

## Il trattamento percutaneo della stenosi aortica. Indicazione e limiti

Cosmo Godino, Antonio Colombo

Unità di Emodinamica - Ospedale San Raffaele di Milano

### Riassunto

La stenosi valvolare aortica rappresenta una importante causa di morbilità e di mortalità. La sua incidenza aumenta con l'aumentare dell'età e la sua prevalenza è in crescita nei paesi industrializzati, soprattutto a causa dell'incremento della speranza di vita. Per decenni l'intervento di sostituzione valvolare aortica effettuato per via chirurgica (SVA) costituisce il trattamento di scelta per questa patologia. L'esperienza clinica, tuttavia, insegna come numerosi siano i pazienti che, a causa dell'età avanzata o della presenza di gravi co-morbilità, vengono giudicati ad alto rischio chirurgico e pertanto non operabili. I primi ed incoraggianti risultati ottenuti mediante trattamento con valvuloplastica aortica non sono stati successivamente supportati dalla possibilità di ottenere risultati a lungo termine. I pazienti trattati nella iniziale esperienza del dr. Alan Cribier a Rouen in Francia mostravano comorbilità così severe tali da limitare la aspettativa di vita a lungo termine.

La sostituzione della valvola aortica per via percutanea (PAVR) costituisce, allo stato attuale, una nuova e meno invasiva alternativa all'intervento chirurgico per i pazienti ad elevato rischio operatorio con stenosi aortica. L'esperienza clinica di tale procedura è, tuttavia, ancora limitata e "i devices di 1ª generazione" attualmente disponibili presentano ancora molte limitazioni tecniche e procedurali. La principale limitazione è costituita dalla necessità di utilizzare introduttori femorali del diametro di 18 F (59,4 mm) o maggiori.

Questo articolo ha lo scopo di presentare quelle che sono le valvole percutanee attualmente utilizzate nella pratica clinica, le loro caratteristiche tecniche e le metodiche di impianto. Vengono, inoltre, riportati i risultati dei primi studi clinici, sottolineando i limiti e le possibili complicanze procedurali e quelli che potranno essere i futuri campi di applicazione.

### Summary

Aortic valvular stenosis is a significant cause of morbidity and mortality. Rates increase with age and the prevalence will increase as the population ages. For decades, aortic valve replacement has been the primary treatment for adults with severe aortic stenosis. Clinical experience tells us that a growing number of patients are poor surgical candidates due to advanced age, co-morbidities and previous cardiac surgery. Attempts to offer treatment to these patients with balloon aortic valvuloplasty was disappointing, as a durable increase in aortic valve area could not be achieved. Percutaneous aortic valve replacement (PAVR) is a new less-invasive alternative for high-risk surgical candidates with aortic stenosis. However, the clinical experience is still limited, and the currently available 'first-generation devices' revealed technical shortcomings, such as lack the need to utilize femoral introducers with a diameter of 18 F (59.4 mm) or larger.

This review explores current percutaneous valve replacement devices and techniques for severe aortic stenosis in high-risk patients, outlines the procedural limits and the complications, discusses some technique-related issues and the future directions.

**Parole chiave:** Stenosi valvolare aortica, Sostituzione della valvola aortica per via percutanea

**Key words:** Aortic valvular stenosis, Percutaneous aortic valve replacement

### Introduzione

La stenosi valvolare aortica costituisce la più frequente patologia valvolare nei paesi industrializzati e la sua prevalenza è in continua crescita soprattutto a causa dell'incremento della speranza di vita. È stato stimato che circa il 3% degli individui con età superiore ai 75 anni è affetto da stenosi aortica di

grado severo<sup>1</sup>. L'evoluzione clinica della stenosi aortica di grado severo, non sottoposta ad intervento chirurgico, prevede una progressiva accentuazione della sintomatologia che inevitabilmente porta ad uno stato di completa disabilità con una sopravvivenza media a 2 e 5 anni rispettivamente del 50% e del 20%<sup>2-4</sup>. Attualmente l'intervento di sostituzione valvolare aortica per via chirurgica (SVA) costituisce

il trattamento di scelta per tale patologia sia in termini di beneficio sintomatologico che prognostico, con rischio peri-operatorio stimabile tra il 2-7%<sup>5, 6</sup>.

