

LINEE GUIDA

Linee guida ESC/EACTS 2021 per il trattamento delle valvulopatie

elaborate dalla Task Force per il trattamento delle valvulopatie della Società Europea di Cardiologia (ESC) e dell'Associazione Europea di Chirurgia Cardio-Toracica (EACTS)

Autori/Membri della Task Force

Alec Vahanian (Presidente ESC) (Francia), Friedhelm Beyersdorf¹ (Presidente EACTS) (Germania), Fabien Praz (Coordinatore della Task Force ESC) (Svizzera), Milan Milojevic¹ (Coordinatore della Task Force EACTS) (Serbia), Stephan Baldus (Germania), Johann Bauersachs (Germania), Davide Capodanno (Italia), Lenard Conradi¹ (Germania), Michele De Bonis¹ (Italia), Ruggero De Paulis¹ (Italia), Victoria Delgado (Olanda), Nick Freemantle¹ (UK), Martine Gilard (Francia), Kristina H. Haugaa (Norvegia), Anders Jeppsson¹ (Svezia), Peter Jüni (Canada), Luc Pierard (Belgio), Bernard D. Prendergast (UK), J. Rafael Sádaba¹ (Spagna), Christophe Tribouilloy (Francia), Wojtek Wojakowski (Polonia), ESC/EACTS Scientific Document Group

Revisori del Documento

Franz-Josef Neumann (Coordinatore ESC) (Germania), Patrick Myers¹ (Coordinatore EACTS) (Svizzera), Magdy Abdelhamid (Egitto), Stephan Achenbach (Germania), Riccardo Asteggiano (Italia), Fabio Barili¹ (Italia), Michael A. Borger (Germania), Thierry Carrel¹ (Svizzera), Jean-Philippe Collet (Francia), Dan Foldager (Danimarca), Gilbert Habib (Francia), Christian Hassager (Danimarca), Alar Irs¹ (Estonia), Bernard Jung (Francia), Marjan Jahangiri¹ (UK), Hugo A. Katus (Germania), Konstantinos C. Koskinas (Svizzera), Steffen Massberg (Germania), Christian E. Mueller (Svizzera), Jens Cosedis Nielsen (Danimarca), Philippe Pibarot (Canada), Amina Rakisheva (Kazakistan), Marco Roffi (Svizzera), Andrea Rubboli (Italia), Evgeny Shlyakhto (Russia), Matthias Siepe¹ (Germania), Marta Sitges (Spagna), Lars Sondergaard (Danimarca), Miguel Sousa-Uva¹ (Portogallo), Giuseppe Tarantini (Italia), Jose Luis Zamorano (Spagna)

¹Rappresentante dell'Associazione Europea di Chirurgia Cardio-Toracica (EACTS)

G Ital Cardiol 2022;23(5 Suppl 1):e1-e75

Parole chiave. Chirurgia valvolare; Insufficienza aortica; Insufficienza mitralica; Insufficienza tricuspidale; Linee guida; Patologia valvolare; Protesi valvolare; Stenosi aortica; Stenosi mitralica; Stenosi tricuspidale; Trattamento valvolare percutaneo; Valvulopatia.

© 2021 ESC

Tradotto da: 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2022;43:561-632.

Organismi ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

Associazioni: Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Comitati: Council on Valvular Heart Disease.

Gruppi di Lavoro: Cardiovascular Surgery, Thrombosis.

Forum dei Pazienti

1. Prefazione.....	3	3.2.3.6 Multimarker e stadiazione.....	14
2. Introduzione.....	4	3.2.4 Indagini invasive.....	15
2.1 Perché sono necessarie delle nuove linee guida sulle valvulopatie?.....	4	3.2.4.1 Angiografia coronarica.....	15
2.2 Metodologia.....	4	3.2.4.2 Cateterismo cardiaco.....	15
2.3 Contenuti di queste linee guida.....	11	3.2.5 Valutazione delle comorbidità.....	15
2.4 Nuovo format delle linee guida.....	11	3.3 Stratificazione del rischio.....	15
2.5 Come utilizzare queste linee guida.....	12	3.3.1 Score di rischio.....	15
3. Considerazioni generali.....	12	3.3.2 Altri fattori.....	15
3.1 Concetti di Heart Team e Heart Valve Centre.....	12	3.4 Aspetti correlati al paziente.....	16
3.2 Valutazione del paziente.....	14	3.5 Risorse locali.....	16
3.2.1 Valutazione clinica.....	14	3.6 Trattamento delle condizioni associate.....	16
3.2.2 Ecocardiografia.....	14	3.6.1 Malattia coronarica.....	16
3.2.3 Altre indagini non invasive.....	14	3.6.2 Fibrillazione atriale.....	16
3.2.3.1 Test da sforzo.....	14	3.7 Profilassi dell'endocardite.....	17
3.2.3.2 Risonanza magnetica cardiaca.....	14	3.8 Profilassi della febbre reumatica.....	17
3.2.3.3 Tomografia computerizzata.....	14	4. Insufficienza aortica.....	17
3.2.3.4 Cinefluoroscopia.....	14	4.1 Valutazione.....	17
3.2.3.5 Biomarker.....	14	4.1.2 Tomografia computerizzata e risonanza magnetica cardiaca.....	18

