

OBSERVANT II: studio osservazionale per la valutazione di efficacia delle procedure transcatetere con dispositivi di nuova generazione nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa. Protocollo di studio

Fulvia Seccareccia¹, Giuseppe Tarantini², Francesco Bedogni³, Sergio Berti⁴,
Gennaro Santoro⁵, Corrado Tamburino⁶, Gian Paolo Ussia⁷, Marco Barbanti⁶, Massimo Baiocchi⁸,
Marco Ranucci³, Paola D'Errigo¹, Stefano Rosato¹, Giuseppe Musumeci⁹,
per il Gruppo di Lavoro OBSERVANT II (vedi Appendice 1)

¹Centro Nazionale per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

²Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Policlinico Universitario, Padova

³Cardiologia Interventistica, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI)

⁴U.O. Cardiologia Diagnostica ed Interventistica, Fondazione CNR Regione Toscana G. Monasterio - Ospedale del Cuore, Massa

⁵Cardiologia Interventistica, AOU Careggi, Firenze

⁶U.O. Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele, Ospedale Ferrarotto, Catania

⁷Dipartimento Medicina dei Sistemi, Università degli Studi "Tor Vergata", Roma

⁸Policlinico S. Orsola, Bologna

⁹S.C. Cardiologia, Ospedale Santa Croce e Carle, Cuneo

Background. The rapid spread of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in the last decade in Italy has led to a gradually increasing use of TAVI procedures also in patients potentially eligible for aortic valve replacement (AVR). For this subset of patients, the OBSERVANT study (2011-2012) evaluated the short- and medium term outcome of TAVI vs AVR, at least for the first generations of TAVI devices, but failed to gather information on all the technological innovations occurred in recent years. The launch of a phase II of the study will allow to recruit a new series of TAVI, with different risk profiles compared with the historical OBSERVANT TAVI cohort, in order to assess whether and how much the use of new-generation devices mitigate the differences in outcomes recorded in the OBSERVANT study.

Methods. OBSERVANT II is an observational multicenter, prospective, cohort study collecting data on patients with severe symptomatic aortic stenosis undergoing TAVI in Italian hospitals since December 15, 2016, for at least 12 months. For each patient, data on demographic characteristics, health status, type of intervention and presence of comorbidities will be collected. Mortality and incidence of in-hospital major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) within 36 months of intervention will be the primary adverse outcome. Secondary outcomes will include 30-day mortality and the incidence of MACCE at 12 and 24 months. The statistical hypotheses were formulated considering the results from the OBSERVANT study. Testing these hypotheses will require the recruitment of at least 823 new TAVI. The risk/propensity-adjustment techniques will be used to comparatively evaluate the effectiveness of TAVI vs AVR.

Expected results. Safety and efficacy profiles of the new-generation TAVI prosthesis; comparative effectiveness of the new TAVI prosthesis as compared to TAVI procedures of the OBSERVANT historical cohort; comparative effectiveness of the new TAVI prosthesis as compared to AVR procedures of the OBSERVANT historical cohort.

Conclusions. The results of OBSERVANT II will provide information on the effectiveness of TAVI employing new-generation devices and will be a valuable support to give professionals and policy makers evidence-based results useful for decision-making processes.

Key words. Aortic stenosis; Aortic valve replacement; Effectiveness; Transcatheter aortic valve implantation.

G Ital Cardiol 2017;18(6 Suppl 1):14S-26S

© 2017 Il Pensiero Scientifico Editore

Lo studio OBSERVANT II è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e svolto in collaborazione con le società scientifiche GISE, FIC e ITACTA. Giuseppe Tarantini dichiara di aver ricevuto onorari per consulenze da Boston Scientific, Edwards, GADA e Medtronic. Marco Barbanti e Corrado Tamburino dichiarano di aver ricevuto onorari per consulenze da Edwards. Francesco Bedogni dichiara di aver ricevuto onorari per consulenze da Abbott Vascular, Boston Scientific, Medtronic e St. Jude Medical. Gli altri autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Fulvia Seccareccia Centro Nazionale per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità, Via Giano della Bella 34, 00162 Roma
e-mail: fulvia.seccareccia@iss.it

INTRODUZIONE

Lo studio OBSERVANT (2011-2012) partiva dall'ipotesi che i trattamenti interventistici – sostituzione valvolare aortica (AVR) e impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI) – previsti per il trattamento della stenosi aortica sintomatica severa (SASS) sarebbero dovuti essere offerti ai pazienti SASS tenendo conto di alcune loro caratteristiche demografiche e, soprattutto, del loro profilo di rischio individuale¹⁻⁵.

In realtà, almeno in alcune occasioni, la rapida diffusione della procedura TAVI aveva inaspettatamente determinato il coinvolgimento non solo di pazienti precedentemente eleggibili al solo trattamento medico, ma anche di parte di pazienti SASS con caratteristiche tali da renderli trattabili chirurgicamente e quindi eleggibili ad AVR⁶.

Per questo gruppo di pazienti, lo studio OBSERVANT ha ottenuto risultati riguardanti l'efficacia a breve e medio termine della TAVI rispetto a quella conosciuta e ormai consolidata dell'AVR almeno per alcune generazioni di dispositivi⁶⁻²³.

Lo studio OBSERVANT, disegnato per descrivere il fenomeno di interesse nel mondo reale, ha raccolto dati per 18 mesi riuscendo solo parzialmente a intercettare tutti i cambiamenti avvenuti nel corso dell'ultimo quinquennio.

Da questo punto di vista, il lancio di una fase II dello studio OBSERVANT – studio OBSERVANT II – consentirebbe l'arruolamento di una nuova casistica di procedure TAVI permettendo di documentare l'impiego di dispositivi di nuova generazione, che, unito al progresso in termini di *expertise* dell'operatore, potrebbe modificare alcune differenze negli esiti a medio termine che al momento vengono registrate nel confronto tra AVR e TAVI.

Nonostante nel corso degli ultimi anni siano state immesse in commercio nuove generazioni di protesi valvolari chirurgiche che consentono approcci mini-invasivi e potrebbero dunque ampliare la casistica dei pazienti eleggibili al trattamento con AVR, la procedura classica (che utilizza valvole di vecchia generazione) può ancora essere considerata il *gold standard* nel trattamento della SASS in quanto ampiamente consolidata sia in termini operativi sia in termini di efficacia a medio e lungo termine. Per questo motivo, la popolazione sottoposta ad AVR arruolata in OBSERVANT rappresenta una valida popolazione di riferimento contro cui testare l'efficacia di dispositivi di nuova generazione per procedure TAVI²⁴⁻²⁶.

