

DOCUMENTO DI CONSENSO

# Impianto transcateretere di protesi valvolare aortica in pazienti con stenosi valvolare severa sintomatica

## Documento di Consenso Federazione Italiana di Cardiologia (FIC) - Società Italiana di Chirurgia Cardiaca (SICCH)

Gennaro Santoro<sup>1</sup>, Ettore Vitali<sup>2</sup>, Corrado Tamburino<sup>3</sup>, Eugenio Quaini<sup>4</sup>, Angelo Ramondo<sup>5</sup>, Francesco Pizzuto<sup>6</sup>, Daniela Innocenti<sup>1</sup>, Giuseppe Di Pasquale<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Cardiologico e dei Vasi, AOU Careggi, Firenze, <sup>2</sup>Past President, Società Italiana di Chirurgia Cardiaca, Dipartimento Cardiovascolare, Humanitas Gavazzeni, Bergamo, <sup>3</sup>Presidente SICI-GISE, Cardiologia, Università degli Studi, Catania, <sup>4</sup>Coordinatore dell'Osservatorio della Società Italiana di Chirurgia Cardiaca, Milano, <sup>5</sup>Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Cardiochirurgiche e Toraciche, Università degli Studi, Padova, <sup>6</sup>Dipartimento di Cardiologia, Università degli Studi "Tor Vergata", Roma, <sup>7</sup>Presidente, Federazione Italiana di Cardiologia, Direttore U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna

(G Ital Cardiol 2010; 11 (1): 45-53)

Ricevuto il 31 luglio 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Gennaro Santoro

SOD di Diagnostica

e Interventistica

Cardiovascolare

AOU Careggi

Viale Morgagni, 85

50134 Firenze

E-mail: santorog@

aou-careggi.toscana.it

### Preambolo

La stenosi aortica degenerativa calcifica è la valvulopatia più frequente nella popolazione occidentale<sup>1</sup>. L'impatto di questa patologia come problema di salute pubblica è un dato emergente determinato dallo stretto legame fra l'eziologia degenerativa ed il fenomeno dell'invecchiamento della popolazione. Le stime epidemiologiche più recenti condotte in Europa e negli Stati Uniti<sup>2-4</sup> mostrano una prevalenza di stenosi aortica moderata-severa nel 4.6% della popolazione con età >75 anni, che arriva all'8.1% dopo gli 85 anni. La stenosi aortica, dal momento in cui diviene sintomatica o determina disfunzione ventricolare sinistra, è una malattia con prognosi infausta a breve termine. La sostituzione valvolare è la terapia di scelta poiché è l'unica in grado di modificare la prognosi nonché di migliorare significativamente la qualità di vita. Tuttavia l'intervento chirurgico, considerato a basso rischio di mortalità nella popolazione generale, può rappresentare un'opzione terapeutica non percorribile per un sottogruppo di pazienti nei quali il rischio operatorio è molto elevato o che sono giudicati inoperabili. L'età avanzata di per sé non è da considerarsi controindicazione alla cardiocirurgia pur comportando, specialmente nell'ultraottantenne, un rischio di complicanze almeno 2 volte maggiore rispetto a quello della popolazione più giovane<sup>5,6</sup>. La Euro Heart Survey<sup>7</sup>, pubblicata sulla *European Heart Journal* nel 2003, ha evi-

denziato che circa un terzo dei pazienti con valvulopatia di interesse chirurgico non veniva operato o perché non riferito o perché rifiutato dal cardiocirurgo in ragione dell'età avanzata, ma in modo particolare per la presenza di comorbidità. Queste ultime nel paziente anziano sono significativamente più frequenti e più gravi: coronaropatia nel 30-60% dei casi, insufficienza renale nel 4-11%, ictus nell'11-19%, arteriopatia periferica nel 9%, diabete mellito nell'11-21%<sup>8-10</sup>. Pertanto la possibilità di impiantare una protesi aortica o per via percutanea o per via transapicale rende disponibile, per una larga parte dei pazienti ad alto rischio o non operabili, un trattamento efficace. Philipp Bonhoeffer, alla fine degli anni '90, ha eseguito il primo impianto di protesi valvolare polmonare per via percutanea e nel 2002 Alain Cribier<sup>11</sup> ha dimostrato la fattibilità di impianto di protesi valvolare aortica nei pazienti anziani inaugurando una nuova era nel trattamento della patologia aortica dell'anziano. Ad oggi le procedure eseguite con tale tecnica si sono diffuse rapidamente e sono già comparsi in letteratura due documenti di consenso<sup>1,12</sup>. Scopo del nostro documento è quello di proporre, a partire dalle evidenze scientifiche già presenti in letteratura, uno schema di lavoro condiviso tra cardiologi e cardiocirurghi sulle indicazioni all'esecuzione della procedura e sui requisiti di *clinical competence*, strutturali ed organizzativi dei centri che intraprendono tale procedura.

## Indicazioni al trattamento della stenosi aortica severa: linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association

Le indicazioni al trattamento della stenosi aortica severa, così come riportate nelle recenti linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)<sup>13</sup>, sono di seguito brevemente elencate:

- CLASSE I: il trattamento di sostituzione valvolare è indicato:
  - in pazienti con stenosi aortica severa sintomatici per dispnea, sincope, angina (livello di evidenza B)
  - in pazienti con stenosi aortica severa che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di rivascularizzazione miocardica (livello di evidenza C)
  - in pazienti con stenosi aortica severa che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico sull'aorta o sulle altre valvole (livello di evidenza C)
  - in pazienti con stenosi aortica severa e disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione <50%) (livello di evidenza C)
- CLASSE IIa: il trattamento di sostituzione valvolare è raccomandato (*reasonable*):
  - in pazienti con stenosi aortica moderata che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di rivascularizzazione miocardica o ad intervento chirurgico sull'aorta o sulle altre valvole (livello di evidenza B)
- CLASSE IIb: il trattamento di sostituzione valvolare può essere considerato:
  - in pazienti con stenosi aortica severa asintomatici ma con risposta anormale all'esercizio (sviluppo di sintomi o ipotensione asintomatica) (livello di evidenza C)
  - in pazienti con stenosi aortica severa asintomatici se esiste un'alta probabilità di rapida progressione (età avanzata, grado di calcificazione e coronaropatia) (livello di evidenza C)
  - in pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di rivascularizzazione miocardica e che hanno una stenosi aortica lieve quando c'è evidenza di possibile rapida progressione (ad esempio calcificazione moderata o severa della valvola) (livello di evidenza C)
  - in pazienti asintomatici ma con stenosi aortica estremamente severa (area valvolare aortica <0.6 cm<sup>2</sup>, gradiente medio >60 mmHg, velocità del jet transvalvolare >5.0 m/s) quando la stima del rischio operatorio è ≤1% (livello di evidenza C)
- CLASSE III:
  - il trattamento di sostituzione valvolare non è utile per prevenire la morte improvvisa in pazienti asintomatici con stenosi aortica che non possiedono le caratteristiche sopraelencate all'interno delle classi IIa e IIb (livello di evidenza B).