LINEE GUIDA ESC/EACTS 2021 VALVULOPATIE

4.2 Indicazioni all'intervento	18	13. Trattamento in gravidanza.....	53
4.3 Terapia medica.....	20	13.1 Trattamento prima della gravidanza	53
4.4 Test seriati.....	20	13.2 Trattamento durante la gravidanza.....	54
4.5 Particolari categorie di pazienti	20	13.2.1 Pazienti con patologia della valvola nativa.....	54
5. Stenosi valvolare aortica.....	21	13.2.2 Protesi valvolari meccaniche.....	54
5.1 Valutazione.....	21	14. Messaggi chiave.....	54
5.1.1 Ecocardiografia.....	21	15. Le lacune nelle evidenze.....	55
5.1.2 Ulteriori parametri diagnostici e prognostici	23	16. Cosa fare e cosa non fare.....	56
5.1.3 Work-up diagnostico per TAVI	23	17. Materiale supplementare	60
5.2 Indicazioni all'intervento (SAVR o TAVI)	23	Bibliografia.....	60
5.2.1 Stenosi valvolare aortica sintomatica	24		
5.2.2 Stenosi valvolare aortica asintomatica	26		
5.2.3 Tipologia di intervento	26		
5.3 Terapia medica.....	29		
5.4 Test seriati.....	29		
5.5 Particolari categorie di pazienti	29		
6. Insufficienza mitralica.....	30		
6.1 Insufficienza mitralica primaria.....	30		
6.1.1 Valutazione.....	30		
6.1.2 Indicazioni all'intervento	31		
6.1.3 Terapia medica.....	32		
6.1.4 Test seriati.....	32		
6.1.5 Particolari categorie di pazienti	32		
6.2 Insufficienza mitralica secondaria	32		
6.2.1 Valutazione.....	32		
6.2.2 Terapia medica.....	32		
6.2.3 Indicazioni all'intervento	33		
7. Stenosi mitralica.....	36		
7.1 Stenosi mitralica ad eziologia reumatica	36		
7.1.1 Valutazione.....	36		
7.1.2 Indicazioni all'intervento	36		
7.1.3 Terapia medica.....	36		
7.1.4 Test seriati.....	37		
7.1.5 Particolari categorie di pazienti	37		
7.2 Stenosi mitralica degenerativa con calcificazione anulare.....	37		
7.2.1 Valutazione.....	39		
7.2.2 Indicazioni all'intervento	39		
8. Insufficienza tricuspide.....	39		
8.1 Valutazione.....	39		
8.2 Indicazioni all'intervento	40		
8.3 Terapia medica.....	42		
9. Stenosi tricuspide.....	42		
9.1 Valutazione.....	42		
9.2 Indicazioni all'intervento	42		
9.3 Terapia medica.....	42		
10. Malattie valvolari combinate e multiple.....	42		
11. Protesi valvolari.....	43		
11.1 Scelta della protesi valvolare.....	43		
11.2 Valutazione basale e follow-up	44		
11.3 Trattamento antitrombotico	45		
11.3.1 Protesi meccaniche.....	45		
11.3.1.1 Gestione della terapia anticoagulante nel postoperatorio.....	45		
11.3.1.2 Target di international normalized ratio.....	45		
11.3.1.3 Gestione del sovradosaggio di antagonisti della vitamina K e degli episodi emorragici.....	45		
11.3.1.4 Uso combinato di anticoagulanti orali e farmaci antiaggreganti.....	46		
11.3.1.5 Sospensione della terapia anticoagulante prima di una procedura invasiva.....	46		
11.3.2 Bioprotesi.....	46		
11.3.2.1 Pazienti senza indicazione a terapia anticoagulante orale al basale.....	46		
11.3.2.2 Pazienti con indicazione a terapia anticoagulante orale al basale.....	46		
11.3.3 Riparazione valvolare	46		
11.4 Trattamento della disfunzione protesica e delle complicanze.....	48		
11.4.1 Deterioramento strutturale della valvola.....	48		
11.4.2 Disfunzione valvolare non strutturale	49		
11.4.2.1 Mismatch protesi-paziente.....	49		
11.4.2.2 Leak paravalvolare ed emolisi.....	51		
11.4.3 Endocardite.....	51		
11.4.4 Trombosi.....	51		
11.4.4.1 Considerazioni generali.....	51		
11.4.4.2 Trombosi valvolare	51		
11.4.4.3 Trombosi subclinica dei lembi	51		
11.4.5 Scompenso cardiaco.....	51		
12. Trattamento in occasione di chirurgia non cardiaca	52		
12.1 Valutazione preoperatoria	52		
12.2 Particolari lesioni valvolari	52		
12.2.1 Stenosi valvolare aortica	52		
12.2.2 Stenosi mitralica.....	52		
12.2.3 Insufficienza aortica e mitralica	52		
12.3 Monitoraggio perioperatorio.....	53		
		2D	bidimensionale
		3D	tridimensionale
		ACE-I	inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina
		ARB	antagonista recettoriale dell'angiotensina
		AS	atrio sinistro
		ASA	acido acetilsalicilico
		AVK	antagonisti della vitamina K
		BAV	valvuloplastica aortica percutanea
		BHV	protesi valvolare biologica
		BNP	peptide natriuretico di tipo B
		BPAC	bypass aortocoronario
		BSA	superficie corporea
		BVF	fallimento della bioprotesi
		CAD	malattia coronarica
		CPG	Comitato per le Linee Guida di Pratica Clinica
		CRT	terapia di resincronizzazione cardiaca
		DAPT	duplice terapia antiaggregante piastriatica
		DSE	ecocardiografia da stress con dobutamina
		DTDVS	diametro telediastolico ventricolare sinistro
		DTSVS	diametro telesistolico ventricolare sinistro
		DVI	indice di velocità Doppler
		EACTS	Associazione Europea di Chirurgia Cardio-Toracica
		EBPM	eparina a basso peso molecolare
		ENF	eparina non frazionata
		EROA	area effettiva dell'orifizio di rigurgito
		ESC	Società Europea di Cardiologia
		ETE	ecocardiografia transesofagea
		ETT	ecocardiografia transtoracica
		EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
		FA	fibrillazione atriale
		FEVS	frazione di eiezione ventricolare sinistra
		FFP	plasma fresco congelato
		GDMT	terapia medica basata sulle linee guida
		HALT	ispessimento dei lembi ipo-attenuato
		IC	intervallo di confidenza
		IM	insufficienza mitralica
		INR	international normalized ratio
		LAA	auricola sinistra
		LVOT	tratto di efflusso del ventricolo sinistro
		MAC	calcificazione dell'anulus mitralico
		MHV	protesi valvolare meccanica
		NCS	chirurgia non cardiaca
		NOAC	anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti
		PA	pressione arteriosa
		PAPS	pressione arteriosa polmonare sistolica
		PCC	concentrati di complesso protrombinico
		PCI	procedura coronarica percutanea
		PET	tomografia ad emissione di positroni
		PISA	area di superficie dell'isovelocità prossimale
		PMC	commissurotomia mitralica percutanea
		PPM	mismatch protesi-paziente
		PROM	predicted risk of mortality
		RCT	studio randomizzato controllato
		RMC	risonanza magnetica cardiaca
		SAVR	sostituzione valvolare aortica chirurgica
		STS	Society of Thoracic Surgeons
		SVD	deterioramento strutturale della valvola
		Svi	indice di gittata sistolica
		TAO	terapia anticoagulante orale
		TAPSE	escursione sistolica del piano dell'anulus tricuspide
		TAVI	impianto transcateretere di valvola aortica
		TC	tomografia computerizzata
		TEER	riparazione transcateretere con tecnica "edge-to-edge"
		TTVI	trattamento transcateretere della valvola tricuspide
		TVI	integrale velocità-tempo
		VHD	valvulopatia
		V _{max}	velocità di picco transvalvolare
		VD	ventricolare destro/a
		VS	ventricolare sinistro/a

1. PREFAZIONE

Le linee guida hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili al fine di coadiuvare i professionisti sanitari nella scelta della migliore strategia gestionale per ciascun paziente affetto da una determinata patologia. Le linee guida e le raccomandazioni mirano a facilitare le decisioni del professionista sanitario nella sua pratica clinica quotidiana, anche se il giudizio finale spetta comunque al medico curante dopo aver consultato il paziente e il caregiver.

Negli ultimi anni la Società Europea di Cardiologia (ESC) ed i suoi partner come l'Associazione Europea di Chirurgia Cardio-Toracica (EACTS), così come diverse organizzazioni e società scientifiche, hanno emanato numerose linee guida. In considerazione del loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per la realizzazione delle linee guida affinché ogni decisione risultasse trasparente a quanti ne usufruiscono. Le raccomandazioni per la stesura e la pubblicazione delle linee guida ESC sono disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>). Le linee guida ESC esprimono la posizione ufficiale della Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici.

Oltre alla pubblicazione delle linee guida per la pratica clinica, l'ESC è promotrice di diversi registri internazionali sulle malattie cardiovascolari e sulle varie tipologie di intervento, che ricadono sotto la denominazione di EURObservational Research Programme. Tali registri costituiscono uno strumento fondamentale per poter valutare i procedimenti diagnostico-terapeutici, l'impiego delle risorse e l'aderenza alle linee guida e si prefiggono di fornire una maggiore conoscenza della pratica medica a livello europeo e nel resto del mondo sulla base di dati di elevata qualità raccolti durante la pratica clinica routinaria.

I membri di questa Task Force sono stati selezionati dall'ESC e dall'EACTS, compresi i delegati dei relativi gruppi di sottospecialità, in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia. Gli esperti designati hanno effettuato una revisione completa delle evidenze pubblicate per la gestione di una determinata condizione in accordo con gli indirizzi del Comitato ESC per le Linee Guida di Pratica Clinica (CPG). È stata eseguita una disamina critica delle procedure diagnostiche e terapeutiche, compresa una valutazione del rapporto rischio-beneficio. I li-

velli di evidenza e la forza delle raccomandazioni relativamente a specifiche opzioni diagnostico-terapeutiche sono stati soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato più avanti.

Gli esperti incaricati della stesura e della revisione delle linee guida hanno compilato un modulo per la dichiarazione di eventuali interessi che potessero essere percepiti come potenziali o reali conflitti di interesse. Tali dichiarazioni sono state revisionate sulla base delle norme ESC che regolamentano la dichiarazione dei conflitti di interesse e, oltre ad essere disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>), sono state raccolte in un report e pubblicate contestualmente alle linee guida in un documento supplementare.

Tale procedimento è atto a garantire la trasparenza e a prevenire potenziali bias durante la preparazione e la revisione del documento. Qualsiasi variazione di conflitto di interesse che si sia verificata durante il periodo di stesura del documento è stata notificata all'ESC e aggiornata. La Task Force è stata interamente finanziata dall'ESC e dall'EACTS, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Il CPG dell'ESC supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida, come pure è responsabile del relativo processo di endorsement. Le linee guida ESC sono sottoposte ad un'approfondita revisione da parte del CPG e di esperti esterni. Dopo aver apportato le opportune modifiche, il documento viene quindi approvato da tutti gli esperti della Task Force e la versione definitiva, previa approvazione da parte del CPG, viene pubblicata sullo *European Heart Journal* e sullo *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. Le linee guida sono state elaborate dopo un'accurata valutazione delle conoscenze mediche e scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura.

Il compito di redigere le linee guida ESC/EACTS prevede anche l'istituzione di mezzi formativi e di programmi di implementazione delle raccomandazioni, compresa la realizzazione di versioni tascabili, diapositive riassuntive, schede riassuntive per i medici non specialisti e versioni elettroniche per le applicazioni digitali (smartphone, ecc.). Tuttavia, essendo queste versioni in forma abbreviata, quando necessario si deve sempre fare riferimento alla versione integrale, disponibile gratuitamente sul sito web dell'ESC e dell'EACTS, nonché sul sito web dello *European Heart Journal* e dello *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. Le Società Nazionali affiliate all'ESC

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

Classi delle raccomandazioni

Definizione		Espressione consigliata
Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace.	È raccomandato/indicato
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento.	
Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia.	Deve essere preso in considerazione
Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione.	Può essere preso in considerazione
Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso.	Non è raccomandato

Tabella 2. Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi.
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati.
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi, registri.

sono esortate a patrocinare, adottare, tradurre e mettere in pratica tutte le linee guida ESC. È necessario prevedere dei programmi di implementazione, in quanto è stato documentato che l'applicazione meticolosa delle raccomandazioni cliniche può portare ad un miglioramento dell'outcome.

