

## Stenosi aortica critica asintomatica: chirurgia urgente o follow-up clinico?

### Sia pur bassa, la mortalità operatoria nel paziente con stenosi aortica asintomatica non è l'unico endpoint che orienta il clinico coscienzioso alla scelta medica

Luigi P. Badano<sup>1</sup>, Denisa Muraru<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cardiopolmonari, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine,

<sup>2</sup>Institute of Cardiovascular Diseases "Prof. Dr. C.C. Iliescu", Bucharest, Romania

(G Ital Cardiol 2010; 11 (5): 426-431)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Luigi P. Badano

Laboratorio  
di Ecocardiografia  
Dipartimento di Scienze  
Cardiopolmonari  
Azienda Ospedaliero-  
Universitaria S. Maria  
della Misericordia  
Piazzale S. Maria  
della Misericordia, 15  
33100 Udine  
E-mail: badano.luigi@  
aoud.sanita.fvg.it

Nel cosiddetto "mondo industrializzato", la stenosi della valvola aortica è in assoluto la valvulopatia più comune<sup>1,2</sup> e, di conseguenza, la più frequente indicazione a chirurgia valvolare. La causa più diffusa di questa valvulopatia è la degenerazione calcifica di una valvola aortica tricuspide. Tale degenerazione sembra riconoscere gli stessi meccanismi fisiopatologici e gli stessi fattori di rischio della malattia aterosclerotica<sup>3</sup>.

#### Replica di Calafiore et al. a pag. 431

La degenerazione calcifica delle cuspidi valvolari aortiche impiega in media da 4 a 7 anni per progredire dagli stadi precoci della valvulopatia (aortosclerosi) fino all'ostruzione all'efflusso ventricolare (stenosi aortica)<sup>4</sup>, e alcuni decenni prima che tale ostruzione diventi sintomatica. Pertanto la stenosi valvolare aortica rappresenta una valvulopatia preminentemente della terza età. L'aortosclerosi ha una prevalenza del 20% nei soggetti di età 65-75 anni, del 35% in quelli di età 75-85 anni, e del 48% in coloro che hanno più di 85 anni. Per gli stessi gruppi di età, la prevalenza della stenosi aortica è 1-3%, 2-4% e 4%, rispettivamente<sup>5,6</sup>. L'evoluzione tra i vari gradi della valvulopatia aortica degenerativa è tutt'altro che lineare e prevedibile (Figura 1). Tra i pazienti con aortosclerosi, circa 1 su 6 progredirà verso una stenosi aortica di qualche grado<sup>7</sup> e, tra i pazienti con stenosi aortica lieve o moderata, più o meno la metà evolverà verso una stenosi aortica di grado severo<sup>8</sup>.

Una delle poche certezze del cardiologo clinico è quella di porre indicazione alla sostitu-

zione valvolare nei pazienti con stenosi aortica severa che presentino sintomi quali angina pectoris, sincope o scompenso cardiaco<sup>9,10</sup>. È ben noto infatti come questi pazienti abbiano una pessima prognosi se non operati (mortalità media del 75% a 3 anni)<sup>11-14</sup>, mentre riacquistano un'aspettativa di vita simile a quella dei loro coetanei dopo un intervento di sostituzione valvolare aortica non complicato<sup>15-17</sup>. Pertanto, a questi pazienti, l'intervento chirurgico dovrebbe essere negato solo in presenza di assolute controindicazioni. In questi ultimi casi, dovrebbe essere considerata la possibilità di un impianto valvolare percutaneo<sup>18</sup>.

#### Gestione del paziente asintomatico con stenosi aortica severa

Molte meno certezze abbiamo invece quando ci troviamo di fronte a pazienti con stenosi aortica severa che sono asintomatici nella loro attività quotidiana<sup>5,6</sup> e che non presentano segni ecocardiografici di compromissione ventricolare sinistra per i quali viene raccomandato l'intervento di sostituzione valvolare<sup>9,10</sup>. In questi pazienti viene ipotizzato l'intervento chirurgico "precoce" o "profilattico" per tre motivi: 1) prevenire la morte improvvisa; 2) prevenire la disfunzione/fibrosi miocardica irreversibile; 3) evitare che il paziente diventi troppo a rischio per età ed eventuali co-patologie intercorrenti quando finalmente sarà diventato sintomatico.

