



**AGENZIA SANITARIA E SOCIALE REGIONALE
COMMISSIONE CARDIOLOGICA CARDIOCHIRURGICA REGIONALE**

**DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER L'IMPIANTO
CLINICAMENTE APPROPRIATO DELLE PROTESI
VALVOLARI AORTICHE PER VIA PERCUTANEA E
TRANSAPICALE**

Introduzione

Le politiche avviate nel corso degli ultimi anni in Regione Emilia-Romagna, a partire dalla acquisizione (con la Legge regionale 29/2004 di riorganizzazione del Servizio Sanitario Regionale, SSR) della ricerca e della formazione come compiti istituzionali di tutte le aziende sanitarie, integrate alla funzione assistenziale, corrispondono al perseguimento dei seguenti obiettivi:

- consentire l'acquisizione di tecnologie innovative sostenendo i centri in grado di adottarle e creando le condizioni che ne facilitino il processo di adozione e lo sviluppo di competenze;
- garantire l'accessibilità dei cittadini della Regione Emilia-Romagna alle tecnologie, in condizioni cliniche ed organizzative che rendano possibile il raggiungimento dei massimi benefici e tenendo conto del loro relativo grado di innovatività;
- concorrere allo sviluppo delle conoscenze necessarie a portare a maturazione le tecnologie innovative, con progetti di ricerca che consentano di indagare le loro ricadute cliniche, organizzative ed economiche.

In ambito cardiologico, una patologia di sempre maggiore riscontro e candidata allo sviluppo di terapie innovative meno invasive che consentano di trattare pazienti sempre più anziani, è rappresentata dalla stenosi aortica (SA). La SA è una valvulopatia cronica evolutiva che porta progressivamente e rapidamente allo sviluppo di un'insufficienza cardiaca. Infatti, dalla comparsa dei sintomi funzionali, la sopravvivenza è mediamente di 2-3 anni.

Il trattamento di elezione della stenosi aortica severa è oggi rappresentato dalla sostituzione valvolare aortica chirurgica con protesi biologica o meccanica mediante sternotomia mediana, intervento effettuato in circolazione extracorporea¹. Nonostante la sostituzione valvolare chirurgica rappresenti il trattamento di scelta, essa è spesso gravata da un rischio operatorio eccessivamente elevato, data l'età avanzata dei pazienti e la frequente concomitanza di comorbidità. Recentemente è stata proposta una nuova e promettente modalità terapeutica, l'impianto percutaneo o con accesso chirurgico mini-invasivo attraverso l'apice del ventricolo sinistro di una valvola aortica biologica. Queste tecniche sono relativamente meno invasive e sono rivolte ai pazienti con stenosi aortica severa non trattabili con intervento cardiocirurgico convenzionale.

Descrizione della tecnologia

L'impianto di protesi valvolare può essere effettuato utilizzando differenti tipologie di protesi biologiche. Diversi dispositivi valvolari sono attualmente in fase di sviluppo e sperimentazione. In questo documento vengono analizzate le evidenze relative alle due tecnologie dotate di marcatura CE:

- il sistema "Corevalve Revalving System" prodotto dalla CoreValve Inc e costituito da tre lembi valvolari di tessuto pericardico suino montati su un cestello di nitinol auto espandibile;
- la protesi Edwards-Sapien (evoluzione della prima valvola Edwards-Cribier) prodotto da Edwards Lifesciences e costituita da tre lembi valvolari di tessuto pericardico bovino montati su cestello metallico di acciaio da espandere con palloncino.

L'impianto può essere effettuato per via percutanea (accesso arterioso femorale) o per via chirurgica attraverso l'apice del ventricolo sinistro, senza necessità di arresto di circolo e circolazione extra-corporea, in caso di malattia vascolare periferica che impedisce l'avanzamento della protesi dall'arteria femorale all'orifizio valvolare o di aorta porcellana.