Il professionista sanitario è invitato a prendere in debita considerazione le linee guida ESC/EACTS nell'esercizio del suo giudizio clinico, nonché nella definizione e implementazione delle strategie mediche preventive e diagnostico-terapeutiche. Le linee guida ESC/EACTS non sopperiscono comunque alla responsabilità individuale di ciascun medico nel prendere le decisioni più appropriate e corrette in base alle condizioni di salute di ciascun paziente dopo aver consultato il paziente stesso e, laddove necessario e/o indicato, il caregiver. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti nel proprio paese inerenti ai farmaci e ai dispositivi medici al momento della loro prescrizione.

2. INTRODUZIONE

2.1 Perché sono necessarie delle nuove linee guida sulle valvulopatie?

Dalla pubblicazione delle precedenti linee guida per il trattamento delle valvulopatie (VHD) del 2017 si è resa disponibile un'ampia mole di dati, soprattutto in riferimento ai seguenti aspetti:

- Epidemiologia: l'incidenza delle forme valvolari degenerative è andata aumentando nei paesi industrializzati ma, purtroppo, in molte parti del mondo la malattia reumatica continua ad essere di frequente riscontro¹⁻³.
- Le attuali pratiche relative al trattamento interventistico e alla terapia medica sono state analizzate nell'ambito di nuove indagini condotte a livello sia nazionale che europeo.
- La valutazione non invasiva mediante ecocardiografia tridimensionale (3D), tomografia computerizzata (TC) cardiaca, risonanza magnetica cardiaca (RMC) e marker bioumorali riveste un ruolo sempre più centrale.
- Nuove definizioni della severità dell'insufficienza mitralica (IM) secondaria basate sui risultati di studi di intervento.
- Nuove evidenze sulla terapia antitrombotica nel periodo perioperatorio e a lungo termine che hanno portato alla formulazione di nuove raccomandazioni nei pazienti sottoposti ad impianto di bioprotesi chirurgica o transcateretere, con la raccomandazione di preferire gli anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti (NOAC) nei pazienti con patologia della valvola nativa, ad eccezione di quelli affetti da stenosi mitralica significativa, e nei portatori di bioprotesi.
- Stratificazione del rischio ai fini del timing dell'intervento, specie in relazione (a) alla progressione della patologia

nei pazienti asintomatici sulla base di recenti studi longitudinali condotti soprattutto nel contesto della stenosi aortica, e (b) all'opportunità di evitare procedure futili nei pazienti ad alto rischio.

• Risultati e indicazioni all'intervento:

- *Scelta della modalità di intervento:* le attuali evidenze rafforzano il ruolo centrale dell'Heart Team che, oltre agli score convenzionali, deve tenere conto delle caratteristiche cliniche, anatomiche e procedurali, nonché delle preferenze del paziente adeguatamente informato.
- *Trattamento chirurgico:* la maggiore esperienza acquisita e la maggiore sicurezza delle procedure hanno portato ad estendere l'indicazione all'intervento precoce ai pazienti asintomatici con stenosi aortica e insufficienza aortica o mitralica, sottolineando di conseguenza la preferenza per la riparazione valvolare quando sia ritenuta duratura nel tempo. Particolare enfasi viene data alla necessità di una valutazione più approfondita e al trattamento chirurgico precoce nei pazienti con insufficienza tricuspidale.
- *Tecniche transcateretere:* (a) relativamente all'impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI), nuove informazioni derivate da studi randomizzati di confronto tra TAVI vs trattamento chirurgico in pazienti a basso rischio con un follow-up di 2 anni hanno portato alla necessità di chiarire quali tipologie di pazienti debbano essere prese in considerazione per ciascuna modalità di intervento; (b) la riparazione transcateretere con tecnica "edge-to-edge" (TEER) è sempre più utilizzata nel trattamento dell'IM secondaria ed il confronto vs terapia medica ottimizzata ha portato ad un upgrade della raccomandazione; (c) i risultati di numerosi studi sull'impianto "valve-in-valve" di protesi transcateretere dopo fallimento di bioprotesi chirurgica hanno comportato un upgrade dell'indicazione a tale procedura; (d) infine, le incoraggianti esperienze preliminari riportate nel trattamento transcateretere della valvola tricuspidale (TTVI) lasciano supporre un suo potenziale ruolo nei pazienti inoperabili, che dovrà comunque essere confermato in ulteriori studi.

Le nuove evidenze soprariportate hanno determinato la necessità di una revisione delle raccomandazioni.

2.2 Metodologia

Nella fase di preparazione di queste linee guida è stato creato per la prima volta un gruppo metodologico, costituito da due delegati dell'ESC e due delegati dell'EACTS, tutti membri anche della Task Force, avente la funzione di assistere la Task Force nella raccolta e nell'interpretazione delle evidenze a sostegno delle specifiche raccomandazioni. Tale gruppo ha svolto

Tabella 3. Le novità introdotte dalle linee guida.

Nuova o aggiornata	Raccomandazioni della versione 2017	Classe	Raccomandazioni della versione 2021	Classe
Sezione 3. Trattamento della fibrillazione atriale nei pazienti con VHD nativa				
Aggiornata	L'escissione chirurgica o l'esclusione esterna della LAA mediante clip può essere presa in considerazione nei pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia valvolare.	IIb	La chiusura della LAA deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio tromboembolico nei pazienti con FA e CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2 che devono essere sottoposti a chirurgia valvolare.	IIa
Aggiornata	I NOAC devono essere presi in considerazione in alternativa agli AVK nei pazienti con stenosi aortica, insufficienza aortica o mitralica che presentano FA.	IIa	Ai fini della prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA candidabili a TAO si raccomanda di preferire i NOAC rispetto agli AVK in presenza di stenosi aortica o insufficienza mitralica e aortica.	I
Sezione 4. Raccomandazioni per le indicazioni al trattamento chirurgico dell'insufficienza aortica severa				
Aggiornata	Il trattamento chirurgico è indicato nei pazienti asintomatici con FEVS $\leq 50\%$ a riposo.	I	Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti asintomatici con DTSVS > 50 mm o DTSVS > 25 mm/m ² di BSA (pazienti di piccola taglia) o con FEVS $\leq 50\%$ a riposo.	I
	Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con FEVS $> 50\%$ a riposo associata a dilatazione VS severa: DTDVS > 70 mm o DTSVS > 50 mm (o DTSVS > 25 mm/m ² di BSA in pazienti di piccola taglia).	IIa		
Nuova			Il trattamento chirurgico può essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con DTSVS > 20 mm/m ² di BSA (specie se di piccola taglia) o con FEVS $\leq 55\%$ a riposo quando l'intervento sia a basso rischio.	IIb
Aggiornata	Si raccomanda la discussione in Heart Team per pazienti selezionati nei quali l'intervento di riparazione della valvola aortica sia fattibile in alternativa alla sostituzione valvolare.	I	La riparazione valvolare aortica, da eseguire presso centri altamente qualificati, può essere presa in considerazione in pazienti selezionati quando si ritiene che possa essere duratura nel tempo.	IIb
Sezione 4. Raccomandazioni per le indicazioni al trattamento chirurgico dell'aneurisma della radice aortica e dell'aorta ascendente a livello del tratto tubulare (indipendentemente dalla severità dell'insufficienza aortica)				
Aggiornata	L'intervento di riparazione aortica valvolare, con reimpianto o rimodellamento mediante tecniche di anuloplastica, è raccomandato in giovani pazienti con dilatazione della radice aortica o valvola aortica tricuspidale, a condizione che sia eseguito da operatori esperti.	I	La sostituzione della radice aortica mediante procedura "valve-sparing" è raccomandata nei pazienti giovani con dilatazione della radice aortica, a condizione che sia eseguita presso centri altamente qualificati e si ritenga che possa essere duratura nel tempo.	I
Sezione 5. Raccomandazioni per le indicazioni all'intervento nei pazienti con stenosi aortica sintomatica e asintomatica				
Stenosi aortica sintomatica				
Aggiornata	L'intervento è indicato nei pazienti sintomatici con stenosi aortica severa ad alto gradiente (gradiente medio ≥ 40 mmHg o velocità di picco ≥ 4.0 m/s).	I	L'intervento è raccomandato nei pazienti sintomatici con stenosi aortica severa ad alto gradiente (gradiente medio ≥ 40 mmHg, velocità di picco ≥ 4.0 m/s e area valvolare ≤ 1.0 cm ² [o ≤ 0.6 cm ² /m ²]).	I
Pazienti asintomatici con stenosi aortica severa				
Nuova			L'intervento deve essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con stenosi aortica severa e disfunzione sistolica VS (FEVS $< 55\%$) non imputabile ad altre cause.	IIa

(continua)

Tabella 3. (segue)

