

PROTESI PERCUTANEE AORTICHE: LE INDICAZIONI SI ALLARGANO

C. Tamburino, S. Gulino, M. Barbanti, G.P. Ussia

**Divisione di Cardiologia, Ospedale Ferrarotto,
Università di Catania.**

Le cardiopatie valvolari rappresentano un gruppo di patologie di estremo rilievo socio-sanitario. La stenosi aortica (SA) degenerativa calcifica è la valvulopatia più frequente nella popolazione occidentale. L'impatto di questa patologia come problema di salute pubblica è un dato emergente, determinato dallo stretto legame fra l'eziologia degenerativa e il fenomeno dell'invecchiamento della popolazione. Le stime epidemiologiche più recenti condotte in Europa e negli USA mostrano una prevalenza di SA moderata-severa nel 4.6% della popolazione con età >75 anni, che arriva all'8.1% dopo gli 85 anni¹.

La storia naturale della SA severa conduce ad una scarsa prognosi². I pazienti sintomatici trattati esclusivamente con la terapia medica hanno una sopravvivenza a 1 e 5 anni del 60% e 32% rispettivamente³. L'intervento cardiocirurgico di sostituzione valvolare aortica con protesi meccanica o biologica è attualmente la terapia di scelta per la stenosi valvolare aortica severa⁴. Essa consente un netto miglioramento della sintomatologia clinica e della sopravvivenza a lungo termine nella maggior parte dei pazienti, con una mortalità intraoperatoria del 3-5% per i pazienti di età inferiore a 70 anni⁵ che vengono sottoposti per la prima volta a sostituzione della sola valvola aortica, percentuale che sale al 5-15% negli ultrasessantenni⁶. Tuttavia, dato che la prevalenza della SA cresce con l'aumentare dell'età, crescono di pari passo anche le frequenti comorbilità che di fatto rendono proibitivo l'approccio chirurgico o comunque ne elevano il tasso di mortalità e morbidità⁷. Da ciò ne deriva che paradossalmente, nella popolazione in cui vi è la maggiore prevalenza della patologia valvolare aortica, l'intervento convenzionale non venga eseguito nonostante esistano chiare indicazioni⁸.

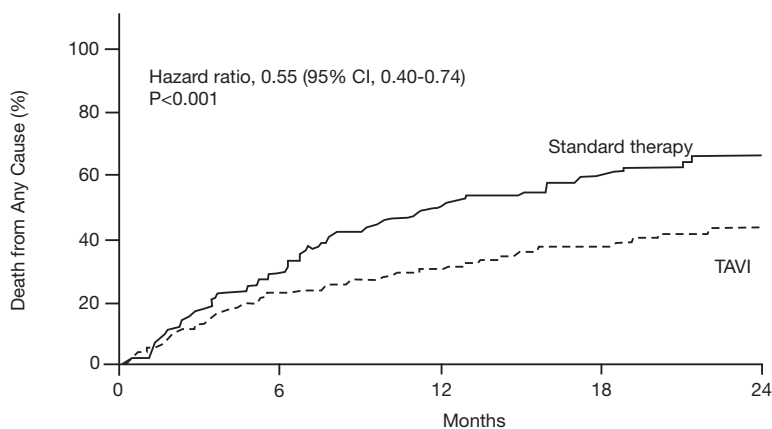
Quindi lo sviluppo di un trattamento meno invasivo risulta fondamentale per pazienti anziani affetti da SA severa associata a comorbilità che, senza trattamento adeguato, andrebbero ineluttabilmente incontro al decesso in pochi mesi. Le terapie endovascolari percutanee, già ampiamente utilizzate nel trattamento della malattia coronarica, hanno fatto passi da gigante nel trattamento delle patologie

valvolari, permettendo una sostituzione mini-invasiva della valvola aortica⁹ come valida alternativa per quei pazienti ad alto rischio.

Il primo intervento di impianto di una valvola aortica su un essere umano, senza dover ricorrere alla sternotomia convenzionale ed alla circolazione extracorporea è stato descritto da Alain Cribier e collaboratori nel 2002¹⁰. Sin dalle prime esperienze pionieristiche, l'impianto percutaneo della valvola aortica (Transcatheter Aortic Valve Implantation: TAVI) si è evoluto rapidamente fino a diventare una procedura sicura, riproducibile e con benefici clinici per certi versi sorprendenti^{11,12,13,14,15}, tali da rendere questa tecnica una delle più importanti innovazioni in cardiologia degli ultimi decenni.