Malgrado ciò, risultano essere numerosi i pazienti che a causa dell'età avanzata o della presenza di co-morbilità quali insufficienza renale cronica, bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) severa, scompenso cardiocircolatorio, vengono giudicati ad alto rischio chirurgico e pertanto non operabili. Dati recenti riportati dai registri dell'Euro Heart Survey mostrano come circa il 30% di pazienti anziani con stenosi aortica severa non vengano sottoposti ad intervento chirurgico<sup>7</sup>. La



Fig. 1 - La valvola Cribier-Edwards. Figura modificata da Webb JG<sup>16</sup>.

La necessità di terapie alternative per il trattamento di tali pazienti ha portato, nel corso di diversi anni, allo sviluppo di metodiche percutanee alternative all'intervento di SVA e, solo recentemente, all'impiego di protesi valvolari aortiche impiantate per via percutanea.

### Il Trattamento della Stenosi Valvolare Aortica per via Percutanea

La ricerca di un trattamento alternativo all'intervento chirurgico di SVA è iniziata nel 1985 quando, per la prima volta, il dr. Alan Cribier ha eseguito il primo intervento di **valvuloplastica aortica per via percutanea**. Successivamente, nel 1986, il gruppo di Cribier in Francia<sup>8</sup> e quello di Mackay in America<sup>9</sup> riportavano i primi risultati incoraggianti, in favore di tale tecnica, ottenuti in pazienti ad alto rischio operatorio. Dal 1991, l'intervento di valvuloplastica aortica per via percutanea è stata eseguita in migliaia di pazienti giudicati inoperabili. Malgrado l'evidente beneficio in acuto, in termini di riduzione del gradiente trans-valvolare e del miglioramento della sintomatologia a medio-breve termine, i risultati a distanza non erano altrettanto soddisfacenti. Ad un follow-up di 24 mesi solo il 18% dei pazien-

ti trattati con valvuloplastica aortica per via percutanea risultava essere indenne da eventi clinici avversi presentando tutti chiara evidenza di restenosi e ripristino del gradiente trans-valvolare<sup>10, 11</sup>. Pertanto, ai giorni nostri, l'intervento di valvuloplastica aortica per via percutanea risulta essere poco eseguito nella pratica clinica e considerato esclusivamente come approccio "palliativo" oppure "di bridging" in attesa dell'intervento chirurgico tradizionale di SVA, in accordo con le linee guida dell'ACC/AHA (indicazione IIb, livello di evidenza C)<sup>12</sup>.

A seguito dei primi lavori pionieristici, eseguiti da Anderson e Pavcnick<sup>13</sup> su modelli animali, nel 2002

Cribier e coll.<sup>14</sup> eseguivano il primo intervento di **sostituzione valvolare aortica per via percutanea** (PAVR) in un uomo in fase di scompenso cardiocircolatorio terminale con stenosi aortica severa, affetto da numerose co-morbilità. Il paziente sopravvisse all'impianto della valvola per via percutanea, con significativa riduzione del gradiente trans-valvolare, morendo, tuttavia, alcuni mesi dopo, a causa di una delle sue co-patologie.

In seguito a questo storico intervento, numerosi altri pazienti (stimabili in più di 1000) sono stati trattati con tale metodica utilizzando diversi tipi di protesi valvolari percutanee.

### La Valvola "CRIBIER-EDWARDS" attualmente rinominata "SAPIEN"

#### Caratteristiche della valvola

La valvola di Cribier-Edwards (2ª generazione, Fig. 1) è attualmente costituita da uno stent di forma tubolare ed in acciaio inossidabile, che monta una valvola tricuspide di pericardio bovino. Prima dell'impianto, il device viene "crimpato" su di un pallone per valvuloplastica aortica. Allo stato attuale sono a disposizione valvole di due misure: quella da 23 mm

di diametro x 14 mm di altezza e quello da 26 mm x 16 mm (misure riferite alla massima apertura) che richiedono rispettivamente un catetere introduttore del 22 French (Fr) e del 24 Fr. L'impianto della valvola avviene mediante l'utilizzo di 3 metodiche: approccio anterogrado (vena femorale), approccio retrogrado (arteria femorale) ed approccio transapicale.