Obiettivo dello studio

Lo studio OBSERVANT II intende promuovere un aggiornamento della casistica di pazienti SASS arruolata nello studio OBSERVANT attraverso una nuova raccolta dati. L'obiettivo dello studio è valutare l'outcome clinico dei trattamenti TAVI di nuova e vecchia generazione, in un'ampia popolazione multicentrica di pazienti SASS, tale da costituire un "real world" dell'attuale trattamento interventistico transcateretere della SASS.

Obiettivi specifici

1. Valutare i parametri di outcome clinico della nuova generazione di protesi TAVI.
2. Valutare comparativamente l'efficacia delle nuove protesi TAVI rispetto alla coorte storica della popolazione OBSERVANT, al fine di verificare differenze in termini di outcome.
3. Utilizzando la coorte storica della popolazione OBSERVANT per le procedure AVR, identificare la sottopopolazione di pazienti SASS con stessa probabilità di essere sottoposti a procedure AVR e TAVI di nuova generazione e

confrontare gli outcome a breve, medio e lungo termine, in termini di sopravvivenza e incidenza di eventi cardio- e cerebrovascolari maggiori (*major adverse cardiac and cerebrovascular events*, MACCE).

Disegno dello studio

Lo studio OBSERVANT II è uno studio di coorte prospettico osservazionale multicentrico e come tale includerà anche quei pazienti che non sarebbero potuti essere arruolati in un trial clinico randomizzato in quanto non adatti alla randomizzazione. Inoltre, avendo l'obiettivo di osservare e registrare quanto accade nella pratica clinica quando un paziente SASS richiede trattamento, non interferirà in nessun modo con i processi decisionali locali.

Pertanto, nelle strutture sanitarie che effettuano trattamenti TAVI e che aderiscono allo studio viene avviata un'indagine prospettica che, per ogni paziente SASS sottoposto ad un intervento TAVI, prevede:

- a. la raccolta sistematica da parte degli operatori dei centri di un set minimo di informazioni cliniche, anatomiche e procedurali standardizzate, utili a definire il profilo di rischio del paziente e della procedura;
- b. la raccolta da parte dei centri stessi della mortalità a 30 giorni dall'intervento.

METODI

Lo studio osservazionale per il monitoraggio delle procedure TAVI da parte dei cardiologi interventisti prevede la raccolta di un limitato numero di informazioni cliniche che consentirà di stimare il rischio individuale nella popolazione eleggibile ad una procedura valvolare. Il dataset proposto in OBSERVANT II si ispira in larga parte al dataset proposto e adottato nello studio OBSERVANT, salvo alcune modifiche necessarie ad adattare questa nuova raccolta dati alle innovazioni tecnologiche, ai nuovi sistemi di stratificazione di rischio (EuroSCORE II) e ai nuovi criteri diagnostici (VARC-2)²⁷⁻²⁹.

Periodo dello studio

Ciascun centro avrà la possibilità di aderire allo studio entro il 30 novembre 2016 attraverso la presentazione del "Modulo di adesione allo Studio" al Centro di coordinamento (Istituto Superiore di Sanità, ISS). Successivamente, ciascun centro dovrà espletare le pratiche relative all'approvazione dello studio da parte dei comitati etici. La raccolta dati inizia ufficialmente il 15 dicembre 2016; per ciascun centro il periodo di arruolamento dei casi dovrà essere di almeno 12 mesi a partire dalla data di inizio dell'arruolamento stesso.

Popolazione dello studio

In ciascun centro di emodinamica partecipante allo studio OBSERVANT II, costituiscono la popolazione dello studio tutti i pazienti adulti ricoverati con una diagnosi di SASS che richiedono un trattamento TAVI. La stenosi aortica severa è definita dalla presenza di almeno una delle seguenti condizioni: area della valvola aortica <1 cm², massima velocità aortica >4 m/s, gradiente della pressione media >40 mmHg. La definizione di "sintomatica" si applica poi alla presenza concomitante di una classe NYHA >II (ovvero la presenza di almeno uno dei seguenti sintomi: sincope, angina e/o dispnea da sforzo, scompenso cardiaco congestizio).

Nel periodo di arruolamento ciascun centro partecipante allo studio deve arruolare consecutivamente tutti i pazienti che soddisfano le condizioni elencate sopra.

Raccolta dei dati clinici

Per definire il profilo di rischio di ciascun paziente SASS arruolato nello studio, vengono raccolte una serie di variabili anagrafiche, anamnestiche, cliniche e procedurali. La raccolta dei dati avviene attraverso un sistema di data entry standardizzato su un sito web protetto e accessibile attraverso una combinazione univoca ID/password, specifica per ogni centro sanitario partecipante. In ciascun centro, la raccolta dati deve avvenire con la supervisione di un coordinatore.

Poiché la valutazione comparativa di efficacia delle procedure avviene con metodi osservazionali (non sperimentali), e pertanto l'allocazione delle persone al trattamento di interesse non è casuale, le stime verranno prodotte tenendo conto dei fattori di confondimento e degli eventuali modificatori delle misure di effetto, attraverso un insieme di metodi definiti come *risk/propensity adjustment*. Tali metodi sono specifici di ciascun confronto e soggetti a forti variazioni temporali.

Elenco variabili e definizioni

Il set minimo di variabili da rilevare per ciascun paziente arruolato è riportato in dettaglio in Appendice 2. In particolare, questo nuovo dataset riproduce in pieno il dataset OBSERVANT relativo alla sezione TAVI, con l'aggiunta di alcune nuove variabili per gli scopi specifici dello studio OBSERVANT II.

Controlli di qualità

Controllo di qualità interno e record linkage con le schede di dimissione ospedaliera

La scheda raccolta dati ha formato elettronico con possibilità di controlli semiautomatici da programma per valutare e garantire coerenza interna e chiavi univoche per il successivo *linkage* con la scheda di dimissione ospedaliera (SDO) corrispondente.

Controllo di qualità esterno

Parallelamente alla raccolta dati dei pazienti SASS sottoposti a trattamento interventistico, verrà valutata la possibilità di impiantare un sistema per il controllo di qualità dei dati trasmessi, in termini di completezza dell'arruolamento seguendo la metodologia adottata per lo studio OBSERVANT.

Endpoint e follow-up

L'endpoint primario è rappresentato dalla mortalità a 36 mesi dall'intervento e dall'incidenza di MACCE intraospedaliere.

Gli endpoint secondari sono rappresentati dalla mortalità a 30 giorni e a da mortalità e incidenza di MACCE intraospedaliere a 12 e 24 mesi dall'intervento.

Per tutti i pazienti arruolati nello studio verrà controllato lo stato in vita a 30 giorni dall'intervento (endpoint da scheda clinica) e ciascun centro partecipante allo studio sarà responsabile della raccolta e completezza di tale informazione.