Diversi dispositivi sono stati disegnati e molti di questi sono tuttora in via di sperimentazione preclinica¹⁶. Tra questi, solo due device con caratteristiche molto diverse tra loro (la protesi auto-espandibile CoreValve Revalving System [Medtronic Inc., MN, USA] e quella pallone-espandibile Edwards-SAPIEN XT [Edwards Lifescience, Irvine, California]) sono attualmente utilizzati e godono del marchio CE.

In questi ultimi nove anni la TAVI ha trovato applicazione clinica in moltissimi centri e, dopo i primi risultati che ne hanno mostrato la sicurezza e l'efficacia in acuto in pazienti ad alto rischio chirurgico, sono sempre più numerosi i dati provenienti da registri multicentrici sui risultati a medio termine^{17,18,19,20}. Inoltre, i dati pubblicati sulla coorte B dello studio randomizzato Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER)²¹, hanno dimostrato che la TAVI, in pazienti affetti da stenosi aortica severa considerati inoperabili, è in grado di migliorare la sopravvivenza rispetto al trattamento tradizionale (terapia medica e/o valvuloplastica percutanea) (fig. 1).



No. at Risk					
TAVI	179	138	122	67	26
Standard therapy	179	121	83	41	12

Fig. 1. Mortalità dopo impianto percutaneo di valvola aortica vs terapia medica e valvuloplastica aortica della popolazione arruolata nello studio PARTNER coorte B (N Engl J Med 2010; 363:1597-607).

Più recentemente sono stati pubblicati i risultati relativi alla coorte A del medesimo trial: questi hanno evidenziato come in pazienti ad alto rischio chirurgico, la TAVI non è inferiore all'intervento chirurgico tradizionale in termini di mortalità ad un anno²² (fig. 2).

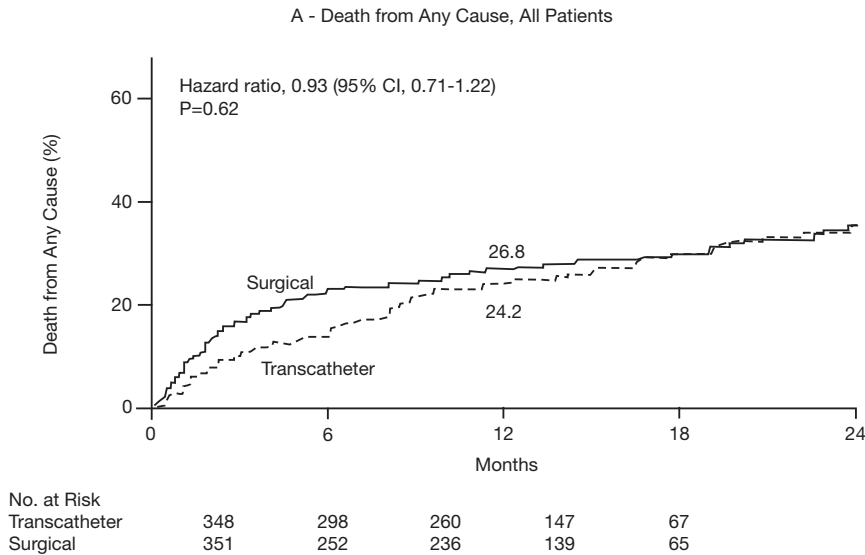


Fig. 2. Mortalità dopo impianto percutaneo di valvola aortica vs sostituzione chirurgica della popolazione arruolata nello studio PARTNER coorte A (N Engl J Med 2011; 364:2187-98).

In una recente review sono stati identificati 82 report pubblicati dal 2002 al 2009 che formano una casistica globale di 2.356 pazienti sottoposti ad impianto sia di protesi CoreValve che di protesi Edwards²³. La sopravvivenza media a 30 giorni era dell'89%, senza particolari differenze tra le due valvole. Risultati più recenti provenienti per lo più da registri multicentrici europei riportano un miglioramento degli outcomes con una percentuale di sopravvivenza a 30 giorni che varia tra l'88% ed il 96%^{24,25,26}.

