

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

### L'intervento chirurgico affranca il paziente con stenosi aortica asintomatica dal rischio annuo dell'1%, o più, di morte improvvisa

Antonio Maria Calafiore<sup>1</sup>, Angela Lorena Iacò<sup>1</sup>, Paolo Bosco<sup>2</sup>, Sabina Gallina<sup>3</sup>, Michele Di Mauro<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Prince Sultan Cardiac Center, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia, <sup>2</sup>U.O. di Cardiocirurgia, Ospedale Ferrarotto, Catania, <sup>3</sup>Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti, <sup>4</sup>U.O. di Cardiocirurgia, Villa Bianca, Bari

(G Ital Cardiol 2010; 11 (5): 432-437)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Antonio Maria Calafiore

Divisione di Cardiocirurgia  
Ospedale Ferrarotto  
Via Citelli  
95124 Catania  
E-mail: calafiore@unict.it

Mentre vi è accordo unanime sulla necessità di sostituire la valvola aortica in pazienti con stenosi aortica (SAo) severa sintomatica, le modalità di trattamento della SAo severa asintomatica sono tutt'oggi oggetto di dibattito, mancando criteri certi di indicazione alla terapia medica o al trattamento chirurgico.

#### Replica di Badano e Muraru a pag. 436

Quando una SAo sia da definire severa non è ben definito. Il calcolo dell'area valvolare può essere influenzato da piccoli errori nella valutazione del diametro dell'efflusso ventricolare sinistro e dall'allineamento del raggio di ultrasuoni con il jet aortico. Utilizzare costantemente l'area valvolare come marker della severità della SAo può portare a considerare meno severa una stenosi critica e severa una stenosi non critica. La velocità del jet aortico è, in genere, il valore più riproducibile e affidabile per determinare la severità di una SAo, utilizzando 4 m/s come valore limite.

In presenza di una SAo severa asintomatica si deve valutare il beneficio di una chirurgia preventiva e il rischio dell'intervento chirurgico. Il rischio di morte improvvisa nel paziente asintomatico sembra essere dell'1%<sup>1-3</sup>, inferiore al 4% che era stato definito nel passato<sup>4</sup>, verosimilmente dovuto ad un più stretto controllo dei pazienti asintomatici. Però recentemente Amato et al.<sup>5</sup> hanno però riportato un'incidenza di morte improvvisa in pazienti asintomatici del 4.5% a 6 mesi e del 6.2% a 18 mesi; in tutti i casi i pazienti avevano un test da sforzo positivo ed un'area valvolare <0.6 cm<sup>2</sup>. L'esatta incidenza per anno di morte improvvisa e i fattori predittivi di tale devastante complicanza devono essere ancora precisati.

La sopravvivenza dei pazienti asintomatici sembra essere buona. Bach et al.<sup>6</sup> hanno dimostrato, in una popolazione di 22 pazienti, una sopravvivenza a 18 mesi del 94 ± 6%. Lo scarso numero di pazienti rende però poco significativa tale analisi. Più complessa è l'analisi di Pellikka et al.<sup>7</sup> che, ad un follow-up medio di 5.4 anni, in una popolazione di 180 pazienti asintomatici non operati, hanno riscontrato un'incidenza di decessi pari al 42.8%, mentre su 145 pazienti asintomatici sottoposti a sostituzione valvolare, l'incidenza di decessi è stata del 28.3% (p <0.0001). La possibilità di essere vivi, senza sintomi e non operati è stata del 25% a 5 anni. Rosenhek et al.<sup>1</sup>, in 126 pazienti asintomatici, hanno riportato una sopravvivenza senza la necessità di sostituire la valvola del 33% a 4 anni.

Diversi invece sono i dati presentati da Pai et al.<sup>8</sup> che hanno riportato la sopravvivenza di 239 pazienti con SAo severa (area ≤0.8 cm<sup>2</sup>), comparandola con quella di pazienti asintomatici, con la stessa severità di malattia, ma operati per sostituzione valvolare. A 5 anni gli autori riportavano dei valori del 38% contro 90% (Figura 1); l'età progressiva (rischio relativo 1.03 per anno) e la frazione di eiezione in riduzione (rischio relativo 0.99 per 1% in meno) erano fattori di rischio per una ridotta sopravvivenza.