Per tutti gli altri endpoint verrà impiantato un sistema di follow-up amministrativo con *record linkage* interno al sistema informativo delle SDO regionali o nazionali, integrato da un follow-up anagrafico con *record linkage* tra sistema informativo SDO e anagrafe tributaria per l'aggiornamento dello stato in vita dei pazienti.

I parametri di outcome clinico di efficacia delle nuove protesi verranno valutati in termini di incidenza di esiti avversi periprocedurali, quali danni vascolari, blocco atrioventricolare permanente e rigurgito aortico postprocedurale, in linea con le ultime definizioni VARC-2.

Ipotesi statistiche e analisi

1. Nello studio OBSERVANT, nei pazienti sottoposti a TAVI di vecchia generazione è stata rilevata un'incidenza di danni vascolari maggiori pari all'8% e di rigurgito aortico moderato/severo pari al 10%. Per il primo obiettivo, l'ipotesi da testare è che l'impiego di dispositivi di nuova generazione determini una riduzione del 35% dell'incidenza di questi esiti avversi periprocedurali¹⁵.
2. Per il secondo obiettivo si vuole valutare comparativamente l'efficacia delle protesi TAVI di vecchia e nuova generazione. Nello studio OBSERVANT, nelle sottopopolazioni TAVI e AVR individuate con la metodologia del *propensity matching*, quindi confrontabili in termini di gravità preoperatoria dei pazienti, è stata registrata una mortalità a 3 anni pari, rispettivamente, al 28.74% e al 24.37% (hazard ratio 1.18). Partendo dalla mortalità a 3 anni rilevata nell'intera popolazione TAVI arruolata in OBSERVANT (35.32%), le nuove protesi TAVI verranno considerate più efficaci rispetto alle vecchie se si assisterà ad una riduzione del rischio del 18%, corrispondente all'eccesso di rischio TAVI vs AVR rilevato nella coorte storica appaiata.
3. L'ipotesi che si vuole testare per l'obiettivo 3 è la non-inferiorità della procedura TAVI (nuova raccolta dati) rispetto all'AVR (coorte storica OBSERVANT) in termini di mortalità e MACCE intraospedaliere a 12, 24 e 36 mesi. Partendo dai dati di mortalità ottenuti nello studio OBSERVANT (mortalità a 3 anni: 24.37% per le TAVI e 28.74% per le AVR), la TAVI sarà considerata non-inferiore rispetto all'AVR se il limite superiore dell'intervallo di confidenza ad una coda al 95% per la differenza tra i trattamenti sarà inferiore al 5% ($\alpha=0.05$). Per verificare questa ipotesi, considerando una potenza dello studio pari all'80%, saranno necessari 279 pazienti per ciascuna procedura. Questa stessa numerosità permetterà di verificare l'ipotesi di non-inferiorità della procedura TAVI vs AVR anche rispetto a tutti gli altri esiti considerati.

Nell'ambito dello studio OBSERVANT è stato possibile appaiare per l'analisi con approccio *propensity* 650 coppie di pazienti, corrispondenti ad una percentuale del 33.9% nelle TAVI¹⁵. Partendo da questo dato, per avere a disposizione un campione di 279 coppie di pazienti con la stessa probabilità di essere sottoposti alle procedure TAVI o AVR, sarà necessario arruolare complessivamente 823 nuove TAVI. Questa dimensione campionaria permetterà di verificare con ampio margine anche le ipotesi al punto 1 e 2.

Per valutare comparativamente l'efficacia di AVR e TAVI in termini di esiti a breve, medio e lungo termine, verranno applicate le opportune tecniche di *risk/propensity adjustment* per tener conto di possibili differenze nel case-mix dei pazienti^{30,31}.

Queste tecniche comportano l'applicazione di modelli di regressione multipla alla popolazione SASS arruolata (modelli predittivi) e la costruzione di una misura di "gravità dei pazienti". La misura di gravità verrà utilizzata per ottenere misure di esito "aggiustate" che renderanno possibile un valido confronto tra trattamenti. Per tener conto di possibili fattori

di rischio tempo-dipendenti, verrà anche condotta un'analisi sui trend temporali.

L'applicazione del *propensity adjustment* nella popolazione di pazienti SASS arruolata nello studio, permetterà di individuare un sottogruppo di pazienti TAVI con la stessa probabilità di essere sottoposto alle procedure AVR nel gruppo di pazienti appartenenti alla coorte storica OBSERVANT su cui sarà possibile effettuare un confronto valido di efficacia dei trattamenti^{8,15}.

Centri partecipanti

Il responsabile del centro di cardiologia interventistica che decide di partecipare allo studio deve sottoscrivere una lettera di adesione nella quale dichiarare esplicitamente di:

- approvare il protocollo dello studio;
- assumersi, anche a nome della struttura di appartenenza, la responsabilità di trasmettere informazioni cliniche dei pazienti;
- accettare di essere sottoposto a procedure di monitoraggio clinico;
- raccogliere e custodire i consensi informati e rispettare i criteri di buona pratica clinica nella conduzione della ricerca scientifica, inclusa la corretta informazione nei confronti del paziente.

Il responsabile del centro deve altresì inoltrare la documentazione dello studio al comitato etico dell'azienda sanitaria di appartenenza ed inviare la delibera al centro di coordinamento dello studio (ISS).

Tutti i pazienti arruolati nello studio dovranno firmare un consenso informato. Per verificare la presenza di eventuali bias di selezione, verrà effettuata un'analisi dei rifiuti, di tipo amministrativo ed anonima, che terrà conto delle principali variabili cliniche e demografiche.

Strategia di sviluppo dello studio

Lo studio ha la durata di 36 mesi e viene condotto in 4 fasi distinte:

1. nella prima fase vengono portate a termine tutte le attività preliminari allo studio quali la messa a punto di un sistema *web-based* per la raccolta dati, il censimento delle strutture sanitarie italiane che offrono trattamenti procedurali a pazienti SASS, l'invito a partecipare, la raccolta delle adesioni allo studio e la raccolta delle approvazioni dei comitati etici di struttura;
2. nella seconda fase dello studio avrà inizio la raccolta dati. Con l'uso del package statistico SAS verranno sviluppate le procedure di *record linkage* per i file SDO dei pazienti presenti nel registro clinico. Verranno inoltre avviate tutte le procedure e attività previste per la valutazione della qualità e completezza delle informazioni cliniche trasmesse;
3. la terza fase vedrà il proseguimento delle attività di reclutamento di pazienti e la raccolta di informazioni cliniche. Inoltre, avrà inizio la raccolta di dati di follow-up sia clinico sia attraverso il *linkage* con i registri amministrativi. Verranno condotte analisi statistiche ed epidemiologiche interinali;
4. nella quarta fase verranno completate tutte le analisi statistiche ed epidemiologiche sui dati raccolti. I risultati riguardanti gli obiettivi dichiarati nello studio verranno sintetizzati in un report scientifico e resi pubblici nel corso di un workshop finale.

