

# HA ANCORA SENSO CHE IL CARDIOCHIRURGO IMPIEGHI UNA PROTESI VALVOLARE MECCANICA?

*A. Pozzoli, M. Taramasso, N. Buzzatti, O. Alfieri*

**Ospedale Universitario IRCCS San Raffaele,  
Divisione di Cardiochirurgia, Milano.**

La sostituzione valvolare rappresenta al giorno d'oggi uno degli interventi cardiocirurgici più frequentemente praticati, nonostante il costante miglioramento degli outcomes della chirurgia valvolare riparativa. Negli Stati Uniti vengono effettuate attualmente oltre 90.000 operazioni di sostituzione valvolare cardiaca<sup>1</sup>. Esistono due opzioni per quanto riguarda la tipologia di protesi valvolare: le protesi meccaniche e le protesi biologiche. Fermo restando che non esiste la protesi ideale per tutti i pazienti, entrambe presentano vantaggi e svantaggi specifici. Nel processo decisionale vengono considerate una serie di variabili correlate al tipo di protesi e al tipo di paziente (tenendo conto dell'età, delle copatologie, dello stile di vita e del contesto sociale e, non da ultimo, della volontà del paziente stesso). Nel corso dell'ultimo decennio si è assistito ad un costante incremento del numero di impianti di protesi biologiche rispetto alle protesi meccaniche<sup>2</sup>, e le prime hanno progressivamente superato per numero di impianti le seconde. Come verrà illustrato in seguito, è da tenere in considerazione che, grazie alla progressiva espansione delle tecniche di impianto di protesi transcateretere per sostituire una protesi biologica degenerata ("Valve-In-Valve"), l'utilizzo di bioprotesi è destinato ad aumentare anche in fasce d'età meno avanzate. In questo contesto, risulta estremamente attuale e di interesse definire quale sia al giorno d'oggi il ruolo delle protesi meccaniche, quali siano i pazienti che possono ancora beneficiare di questo tipo di trattamento e come l'utilizzo di tali protesi possa mutare nei prossimi anni con l'evolvere delle nuove tecnologie e l'utilizzo di nuovi farmaci.

## **Chirurgia riparativa e Linee Guida Europee**

È doveroso ricordare che nel contesto della patologia mitralica degenerativa, l'intervento riparativo costituisce il golden standard, ed è sempre da pre-

ferire alla sostituzione valvolare se tecnicamente fattibile. Nei centri ad alto volume, in più del 90% dei casi è possibile effettuare l'intervento conservativo, con una mortalità intra-ospedaliera per l'intervento isolato minore dell'1%<sup>3</sup>. È invece oggetto di discussione se la riparazione mitralica sia superiore rispetto alla sostituzione nel contesto dell'insufficienza mitralica di tipo funzionale. Un recentissimo studio randomizzato ha documentato che non vi sono differenze di outcome sia in acuto che a distanza di 1 anno dall'intervento<sup>4</sup>.

Secondo le Linee Guida Europee ESC/EACTS 2012 sul trattamento delle valvulopatie, documento congiunto e unanime della Società Europea di Cardiologia e dell'Associazione Europea di Chirurgia Cardiotoracica, la scelta del tipo di protesi (meccanica o biologica) viene effettuata considerando molte variabili oggettive, ma in ultima analisi deve sempre essere discussa con il paziente ed essere personalizzata, tenendo conto delle esigenze individuali<sup>5</sup>. La soglia dell'età in cui si preferisce la protesi biologica è stata abbassata: a 60 anni per i pazienti che devono ricevere una protesi in posizione aortica e a 65 anni per i pazienti candidati a sostituzione mitralica. La strategia di trattamento antitrombotico consigliata per le bioprotesi aortiche è stata modificata e, anziché la somministrazione di terapia anticoagulante per i primi 3 mesi dopo l'intervento, viene ora proposta la sola terapia antiaggregante con aspirina a basse dosi. Al contrario, nei casi di sostituzione mitralica viene confermata la necessità di terapia anticoagulante per i primi 3 mesi post-operatori.