Nuova o aggiornata	Raccomandazioni della versione 2017	Classe	Raccomandazioni della versione 2021	Classe
Aggiornata	La SAVR deve essere presa in considerazione nei pazienti asintomatici con normale frazione di eiezione, che non presentino anomalie al test da sforzo fra quelle sopramenzionate, quando la procedura sia a basso rischio e si riscontri una delle seguenti condizioni: • Stenosi aortica molto severa definita da una $V_{\max} > 5.5$ m/s • Severa calcificazione valvolare e una progressione della $V_{\max} \geq 0.3$ m/s/anno • Marcato aumento dei livelli di BNP (>3 volte il range di normalità corretto per età e sesso) sulla base di misurazioni seriate e non imputabile ad altre cause. • Ipertensione polmonare severa (PAPS >60 mmHg a riposo alla misurazione invasiva) non imputabile ad altre cause.	Ila	L'intervento deve essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con FEVS $>55\%$ e un normale test da sforzo quando la procedura sia a basso rischio e si riscontri una o più delle seguenti condizioni: • Stenosi aortica molto severa (gradiente medio ≥ 60 mmHg o $V_{\max} > 5$ m/s) • Severa calcificazione valvolare (meglio se documentata alla TC cardiaca) e una progressione della $V_{\max} \geq 0.3$ m/s/anno • Marcato aumento dei livelli di BNP (>3 volte il range di normalità corretto per età e sesso) sulla base di misurazioni seriate e non imputabile ad altre cause.	Ila
Sezione 5. Tipologia di intervento raccomandata nei pazienti con stenosi aortica				
Aggiornata	La scelta del tipo di intervento deve essere fatta sulla base di un'accurata valutazione individuale della fattibilità tecnica, soppesando i rischi ed i benefici di ciascun approccio e tenendo conto dell'expertise locale e dei dati di outcome relativi a quel determinato intervento.	I	La scelta del tipo di intervento, se transcateretere o chirurgico, deve essere fatta sulla base di un'accurata valutazione da parte dell'Heart Team delle caratteristiche cliniche, anatomiche e procedurali, soppesando i rischi ed i benefici di ciascun approccio a livello individuale. La raccomandazione dell'Heart Team deve essere discussa con il paziente in maniera che possa prendere una decisione informata.	I
Aggiornata	La SAVR è raccomandata nei pazienti a basso rischio chirurgico (STS o EuroSCORE II $<4\%$ o EuroSCORE I logistico $<10\%$ in assenza di fattori di rischio diversi da quelli contemplati in tali score, quali fragilità, aorta a porcellana, sequele da esposizione del torace a radiazioni).	I	La SAVR è raccomandata nei pazienti giovani a basso rischio chirurgico (<75 anni e con STS-PROM/EuroSCORE II $<4\%$) o nei pazienti ritenuti operabili che non sono candidabili a TAVI con approccio transfemorale.	I
Aggiornata	La procedura di TAVI è raccomandata nei pazienti ritenuti non idonei a SAVR a giudizio dell'Heart Team.	I	La procedura di TAVI è raccomandata nei pazienti anziani (≥ 75 anni) o in quelli ad alto rischio (STS-PROM/EuroSCORE II $>8\%$) o ritenuti inoperabili.	I
Aggiornata	Nei pazienti a più elevato rischio chirurgico (STS o EuroSCORE II $\geq 4\%$ o EuroSCORE I logistico $\geq 10\%$ o con fattori di rischio diversi da quelli contemplati in tali score, quali fragilità, aorta a porcellana, sequele da esposizione del torace a radiazioni), la scelta tra SAVR e TAVI deve essere ad opera dell'Heart Team sulla base delle caratteristiche di ciascun paziente, prediligendo la procedura di TAVI nei pazienti anziani quando sia praticabile l'accesso transfemorale.	I	La SAVR o la procedura di TAVI sono raccomandate nei restanti casi sulla base delle caratteristiche cliniche, anatomiche e procedurali di ciascun paziente.	I
Nuova			La procedura di TAVI con approccio non transfemorale può essere presa in considerazione nei pazienti ritenuti inoperabili e non candidabili a TAVI transfemorale.	Iib

(continua)

Tabella 3. (segue)

Nuova o aggiornata	Raccomandazioni della versione 2017	Classe	Raccomandazioni della versione 2021	Classe
Sezione 6. Indicazioni all'intervento nei pazienti con insufficienza mitralica primaria severa				
Aggiornata	Il trattamento chirurgico è indicato nei pazienti asintomatici con disfunzione VS (DTSVS ≥ 45 mm e/o FEVS $\leq 60\%$).	I	Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti asintomatici con disfunzione VS (DTSVS ≥ 40 mm e/o FEVS $\leq 60\%$).	I
Aggiornata	Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con funzione VS preservata (DTSVD < 45 mm e FEVS $> 60\%$) che presentano FA secondaria ad insufficienza mitralica o ipertensione polmonare (PAPS a riposo > 50 mmHg).	Ila	Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con funzione VS preservata (DTSVD < 40 mm e FEVS $> 60\%$) che presentano FA secondaria ad insufficienza mitralica o ipertensione polmonare (PAPS a riposo > 50 mmHg).	Ila
Aggiornata	Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con FEVS preservata ($> 60\%$) e DTSVS 40-44 mm che presentino un'elevata probabilità di riparazione duratura e un basso rischio chirurgico, e quando l'intervento possa essere eseguito in un Heart Valve Centre e si riscontri almeno una delle seguenti condizioni: • flail di uno dei lembi • dilatazione significativa dell'AS (volume indicizzato ≥ 60 ml/m² di BSA) in ritmo sinusale.	Ila	La riparazione chirurgica della valvola mitrale deve essere presa in considerazione nei pazienti asintomatici a basso rischio con FEVS $> 60\%$, DTSVS < 40 mm e significativa dilatazione dell'AS (volume indicizzato ≥ 60 ml/m ² o diametro ≥ 55 mm) quando possa essere eseguita in un Heart Valve Centre e si ritiene che possa essere duratura nel tempo.	Ila
Sezione 6. Indicazioni nei pazienti con insufficienza mitralica secondaria cronica di grado severo				
Nuova			La procedura valvolare, chirurgica o non, è raccomandata unicamente nei pazienti con insufficienza mitralica secondaria severa che permangono sintomatici nonostante GDMT (inclusa la CRT quando indicata) e deve essere discussa nell'ambito di un Heart Team strutturato.	I
Pazienti con concomitante coronaropatia o altra patologia coronarica che necessita di trattamento				
Nuova			La PCI (e/o la procedura di TAVI) possibilmente seguita da TEER (nel caso di persistente IM secondaria severa) deve essere presa in considerazione nei pazienti sintomatici ritenuti dall'Heart Team non candidabili a chirurgia sulla base delle caratteristiche individuali.	Ila
Aggiornata	Il trattamento chirurgico è indicato nei pazienti con insufficienza mitralica secondaria severa e FEVS $> 30\%$ che devono essere sottoposti a BPAC.	I	La chirurgia valvolare è raccomandata nei pazienti che devono essere sottoposti a BPAC o ad altro intervento di chirurgia cardiaca.	I
Pazienti senza concomitante coronaropatia o altra patologia coronarica che necessita di trattamento				
Aggiornata	La procedura percutanea mediante tecnica "edge-to-edge" può essere presa in considerazione nei pazienti con insufficienza mitralica secondaria severa e FEVS $> 30\%$ che permangono sintomatici nonostante terapia medica ottimale (inclusa la CRT quando indicata), che presentano un rischio chirurgico eccessivo e un'ideale morfologia valvolare all'esame ecocardiografico e per i quali non è indicata la rivascolarizzazione, sempre che l'intervento non sia futile.	Ila	La TEER deve essere presa in considerazione in pazienti sintomatici selezionati, non candidabili a chirurgia ma che presentano caratteristiche tali da conferire una elevata probabilità di risposta al trattamento.	Ila

(continua)

Tabella 3. (segue)

Nuova o aggiornata	Raccomandazioni della versione 2017	Classe	Raccomandazioni della versione 2021	Classe
Aggiornata	Nei pazienti con insufficienza mitralica secondaria severa e FEVS <30% che permangono sintomatici nonostante terapia medica ottimale (inclusa la CRT quando indicata) e per i quali non è indicata la rivascolarizzazione, l'Heart Team può prendere in considerazione la procedura percutanea mediante tecnica "edge-to-edge" o il trattamento chirurgico dopo aver accuratamente valutato l'opportunità di procedere ad impianto di dispositivo di assistenza ventricolare o a trapianto cardiaco sulla base delle caratteristiche di ciascun paziente.	Iib	Nei pazienti sintomatici ad alto rischio che non sono candidabili a chirurgia e non presentano caratteristiche tali da conferire una elevata probabilità di risposta alla TEER, in casi selezionati l'Heart Team può prendere in considerazione l'intervento di TEER o altra procedura valvolare transcateretere dopo aver accuratamente valutato la possibilità di impianto di dispositivo di assistenza ventricolare o di trapianto cardiaco.	Iib
Sezione 8. Indicazioni all'intervento nei pazienti con insufficienza tricuspide primaria				
Aggiornata	Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici o lievemente sintomatici con insufficienza tricuspide primaria severa isolata e progressiva dilatazione VD o deterioramento della funzione VD.	Ila	Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici o lievemente sintomatici con insufficienza tricuspide primaria severa isolata e dilatazione VD che sono ritenuti operabili.	Ila
Sezione 8. Indicazioni all'intervento nei pazienti con insufficienza tricuspide secondaria				
Aggiornata	Dopo pregressa chirurgia delle valvole cardiache di sinistra e in assenza di disfunzione valvolare ricorrente, il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione nei pazienti sintomatici con insufficienza tricuspide severa e progressiva dilatazione/disfunzione VD che non presentano disfunzione VD o VS severa e malattia vascolare polmonare severa o ipertensione.	Ila	Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione nei pazienti sintomatici con insufficienza tricuspide secondaria severa (da sottoporre o sottoposti a chirurgia delle valvole cardiache di sinistra) e dilatazione VD che non presentano disfunzione VD o VS severa e malattia vascolare polmonare severa o ipertensione.	Ila
Nuova			Il trattamento transcateretere può essere preso in considerazione nei pazienti sintomatici con insufficienza tricuspide secondaria severa ritenuti inoperabili e deve essere eseguito in un Heart Valve Centre altamente specializzato nel trattamento della valvulopatia tricuspide.	Iib
Sezione 11. Raccomandazioni per la scelta della protesi valvolare				
Nuova			L'impianto di protesi meccanica può essere preso in considerazione nei pazienti che sono già in terapia anticoagulante a lungo termine perché ritenuti ad alto rischio tromboembolico.	Iib
Aggiornata	L'impianto di bioprotesi deve essere preso in considerazione nei pazienti con un'aspettativa di vita inferiore alla presunta durata della bioprotesi.	Ila	L'impianto di bioprotesi è raccomandato quando sia difficile ottenere un'adeguata anticoagulazione (problemi di compliance, disponibilità non immediata), o quando questa sia controindicata per l'elevato rischio emorragico (pregressa emorragia maggiore, comorbilità, riluttanza del paziente, problemi di compliance, stile di vita, occupazione) o nei pazienti con un'aspettativa di vita inferiore alla presunta durata della bioprotesi.	I