RISULTATI ATTESI

1. Profili di sicurezza ed efficacia delle nuove generazioni di protesi TAVI.
2. Valutazione comparativa di efficacia a breve, medio e lungo termine delle nuove protesi TAVI rispetto alle procedure TAVI della coorte storica della popolazione OBSERVANT.
3. Valutazione comparativa di efficacia a breve, medio e lungo termine, delle nuove protesi TAVI rispetto alle procedure AVR della coorte storica della popolazione OBSERVANT.

Archivio dei dati

L'archivio centralizzato dei dati sarà istituito presso il centro di coordinamento dello studio OBSERVANT II (ISS), che ne sarà anche l'unico proprietario. Il gruppo di lavoro sarà responsabile di detto archivio. Ogni centro di cardiologia interventistica sarà invece proprietario dei propri dati e responsabile della loro gestione. Ogni centro avrà accesso al proprio archivio attraverso un sistema congiunto di ID/password.

Gestione e analisi dei dati

La gestione e l'analisi dei dati contenuti nell'archivio centralizzato verrà effettuata dal centro di coordinamento dello studio OBSERVANT II (ISS). Le analisi dei dati saranno utilizzate per la produzione degli output previsti dallo studio e per pubblicazioni scientifiche. Ciascun centro di cardiologia e ciascuna struttura regionale partecipante potranno presentare proposte di protocolli di analisi dei dati, aggiuntivi al protocollo principale dello studio. Il gruppo di lavoro valuterà le proposte autorizzando in caso di approvazione, l'utilizzazione dell'archivio centralizzato, secondo modalità specifiche.

Nelle analisi statistiche relative allo studio i centri partecipanti verranno trattati in forma anonima.

Valore contributivo dei centri

A ciascun centro di cardiologia interventistica partecipante allo studio verrà assegnato un valore contributivo sulla base del numero di pazienti arruolati e della qualità dei dati trasmessi.

Nel dataset OBSERVANT II le variabili sono distinte in variabili "obbligatorie" e variabili "richieste". In ciascun centro partecipante, il valore contributivo per ciascun paziente arruolato verrà calcolato tenendo conto del numero di variabili obbligatorie e richieste compilate. La somma dei punteggi ottenuti per ciascun paziente arruolato rappresenterà il valore contributivo del centro.

Pubblicazione dei risultati

Compatibilmente alle politiche della rivista scelta, il *main paper* OBSERVANT II avrà come autori tutti i componenti del gruppo di lavoro ristretto.

Per tutte le ulteriori proposte di lavori scientifici sarà necessario compilare e inviare al gruppo di lavoro un form predisposto, per approvazione. Le proposte potranno giungere anche da professionisti esterni al gruppo di lavoro, purché afferenti alle strutture che partecipano allo studio OBSERVANT II.

Tra gli autori dei lavori che verranno prodotti, dovranno essere obbligatoriamente presenti, oltre al proponente, i seguenti membri del gruppo di lavoro ristretto: il responsabile scientifico dello studio, quattro rappresentanti del Gruppo Promotore, un rappresentante della Società Italiana di Cardiologia Interventistica (GISE), un rappresentante della Federazione Italiana di Cardiologia (FIC), un rappresentante dell'Italian Association of Cardiothoracic Anesthesia (ITACTA).

Inoltre, indipendentemente dall'appartenenza del proponente, avranno diritto ad inserire il nome del proprio referente 2 centri di cardiologia interventistica a rotazione tra i primi 10 centri della graduatoria relativa al valore contributivo.

Il gruppo di lavoro completo dovrà essere citato tra gli autori con la formula "and the OBSERVANT II Research Group" e riportato esplicitamente in Appendice. Compatibilmente con le politiche della rivista scelta, verrà ricompreso nella definizione di "OBSERVANT II Research Group" anche l'elenco completo dei centri partecipanti.

Inoltre, per ogni lavoro basato sull'elaborazione delle SDO dovrà essere citata la fonte "Banca Dati SDO-Ministero della Salute".

Struttura dello studio e collaborazioni

Il centro di coordinamento (ISS) si avvarrà della collaborazione di tutte le strutture sanitarie in cui vengono eseguite procedure TAVI e che accettano di partecipare allo studio OBSERVANT II.

Lo studio verrà condotto dal gruppo di lavoro dello studio OBSERVANT II.

Nello studio OBSERVANT II saranno coinvolte altre tre unità operative: la prima unità operativa (Dipartimento di Epidemiologia del SSR - Regione Lazio) collaborerà con il centro di coordinamento nelle attività scientifiche di analisi dati e follow-up; una unità operativa da definire collaborerà direttamente e indipendentemente con il centro di coordinamento per impiantare e realizzare tutte le attività previste nelle procedure di controllo di qualità; la terza unità operativa sarà responsabile delle attività informatiche e della gestione dei software per la raccolta dati.

Il coordinamento dello studio dell'ISS si avvale della collaborazione di consulenti scientifici esterni al gruppo di lavoro per lo sviluppo di progetti di ricerca connessi allo studio OBSERVANT II da presentare in bandi nazionali e internazionali (Ricerca Finalizzata, Horizon 2020, ecc.).

Collaborazioni istituzionali sono state stabilite tra il centro di coordinamento (ISS) e Age.Na.S, PNE, FIC, GISE, ITACTA e alcune selezionate Agenzie Regionali.

RIASSUNTO

Razionale. La rapida diffusione della procedura di impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI) per il trattamento della stenosi aortica sintomatica severa ha fatto sì che, in Italia, nell'ultimo decennio, fossero trattati con TAVI anche pazienti eleggibili a trattamento chirurgico (AVR). Per questo tipo di pazienti, lo studio OBSERVANT (2011-2012) ha ottenuto risultati sull'efficacia a breve e medio termine della TAVI vs AVR, almeno per alcune generazioni di dispositivi, ma non è riuscito ad intercettare tutti le innovazioni tecnologiche avvenute in questi ultimi anni. Il lancio di una fase II dello studio permetterà 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 sia in grado di mitigare le differenze negli esiti registrate nel confronto tra AVR e TAVI.

Materiali e metodi. Lo studio OBSERVANT II è uno studio prospettico osservazionale multicentrico che prevede l'arruolamento di pazienti con stenosi aortica sintomatica severa sottoposti a TAVI, a partire dal 15 dicembre 2016 e per la durata di almeno 12 mesi. Per ciascun paziente saranno raccolte informazioni che riguardano caratteristiche demografiche, stato di salute, presenza di comorbidità e tipo di trattamento. L'endpoint primario sarà la mortalità a 36 mesi dall'intervento e l'incidenza intraospedaliera di eventi cardio- e cerebrovascolari maggiori (MACCE); gli endpoint secon-

dari saranno la mortalità a 30 giorni ed i MACCE a 12 e 24 mesi dall'intervento. Le ipotesi statistiche sono state formulate considerando i risultati dello studio OBSERVANT. Per testare tali ipotesi sarà necessario arruolare almeno 823 nuove TAVI. Per valutare comparativamente l'efficacia di TAVI e AVR saranno utilizzate tecniche di *risk propensity adjustment*.