### **Risultati a lungo termine delle protesi meccaniche**

I risultati a lungo termine nei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare con le protesi meccaniche bidisco comunemente utilizzate confermano la grande affidabilità a lungo termine di questo tipo di protesi sia in posizione mitralica che aortica. In particolare, non sono documentati casi di failure strutturale e l'incidenza di reintervento è piuttosto bassa. La morbilità e mortalità correlate alla protesi sono da imputarsi prevalentemente alle complicanze tromboemboliche ed emorragiche. Toole et al.<sup>6</sup> hanno recentemente riportato i risultati di oltre 25 anni di esperienza con l'utilizzo della protesi meccanica St. Jude Medical (945 pazienti seguiti in un arco compreso tra il 1979 e il 2007; 537 sostituzioni valvolari aortiche e 408 sostituzioni valvolari mitraliche; età media 56 anni per le sostituzioni di valvola aortica e 53 anni per la mitrale). Nel gruppo dei pazienti aortici, la sopravvivenza a 25 anni era del 17%, con una libertà da reintervento del 95%. Nel gruppo di pazienti sottoposti a sostituzione valvolare mitralica la sopravvivenza a 25 anni è stata pari al 23% e libertà da reintervento 81%. La libertà da valve-related mortality a 25 anni è risultata 66% per i pazienti aortici e 87% per i pazienti mitralici. Recentemente sono stati riportati i risultati a lungo termine (oltre 20 anni di follow-up) anche della protesi Sorin Bicarbon (786 pazienti inclusi 156 reinterventi; 220 posizione aortica, 381 posizione mitralica; 93 doppie sostituzioni valvolari)<sup>7</sup>. A 20 anni di distanza, la libertà da eventi valve-related è stata di 66%, 41% e 48% per i pazienti aortici, mitralici e le doppie sostituzioni rispettivamente. La libertà da valve-related mortality a 20 anni è stata 83% per le sostituzioni aortiche, 72% per le mitraliche e 85% per le doppie sostituzioni valvolari. La mortalità complessiva calcolata per anno è stata intorno al 3.4% mentre la libertà da reintervento è stata a 20 anni pari a 96%, 81% e 75% per

protesi aortiche, mitraliche e doppie sostituzioni rispettivamente. Studi a medio-lungo termine con altre protesi meccaniche bidisco come la protesi ATS hanno documentato risultati a distanza comparabili, confermando l'affidabilità di tali tipi di protesi in pazienti giovani <sup>8</sup>.

### **Risultati degli anticoagulanti di nuova generazione e protesi meccaniche**

Il dabigatran è un farmaco anticoagulante orale di nuova generazione, che agisce inibendo direttamente la trombina e non necessita di alcun controllo dei valori di INR. Ha dimostrato di essere un'efficace alternativa al warfarin nei pazienti affetti da fibrillazione atriale <sup>9</sup>. Invece, nello studio randomizzato REALIGN utilizzato nel contesto delle protesi meccaniche, la conclusione non è stata positiva e lo studio è stato interrotto perché l'uso del farmaco si è associato ad un eccessivo rischio di eventi avversi (aumentata incidenza di complicazioni tromboemboliche ed emorragiche) <sup>10</sup>. Una spiegazione potrebbe essere la relativa incapacità del dabigatran a sopprimere l'attivazione della coagulazione quando il sangue viene a contatto con le superfici artificiali della valvola protesica. Rimane da valutare nel contesto delle protesi meccaniche l'efficacia degli inibitori diretti del fattore Xa, rivaroxaban, che negli studi preclinici ha ottenuto ottimi risultati <sup>11</sup>. La sicurezza clinica e l'efficacia rimangono da scoprire.