## La chirurgia della valvola aortica stenotica

La valvulotomia chirurgica, come soluzione terapeutica della stenosi valvolare aortica, è stata applicata negli anni '50, con approcci transventricolari o transaortici. Dagli anni '60, con l'avvento e la diffusione della circolazione extracorporea nella pratica clinica e la realizzazione di affi-

dabili sostituiti protesici, la chirurgia sostitutiva è divenuta il trattamento di scelta di tale patologia. I dati disponibili in letteratura evidenziano, negli anni, una riduzione del rischio chirurgico e delle complicanze immediate e a distanza ed un aumento della sopravvivenza: ampi registri come il Society of Thoracic Surgeons (STS) National Database riportano una mortalità ospedaliera, nell'anno 2007 in 17 592 pazienti, del 3.4% per la sostituzione valvolare aortica isolata. Il dato di mortalità ospedaliera ha, storicamente, registrato una riduzione dell'1% circa ogni decennio, nonostante l'aumento progressivo dell'età media dei pazienti operati, che si attesta attualmente sopra i 70 anni e della complessità dei pazienti in relazione alle comorbidità<sup>14</sup>.

La funzione di rischio (*hazard function curve*) di morte dopo sostituzione valvolare aortica comprende una fase precoce, prevalentemente influenzata dalla mortalità ospedaliera, in rapida discesa fino al sesto mese postoperatorio; la fase a distanza registra una risalita della curva a partire dal quinto anno. I decessi precoci sono principalmente correlati ad insufficienza cardiaca acuta, complicanze neurologiche, emorragia e infezioni e non dipendono dal tipo di protesi impiantata, mentre lo scompenso cardiaco e l'infarto miocardico rappresentano le più frequenti cause di morte tardiva. Le complicanze correlate alla presenza della protesi valvolare (tromboembolia, emorragia correlata all'anticoagulazione cronica, endocardite protesica, malfunzionamento protesico, degenerazione di bioprotesi) sono responsabili di circa il 20% dei decessi a distanza. Il tipo di protesi impiantata (tra i vari modelli disponibili di bioprotesi o tra quelle meccaniche) non appare influente sulla sopravvivenza a distanza di 15 anni dall'intervento.

L'analisi dei risultati di ampie casistiche ha permesso di identificare fattori di rischio di mortalità nella fase precoce e nella fase tardiva dopo sostituzione valvolare aortica. I principali fattori incrementali di rischio di mortalità sono l'età, la classe funzionale NYHA, la compromissione morfofunzionale del ventricolo sinistro, il sesso femminile, la superficie corporea <1.8 m<sup>2</sup>, la coesistenza di malattia coronarica, il tempo di ischemia miocardica<sup>15-17</sup>.

L'età avanzata rappresenta un rischio, sia precocemente sia tardivamente, legato alla compromissione multiorgano tipica dell'anziano. La rilevanza del rischio legato all'età avanzata è, comunque, inferiore a quella che ci si potrebbe aspettare: l'STS National Database riporta una mortalità del 4.9% in pazienti di età >65 anni e del 2.3% in pazienti di età <65 anni. Nella fase precoce postoperatoria, la mortalità nei pazienti anziani appare legata a eccessivo sanguinamento (fragilità dei tessuti), disfunzione polmonare (conseguente ritardo nello svezamento dalla ventilazione meccanica) e predisposizione alle infezioni. Le tecniche chirurgiche più rapide, precise e a bassa invasività, l'accelerazione dei tempi di permanenza in terapia intensiva e la riduzione complessiva dei tempi di riabilitazione sembrano essere i punti chiave per neutralizzare o diminuire i rischi suddetti.

La sopravvivenza complessiva dopo sostituzione valvolare aortica, in gruppi eterogenei di pazienti, è del 75% a 5 anni, del 60% a 10 anni e del 40% a 15 anni. Queste percentuali sono inferiori a quelle della popolazione generale omogenea per età e sesso; fa eccezione il gruppo di pazienti di età >75 anni in cui la curva di sopravvivenza è sovrapponibile a quella della popolazione generale<sup>18,19</sup>.

In base a tali risultati, ai dati epidemiologici, ad un approccio sempre più scientifico nella selezione dei pazienti e a soluzioni atte a contrastare gli effetti delle patologie associate, è aumentato, nel tempo, il numero di operati con età >80 anni e l'età di per sé non è considerata controindicazione alla cardiocirurgia. Il beneficio del trattamento chirurgico nei pazienti più anziani, in termini di risultati a distanza, è avvalorato dai dati riguardanti lo stato funzionale e la qualità di vita misurata.

La comunità cardiocirurgica ha recentemente evidenziato il ruolo favorevole della chirurgia sostitutiva nella stenosi valvolare aortica severa anche in assenza di sintomi, suggerendo ridefinizioni delle linee guida<sup>20</sup>. In una casistica di 622 pazienti affetti da stenosi valvolare aortica di età media di 72 anni riportata dalla Mayo Clinic, i risultati chirurgici immediati e a distanza sono simili in pazienti sintomatici o asintomatici e l'omissione del trattamento chirurgico è il più importante fattore di rischio di mortalità a distanza nei pazienti asintomatici. In uno studio osservazionale monocentrico della Cleveland Clinic compiuto su 3049 pazienti operati di sostituzione valvolare aortica per stenosi valvolare aortica<sup>16</sup>, l'analisi multivariata dei fattori di rischio di mortalità ha evidenziato l'elevato potere statistico di variabili indipendenti dai sintomi: la massa ventricolare, la disfunzione ventricolare, il *mismatch* protesi-taglia della paziente. Questo studio sottolinea come nel 50% dei pazienti oligosintomatici o asintomatici sia presente una severa ipertrofia ventricolare associata a disfunzione.

La recente applicazione clinica di impianti di protesi valvolare aortica con metodo transcateretere o transapicale ha rinnovato l'interesse per la definizione di precisi criteri di indicazione ai diversi approcci disponibili.

