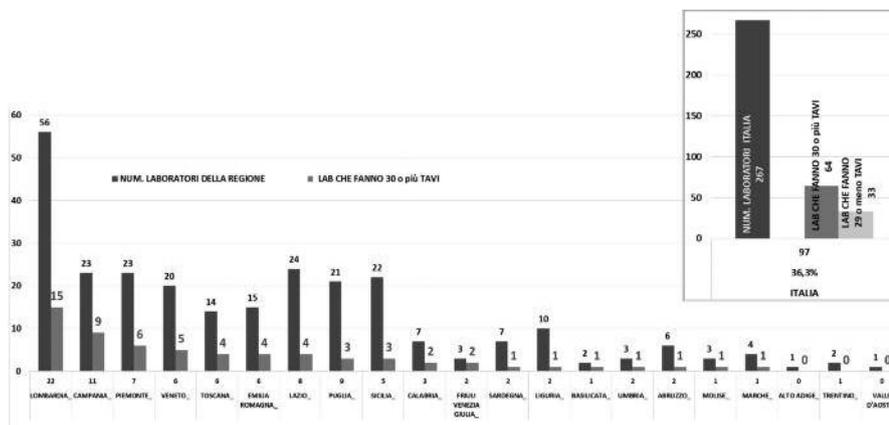


Fig. 2. Proporzioe dei laboratori che eseguono più di 30 TAVI/anno a livello regionale. Fonte: Dati GISE Think Heart 2018.

nale, prospettico, multicentrico che tra il dicembre 2010 e il giugno 2012 ha arruolato 5.707 pazienti chirurgici, 1.652 TAVI eseguite con approccio transfemorale e 259 TAVI eseguite con approccio transapicale, per un totale di 7.799 pazienti; 61 centri chirurgici e 34 centri di emodinamica hanno partecipato all'arruolamento. La scelta tra SAVR e TAVI è stata basata sul giudizio clinico degli Heart Team locali. I pazienti sottoposti a SAVR hanno presentato un profilo di rischio sensibilmente più basso, con un corrispondente valore medio di EuroSCORE logistico significativamente inferiore rispetto ai gruppi TAVI. La classe di rischio più rappresentata nel gruppo TAVI è stata quella compresa tra il 5% e il 10% ed in particolare, circa la metà dei pazienti sottoposti a TAVI transfemorale ha presentato un livello di EuroSCORE logistico <10%. L'analisi propensity-matched dei pazienti di età superiore a 80 anni a rischio chirurgico intermedio non ha evidenziato differenze tra il trattamento chirurgico e quello percutaneo in termini di sopravvivenza a breve e medio termine, mostrando tuttavia tassi e tipi di complicanze diverse tra i due gruppi¹⁰. I pazienti sottoposti a TAVI sono stati gravati infatti da maggiori tassi di complicanze

vascolari, leak para-valvolare e impianto di pace maker; i pazienti trattati chirurgicamente hanno riportato con maggior frequenza ictus peri-procedurale, insufficienza renale acuta, shock, sanguinamenti e maggiori gradienti trans-protesici. Nel dicembre 2016 ha preso il via la fase II di tale studio al fine di arruolare una nuova casistica di TAVI, anche con differenti profili di rischio rispetto alla precedente, e di valutare se l'impiego di dispositivi di nuova generazione, unito al progresso in termini di expertise dell'operatore, siano in grado di modificare gli esiti nel confronto tra SAVR e TAVI ¹¹.

