

TAVI nel trattamento della stenosi aortica degenerativa: stato dell'arte e prospettive

Mariaconcetta Di Piazza¹, Vito Bonomo¹, Caterina Gandolfo², Amerigo Stabile², Salvatore Novo¹

Riassunto. La stenosi aortica di tipo degenerativo rappresenta la valvulopatia più comune nei Paesi sviluppati e la sua incidenza correla con l'età. La chirurgia ha rappresentato il gold standard del trattamento, ma recentemente la sostituzione valvolare per via percutanea è emersa come opzione terapeutica alternativa per pazienti ad alto rischio. La rassegna ha preso in esame la letteratura sul tema, con l'obiettivo di valutare gli esiti dell'impianto transcateretere nei pazienti non candidabili alla chirurgia, mostrando un miglioramento in termini di qualità di vita e di sopravvivenza a medio termine rispetto alla categoria di pazienti trattati solo farmacologicamente. Il punto cruciale è rappresentato dalla mancanza di studi con lunghi follow-up che possano dare dignità terapeutica all'intervento di sostituzione valvolare per via percutanea.

Parole chiave. AVR, stenosi aortica, TAVI.

Introduzione

La stenosi aortica (SAo) di tipo degenerativo rappresenta la valvulopatia più frequente nei Paesi occidentali e la sua incidenza aumenta con l'età, con una prevalenza di circa l'8,1% nei soggetti con età >80 anni¹.

La storia naturale della malattia non è modificata dal trattamento conservativo e, a oggi, l'intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica (surgical aortic valve replacement - SAVR) rappresenta il gold standard del trattamento dei pazienti sintomatici, portando a un effettivo miglioramento dei sintomi e della prognosi².

Tuttavia, circa il 30% dei pazienti affetti da SAo severa sintomatica risulta non candidabile al trattamento chirurgico a causa delle comorbidità e della breve aspettativa di vita³.

Di conseguenza, negli ultimi anni, la ricerca ha portato allo sviluppo di tecniche meno invasive con le quali si potessero ottenere gli stessi risultati a medio e lungo termine per pazienti ad alto rischio chirurgico.

L'impianto transcateretere di valvola aortica (transcatheter aortic valve implantation - TAVI) ha aperto una nuova era nel trattamento della SAo ed

TAVI in degenerative aortic stenosis treatment: state of the art and future perspectives.

Summary. Degenerative aortic stenosis is the most common form of heart valve disease in developed countries and predominantly affects the elderly. Aortic valve replacement (AVR) has been the gold standard, but recently, transcatheter aortic valve implantation has emerged as an effective therapeutic alternative to conventional AVR for high-risk patients. This review analyzed the literature about AVR, with the objective of evaluating the outcomes of transcatheter aortic valve implantation in patients who are not eligible for surgery showing an improvement in quality of life and middle-term outcomes. The crucial point is the lack of studies with long-term follow-up that could give therapeutic importance to percutaneous valve replacement.

Key words. Aortic stenosis, AVR, TAVI.

è rapidamente divenuto un'importante opzione terapeutica per i pazienti non candidabili alla sostituzione valvolare chirurgica o con elevato rischio operatorio.

I pionieri della sostituzione valvolare per via percutanea in via sperimentale sono stati Andersen⁴ per la valvola aortica e Bonhoeffer⁵ per la polmonare, seguiti dalla prima sostituzione sull'uomo eseguita da Cribier⁶ nel 2002.

Da allora la TAVI ha rivoluzionato il management dei pazienti con SAo severa ad alto rischio chirurgico ed è emersa come opzione terapeutica alternativa.

Indicazioni e controindicazioni

L'indicazione alla sostituzione valvolare aortica per via percutanea prevede:

1. Giudizio clinico congiunto e condiviso dall'Heart Team multidisciplinare che include le figure del cardiologo interventista e non, del cardiocirurgo, dell'anestesista e del geriatra, di controindicazione a intervento di sostituzione valvolare aortica e di idoneità alla procedura transcateretere di sostituzione valvolare aortica.