### **Risultati a lungo termine delle protesi biologiche**

Numerosi miglioramenti sono stati apportati alle protesi biologiche nel corso degli anni per ottimizzare la performance emodinamica, la facilità di impianto e la loro durabilità. Da un lato queste modifiche hanno riguardato il vero e proprio design delle valvole, creando delle strutture con profilo più basso, orifizio effettivo più ampio. Dall'altro lato sono stati aggiunti particolari trattamenti chimici durante il processo di produzione per contrastare la progressiva calcificazione a cui queste valvole vanno incontro nel tempo. Le più recenti serie documentano una durabilità delle valvole aortiche bovine pericardiche ben superiore ai 12 anni, ispirando ed estendendo l'utilizzo delle biologiche nei pazienti più giovani <sup>12-15</sup>. Tutte le bioprotesi sono a rischio di degenerazione, con la conseguenza di un eventuale reintervento. Nello studio Veterans Affairs, la durata delle bioprotesi porcine è risultata significativamente minore nei pazienti <65 anni ( $p=0.001$  per le sostituzioni aortiche,  $p=0.0001$  per le sostituzioni mitraliche), sancendo come fattore critico l'età di impianto. La degenerazione iniziava mediamente 5 anni dopo l'intervento in posizione mitralica e 8 anni dopo in sede aortica <sup>16</sup>. In precedenti studi retrospettivi, la degenerazione delle biologiche nei pazienti giovani (<65 anni) è riportata 11% a 12 anni <sup>17</sup> e 61% a 20 anni <sup>18</sup> in sede aortica, mentre in posizione mitralica risultava 25% a 17 anni post-intervento <sup>19</sup> e 73% a 20 anni <sup>18</sup>, con outcomes sicuramente peggiori rispetto alle attuali valvole pericardiche in uso clinico. Non vi è dubbio che l'uso delle biologiche sia associato ad un aumentato rischio di degenerazione. Sempre nello studio Veterans Affairs, dopo 15 anni di follow-up, nel 29% dei pazienti con bioprotesi aortiche rioperati, solo il 23% è stato trattato per deterioramento strutturale. Analogamente, in sede mitralica,

del 50% dei pazienti che hanno subito reintervento, in meno della metà (44%) l'indicazione era la bioprotesi degenerata. È un concetto differente parlare di degenerazione e di reintervento. Questo tenendo conto che il peso di un reintervento sull'aorta è oggi notevolmente diminuito, con un rischio intorno al 5-7%<sup>20</sup>. Per quanto riguarda la degenerazione delle bioprotesi in posizione mitralica, il rischio è invece notevolmente aumentato, perché in questa sede tendono a deteriorarsi molto più velocemente e le valvole porcine vengono privilegiate alle pericardiche. Il reintervento di sostituzione mitralica ha oggi un rischio stimato del 6%, inferiore rispetto al passato<sup>21</sup>.

### Risultati della tecnologia percutanea “Valve-in-Valve”

Molte bioprotesi sono sempre più spesso preferite alle meccaniche, contando sulla disponibilità e il continuo miglioramento della tecnologia Valve-in-Valve (ViV), impianto percutaneo di valvola biologica in bioprotesi degenerate (fig. 1). Numerose serie di procedure di re-valving sono riportate in letteratura, ma i dati più rappresentativi di questa metodica provengono dal Global Valve-in-Valve Registry<sup>22</sup>, introdotto nel 2010, comprendente più di 500 casi raccolti in più di 60 centri in tutto il mondo. I risultati preliminari del registro globale per la ViV aortica riportano, nonostante l'elevato profilo di rischio di questi pazienti (STS Mortality medio 11.8%) una mortalità del 9.4% a 30 giorni, con gradiente residuo medio di 16 mmHg, insufficienza aortica  $\leq$  lieve nel 95% dei pazienti e classe NYHA  $\leq$  II nell'84% dei pazienti. Ad un anno la sopravvivenza calcolata è stata dell'86%. Nel contesto mitralico l'esperienza più importante riportata in letteratura consta di 23 pazienti a rischio elevato (STS Mortality medio 12.1%), tutti sottoposti a ViV per via transapicale<sup>23</sup>. I risultati pubblicati riportano una mortalità a 30 giorni dello 0%, con gradiente medio residuo significativamente ridotto a 7 mmHg e insufficienza mi-



Fig. 1. Angiogramma di una procedura percutanea “Valve-In-Valve”.