In caso di utilizzo della via percutanea, le protesi vengono compresse prima dell'impianto sul sistema di montaggio fino ad un diametro di 6 mm (18 French) nel caso della protesi Corevalve e di 7-8 mm (22 o 24 French) nel caso della Edwards-Sapien. Il diametro relativamente ridotto della protesi consente l'inserimento percutaneo femorale e la risalita endoluminale fino alla valvola degenerata, dove il dispositivo viene liberato (Corevalve) o espanso insufflando il palloncino (Edwards-Sapien). La protesi aderisce saldamente alle pareti senza punti di sutura dislocando lateralmente i lembi della valvola patologica che viene così sostituita funzionalmente dalla protesi.

Qualora la situazione anatomica non sia idonea alla risalita della protesi percutanea dall'arteria femorale, si procede ad un intervento di impianto della sola valvola Edwards-Sapien per via chirurgica attraverso l'apice del ventricolo sinistro. L'intervento viene eseguito mediante minitoracotomia sinistra, divaricando uno spazio intercostale per esporre la punta del cuore. A cuore battente o con assistenza cardiocircolatoria femoro-femorale viene praticato un foro chirurgico protetto da una "borsa di tabacco". Il foro "protetto" viene allargato con dilatatori fino a raggiungere le dimensioni che consentono il passaggio della protesi compressa sul sistema di introduzione, attraverso il ventricolo sinistro e la valvola aortica malata. Quando il sistema di introduzione raggiunge la valvola degenerata, la protesi viene liberata o espansa insufflando il palloncino, a seconda del modello. Il posizionamento e l'impianto avvengono a cuore battente, sotto controllo radiologico. Il sistema di introduzione viene quindi ritirato assieme alla guida ed il foro all'apice del ventricolo sinistro viene immediatamente richiuso con fili di sutura.

Evidenze scientifiche disponibili

E' stata condotta una revisione sistematica della letteratura dall'anno 2000 ad oggi, nelle principali banche dati scientifiche (Medline, Cochrane Library, National Guide Clearing House, York).

Sono stati identificati:

- 8 studi pubblicati (totale pazienti 262):
 - via transfemorale: 3 serie di casi con protesi Edwards Lifesciences (totale 74 pazienti) e 3 serie di casi con protesi Corevalve (totale 122 pazienti)
 - via transapicale: 2 serie di casi con protesi Edwards Lifesciences (totale 66 pazienti).
- 7 studi in corso i cui risultati intermedi, non pubblicati (totale pazienti 422), sono stati ottenuti dalle ditte produttrici:
 - via transfemorale: 3 serie di casi con protesi Edwards Lifesciences (totale 179 pazienti) e 2 serie di casi con Corevalve (per un totale di 120 pazienti);
 - via transapicale, 2 serie di casi con protesi Edwards Lifesciences (totale 123 pazienti).
- 1 studio clinico controllato randomizzato in fase di reclutamento
- 3 documenti di raccomandazioni prodotti dalla Società europea di Cardiologia e delle American Heart Association
- 3 rapporti di technology assessment (Australia, Francia, Regno Unito)

L'analisi degli studi identificati (vedi tabelle 1 e 2 riportate in appendice) mostra come l'intervento di sostituzione valvolare per via retrograda transfemorale o transapicale sia una tecnologia in continua evoluzione.

La maggior parte degli studi individuati sono studi di fattibilità (semplici serie di casi), caratterizzati dall'utilizzo di modelli di valvole in differenti stadi di evoluzione, tecniche diverse, da differenti caratteristiche dei pazienti inclusi e dalla adozione di endpoint disomogenei. Il valore informativo della documentazione scientifica disponibile è pertanto variabile ed a volte limitato (vedi tabelle descrittive in appendice).