La stratificazione del rischio prima del trattamento, la gestione della patologia nella sua forma asintomatica e l'impatto delle nuove tecniche transcateretere generano non poche controversie ed al tempo stesso aspettative sul trattamento del paziente affetto da stenosi. Ad oggi la procedura percutanea è riservata soltanto a pazienti ad alto rischio o con controindicazioni all'intervento chirurgico, tuttavia l'efficacia dimostrata dalle prime esperienze globali sta conducendo a una lenta ma progressiva estensione delle indicazioni cliniche, che vede al centro della TAVI non poche perplessità e concetti da chiarire.

Il primo punto su cui si concentra il dibattito di questi tempi è relativo all'estensione delle indicazioni alla TAVI in pazienti a "basso rischio". Alla luce degli ottimi risultati ottenuti dalla chirurgia nei pazienti a basso rischio nello studio PARTNER, è prematuro poter parlare al presente di un rimpiazzo della procedura chirurgica da parte della TAVI. Tuttavia una valutazione più accurata e individualizzata del paziente con un algoritmo diagnostico più sensibile sarà probabilmente

in grado di estendere piuttosto che ridurre il numero di pazienti da poter sottoporre al trattamento percutaneo. Ad oggi, infatti, vengono utilizzati principalmente due score per stratificare il rischio cardiocirurgico: il logistic EuroScore, e l'STS score; è stato, però, osservato che entrambi questi strumenti tendono a sovrastimare la mortalità predetta sia dopo l'intervento di sostituzione valvolare aortica chirurgica, sia dopo la TAVI (fig. 3); quindi, la creazione di uno score più calibrato ed accurato per predire il rischio chirurgico e soprattutto la realizzazione di uno score disegnato ad hoc per predire il rischio procedurale dopo la TAVI sono sicuramente tra gli obiettivi su cui si rivolgerà la ricerca nei prossimi anni.

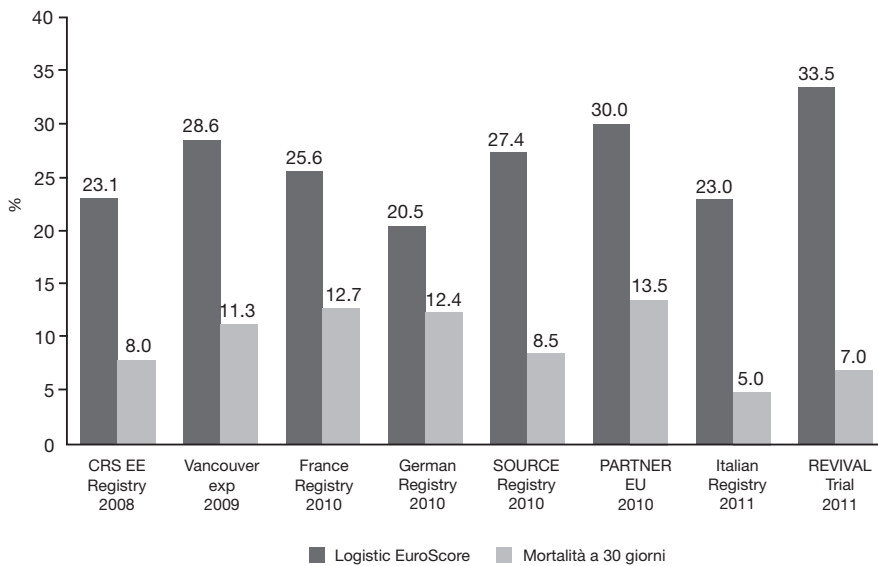


Fig. 3. EuroScore e mortalità nei vari registri TAVI.

Inoltre, analizzando attentamente i pochi dati oggi disponibili a medio e lungo termine, emerge con forza che gran parte dei decessi riportati durante i follow-up non sono da attribuire a fattori direttamente correlati alla procedura, bensì ad una schiera di comorbidità di cui le popolazioni studiate sono affette. Infatti, se da un lato il logistic-EuroScore è considerato un debole discriminatore per gli outcome procedurali, dall'altro canto un basso valore di logistic-EuroScore si è rivelato predittore di miglior outcome a un anno²⁷. Gurvitch e coll.²⁸, riportando risultati a tre anni dopo impianto di protesi Edwards in 70 pazienti che erano sopravvissuti a trenta giorni, hanno mostrato una sopravvivenza dell'81% ad 1 anno, 74% a 2 anni e 61% a 3 anni. Dei trenta decessi riportati al follow-up solo tre erano "valve-related". Più recentemente, i risultati pubblicati su 663 pazienti del registro italiano CoreValve hanno mostrato come i predittori di morte tardiva fra 30 giorni ed 1 anno fossero correlati con condizioni basali. In particolare, un pregresso ictus ischemico o un pregresso edema polmonare erano associati ad un rischio di mortalità tardiva 5 e 2 volte superiore²⁹. Buellesfeld e coll.³⁰, riportando i risultati a 2 anni di 126 pazienti sottoposti a TAVI con impianto di protesi CoreValve, hanno mostrato che i pazienti classificati da due cardiocirurghi indipendenti ad alto ri-