¹Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche, UO Complessa di Cardiologia, AOU Policlinico P. Giaccone, Palermo; ²Dipartimento di Cardiologia, ARNAS Civico, Palermo.
Pervenuto il 13 marzo 2013.

2. Giudizio clinico congiunto e condiviso dall'Heart Team di alto rischio cardiocirurgico:
 - in pazienti con età >75 anni ed EuroSCORE logistico >20 o Society of Thoracic Surgeons STS >10%;
 - in pazienti con età >85 anni con EuroSCORE logistico >10;
 - disfunzione di protesi valvolare aortica biologica nei pazienti con indicazione a reintervento ad elevato rischio.
3. Pregressa radioterapia toracica, fragilità estrema o grave patologia epatica o polmonare, quando essa rappresenti l'unica terapia proponibile poiché il rischio chirurgico risulta proibitivo come in presenza di aorta a porcellana⁷.
Criteri di esclusioni sono:
 - quadro di sepsi o endocardite attiva;
 - ipersensibilità o controindicazione ad acido acetilsalicilico;
 - diatesi emorragica o coagulopatie;
 - recente infarto miocardico o evento cerebrovascolare;
 - presenza di trombo in atrio o in ventricolo;
 - valvola bicuspidale congenita;
 - frazione d'eiezione severamente depressa.

Vi sono anche controindicazioni specifiche per il tipo di approccio usato.

Per la via transfemorale:

- multiple calcificazioni e tortuosità delle arterie iliache;
- diametro dell'arteria iliaca < 6mm o < 9 mm in base al tipo di device;
- precedenti bypass aorto-femorali;
- aorta con angolazioni o arco aortico aterosclerotico;
- aorta ascendente trasversa (per i dispositivi espandibili con pallone);
- aneurisma dell'aorta con esteso trombo murale;
- coartazione dell'aorta.

Per l'approccio transapicale le controindicazioni sono:

- precedente patch chirurgico del ventricolo sinistro,
- pericardio calcifico,
- funzione respiratoria compromessa,
- torace ostile.

Per l'approccio transascellare/transsuscclavio le controindicazioni sono:

- arterie succlavia e ascellare piccole e tortuose;
- vasculopatia critica della carotide e della vertebrale;
- graft di arteria mammaria interna destra/sinistra;
- diametro della succlavia <6,5 mm dall'origine dell'arteria all'ostio della mammaria interna;
- calcificazione circonferenziale della succlavia prossimale alla mammaria interna.

Per l'approccio transaortico le controindicazioni sono:

- calcificazioni dell'aorta ascendente;
- aorta a porcellana.

Stratificazione dei pazienti e punteggio di rischio

L'arruolamento si basa sull'applicazione di alcuni algoritmi di rischio chirurgico.

L'EuroSCORE e l'STS sono i punteggi più usati per predire la mortalità intraoperatoria. Il potere predittivo di entrambi i modelli è sub-ottimale nei pazienti con valvulopatie, sebbene l'STS abbia mostrato una certa superiorità rispetto all'EuroSCORE⁸.

La presenza di aorta a porcellana o uno stato di cachessia, per esempio, sono importanti variabili non considerate nei due punteggi, ma sono routinariamente valutati per ogni paziente.

La recente introduzione dell'EuroSCORE II sembra predire meglio la mortalità complessiva a 30 giorni dopo TAVI rispetto all'EuroSCORE logistico, ma non comprende dati specifici per i pazienti ad alto rischio. Altri fattori, come la fragilità del paziente, dovranno essere valutati in aggiunta.

Questi punteggi non prendono in considerazione variabili anatomiche e cliniche specifiche che influenzano la mortalità, e per i pazienti con comorbilità è necessario un approccio individualizzato da parte dell'Heart Team.