Kang et al. (Congresso Società Europea di Cardiologia, Barcellona, 2009, dati non pubblicati) hanno comparato due gruppi di pazienti con SAo severa asintomatica (area <1 cm<sup>2</sup>) in cui erano state seguite due strategie, chirurgia precoce o attesa della comparsa di sintomi insieme ad un follow-up annuale al fine di valutare l'aumento di gravità della ste-

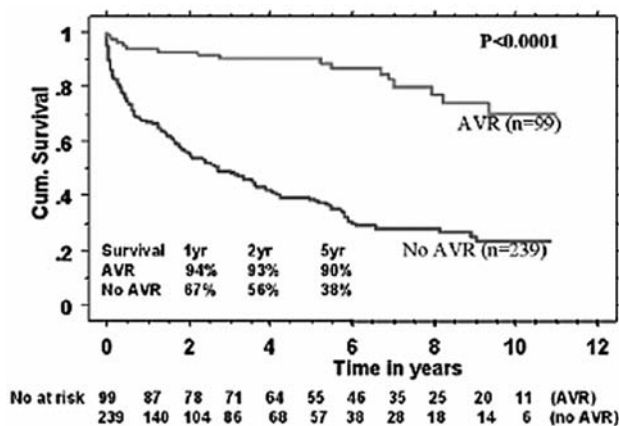


Figura 1. Sopravvivenza di pazienti con stenosi aortica severa asintomatica sottoposti e non sottoposti a sostituzione valvolare aortica (AVR). Da Pai et al.<sup>8</sup>, con il permesso dell'Editore.

nosi (in questi casi i pazienti erano avviati alla chirurgia). Gli autori hanno trovato che la sopravvivenza o l'incidenza di eventi (mortalità operatoria, morte cardiaca, reintervento sulla protesi aortica, ospedalizzazione per scompenso cardiaco: la sostituzione valvolare aortica nei pazienti inizialmente asintomatici non è stata considerata un evento) era simile se l'area valvolare era compresa fra 0.75 e 0.99 cm<sup>2</sup>, ma era significativamente differente in favore della chirurgia precoce se l'area valvolare era <0.75 cm<sup>2</sup> (0% contro 23% per gli eventi,  $p = 0.001$  e 0% contro 8% per la morte cardiaca,  $p = 0.004$ ). La presenza di calcificazioni o di bicuspidia aortica erano fattori di rischio per eventi o chirurgia nel gruppo di pazienti asintomatici osservati.

La storia naturale del paziente con SAo severa asintomatica quindi non è priva di pericoli e la possibilità di identificare i pazienti che, pur essendo asintomatici nella vita quotidiana, siano a maggior rischio di sviluppare sintomi in tempi brevi o di morire improvvisamente diventa un punto cruciale. Infatti, se da un lato il rischio di morte improvvisa è probabilmente basso, spesso i pazienti non si presentano appena iniziano i sintomi e la mortalità è più elevata nel primo periodo in cui si manifesta la sintomatologia. Inoltre la mortalità per i pazienti sintomatici in lista d'attesa può arrivare al 7%<sup>9</sup>. La mortalità operatoria sembra inoltre essere minore nei pazienti sintomatici rispetto agli asintomatici<sup>10</sup>.

Uno degli esami più studiati a tal fine è il test ergometrico, la cui interpretazione è però controversa. La presenza di sintomi limitanti (dispnea, vertigini) sembra essere importante, con un valore predittivo negativo dell'87%. Il tipo di sintomi non ha però lo stesso peso. L'anormale risposta pressoria e la presenza di sottoslivellamento del tratto ST hanno un valore predittivo positivo del 48% e del 45% rispettivamente. La presenza di sintomi limitanti ha, globalmente, un valore predittivo positivo del 57%. Se però si considerano solo i pazienti fisicamente attivi, sotto i 70 anni, tale valore sale al 79%. Anche il tipo di sintomi sembra avere un peso diverso: l'83% dei pazienti che sotto sforzo hanno presentato vertigini presenta sintomi nel follow-up. La presenza di sintomi è utile solo nei pazienti più giovani, con l'eccezione delle vertigini, che presentano un valore predittivo elevato. In generale, quindi, il test da sforzo non sembra presentare un elevato significato prognostico relativo alla stratificazione del rischio<sup>11</sup>.