Considerare di sottoporre tutti i pazienti con stenosi aortica severa, benché asintomati-

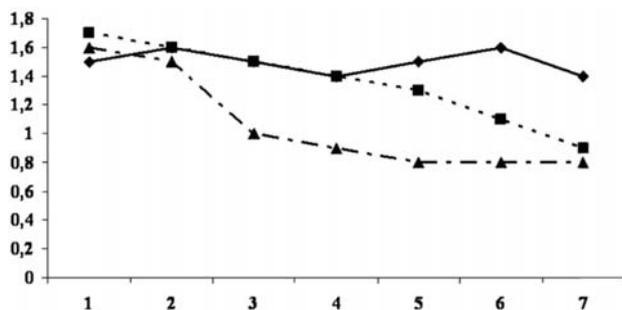
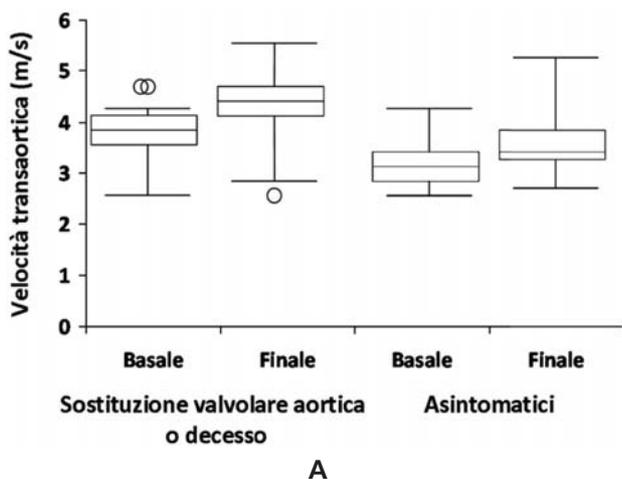


Figura 1. Rappresentazione grafica di 3 casi esemplificativi di evoluzione temporale di stenosi aortiche degenerative lievi che illustrano la variabile progressione della valvulopatie. Nel primo caso non vi sono state variazioni significative nel corso degli anni; nel secondo vi è una riduzione progressiva e costante nel tempo dell'orifizio valvolare aortico; nel terzo ad una fase di importante riduzione dell'area dell'orifizio valvolare segue una lunga fase di stabilità.

ci, a sostituzione valvolare aortica rappresenta innanzitutto un problema di identificazione di questi pazienti. Infatti, ad oggi non vi è una definizione universalmente accettata di stenosi aortica severa o "critica". In genere, pazienti con un'area residua dell'orifizio valvolare aortico <1 cm<sup>2</sup>, una velocità massima transvalvolare al Doppler >4 m/s, e/o un gradiente transvalvolare medio >40 mmHg sono ritenuti affetti da stenosi aortica severa. Tuttavia, quanto poco questo significhi dal punto di vista emodinamico lo dimostrano i dati di Otto et al.<sup>19</sup> che evidenziano la variabilità delle aree valvolari e della velocità transaortica massima al momento in cui i pazienti con stenosi valvolare aortica diventano sintomatici (Figura 2). Questo potrebbe essere spiegato tenendo presente che la stenosi aortica degenerativa non riconosce più il modello fisiopatologico della stenosi aortica ad orifizio fisso della forma ad eziologia reumatica, ma il fatto che la stenosi sia dovuta all'irrigidimento dei lembi divenuti calcifici in presenza di commissure libere determina un modello fisiopatologico ad orifizio variabile in relazione al grado di calcificazione dei lembi e della forza di eiezione del ventricolo<sup>20</sup>.



### Prevenire la morte improvvisa

Poiché i pazienti precedentemente asintomatici che sviluppano nuovi sintomi sono a rischio di morte improvvisa ed esiste un certo rischio di morte improvvisa anche nel paziente completamente asintomatico<sup>21</sup>, è stata postulata l'ipotesi di sottoporre ad intervento di sostituzione valvolare aortica anche pazienti asintomatici con stenosi aortica severa in cui la mortalità operatoria attesa sia inferiore all'1% (classe IIb C)<sup>9</sup>.