Risultati attesi. Profili di sicurezza ed efficacia delle nuove generazioni di protesi TAVI; valutazione comparativa di efficacia delle nuove protesi TAVI rispetto alle procedure TAVI della coorte storica della popolazione OBSERVANT; valutazione comparativa di efficacia delle nuove protesi TAVI rispetto alle procedure AVR della coorte storica della popolazione OBSERVANT.

Conclusioni. I risultati dello studio OBSERVANT II forniranno informazioni sull'efficacia delle sostituzioni valvolari aortiche per via percutanea che impiegano dispositivi di nuova generazione e costituiranno un valido supporto su cui impostare scelte mediche basate sull'evidenza e processi decisionali.

Parole chiave. Efficacia; Impianto transcateretere di valvola aortica; Sostituzione della valvola aortica; Stenosi aortica.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia Gabriella Badoni per il supporto tecnico-scientifico alla stesura del documento.

APPENDICE 1

Gruppo di Lavoro OBSERVANT II

Gruppo di Lavoro ristretto

Gruppo Promotore

Disegno dello studio, coordinamento, analisi dati

- Fulvia Seccareccia, Paola D'Errigo, Stefano Rosato, Gabriella Badoni: Centro Nazionale di Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Collaboratori/consulenti ISS per progetti collegati

- Corrado Tamburino, Marco Barbanti: Ospedale Ferrarotto, Università Catania
- Fausto Biancari: Department of Surgery, Oulu University Hospital, Oulu, Finlandia
- Francesco Onorati: Università di Verona
- Danilo Fusco: Dipartimento di Epidemiologia del SSR - Regione Lazio

Rappresentanti Società Scientifiche

FIC

- Gennaro Santoro: AOU Careggi, Firenze
- Gian Paolo Ussia: Policlinico "Tor Vergata", Roma

GISE

- Giuseppe Musumeci Presidente GISE: Ospedale Santa Croce e Carle, Cuneo
- Francesco Bedogni: IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese
- Sergio Berti: Fondazione G. Monasterio, Massa
- Giuseppe Tarantini: Policlinico Universitario, Padova

ITACTA

- Massimo Baiocchi: Policlinico S. Orsola, Bologna
- Marco Ranucci: IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese

Collaborazioni istituzionali

Regionali

- Danilo Fusco: Dipartimento di Epidemiologia del SSR - Regione Lazio
- Rossana De Palma: Regione Emilia-Romagna
- Salvatore Scodotto: Regione Sicilia

- Anna Orlando: Regione Piemonte

Nazionali

- Mario Braga: Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali - Age.Na.S
- Marina Davoli: PNE - Age.Na.S

APPENDICE 2

Dataset OBSERVANT II

Dominio	Nome campo	Codifica	Descrizione e note
1. Identificazione paziente e variabili demografiche			
	Codice centro	Codice Regione ISTAT (3) + N. progressivo (3)	Assegnato dal Centro di Coordinamento ISS
	Numero nosologico		N. della cartella clinica (deve essere quello riportato sulla SDO)
	Data di ammissione per la procedura	gg/mm/aaaa	
	Iniziali paziente		Iniziali nome e cognome del paziente. In caso di nome o cognome doppio, va indicata solamente l'iniziale del primo nome e del primo cognome
	Data di nascita	gg/mm/aaaa	
	Genere	0. Maschio 1. Femmina	Maschio o femmina
	Cittadinanza italiana	0. No 1. Sì 9. Non noto	Indicare se il paziente è cittadino italiano o di cittadinanza estera
	Razza/etnia	1. Caucasica 2. Ispanica 3. Africana 4. Asiatica 9. Non noto	
	Condizione abitativa	1. Vive da solo 2. Vive in famiglia 3. Vive in una comunità 9. Non noto	
2. Storia medica e fattori di rischio per patologie coronariche			
	Responsabile della scelta della strategia terapeutica	1. Solo cardiologo 2. Solo cardiocirurgo 3. Consulto collegiale	Indicare la specialità dei medici che hanno preso la decisione sulla strategia terapeutica
	Endocardite attiva	0. No 1. Sì	Paziente sotto trattamento antibiotico per endocardite al momento dell'intervento (def. EuroSCORE)
	Diabete in trattamento	0. No 1. Sì, antidiabetici orali 2. Insulino-dipendente 9. Non noto	Def. EuroSCORE
	Creatinina preoperatoria	0, 1 - 15 (mg/dl)	Subito prima dell'intervento (per il calcolo di EuroSCORE)
	Dialisi	0. No 1. Sì 9. Non noto	
	Precedente IMA	0. No 1. Sì, entro 90 giorni dalla procedura 2. Sì, oltre 90 giorni dalla procedura 9. Non noto	Per il calcolo di EuroSCORE
	BPCO	0. No 1. Sì 9. Non noto	Broncodilatatori e/o steroidi in trattamento cronico (Def. EuroSCORE)

(segue)