Lancellotti et al.<sup>12</sup> hanno valutato le variazioni ecocardiografiche dopo stress in una popolazione di 69 pazienti con SAo severa (area media 0.8 cm<sup>2</sup> e gradiente medio 40 mmHg, con normale frazione di eiezione), seguiti in media 15 mesi. Il test da sforzo ha comportato l'incremento dell'area e del gradiente; sintomi (angina, sottoslivellamento del tratto ST  $\geq 2$  mm, dispnea, riduzione o elevazione della pressione arteriosa <20 mmHg) sono apparsi in 26 pazienti. Nessun parametro ecocardiografico a riposo è stato predittivo della comparsa di eventi, con l'eccezione di un'area valvolare aortica  $\leq 0.75$  cm<sup>2</sup> (il 61% ha presentato un evento nel follow-up). Dei 18 pazienti che hanno presentato un evento (morte, sintomi, ospedalizzazione per edema polmonare o necessità di chirurgia), 12 (66.7%) avevano un test da sforzo positivo, mentre dei 51 pazienti che sono rimasti asintomatici il test da sforzo era positivo nel 27.5% ( $p = 0.022$ ). I risultati dell'ecocardiografia da sforzo si sono dimostrati più predittivi: un incremento del gradiente medio transaortico  $\geq 18$  mmHg era associato con la comparsa di eventi, indipendentemente dall'ecocardiografia di base e dai risultati del test da sforzo. Dodici dei 18 pazienti con tale incremento hanno sperimentato un evento nel follow-up e, di questi, 6 avevano un'area  $\geq 0.75$  cm<sup>2</sup>. In definitiva, i risultati di questo studio suggeriscono di considerare critici i pazienti con area valvolare  $\leq 0.75$  cm<sup>2</sup>, con presenza di sintomi da sforzo e con incremento del gradiente medio  $\geq 18$  mmHg. La sopravvivenza priva di eventi a 30 mesi di questi sottogruppi è stata, rispettivamente, del 75% contro il 45% ( $p = 0.027$ ), dell'85% contro il 25% ( $p = 0.0002$ ) e del 70% contro il 25% ( $p = 0.0001$ ).

Altri autori hanno valutato altri parametri. Rosenhek et al.<sup>1</sup>, seguendo 126 pazienti asintomatici e ponendo come endpoint il decesso e la necessità di chirurgia per la comparsa di sintomi, hanno trovato che la possibilità di essere vivi e non operati era del 33% a 4 anni. Fattore predittivo è stata la presenza di calcificazioni aortiche moderate o severe (sopravvivenza senza chirurgia a 4 anni 20% contro 75% nei pazienti senza o con lievi calcificazioni). L'incremento della velocità del jet aortico di almeno 0.3 m/s in 1 anno ha permesso di identificare meglio i pazienti a rischio. Questo dato nei pazienti con calcificazioni aortiche moderate o severe identifica un sottogruppo di pazienti ad alto rischio. Il 79% di essi infatti è deceduto o è stato operato per sintomi nei 2 anni successivi.

Altri dati possono essere utilizzati per stratificare il rischio in pazienti asintomatici. Bergler-Klein et al.<sup>13</sup> hanno riportato che i pazienti con livelli plasmatici di peptide natriuretico cerebrale (BNP) <130 pg/ml o della porzione N-terminale del BNP <80 pmol/l hanno poca probabilità di sviluppare sintomi (la sopravvivenza priva di sintomi a 9 mesi era del 90% contro il 45% e a 12 mesi del 66% contro il 34%,  $p < 0.05$ ). Misurazioni seriali di questi marker possono quindi essere utili nell'identificare i pazienti a rischio.