Ci sono diverse considerazioni che stanno contro un simile atteggiamento. Intanto, dell'intervento di sostituzione valvolare prima dell'insorgenza dei sintomi beneficerebbe solo quell'1% dei pazienti a rischio di morte improvvisa (Tabella 1)<sup>11-13,16,19,22,23</sup>, mentre il 100% dei pazienti verrebbe esposto al rischio di mortalità chirurgica e di complicanze postoperatorie. La mortalità dell'intervento di sostituzione valvolare aortica in media si aggira sul 3-4%<sup>24</sup>, con valori intorno all'1-2% nei centri ad alto volume e con maggiore esperienza specifica<sup>9</sup>. Di fatto, la mortalità chirurgica sembra essere significativamente maggiore del rischio di morte improvvisa anche nei centri con maggiore esperienza.

Occorre inoltre tener presente che la mortalità operatoria aumenta con l'età e può arrivare fino al 9% negli ultraottantenni<sup>25-29</sup>. La mortalità dell'intervento è inoltre incrementata dalla presenza di coronaropatia associata o in caso di reintervento cardiocirurgico<sup>10</sup>. In aggiunta alla mortalità, esiste anche una non trascurabile morbilità dell'intervento di sostituzione valvolare aortica (ischemia cerebrale, insufficienza renale o respiratoria, ecc.) che può alterare la qualità di vita dei pazienti.

Infine, non bisognerebbe trascurare le complicanze a lungo termine legate alla presenza di una protesi valvolare: il tromboembolismo, il sanguinamento dovuto all'eventuale terapia anticoagulante e l'endocardite infettiva. In pazienti con protesi valvolare meccanica il rischio di tromboembolismo e sanguinamento risulta circa di 1.1 e 4.6/100 pazienti/anno, rispettivamente<sup>30</sup>, il rischio di sanguinamento dovuto alla terapia anticoagulante aumenta significativamente nei pazienti di età >75 anni<sup>31</sup>. L'incidenza di endocardite infettiva in pazienti portatori di protesi valvolare è stimata intorno a 0.27/100 pazienti/anno<sup>32</sup>.

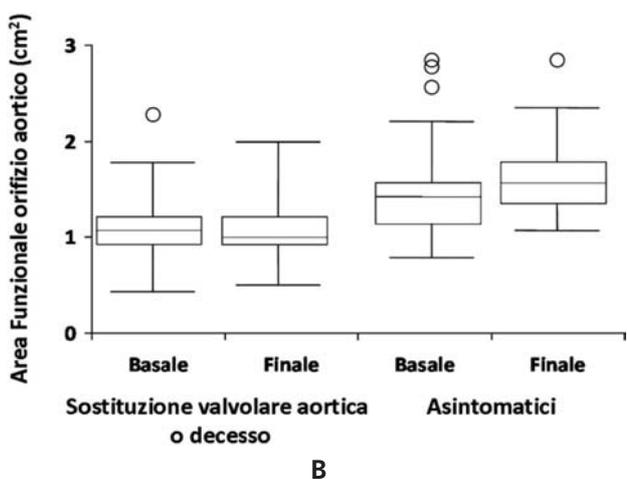


Figura 2. Evoluzione nel tempo della velocità transvalvolare aortica al Doppler (A) e dell'area funzionale della valvola aortica (B) in pazienti che sono andati incontro a sostituzione valvolare aortica o morte (parte sinistra dei pannelli) ed in pazienti che sono rimasti asintomatici nel tempo (parte destra dei pannelli) (vedi testo per la spiegazione).

Da Otto et al.<sup>19</sup>, modificata.

**Tabella 1.** Morte improvvisa nei pazienti asintomatici con stenosi aortica.

Studio	N. pazienti	Durata follow-up (mesi)	Indice di severità della stenosi aortica	Morti improvvise
<b>Retrospettivi</b>				
Turina et al. <sup>11</sup>	17	24	AVA <0.9 cm <sup>2</sup>	0
Horstkotte e Loogen <sup>12</sup>	35	anni	AVA 0.4-0.8 cm <sup>2</sup>	3
<b>Prospettivi</b>				
Kelly et al. <sup>13</sup>	51	18	V <sub>max</sub> 3.5-5.8 m/s	0
Pellikka et al. <sup>22</sup>	113	204	V <sub>max</sub> >4.0 m/s	0
Faggiano et al. <sup>23</sup>	37	24	AVA <0.85 ± 0.2 cm <sup>2</sup>	0
Otto et al. <sup>19</sup>	114	30	V <sub>max</sub> 3.6 ± 0.6 m/s	0
Rosenhek et al. <sup>16</sup>	126	22	V <sub>max</sub> 5.0 ± 0.6 m/s	1

AVA = area valvolare aortica; V<sub>max</sub> = velocità transaortica massima al Doppler.