#### La procedura d'impianto

La procedura di PAVR viene eseguita in anestesia locale per gli approcci femorali o in anestesia generale per l'approccio transapicale, senza l'utilizzo di un by-pass cardiopolmonare. I pazienti vengono premedicati con aspirina, clopidogrel e terapia antibiotica. Viene, quindi, posizionato un pacemaker tem-

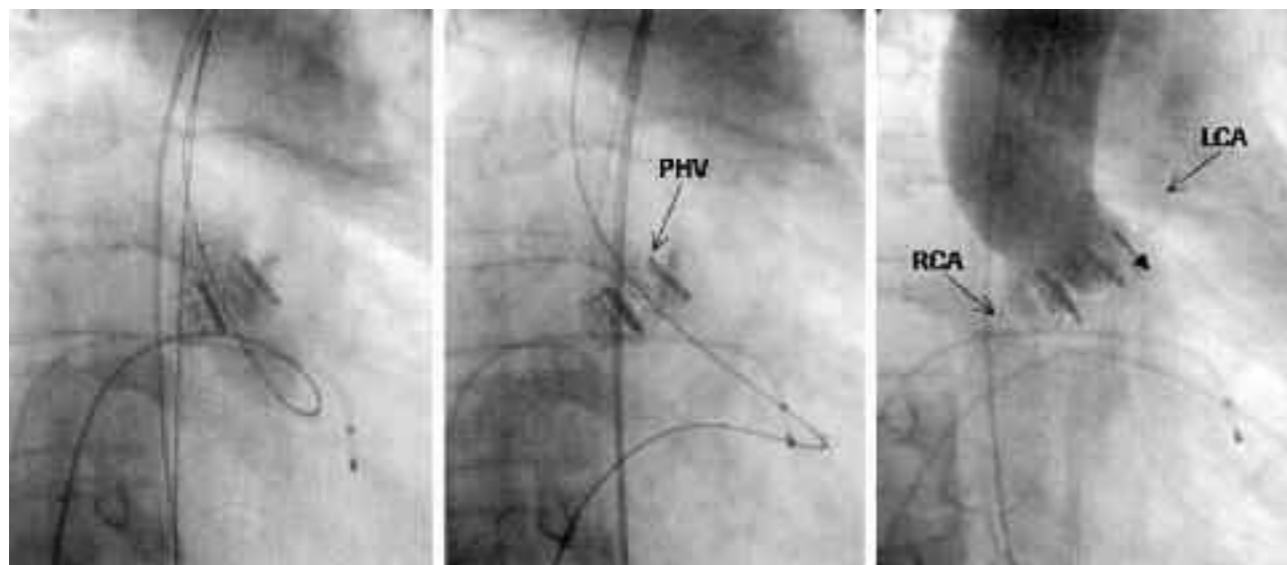


Fig. 2 - Approccio Anterogrado.

poraneo in ventricolo destro che consente, mediante un pacing ad alta frequenza (circa 180-200 bpm), di stabilizzare il pallone, durante la predilatazione della valvola nativa e durante l'impianto della protesi, riducendo la gittata cardiaca e permettendo in tale modo l'adeguato posizionamento ed il successivo rilascio della valvola. Prima dell'impianto del device, la valvola nativa viene predilatata secondo la tecnica della valvuloplastica aortica percutanea, sempre utilizzando un breve ciclo di pacing ventricolare. Il corretto posizionamento della valvola avviene mediante controllo radiologico (utilizzando come punto di repere le calcificazioni della valvola), aortografia ed, in alcuni casi, anche sotto guida ecocardiografica (ecocardiogramma transesofageo).

#### Approccio anterogrado

L'approccio anterogrado (Fig. 2) prevede l'inserimento della valvola (da 23 o 26 mm di diametro) attraverso la vena femorale mediante un introduttore 22 Fr o 24 Fr. Successivamente la procedura prevede l'esecuzione di una puntura transettale ed il passaggio della valvola protesica, mediante l'utilizzo di una guida di supporto stiff (es. guida Amplatz Stiff, guida Landerquist), attraverso l'atrio di sinistra, la valvola mitralica e la valvola nativa stenotica, con l'esternalizzazione finale della guida di supporto dall'arteria femorale controlaterale. L'approccio anterogrado è stata la prima tecnica utilizzata da Cribier per gli impianti iniziali. I principali vantaggi di tale metodica sono il fatto che il catetere con la

valvola "crimpata" sul pallone viene introdotto attraverso la vena femorale evitando le problematiche delle ridotte dimensioni delle arterie femorali ed iliache. Gli svantaggi sono quelli della necessità di puntura trans-settale, possibili danni permanenti o temporanei alla valvola mitrale causati dalla guida rigida che la attraversa e la generale complessità della metodica. Allo stato attuale tale approccio è stato quasi del tutto abbandonato in favore dell'approccio retrogrado.