Un altro dato da tenere presente nei pazienti asintomatici è la presenza o meno di disfunzione diastolica. Un interessante lavoro di Gjerthsson et al.<sup>14</sup> ha dimostrato che la disfunzione diastolica moderata o severa è un fattore di rischio importante per la sopravvivenza a 12 anni dopo sostituzione valvolare aortica (hazard ratio 1.72,  $p = 0.0038$ ). L'importanza prognostica della disfunzione diastolica moderata o severa non tendeva a diminuire, ma anzi ad aumentare con il tempo. Possiamo quindi dedurre che la pre-

senza di disfunzione diastolica lieve (12% nella casistica chirurgica di Gjerdtsson et al.<sup>14</sup>) possa essere un campanello d'allarme e il grado di disfunzione diastolica sia un fattore da prendere in considerazione nella valutazione chirurgica di un paziente asintomatico.

Nei rari casi invece in cui all'assenza di sintomi si associa una disfunzione sistolica (frazione di eiezione <50%), è indicata la chirurgia elettiva<sup>7,8,15</sup>.

La presenza di coronaropatia severa associata, scoperta durante la coronarografia per la valutazione globale del paziente, è un fattore di rischio incrementale: l'infarto miocardico non è ben tollerato dai portatori di SAo severa e tali pazienti devono essere avviati precocemente alla sostituzione della valvola aortica<sup>15</sup>. Analogamente, nei pazienti con SAo severa associata ad una coronaropatia concomitante, la valvola aortica deve essere sostituita nel corso della rivascolarizzazione miocardica.

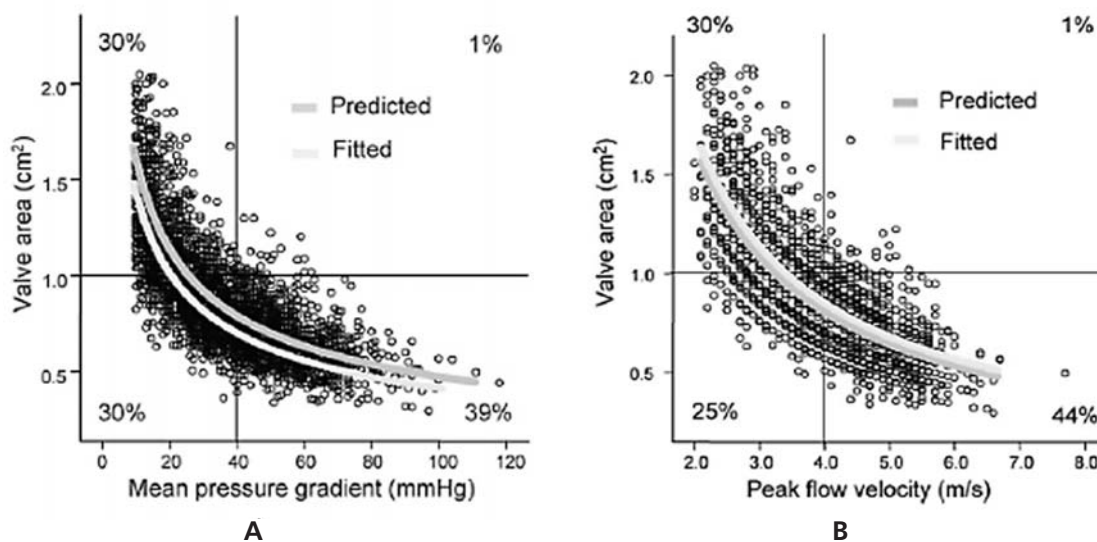
Una situazione particolare, ma da non trascurare, che rivela la difficoltà nella gradazione della severità della SAo, è data dai casi con SAo che presentano frazione di eiezione normale, area valvolare (calcolata con l'ecocardiografia transtoracica) <1 cm<sup>2</sup>, ma con gradiente <40 mmHg. La relazione fra gradiente ed area valvolare è stata studiata da Minners et al.<sup>16</sup>. I pazienti con area valvolare <1 cm<sup>2</sup> e gradiente ≤40 mmHg (cut-off secondo i criteri dell'American College of Cardiology/American Heart Association), rappresentano il 30% di tutti i pazienti da loro valutati. Se si considera un gradiente di almeno 50 mmHg come cut-off per la severità (secondo i criteri della Società Europea di Cardiologia), il numero di questi pazienti raggiunge il 50% (Figura 2). Una possibile spiegazione è la discrepanza fra i valori di cut-off (ad un'area valvolare <1 cm<sup>2</sup> non corrisponde un gradiente ≤40 mmHg). Un'altra possibilità è che questi pazienti, malgrado la frazione di eiezione normale, abbiano un ridotto flusso transaortico. Hachicha et al.<sup>17</sup> hanno suddiviso 512 pazienti con SAo severa (area ≤0.6 cm<sup>2</sup>) e frazione di eiezione ≥50% in due gruppi, con flusso normale (FN, con indice della gittata sistolica