Pertanto, da quanto scritto sembra di poter affermare che i rischi globali dell'intervento di sostituzione valvolare aortica in tutti i pazienti con stenosi aortica severa indipendentemente dalla sintomatologia sono significativamente superiori al beneficio atteso in termini di prevenzione della morte improvvisa. L'unica alternativa sarebbe quella di poter identificare i pazienti a rischio di eventi sfavorevoli.

In letteratura sono presenti diversi studi che hanno perseguito questo obiettivo valutando parametri clinici quali l'età <50 anni<sup>16</sup> ed il *functional status score*<sup>19</sup>, e tecniche diagnostiche diverse.

Con l'ecocardiografia Doppler si è visto che i pazienti che presentavano una velocità transaortica compresa tra 3.0 e 4.0 m/s e coloro che mostravano una velocità transaortica >4.0 m/s avevano una sopravvivenza del 66 ± 13% e 21 ± 18%, rispettivamente, che era significativamente inferiore rispetto a coloro che mostravano velocità transaortica <3.0 m/s (84 ± 16%)<sup>19</sup>. In confronto ai pazienti con velocità transaortica <4.5 m/s, coloro che mostravano una velocità transaortica >4.5 m/s avevano un aumento del rischio relativo (RR) di sostituzione valvolare aortica e morte cardiaca [RR 1.48; intervallo di confidenza (IC) 95% 1.20-1.81, p = 0.0002]<sup>21</sup>. Rosenhek et al.<sup>16</sup> hanno trovato che i pazienti che mostravano un incremento annuale della velocità transaortica >0.3 m/s avevano un elevato RR di eventi cardiaci (sostituzione valvolare aortica, morte cardiaca e morte non cardiaca). Inoltre, Pellikka et al.<sup>22</sup> hanno dimostrato come il RR di sostituzione valvolare aortica e morte cardiaca aumenti (RR 1.2, IC 95% 1.06-1.36, p <0.006) per ogni riduzione di 0.2 cm<sup>2</sup> dell'area valvolare.

Con l'ecocardiografia bidimensionale, il gruppo dell'ospedale Universitario "Gregorio Marañón" di Madrid ha dimostrato che i pazienti con frazione di eiezione del ventricolo sinistro <50% mostravano un RR di sostituzione valvolare e morte cardiaca aumentato (RR 5.6, IC 95% 1.46-21.3, p = 0.01) rispetto ai pazienti con frazione di eiezione conservata. Infine, la perdita di lavoro cardiaco durante l'eiezione (cioè il rapporto tra il gradiente medio e la pressione sistolica del ventricolo sinistro) superiore al 25% si è dimostrata predittore di un evento cumulativo di sostituzione valvolare aortica e morte cardiaca a 3 mesi<sup>33</sup>.

Diversi autori hanno utilizzato il test da sforzo per predire la prognosi dei pazienti asintomatici con stenosi aortica severa. Amato et al.<sup>34</sup> che avevano un test da sforzo po-

sitivo [un criterio tra: angina, dispnea, sottoslivellamento del tratto ST ≥2 mm, riduzione o scarso incremento (<20 mmHg) della pressione arteriosa sistolica, aritmie significative] avevano una libertà da eventi a 15 mesi (sintomi durante l'attività quotidiana o morte cardiaca) del 19% rispetto all'85% di quelli con test da sforzo negativo. Lancellotti et al.<sup>35</sup> hanno sottoposto 69 pazienti con stenosi aortica severa ad ecocardiografia da sforzo ed hanno dimostrato che l'aumento del gradiente medio tra riposo e picco dello sforzo >18 mmHg ed un'area valvolare aortica <0.75 cm<sup>2</sup> erano predittori dell'evento cardiaco combinato (angina, dispnea, sincope, ricovero per scompenso, morte cardiaca e sostituzione valvolare aortica).

Infine, la presenza di calcificazione moderata o severa delle cuspidi aortiche si è dimostrata predittiva dell'evento cumulativo sostituzione valvolare aortica, morte cardiaca e morte non cardiaca sia che venga valutata con ecocardiografia<sup>16</sup> che con tomografia computerizzata<sup>36,37</sup>.