Nel febbraio 2012 a Rotterdam è stato stilato il documento VARC-2 (Valve Academic Research Consortium) che ha ridefinito gli endpoint clinici: mortalità, ictus, sanguinamenti, insufficienza renale acuta, complicanze vascolari, disturbi della conduzione e aritmie, e miscellanee che comprendono complicanze rilevanti non precedentemente considerate⁹.

Il VARC-2 raccomanda un consulto multidisciplinare per la valutazione del paziente. L'équipe multidisciplinare deve stimare il rischio di mortalità a 30 giorni basandosi sull'assetto clinico integrato e usando i sistemi di score di rischio.

Una mortalità a 30 giorni inferiore al 4% è considerata a basso rischio, tra 4-10% a rischio intermedio, >10% ad alto rischio, >15% a rischio molto alto.

La tecnica di sostituzione valvolare e tipi di device

L'impianto valvolare transcateretere può avvenire per via percutanea o chirurgica transvascolare (femorale, succlavia, ascellare o aorta ascendente) o per via chirurgica transapicale.

Le due protesi valvolari aortiche attualmente in commercio presentano caratteristiche differenti:

- la SAPIEN (Edwards Lifesciences, Irvine, USA) è costituita da una valvola biologica in pericardio bovino suturata su uno stent espandibile con pallone e può essere impiantata per via femorale arteriosa, oppure per via transapicale previa minitoracotomia ed esposizione dell'apice cardiaco, oppure per via transaortica previa mini-sternotomia superiore;
- la CoreValve Revalving System (Medtronic, Minneapolis, USA) è una protesi biologica in pericardio suino montata su un cestello di niti- nio auto-espandibile e consente il solo approccio transfemorale o transsuscclavia.

Le dimensioni delle protesi sono diverse. Dal primo modello Cribier-Edward si è passati al THV e finalmente al recente XT. Per le Edward Sapien si usano le valvole di 23 mm per anulus aortici di 18-22 mm, 26 mm per 21-25 mm, e 29 mm per 24-27 mm.

Per le CoreValve si usano le protesi di 23 mm per anulus di 18-20 mm, 26 mm per 20-23 mm, 29 mm per 23-27 mm e 31 mm per 26-29 mm.

Inizialmente era stato usato un approccio antegrado transsettale che successivamente è stato sostituito dal transapicale e dalle tecniche percutanee retrograde.

Entrambi i device richiedono una valvuloplastica convenzionale prima dell'impianto finale.

Per ogni paziente candidato è previsto un completo inquadramento clinico, con valutazione di comorbidità e precedenti interventi, problemi neurologici e capacità cognitive, vita di relazione e fragilità. Inoltre, vengono eseguiti elettrocardiogramma, ecocardiografia transtoracica e transesofagea, tomografia computerizzata sincronizzata con l'elettrocardiogramma e coronarografia atta a valutare lo stato delle coronarie e a trattarle se necessario.

La procedura è eseguita in sala di emodinamica in anestesia generale o locale con sedazione. È necessario il monitoraggio ecografico per via transesofagea¹⁰.

La via d'accesso preferenziale è quella arteriosa retrograda e può essere eseguita con taglio chirurgico o usualmente con puntura percutanea.

Si effettua un pacing ventricolare destro ad alta frequenza per ridurre il flusso transvalvolare ed evitare il dislocamento del device verso l'aorta durante l'impianto. L'angiografia, un'ecografia e la misura diretta dei gradienti sono eseguiti per confermare il successo della procedura. Il sito d'accesso è chiuso chirurgicamente o con device.

La profilassi antibiotica è eseguita un'ora prima della procedura e la terapia raccomandata consiste di 80 mg di aspirina e 75 mg di clopidogrel una volta al giorno per sei mesi.

Risultati clinici in pazienti ad alto rischio chirurgico

La TAVI è associata a un'alta percentuale di successo tecnico usando entrambi i dispositivi in pazienti accuratamente selezionati, e la conversione alla chirurgia è estremamente rara.

Studi che investigano gli outcome delle procedure si concentrano sulla sicurezza, la fattibilità, l'efficacia e la durata del trattamento.