È apparso subito evidente che i metodi alternativi alla chirurgia convenzionale possono essere proposti al paziente in caso di "controindicazione chirurgica"<sup>21</sup> e/o ad "alto rischio" una volta dimostrato che tale approccio sia di pari efficacia clinica e riduca il rischio operatorio. La letteratura scientifica non elenca i criteri di controindicazione chirurgica assoluta: il più severo dei quadri clinici di presentazione, la più compromessa condizione generale del paziente può essere misurata nel suo potere statistico come determinante del rischio in termini probabilistici. La controindicazione chirurgica, dal momento che esprime un giudizio assoluto, deve essere descritta, sotto la diretta responsabilità del chirurgo, come la situazione in cui "la prognosi correlata alla chirurgia è peggiore rispetto a quella della storia naturale/terapia medica". Spesso si tratta di un giudizio derivato dalla concomitanza di più fattori che rendono il rischio "proibitivo". Nell'esperienza cardiocirurgica, a questo scopo, sono stati individuati criteri che rappresentano la motivata possibilità di escludere pazienti dall'ipotesi chirurgica. Pur non essendo specifici per pazienti con stenosi valvolare aortica in vista di una sostituzione valvolare, schematicamente sono riassumibili in:

- controindicazioni a intubazione
- controindicazioni alla circolazione extracorporea
- impossibilità di riabilitazione
- infezione sistemica attiva
- recente infarto polmonare non risolto
- insufficienza d'organo irreversibile (ad es. insufficienza respiratoria severa, cirrosi epatica classe Child-Pugh A o B)

- presenza di malattie sistemiche con aspettativa di vita ridotta
- torace ostile (ad es. irradiazioni toraciche, ecc.)
- demenza senile o disturbi psichiatrici comportamentali che interferiscono gravemente con la compliance
- cachessia severa (indice di massa corporea  $\leq 18 \text{ kg/m}^2$ )
- connettivopatie che controindicano la cardiocirurgia
- aorta a porcellana diagnosticata con angiogramma multistrato (estese calcificazioni parietali dell'aorta ascendente contigue con il piano valvolare).

Questo elenco non è completo, riporta voci che esprimono valori relativi, rappresenta inferenze scarsamente obiettive, non è verificabile e, quindi, discutibile. Inoltre, necessariamente, dovrà essere oggetto di approfondimento la selezione di quelle caratteristiche che oltre al fatto di costituire controindicazione alla chirurgia non rappresentino anche controindicazione alla sostituzione valvolare aortica *tout court*, indipendentemente dal metodo di impianto.

Un ulteriore approccio al problema della selezione dei pazienti per impianto percutaneo o transapicale riguarda le scelte in una categoria di pazienti ad alto rischio in cui i nuovi metodi di impianto possano essere opportuni in termini di costo/beneficio e rischio/beneficio. Vari studi riportano risultati controversi ed ambigui sulla predittività di differenti *score* di rischio come EuroSCORE, EuroSCORE logistico<sup>22</sup>, STS *predicted risk of mortality*<sup>23</sup> e Ambler *risk score*<sup>24</sup>. Questi sistemi sono poco specifici per il tipo di malattia in questione e, assegnando elevato potere al fattore "età" anagrafica, non tengono in considerazione più significativi fattori biologici proprio collegati con l'età sempre più avanzata della popolazione con stenosi valvolare aortica<sup>21</sup>.

## L'approccio transcateretere alla sostituzione valvolare aortica

### Storia

Il primo impianto di protesi aortica per via percutanea è stato effettuato da Alain Cribier<sup>11</sup> nel 2002. Da allora, sono stati perfezionati ed introdotti in commercio due tipi di dispositivi per il trattamento transcateretere della valvulopatia aortica: la CoreValve e la Edwards SAPIEN Valve. Queste due bioprotesi possiedono delle peculiarità per quanto riguarda le caratteristiche e la tecnica di impianto.

La *Edwards SAPIEN Valve* (Edwards Lifesciences Inc., Irvine, CA, USA) presenta tre lembi di pericardio bovino (equino nella prima fase di produzione), montati su uno stent di acciaio espandibile con pallone. È attualmente disponibile in due misure, 23 e 26 mm, che necessitano rispettivamente di introduttori 22F e 24F per l'approccio transfemorale retrogrado. Per l'approccio transapicale veniva utilizzato l'introduttore 33F, ora sostituito dal 26F.

Il *CoreValve Revalving System* (CoreValve Inc., Irvine, CA, USA) è una protesi costituita, nella sua prima fase di produzione, da lembi di pericardio bovino, successivamente porcino, montati su uno stent di nitinolo autoespandibile. Essa è disponibile in due misure, 26 e 29 mm di *inflow*, e viene introdotta per via transarteriosa (femorale o succlavia) mediante introduttore 18F (protesi di terza generazione).

Queste sono le uniche due valvole disponibili, allo stato dell'arte, per l'impianto nell'uomo. Tuttavia, sono già in fase di sperimentazione, ancora allo stadio preclinico, numerosi altri tipi di dispositivi.

#### **Tecnica di impianto della Edwards SAPIEN Valve**

La protesi Edwards SAPIEN Valve può essere posizionata tramite approccio:

- retrogrado transarterioso mediante isolamento chirurgico dell'arteria
- transapicale.

L'approccio transarterioso retrogrado prevede, di solito, l'isolamento chirurgico dell'arteria femorale comune poiché il diametro dell'introduttore è  $\geq 22F$ .

L'approccio transapicale richiede una minitoracotomia anterolaterale, la pericardiotomia, l'identificazione dell'apice, ed infine la puntura del ventricolo sinistro usando un ago attraverso una borsa di tabacco precedentemente preparata. Successivamente viene posizionato in ventricolo sinistro un catetere introduttore e la protesi viene impiantata usando la via anterograda.

Qualunque sia l'approccio utilizzato, la tecnica di impianto prevede il pacing ad elevata frequenza ventricolare durante la fase di rilascio della protesi per stabilizzare il pallone durante il gonfiaggio.

#### **Tecnica di impianto della CoreValve**

La protesi CoreValve può essere posizionata tramite approccio transarterioso retrogrado e si avvale di un sistema di rilascio di 18F con incannulamento per via percutanea dell'arteria femorale previo impianto di un sistema di chiusura a sutura (ProStar XL)<sup>25</sup>. In alternativa all'accesso femorale è possibile introdurre il dispositivo per via retrograda tramite l'arteria succlavia, previo isolamento chirurgico della stessa.