>35 ml/m<sup>2</sup>) e flusso paradossalmente basso (FPR, con indice della gittata sistolica ≤35 ml/m<sup>2</sup>). Quest'ultimo gruppo presentava cavità ventricolari più piccole e un maggior grado di rimodellamento ventricolare. È verosimile che la valutazione della funzione ventricolare basata solo sull'accorciamento dell'endocardio non rifletta la reale funzione ventricolare. I pazienti FPR hanno presentato una ridotta sopravvivenza se comparati ai pazienti FN (a 3 anni 76 vs 86%, p = 0.006, ma p = 0.045 se aggiustato per età e genere). La sostituzione valvolare aortica incrementava in maniera significativa la sopravvivenza (FPR operati 93 vs 58% se non operati, p, aggiustata per età e sesso, = 0.002).

Una variabile da valutare è la determinazione dell'area valvolare aortica tramite l'equazione di continuità, che assume che il tratto di efflusso del ventricolo sinistro sia circolare. Un'analisi più approfondita tramite l'ecocardiografia tridimensionale ha dimostrato che il tratto di efflusso è spesso ellittico e non circolare, e questo comporta una sottostima dell'area valvolare del 15%<sup>18</sup>.

Quanto finora riferito dimostra la difficoltà nello stratificare i pazienti asintomatici in categorie di severità, in quanto le varie misurazioni possono essere contrastanti e incoerenti.

La sostituzione precoce della valvola aortica in pazienti con SAo severa asintomatica presenta, d'altro canto, una serie indubbia di benefici. Brown et al.<sup>19</sup> hanno valutato 622 pazienti asintomatici con velocità sistolica >4 m/s (Figura 3). Nel complesso, 97 pazienti sono stati sottoposti elettivamente a sostituzione della valvola aortica, mentre altri 166, asintomatici al momento della prima osservazione, sono stati operati perché hanno in seguito presentato sintomi. La mortalità operatoria è stata dell'1% nei pazienti asintomatici e del 2% nei sintomatici. La sopravvivenza a 10 anni è stata simile a quella di una popolazione normale comparabile per sesso ed età. I pazienti però operati da asintomatici presentavano una sopravvivenza a 10 anni del 70%, mentre in quelli operati dopo l'inizio dei sintomi la sopravvivenza era del 62%. Al contrario, nei pazienti asin-



**Figura 2.** Discrepanza fra severità della stenosi aortica comparando area valvolare aortica e gradiente medio (A) o massima velocità di flusso (B). Rispettivamente il 30% (A) e il 25% (B) dei pazienti presenta una stenosi aortica severa secondo l'area valvolare ma non secondo il gradiente medio o la massima velocità di flusso.

Da Minners et al.<sup>16</sup>, con il permesso dell'Editore.

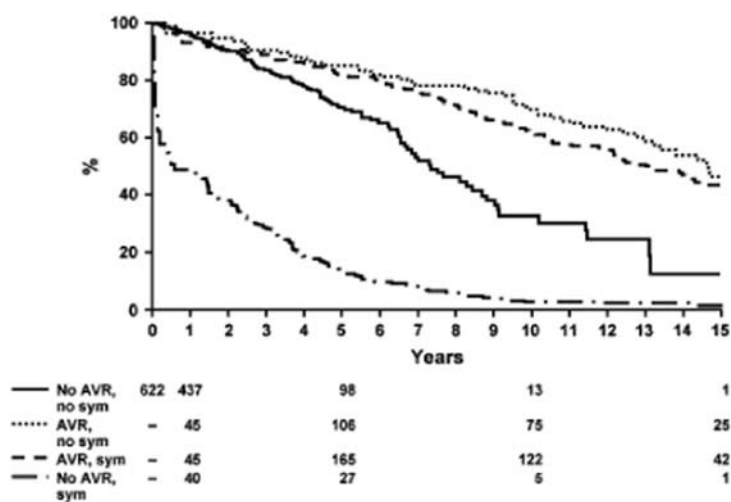


Figura 3. Curve di sopravvivenza di pazienti con stenosi aortica severa sintomatici o asintomatici, sottoposti o meno a sostituzione valvolare aortica (AVR).