Con 91 procedure per 1.000.000 di abitanti, il nostro Paese si colloca tra gli ultimi sistemi sanitari europei in termini di volume di TAVI impiantate/anno, con una diffusione sul territorio nazionale molto disomogenea e non sempre regolamentata. Solo 9 su 20 sono state le regioni che hanno emanato delibere di giunta o assessorili riconducibili a documenti di indirizzo e/o indicazioni sulla rimborsabilità. La mancanza di un'univoca identificazione della procedura nelle schede di dimissione ospedaliera al DRG e lo spesso inadeguato rimborso dell'intervento pongono il nostro Paese in una situazione di svantaggio rispetto ai principali sistemi sanitari avanzati e ne condizionano la differente adozione nelle regioni italiane. Il progetto di ricerca "Costs, cognitive abilities and quality of life of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement" (CCQ, ClinicalTrials.gov ID: NCT01852552) ha avuto come obiettivo proprio quello di stimare, nelle quattro regioni partecipanti (Piemonte, Emilia-Romagna, Lazio, Sicilia), i diversi costi del ricovero indice dei pazienti affetti da stenosi aortica severa trattati con SAVR o TAVI e dell'assistenza erogata ad 1 anno di follow-up per entrambe le procedure ¹². Tale analisi è stata effettuata su 372 pazienti arruolati consecutivamente dal dicembre 2012 al settembre 2015, valutando il costo del ricovero indice sia con un approccio di tipo full-costing, secondo la prospettiva dell'ospedale, sia attraverso le tariffe di ricovero previste dal nomenclatore tariffario regionale vigente la prospettiva del Servizio Sanitario Regionale (SSR). Per quanto riguarda le TAVI, il costo medio del ricovero indice è risultato quasi raddoppiato rispetto all'intervento cardiocirurgico (pari a € 32.120/€ 35.958 per la procedura di TAVI rispettivamente transfemorale TF e transapicale TA e € 17.441 per la SAVR) a fronte di comparabili costi secondo la prospettiva del SSR (rispettivamente pari a € 29.989, € 39.148 e € 32.020), caratterizzati entrambi da una grande variabilità interregionale. Se da una parte, il prezzo del dispositivo valvolare continua a rappresentare la quota maggiore responsabile del costo della procedura, d'altra parte la grande variabilità riscontrata tra la spesa totale del ricovero è da ricondurre ai diversi costi medi unitari peri e post-procedurali, alle diverse modalità organizzative e ai meccanismi di rimborso adottati, nonché alle tipologie di pazienti sottoposte al trattamento.

Requisiti minimi per Ospedali ed operatori TAVI in Italia

Per poter investire efficacemente in un'innovazione tecnologica quale la TAVI è necessario valutare attentamente il contesto locale di utilizzo al fine di promuovere le modalità più opportune per integrare la nuova tecnologia nell'offerta assistenziale corrente. Obiettivo fondamentale è pertanto quello di definire l'organizzazione di entrambe le fasi di selezione dei pazienti eleggibili al trattamento (ad es. presenza di un Heart Team) e di articolazione del nuo-

vo percorso in cui la procedura si inserisce (ad es. disponibilità di sala ibrida e ricorso alla Terapia Intensiva). Tale standardizzazione permette inoltre di raggiungere la riduzione della disomogeneità di costi dovuta a differenze non solamente di prestazioni fornite ma anche di modalità organizzative di erogazione delle procedure adottate che rischiano altrimenti di determinare iniquità di accesso della popolazione. Al fine di regolamentare l'utilizzo della TAVI in Italia, la Società Italiana di Cardiologia Interventistica (SICI-GISE) ha recentemente proposto una versione aggiornata dei requisiti minimi dei centri e degli operatori che effettuano tale procedura sul territorio nazionale⁶. Tale documento ha innanzitutto ridefinito i requisiti strutturali per i centri che effettuano TAVI, affinché siano svolte esclusivamente in centri dotati di un servizio di cardiocirurgia in sede, per un'adeguata pianificazione della strategia procedurale da parte dell'Heart Team e per far fronte alla seppur minima percentuale di procedure complicate (<1%) nelle quali è stata dimostrata l'effettiva efficacia di interventi cardiocirurgici d'emergenza. Un centro TAVI deve inoltre disporre di specifiche strutture per la gestione del paziente peri e post-procedurale (ad es. sala operatoria ibrida o, in assenza, uno stand by attivo, dell'équipe cardiocirurgica) e di figure professionali preparate ed essere dotate di equipaggiamento tecnico dedicato. La Società ha inoltre chiarito il percorso formativo e i requisiti per gli Istruttori/Proctor e gli operatori TAVI e stabilito i requisiti organizzativi, le strutture e le competenze necessarie a garantire un'adeguata gestione dei pazienti nelle fasi pre-procedurali, peri-procedurali e post-procedurali⁶. Al fine dell'elaborazione di un programma TAVI, il documento ha sancito, infine, l'imprescindibilità dalla presenza di un Heart Team, specialmente in un contesto di estensione della procedura ai pazienti a rischio intermedio. I limiti degli attuali score di rischio chirurgici impongono, infatti, un'attenta integrazione dell'STS-PROM score, il sistema più utilizzato, con la valutazione di altre condizioni, quali, ad esempio, la fragilità, le disfunzioni d'organo ed eventuali impedimenti tecnici⁶ (tab. I).