La protesi CoreValve richiede il pacing ad elevata frequenza solo durante la valvuloplastica pre-impianto.

#### **Aspetti comuni delle due procedure**

A parte le peculiarità sopradescritte riguardo ai diversi approcci ed al rilascio, i passaggi fondamentali delle procedure di impianto sono analoghi per i due tipi di dispositivi, e sono:

1. anestesia ed analgesia: possono essere utilizzate sedazione profonda del paziente associata ad analgesia, anestesia generale con intubazione orotracheale o anestesia spinale a seconda dell'esperienza dei centri o del tipo di approccio impiegato;
2. posizionamento di un *pig-tail* (centimetrato per CoreValve) in aorta ascendente tramite accesso radiale o brachiale/femorale;
3. posizionamento di uno stimolatore temporaneo transvenoso in ventricolo destro;
4. isolamento chirurgico dell'arteria scelta per l'intervento o, in caso di approccio percutaneo, cannulazione dell'arteria femorale con introduttore 6-7F. Successivamente si inserisce una guida 0.035" almeno fino all'aorta ascendente. Con l'approccio percutaneo, al fine di garantire l'emostasi al termine dell'intervento, si sfilava l'introduttore e si posiziona il ProStar XL 10. Sulla guida si sostituisce quindi il ProStar con un introduttore 9F. Con un catetere Amplatz L1 ed una guida retta si sonda la valvola aortica;

5. misurazione del gradiente transvalvolare in contemporaneo. Successivamente, confermato il gradiente, si introduce una guida Amplatz super-stiff 260 cm con parte *floppy* da 6 cm, si sfilava il catetere Amplatz e l'introduttore 9F. Al suo posto, si posiziona un introduttore 18F (22F per la protesi Edwards SAPIEN) lungo 30 cm;
6. pre-dilatazione della valvola nativa mediante valvuloplastica aortica percutanea (siringa LL 50 ml e rubinetto a 3 vie). Tale manovra è eseguita durante pacing ad alta frequenza, utile per ridurre la gittata cardiaca e per stabilizzare il pallone durante il gonfiaggio. Se vengono eseguiti più gonfiaggi, è opportuno attendere la completa normalizzazione dei valori pressori tra le varie sequenze di *rapid pacing*;
7. posizionamento e rilascio della valvola;
8. aortografia di controllo post-rilascio associata a valutazione ecocardiografica transtoracica e/o transesofagea, per valutare la localizzazione ed il grado di un eventuale reflusso aortico e la pervietà delle arterie coronarie e per escludere eventuali complicanze come l'emopericardio e la dissezione aortica;
9. misurazione del gradiente residuo transprotesico dopo aver introdotto un secondo *pig-tail* in ventricolo sinistro (verificato eventualmente anche con ecocardiografia);
10. chiusura degli accessi.

#### **Tecniche di monitoraggio intraprocedurale**

Il corretto posizionamento del dispositivo rispetto alla valvola aortica viene monitorizzato mediante le seguenti tecniche:

- fluoroscopia: per stabilire il livello delle calcificazioni valvolari;
- aortografia in varie proiezioni: eseguita all'inizio della procedura e ripetuta più volte durante il rilascio, per verificare il corretto allineamento rispetto al piano valvolare ed agli osti coronarici;
- ecocardiografia transesofagea: può essere utile per una più accurata misura delle dimensioni dell'anulus aortico e quindi per una corretta scelta delle dimensioni del dispositivo, oltre che per monitorizzare il posizionamento del dispositivo stesso e l'eventuale insorgenza di complicanze periprocedurali. Questa metodica è utile soprattutto nei casi con calcificazioni di grado moderato. Il valore aggiuntivo dell'ecocardiografia transesofagea tridimensionale deve ancora essere validato. Esiste ancora scarsa esperienza con l'ecocardiografia intracardiaca e per il momento non sembra aggiungere informazioni di rilievo rispetto alla metodica transesofagea.

Per pazienti nei quali non sia stata esclusa *a priori* la possibilità di conversione alla cardiocirurgia in caso di complicanze, dovrebbe essere tenuto in *stand-by* il bypass cardiopolmonare. Si raccomanda l'uso di sistemi di assistenza ventricolare nei pazienti con frazione di eiezione  $< 25\%$ .

#### **Monitoraggio post-procedurale**

Dopo la procedura è opportuno il ricovero in unità di terapia intensiva per 24-72h per il monitoraggio dei parametri emodinamici, per la sorveglianza degli accessi vascolari, delle alterazioni del ritmo cardiaco e della funzione renale.

#### **Risultati**

Dal primo intervento di impianto per via percutanea di protesi aortica da parte di Alain Cribier nel 2002, ben più

di 4000 pazienti anziani ad alto rischio chirurgico (EuroSCORE >20) o giudicati inoperabili sono stati sottoposti ad impianto transcateretere di valvola aortica<sup>26-31</sup>.

### **L'approccio transfemorale**

Il successo procedurale si attesta su valori di circa il 90%<sup>26-31</sup>. L'esperienza acquisita ha permesso risultati sempre più incoraggianti anche per merito di una più corretta selezione dei pazienti. Questo tipo di procedura ha consentito di ottenere valori molto buoni in termini di area valvolare dinamica post-procedurale (1.5-1.8 cm<sup>2</sup>). La mortalità a 30 giorni riportata in diverse casistiche varia dal 5 al 18%. Le complicanze periprocedurali sono: infarto miocardico acuto (2-11%), ostruzione coronarica (<1%), embolizzazione del dispositivo (1%), ictus (3-9%). Le complicanze vascolari presentano un'incidenza dal 10 al 15% e rimangono una causa significativa di mortalità e di morbidità. L'evento più frequentemente registrato è l'insorgenza di un'insufficienza aortica da lieve a moderata, soprattutto paravalvolare (circa il 50% dei casi nelle prime fasi di applicazione). Con il miglioramento dei criteri di selezione e di dimensionamento del dispositivo e con la disponibilità di protesi di dimensioni più larghe, si è comunque assistito ad una progressiva diminuzione dell'incidenza di insufficienza aortica severa (attualmente circa 5%). Infine, il blocco atrioventricolare avviene nel 4-8% dei casi, portando all'impianto di pacemaker permanenti nel 24% dei casi di utilizzo di protesi autoespandibili. In letteratura sono disponibili dati limitati riguardanti il follow-up a lungo termine: è riportato comunque il buon funzionamento della bioprotesi a circa 2 anni dall'impianto<sup>27</sup>. I risultati sono incoraggianti essendo riportati un tasso di sopravvivenza del 70-80% e notevoli miglioramenti nella qualità della vita. La maggior parte dei decessi tardivi sono dovuti a comorbilità non cardiovascolari. Al follow-up ecocardiografico è sempre stata riscontrata una buona funzione della protesi valvolare, in assenza di deterioramento strutturale del tessuto valvolare stesso.