#### Approccio retrogrado

L'approccio retrogrado (Fig. 3) richiede l'introduzione di introduttori di calibro crescente in arteria femorale fino al raggiungimento del calibro del 22

Fr oppure 24 Fr a seconda dell'impiego di protesi valvolari del diametro di 23 mm oppure di 26 mm, rispettivamente. Al termine della procedura l'arteria femorale viene chiusa attraverso metodica classica di chirurgia vascolare oppure attraverso l'utilizzo di sistemi di sutura per via non chirurgica (es. Perclose, StarClose, ProStar). L'accesso attraverso l'arteria femorale costituisce, al momento, la limitazione principale per tale tipo di approccio in quanto non consente il trattamento di quei pazienti che presentano severe tortuosità o calcificazioni a livello delle arterie iliache oppure di quei pazienti con arterie femorali di ridotto calibro (< 6-7 mm).

#### Approccio transapicale

L'approccio transapicale viene riservato a quei pazienti che presentano controindicazione all'approc-

#### Primi risultati ed evidenze cliniche

I risultati dei trials e delle esperienze di singoli centri eseguiti fino ad ora sono sicuramente incoraggianti, se si tiene conto del bias derivante dal trattamento di pazienti estremamente complessi e complicati. Molti di questi primi pazienti sono stati trattati in via compassionevole poiché esclusi dall'intervento chirurgico tradizionale, giudicato a rischio proibitivo. Bisogna considerare che, con il passare del tempo, verrà superata questa prima fase di "learning curve" con tutte le difficoltà tecniche connesse ed, inoltre, l'arrivo di nuovi sistemi di rilascio di calibro inferiore (18 Fr) consentiranno di eseguire, con maggior semplicità i successivi interventi.

I primi risultati sulla fattibilità e l'efficacia della procedura di impianto della valvola di Cribier-Edwards sono stati riportati dal I-REVIVE trial, poi



Fig. 3 - Approccio Retrogrado.

ciò precedentemente descritto (ridotto calibro, estrema tortuosità e severa calcificazioni a livello dell'asse iliaco-femorale) ed è eseguito mediante anestesia generale da parte di un team che combina la presenza di cardiologi interventisti e cardiocirurghi. Dopo aver ottenuto l'esposizione dell'apice cardiaco mediante minitoracotomia antero-laterale, viene eseguita una incisione a livello dell'apice cardiaco, inserito un introduttore emostatico e successivamente introduttori di calibro crescente fino al 22 Fr e 24 Fr. La valvola viene quindi posizionata secondo l'approccio anterogrado e, al termine della procedura, il ventricolo sinistro viene suturato chirurgicamente ed il paziente monitorato in terapia intensiva post-cardiologica per il tempo necessario ad ottenere una definitiva stabilità emodinamica.

continuato nel RECAST registry. In questi studi 33 pazienti sono stati trattati mediante SVAP da Cribier e coll. ottenendo un successo procedurale nell'82% dei casi (27 pazienti)<sup>15</sup>. In tutti i pazienti è stata confermata una significativa riduzione del gradiente trans-valvolare aortico ed un incremento dell'area valvolare. L'insufficienza valvolare aortica residua risultava essere di grado lieve (grado 0 oppure 1) in 10 pazienti, di grado moderato (grado 2) in 12 pazienti e di grado severo (grado 3) in 2 pazienti. Nel lavoro pubblicato da Webb e coll.<sup>16</sup>, 50 pazienti con stenosi valvolare aortica di grado severo (tutti con controindicazione chirurgica) sono stati trattati con PAVR mediante approccio retrogrado. Il successo procedurale è stato ottenuto nell'86% dei casi, con un tasso di mortalità intraprocedurale del 2%. Il

tempo medio di ospedalizzazione è stato di 5 giorni (con un range di intervallo di 3-14 giorni). L'incidenza di mortalità a 30 giorni è stata del 12% (Euroscore logistico medio del 28). In seguito alla prima fase di esperienza, il successo procedurale è poi passato dal 76%, dei primi 25 pazienti, al 96% dei restanti 25. Il successo procedurale è stato accompagnato da un significativo incremento dell'area valvolare (dallo  $0.6 \pm 0.2 \text{ cm}^2$  al  $1.7 \pm 0.4 \text{ cm}^2$ ), della frazione di eiezione ( $p < 0.0001$ ) e ad un miglioramento della classe funzionale ( $p < 0.0001$ ) e della insufficienza mitralica ( $p < 0.01$ ). Nessun paziente ha richiesto l'intervento chirurgico d'urgenza. In due casi (4%) si è verificato un evento ischemico cerebrale maggiore. Il miglioramento clinico è