tralica residua  $\leq$  lieve in tutti i pazienti. Ad un follow-up di 2 anni la sopravvivenza calcolata è stata del 90%, con tutti i pazienti sopravvissuti in classe NYHA  $\leq$  II. Vi sono tuttavia almeno tre aspetti che appaiono attualmente subottimali e rimangono da chiarire: il primo riguarda gli elevati gradienti residui dopo ViV, a causa di malposizionamento o impianto in protesi chirurgiche piccole (il registro globale aortico riporta gradienti  $>20$  mmHg nel 28.4% dei pazienti). Il secondo riguarda il rischio di ostruzione coronarica, che si è dimostrato essere molto più alto rispetto al contesto di TAVI in valvola aortica nativa (ca. il 3.5% delle ViV aortiche dal registro globale), soprattutto con specifici modelli di protesi chirurgica precedentemente impiantati. L'ultimo punto, anch'esso critico, riguarda la durata delle bioprotesi impiantate con questa tecnologia. L'esperienza iniziale del registro globale riporta gradienti, competenza valvolare e classe NYHA che vengono mantenuti ad un anno di distanza. Altre casistiche mostrano buoni risultati con le protesi transcateretere fino a 5 anni<sup>24</sup>. Guardando ai risultati attuali, è giusto che queste procedure rimangano per ora riservate a pazienti ad elevato rischio chirurgico o inoperabili. I fattori ad oggi determinanti risultano: le piccole dimensioni dell'anulus (una piccola protesi chirurgica potrebbe causare gradienti troppo elevati) e la decisione di anticipare troppo l'età di impianto di una protesi biologica (comportando la necessità di una o più procedure ViV).

### Considerazioni generali e specifiche nella scelta della protesi valvolare

La prognosi di un paziente sottoposto a sostituzione valvolare con protesi meccanica dipende in gran parte dall'occorrenza di complicanze tromboemboliche ed emorragiche in corso di terapia anticoagulante. Il rischio di tali complicanze e quindi la prognosi del paziente, dipende dal paziente stesso, dalla protesi e dal medico curante. L'aderenza alla terapia ha un ruolo fondamentale e il rischio di complicanze emorragiche aumenta con l'età: un paziente portatore di una protesi valvolare meccanica che ha più di 60 anni presenta un rischio di complicanze emorragiche 7 volte superiore rispetto ad un paziente di età inferiore ai 60 anni<sup>6</sup>. Takkenberg et al.<sup>25</sup> hanno sviluppato un modello di microsimulazione che integra i dati disponibili in letteratura e fattori paziente dipendenti, in grado di definire il rischio di complicanze e la sopravvivenza nei pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica con protesi meccanica, stratificati per fasce d'età. Un paziente di sesso maschile di 65 anni sottoposto a sostituzione valvolare aortica con protesi meccanica presenta, secondo questo modello, un'aspettativa di vita media di 12 anni, con una sopravvivenza media libera da eventi di circa 8 anni. Secondo lo stesso modello, il rischio globale combinato di avere almeno un evento tromboembolico o emorragico a 65 anni è del 49% per il resto della vita e il 12% di tutti i decessi per tale fascia di età sarà correlato ad uno di questi eventi. Applicando tale modello per confrontare l'aspettativa di vita dopo sostituzione valvolare aortica con protesi meccanica e biologica, risulta che già a partire dai 60 anni la sopravvivenza libera da eventi sia superiore con la protesi biologica. Quindi, l'aspettativa di vita di un paziente sottoposto a sostituzione valvolare con protesi meccanica risulta ridotta rispetto alla popolazione generale di pari età, soprattutto nei pazienti più giovani (fig. 2)<sup>26</sup>. La probabilità di degenerazione si riduce con l'avanzare dell'età: ad un certo punto il rischio degenerativo e di reintervento di-

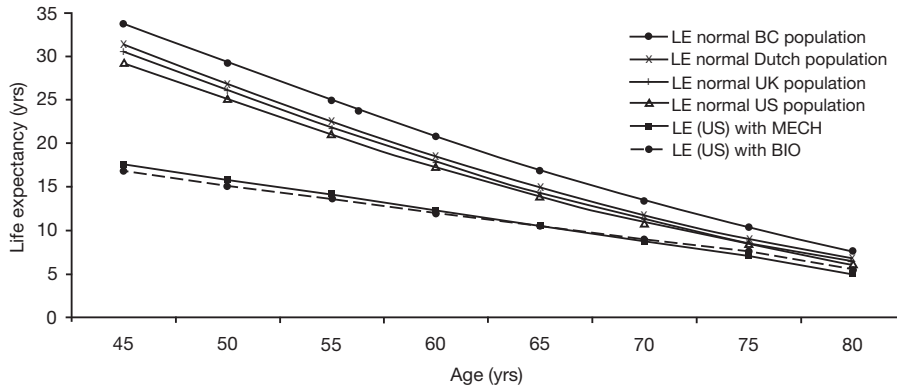


Fig. 2. L'aspettativa di vita di un paziente sottoposto a sostituzione valvolare con protesi meccanica è ridotta rispetto alla popolazione generale di pari età, soprattutto nei pazienti più giovani<sup>26</sup>.