Sintesi dei risultati degli studi e dei rapporti di technology assessment individuati

Studi clinici:

Via transfemorale

Il follow-up a sei mesi negli studi pubblicati mostra un tasso di sopravvivenza variabile tra 71 e 84% ed un miglioramento della classe funzionale NYHA. L'area valvolare aortica media passa da 0,6 cm² preimpianto a 1,7 cm² postimpianto ed il gradiente transvalvolare medio si riduce da 45 mm Hg a 10 mm Hg.

Sintetizzando i risultati principali degli studi pubblicati e dei rapporti intermedi di quelli non ancora pubblicati emergono i seguenti dati:

- Successo della procedura: range 57-100%
- Mortalità perioperatoria: range 0,5-20%
- Mortalità a 30 giorni: range 7,3-20%
- Mortalità a 6 mesi: range 16-25%
- Mortalità a 1 anno: range 30-46%

Via transapicale

L'unico studio con sei mesi di follow-up, mostra un tasso di sopravvivenza del 68% ed un miglioramento della classe funzionale NYHA. L'area valvolare aortica media aumenta da 0,58 cm² preprocedura a 1,44 cm² postprocedura ed il gradiente transvalvolare medio si riduce da 46 mm Hg a 9 mm Hg.

Sintetizzando i risultati principali degli studi pubblicati e dei rapporti intermedi di quelli non ancora pubblicati emergono i seguenti dati:

- Successo della procedura: 89%
- Mortalità perioperatoria: 1,03%
- Mortalità a 30 giorni: range 10-14%
- Mortalità a 6 mesi: 22-30%

Studio "The Partner Trial": sponsorizzato dall'Edwards Lifesciences, il "Partner Trial" rappresenta il primo studio clinico randomizzato che confronta gli impianti valvolari transfemorale e transapicale con il trattamento medico e/o di valvuloplastica percutanea con pallone oppure con il trattamento chirurgico tradizionale. Lo studio, iniziato nell'aprile 2007 è ancora in fase di reclutamento e terminerà nel settembre 2014 (www.clinicaltrials.gov)

Rapporto australiano dell'HealthPACT (febbraio 2007): l'impianto percutaneo di protesi valvolare aortica sembra essere una promettente ed innovativa alternativa per i pazienti che altrimenti avrebbero scarse opzioni terapeutiche: pur tuttavia la tecnologia è ancora immatura. Nonostante le prove di efficacia e sicurezza riportate negli studi pubblicati, sono necessari studi con numero di pazienti maggiori e periodi di follow up più lunghi, per confermare questi dati di efficacia e sicurezza preliminari. A causa delle limitate evidenze disponibili, HealthPACT raccomanda di monitorare questa tecnologia

Rapporto francese dell'HAS (gennaio 2008): In ragione del carattere innovativo di questa tecnologia, gli studi attualmente disponibili sono limitati e necessitano di essere completati (dati non comparativi, follow up troppo breve). Ciò nonostante, tenuto conto del beneficio atteso per i pazienti con prognosi severa e dell'assenza di alternative per i pazienti ineligibili alla chirurgia tradizionale, una adozione dell'impianto di questi dispositivi nelle indicazioni concordate, è giustificato. Questa adozione deve rispettare le seguenti condizioni:

- deve essere concessa per un periodo transitorio, in attesa dei risultati degli studi in corso e di quelli richiesti all'atto dell'iscrizione
- l'utilizzo deve essere limitato a specifiche equipe
- devono essere condotti studi clinici comparativi che possano confermare o meno il beneficio clinico atteso

Al termine di questa fase transitoria verrà condotta una rivalutazione della tecnologia.

Rapporto britannico del NICE (giugno 2008): Le evidenze relativamente all'impianto transcateretere della valvola aortica nel trattamento della stenosi aortica, sono limitate ad un piccolo numero di pazienti, considerati ad alto rischio per intervento cardiocirurgico tradizionale. La procedura ha dimostrato una buona efficacia nel breve termine ma ancora incerti gli esiti a lungo termine. La procedura non è scevra da gravi complicanze: d'altronde, i pazienti candidati alla procedura, hanno una prognosi infausta senza trattamento e sono ad alto rischio cardiocirurgico. I professionisti dovrebbero effettuare la procedure solo in condizioni particolari di "clinical governance", con il consenso e per scopi di ricerca o di audit.