schio operatorio, avevano un rischio due volte maggiore di avere un evento maggiore rispetto a pazienti considerati a rischio intermedio, sottolineando ancora una volta l'importanza delle comorbilità nella prognosi a lungo termine. Altri fattori che sono stati identificati essere predittori di mortalità tardiva sono il logistic EuroSCORE, l'STS score, l'età, patologie epatiche renali e polmonari preesistenti e l'insufficienza mitralica³¹.

Queste considerazioni, unite agli avanzamenti della tecnologia che offrirà nuovi device e sistemi di rilascio sempre meno invasivi, fa ragionevolmente ipotizzare un'estensione della TAVI a popolazioni a più basso rischio in un prossimo futuro.

Altro punto su cui si discute da tempo è la necessità o meno di trattare i pazienti affetti da stenosi aortica severa ma che non manifestano alcuna sintomatologia. Le considerazioni a favore di un intervento preventivo partono dal presupposto che è stata riportata una maggiore incidenza di morte improvvisa entro tre mesi dalla comparsa della sintomatologia, prima ancora che il paziente possa essere sottoposto a intervento chirurgico^{32,33}. Tuttavia, tale rischio va ponderato tenendo conto di molteplici fattori: prima di tutto, la corretta definizione di stenosi aortica severa non è ad oggi unanimemente riconosciuta. Generalmente, pazienti con un'area valvolare aortica inferiore ad 1 cm² ed un gradiente transvalvolare maggiore di 40 mmHg sono considerati affetti da una stenosi aortica di grado severo⁴; è anche vero, però, che l'area valvolare al di sotto della quale ogni paziente diventa sintomatico è assolutamente variabile. Inoltre, sottoponendo all'intervento di sostituzione valvolare tutti i pazienti asintomatici, ne beneficerebbero meno dell'1% che, secondo le statistiche, morirebbe di morte improvvisa prima della comparsa dei sintomi, esponendo d'altra parte il 100% dei soggetti ai rischi dell'intervento chirurgico. Pertanto, l'obiettivo che ci si sta ponendo è quello di riuscire ad identificare una popolazione di pazienti asintomatici in cui un intervento precoce consenta una prognosi migliore rispetto ad un atteggiamento più attendista. Una volta identificata questa popolazione ad "alto rischio", il passo successivo sarà quello di disegnare trial randomizzati atti a stabilire quale dei due approcci garantisca realmente una prognosi a lungo termine migliore.

Una considerazione a parte meritano le decisioni riguardo a fattori prettamente anatomici quali l'impianto in valvole bicuspidi, bioprotesi degenerate e insufficienza mitralica, che sono comunemente considerate condizioni non favorevoli per la TAVI.

La presenza di una valvola aortica bicuspidè è comune; essa è stata considerata una controindicazione relativa alla TAVI per i problemi legati al dispiegamento della protesi e al rigurgito paravalvolare, particolarmente con la distorsione dei lembi della valvola nativa. Tuttavia la TAVI può essere un'opzione praticabile in alcuni pazienti selezionati con valvola aortica bicuspidè. In particolare, la natura ellittica dell'anulus spesso rende la scelta della dimensione della valvola più difficoltosa. Wijesinghe et al hanno riportato un case series di 11 pazienti con valvola bicuspidè sottoposti con successo a TAVI con impianto di valvola SAPIEN. Il posizionamento della valvola è stato eccellente nella maggior parte dei casi, con nessun caso di insufficienza aortica maggiore³⁴. In generale, la fattibilità di tale procedura dipende dalla maggiore dimensione dell'anulus e dal grado di calcificazioni valvolari. Un anulus largo ed ellittico con calcificazioni asimmetriche calcificazioni dovrà essere considerato con cautela per la TAVI. Si deve inoltre ricordare che i dati ad oggi disponibili sono relativi solo ai devices Edwards; nessun dato è

disponibile per quanto riguarda le protesi CoreValve. È inoltre importante notare che se le indicazioni alla TAVI si estenderanno ad una popolazione più giovane, crescerà notevolmente l'incidenza di valvole bicuspidi.