### **L'approccio transapicale**

I pazienti selezionati per l'approccio transapicale hanno un rischio maggiore rispetto a quelli selezionati per l'approccio transarterioso in quanto affetti da arteriopatia più severa che preclude l'accesso con i dispositivi disponibili<sup>32-35</sup>. La percentuale di successo di impianto della procedura transapicale è circa del 90%, analogamente all'approccio transfemorale. Oltre il 70% dei casi (e fino al 90% in centri con esperienza), sono stati eseguiti *off-pump*. La percentuale di conversione perioperatoria è stata del 9-12%. Si è registrato un tasso di mortalità compreso tra il 9 ed il 18% e l'incidenza di ictus è stata dello 0-6%. Il successo procedurale, anche in questo caso, è ovviamente molto influenzato dalla curva di apprendimento, dalla corretta selezione del paziente e dalla disponibilità di imaging di alta qualità in sala operatoria<sup>33</sup>. Non esistono attualmente studi di comparazione diretta fra i due approcci.

## **Criteri anatomici per l'impianto percutaneo/transcateretere della valvola aortica**

La fase di valutazione della morfologia della valvola aortica, dell'aorta toracica e degli accessi vascolari arteriosi, è

probabilmente il momento più importante per la riuscita della procedura; infatti un'adeguata valutazione permette di ridurre al minimo imprevedibile le complicanze intra e post-procedurali.

Le metodiche diagnostiche di cui ci si avvale sono:

- ecocardiografia transtoracica (in caso di finestra acustica inadeguata ecocardiografia transesofagea)
- coronarografia, aortografia toracica, angiografia vascolare periferica
- angiotomografia multistrato.

L'*ecocardiografia transtoracica* è attualmente la metodica più utilizzata per la valutazione qualitativa e quantitativa dell'anatomia valvolare aortica: presenza e grado delle calcificazioni valvolari, mobilità delle cuspidi aortiche, area valvolare, dimensioni dell'anulus aortico, dei seni di Valsalva, della giunzione sino-tubulare, dell'aorta ascendente e del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, diametri, spessori e funzione del ventricolo sinistro, grado dell'insufficienza mitralica e pressione arteriosa polmonare.

Le informazioni fornite sono molto importanti per:

1. indicazione all'impianto della valvola (criterio di esclusione è un anulus <20 o >27 mm per la valvola autoespandibile e <18 o >25 mm per la valvola espandibile su pallone);
2. scelta del diametro della protesi;
3. calcolo della frazione di eiezione del ventricolo sinistro che, se <30%, può controindicare la procedura o richiedere la necessità dell'assistenza ventricolare;
4. valutazione dell'insufficienza mitralica che, se severa, controindica la procedura.

Nei pazienti con finestra acustica insufficiente l'ecocardiografia transesofagea può fornire le stesse informazioni.

La *coronarografia* deve essere sempre eseguita prima della procedura di sostituzione valvolare aortica transcateretere. La coesistenza di malattia coronarica è altamente probabile in questi pazienti e dovrebbe essere trattata con angioplastica percutanea almeno 1 o 2 mesi prima dell'impianto.

Con l'*aortografia* si misurano: la distanza degli osti coronarici sinistro e destro dal piano valvolare aortico e il diametro dei seni di Valsalva e dell'aorta ascendente. Si valuta l'angolo di uscita dell'aorta ascendente rispetto al ventricolo (un'eccessiva angolazione determina una maggiore difficoltà nella tecnica di impianto) e il decorso dell'aorta toracica (ingocchiata, presenza di ateromasia endoluminale e/o calcificazioni parietali). La presenza di aneurisma addominale può essere una controindicazione all'accesso arterioso femorale.

L'angiografia periferica si esegue per valutare gli accessi vascolari: misurazione dei diametri minimi, valutazione della tortuosità e calcificazioni e dell'eventuale presenza di stenosi dell'asse aorto-iliaco-femorale e delle arterie succlavie che possono essere impiegate quando l'accesso femorale è inutilizzabile.

L'*angiotomografia multistrato* fornisce informazioni simili a quelle dell'esame angiografico. In questo caso la valutazione dell'aorta e dell'asse iliaco-femorale è più accurata per quanto concerne le tortuosità e le calcificazioni parietali<sup>36</sup>. Può essere utilizzata per la valutazione dei diametri dell'anulus, della distanza degli osti coronarici dal piano valvolare e della radice aortica<sup>37</sup>.

## Appropriatezza delle indicazioni e raccomandazioni per la selezione dei pazienti

La selezione dei pazienti da trattare con sostituzione valvolare aortica transcateretere è al momento molto restrittiva e non potrebbe essere altrimenti considerando l'innovatività della tecnica e la relativa mancanza di dati sui risultati a lungo termine di queste protesi, soprattutto se paragonate alle valvole biologiche utilizzate da decenni nella cardiocirurgia.

L'esigenza di identificare criteri clinici ed anatomici uniformi e condivisi dai diversi centri con un programma di impianto percutaneo delle valvole aortiche è conseguenza della complessità della procedura ed ha l'intento di promuovere una rigorosa selezione dei pazienti al fine di ridurre il rischio di indicazioni inappropriate che porterebbero inevitabilmente ad un eccesso di procedure non necessarie o in popolazione di pazienti non ottimale, con il rischio di incrementare il tasso di complicanze e di rovinare il futuro di una metodica così promettente.

Mentre i criteri di diagnosi di stenosi valvolare aortica e di indicazione a correzione della valvulopatia sono standardizzati da linee guida prodotte dalle più importanti società scientifiche cardiologiche, i criteri di indicazione all'impianto percutaneo della valvola aortica, riferibili all'elevato rischio cardiocirurgico e/o all'inoperabilità, sono ancora da definire.

I criteri morfologici di idoneità alla sostituzione valvolare aortica transcateretere sono già indicati dalle case produttrici delle protesi in base alle esperienze condotte nella fase sperimentale e ai dati ottenuti con attività di *post-marketing surveillance*. Questi criteri, ovviamente, potranno nel tempo essere perfezionati grazie all'esperienza maturata dai vari centri, con lo scopo di aumentare il successo procedurale e la sopravvivenza.