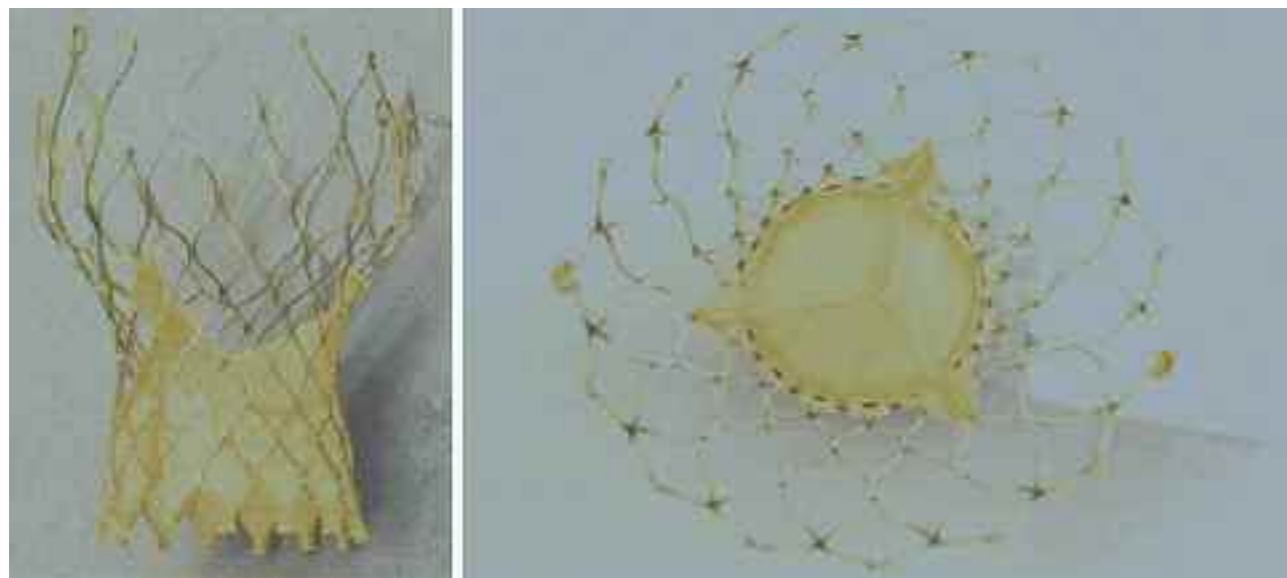


Fig. 4 - Il CoreValve Percutaneous ReValving™ System.

stato mantenuto, in tutti i pazienti ad un follow-up di 1 anno, senza la segnalazione di nessun deterioramento strutturale della valvola.

Recentemente Walther e coll.<sup>17</sup> hanno riportato i primi risultati ottenuti in 59 pazienti (età media di  $81.4 \pm 5.8$  anni) trattati con PAVR mediante l'utilizzo dell'approccio transapicale. Il valore del logistico Euroscore medio era di 26.8. Il successo procedurale è stato ottenuto nel 90% dei casi (53 pazienti), mentre per un 7% (4 pazienti) è stato necessario una immediata conversione alla sternotomia. Il 52.5% dei pazienti è stato trattato in assenza di by-pass cardiopolmonare. La mortalità intraospedaliera è stata del 13.6% (8 pazienti). Tutte le morti

sono avvenute in assenza di disfunzione della protesi valvolare. La sopravvivenza ad un periodo di follow-up medio di 110 giorni è stata del 75.7%.

### IL CoreValve "REVALVING SYSTEM"

Una seconda valvola attualmente disponibile per PAVR è rappresentata dal Sistema CoreValve (CoreValve Inc., Irvine, CA, Fig. 4).

#### Caratteristiche della valvola

Il device è costituito da una valvola di pericardio bovino montata su di uno stent di nitinolo autoespandibile. Lo stent ha una forma caratterizzata da

una *prima porzione* tubulare prossimale, che aderisce all'anulus aortico, e da una *seconda porzione* più larga e distale, che serve per ottenere la massima aderenza a livello dell'aorta ascendente. La porzione prossimale è coperta da pericardio bovino che consente di abolire i "leaks" perivalvolari. Il device è costituito in modo tale da consentire il fissaggio della valvola su due livelli, quello anulare e quello sopra-anulare. Inoltre, proprio per la particolare configurazione, tale valvola si presta bene sia all'impianto in caso di stenosi sia in caso di insufficienza aortica che nelle forme miste. Inoltre, la presenza di uno stent autoespandibile potrebbe favorire una minor frequenza di leaks paravalvolari rispetto alla