Altro campo che vede l'interesse negli ultimi tempi è l'impianto di protesi aortiche per via percutanea all'interno di bioprotesi degenerate. Difatti, nelle ultime decadi, l'impiego delle bioprotesi aortiche in chirurgia valvolare è aumentato di circa l'80%³⁵ e molti autori avanzano l'ipotesi che in un prossimo futuro sarà possibile abbassare il cut off di età per l'impianto da 65 a 60 anni³⁶⁻³⁸. Ciò è senza dubbio dovuto al miglioramento delle tecniche chirurgiche e alla maggiore durata delle valvole. Il significativo aumento nell'impiego di bioprotesi valvolari, associato all'invecchiamento della popolazione e al miglioramento della qualità di vita, fa ipotizzare che la degenerazione strutturale delle protesi sia destinata a diventare un problema di salute pubblica. Attualmente, l'intervallo libero da re-intervento per bioprotesi degenerata è approssimativamente del 95%, 90%, e 70% a 5, 10 e 15 anni, rispettivamente³⁹⁻⁴³. Infatti, il rischio di re-intervento diminuisce con l'aumentare dell'età dei pazienti al tempo della prima operazione. Nonostante il rischio di mortalità per un re-intervento di chirurgia valvolare sia diminuito apprezzabilmente nelle ultime due decadi, la mortalità operatoria oscilla tra il 2% e il 7%, percentuale che tuttavia aumenta fino al più del 30% in pazienti ad alto rischio o non trattati in elezione⁴⁴⁻⁵⁴. Non è da sottovalutare inoltre la significativa morbilità associata all'intervento chirurgico che comporta necessità di trasfusioni ematiche, infezioni, dolore post operatorio e/o ricoveri prolungati. In tale contesto l'impianto di protesi percutanea in una valvola aortica degenerata rappresenta un approccio mini-invasivo alternativo al reintervento chirurgico, ma capace di offrire simili risultati terapeutici a fronte di rischi decisamente minori. Attualmente non sono disponibili dispositivi transcateretere appositamente creati per il trattamento di questa condizione patologica, ma la terapia percutanea si avvale delle tecniche e dei dispositivi utilizzati per il trattamento della stenosi aortica. Il primo caso di impianto di valvola transcateretere all'interno di una bioprotesi aortica chirurgica degenerata è stato riportato nel 2007 da Wenaweser et al⁵⁵. Da allora sono stati descritti numerosi casi reports riguardanti tale procedura in pazienti in cui il re-intervento comportava rischi elevati o era controindicato. La tecnica d'impianto è praticamente identica a quella utilizzata per il trattamento della stenosi aortica, tuttavia devono essere fatte alcune precisazioni:

- la valvuloplastica prima dell'impianto non viene eseguita;
- nel trattamento dell'insufficienza aortica (IA) di una valvola nativa o di una bioprotesi stentless degenerata mancano generalmente le calcificazioni dell'anulus: questo, se da un lato riduce l'incidenza di complicanze relative all'embolizzazione di frammenti di calcio durante l'espansione della protesi, d'altro canto fa perdere un importante punto di repere fluoroscopico durante il rilascio della valvola, che può risultare paradossalmente più impegnativo ed esitare in leak peri-valvolari importanti;
- le calcificazioni valvolari rappresentano un'efficace struttura su cui le bioprotesi percutanee si ancorano con elevata forza radiale, minimizzano il rischio di migrazione della stessa e di leak peri-protetici; per tale motivo, l'impianto di una protesi autoespandibile CoreValve in una valvola aortica insufficiente potrebbe richiedere l'esecuzione del pacing ventricolare durante il rilascio del device per far sì che questa venga posizionata il più accuratamente possibile;
- nel trattamento di bioprotesi degenerate stented il posizionamento è invece age-

volato dalla presenza dell'anello protesico radiopaco, che rappresenta un preciso marker per il rilascio della protesi.