### Proposta di criteri di indicazione alla sostituzione valvolare aortica transcateretere

Poiché le protesi valvolari aortiche percutanee attualmente in commercio sono utilizzate da pochi anni, il follow-up dei pazienti trattati è breve e poche sono le informazioni disponibili sulla *performance* a lungo termine della valvola impiantata, non è possibile fare un paragone con le protesi valvolari aortiche biologiche utilizzate da decenni in cardiocirurgia.

Per tali motivi, allo stato attuale, la sostituzione chirurgica della valvola aortica rappresenta il *gold standard* nei pazienti affetti da stenosi aortica di grado severo e la sostituzione valvolare aortica transcateretere è riservata ai pazienti con elevato rischio cardiocirurgico o con specifiche controindicazioni all'intervento.

La valutazione del rischio cardiocirurgico e/o dell'inoperabilità rappresenta quindi il momento cruciale di tutta la fase di selezione del paziente.

Un altro punto da considerare è che la definizione di alto rischio cardiocirurgico varia nei singoli centri in base all'esperienza dell'operatore, con differenti approcci nelle indicazioni all'intervento.

Nella valutazione del rischio cardiocirurgico si raccomanda pertanto di: coinvolgere attivamente un cardiocirurgo esperto; utilizzare lo EuroSCORE logistico, il cui valore deve essere >20; valutare il quadro clinico del paziente,

compreso l'indice di fragilità che rende conto non solo delle condizioni cliniche generali del paziente, ma anche delle sue funzioni cognitive e sociali.

La proposta di criteri di indicazione alla sostituzione valvolare aortica transcateretere prevede:

1. giudizio clinico congiunto e condiviso fra cardiologo e cardiocirurgo di controindicazione ad intervento cardiocirurgico di sostituzione valvolare aortica e di idoneità alla procedura transcateretere di sostituzione valvolare aortica;
2. giudizio clinico congiunto e condiviso fra cardiologo e cardiocirurgo di alto rischio cardiocirurgico:
  - 2a. in pazienti con età >75 anni ed EuroSCORE logistico >20,
  - 2b. in tutti i pazienti con età >85 anni con EuroSCORE logistico >10<sup>38,39</sup>,
  - 2c. disfunzione di protesi valvolare aortica biologica nei pazienti con indicazione a reintervento ad elevato rischio.

La volontà da parte del paziente di non volersi sottoporre ad intervento cardiocirurgico non deve considerarsi un'indicazione alla procedura percutanea a meno che questa non derivi da un colloquio congiunto tra paziente, cardiologo e cardiocirurgo.

La scelta del tipo di procedura transarteriosa o transapicale è determinata da vari fattori: adeguatezza degli accessi, dimensioni dell'anello valvolare aortico, condizioni cliniche del paziente, dimestichezza del *team* con il tipo di procedura, adeguatezza della strumentazione disponibile. È comunque da preferire la tecnica che risulti più semplice e rapida per ciascun paziente e sarebbe auspicabile che i centri coinvolti acquisissero esperienza con i vari tipi di intervento.

### Controindicazioni assolute o relative alla sostituzione valvolare aortica transcateretere

#### Controindicazioni assolute

1. Stato settico, endocardite infettiva in fase acuta o subacuta.
2. Trombo endoventricolare sinistro.
3. Infarto miocardico recente (<30 giorni).
4. Aspettativa di vita <1 anno per patologie concomitanti (ad es. neoplasie).
5. Anulus aortico <18 o >25 mm per le protesi espandibili su pallone, <20 e >27 mm per le protesi autoespandibili.
6. Severe calcificazioni valvolari asimmetriche che potrebbero comprimere le arterie coronarie durante l'espansione della protesi<sup>40</sup>.
7. Bassa (<10 mm) origine delle coronarie dal piano valvolare aortico che comporti l'occlusione degli osti da parte della protesi.
8. Severa insufficienza mitralica che non si riduce né con test farmacologici o dopo valvuloplastica percutanea efficace o che sia secondaria a patologia mitralica o dell'apparato sottovalvolare.
9. Aorta ascendente >45 mm per le valvole autoespandibili.
10. Stenosi sottovalvolare aortica.
11. Diametro delle arterie femorali e iliache <6 mm per la valvola autoespandibile e <7 mm per la valvola espandibile su pallone.

12. La non accessibilità all'apice del ventricolo sinistro o un precedente intervento di plastica del ventricolo sinistro usando un *patch*, pericardio calcifico, l'impossibilità di eseguire la toracotomia, l'insufficienza respiratoria severa per i pazienti con indicazione ad impianto transapicale.
13. Demenza senile o disturbi psichiatrici comportamentali che interferiscono gravemente con la capacità cognitiva, valutabile con Mini Mental State Examination<sup>41</sup>.

#### *Controindicazioni non assolute*

1. Severa riduzione della funzione sistolica ventricolare sinistra: una frazione di eiezione <20%, senza segni di recupero con la somministrazione di dobutamina a basso dosaggio o dopo valvuloplastica aortica efficace, presenta un elevatissimo rischio di complicanze durante sostituzione valvolare aortica transcateretere. Nel caso in cui si decidesse di procedere comunque all'impianto sarebbe opportuna l'applicazione di un sistema di assistenza ventricolare.
2. Angioplastica coronarica recente (<30 giorni prima della procedura).
3. Valvola aortica bicuspid<sup>42</sup>.
4. Severa ipertrofia asimmetrica del setto interventricolare.
5. La presenza di severe stenosi, tortuosità e calcificazioni delle arterie femorali, iliache e aorta.
6. Aneurisma dell'aorta addominale o toracica.
7. Severa ateromasia dell'aorta toracica, inginocchiamento dell'arco aortico, coartazione aortica.

#### *Valutazione degli indici di qualità della vita*

Per quanto concerne la determinazione dell'efficacia a medio e lungo termine della sostituzione valvolare aortica transcateretere, di grande importanza è la valutazione dell'efficacia che questo intervento ha nel migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Infatti, la percentuale di sopravvivenza al follow-up di questi pazienti da sola non potrebbe essere sufficiente a determinare l'efficacia del trattamento ed a giustificare il significativo impiego di risorse.

Per qualità di vita, così come definita da diversi autori<sup>43</sup>, si intende la percezione che il paziente ha del proprio benessere fisico e psichico e di come questi aspetti influiscano nella vita sociale dello stesso paziente.