(continua)

Tabella 3. (segue)

Nuova o aggiornata	Raccomandazioni della versione 2017	Classe	Raccomandazioni della versione 2021	Classe
Sezione 11. Raccomandazioni per la gestione peri- e postoperatoria della terapia antitrombotica dopo impianto di protesi valvolare o riparazione valvolare				
Gestione perioperatoria della terapia antitrombotica				
Nuova			Qualora sia necessario interrompere la terapia, si raccomanda il passaggio a TAO nei pazienti che presentano una delle seguenti indicazioni: • Protesi valvolare meccanica • FA associata a stenosi mitralica significativa • FA con CHA₂DS₂-VASc score ≥3 nelle donne o ≥2 negli uomini • Evento trombotico acuto nelle ultime 4 settimane • Elevato rischio tromboembolico acuto.	I
Nuova			Si raccomanda di interrompere tempestivamente la terapia con AVK prima di un intervento di chirurgia elettiva mirando a conseguire un INR <1.5.	I
Nuova			Nei pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico si raccomanda di continuare a somministrare l'aspirina, quando indicata, durante la fase periprocedurale.	I
Nuova			Nei pazienti sottoposti a chirurgia valvolare con indicazione a bridging terapeutico postoperatorio si raccomanda di iniziare l'ENF o l'EBPM 12-14 h dopo l'intervento.	I
Nuova			Nei pazienti con protesi valvolare meccanica si raccomanda di (ri)instaurare la terapia con AVK dal primo giorno postoperatorio.	I
Nuova			Nei pazienti in trattamento con DAPT con recente PCI (<1 mese) che devono essere sottoposti a chirurgia valvolare e non presentano indicazioni alla TAO, si raccomanda di riprendere la somministrazione della terapia con inibitore del recettore P2Y ₁₂ nel postoperatorio non appena si ritenga non vi sia un rischio emorragico.	I
Nuova			Nei pazienti in trattamento con DAPT con recente PCI (<1 mese) che devono essere sottoposti a chirurgia valvolare e non presentano indicazioni alla TAO, può essere presa in considerazione una terapia ponte con inibitori della glicoproteina IIb/IIIa a breve durata d'azione o con cangrelor.	IIb

(continua)

Tabella 3. (segue)

Nuova o aggiornata	Raccomandazioni della versione 2017	Classe	Raccomandazioni della versione 2021	Classe
Pazienti con indicazione a concomitante terapia antiplastrinica				
Aggiornata	Nei pazienti sottoposti a PCI senza complicanze nei quali il rischio emorragico sia superiore al rischio ischemico deve essere presa in considerazione la duplice terapia con AVK e clopidogrel (75 mg/die) in alternativa a 30 giorni di triplice terapia antitrombotica.	Ila	Dopo SCA o PCI priva di complicanze, nei pazienti che necessitano di TAO a lungo termine, si raccomanda di interrompere tempestivamente (≤ 1 settimana) l'aspirina e di proseguire la duplice terapia con anticoagulanti orali e inibitore del recettore P2Y ₁₂ (preferibilmente clopidogrel) per 6 mesi (o 12 mesi in caso di SCA) quando vi sia un basso rischio di trombosi dello stent o quando il rischio emorragico sia superiore al rischio di trombosi dello stent, indipendentemente dal tipo di stent utilizzato.	I
Nuova			Nei pazienti in TAO si raccomanda di sospendere la terapia antiplastrinica dopo 12 mesi.	I
Nuova			Nei pazienti in trattamento con AVK (es. portatori di protesi meccanica), in casi selezionati (es. pazienti con HAS-BLED ≥ 3 o che rispondono ai criteri ARC-HBR e sono a basso rischio di trombosi dello stent) deve essere presa in considerazione la terapia con solo clopidogrel per 12 mesi.	Ila
Nuova			Nei pazienti che necessitano di aspirina e/o clopidogrel in aggiunta agli AVK, deve essere valutato e regolato accuratamente il dosaggio degli AVK mirando ad un INR ai livelli inferiori del range raccomandato con un tempo in range terapeutico $>65-70\%$.	Ila
Nuova			Dopo SCA o PCI priva di complicanze, nei pazienti che necessitano di TAO e terapia antiplastrinica, deve essere presa in considerazione la triplice terapia con aspirina, clopidogrel e anticoagulanti orali per oltre 1 settimana se il rischio di trombosi dello stent è superiore al rischio emorragico, per una durata totale (≤ 1 mese) da definire sulla base della valutazione di entrambi i rischi e da specificare chiaramente al momento della dimissione.	Ila
Sostituzione valvolare chirurgica				
Nuova			Nei pazienti con FA sottoposti ad impianto chirurgico di bioprotesi, dopo 3 mesi dall'intervento deve essere presa in considerazione la terapia con NOAC piuttosto che con AVK.	Ila
Nuova			Nei pazienti senza indicazione alla TAO in condizioni basali deve essere presa in considerazione l'aspirina a basse dosi (75-100 mg/die) o la TAO con AVK nei primi 3 mesi successivi all'impianto chirurgico di bioprotesi in posizione aortica.	Ila
Nuova			Il trattamento con NOAC piuttosto che con AVK può essere preso in considerazione nei pazienti con FA nei primi 3 mesi successivi all'impianto chirurgico di bioprotesi in posizione mitralica.	Ilb

(continua)

Tabella 3. (segue)

Nuova o aggiornata	Raccomandazioni della versione 2017	Classe	Raccomandazioni della versione 2021	Classe
Impianto transcateretere di valvola aortica				
Nuova			La TAO è raccomandata indefinitamente in tutti i pazienti sottoposti a TAVI che abbiano già un'indicazione alla terapia.	I
Aggiornata	La SAPT può essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti a TAVI che presentano un elevato rischio emorragico.	IIb	La SAPT a tempo indeterminato è raccomandata in tutti i pazienti sottoposti a TAVI che non abbiano un'indicazione alla TAO in condizioni basali.	I
Nuova			L'uso routinario della TAO non è raccomandato nei pazienti sottoposti a TAVI che non abbiano un'indicazione alla terapia in condizioni basali.	III
Sezione 11. Raccomandazioni per il trattamento della disfunzione protesica				
Emolisi e leak paravalvolare				
Nuova			La decisione tra chiusura chirurgica o transcateretere di un leak paravalvolare clinicamente significativo deve essere presa tenendo conto del livello di rischio del paziente, della morfologia del leak e dell'expertise locale.	IIa
Trombosi di protesi valvolare biologica				
Nuova			La terapia anticoagulante deve essere presa in considerazione nei pazienti con un ispessimento e una ridotta mobilità dei lembi con conseguente elevazione dei gradienti pressori, almeno fino alla risoluzione.	IIa
Fallimento della bioprotesi				
Nuova			L'impianto "valve-in-valve" di protesi transcateretere in posizione mitralica o tricuspale può essere preso in considerazione in pazienti selezionati ad alto rischio di reintervento.	IIb

ARC-HBR, criteri dell'Academic Research Consortium di alto rischio emorragico; AS, atrio sinistro; AVK, antagonisti della vitamina K; BNP, peptide natriuretico di tipo B; BPAC, bypass aortocoronario; BSA, superficie corporea; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; DTDVS, diametro telediastolico ventricolare sinistro; DTSVS, diametro telesistolico ventricolare sinistro; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GDMT, terapia medica basata sulle linee guida; INR, international normalized ratio; LAA, auricola sinistra; NOAC, anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti; PAPS, pressione arteriosa polmonare sistolica; PCI, procedura coronarica percutanea; SAPT, singola terapia antiaggregante piastrinica; SAVR, sostituzione valvolare aortica chirurgica; SCA, sindrome coronarica acuta; STS-PROM, Society of Thoracic Surgeons-predicted risk of mortality; TAO, terapia anticoagulante orale; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TC, tomografia computerizzata; TEER, riparazione transcateretere con tecnica "edge-to-edge"; VD, ventricolare destra; VHD, valvulopatia; V_{max} , velocità di picco transvalvolare; VS, ventricolare sinistra.

la sua attività principalmente in riferimento ai capitoli dedicati alla stenosi aortica e all'IM secondaria, ma i suoi componenti sono comunque rimasti a disposizione dei membri della Task Force per risolvere anche specifiche questioni metodologiche.