La sicurezza è valutata con misure cliniche quali la morbilità e la mortalità. La fattibilità indica se la procedura è eseguibile senza ricorrere a trattamenti alternativi. L'efficacia indica se la procedura migliora lo status dei pazienti in cui è eseguita ed è valutabile dal miglioramento dei parametri ecocardiografici di performance emodinamica, con l'ecocardiografia, con la verifica dello stato funzionale basato sulla classificazione della New York Heart Association (NYHA) e con i questiona-

ri sulla qualità della vita (health related quality of life - HRQL)¹¹.

Nel tempo si è verificata una riduzione significativa della percentuale di fallimento della procedura e questo è spiegato da due fattori. Uno è stato lo sviluppo di device di nuova generazione con riduzione delle dimensioni dei cateteri introduttori. Dall'altro lato il percorso di apprendimento presso centri specializzati con l'affiancamento di un proctor ha contribuito all'accorciamento dei tempi della curva di apprendimento e al miglioramento dei risultati nei nuovi centri.

Lo studio di Gurvitch et al.¹² pubblicato nel 2010 ha arruolato 71 pazienti con EuroSCORE di $31,7 \pm 16$ e il periodo medio di follow-up è stato di 3,7 anni (3,4 a 4,3 anni). Al 3,7 anni di follow-up la sopravvivenza era del 57%; mentre a 1, 2 e 3 anni era dell'81%, del 74% e del 61% rispettivamente.

Lo studio di Walther et al.¹³, che ha arruolato 299 pazienti con EuroSCORE di $31 \pm 16\%$ sottoposti a TAVI per via transapicale, ha mostrato una sopravvivenza a 30 giorni del 91% e a 1, 2 e 3 anni del 73%, del 68% e del 58% rispettivamente.

Lo studio di Thomas et al.¹⁴, analizzando i dati di 1038 pazienti della coorte A del registro europeo SOURCE con EuroSCORE del 27%, ha mostrato una sopravvivenza a 30 giorni del 99,9% e del 76,1% a un anno.

Da questi studi si evince che il tasso di mortalità sia fortemente influenzato dalla più alta incidenza di comorbidità nei pazienti candidati a TAVI rispetto a coloro che accedevano a trattamento cardiocirchirurgico.

Possibili complicanze postprocedurali

Nonostante i miglioramenti emodinamici, l'insufficienza aortica rappresenta la più comune complicanza della procedura.

Il trial clinico PARTNER ha riportato insufficienza aortica moderata o severa nel 12-13% dei pazienti sopravvissuti a 30 giorni dall'intervento¹⁵ e oscilla dal 6 al 13,9% per le Edward SAPIEN e dal 9 al 21% per le CoreValve.

La differenza è determinata dalla forma circolare della CoreValve che risulta troppo piccola rispetto all'anulus di forma ellittica. Un'angolazione maggiore tra il tratto di efflusso del ventricolo sinistro e l'aorta ascendente è considerato un fattore di rischio per insufficienza aortica post-procedurale¹⁶.

Altre possibili complicanze sono rappresentate dal mal posizionamento o embolizzazione ($\leq 2\%$), conversione in chirurgia aperta ($\leq 2\%$), complicanze del sito d'accesso (40%), eventi cerebrovascolari (5%), infarto miocardico (0,2-18%), insufficienza renale acuta, impianto di pacemaker permanente, tamponamento cardiaco.

Le Edward SAPIEN non sono riposizionabili al contrario delle CoreValve. È possibile prevenire questa evenienza eseguendo una misurazione accurata dell'anulus aortico.

Le complicanze del sito d'accesso vanno dal piccolo ematoma a sanguinamenti maggiori. L'eziologia del danno vascolare è spesso attribuita al calibro degli introduttori e con l'avvento di device di nuova generazione che usano cateteri di diametro inferiore questa complicanza si è ridotta.