Linea-guida della società europea di cardiologia (2007): la procedura di sostituzione valvolare aortica percutanea è ancora ad uno stadio immaturo e ulteriori studi sono necessari per poter valutare il suo ruolo potenziale.

Statement scientifico dell'American Heart Association (2008): allo stato attuale le tecniche percutanee e transapicali di sostituzione valvolare sono in fase sperimentale e devono essere limitate a quei pazienti ad alto rischio operatorio o inoperabili.

Statement scientifico della Società Europea di Cardiologia (2008): i risultati ad oggi disponibili suggeriscono che le tecniche percutanee e transapicali di sostituzione valvolare sono fattibili e forniscono un miglioramento clinico ed emodinamico fino a 2 anni nei pazienti con stenosi aortica severa ad alto rischio o controindicati all'intervento chirurgico. Ancora incertezze relativamente a sicurezza e risultati a lungo termine. Cardiochirurghi e cardiologi devono lavorare in team per selezionare i candidati, realizzare le procedure, e valutare i risultati. Attualmente queste tecniche sono destinate a pazienti ad alto rischio ma potrebbero essere estese in futuro a pazienti a basso rischio, nel caso le potenzialità terapeutiche vengano dimostrate. Al momento, l'uso è in fase di valutazione ed un processo di commercializzazione cauto che includa un training ed una sorveglianza post-marketing è cruciale per evitarne una diffusione incontrollata, che allo stato attuale delle conoscenze non è auspicabile.

Indicazioni di utilizzo appropriato

Sulla base della documentazione scientifica sopra citata, la Commissione Cardiologica e Cardiochirurgica Regionale ritiene che l'impianto di protesi valvolare aortica per via percutanea o transapicale sia oggi applicabile ai pazienti con le seguenti caratteristiche cliniche concomitanti:

- stenosi valvolare aortica di grado severo (gradiente medio superiore a 40 mmHg e/o una velocità superiore a 4 m/sec e/o una superficie valvolare iniziale inferiore a 1cm^2 e/o indice IAVA $\cdot 0.6\text{ cm}^2/\text{m}^2$);
- sintomi legati al restringimento aortico (classe funzionale NYHA superiore a 2 oppure 1 con frazione di eiezione ventricolare $< 40\%$);
- controindicazioni all'intervento di sostituzione valvolare quali gravi comorbidità associate e/o rischio operatorio elevato (Euroscore logistico superiore a 15/20 e/o STS superiore a 10).

Un grave deterioramento delle capacità cognitive e/o un'aspettativa di vita inferiore ad un anno, indipendentemente dalla patologia aortica di base, rappresentano criteri di esclusione alla procedura di impianto.

Stima del fabbisogno regionale

Dai dati riportati nell'Euro Heart Survey, il 31,8% dei pazienti con patologia valvolare in classe funzionale NYHA III e IV per cause cardiache e/o non cardiache non è ritenuto eleggibile all'intervento chirurgico tradizionale di sostituzione valvolare aortica. Secondo il rapporto di valutazione francese dell'HAS, la quota di pazienti eleggibili al trattamento percutaneo o transapicale si riduce ulteriormente in quanto non tutti i pazienti controindicati alla chirurgia tradizionale possono beneficiarne così come non tutti i pazienti ad alto rischio chirurgico sono in assoluto controindicati alla chirurgia. Pertanto, della quota di pazienti inoperabili (31,8%), solamente il 12% (3,8%) risulta eleggibile al trattamento innovativo.

In Francia, dove vengono effettuati circa 11.000 interventi l'anno di protesi valvolare aortica, la quota di pazienti inoperabili è stata stimata essere di circa 5000 pazienti. Di questi, solamente una quota pari a circa 600 pazienti, è stata stimata poter essere eleggibile a questa procedura innovativa.