L'analisi globale di questi studi il cui scopo era cercare predittori clinici e/o strumentali di prognosi negativa in pazienti con stenosi aortica sintomatica dimostra come la significatività statistica possa essere raggiunta solo inserendo un evento "soft" discutibile come la sostituzione valvolare aortica. Ad oggi mancano evidenze scientifiche che dimostrino un significativo vantaggio in termini di mortalità e morbilità della sostituzione valvolare in pazienti asintomatici con stenosi aortica severa.

### **Prevenire la disfunzione miocardica**

In generale, nei pazienti con valvulopatia, preservare la funzione ventricolare sinistra è un requisito essenziale per mantenere mortalità e morbilità a distanza le minori possibili<sup>9</sup>. Pertanto, allo scopo di conservare la funzione ventricolare sinistra, in alcune particolari condizioni, la sostituzione valvolare viene anche indicata in pazienti che sono ancora asintomatici. Tuttavia, mentre prevenire lo sviluppo di una disfunzione ventricolare irreversibile è una delle preoccupazioni maggiori nella gestione dei pazienti con insufficienza valvolare<sup>9</sup>, questa evenienza è molto rara nei pazienti con stenosi valvolare aortica. Pertanto, il monitoraggio della geometria e della funzione ventricolare sinistra sembra essere di poca importanza nei pazienti asintomatici affetti da stenosi aortica.

Tuttavia, mentre nella maggior parte dei pazienti con stenosi aortica l'intervento di sostituzione valvolare e la ri-

sultante riduzione del postcarico ventricolare determinano una significativa regressione dell'ipertrofia ventricolare, in alcuni questo non avviene nonostante il buon funzionamento della protesi e l'assenza di discrepanza tra taglia della protesi e dimensioni corporee del paziente. Inoltre, in letteratura è presente un vivace dibattito se la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra aumenti il rischio chirurgico della sostituzione valvolare aortica ed i pazienti debbano essere operati prima di raggiungere un'ipertrofia "patologica" del ventricolo sinistro. Infine, alcuni pazienti con stenosi aortica, allorché diventano francamente sintomatici, presentano una disfunzione ventricolare sinistra più o meno severa, associata a cambiamenti strutturali della composizione del miocardio (con aumento della componente fibrotica) che li pone a più alto rischio chirurgico<sup>38,39</sup>.

Mihaljevic et al.<sup>40</sup> hanno recentemente pubblicato uno studio retrospettivo di follow-up di 15 anni di 3049 pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica con un unico tipo di bioprotesi. Essi hanno identificato un'interazione tra la severità della stenosi aortica, l'età del paziente all'intervento, la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e l'impianto di una protesi di piccola taglia come predittore di un aumento di mortalità per l'intervento di sostituzione aortica. Gli autori concludono che sarebbe bene anticipare l'intervento ad un'età più giovane prima che si sviluppi un'ipertrofia sproporzionata del ventricolo sinistro. In realtà lo studio presenta molti limiti che sono tipici degli studi retrospettivi: il 56% dei pazienti operati erano stati sottoposti anche a bypass aortocoronarico, il 35% aveva un'insufficienza aortica significativa, ed infine solo il 13% dei pazienti operati erano effettivamente asintomatici.

Al momento l'indicazione alla sostituzione valvolare aortica, poiché il ventricolo sinistro ha raggiunto un qualche livello soglia di ipertrofia ventricolare sinistra o per prevenire la disfunzione ventricolare sinistra in pazienti asintomatici, non trova riscontro nella medicina basata sulle evidenze<sup>9,10</sup>.

### **Anticipare l'insorgenza dei sintomi per ridurre il rischio chirurgico legato all'età ed alle co-patologie correlate alla senescenza**

Abbiamo visto precedentemente come sia la frequenza che la velocità di progressione della stenosi aortica siano alquanto variabili (Figura 1) e come non vi sia una relazione tra severità dell'ostruzione all'efflusso e comparsa di sintomi (Figura 2). Pertanto analogamente a quanto detto per la morte improvvisa, la sostituzione valvolare aortica anticipata nel paziente asintomatico avrebbe senso solo se si riuscisse ad identificare con ragionevole certezza i pazienti che diventeranno sintomatici nel giro di alcuni anni. Molti studi hanno avuto per oggetto il tentativo di individuare segni predittori dell'insorgenza dei sintomi.