Gli eventi cerebrovascolari si verificano frequentemente. In particolare, alcuni studi hanno dimostrato che l'approccio transapicale, evitando la manipolazione dei cateteri all'interno dell'aorta, è associato a un basso tasso di ictus rispetto all'approccio femorale, ma i risultati sono inconclusivi.

La risonanza magnetica ha mostrato lesioni cerebrali in più del 91% dei pazienti sottoposti a TAVI. Fortunatamente queste immagini radiologiche non correlano con deficit neurologici clinicamente osservati, suggerendo che il danno ischemico è prevalentemente sub-clinico. L'introduzione di dispositivi meno invasivi ha aiutato a ridurre l'incidenza di eventi cerebro-vascolari e inoltre è stato testato sull'uomo un dispositivo di protezione per catturare gli emboli riducendo questa complicanza¹⁷.

L'occlusione dell'ostio della coronaria sinistra è potenzialmente una complicanza fatale. Il meccanismo responsabile è il dislocamento delle cuspidi della valvola aortica nativa che coprono completamente gli osti coronarici.

L'impianto di pacemaker permanente è un'evenienza frequente. È particolarmente comune nei pazienti con preesistente blocco di branca o blocco atrio-ventricolare. Diversi fattori aggiuntivi predispongono all'impianto come l'età avanzata, dispositivo di grande dimensione, posizionamento del dispositivo fino al tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

La CoreValve è a contatto con un'area più larga del setto interventricolare ed è associata con una più alta percentuale di impianti di pacemaker (20-38%) rispetto all'Edward SAPIEN (3-10%)¹⁸.

L'insufficienza renale acuta, definita come una riduzione del filtrato glomerulare maggiore del 25%, è associata con un aumento della mortalità a 30 giorni.

Altre complicanze associate alla TAVI includono tachiaritmie sopraventricolari (5-31%), tachiaritmie ventricolari (0-4%), conversione alla valvuloplastica (0-4%), valve-in-valve (2-12%), dissezione aortica o rottura (0-4%)¹⁹.

TAVI versus SAVR nella coorte A dello studio PARTNER e prospettive future

Sebbene la TAVI sia nata più di 10 anni fa, rimane una tecnica nuova e in evoluzione. L'uso della TAVI nei pazienti a rischio moderato-basso non è a oggi giustificato perché non risulterebbe etico negare l'accesso alla chirurgia che ha una comprovata efficacia.

Sono necessari i risultati di follow-up a lungo termine nei pazienti ad alto rischio per stabilire la durata dei dispositivi e poter estendere l'indicazione alla TAVI a pazienti con basso rischio chirurgico.

La possibilità di estendere la tecnica a queste categorie di pazienti ridurrebbe da un lato il rischio chirurgico legato all'anestesia generale, ai tempi di circolazione extracorporea, alla durata dell'intervento, dall'altro lato i giorni di degenza e i costi annessi.

I risultati della Coorte A del PARTNER Trial²⁰, che ha confrontato la TAVI e la chirurgia in 699 pazienti ad alto rischio chirurgico, hanno mostrato che la TAVI è risultata non inferiore alla chirurgia per mortalità per tutte le cause a un anno (24,2% vs 26,8% con una $p=0,001$).

Per la TAVI si sono osservati un maggior numero di stroke sia a 30 giorni sia a un anno (rispettivamente 3,8% vs 2,1% e 5,1% vs 2,4%) senza, tuttavia, raggiungere la significatività (rispettivamente $p=0,20$ e $p=0,07$) e si sono avute maggiori complicanze vascolari (11% vs 3,2%, $p<0,001$). I sanguinamenti maggiori e l'insorgenza di fibrillazione atriale sono stati significativamente più rappresentati nella chirurgia valvolare (rispettivamente 9,3% vs 19,5%, $p<0,001$ e 8,6% vs 16%, $p<0,001$). Il miglioramento della classe funzionale e i gradienti transvalvolari sono risultati equivalenti e stabili a un anno nei due gruppi. Nel gruppo TAVI si è osservata una più alta incidenza di rigurgiti paravalvolari ($p<0,001$).