Già nel 1966 Elkinton<sup>44</sup> definendo il concetto di qualità di vita si esprime in termini di "non mera assenza del rischio di morte, ma possibilità di condurre una vita di un tenore tale quale quello assicurato dal vigore della giovinezza".

In pazienti anziani e defedati esprimersi in termini di morbilità e mortalità per la valutazione dell'efficacia di un trattamento è ampiamente limitativo, poiché in tal modo, a differenza di quanto avviene in pazienti più giovani, si verrebbe a considerare solo un singolo aspetto, relativamente marginale, dell'efficacia terapeutica, non tenendo così in considerazione gli effetti che l'intervento ha sul benessere fisico, funzionale, emotivo e mentale.

Infatti, un ampio incremento dell'aspettativa di vita non rappresenta di certo l'obiettivo primario in pazienti di età >75 anni e pertanto, nella valutazione dei risultati, non vanno considerate solamente la sicurezza della procedura e la sopravvivenza dei pazienti a medio e lungo termine, ma anche il miglioramento della qualità di vita del paziente, intesa anche come grado di autosufficienza.

A tal proposito Walter et al.<sup>45</sup> già nel 1992 proposero che, per la scelta del trattamento ottimale, il massimo tasso di sopravvivenza dovrebbe essere bilanciato dal massimo livello di soddisfazione e benessere soggettivo durante il periodo di sopravvivenza stessa.

Nella letteratura cardiocirurgica sono stati pubblicati diversi studi che mostrano come in pazienti anziani, nonostante un tasso di mortalità periprocedurale più alto, l'incremento degli indici di qualità di vita sia paragonabile a quello ottenuto in pazienti più giovani<sup>46-48</sup>.

Sulla base di tali dati la comunità cardiocirurgica ritiene quindi giustificabile, nonostante il rischio chirurgico più alto, sottoporre i pazienti anziani ad intervento di sostituzione valvolare aortica.

Raccomandiamo quindi di tenere in considerazione, durante la valutazione del paziente anziano candidato a sostituzione valvolare aortica transcateretere, il possibile beneficio in termini di qualità della vita.

#### *Requisiti strutturali*

Le procedure di sostituzione valvolare aortica per via percutanea e transapicale devono essere effettuate in sala cardiocirurgica ibrida disponendo della strumentazione radiologica ad arco con cineangiografia digitale e delle tecnologie per affrontare le emergenze o in sala di emodinamica attrezzata in modo rigoroso per un possibile utilizzo chirurgico e, considerato l'elevato rischio infettivologico della procedura, gestita secondo gli standard di sterilità di una sala cardiocirurgica.

Al fine di garantire il necessario approccio multidisciplinare e la sicurezza per i pazienti, le procedure devono essere effettuate presso strutture che abbiano unità operative accreditate e operanti di:

- Cardiologia con unità di terapia intensiva, laboratorio di elettrofisiologia, laboratorio di emodinamica con particolare esperienza nel trattamento delle patologie valvolari e delle vasculopatie periferiche, ed abbiano eseguito impianti di endoprotesi aortiche;
- Cardiocirurgia ad alto volume di attività di impianto di valvole cardiache;
- Chirurgia vascolare;
- Radiologia interventistica ove il laboratorio di emodinamica cardiologica non sia attrezzato per il trattamento della patologia vascolare periferica.

#### *Requisiti organizzativi*

La selezione dei pazienti con indicazione clinica al trattamento e la scelta della tecnica di impianto deve essere effettuata da un gruppo multidisciplinare e multiprofessionale costituito da: cardiologo clinico, cardiologo interventista con esperienza in valvuloplastica aortica percutanea, cardiocirurgo, ecocardiografista ed anestesista; la valutazione delle capacità cognitive del paziente e della qualità di vita dovrebbe essere affidata al geriatra.

L'intervento deve essere realizzato da un *team* multidisciplinare e multiprofessionale costituito da cardiologi interventisti, cardiocirurghi, anestesisti, infermieri di sala, perfusionisti, tecnici di radiologia.

#### *Requisiti formativi*

##### *Clinical competence*

- Cardiologo interventista con provata esperienza in valvuloplastica aortica percutanea (50 procedure eseguite).

- Cardiocirurgo esperto che abbia eseguito almeno 100 interventi di sostituzione valvolare aortica.

I primi 10-15 interventi vanno eseguiti con un esperto (*proctor*) concordando con lui le indicazioni cliniche ed anatomo-funzionali. La curva di apprendimento dell'operatore si può considerare adeguata dopo aver eseguito almeno 20-25 interventi come primo operatore. I centri dovrebbero acquisire una sufficiente esperienza con i due tipi di protesi sia con tecnica transapicale che transarteriosa.

## Prospettive future

Quello che ci si aspetta in un prossimo futuro dai progressi della tecnica è la produzione di dispositivi sempre più durevoli, con un miglior profilo della valvola ed un minor calibro dei sistemi di rilascio, così come la possibilità di recuperare i dispositivi e riposizionarli. In un prossimo futuro saranno disponibili verosimilmente anche dispositivi di diverse dimensioni, così da adattarsi meglio alle varianti anatomiche dei diversi pazienti consentendo un miglior *matching* protesi/paziente. Inoltre, anche il miglioramento nelle tecniche di imaging, così come la possibilità di ricostruzione on-line tridimensionale e di stereotassi, potrebbero facilitare i passaggi del posizionamento della valvola.

## Questioni ancora aperte

Alla luce dell'esperienza corrente, seppur con tutti i limiti riguardanti la scarsa numerosità della casistica ed il follow-up a breve termine, si può affermare che la procedura di impianto di protesi valvolare aortica per via transcatetere (sia autoespandibile che espandibile su pallone), è promettente, rivelandosi un'incoraggiante alternativa per il trattamento di pazienti affetti da severa valvulopatia aortica e non suscettibili di intervento cardiocirurgico tradizionale o comunque ad elevato rischio operatorio. I risultati emodinamici a breve ed a lungo termine, almeno fino a 2 anni, sono incoraggianti. Comunque, la tecnica rimane impegnativa in particolare riguardo agli accessi vascolari, al dimensionamento del dispositivo ed al posizionamento.

I problemi maggiori di sicurezza sono relativi a:

- complicanze vascolari con l'approccio transfemorale, che comunque dovrebbero ridursi con la diffusione di dispositivi più piccoli;
- l'incidenza di ictus, in particolare quando si utilizza l'approccio transfemorale;
- le conseguenze a lungo termine dei *leak* perivalvolari, anche se non sembra che il rigurgito di grado da lieve a moderato porti poi a significative conseguenze cliniche, per lo meno a breve termine;
- l'identificazione precisa dell'incidenza e dei fattori predisponenti l'insorgenza del blocco atrioventricolare.