La presenza di ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG secondo i criteri di Romhilt-Estes si è dimostrata moderatamente predittiva dell'insorgenza dei sintomi in pazienti asintomatici con stenosi aortica severa (hazard ratio 1.39, IC 95% 1.02-1.89,  $p = 0.03$ )<sup>18</sup>. Gli stessi ricercatori individuano la velocità transaortica  $\geq 4.5$  m/s (RR 1.34, IC 95% 1.04-1.72,  $p = 0.03$ ) e la severità della stenosi aortica (ogni riduzione di  $0.2$  cm<sup>2</sup> di area valvolare residua comportava un

RR 1.26, IC 95% 1.08- 1.47,  $p = 0.004$ ) come predittori indipendenti della comparsa di sintomi. Tuttavia, i ricercatori non erano in grado di valutare l'intervallo di tempo per la comparsa dei sintomi. Das et al.<sup>41</sup> hanno studiato la risposta al test da sforzo in 52 pazienti asintomatici con stenosi aortica severa e hanno rilevato che la lipotimia da sforzo era un sintomo più specifico che la mancanza di fiato o la costrizione toracica nel predire l'insorgenza di sintomi a 12 mesi con un potere predittivo positivo del 65% e negativo del 73%.

Bergler-Klein et al.<sup>42</sup> hanno impiegato i peptidi natriuretici per cercare di prevedere l'insorgenza dei sintomi in pazienti con stenosi aortica asintomatica. Questi ricercatori hanno dimostrato che i pazienti che avevano concentrazioni ematiche della porzione N-terminale del peptide natriuretico cerebrale (NT-BNP)  $< 80$  pmol/l avevano una libertà da sintomi a 9 mesi vicina al 90%.

Infine, occorre anche sottolineare come l'età non sembri rappresentare un fattore di rischio critico nei pazienti candidati a sostituzione valvolare aortica. Diversi studi hanno dimostrato che gli ottuagenari hanno una sopravvivenza ed un miglioramento della qualità della vita simile a quello di loro contraltari più giovani<sup>40,43-45</sup>. Al momento non sembrano esservi dati che consentano di prevedere l'insorgenza dei sintomi a distanza di tempo superiore all'anno nei pazienti asintomatici. In questo caso l'incremento di rischio legato all'invecchiamento è trascurabile e non sembra valer la pena di far correre ai pazienti un rischio certo per un beneficio non documentato. A questo proposito, dobbiamo anche tener presente che la sostituzione valvolare non è più l'unico trattamento della stenosi aortica severa<sup>46</sup>, ma l'impianto percutaneo di valvole biologiche sta progredendo rapidamente<sup>18</sup> e i dati sulla sua sicurezza ed efficacia si vanno accumulando<sup>23,47-49</sup>. Il trattamento percutaneo potrebbe in pochi anni rappresentare il trattamento di scelta di questi pazienti. In questo caso avremmo sottoposto i nostri pazienti ad un trattamento "profilattico" per evitargli un rischio chirurgico che di fatto non esiste più poiché avrebbero potuto essere trattati con impianto valvolare percutaneo.

## **Conclusioni**

Al momento non sembrano esservi evidenze sufficienti a sottoporre a sostituzione valvolare aortica tutti i pazienti con stenosi aortica severa (area valvolare  $< 1.0$  cm<sup>2</sup> o  $0.6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>; gradiente medio  $> 40$  mmHg e velocità transprotesica massima  $> 4.0$  m/s)<sup>5,6</sup>. Probabilmente, la cosa migliore da fare è mettere insieme una serie di indicatori (velocità del jet transaortico  $> 4$  m/s, progressione delle velocità transaortica  $> 0.45$  m/s/anno, entità della calcificazione delle cuspidi, risposta al test da sforzo, dosaggio del NT-BNP) per identificare una sottopopolazione ad alto rischio e randomizzare questi pazienti a sostituzione valvolare precoce verso una strategia guidata dai sintomi per trovare la risposta a questo problema gestionale che sarà di riscontro sempre più frequente nei prossimi anni. In attesa dei risultati di un simile trial possiamo seguire le poche indicazioni che ci vengono dalla letteratura (Figura 3).