Da Brown et al.<sup>19</sup>, con il permesso dell'Editore.

tomatici che non avevano avuto la sostituzione della valvola aortica, la sopravvivenza a 10 anni era del 33%, mentre nei pazienti che, pur presentando sintomi, non si erano sottoposti a sostituzione della valvola aortica, la sopravvivenza a 10 anni era solo del 2%. Pur con la necessaria prudenza, questi dati riflettono l'attuale sicurezza di un intervento con elevate caratteristiche di prevedibilità. Kang et al. (dati non pubblicati) hanno riportato i risultati a 6 anni in 224 pazienti asintomatici, 67 dei quali sono stati operati elettivamente, mentre 157 sono stati osservati periodicamente e riferiti alla chirurgia solo in presenza di sintomi. I risultati nei pazienti operati elettivamente sono stati migliori; la mortalità globale è stata del 7% contro il 17% ( $p = 0.048$ ), la mortalità cardiaca del 13% contro il 2% ( $p = 0.024$ ), la libertà da eventi cardiaci (morte cardiaca, reintervento o ospedalizzazione per scompenso cardiaco) del 2% contro il 19% ( $p = 0.005$ ). Gli autori hanno però trovato che, se l'area valvolare era compresa fra 0.75 e 0.99 cm<sup>2</sup>, i risultati erano simili, mentre i pazienti operati elettivamente avevano migliori risultati se l'area valvolare era <0.75 cm<sup>2</sup> (libertà da morte cardiaca 8% contro 0%,  $p = 0.004$ , e libertà da eventi cardiaci 23% contro 0%,  $p = 0.001$ ).

Avendo la chirurgia un impatto così formidabile sulla sopravvivenza dei pazienti portatori di SAo severa, c'è da chiedersi perché far affrontare al paziente portatore di SAo asintomatica un iter complesso fatto da controlli ecocardiografici seriati e test da sforzo per evitare un intervento che, in ogni caso, è difficile differire per un tempo consistente. Il rischio di morte improvvisa è dell'1% per anno, ma in alcune esperienze, laddove venga applicata una rigida politica di non operare i pazienti asintomatici, raggiunge anche il 5% per anno<sup>5</sup>. Le SAo severe asintomatiche inoltre hanno diversi elementi che portano, in ogni caso, ad un'indicazione chirurgica precoce<sup>20</sup>: presenza di sintomi alla prova da sforzo, di ridotta funzione sistolica (<50%), di eccessiva ipertrofia ventricolare sinistra ( $\geq 15$  mm), di calcificazioni moderato-severe, e progressione della velocità nel tratto di efflusso  $\geq 0.3$  m/s in 1 anno. A queste raccomandazioni si possono aggiungere altre si-

tuazioni particolari, come la presenza di lesioni coronariche critiche, di disfunzione diastolica lieve (la moderata e la severa sono fattori di rischio a breve e lungo termine). L'importanza della prova da sforzo, pur ampiamente riconosciuta, presenta, in caso di positività, un'alta sensibilità (>90%), ma una relativamente bassa specificità (<70%). Sembra poi che un'area valvolare  $\leq 0.75$  cm<sup>2</sup> possa essere considerata predittiva della comparsa di eventi, per cui è giustificato inviare alla chirurgia tali pazienti anche se asintomatici.