valvola di Cribier-Edwards. Tuttavia, i primi dati clinici sembrano riportare una frequente insorgenza di blocco atrioventricolare dopo impianto di questo device (13%). Il blocco atrioventricolare potrebbe essere determinato dal trauma sul setto interventricolare del segmento di stent auto-espandibile. Al momento, il vantaggio maggiore di questa valvola è dato dalla possibilità di usufruire, nella versione più recente (3<sup>a</sup> generazione), di un sistema di rilascio che utilizza introduttori 18 Fr. il quale consente di eseguire la procedura mediante approccio retrogrado anche in pazienti con alterazioni di calibro a carico dell'asse iliaco-femorale, senza la necessità di ricorrere alla chiusura per via chirurgica dell'accesso arterioso. L'impianto di tale valvola non richiede il pacing ventricolare rapido che viene solo utilizzato durante la predilatazione della valvola aortica.

#### Primi risultati ed evidenze cliniche

I primi dati sulla fattibilità e l'efficacia della procedura di impianto della valvola CoreValve sono stati recentemente pubblicati dal gruppo del Prof. Eberhard Grube di Siegburg (Germania)<sup>18</sup>. Nella esperienza riportata sono stati trattati complessivamente 86 pazienti, di cui i primi 50 con la valvola di seconda generazione (21 Fr.) ed i restanti 36 con quella di terza generazione (18 Fr.). L'età media dei pazienti era di  $81.3 \pm 5.2$  anni e Euroscore logistico medio era di  $21.7 \pm 12.6\%$ . Il successo procedurale è stato ottenuto nel 74% dei casi mentre la mortalità procedurale è stata dell'ordine del 6%. La mortalità globale a 30 giorni è stata del 12%, mentre la frequenza di eventi combinati (morte, ictus ed infarto miocardico) è stata del 22%. I maggiori eventi legati alla procedura sono stati: embolizzazio-

ne di frammenti di calcio (9 pazienti con ictus), tamponamento cardiaco da perforazione miocardica da guida (6 pazienti) ed errato posizionamento della valvola (6 pazienti con shift verso l'intervento chirurgico). In altri 2 casi l'errato posizionamento della valvola è stato trattato efficacemente mediante un secondo impianto di valvola (valvola in valvola).

È importante segnalare che molte di queste complicanze erano legate alla iniziale curva di apprendimento e che le esperienze più recenti dello stesso gruppo di Siegburg (dati non ancora pubblicati) riportano un'incidenza di complicanze maggiori inferiori al 5%, con necessità di impianti di pacemaker definitivo del 10%.

### Nuove Valvole Percutanee

Oltre alle limitazioni legate alle dimensioni dei cateteri necessari per posizionare la valvola, un importante potenziale problema presente nelle due valvole sopradescritte è che per nessuna di esse esiste la possibilità di riposizionarle o rimuoverle una volta che sono state rilasciate. Inoltre la occasionale presenza di insufficienza aortica residua costituisce una potenziale limitazione. Questa ultima problematica tende comunque a ridursi nel tempo dopo l'impianto e

complessivamente appare meno frequente dopo la introduzione di valvole di dimensioni maggiori che meglio si adattano ad anulus che in passato erano probabilmente di dimensioni eccessive per la valvole a quell'epoca disponibili. La necessità di poter disporre di devices riposizionabili-rimuovibili e capaci di garantire una migliore coaptazione con l'anulus aortico, riducendo l'incidenza di leak perivalvolari, ha motivato la ricerca verso nuovi devices.