Questi risultati, in associazione a quelli della coorte B del PARTNER, indicano che, a oggi, la TAVI è una procedura accettabile in alternativa alla sostituzione valvolare, sia nei pazienti inoperabili sia in quelli considerati a elevato rischio chirurgico.

Se studi futuri mostreranno la pari efficacia tra TAVI e SAVR anche nei pazienti con EuroSCORE più bassi, si potrebbe avere un sovvertimento delle attuali indicazioni per le due procedure riservando alla chirurgia i casi in cui è controindicata la TAVI. Siamo dinanzi a un acceso dibattito nella comunità internazionale che tanto ricorda per certi versi la vivace diatriba dei decenni scorsi tra angioplastica coronarica e bypass aorto-coronarico per la rivascularizzazione coronarica.

Così come l'angioplastica nel trattamento della rivascularizzazione coronarica, la TAVI rappresenterà il gold standard nel trattamento della stenosi aortica?

Poiché la medicina è una scienza basata sulle evidenze si attendono i dati di trial clinici randomizzati e controllati che possano definire le nuove frontiere di questa tecnica tanto promettente quanto giovane.

Conclusioni

La TAVI ha mostrato una maggiore sopravvivenza a medio termine per i pazienti ad alto rischio chirurgico non eleggibili per la chirurgia e un miglioramento dei sintomi e della qualità di vita rispetto al solo trattamento farmacologico.

I punti da chiarire riguardano la durata dei dispositivi, i risultati a lungo termine e l'efficacia relativa comparata alla chirurgia.

I presupposti sono buoni e in un futuro prossimo si prospetta un'ottimizzazione della tecnica per ridurre le complicanze e una ridefinizione delle indicazioni.

Il dibattito TAVI-chirurgia verrà mantenuto vivo fino a quando gli studi clinici confermeranno una dignità terapeutica all'intervento di sostituzione valvolare per via percutanea.

Bibliografia

1. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet* 2009; 373: 956-66.
2. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: the task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-68.
3. Fusari M, Bona V, Muratori M, et al. Transcatheter vs. surgical aortic valve replacement: a retrospective analysis assessing clinical effectiveness and safety. *J Cardiovasc Med* 2012; 13: 229-41.
4. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J* 1992; 13: 704-8.
5. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al. Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation* 2000; 102: 813-6.
6. 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.
7. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003; 24: 881-2.
8. Piazza N, Wenaweser P, van Gameren M, et al. Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving system: a Bern-Rotterdam Study. *Am Heart J* 2010; 159: 323-9.
9. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation. The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1438-54.
10. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, et al. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 937-65.
11. Stortecky S, Schmid V, Windecker S, et al. Improvement of physical and mental health after transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2012; 8: 437-43.
12. Gurvitch R, Wood DA, Tay EL, et al. Transcatheter aortic valve implantation durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation*. 2010; 122: 1319-27.
13. Walther T, Kempfert J, Rastan A, et al. Transapical aortic valve implantation at 3 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 326-31.
14. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2011; 124: 425-33.
15. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 2187-98.
16. Hayashida K, Bouvier E, Lefevre T, et al. Impact of CT-guided valve sizing on post-procedural aortic regurgitation in transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2012; 8: 546-55.
17. Nietlispach F, Wijesinghe N, Gurvitch R, et al. An embolic deflection device for aortic valve interventions. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 1133-8.
18. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J* 2011; 32: 191-7.
19. Figulla L, Neumann A, Figulla HR, Kahlert P, Erbel R, Neumann T. Transcatheter aortic valve implantation: evidence on safety and efficacy compared with medical therapy. A systematic review of current literature. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 265-76.
20. Généreux P, Webb JG, Lars G, et al. Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement. insights from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1043-52.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Vito Bonomo

via Schiaffini 46

Partinico (Palermo)

E-mail: vito_bonomo@alice.it