2.3 Contenuti di queste linee guida

Nell'ambito delle VHD, il processo decisionale implica una diagnosi accurata, il timing dell'intervento, la valutazione del rischio e, sulla base di questi, la selezione dell'intervento più appropriato. Queste linee guida sono focalizzate sul trattamento delle VHD acquisite e non comprendono le forme di endocardite⁴ o congenite⁵ (incluse le patologie della valvola polmonare), né raccomandazioni relative alla cardiologia dello sport e alla pratica di attività fisica nei pazienti con malattie cardiovascolari⁶, in quanto già oggetto di altre specifiche linee guida ESC.

2.4 Nuovo format delle linee guida

Queste nuove linee guida sono state redatte nell'ottica di facilitarne l'utilizzo nella pratica clinica e soddisfare le richieste dei lettori concentrandosi su raccomandazioni chiare e concise. Nei punti chiave riportati alla fine del documento sono sintetizzati gli aspetti più importanti, mentre nella sezione dedicata alle lacune nelle evidenze sono proposti alcuni argomenti che potrebbero costituire l'oggetto di futuri studi. Questo documento è in linea con quanto riportato nel capitolo sulle VHD incluso nell'ESC Textbook of Cardiovascular Medicine (ISBN: 9780198784906) ed i due testi sono da intendersi complementari. Le informazioni di base e la discussione dettagliata dei dati che hanno portato alla formulazione delle raccomandazioni sono riportate nel relativo capitolo del libro.

2.5 Come utilizzare queste linee guida

È importante sottolineare che, in ultima analisi, molteplici fattori concorrono a determinare il trattamento più appropriato per ciascun paziente di una determinata comunità, quali la disponibilità delle attrezzature diagnostiche, la competenza e l'esperienza del cardiologo o del chirurgo, soprattutto in relazione agli interventi riparativi o percutanei, e in particolare i desideri del paziente ben informato. Inoltre, in ragione della mancanza di dati basati sull'evidenza in ambito di VHD, la maggior parte delle raccomandazioni sono frutto in buona parte del consenso degli esperti e, quindi, talune situazioni cliniche possono richiedere provvedimenti che si discostano da quanto indicato in queste linee guida.

3. CONSIDERAZIONI GENERALI

In questa sezione vengono definiti e discussi i concetti che accomunano le diverse forme di VHD, incluso l'Heart Team e l'Heart Valve Centre, e i principali step della valutazione del paziente con VHD, nonché le patologie cardiache più frequentemente associate.

3.1 Concetti di Heart Team e Heart Valve Centre

I centri d'eccellenza dedicati al trattamento delle VHD (Heart Valve Centres) hanno l'obiettivo primario di fornire una qualità ottimale delle cure mediante un approccio incentrato sul paziente. I principali requisiti di tali centri sono indicati nella Tabella 4.

Tabella 4. Requisiti di un Heart Valve Centre.

Requisiti
Un centro che esegue procedure valvolari di concerto con i dipartimenti di cardiologia e cardiocirurgia istituzionali con operatività h24, 7/7 giorni.
Heart Team: cardiologo clinico, cardiologo interventista, cardiocirurgo, specialista di diagnostica per immagini esperto in imaging interventistico, cardio-anestesista.
Eventuali ulteriori specialisti: specialista dello scompenso cardiaco, elettrofisiologo, geriatra e altri professionisti (intensivista, chirurgo vascolare, infettivologo, neurologo). Il personale infermieristico dedicato rappresenta una risorsa importante per l'Heart Team.
L'Heart Team deve riunirsi periodicamente e svolgere la sua attività adempiendo alle procedure operative standard e alle modalità di governance clinica definite a livello locale.
È auspicabile la disponibilità di una sala di emodinamica ibrida.
Deve essere prevista la possibilità di eseguire l'intero spettro delle procedure valvolari chirurgiche e transcateretere.
Alto volume di attività per centro ed operatori.
Imaging multimodale, comprensivo di ecocardiografia, TC cardiaca, RMC e medicina nucleare, nonché esperienza nel guidare le procedure chirurgiche e interventistiche.
Una Heart Valve Clinic per la gestione ambulatoriale e del follow-up.
Revisione dei dati: valutazione continua degli esiti congiuntamente al controllo della qualità e/o audit locale/esterno.
Programmi educazionali rivolti alle cure primarie del paziente, all'addestramento degli operatori e dei tecnici di imaging diagnostico e interventistico e al cardiologo di riferimento.

RMC, risonanza magnetica cardiaca; TC, tomografia computerizzata.

Tale obiettivo viene conseguito mediante l'esecuzione di un elevato volume di procedure unitamente alla formazione specialistica, all'aggiornamento continuo e allo specifico interesse clinico. Un Heart Valve Centre deve adoperarsi affinché il paziente con VHD sia indirizzato tempestivamente ad una valutazione completa prima che si verifichi un danno irreversibile.

Le decisioni sulla scelta del trattamento o dell'intervento devono essere prese dall'Heart Team sulla base di una condivisione attiva e collaborativa fra i vari professionisti che ne fanno parte: il cardiologo clinico, il cardiologo interventista, il cardiocirurgo, lo specialista di diagnostica per immagini esperto in imaging interventistico^{7,8}, il cardio-anestesista e, se necessario, altri professionisti (es. specialista dello scompenso cardiaco o elettrofisiologo). Anche il personale infermieristico dedicato con esperienza nell'assistenza ai pazienti con VHD rappresenta una risorsa importante per l'Heart Team. L'approccio in Heart Team è particolarmente indicato nella gestione dei pazienti ad alto rischio e in quelli asintomatici, o quando vi sia incertezza o manchino chiare evidenze per guidare la scelta terapeutica.

Una componente importante dell'Heart Valve Centre è rappresentata dall'Heart Valve Clinic, che ha lo scopo di fornire un'organizzazione standardizzata dell'assistenza basata sulle linee guida. Nei pazienti seguiti presso tali strutture è stato riportato un miglioramento dell'outcome⁹.

I medici esperti nella gestione delle VHD e il personale infermieristico dedicato provvedono ad organizzare le visite ambulatoriali indirizzando il paziente, quando opportuno, all'Heart Team, specialmente quando il paziente sviluppa sintomi o presenta un aggravamento della sintomatologia prima della visita programmata successiva^{10,11}.

Oltre all'intero spettro di interventi valvolari, deve essere anche disponibile l'expertise nel trattamento interventistico e chirurgico della malattia coronarica (CAD), delle patologie vascolari e delle relative complicanze.

Le tecniche che richiedono una rapida curva di apprendimento possono essere eseguite con migliori risultati presso strutture ospedaliere specialistiche ad elevato volume di procedure. La relazione tra volume di procedure chirurgiche e transcateretere effettuate ed outcome, sebbene complessa, non deve essere trascurata¹²⁻¹⁴, anche se in ragione delle disparità esistenti tra i paesi ad alto e medio reddito resta tuttora controverso quale sia il volume minimo di attività necessario per singolo operatore o per centro in grado di assicurare un'assistenza di alta qualità¹⁵. I programmi TAVI ad alto volume sono associati ad una minore mortalità a 30 giorni, specie quando attuati presso centri che eseguono un elevato numero di procedure di sostituzione valvolare aortica chirurgica (SAVR)^{16,17}. I dati disponibili sulla riparazione transcateretere della valvola mitrale^{14,18}, e ancor più sulle procedure transcateretere della valvola tricuspidale, sono più limitati.

La performance non è tuttavia esclusivamente correlata al volume delle procedure ma è altrettanto importante una valutazione interna della qualità mediante la registrazione sistematica dei dati procedurali e dell'outcome dei pazienti a livello di ciascun Valve Centre, così come la partecipazione a registri nazionali o istituiti dall'ESC/EACTS.