Non essendo disponibili dati in letteratura, resta da precisare la corretta terapia antiaggregante da raccomandare dopo l'impianto (quale farmaco o quale associazione, per quanto tempo): le industrie produttrici, al momento, raccomandano l'associazione di aspirina 100 mg e clopidogrel 75 mg da condurre per 2-3 mesi dopo l'impianto; occorre poi proseguire *sine die* con la sola aspirina.

Un'altra questione da chiarire riguarda l'incidenza di endocarditi o di eventi tromboembolici: queste rimangono questioni chiave, specialmente in prospettiva di un'estensione dei criteri di indicazione all'impianto di tali tipi di protesi. Infine, nulla ancora si sa riguardo alla fattibilità di successivi interventi sulla valvola aortica impiantata.

Si ritiene infine indispensabile la tenuta di un registro di sede collegato ad un Osservatorio nazionale, accuratamente dotato di tutte le informazioni cliniche e di follow-up considerata la natura ancora sperimentale della procedura.

## Bibliografia

1. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2008; 29: 1463-70.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skeletton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005-11.
3. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630-4.
4. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1220-5.
5. Gilbert T, Orr W, Banning AP. Surgery for aortic stenosis in severely symptomatic patients older than 80 years: experience in a single UK centre. *Heart* 1999; 82: 138-42.
6. 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.
7. Iung 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.
8. 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.
9. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1992-8.
10. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation* 2000; 101: 2497-502.
11. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002; 106: 3006-8.
12. Rosengart TK, Feldman T, Borger MA, et al. Percutaneous and minimally invasive valve procedures: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Clinical Cardiology, Functional Genomics and Translation Biology Interdisciplinary Working Group, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008; 117: 1750-67.
13. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart

- Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: e1-e142.
14. 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.
  15. Blackstone EH, Cosgrove DM, Jamieson WR, et al. Prosthesis size and long-term survival after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 783-96.
  16. Mihaljevic T, Nowicki ER, Rajeswaran J, et al. Survival after valve replacement for aortic stenosis: implications for decision making. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 1270-9.
  17. Mehta RH, Bruckman D, Das S, et al. Implications of increased left ventricular mass index on in-hospital outcomes in patients undergoing aortic valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 919-28.
  18. Ding WH, Lam YY, Pepper JR, et al. Early and long-term survival after aortic valve replacement in septuagenarians and octogenarians with severe aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2009, in press.
  19. Thourani VH, Myung R, Kilgo P, et al. Long-term outcomes after isolated aortic valve replacement in octogenarians: a modern perspective. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1458-64.
  20. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005; 111: 3290-5.
  21. Dewey TM, Brown DL, Das TS, et al. High-risk patients referred for transcatheter aortic valve implantation: management and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1450-6.
  22. Rques F, Nashef SA, Michel P, for the EuroSCORE Study Group. Risk factors for early mortality after valve surgery in Europe in the 1990s: lessons from the EuroSCORE pilot program. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 572-7.
  23. STS US Cardiac Surgery Database. 1997 Aortic valve replacement patients: preoperative risk variables. Chicago, IL: Society of Thoracic Surgeons, 2000. <http://www.ctsnet.org/doc/3031> [accessed August 28, 2009].
  24. 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.
  25. De Jaegere P, Van Dijk LC, Laborde JC, et al. True percutaneous implantation of the CoreValve aortic valve prosthesis by the combined use of ultrasound guided vascular access, Prostar® XL and the TandemHeart®. *EuroIntervention* 2007; 2: 500-5.
  26. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al. 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.
  27. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies. The French experience. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1214-23.
  28. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, et al. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation* 2006; 114: 1616-24.
  29. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006; 113: 842-50.
  30. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 2007; 116: 755-63.
  31. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, et al. 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.
  32. Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation* 2006; 114: 591-6.
  33. Walther T, Falk V, Borger MA, et al. Minimally invasive transventricular beating heart aortic valve implantation - proof of concept. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 9-15.
  34. Walther T, Simon P, Dewey T, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation* 2007; 116 (11 Suppl): I240-I245.
  35. Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV, et al. Six-month outcome of transapical transcatheter aortic valve implantation in the initial seven patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 16-21.
  36. Budoff MJ, Takasu J, Katz R, et al. Reproducibility of CT measurements of aortic valve calcification, mitral annulus calcification, and aortic wall calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Acad Radiol* 2006; 13: 166-72.
  37. Tops LF, Wood DA, Delgado V, et al. Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography: implications for transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 321-30.
  38. Chiappini B, Camurri N, Loforte A, Di Marco L, Di Bartolomeo R, Marinelli G. Outcome after aortic valve replacement in octogenarians. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 85-9.
  39. Brown ML, Schaff HV, Sarano ME, et al. Is the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation model valid for estimating the operative risk of patients considered for percutaneous aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovascular Surg* 2008; 136: 566-71.
  40. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 2007; 116: 755-63.
  41. Grober E, Hall C, Lipton RB, Teresi JA. Primary care screen for early dementia. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 206-13.
  42. Zegdi R, Ciobotaru V, Noghin M, et al. Is it reasonable to treat all calcified stenotic aortic valve s with a valved stent? Results from a human anatomic study in adults. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 579-84.
  43. Shumaker SA, Anderson RT, Czajkowski SM. Psychological tests and scales. In: Spilker B, ed. *Quality of life assessments in clinical trials*. New York, NY: Raven Press, 1990: 95-113.
  44. Elkinton JR. *Medicine and the quality of life*. *Ann Intern Med* 1966; 64: 711-4.
  45. Walter PJ, Mohan R, Amsel BJ. Quality of life after heart valve replacement. *J Heart Valve Dis* 1992; 1: 34-41.
  46. Olsson M, Janfjall H, Orth-Gomer K, Uden A, Rosenqvist M. Quality of life in octogenarians after valve replacement due to aortic stenosis. A prospective comparison with younger patients. *Eur Heart J* 1996; 17: 583-9.
  47. Khan JH, McElhinney DB, Hall TS, Merrick SH. Cardiac valve surgery in octogenarians: improving quality of life and functional status. *Arch Surg* 1998; 133: 887-93.
  48. Huber CH, Goeber V, Berdat P, Carrel T, Eckstein F. Benefits of cardiac surgery in octogenarians - a postoperative quality of life assessment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 1099-105.