Infine, prospettive interessanti sono quelle relative alla TAVI nel trattamento dell'IA pura. Infatti, sia la protesi CoreValve che la protesi Edwards richiedono un certo grado di calcificazione per poter consentire l'ancoraggio della valvola. In presenza di una severa IA l'anulus risulta notevolmente più largo rispetto alla stenosi, quindi sono necessari device più larghi. Tuttavia, la presenza di un anulus largo, con minime o nulle calcificazioni, aumenta il rischio di migrazione della protesi durante la procedura; a ciò si aggiunge il fatto che manca il calcio come marker per il corretto impianto e si rende necessario il pacing durante il rilascio. Altro problema è costituito dal fatto che l'IA è spesso associata a un'aorta ascendente dilatata e il trattamento della sola patologia valvolare non offre una soluzione definitiva per molti pazienti. Nonostante ciò, la protesi CoreValve è stata impiegata con successo per trattare l'IA severa in due casi in cui l'opzione chirurgica non era disponibile^{56,57}. Tuttavia, è molto probabile che finché nuovi device non saranno sviluppati specificatamente per l'IA, la TAVI sarà impiegata soltanto in pazienti che non possono essere sottoposti a intervento chirurgico.

In conclusione, il trattamento mini-invasivo della stenosi aortica rappresenta sicuramente uno dei temi di maggiore attualità nel campo cardiologico. Come tutte le tecniche innovative che si affacciano sul panorama medico, portando con sé grandi aspettative da parte di tutti, la TAVI deve essere impiegata nelle fasi iniziali con cautela ed in maniera appropriata, deve essere convalidata dall'esperienza clinica e dagli studi clinici per poterla poi offrire al paziente come terapia valida, efficace e sicura in alternativa alla cardiocirurgia. L'impianto della valvola aortica per via transcateretere rappresenta uno dei campi più eccitanti della cardiologia interventistica degli ultimi vent'anni. Col tempo questa procedura ha la potenzialità di poter competere ad armi pari con la chirurgia tradizionale anche in popolazioni giovani ed a basso rischio; d'altra parte, uno scenario parallelo vede invece questa metodica essere utilizzata in maniera inappropriata. Il trattamento transcateretere della valvulopatia aortica porta con sé grandi promesse ma richiede un approccio serio e cauto per evitare di comprometterne l'efficacia e la sicurezza.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N et al.* Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the EACTS and the ESC, in collaboration with the EAPCI. *Eur Heart J* 2008; 29:1463-70
- 2) *Ross J, Braunwald E.* Aortic Stenosis. *Circulation* 1968; 38(Suppl):61-67
- 3) *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
- 4) *Ambler G, Omar RZ, Royston P, Kinsman R, Keogh BE, Taylor KM.* Generic, simple risk stratification model for heart valve surgery. *Circulation* 2005; 112:224-31
- 5) *Astor BC, Kaczmarek RG, Hefflin B, Daley WR.* Mortality after aortic valve replacement: results from a nationally representative database. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1939-45
- 6) *Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, Brinker JA, Diver D, Ferguson J, Holmes DR Jr.* Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation* 1994; 89:642-650