In Emilia-Romagna, nell'ultimo triennio sono stati mediamente operati di sostituzione valvolare aortica circa 600 pazienti l'anno (562 nel 2005, 640 nel 2006, 579 nel 2007) e sono stati mediamente ricoverati per patologia aortica, circa 1300 pazienti l'anno (1235 nel 2005, 1325 nel 2006, 1392 nel 2007).

Applicando alla popolazione dell'Emilia-Romagna la proporzione di pazienti inoperabili riportata dall'Euro Heart Survey (31,8%) e la percentuale di eleggibili al trattamento innovativo stimata dagli esperti francesi (12%) si ottiene un numero medio di circa 50 interventi l'anno. Tenendo conto dell'approssimazione nel calcolo effettuato, riteniamo plausibile una stima del fabbisogno regionale variabile tra 50-70 interventi l'anno.

Sulla base di questa stima, anche al fine di garantire che i singoli centri abbiano la possibilità di acquisire un volume di casi sufficiente al mantenimento della competenze clinica necessaria alla erogazione in sicurezza di questi interventi, la Commissione Cardiologica e Cardiochirurgica regionale ritiene che in questa fase tali interventi debbano essere a livello regionale concentrati presso un numero massimo di 3 centri.

Requisiti strutturali

Le procedure di impianto di protesi per via percutanea e transapicali devono essere effettuate preferibilmente in Sala Operatoria Cardiochirurgica "ibrida". Le procedure di impianto per via percutanea possono essere effettuate anche nei Laboratori di Emodinamica che garantiscano le migliori condizioni di asepsi, analogamente a quanto richiesto per le procedure chirurgiche.

La sala operatoria ibrida, deve rispecchiare tutti i requisiti di sterilità previsti per una sala operatoria convenzionale, disporre delle tecnologie per affrontare le emergenze (conversione a chirurgia tradizionale e/o bypass cardiopolmonare) e deve essere dotata della strumentazione radiologica ad arco con cineangiografia digitale presente nelle sale di emodinamica¹⁶.

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 Laboratorio di Emodinamica
- Cardiochirurgia.

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 costituito da Cardiologi, Cardiochirurghi e Anestesisti; l'integrazione di ulteriori competenze specialistiche è a discrezione dei singoli team operativi.

L'intervento deve essere realizzato da un team multidisciplinare e multi-professionale costituito:

1. Per l'impianto percutaneo: 2 Cardiologi Interventisti, 1 Cardiochirurgo, 1 Anestesista, 2 Infermieri di sala, 1 Tecnico Sanitario di Radiologia Medica, un Cardiologo Ecocardiografista.

2. Per l'impianto transapicale: 2 Cardiochirurghi, 2 Cardiologi Interventisti, 1 Anestesista, 3 Infermieri di sala, 1 Tecnico Sanitario di Radiologia Medica, un Cardiologo Ecocardiografista.

Requisiti formativi

Esperienza di base

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

Cardiochirurgo esperto che abbia eseguito almeno 200 interventi di sostituzione valvolare aortica.

Training specifico:

Gli operatori che eseguiranno gli impianti di protesi valvolare aortica per via percutanea o transapicale devono aver seguito un percorso di training che preveda l'utilizzo degli strumenti su simulatori e la partecipazione ad impianti di protesi in Centri di riferimento ad alto volume di queste procedure. I primi 10 impianti percutanei e i primi 4 impianti transapicali dovranno essere eseguiti in presenza di un Tutor con elevata esperienza che guidi la procedura e verifichi l'apprendimento degli Operatori.

Referenze bibliografiche

1 THE PARTNER TRIAL: Placement of AoRTic TraNscathetER Valve Trial.
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00530894?term=partner+trial&rank=1>

2. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network, Zamora L. Horizon scanning technology prioritising summary. Percutaneous aortic valve replacement. Canberra: Australian Government; 2007.