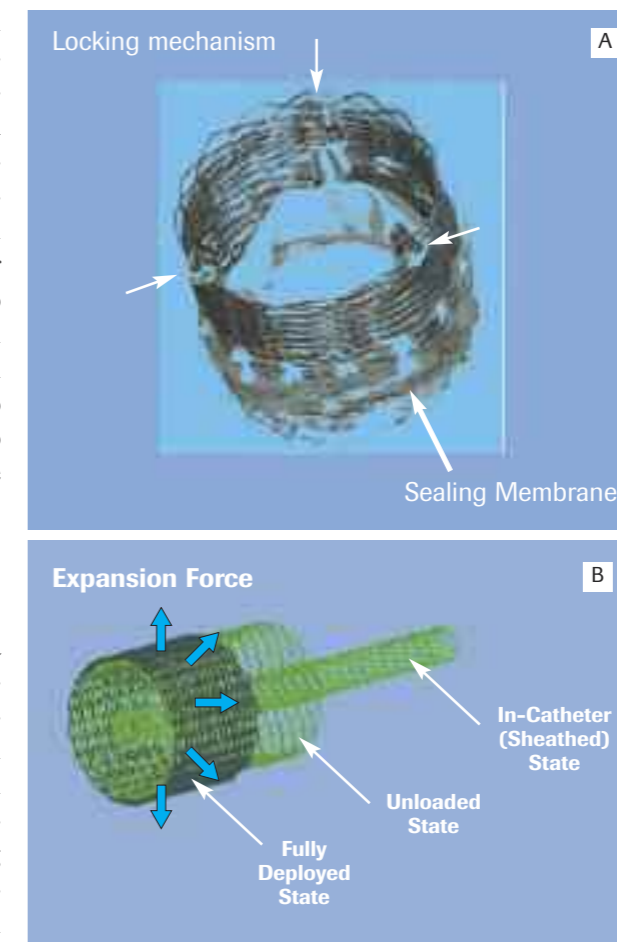


Fig. 5 - A) La Sadra Lotus Valve. B) Schema raffigurante la costituzione ed il meccanismo di funzionamento della Sadra Lotus Valve. Figure modificate da Buellesfeld L<sup>19</sup>.

## La "LOTUS VALVE"

### Caratteristiche della valvola

La Lotus Valve (Lotus Valve, Sadra Medical, Ca) (Fig. 5A) è un nuovo device che consente di valutare il funzionamento della valvola ed il successivo adeguato riposizionamento prima dell'impianto definitivo. La valvola presenta un complesso sistema di rilascio che consente di valutare, in anteprima, il posizionamento della valvola ed il suo funzionamento; quindi, una volta stabilita la corretta posizione, il device, già ancorato alla parete aortica, viene definitivamente rilasciato in sede (Fig. 5B). Inoltre, tale valvola è ricoperta esternamente da una membrana flessibile che consente di colmare la presenza di leaks perivalvolari presenti in seguito alla malapposizione del device contro la valvola nativa.

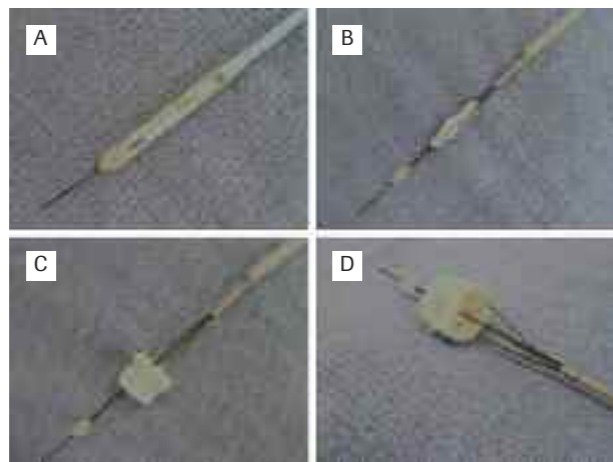
### Primi risultati ed evidenze cliniche

È di recente pubblicazione il primo impianto nell'uomo della Lotus Valve avvenuto con successo clinico e procedurale in un uomo di 93 anni, con significativa riduzione del gradiente valvolare medio da 32 mmHg a 9 mmHg ed incremento dell'area valvolare aortica da 0.6 cm<sup>2</sup> a 1.7 cm al termine della procedura<sup>2, 19</sup>. L'ospedale di Siegburg (Prof. Eberhard Grube) rappresenta attualmente il centro pilota per la valutazione di questa nuova valvola.

### La Valvola "DIRECT FLOW"

La valvola Direct Flow (Direct Flow Medical, Inc. Santa Rosa, CA, CA)<sup>20</sup> costituisce una soluzione innovativa all'impianto percutaneo di protesi valvolari. Tale valvola è costruita con pericardio bovino ma a differenza di tutte le precedenti valvole è montata su una struttura non metallica costituita da un

reticolo e due anelli sopra e sotto valvolari che vengono inizialmente riempiti con una soluzione di mezzo di contrasto e successivamente con un materiale plastico liquido a rapida polimerizzazione, capace di garantire una buona forza radiale (Fig. 6). Tale sistema permette di gonfiare temporaneamente l'apparato valvolare (posizionamento temporaneo) ed immettere la soluzione polimerizzante permanentemente solo quando si è soddisfatti circa la posizione ottimale. La presenza di due anelli sopra e sottovalvolari dovrebbe ridurre il rischio di insufficienza peri-valvolare. Attualmente, questa valvola è disponibile in Europa in 2 misure (23 e 25 mm) compati-