Dominio	Nome campo	Codifica	Descrizione e note
	Ossigenoterapia	0. No 1. Sì 9. Non noto	
	Disfunzione neurologica	0. No 1. Sì 9. Non noto	Grave compromissione della mobilità secondaria a malattia del sistema muscolo-scheletrico o a disfunzione neurologica (Def. EuroSCORE)
	Arteriopatia extracardiaca	0. No 1. Sì 9. Non noto	Almeno uno tra: claudicatio, occlusione carotidea >50%, amputazione per arteriopatia, intervento su aorta addominale o arterie degli arti inferiori o carotide (precedente o pianificato). (Def. EuroSCORE)
	Pregresso intervento sull'aorta o asse iliaco-femorale	0. No 1. Sì 9. Non noto	Su aorta addominale o toracica (include chirurgico ed endovascolare)
	Aorta a porcellana	0. No 1. Sì 9. Non noto	Impossibilità clampaggio. Secondo parere cardiocirurgico
	Torace ostile	0. No 1. Sì 9. Non noto	Impossibilità accesso chirurgico. Secondo parere cardiocirurgico
	ECG	1. Ritmo sinusale 2. Fibrillazione atriale 3. Blocco AV di primo grado 4. Blocco AV di primo grado 5. Blocco di branca destra 6. Blocco di branca sinistra 7. Pacemaker	
	Frailty	0 1 2 3	Geriatric Status Scale (vedi note)
3. Precedenti interventi			
	Pregressa TAVI	0. No 1. Sì	
	Tipo di protesi TAVI precedentemente impiantata		Compilare solo se "Pregressa TAVI" = 1
	Precedenti interventi cardiaci	0. No 1. Sì, uno 2. Sì, più di uno 9. Non noto	
	Tipo precedenti interventi chirurgici cardiaci	1. Precedente bypass con graft 2. Precedente intervento su valvola aortica 3. Precedente intervento su valvola mitralica 4. Altri interventi con apertura del pericardio 9. Non noto	Compilare solo se "Precedenti interventi cardiaci" = 1 o 2
	Tipo protesi chirurgica aortica precedentemente impiantata	1. Stented 2. Stentless 3. Sutureless 9. Non noto	Compilare solo se "Tipo precedenti interventi chirurgici cardiaci" = 2
	Tipo protesi chirurgica aortica precedentemente impiantata - modello	Lista (vedi note)	Compilare solo se "Tipo precedenti interventi chirurgici cardiaci" = 2
	Tipo protesi chirurgica aortica precedentemente impiantata - misura	(17-28 mm)	Compilare solo se "Tipo precedenti interventi chirurgici cardiaci" = 2
	Tipo degenerazione protesi aortica (TAVI o chirurgica)	1. Stenosi 2. Rigurgito 3. Mista 9. Non noto	Compilare solo se "Pregressa TAVI" = 1 o "Tipo precedenti interventi chirurgici cardiaci" = 2 Si considera mista se esiste almeno il grado moderato di insufficienza aortica o stenosi aortica

(segue)

Dominio	Nome campo	Codifica	Descrizione e note
	Precedente PCI non stadiata	0. No 1. Sì, entro 3 mesi 2. Sì, oltre 3 mesi 9. Non noto	Si intende per non stadiata una PCI che non sia stata programmata a partire dal momento in cui è stata data un'indicazione a TAVI
4. Stato clinico preoperatorio			
	Altezza	cm	
	Peso	kg	
	Stato preoperatorio critico	0. No 1. Sì 9. Non noto	Tachiaritmie ventricolari maggiori, rianimazione cardiopolmonare, ventilazione meccanica, contropulsazione aortica, supporto inotropo, insufficienza renale acuta preoperatoria (anuria o oliguria <10 ml/h). (Def. EuroSCORE)
	Classe NYHA dispnea (preoperatoria; solo stabile)	1. I - Senza limitazione dell'attività fisica 2. II - Limitazione moderata dell'attività ordinaria 3. III - Grave limitazione dell'attività ordinaria 4. IV - Sintomi a riposo o ad attività minima 9. Non noto	Da rilevare al ricovero (Def. EuroSCORE)
	Ipertensione polmonare	1. ≤30 mmHg 2. >31 - ≤55 mmHg 3. >55 - ≤60 mmHg 4. >60	Def. EuroSCORE
	Angina a riposo	0. No 1. Sì	Angina CCS classe IV (Def. EuroSCORE)
	Emoglobina	2-20 (g/dl)	
	Albuminemia	1.0-6.9 (g/dl)	
	Cirrosi	0. No 1. Sì	
	Child-Pugh	1. A 2. B 3. C	Compilare solo se "Cirrosi" = 1
	Neoplasia	0. No 1. Progressiva 2. In atto	
5. Risultati delle misurazioni cliniche cardiache			
	Area della valvola aortica	0.1-3 (cm ²)	Con ecocardiografia; non indicizzata
	Gradiente ecocardiografico - piccolo	20-250 (mmHg)	
	Gradiente ecocardiografico - medio	10-150 (mmHg)	
	Diametro anulus aortico ETT	16-30 (mm)	
	TC multistrato eseguita	0. No 1. Sì 9. Non noto	
	Perimetro anulus TC	4.0-12.0 (cm)	Compilare solo se "TC multistrato eseguita" = 1
	Area anulus TC	2.0-10.0 (cm ²)	Compilare solo se "TC multistrato eseguita" = 1
	Etiologia	1. Nativa 2. Protesica 3. Bicuspidale	
	Frazione di eiezione preoperatoria	5-80 (%)	Valore della frazione di eiezione rilevato nel tempo più vicino possibile alla procedura. (Def. EuroSCORE)
	Malattia coronarica critica	0. Nessun vaso 1. Un vaso 2. Due vasi 3. Tre vasi 9. Non esaminato	Vasi non rivascolarizzati con stenosi >70%

(segue)

Dominio	Nome campo	Codifica	Descrizione e note
	Tronco comune con stenosi >50%	0. No 1. Sì	
	Insufficienza mitralica	0. No/minima 1. Lieve 2. Moderata 3. Severa	Classificazione ecografica
6. Dati procedura			
	Data dell'intervento	gg/mm/aaaa	
	Urgenza della procedura	1. Elezione 2. Urgenza 3. Emergenza 4. Rianimazione cardiopolmonare	(Def. EuroSCORE)
	Anestesia	1. Locale 2. Generale 3. Peridurale 4. Combinata 5. Sedazione profonda	Locale = infiltrazione con anestetici locali (+/- sedazione o analgosedazione e.v.) Combinata = peridurale + anestesia generale
	Procedura coronarica associata contestuale	0. No 1. Sì	Intervento sulla valvola aortica associato a procedura di rivascularizzazione coronarica (Def. EuroSCORE) Non considerare come "vasi non rivascularizzati" quelli che presentano lesioni <1.5 mm
	<i>Rivascularizzazione coronarica</i>	0. No 1. Sì, completa 2. Sì, incompleta	Compilare solo se "Procedura coronarica associata contestuale" = 1
	Procedura coronarica stadiata	0. No 1. Sì	A partire dal momento in cui è stata data un'indicazione a TAVI, il paziente è stato sottoposto a PCI elettiva in una seduta precedente a quella della TAVI
	Approccio	1. Femorale - percutaneo 2. Femorale - chirurgico 3. Transiliaco 4. Ascellare/succlavia 5. Transapicale 6. Transaortica 7. Transcarotideo 8. Altro	
	Sheath size	3-32	
	Supporto circolatorio	0. No 1. Sì, elettivo 2. Sì, emergenza	Escluso IABP
	Modello protesi TAVI (codice)		Vedi note
	Valvuloplastica pre-impianto	0. No 1. Sì	
	N. valvole impiantate	0-3	
	Valve-in-valve in emergenza	0. No 1. Sì	
	Migrazione valvola	0. No 1. Sì	
	Valvola ricatturata e riposizionata	0. No 1. 1 volta 2. 2 volte 3. >2 volte	
	Procedura abortita	0. No 1. Sì	Sì = valvola non impiantata
	Post-dilatazione	0. No 1. Sì	
	Contrasto utilizzato		Quantità espressa in ml (range 0-600)

(segue)