3. Evaluation des bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie rétrograde transfémorale et transapicale. Haute Autorité de Santé – Francia, gennaio 2008.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_valves_2008.pdf

4. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. NICE – Regno Unito, giugno 2008
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/IPG266Guidance.pdf>

5. 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; 28:230-268
6. 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 Translational Biology Interdisciplinary Working Group and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008; 117:1-19
7. 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 Jun;29(11):1463-70
8. Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation* 2006;114(6):591-6.
9. Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV, Pasupati S, Carere RG, Thompson CR, et al. Six-month outcome of transapical transcatheter aortic valve implantation in the initial seven patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:16-21.
10. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006;113(6):842-50.
11. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 2007;116(7):755-63.
12. Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, et al. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66(4):465-9.
13. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, 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):1214-23.
14. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, 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(15):1616-24.
15. Berry C, Asgar A, Lamarche Y, Marcheix B, Couture P, Basmadjian A, et al. Novel therapeutic aspects of percutaneous aortic valve replacement with the 21F CoreValve Revalving(TM) System. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70(4):610-6.
16. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, 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.
17. Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation* 2007;116(11 Suppl):I240-I245.
18. Transcatheter aortic valve implantation: time to expand? Walther T, Chu M W A et Mohr F W, *Current opinion in cardiology* 2008, 23:111-16

APPENDICE

Tabella 1. Caratteristiche degli studi pubblicati

Autore e anno	Valvola	Accesso	Disegno dello studio	Caratteristiche dei pazienti	Risultati
Grube 2006	Corevalve	Transfemorale	COR2005-01 Serie di casi	25 pazienti età : $80,3 \pm 5,4$ anni SAo : $0,72 \pm 0,13$ cm ² con rigurgito n (n = 17, di cui 10 di grado 1 + e 7 di grado 2 +) Rifiutati alla chirurgia per comorbidità NYHA : II (n = 1), III (n = 23), IV (n = 2) EuroScore Logistico 11 % Gradiente : $42,2 \pm 10,8$ mmHg	Impianti realizzati con successo 22/25 (88 %) Miglioramento del rigurgito: assenza (n = 9), grado 1 + (n = 8), grado 2 + (n = 1) Il gradiente medio dopo la procedura : $12,4 \pm 3$ mm Hg Numero di MACE entro le 48h, 8/25 (32%) Mortalità entro le 48h 5/25 (20%) Mortalità 30 giorni 5/25 (20%) 2 casi di trombocitopenia da CEC Miglioramento dei sintomi con passaggio da una classe II (n = 1) e classe III (n = 17) prima della procedura, a classe I (n = 6) e classe II (n = 12) a 1 mese
Berry 2007	Corevalve	Transfemorale	Serie di casi	11 pazienti età : 82 ± 10 anni SAo : $0,56 \pm 0,19$ cm ² Con o senza rigurgito EuroScore Logistico 36 % NYHA III e IV	Impianti realizzati con successo 11/11 (100%) Mortalità a 30 gg 2/11 (18%) (1 stroke fatale dopo la procedura e una emorragia cerebrale in 20esima giornata) Miglioramento dei risultati ecocardiografici a 1 mese : SAo : $1,3 \pm 0,4$ cm ² , funzione NYHA (guadagno da 1 à 2 punti) Mediana di follow up 305 gg 6/11 (54%) Mortalità totale al follow up 5/11 (46%) (3 decessi per arresto cardiaco 75gg, infezione polmonare 101 gg, causa ignota 118gg)