- 7) *Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, Sauren B, Mohr FW, Walther T, Zickmann B, Iversen S, Felderhoff T, Cartier R, Bonan R.* Percutaneous Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis in High-Risk Patients using the second- and Current Third- Generation Self-Expanding CoreValve Prosthesis: Device Success and 30-Day Clinical outcome. *Am Coll Cardiol* 2007; 50 (1):69-76
- 8) *Jung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A.* A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular disease. *Eur Heart J* 2003; 24:1231-43
- 9) *JC Laborde, N Borenstein, L Behr, B Farah, J Fajadet.* Percutaneous implantation of the corevalva aortic valve prosthesis for patients presenting high risk for surgical valve replacement. *EuroInterv* 2006; 1:472-474
- 10) *Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB.* Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002; 106:3006-08
- 11) *Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, Bash A, Nusimovici D, Litzler PY, Bessou JP, Leon MB.* Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:698-703
- 12) *Bauer F, Eltchaninoff H, Tron C, Lesault PF, Agatiello C, Nercolini D, Derumeaux G, Cribier A.* Acute improvement in global and regional left ventricular systolic function after percutaneous heart valve implantation in patients with symptomatic aortic stenosis. *Circulation* 2004; 110:1473-76
- 13) *Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, Buller CE, Pasupati S, Lichtenstein S.* Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006; 113:842-850
- 14) *Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, Sauren B, Mohr FW, Walther T, Zickmann B, Iversen S, Felderhoff T, Cartier R, Bonan R.* Percutaneous Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis in High-Risk Patients Using the Second- and Current Third-Generation Self-Expanding CoreValve Prosthesis: Device Success and 30-Day Clinical Outcome. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:69-76
- 15) *Tamburino C, Capodanno D, Mulè M, Scarabelli M, Cammalleri V, Barbanti M, Calafiore A, Ussia G.* Procedural success and 30-day clinical outcomes after percutaneous aortic valve replacement using current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis. *J Invasive Cardiol* 2009; 21:93-8
- 16) *Tamburino C, Barbanti M, Capodanno D, Ussia GP.* Transcatheter aortic valve implantation: what has been done and what is going to be done. *Future Cardiol* 2010; 6:83-95
- 17) *Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, Osten M, Natarajan MK, Velianou JL, Martucci G, Devarennes B, Chisholm R, Peterson MD, Lichtenstein SV, Nietlispach F, Doyle D, Delarochellière R, Teoh K, Chu V, Dancea A, Lachapelle K, Cheema A, Latter D, Horlick E.* Transcatheter Aortic Valve Implantation for the Treatment of Severe Symptomatic Aortic Stenosis in Patients at Very High or Prohibitive Surgical Risk Acute and Late Outcomes of the Multicenter Canadian Experience. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1080-90
- 18) *Gurvitch R, Wood DA, Tay EL, Leipsic J, Ye J, Lichtenstein SV, Thompson CR, Carere RG, Wijesinghe N, Nietlispach F, Boone RH, Lauck S, Cheung A, Webb JG.* Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation* 2010; 122:1319-27
- 19) *Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antonucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP.* Incidence and Predictors of Early and Late Mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation in 663 Patients with Severe Aortic Stenosis. *Circulation* 2011; 123:299-308

- 20) Buellesfeld L, Gerckens U, Schuler G, Bonan R, Kovac J, Serruys PW, Labinaz M, den Heijer P, Mullen M, Tymchak W, Windecker S, Mueller R, Grube E. 2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1650-7
- 21) Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363:1597-607
- 22) Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364:2187-98
- 23) Coeytaux RR, Williams JW Jr., Gray RN, Wang A. Percutaneous heart valve replacement for aortic stenosis: state of the evidence. *Ann Intern Med* 2010; 153:314-324
- 24) Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, Eggebrecht H, Rubino P, Michev I, Lange R, Anderson WN, Wendler O. Thirty-day results of the SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) Registry. A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2010; 122:62-69
- 25) Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, Iung B, Donzeau-Gouge P, Tribouilloy C, Debrux JL, Pavié A, Guéret P; on behalf of the FRANCE Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National Core Valve and Edwards) registry. *Eur Heart J* 2011; 32:191-197
- 26) Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, Hambrecht R, Sack S, Hauptmann KE, Richardt G, Figulla HR, Senegés J; on behalf of the German Transcatheter Aortic Valve Interventions-Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J* 2011; 32:198-204
- 27) Tamburino C, Barbanti M, Capodanno D, Sarkar K, Cammalleri V, Scarabelli M, Mulè M, Immè S, Aruta P, Ussia GP. Early and mid term outcomes of transcatheter aortic valve implantation in patients with logistic euroscore less than 20%: a comparative analysis between different risk strata. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011, in press
- 28) Gurvitch R, Wood DA, Tay EL, Leipsic J, Ye J, Lichtenstein SV, Thompson CR, Carere RG, Wijesinghe N, Nietlispach F, Boone RH, Lauck S, Cheung A, Webb JG. Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation* 2010; 122:1319-27
- 29) Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antoniucci D, Napodano M, De Carlo M, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and Predictors of Early and Late Mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation in 663 Patients with Severe Aortic Stenosis. *Circulation* 2011; 123:299-308
- 30) Buellesfeld L, Gerckens U, Schuler G, Bonan R, Kovac J, Serruys PW, Labinaz M, den Heijer P, Mullen M, Tymchak W, Windecker S, Mueller R, Grube E. 2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1650-7
- 31) Webb J, Cribier A. Percutaneous transarterial aortic valve implantation: what do we know? *Eur Heart J* 2011; 32:140-7
- 32) Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1988; 61:123-30
- 33) Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with

- asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1012-17
- 34) *Wijesinghe N, Ye J, Rodés-Cabau J et al.* Transcatheter aortic valve implantation in patients with bicuspid aortic valve stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2010 Nov; 3(11):1122-5
 - 35) *Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, Griffith BP, Gammie JS.* Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:82-90
 - 36) *Puvimanasinghe JP, Steyerberg EW, Takkenberg JJ et al.* Prognosis after aortic valve replacement with a bioprosthesis: predictions based on meta-analysis and microsimulation. *Circulation* 2001; 103:1535-41
 - 37) *Silberman S, Oren A, Dotan M et al.* Aortic valve replacement: choice between mechanical valves and bioprostheses. *J Card Surg* 2008; 23:299-306
 - 38) *Ruel M, Chan V, Bedard P et al.* Very long-term survival implications of heart valve replacement with tissue versus mechanical prostheses in adults 60 years of age. *Circulation* 2007; 116:1294-300
 - 39) *Cohn LH, Collins JJ Jr., Rizzo RJ, Adams DH, Couper GS, Aranki SF.* Twenty-year follow-up of the Hancock modified orifice porcine aortic valve. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:S30-4
 - 40) *David TE, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM, Cohen G.* Late results of heart valve replacement with the Hancock II bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:268-77
 - 41) *Gao G, Wu Y, Grunkemeier GL, Furnary AP, Starr A.* Durability of pericardial versus porcine aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:384-8
 - 42) *Glower DD, Landolfo KP, Cheruvu S et al.* Determinants of 15-year outcome with 1,119 standard Carpentier-Edwards porcine valves. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:S44-8
 - 43) *Pellerin M, Mihaileanu S, Couetil JP et al.* Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis in aortic position: long-term follow-up 1980 to 1994. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:S292-5, discussion S295-6
 - 44) *Bortolotti U, Milano A, Mazzucco A et al.* Results of reoperation for primary tissue failure of porcine bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90:564-9
 - 45) *Vogt PR, Brunner-LaRocca H, Sidler P et al.* Reoperative surgery for degenerated aortic bioprostheses: predictors for emergency surgery and reoperative mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17:134-9
 - 46) *Jamieson WR, Burr LH, Miyagishima RT et al.* Re-operation for bioprosthetic aortic structural failure: risk assessment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24:873-8
 - 47) *Jones JM, O'Kane H, Gladstone DJ et al.* Repeat heart valve surgery: risk factors for operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:913-8
 - 48) *Christiansen S, Schmid M, Autschbach R.* Perioperative risk of redo aortic valve replacement. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15:105-10
 - 49) *Tang GH, Maganti M, David TE, Feindel CM, Scully HE, Borger MA.* Effect of prior valve type on mortality in reoperative valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:938-45
 - 50) *Ruel M, Kulik A, Rubens FD et al.* Late incidence and determinants of reoperation in patients with prosthetic heart valves. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25:364-70
 - 51) *Akins CW, Buckley MJ, Daggett WM et al.* Risk of reoperative valve replacement for failed mitral and aortic bioprostheses. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1545-51, discussion 1551-2
 - 52) *Cohn LH, Aranki SF, Rizzo RJ et al.* Decrease in operative risk of reoperative valve surgery. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:15-20, discussion 20-1
 - 53) *Lytle BW, Cosgrove DM, Taylor PC et al.* Reoperations for valve surgery: perioperative mortality and determinants of risk for 1,000 patients, 1958-1984. *Ann Thorac Surg* 1986; 42:632-43
 - 54) *Jaussaud N, Gariboldi V, Giorgi R et al.* Risk of reoperation for aortic bioprosthesis dy-

- sfunction. *J Heart Valve Dis* 2009; 18:256-61
- 55) *Wenaweser P, Buellesfeld L, Gerckens U, Grube E*. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic regurgitation in degenerated bioprosthesis: the first valve in valve procedure using the CoreValve revalving system. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70:760-4
- 56) *G Ducrocq MD, D Himbert MD, U Hvass MD, A Vahanian MD*. Compassionate aortic valve implantation for severe aortic regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140:930-932
- 57) *Krumsdorf U, Haass M, Pirot M et al*. Technical Challenge of Transfemoral Aortic Valve Implantation in a Patient With Severe Aortic Regurgitation. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2011; 4:210-211