**Fig. 6** - La valvola Direct Flow. **A)** Valvola inguainata all'interno del sistema di rilascio. **B)** Valvola libera prima del gonfiaggio a livello del ring aortico. **C)** Valvola gonfiata nella fase di pre-rilascio (visione dall'alto). **D)** Valvola gonfiata nella fase di pre-rilascio (visione laterale). Figura modificata da Bolling SF<sup>20</sup>.

bili con un diametro del ring aortico di 27 e 29 mm massimo, rispettivamente. Attualmente sono stati eseguiti 11 impianti in pazienti ad alto rischio (Euroscore logistico superiore a 20) dal gruppo del Prof. Joachin Schofer ad Amburgo con ottimi risultati. In un solo paziente è stata necessaria la conversione chirurgica, in tutti i pazienti trattati il gradiente residuo è stato inferiore a 20 mm. Hg (comunicazione personale del dr. Joachin Schofer al dr. Antonio Colombo).

### Considerazioni finali

Il posizionamento di protesi valvolari aortiche per via percutanea rappresenta uno dei più importanti traguardi che la cardiologia interventistica ha raggiunto dopo la introduzione della angioplastica coronarica e dello stent.

Se i risultati a lungo termine confermeranno la durabilità di tali impianti, vi sono valide ragioni per pensare che tale approccio potrà diventare la metodica di prima scelta anche per pazienti considerati a basso rischio per la sostituzione valvolare chirurgica.

## Bibliografia

- 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(5): 1220-1225.
- Carabello BA, Crawford FA. Valvular Heart Disease. *N Engl J Med* 1997; 337(1): 32.
- Carabello BA. Aortic stenosis. *N Engl J Med* 2002; 346(9): 677-682.
- Lester SJ. The natural history and rate of progression of aortic stenosis. *Chest* 1998; 113(4): 1109-1114.
- Rankin JS, Hammill BG, Ferguson TB, et al. Determinants of operative mortality in valvular heart surgery. *J Thor Cardiovasc Surg* 2006; 131(3): 547-557.
- Chiappini B, Bergonzini M, Gallieri S, et al. Clinical outcome of aortic valve replacement in the elderly. *Cardiovasc Surg* 2003; 11(5): 359-365.
- lung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Soc Cardiology* 2005; 2714-2720.
- Cribier A, Saoudi N, Berland J, et al. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *The Lancet* 1986; 327(8472): 63-67.
- McKay RG, Safian RD, Lock JE, et al. Balloon dilatation of calcific aortic stenosis in elderly patients: postmortem, intraoperative, and percutaneous valvuloplasty studies. *Circulation* 1986; 74(1): 119-125.
- Bernard Y, Etievent J, Mourand JL, et al. Long-term results of percutaneous aortic valvuloplasty compared with aortic valve replacement in patients more than 75 years old. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(4): 796-801.
- Eltchaninoff H, Cribier A, Tron C, et al. Balloon aortic valvuloplasty in elderly patients at high risk for surgery, or inoperable: Immediate and mid-term results. *Eur Heart J* 1995; 16(8): 1079-1084.
- Carabello BA, Chatterjee FK, Otto CM, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(3).
- Pavcnik D, Wright KC, Wallace S. Development and initial experimental evaluation of a prosthetic aortic valve for transcatheter placement: work in progress. *Radiology* 1992; 183(1): 151-154.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis First Human Case Description. *Vol 106: Am Heart Assoc*; 2002: 3006-3008.
- 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(6): 1214-1223.
- Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, et al. Percutaneous Aortic Valve Implantation Retrograde From the Femoral Artery. *Vol 113: Am Heart Assoc*; 2006: 842-850.
- Walther T, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, et al. Transapical approach for sutureless stent-fixed aortic valve implantation: experimental results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29(5): 703-708.
- 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(1): 69-76.
- Buellesfeld L, Gerckens U, Grube E. Percutaneous implantation of the first repositionable aortic valve prosthesis in a patient with severe aortic stenosis. *Cathet Cardio Intervent* 2008; 71(5): 579-584.
- Bolling SF, Rogers JH, Babaliaros V, et al. Percutaneous aortic valve implantation utilising a novel tissue valve: preclinical experience. *EuroIntervention*; 2008(4): 148-153.



### INVITO ALLA COLLABORAZIONE DEI SOCI

Tutti i Soci possono inviare per la pubblicazione articoli scientifici originali, descrizione di casi clinici redatti secondo le regole indicate nelle "Norme redazionali per gli Autori". I lavori verranno preliminarmente vagliati dal Comitato di Redazione ed inviati agli specifici referee per la valutazione di pubblicabilità.