La chirurgia, nei pazienti asintomatici, sembra poi avere risultati particolarmente buoni: mortalità precoce dell'1% e sopravvivenza a 10 anni del 70%<sup>19</sup>. Se si aggiunge anche la non certezza delle misurazioni ecocardiografiche che, potendo sottostimare l'area aortica, possono impedire una corretta valutazione della progressione della malattia, si rimane perplessi sulla necessità di rimandare una chirurgia inevitabile, che può essere non eseguita solo nel caso in cui il paziente muoia improvvisamente. Un argomento spesso utilizzato è l'entità del rischio chirurgico. L'uso diffuso dello EuroSCORE ha portato ad un'importante sovrastima del rischio chirurgico. Nell'esperienza di Osswald et al.<sup>21</sup> la mortalità osservata è stata del 2.2% (34 decessi su 1545 pazienti operati) il 35% di quanto previsto dallo EuroSCORE additivo (94 decessi) e il 24% di quanto previsto dallo EuroSCORE logistico (143.5 decessi). Analoghi risultati sono riportati da Grossi et al.<sup>22</sup> che, in un sottogruppo di pazienti ad alto rischio, hanno trovato che, di fronte ad una mortalità prevista del 17.2% (EuroSCORE logistico), la mortalità osservata era stata del 7.8%, ovvero il 45%. Tali discrepanze fanno anche comprendere come sia difficile prevedere il rischio effettivo di un paziente con SAo asintomatica, data la generale sovrastima spesso presentata dai sistemi predittivi.

In conclusione, in presenza di una SAo severa asintomatica la chirurgia rimane la soluzione più efficace e, soprattutto, non evitabile. I sistemi predittivi che identificano i pazienti a rischio presentano delle limitazioni spesso significative che possono sottostimare la gravità reale della malattia.

## Bibliografia

1. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 611-7.
2. 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.
3. 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.
4. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38 (1 Suppl): 61-7.
5. Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, Ramires JA. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart* 2001; 86: 381-6.
6. Bach DS, Cimino M, Deeb GM. Unoperated patients with severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2018-9.
7. 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.
8. 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.
9. Lund O, Nielsen TT, Emmertsen K, et al. Mortality and worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement in aortic stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 44: 289-95.
10. STS National Database. STS US Cardiac Surgery Database: 1997 Aortic valve replacement patients: preoperative risk variables. Chicago: Society of Thoracic Surgeons, 1999. <http://www.ctsnet.org/doc/3031> [accessed May 28, 2009].
11. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005; 26: 1309-13.
12. 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.
13. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004; 109: 2302-8.
14. Gjørtsson P, Caidahl K, Farasati M, Odén A, Bech-Hanssen O. Preoperative moderate to severe diastolic dysfunction: a novel Doppler echocardiographic long-term prognostic factor in patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 890-6.
15. Rahimtoola SH. Valvular heart disease: a perspective on the asymptomatic patient with severe valvular aortic stenosis. *Eur Heart J* 2008; 29: 1783-90.
16. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2008; 29: 1043-8.
17. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007; 115: 2856-64.
18. Doddamani S, Bello R, Friedman MA, et al. Demonstration of left ventricular outflow tract eccentricity by real time 3D echocardiography: implications for the determination of aortic valve area. *Echocardiography* 2007; 24: 860-6.
19. Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 308-15.
20. 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.
21. Osswald BR, Gegouskov V, Badowski-Zyla D, et al. Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement. *Eur Heart J* 2008; 30: 74-80.
22. Grossi EA, Schwartz CF, Yu PJ, et al. High-risk aortic valve replacement: are the outcomes as bad as predicted? *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 102-7.

### Replica a Calafiore et al.

Luigi P. Badano, Denisa Muraru

*However beautiful the strategy,  
you should occasionally look at the results*  
Winston Churchill

La storia della medicina ci ha insegnato che la pratica clinica ha bisogno di essere guidata dalla medicina basata sulle evidenze poiché trattamenti o procedure, benché basati su razionali presupposti fisiopatologici e supportati da molti studi clinici osservazionali, non sempre si sono dimostrati utili alla prova degli studi randomizzati<sup>1,2</sup>, se non dannosi<sup>3,4</sup> per i pazienti.