Un Heart Valve Centre deve prevedere programmi di training strutturati e possibilmente combinati per i cardiologi interventisti, i cardiocirurghi e gli specialisti in imaging^{13,19,20} (<https://ebcts.org/syllabus/>). Le nuove tecniche devono essere

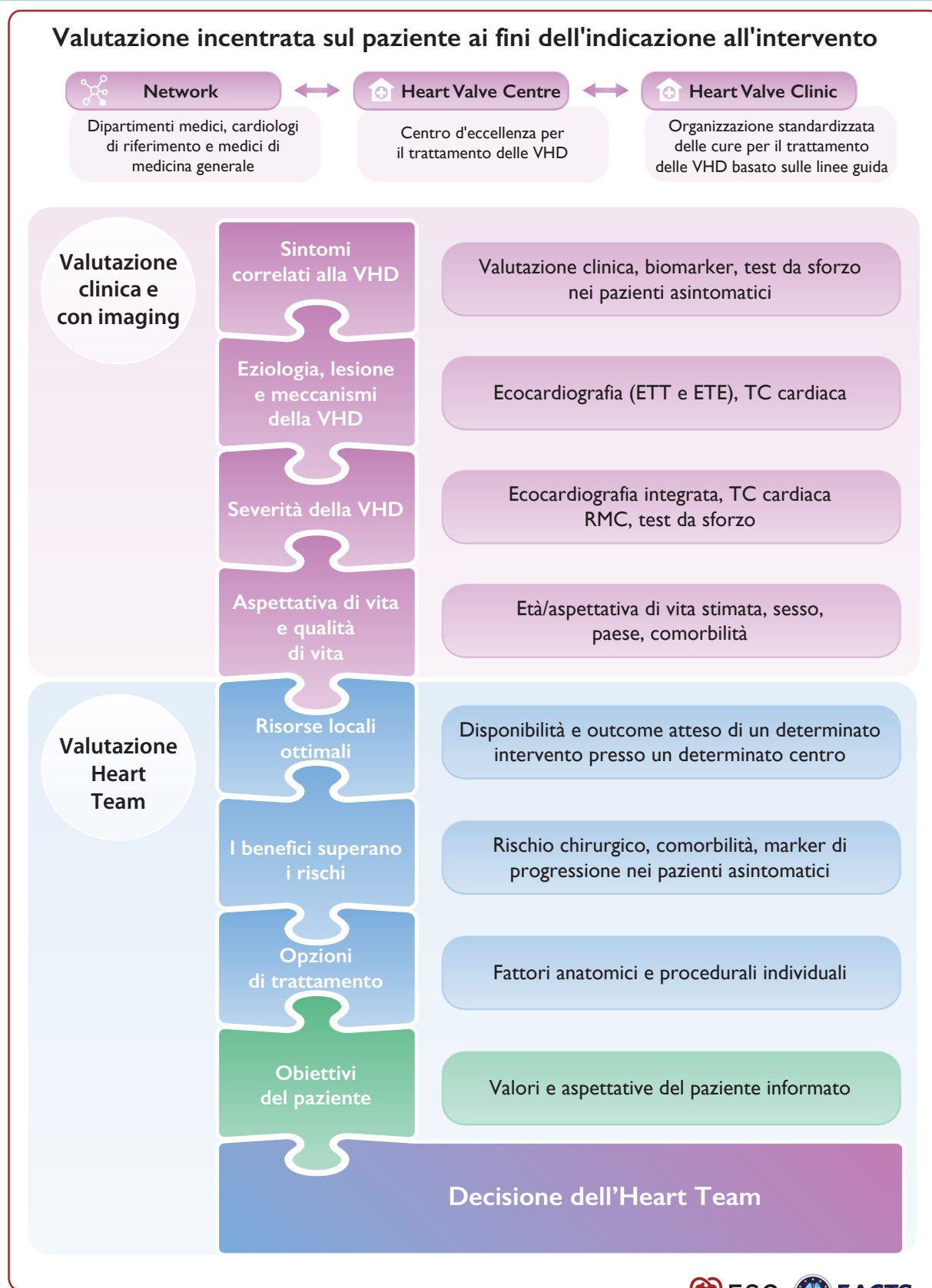




Figura 1. Illustrazione centrale: Valutazione incentrata sul paziente ai fini dell'indicazione all'intervento.

ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; RMC, risonanza magnetica cardiaca; TC, tomografia computerizzata; VHD, valvulopatia.

insegnate da mentori competenti al fine di ridurre al minimo gli effetti della curva di apprendimento.

Infine, gli Heart Valve Centre devono contribuire a ottimizzare la gestione dei pazienti con VHD, fornire altrettanti servizi a livello di comunità e promuovere lo sviluppo di reti coinvolgendo altri dipartimenti medici, i cardiologi di riferimento ed i medici di medicina generale.

3.2 Valutazione del paziente

La valutazione del paziente affetto da VHD si prefigge di diagnosticare, quantificare ed esaminare il meccanismo sottostante la patologia e le sue conseguenze.

3.2.1 Valutazione clinica

Un'accurata valutazione è essenziale per la raccolta dell'anamnesi del paziente e per la disamina della sintomatologia, nonché per eseguire l'esame obiettivo, specie l'auscultazione, e ricercare eventuali segni di scompenso cardiaco. Inoltre occorre prestare particolare attenzione alla valutazione delle comorbidità associate e delle condizioni generali. I questi fondamentali da porre ai fini dell'indicazione all'intervento sono riassunti nella Figura 1 (Illustrazione centrale).

3.2.2 Ecocardiografia

Dopo aver eseguito un'adeguata valutazione clinica, l'ecocardiografia rappresenta la metodica primaria per confermare la diagnosi di VHD e per valutarne l'eziologia, i meccanismi, la funzione, il grado di severità e la prognosi. L'esame ecocardiografico deve essere eseguito e interpretato da personale appropriatamente addestrato^{22,23}.

I criteri ecocardiografici per la definizione della stenosi e dell'insufficienza valvolare severa, riportati in dettaglio in specifici documenti ai quali si rimanda^{24,25}, sono sintetizzati nelle relative sezioni di queste linee guida. L'esame ecocardiografico è anche fondamentale per determinare la fattibilità di un determinato intervento.

Gli indici di ingrandimento e di funzione ventricolare sinistra (VS) costituiscono dei forti fattori prognostici. Studi recenti suggeriscono che lo strain longitudinale globale ha un valore prognostico superiore alla frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS), anche se non vi è concordanza sui valori cut-off^{26,27}. L'ecocardiografia transesofagea (ETE) deve essere presa in considerazione nei casi in cui la qualità delle immagini all'ecocardiografia transtoracica (ETT) sia subottimale o quando si sospetti la presenza di disfunzione protesica o endocardite. L'ETE è anche utile per valutare le caratteristiche anatomiche ai fini dell'intervento di riparazione. L'ETE intraoperatoria, preferibilmente 3D, viene utilizzata per guidare le procedure transcateretere della valvola mitrale e tricuspide e per valutare il risultato immediato della chirurgia valvolare. L'imaging multimodale può rendersi necessario in particolari situazioni per valutare e/o guidare la procedura di TAVI e gli interventi transcateretere della valvola mitrale^{28,29}.

3.2.3 Altre indagini non invasive

3.2.3.1 TEST DA SFORZO

Il test da sforzo ha lo scopo primario di palesare la manifestazione oggettiva dei sintomi in quei pazienti che sostengono di essere asintomatici ed è particolarmente utile per la stratificazione del rischio in caso di stenosi aortica³⁰. Permette inoltre di definire il livello di attività fisica consentito, inclusa la partecipazione agli sport. È da sottolineare che lo stress test

è sicuro e utile nei pazienti asintomatici con VHD ma, al contrario, i dati della survey VHD II indicano che tale esame viene eseguito raramente in questa categoria di pazienti¹.

L'ecocardiografia da sforzo può consentire di meglio individuare l'origine cardiaca della dispnea. L'impatto prognostico è stato soprattutto dimostrato in presenza di stenosi aortica o IM^{31,32}.

Il ricorso allo stress test è invece sconsigliato allo scopo di identificare la presenza di concomitante CAD nel contesto di una patologia valvolare severa in ragione del limitato valore diagnostico e dei potenziali rischi nei pazienti sintomatici con stenosi aortica.

3.2.3.2 RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

Nei pazienti con qualità inadeguata delle immagini all'esame ecocardiografico deve essere eseguita la RMC al fine di stimare la severità delle lesioni valvolari, in particolar modo di quelle rigurgitanti, e di analizzare i volumi ventricolari, la funzione sistolica, le anomalie dell'aorta ascendente e la fibrosi miocardica³³. La RMC è la tecnica di riferimento per la valutazione dei volumi e della funzione del ventricolo destro ed è pertanto particolarmente utile nella determinazione delle conseguenze dell'insufficienza tricuspide³⁴. Ha inoltre un valore incrementale nella valutazione del grado di severità dell'insufficienza aortica o mitralica.

3.2.3.3 TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

La TC cardiaca può contribuire a stimare la severità della patologia valvolare, soprattutto in presenza di stenosi aortica^{35,36} e di eventuale patologia concomitante dell'aorta toracica (dilatazione, calcificazione), nonché a determinare l'estensione delle calcificazioni dell'anulus mitralico (MAC). La TC cardiaca deve essere eseguita ogniqualvolta si rilevi una dilatazione dell'aorta >40 mm all'ecocardiogramma allo scopo di meglio definire il diametro aortico e valutare la morfologia e la configurazione dell'aorta. Tale metodica svolge un ruolo fondamentale nella pianificazione pre-procedurale dei pazienti candidati a TAVI e può rivelarsi utile anche nel valutare il mismatch protesi-paziente (PPM)³⁷. È altrettanto basilare nella pianificazione pre-procedurale degli interventi sulla valvola mitrale e tricuspide³⁸. La tomografia ad emissione di positroni (PET)/TC cardiaca è utile nei pazienti con sospetta endocardite su valvola protesica^{39,40}.