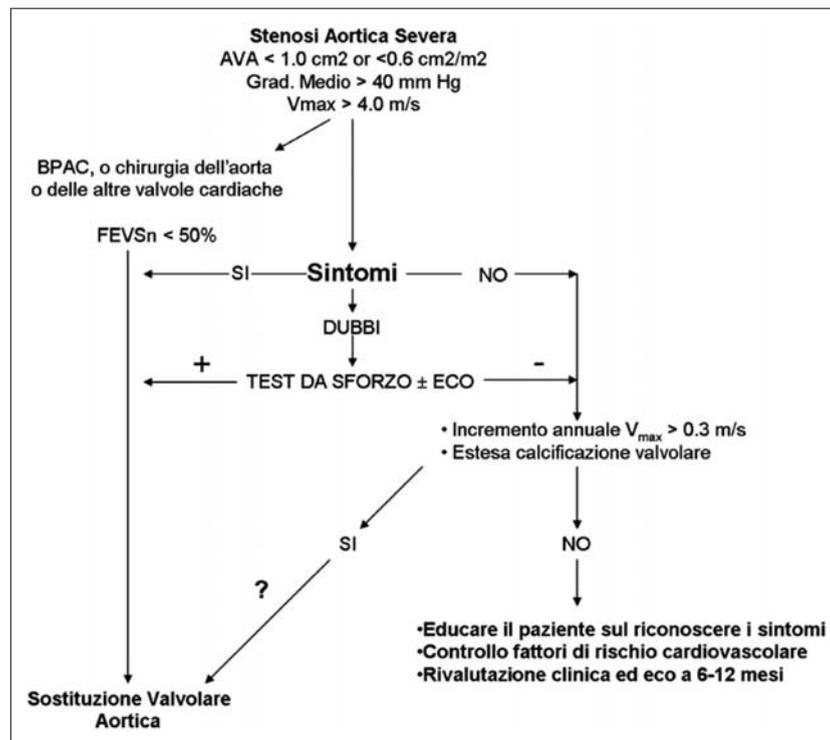


Figura 3. Diagramma di flusso della gestione del paziente asintomatico con stenosi aortica "critica".

AVA = area valvolare aortica; BPAC = bypass aortocoronarico; FEVSn = frazione di eiezione del ventricolo sinistro;  $V_{max}$  = velocità transaortica massima al Doppler; ? = indicazioni dubbie.

## Bibliografia

- 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.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart disease: a population-based study. Lancet 2006; 368: 1005-11.
- Rajamannan NM. Calcific aortic stenosis: lessons learned from experimental and clinical studies. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29: 162-8.
- Faggiano P, Antonini-Canterin F, Erlicher A, et al. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. Am J Cardiol 2003; 91: 99-101.
- Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. Lancet 2009; 373: 956-66.
- Dal-Bianco JP, Khandheria BK, Mookadam F, Gentile F, Sengupta PP. Management of asymptomatic severe aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1279-92.
- Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. Arch Intern Med 2002; 162: 2345-7.
- Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. Eur Heart J 2004; 25: 199-205.
- Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. 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). Circulation 2006; 114: e84-e231.
- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. 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.
- Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. Eur Heart J 1987; 8: 471-83.
- Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. Eur Heart J 1988; 9 (Suppl E): 57-64.
- Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. Am J Cardiol 1988; 61: 123-30.
- Ivanainen AM, Lindroos M, Tilvis R, Heikkilä J, Kupari M. Natural history of aortic valve stenosis of varying severity in the elderly. Am J Cardiol 1996; 78: 97-101.
- Schwarz F, Baumann P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. Circulation 1982; 66: 1105-10.
- Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med 2000; 343: 611-7.
- Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, Varadarajan P. Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. Ann Thorac Surg 2006; 82: 2116-22.
- Chiam PT, Ruiz CE. Percutaneous transcatheter aortic valve implantation: evolution of the technology. Am Heart J 2009; 157: 229-42.
- Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. Circulation 1997; 95: 2262-70.
- Badano LP, Cassottano P, Bertoli D, Carratino L, Lucatti A, Spirito P. Changes in effective aortic valve area during ejection in adults with aortic stenosis. Am J Cardiol 1996; 78: 1023-8.
- 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.
- Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 1012-7.
- Faggiano P, Ghizzoni G, Sorgato A, et al. Rate of progression of valvular aortic stenosis in adults. Am J Cardiol 1992; 70: 229-33.