venta sicuramente più basso del rischio di sanguinamento di una valvola meccanica: sopra i 55 anni, le protesi biologiche con le attuali performance comportano un rischio minore di reintervento e di sanguinamento comparate con le valvole meccaniche (fig. 3)<sup>27</sup>. Con visione analoga e ad ulteriore conferma, Rahimtoola ha dimostrato con una curva lineare (ottenuta plottando l'età di impianto della bioprotesi e la correlata previsione di deterioramento) che il rischio cumulativo di degenerazione a 15-20 anni dall'intervento per chi impianta a 60 e 55 anni oscilla mediamente tra il 25% e il 34%, e la probabilità di non sviluppare degenerazione tra i 75 e gli 80 anni è del 75% (fig. 4)<sup>28</sup>. Semplicemente perché la degenerazione non è sinonimo di reintervento. Infine, anche la valvola meccanica ha un suo rischio di reintervento, intorno allo 0.3%-1.2%/anno<sup>29</sup>. Il fattore emodinamico non rappresenta più un grosso limite, le biologiche attuali non comportano rischi di mismatch protesi-paziente a causa di minori orifizi effettivi: le misurazioni in vivo delle meccaniche di ultima generazione (St. Jude's Regent: misura 23-24 mm, Area index  $1.04 \pm 0.32 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) e delle bioprotesi di ultima generazione (Carpentier-Edwards Magna: misura  $23.4 \pm 2.1 \text{ mm}$ , Area index  $1.07 \pm 0.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) non risultano differenti, seppur non comparate nelle stesse circostanze in un unico studio<sup>30,31</sup>. Malgrado la più alta incidenza di degenerazione delle biologiche, l'analisi degli eventi maggiori legati alla protesi nei pazienti che sostituiscono tra i 50 e 65 anni non varia tra biologiche e meccaniche<sup>29,32</sup>. L'ultimo fattore fondamentale da considerare è rappresentato dalle eventuali copatologie del paziente, che possono incrementare il rischio di complicanze emorragiche o addirittura controindicare la terapia anticoagulante, come condizioni di diatesi emorragica, presenza di lesioni a rischio di sanguinamento in altri distretti corporei o il desiderio di gravidanza nelle giovani donne. Invece, in pazienti che presentano condizioni cliniche che richiedono per sé terapia anticoagulante (pazienti in fibrillazione atriale long-standing persistent con basse probabilità di ripristino di ritmo sinusale o pazienti con diatesi trombofilica), la scelta del tipo di protesi deve ovviamente tenere in considerazione questi elementi.

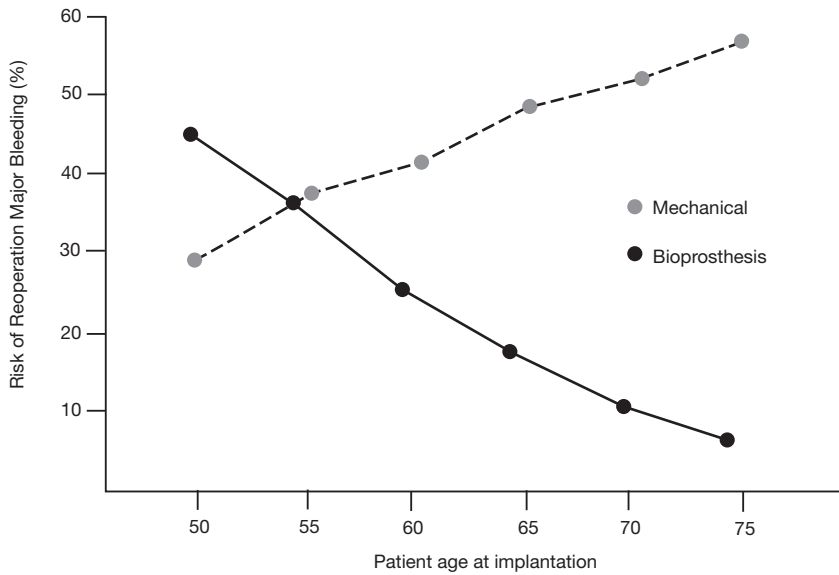


Fig. 3. Comparazione dei rischi di reintervento e sanguinamento tra protesi biologiche e meccaniche a seconda dell'età d'impianto<sup>27</sup>.