Cribier 2006	Cribier-Edwards	Transfemorale	I REVIVE RECAST Serie di casi	7 pazienti età : 80 ± 7 anni SAo < $0,6 \pm 0,11$ cm ² Rifiutati alla chirurgia per comorbidità EuroScore Logistico: 12 % Gradiente : 37 ± 13 mm Hg Classe IV NYHA	Impianti realizzati con successo 4/7 (57%) Miglioramento della superficie della valvola aortica di $1,7 \pm 0,1$ cm ² Il gradiente medio dopo la procedura : 9 ± 2 mm Hg Tasso di eventi MACE a 1 mese è stato del 26 %
Webb 2006	Cribier-Edwards 26 mm (n = 8) e 23 mm (n = 10)	Transfemorale	CANADA SPECIAL ACCESS Serie di casi	18 pazienti età : 81 ± 6 anni SAo : $0,6 \pm 0,2$ cm ² Rifiutati alla chirurgia per comorbidità EuroScore Logistico: 26 % Gradiente : 50 ± 12 mm Hg	Impianti realizzati con successo 14/18 (77,7%) Aumento medio della superficie aortica a $0,6 \pm 0,2$ a $1,6 \pm 0,4$ cm ² Gradiente medio dopo la procedura : 13 ± 6 mm Hg Mortalità perioperatoria 0% Mortalità a 30 giorni 2/18 (11,1%) (uno per perforazione iliaca e uno per ostruzione coronarica da dislocamento della valvola aortica nativa) Follow up medio 75 ± 55 giorni Mortalità totale al follow up 2/18 (10%)
Webb 2007	Cribier-Edwards DM 26 mm et de 23 mm (% non indicata)	Transfemorale	CANADA SPECIAL ACCESS Serie di casi	50 pazienti età : 82 ± 7 anni SAo : $0,6 \pm 0,2$ cm ² Rifiutati alla chirurgia per comorbidità EuroScore Logistico: 28 % Gradiente: 46 ± 17 mm Hg Classe NYHA : II (n = 5), III (n = 32), IV (n = 13)	Impianti realizzati con successo 43/50 (86%) (1 decesso, 1 non passaggio da arteria iliaca 2 non passaggi da valvola aortica, 1 valvola difettosa, 2 mal posizionamenti della valvola) Mortalità perioperatoria 1/50 (0,5%) Mortalità a 30 giorni 6/50 (12%) Miglioramento di una classe NYHA in più del 50 % dei pazienti Miglioramento della superficie della valvola aortica da $0,6 \pm 0,2$ a $1,7 \pm 0,4$ cm ² Mortalità a 6 mesi 8/50 (16%) Mortalità a 1 anno 8/25 (30%) Aumento della superficie della valvola aortica da $0,6 \pm 0,2$ a $1,7 \pm 0,4$ cm ² e mantenuto a 6 mesi e 1 anno

Grube 2007	Corevalve	Transfemorale	COR2005-01 COR2006-02 Serie di casi Multicentrico	86 pazienti età : 82,2 ± 5,9 anni SAo : 0,60 ± 0,16 cm2 Con o senza rigurgito EuroScore Logistico 21,7 + 12,6 % 83 % in classe NYHA III e IV (n = 43)	Impianti realizzati con successo 76/86 (88%) Conversione in urgenza 6/86 (86%); 2 posizionamenti della valvola non possibili; 2 reimpianti MACE entro 48h 22/86 (26%): 5 decessi, 9 accidenti cerebrovascolari, 8 tamponamenti cardiaci. Mortalità perioperatoria 5/86 (5,8%) MACE a 30 giorni 19/86 (22%): 10 decessi, 9 accidenti cerebrovascolari, 1 infarto miocardio. Mortalità a 30 giorni 10/86 (12%) Non cambiamenti o riduzione del grado di rigurgito: n = 51/86 (66 %) Peggioramento del rigurgito con cambiamento di grado: 2 + n = 15/86 (20 %) e grado 0 a + 1 n = 11/86 (14 %) da difetto paravalvolare Non rigurgito severo (3 + ou 4 +) A 30 giorni, non cambiamento globale o riduzione del gradoa (2 + a 1 + o 0) n = 6 e peggioramento (1 + a 2 +) n = 5/86
------------	-----------	---------------	--	---	--