Dominio	Nome campo	Codifica	Descrizione e note
7. Esiti peri e postprocedurali (entro il ricovero) e complicanze			
	Rigurgito aortico (da eco)	0. No/minima 1. Lieve 2. Moderata 3. Severa	Classificazione ecografica secondo VARC-2
	Gradiente postprocedurale ecocardiografico - picco	0-100 (mmHg)	
	Gradiente postprocedurale ecocardiografico - medio	0-100 (mmHg)	
	Rottura anulus	0. No 1. Sì	
	Difetto interventricolare	0. No 1. Sì	Post-TAVI
	Occlusione ostio coronarico	0. No 1. Sì, tronco comune 2. Sì, coronaria destra 3. Sì, entrambe	
	Trattamento occlusione ostio coronarico	0. No, conservativo 1. Sì, con successo - PCI 2. Sì, con successo - CABG 3. Sì, senza successo - PCI 4. Sì, senza successo - CABG	Compilare solo se "Occlusione ostio coronarico" = 1 o 2 o 3
	Decesso (entro il ricovero)	0. No 1. Sì	
	IMA intraospedaliero (periprocedurale o spontaneo)	0. No 1. Sì	Secondo definizioni VARC-2
	Tamponamento	0. No 1. Sì - con intervento chirurgico 2. Sì - con intervento percutaneo	
	Danni vascolari (definizione VARC-2)	0. No 1. Sì - maggiori 2. Sì - minori 3. Sì - fallimento sistema di chiusura percutaneo	Secondo definizioni VARC-2
	Tipo danno vascolare	1. Dissezione 2. Perforazione/sanguinamento residuo 3. Occlusione 4. Stenosi critica residua 5. Pseudoaneurisma	Compilare solo se "Danni vascolari (definizione VARC-2)" = 1 o 2
	Trattamento definitivo danno vascolare	1. POBA 2. Stent camiciato 3. Stent non camiciato 4. Compressiva manuale 5. Tromboaspirazione 6. Intervento chirurgico 0. Nessun trattamento	Compilare solo se "Danni vascolari (definizione VARC-2)" = 1 o 2
	Danni vascolari maggiori (definizione OBSERVANT I)	0. No 1. Sì	Secondo definizioni OBSERVANT I: Necessità intervento chirurgico o endoprotesi. Inclusa la dissezione aortica, ecc., ma escluso "complicanze nella sede dell'apice" La rilevazione secondo la definizione OBSERVANT I viene richiesta al fine di poter effettuare dei confronti con i dati del precedente studio
	Complicazione nella sede dell'apice	0. No 1. Sì	Necessità conversione sede di accesso e/o impiego circolazione extracorporea
	Blocco di branca sinistra	0. No 1. Sì - transitoria (risolta prima della dimissione) 2. Sì - permanente (non risolta alla dimissione)	

(segue)

Dominio	Nome campo	Codifica	Descrizione e note
	Fibrillazione atriale	0. No 1. Sì - transitoria (risolta prima della dimissione) 2. Sì - permanente (non risolta alla dimissione)	
	Impianto di pacemaker permanente	0. No 1. Sì	
	Conversione cardiocirurgica	0. No 1. Sì	
	Danno neurologico (classificazione VARC-2)	0. No 1. Sì - disabilitante 2. Sì - non disabilitante 3. Sì - TIA	Secondo definizioni VARC-2
	Danno neurologico - Tipo	1. Ischemico 2. Emorragico 3. Non noto	Secondo definizioni VARC-2 Compilare solo se "Danno neurologico (classificazione VARC-2)" = 1 o 2 o 3
	Danno neurologico (classificazione OBSERVANT I)	0. No 1. Sì	Secondo definizioni OBSERVANT I: ictus - coma La rilevazione secondo la definizione OBSERVANT I viene richiesta al fine di poter effettuare dei confronti con i dati del precedente studio
	Shock cardiogeno	0. No 1. Sì	Insufficienza di circolo trattata con inotropi maggiori e/o supporto meccanico
	Sanguinamento	0. No 1. Sì - minore 2. Sì - maggiore 3. Sì - disabilitante	Secondo definizioni VARC-2
	Trasfusione emazie concentrate	0. No 1. Sì	
	Numero unità		Compilare solo se "Trasfusione emazie concentrate" = Sì
	Insufficienza renale acuta (definizioni VARC-2)	0. No 1. Sì - stadio 1 2. Sì - stadio 2 3. Sì - stadio 3	Secondo definizioni VARC-2
	Nuova dialisi (insufficienza renale acuta in OBSERVANT I)	0. No 1. Sì	Secondo definizioni OBSERVANT I: nuova dialisi o emofiltrazione La rilevazione secondo la definizione OBSERVANT I viene richiesta al fine di poter effettuare dei confronti con i dati del precedente studio
	Picco creatinina postoperatoria	0.1-15 (mg/dl)	Valore più alto dopo la procedura
	Creatinina alla dimissione	0.1-15 (mg/dl)	Ultimo valore rilevato prima della dimissione
	Infezione postprocedurale	0. No 1. Sì	
	Tipo di infezione	1. Ferita 2. D'organo (polmonite, vie urinarie, ecc.) 3. Sistemica (sepsi)	Compilare solo se "Infezione postprocedurale" = Sì
	Giorni di degenza in terapia intensiva	0-100 (n. giorni)	Il transito equivale ad un giorno
	Giorni di degenza in terapia subintensiva	0-100 (n. giorni)	
	Regime antitrombotico alla dimissione	1. ASA 2. Tienopiridina 3. NAO 4. Dicumarolo	
8. Dimissione			
	Data di dimissione o decesso	gg/mm/aaaa	

(segue)

Dominio	Nome campo	Codifica	Descrizione e note
	Modalità di dimissione dall'ospedale		Come da codifica SDO (vedi note)
9. Follow-up a 30 giorni			
	Stato in vita a 30 giorni dalla data dell'intervento	0. Vivo 1. Deceduto 9. Non noto	
Note			
I codici ISTAT aggiornati al 30 giugno 2010 sono reperibili sul sito dell'ISTAT al seguente indirizzo: http://www.istat.it/strumenti/definizioni/comuni/			
Geriatric Status Scale ³² (Campo B1_15: <i>Frailty</i>)			
0 - cammina senza aiuto - indipendente nelle attività quotidiane (mangiare, vestirsi, spostarsi...) - continente vescicale e intestinale - nessun impedimento cognitivo			
1 - cammina senza aiuto - indipendente nelle attività quotidiane (mangiare, vestirsi, spostarsi...) - continente intestinale ma non vescicale - nessun impedimento cognitivo			
2 una o più delle seguenti (2 se incontinente): - necessita di assistenza nelle attività giornaliere o negli spostamenti - incontinente vescicale o intestinale - impedimenti cognitivi senza demenza			
3 due delle seguenti (3 se incontinente): - totalmente dipendente negli spostamenti - totalmente dipendente per una o più delle attività giornaliere - incontinente vescicale e intestinale - demente			
Follow-up - modalità dimissione - SDO (Campo F9_02)			
1 = Deceduto 2 = Dimissione ordinaria a domicilio 3 = Dimissione ordinaria presso RSA 4 = Dimissioni a domicilio con attivazione di ospedalizzazione domiciliare 5 = Dimissione volontaria (anche in caso di DH) 6 = Trasferimento ad altro istituto per acuti 7 = Trasferito nello stesso istituto da altro tipo di attività di ricovero o da altro regime di ricovero 8 = Trasferito ad istituto di riabilitazione 9 = Dimissione ordinaria con attivazione di assistenza domiciliare integrata			