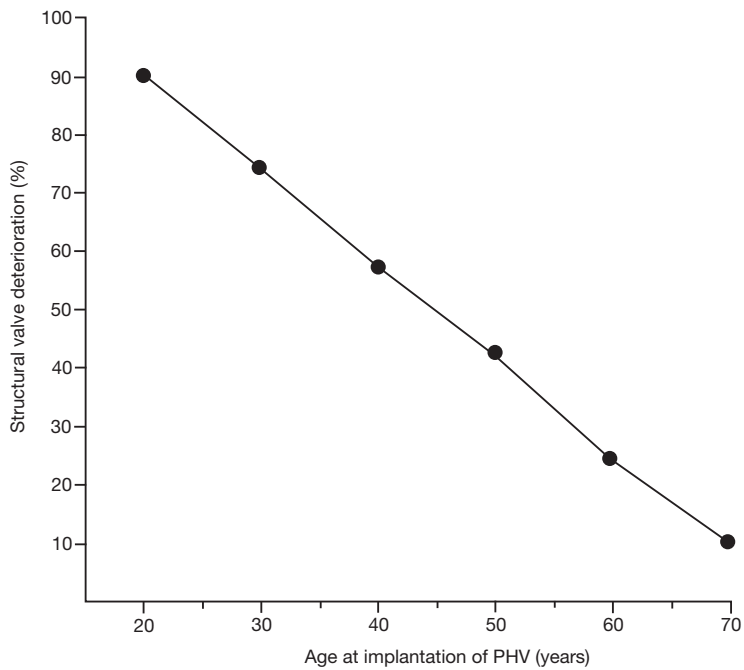


Fig. 4. Incidenza stimata di degenerazione della bioprotesi a seconda dell'età<sup>28</sup>.

## Conclusioni

Il continuo incremento dell'uso di protesi biologiche in corso nell'ultimo decennio è un fenomeno destinato a crescere, grazie al miglioramento delle bioprotesi ed ai rischi connessi alla scoagulazione a vita per proteggere l'impianto di una protesi meccanica. La progressiva espansione degli impianti transcateretere per sostituire una protesi biologica degenerata (Valve-in-Valve), favorirà ulteriormente il loro utilizzo in pazienti di età meno avanzata, soprattutto in posizione aortica. Di conseguenza l'uso delle protesi meccaniche, grazie alla loro eccellente affidabilità, ha ancora senso, ma il loro impiego ne risulta fortemente ridimensionato e destinato a fasce di età più giovani. In questo contesto, i risultati sgradevoli degli inibitori diretti della trombina - i nuovi anticoagulanti che non necessitano del controllo INR - non aiutano per ora a privilegiarne la scelta.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Pibarot P, Dumesnil JG.* Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* 2009 Feb 24; 119(7):1034-48
- 2) *Gammie JS, Sheng S, Griffith BP, Peterson ED, et al.* Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg* 2009 May; 87(5):1431-7; discussion 1437-9
- 3) *Suri RM, Vanoverschelde JL, Grigioni F, et al.* Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *JAMA* 2013 Aug 14; 310(6):609-16
- 4) *Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al.* Mitral-Valve Repair versus Replacement for Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2013 Nov 18
- 5) *Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al.* Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33:2451-96
- 6) *Toole JM, Stroud MR, Kratz JM, et al.* Twenty-five year experience with the St. Jude medical mechanical valve prosthesis. *Ann Thorac Surg* 2010 May; 89(5):1402-9
- 7) *Nishida T, Sonoda H, Oishi Y, et al.* Single-institution, 22-year, follow-up of 786 CarboMedics mechanical valves used for both primary surgery and reoperation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013 Jul 13. pii: S0022-5223(13)00580-1
- 8) *Aoyagi S, Hori H, Yoshikawa K, et al.* Mid-term results of valve replacement with the ATS valve: a seven-year follow up. *J Heart Valve Dis* 2007 May; 16(3):267-74
- 9) *Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Sep 17; 361(12):1139-51
- 10) *Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013 Sep 26; 369(13):1206-14
- 11) *Kaeberich A, Reindl I, Raaz U, et al.* Comparison of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, low-dose and high-dose rivaroxaban in preventing thrombus formation on mechanical heart valves: results of an in vitro study. *J Thromb Thrombolysis* 2011 Nov; 32(4):417-25
- 12) *Poirer NC, Pelletier LC, Pellerin M, et al.* 15-year experience with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(6 Suppl):S57-S61
- 13) *Dellgren G, David TE, Raanani E, et al.* Late hemodynamic and clinical outcomes of aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards Perimount pericardial



- bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:146-154
- 14) *Banbury MK, Cosgrove DM III, White JA, et al.* Age and valve size effect on long-term durability of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:753-757
  - 15) *McClure RS, Narayanasamy N, Wiegerinck E, et al.* Late outcomes for aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: up to 17-year follow-up in 1,000 patients. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:1410-16
  - 16) *Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, et al.* Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000 Oct; 36(4):1152-8
  - 17) *Neville PH, Aupart MR, Diemont FF, et al.* Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis in aortic or mitral position: a 12-year experience. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(6 Suppl):S143-S147
  - 18) *Borger MA, Ivanov J, Armstrong S, et al.* Twenty year results of the Hancock II bioprosthesis. *J Heart Valv Dis* 2006; 15:49-56
  - 19) *Mykén PS, Bech-Hansen O.* A 20-year experience of 1712 patients with the Bio-cor porcine bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:76-81
  - 20) *Kaneko T, Nauta F, Borstlap W, et al.* The "no-dissection" technique is safe for reoperative aortic valve replacement with a patent left internal thoracic artery graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144:1036-40
  - 21) *Potter DD, Sundt TM 3rd, Zehr KJ, et al.* Risk of repeat mitral valve replacement for failed mitral valve prostheses. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:67-72; discussion 67
  - 22) *Dvir D, Webb J, Brecker S, et al.* Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: results from the Global Valve-in-Valve Registry. *Circulation* 2012; 126:2335-44
  - 23) *Webb JG.* Transcatheter valve in valve implants for failed prosthetic valves. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70:765-766
  - 24) *Walther T, Falk V, Dewey T, et al.* Valve-in-a-valve concept for transcatheter minimally invasive repeat xenograft implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:56-60
  - 25) *Takkenberg JJ, Puvimanasinghe JP, van Herwerden LA, et al.* Prognosis after aortic valve replacement with St. Jude Medical bileaflet prostheses: impact on outcome of varying thromboembolic and bleeding hazards. *Eur Heart J Supplements* (2001) 3 (Supplement Q), Q27-Q32.
  - 26) *Van Geldorp MW, Jamieson WR, Kappetein AP, et al.* Patient outcome after aortic valve replacement with a mechanical or biological prosthesis: weighing lifetime anticoagulant-related event risk against reoperation risk. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009 Apr; 137(4)
  - 27) *Kaneko T, Cohn LH, Aranki SF.* Tissue valve is the preferred option for patients aged 60 and older. *Circulation* 2013 Sep 17; 128(12):1365-71
  - 28) *Rahimtoola SH.* Choice of prosthetic heart valve in adults an update. *J Am Coll Cardiol* 2010 Jun 1; 55(22):2413-26
  - 29) *Ruel M, Chan V, Bédard 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(11 Suppl):I294-I300
  - 30) *Guenzinger R, Eichinger WB, Hettich I, et al.* A prospective randomized comparison of the Medtronic Advantage Supra and St Jude Medical Regent mechanical heart valves in the aortic position: is there an additional benefit of supraannular valve positioning? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136:462-471
  - 31) *Totaro P, Degno N, Zaidi A, et al.* Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna bioprosthesis: a stented valve with stentless performance? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:1668-74
  - 32) *Jamieson WR, von Lipinski O, Miyagishima RT, et al.* Performance of bioprosthesis and mechanical prostheses assessed by composites of valve-related complications to 15 years after mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:1301-08