24. lung 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.
25. Kolh P, Lahaye L, Gerard P, Limet R. Aortic valve replacement in octogenarians: perioperative outcome and clinical follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 68-73.
26. Kolh P, Kerzmann A, Lahaye L, Gerard P, Limet R. Cardiac surgery in octogenarians: peri-operative outcome and long-term results. *Eur Heart J* 2001; 22: 1235-43.
27. Akins CW, Daggett WM, Vlahakes GJ, et al. Cardiac operations in patients 80 year old and older. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 606-14.
28. Kolh P, Kerzmann A, Honore C, Comte L, Limet R. Aortic valve surgery in octogenarians: predictive factors for operative and long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 600-6.
29. Urso S, Sadaba R, Greco E, et al. One-hundred aortic valve replacements in octogenarians: outcomes and risk factors for early mortality. *J Heart Valve Dis* 2007; 16: 139-44.
30. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89: 635-41.
31. Florath I, Albert A, Rosendahl U, Alexander T, Ennker IC, Ennker J. Mid term outcome and quality of life after aortic valve replacement in elderly people: mechanical versus stentless biological valves. *Heart* 2005; 91: 1023-9.
32. Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001; 85: 590-3.
33. Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno MM, Gomez-Moreno P, Garcia-Fernandez MA. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 142-51.
34. Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, Ramires JA. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart* 2001; 86: 381-6.
35. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 2005; 112 (9 Suppl): I377-I382.
36. Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D, et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2004; 110: 356-62.
37. Feuchtner GM, Muller S, Grander W, et al. Aortic valve calcification as quantified by multislice computed tomography predicts short-term clinical outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2006; 15: 494-8.
38. Krayenbuehl H, Hess O, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate, and late after aortic valve replacement. *Circulation* 1989; 79: 744-55.
39. Lund O, Erlandsen M, Dorup I, Emmertsen K, Flo C, Jensen FT. Predictable changes in left ventricular mass and function during ten years after valve replacement for aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2004; 13: 357-68.
40. 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.
41. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005; 26: 1309-13.
42. Bergler-Klein J, Klaat U, Heger M, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004; 109: 2302-8.
43. 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.
44. Medalion B, Blackstone EH, Lytle BW, White J, Arnold JH, Cosgrove DM. Aortic valve replacement: is valve size important? *Ann Thorac Surg* 2000; 119: 963-74.
45. Medalion B, Lytle BW, McCarthy PM, et al. Aortic valve replacement for octogenarians: are small valves bad? *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 699-706.
46. 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.
47. Walther T, Simon P, Dewey T, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation* 2007; 116 (11 Suppl): I240-I245.
48. 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.
49. 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.

### Replica a Badano e Muraru

Antonio Maria Calafiore, Angela Lorena Iacò, Paolo Bosco, Sabina Gallina, Michele Di Mauro

Le argomentazioni portate da Badano e Muraru a sostegno di una strategia attendista finalizzata alla stratificazione del rischio più che all'anticipazione di un gesto ineluttabile dimostrano come sia controverso l'argomento di cui trattiamo.

La prevenzione della morte improvvisa è sicuramente un argomento importante per chi auspica un trattamento precoce. È vero che chi trae beneficio dalla sostituzione valvolare rappresenta l'1% (ma forse più) della popolazione, ma il rischio è un rischio annuo, per cui il paziente che è stato operato per una stenosi aortica severa asintomatica non affronta ogni anno un rischio dell'1% (o più), cosicché dopo 5 anni dall'intervento ha ampiamente riguadagnato il rischio operatorio. L'uso sempre più importante di protesi biologiche poi elimina il problema correlato alla tromboembolia o alle emorragie correlate all'uso di anticoagulanti.

L'uso di protesi percutanee non è certo la risposta al problema delle stenosi aortiche severe asintomatiche. La riduzione del rischio imputata è solo fittizia, perché come comparazione vengono utilizzate stratificazioni di rischio chirurgico che non rispecchiano la realtà e prima che una metodica ancora nella sua fase iniziale sia utilizzata per pazienti asintomatici sarà necessaria una lunga riflessione. Il vero rischio è che l'attrazione per l'*off-label* prenda ancora una volta il sopravvento.

La vera problematica è che non vi sono criteri certi di stratificazione e i sottogruppi di pazienti portatori di stenosi aortica severa asintomatica con fattori di gravità sono anche troppo numerosi. In fondo è questa difficoltà che rende necessario un dibattito che, in presenza di dati certi, non dovrebbe esistere.