Nel caso dei pazienti asintomatici con stenosi aortica critica mancano anche le solide evidenze degli studi osservazionali. I tre maggiori studi citati da Calafiore et al. a supporto della *teoria* del trattamento chirurgico precoce dei pazienti asintomatici con stenosi aortica critica mostrano limiti metodologici nella selezione della casistica talmente evidenti da rendere improponibile il loro utilizzo per guidare la pratica clinica in questo gruppo di pazienti. Lo studio di Pai et al.<sup>5</sup> è uno studio retrospettivo in cui la coorte dei pazienti non operati mostrava una prevalenza maggiore di insufficienza mitralica severa e di disfunzione ventricolare sinistra (la frazione di eiezione del gruppo non operato era 57±18%, significativamente ridotta rispetto a quella del gruppo operato). Entrambi questi parametri sarebbero di per sé delle indicazioni chirurgiche e sono riconosciuti come indicatori di pessima prognosi indipendentemente dalla stenosi aortica. Nello studio di Brown et al.<sup>6</sup> non è descritta la popolazione dello studio e pertanto non sappiamo a quale tipologia di pazienti siano applicabili i loro risultati. Inoltre, nella discussione dello studio viene citato il dato preoccupante che solo il 50% dei pazienti era stato visto da un medico nell'anno precedente il decesso. Infine, nei pazienti arruolati da Brown et al.<sup>6</sup> non è stato eseguito alcun test per valutare l'effettiva capacità funzionale dei pazienti e non

è stato chiarito il motivo per cui non erano stati operati (viene citato in discussione che molti erano anziani e troppo fragili e/o affetti da pesanti comorbidità quali la demenza o il cancro, fattori predittivi di mortalità indipendentemente dalla stenosi aortica). Per finire, nello studio di Gjertsson et al.<sup>7</sup> la funzione diastolica (selezionata dagli autori come predittore indipendente di mortalità) è stata valutata in maniera molto approssimativa (e metodologicamente scorretta) con la misura dei rapporti E/A mitralico e S/D polmonare che, in pazienti anziani come quelli arruolati (87.5% >60 anni) e con normale frazione di eiezione, non possono essere utilizzati per la stima della pressione di riempimento del ventricolo<sup>8</sup>. Lo stato clinico (sintomi) dei pazienti arruolati non veniva descritto ed il 40% dei pazienti operati fu anche sottoposto a procedura associata di bypass aortocoronarico.

Vorremmo inoltre sottolineare che, al di là della bontà o meno dei singoli studi, un'osservazione generale relativa alla puntuale messa a punto di Calafiore et al. a supporto della sostituzione valvolare aortica precoce. Per quanto possa essere bassa la mortalità operatoria, quest'ultima non è l'unico endpoint cui guarda il clinico coscienzioso. Particolarmente se si decide di operare pazienti completamente asintomatici, deve essere considerata la morbilità legata all'atto operatorio (infezioni, ischemia cerebrale, insufficienza renale e/o respiratoria) ed alla presenza della protesi (malfunzionamenti, endocardite, e/o sanguinamenti associati alla terapia anticoagulante).

In conclusione, in assenza di uno studio randomizzato che dimostri i benefici clinici ed economici dell'intervento precoce di sostituzione valvolare aortica in pazienti con stenosi critica ancorché asintomatici, e con gli avanzamenti tecnologici dell'impianto percutaneo delle protesi aortiche, crediamo che la pratica clinica debba essere guidata dalle evidenze disponibili<sup>9,10</sup> secondo lo schema illustrato nell'articolo di presentazione. Questa nostra posizione è confortata anche dalle più recenti revisioni sull'argomento<sup>11,12</sup>.

## Bibliografia

1. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation* 2008; 117: 2608-16.
2. Stone GW, Webb J, Cox DA, et al, for the EMERALD Investigators. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1063-72.
3. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
4. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) Investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006; 367: 569-78.
5. 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.
6. Brown ML, Pellikka PA, Schaff HV, et al. The benefits of early valve replacement in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 308-15.
7. Gjertsson P, Caidahl K, Farasati M, Odén A, Bech-Hanssen O. Preoperative moderate to severe diastolic dysfunction: a novel Doppler echocardiographic long-term prognostic factor in patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 890-6.
8. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 165-93.
9. 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): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006; 114: e84-e231.
10. 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.
11. 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.
12. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet* 2009; 373: 956-66.