Conclusioni

Le evidenze scientifiche e le innovazioni tecnologiche accumulate negli ultimi anni, hanno permesso la crescita e la diffusione esponenziali del ricorso alla TAVI nel trattamento della stenosi valvolare aortica sintomatica. La realtà italiana, così come quella mondiale, presenta tuttavia un gradiente di penetrazione disomogeneo, strettamente correlato alle profonde disparità socio-economiche e organizzative regionali. La standardizzazione della selezione dei pazienti eleggibili al trattamento e del percorso in cui la procedura di TAVI si inserisce sono elementi essenziali per promuovere un'omogenea integrazione di tale nuova tecnologia nell'offerta assistenziale corrente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cahill TJ, Chen M, Hayashida K et al. Transcatheter aortic valve implantation: current status and future perspectives. *Eur Heart J* 2018 Jul 21; 39(28):2625-34

- doi:10.1093/eurheartj/ehy244. PubMed PMID: 29718148
- 2) *Lüscher TF*. TAVI: from an experimental procedure to standard of care. *Eur Heart J* 2018 Jul 21; 39(28):2605-2608. doi: 10.1093/eurheartj/ehy465. PubMed PMID: 30052936
 - 3) *Pilgrim T, Windecker S*. Expansion of transcatheter aortic valve implantation: new indications and socio-economic considerations. *Eur Heart J* 2018 Jul 21;39(28):2643-45. doi: 10.1093/eurheartj/ehy228. PubMed PMID: 29701845
 - 4) *Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM et al*. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J* 2018 Jul 21; 39(28):2635-42. doi: 10.1093/eurheartj/ehy107. PubMed PMID:29546396.
 - 5) *Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, et al, ESC Scientific Document Group*. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017 Sep 21; 38(36):2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391. PubMed PMID: 28886619
 - 6) *Tarantini G, Esposito G, Musumeci G, et al*. [Updated SICI-GISE position paper on institutional and operator requirements for transcatheter aortic valve implantation]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2018 Sep; 19(9):519-529. doi: 10.1714/2951.29672. Italian. PubMed PMID: 30087514
 - 7) *Rosato S, Santini F, Barbanti M, et al, OBSERVANT Research Group*. Transcatheter Aortic Valve Implantation Compared With Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016 May;9(5):e003326. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003326. PubMed PMID: 27154298
 - 8) *Biancari F, Rosato S, D'Errigo P, et al, OBSERVANT Research Group*. Immediate and Intermediate Outcome After Transapical Versus Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol* 2016 Jan 15; 117(2):245-51. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.10.036. Epub 2015 Nov 6. PubMed PMID: 26639038
 - 9) *Tamburino C, Barbanti M, D'Errigo P, et al, OBSERVANT Research Group*. 1-Year Outcomes After Transfemoral Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement: Results From the Italian OBSERVANT Study. *J Am Coll Cardiol* 2015 Aug 18; 66(7):804-812. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.013. PubMed PMID: 26271063
 - 10) *Fraccaro C, Tarantini G, Rosato S, Tellaroli P, et al, OBSERVANT Research Group*. Early and Midterm Outcome of Propensity-Matched Intermediate-Risk Patients Aged ≥ 80 Years With Aortic Stenosis Undergoing Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement (from the Italian Multicenter OBSERVANT Study). *Am J Cardiol* 2016 May 1; 117(9):1494-501. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.02.020. Epub 2016 Feb 17. PubMed PMID: 26993427
 - 11) *Seccareccia F, Tarantini G, Bedogni F, et al, Gruppo di Lavoro OBSERVANT II*. [OBSERVANT II: OBServational Study of Effectiveness of transcatheter aortic valve implantation with new geneRation deVices for severe Aortic steNosis Treatment. Study protocol]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2017 Jun; 18(6 Suppl 1):14S-26S. doi: 10.1714/2718.27731. Italian. PubMed PMID: 28652629
 - 12) *Berti E, Fortuna D, Bartoli S et al*. Transcatheter aortic valve implantation versus aortic valve replacement: cost analysis from the regional health service and hospital perspectives. *G Ital Cardiol (Rome)* 2016 Dec; 17(12 Suppl 1):22S-30. doi: 10.1714/2613.26899. Italian. PubMed PMID:28151532