ASA, aspirina; AV, atrioventricolare; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; CABG, bypass aortocoronarico; CCS, Canadian Cardiovascular Society; DH, day-hospital; ETT, ecocardiografia transtoracica; IABP, contropulsatore aortico; IMA, infarto miocardico acuto; ISS, Istituto Superiore di Sanità; NAO, nuovi anticoagulanti orali; PCI, procedura coronarica percutanea; POBA, angioplastica con pallone; RSA, residenza sanitaria assistenziale; SDO, scheda di dimissione ospedaliera; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TC, tomografia computerizzata; TIA, attacco ischemico transitorio; VARC, Valve Academic Research Consortium.

BIBLIOGRAFIA

- Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2111-5.
- Melby SJ, Zierer A, Kaiser SP, et al. Aortic valve replacement in octogenarians: risk factors for early and late mortality. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1651-7.
- lung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-43.
- Roques F, Gabrielle F, Michel P, De Vincentiis C, David M, Baudet E. Quality of care in adult heart surgery: proposal for a self-assessment approach based on a French multicenter study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:433-9.
- Ferguson TB Jr, Dziuban SW Jr, Edwards FH, et al. The STS National Database: current changes and challenges for the new millennium. Committee to Establish a National Database in Cardiothoracic Surgery, The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 2000;69:680-91.
- Gruppo di Lavoro Tecnico dello Studio OBSERVANT. OBSERVANT: studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure AVR-TAVI nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa. Protocollo di studio. *G Ital Cardiol* 2010;11:897-909.
- Onorati F, D'Errigo P, Barbanti M, et al.; OBSERVANT Research Group. Results differ between trans-aortic and open surgical aortic valve replacement in women. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1336-42.
- D'Errigo P, Barbanti M, Ranucci M, et al.; OBSERVANT Research Group. 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.
- Onorati F, D'Errigo P, Barbanti M, et al.; OBSERVANT Research Group. Results differ between transaortic and open surgical aortic valve replacement in women. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1336-42.
- Onorati F, D'Errigo P, Barbanti M, et al.; OBSERVANT Research Group. Different impact of sex on baseline character-

istics and major periprocedural outcomes of transcatheter and surgical aortic valve interventions: results of the multicenter Italian OBSERVANT Registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1529-39.

11. Onorati F, D'Errigo P, Grossi C, et al.; OBSERVANT Research Group. Effect of severe left ventricular systolic dysfunction on hospital outcome after transcatheter aortic valve implantation or surgical aortic valve replacement: results from a propensity-matched population of the Italian OBSERVANT multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:568-75.

12. 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 (transcatetere versus chirurgica). *G Ital Cardiol* 2014;15:177-84.

13. Capodanno D, Barbanti M, Tamburino C, et al.; OBSERVANT Research Group. A simple risk tool (the OBSERVANT Score) for prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2014;113:1851-8.

14. Ohno Y, Attizzani GF, Barbanti M, et al.; OBSERVANT Research Group. Transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis patients undergoing chronic dialysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:93-4.

15. Tamburino C, Barbanti M, D'Errigo P, et al. One-year outcomes after transfemoral transcatheter or surgical aortic valve replacement: results from the Italian OBSERVANT Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:804-12.

16. 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;117:245-51.

17. Barbanti M, Tamburino C, D'Errigo P, et al.; OBSERVANT Research Group. TAVI

in lower risk patients: revolution or non-sense? Keep calm and select patients. *Am J Cardiol* 2016;67:1381-2.

18. D'Errigo P, Moretti C, D'Ascenzo F, et al.; OBSERVANT Research Group. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis in patients with chronic kidney disease stages 3b to 5. *Ann Thorac Surg* 2016;102:540-7.

19. Fraccaro C, Tarantini G, Rosato S, et al.; OBSERVANT Research Group. Early and mid-term outcome of elderly patients ≥ 80 years old with aortic stenosis undergoing surgical or transcatheter aortic valve replacement (from the OBSERVANT Study). *Am J Cardiol* 2016;117:1494-501.

20. Rosato S, Santini F, Barbanti M, et al.; OBSERVANT Research Group. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical aortic valve replacement in low risk patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003326.

21. Biancari F, D'Errigo P, Rosato S, et al.; OBSERVANT Research Group. Transcatheter aortic valve replacement in nonagenarians: early and intermediate outcome from the OBSERVANT study and meta-analysis of the literature. *Heart Vessels* 2017;32:157-65.

22. D'Errigo P, Ranucci M, Covello RD, et al.; OBSERVANT Research Group. Outcome after general anesthesia versus monitored anesthesia care in transfemoral transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30:1238-43.

23. D'Errigo P, Biancari F, Rosato S, et al.; OBSERVANT Research Group. Transcatheter aortic valve implantation compared with surgical aortic valve replacement in patients with anemia. *Acta Cardiol* 2017, in press.

24. Pulignano G, Gulizia MM, Baldasseroni S, et al. Documento di consenso ANMCO/SIC/SICI-GISE/SICCH: Stratificazione del rischio in chirurgia cardiaca e per

l'impianto transcattetere di valvola aortica specifico per il paziente anziano. *G Ital Cardiol* 2016;17:756-89.

25. Santoro G, Vitali E, Tamburino C, et al. Impianto transcattetere di protesi valvolare aortica in pazienti con stenosi valvolare severa sintomatica. Documento di Consenso Federazione Italiana di Cardiologia (FIC) - Società Italiana di Chirurgia Cardiaca (SIC-CH). *G Ital Cardiol* 2010;11:45-53.

26. 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 J Cardiothorac Surg* 2012;42:S1-44.

27. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:734-45.

28. Parsonnet V, Dean D, Bernstein A. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired heart disease. *Circulation* 1989;79:12-3.

29. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, et al.; Valve Academic Research Consortium (VARC)-2. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:S45-60.

30. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70:41-55.

31. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res* 2011;46:399-424.

32. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hébert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999;353:205-6.