Autore e anno	Valvola	Accesso	Disegno dello studio	Caratteristiche dei pazienti	Risultati
Lichtenstein 2006 Le 2007	Cribier-Edwards DM =26mm	Transapicale	CANADA SPECIAL ACCESS Canada Serie di casi	7 pazienti Età : 80 ± 7 anni SAO < 0,6 ± 0,11 cm2 Rifiutati alla chirurgia per comorbidità EuroScore logistico: 12 % Gradiente : 37 ± 13 mm Hg Classe IV (NYHA)	Aumento medio SA di 1,6 ± 0,6 cm2 a 1 mese e 1,5 ± 0,5 cm2 a 6 mesi (n = 4) Gradiente medio: 10 ± 7 mm Hg a 1 mese e 11 ± 8 mm Hg a 6 mesi Mortalità a 30 giorni 14% Due decessi per cause non cardiache (insufficienza respiratoria e cancro) a 51 e 85 giorni
Malthers 2007	Cribier-Edwards DM : 26 mm (n = 40) e 23 mm (n = 19)	Transapicale	TRAVERCE Serie di casi Multicentrico	59 pazienti età : 81 ± 6 anni SAo : 0,5 ± 0,15 cm2 EuroScore Logistico 26.8 % + 13.5 12,2	Mini CEC femorale femorale n = 28/59 (43 %) Impianti realizzati con successo 53/59 (89 %) Conversione chirurgica n = 4/59 (6 %) per mal posizionamento della valvola Mortalità a 30 gg 8/59 (13,6%) Follow up massimo: 110 + 77 giorni con 5 decessi Mortalità totale di 13/59 (22 %)

Tabella 2. Caratteristiche degli studi non pubblicati

Nome Trial	Disegno studio	Tipo Valvola	Accesso	Pazienti	Risultati intermedi
REVIVAL-2	Prospettico Non comparativo Multicentrico	Edwards-Sapien 9000 e 9000TFX 23 e 26 mm	Transfemorale	55	Mortalità a 30 gg 7,3% MACE a 30 gg 32,7% Mortalità a 6 mesi 17% MACE a 6 mesi 40,5%
REVIVE II	Prospettico Non comparativo Multicentrico	Edwards-Sapien	Transfemorale	74	Mortalità perioperatoria 8% Mortalità a 1 mese 18%, MACE a 1 mese 28,8% Mortalità a 6 mesi 28,6% MACE a 6 mesi 37,5%
CANADA SPECIAL ACCESS	Non randomizzato Non comparativo Monocentrico	Cribier-Edwards	Transfemorale	50	Impianti realizzati con successo 86% Mortalità a 1 mese 12% Mortalità a 6 mesi 16% Mortalità a 1 anno 30%
COR 2005-01	Prospettico Non comparativo Multicentrico aperto	Corevalve di 2° generazione	Transfemorale	52	Successo della procedura 78% Mortalità a 6 mesi 24% MACE a 6 mesi 35%
COR 2006-02	Prospettico Non comparativo Multicentrico aperto	Corevalve di 3° generazione	Transfemorale	112	Successo della procedura 92% Mortalità a 1 mese 13,9% MACE a 1 mese 25% Mortalità a 6 mesi 25%

Nome Trial	Disegno studio	Tipo Valvola	Accesso	Pazienti	Risultati intermedi
TRAVERCE	Prospettico Non comparativo Multicentrico Fase I	Cribier-Sapien 9000 TFX Edwards-Sapien 9000 e 9000TFX	Transapicale	103	Mortalità perioperatoria 1,03% Mortalità a 1 mese 13,6% Mortalità a 6 mesi 30% Mortalità a 1 anno 38%
REVIVAL-2	Prospettico Non comparativo Multicentrico	Edwards-Sapien 9000 e 9000TFX 23 e 26 mm	Transapicale	20	Mortalità a 30 gg 10% MACE a 30 gg 35% Mortalità a 3 mesi 30% MACE a 3 mesi 56,7%