3.2.3.4 CINEFLUOROSCOPIA

La cinefluoroscopia si rivela particolarmente utile nel valutare la cinetica delle formazioni che occludono una protesi meccanica.

3.2.3.5 BIOMARKER

I livelli sierici di peptide natriuretico di tipo B (BNP) corretti per età e sesso sono utili nei pazienti asintomatici e possono contribuire a definire il timing ottimale per eseguire un determinato intervento⁴¹, specie se si assiste ad un'elevazione dei livelli nel corso del follow-up. Sono stati testati anche biomarker di fibrosi miocardica, infiammazione e rimodellamento ventricolare sfavorevole, che possono essere d'aiuto nel processo decisionale⁴².

3.2.3.6 MULTIMARKER E STADIAZIONE

Nei pazienti con stenosi aortica di grado almeno moderato e con FEVS >50%, la stadiazione in base al danno provoca-

to dalla stenosi aortica a livello del ventricolo sinistro/destro, dell'atrio sinistro (AS), della valvola mitrale/tricuspidale e della circolazione polmonare si è dimostrata predittiva di un eccesso di mortalità post-TAVI e SAVR e può contribuire a identificare quei pazienti che possono trarre beneficio da un intervento^{43,44}.

3.2.4 Indagini invasive

3.2.4.1 ANGIOGRAFIA CORONARICA

La coronarografia è raccomandata per identificare l'eventuale presenza di CAD nei pazienti candidati a chirurgia valvolare o ad altro intervento in maniera da determinare se sia necessaria una procedura associata di rivascolarizzazione coronarica (vedi le raccomandazioni per il trattamento della CAD nei pazienti con VHD)^{45,46}. In alternativa, per escludere la presenza di CAD nei pazienti a basso rischio di aterosclerosi può essere usata la TC cardiaca, in virtù del suo elevato valore predittivo negativo. L'utilità della riserva frazionale di flusso e dell'"instantaneous wave-free ratio" resta da definire chiaramente nel contesto delle VHD ed occorre prestare attenzione nell'interpretare queste misurazioni nei pazienti con VHD, in particolar modo se affetti da stenosi aortica^{47,48}.

3.2.4.2 CATETERISMO CARDIACO

La misurazione delle pressioni e della portata cardiaca, nonché l'esecuzione della ventricolografia e dell'aortografia per valutare la performance ventricolare e l'insufficienza valvolare, devono essere circoscritte a quei casi in cui i risultati delle indagini non invasive mediante imaging multimodale si siano dimostrati non dirimenti o discordanti rispetto ai reperti clinici. Un'elevata pressione polmonare costituisce il solo criterio a supporto dell'indicazione alla chirurgia ed i riscontri ecocardiografici devono essere confermati mediante misurazione invasiva. Il cateterismo cardiaco destro è indicato anche nei pazienti con insufficienza tricuspide severa in quanto la misurazione Doppler del gradiente pressorio può non essere fattibile o può sottostimare la severità dell'ipertensione polmonare.

3.2.5 Valutazione delle comorbidità

La scelta di un determinato esame volto alla definizione delle comorbidità è subordinata alla valutazione clinica.

3.3 Stratificazione del rischio

La stratificazione del rischio si applica a qualsiasi tipo di intervento ed è necessaria per soppesare i rischi connessi all'intervento rispetto alla storia naturale attesa della VHD e ai fini della scelta del tipo di intervento. La maggior parte delle esperienze disponibili riguardano il trattamento chirurgico e la procedura di TAVI.

3.3.1 Score di rischio

Gli score STS-PROM (Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality, <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculator>) ed EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II, <http://www.euroscore.org/calc.html>) consentono un'accurata discriminazione dei pazienti a basso e alto rischio chirurgico e nella maggior parte dei casi dimostrano una buona calibrazione nel predire l'outcome dopo chirurgia valvolare^{49,50}, ad eccezione dei pazienti ad alto rischio per i quali la stima del rischio può rivelarsi meno accurata⁵¹. L'STS-PROM è uno score dinamico che varia nel tempo. Inoltre

è da sottolineare che gli score di rischio non sono stati validati per la chirurgia isolata della valvola tricuspidale.

Quando considerati singolarmente, gli score di rischio chirurgico presentano delle importanti limitazioni nell'utilizzo pratico nei pazienti sottoposti ad intervento transcateretere in quanto non annoverano alcuni fattori di rischio maggiori come la fragilità o alcuni fattori anatomici in grado di influire sull'esito della procedura, sia chirurgica che transcateretere (aorta a porcellana, pregressa irradiazione toracica, MAC).

Sono stati elaborati dei nuovi score per la stima del rischio nei pazienti candidati a TAVI che, seppur gravati da una serie di limitazioni, sono dotati di una migliore accuratezza e potere discriminante rispetto agli score di rischio chirurgico⁵²⁻⁵⁴ (Tabella 1 dell'Addenda online).

Per altre procedure interventistiche, come quelle su valvola mitrale o tricuspidale, le esperienze che si sono avvalse della stratificazione del rischio sono al momento limitate.

3.3.2 Altri fattori

Ulteriori fattori da tenere in considerazione comprendono:

- La fragilità, definita da una diminuzione della riserva fisiologica e della capacità di mantenere l'omeostasi a cui consegue una maggiore vulnerabilità agli stress e un rischio più elevato di morbidità e mortalità sia post-chirurgia che post-TAVI⁵⁵. La valutazione della fragilità, mediante diversi strumenti disponibili (Tabelle 2⁵⁹ e 3⁶⁰ dell'Addenda online), non deve basarsi su un approccio soggettivo come l'"eyeball test" ma piuttosto su una combinazione di più misure oggettive⁵⁵⁻⁵⁹.
- La malnutrizione⁶¹ e i disturbi cognitivi⁶², entrambi fattori predittivi di prognosi sfavorevole.
- Altre insufficienze d'organo maggiori (Tabella 4 dell'Addenda online), in particolare la combinazione di patologia polmonare severa^{63,64}, dolore postoperatorio da sternotomia o toracotomia e anestesia generale prolungata che nei pazienti sottoposti a SAVR mediante sternotomia completa possono indurre complicanze polmonari. Esiste una correlazione positiva tra deterioramento della funzione renale e aumentato rischio di morte dopo procedura chirurgica o transcateretere⁶⁵, specie a fronte di una velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min. Anche la patologia epatica rappresenta un importante fattore prognostico⁶⁶.
- Aspetti anatomici, che possono condizionare la performance procedurale, come l'aorta a porcellana o la presenza di MAC severa⁶⁷ (vedi Tabella 6 nella sezione 5.1.3 e Figura 1 dell'Addenda online).

All'estremo opposto dello spettro del rischio devono essere evitati gli interventi ritenuti futili. Un trattamento viene definito futile quando sia privo di efficacia medica, specie se a giudizio del medico la terapia difficilmente produrrà i risultati clinici attesi, o quando non si associ ad una sopravvivenza apprezzabile secondo i valori personali del paziente. La valutazione della futilità va oltre la sopravvivenza e include il recupero funzionale, di cui occorre tener conto in particolar modo nel caso di interventi transcateretere⁶³.

La valutazione del rapporto rischio/beneficio di un determinato intervento è maggiormente complessa nei soggetti anziani a causa dell'elevata prevalenza di comorbidità; pertanto, in questa specifica popolazione di pazienti diventa fondamentale il ruolo dell'Heart Team (Tabella 5 dell'Addenda online).

3.4 Aspetti correlati al paziente

Occorre tenere conto dell'aspettativa di vita correlata al paziente e della qualità di vita attesa, informando in maniera esaustiva sia il paziente che i suoi familiari e fornendo loro assistenza nel prendere la decisione riguardo all'opzione terapeutica ottimale¹³. Un approccio centrato sul paziente deve tenere in considerazione tanto le misure di esito quanto quelle di esperienza riferite dal paziente, rendendo questi parametri parte integrante della scelta informata offerta ai pazienti^{68,69}.

Le cure sono da ritenersi non futili quando i benefici in termini di miglioramento della sintomatologia coincidono con gli obiettivi del paziente, mentre sono da ritenersi futili quando verosimilmente si preveda che non possano determinare un prolungamento della vita o alleviare i sintomi⁷⁰.

3.5 Risorse locali

Per quanto sia auspicabile che gli Heart Valve Centre siano in grado di eseguire un ampio spettro di procedure sia chirurgiche che transcateretere, in particolari ambiti la specializzazione e quindi il livello di competenza possono differire e devono essere tenuti in considerazione nell'indirizzare il paziente in determinate circostanze, come nel caso di procedure complesse di riparazione valvolare chirurgica o transcateretere.

Inoltre, la disseminazione degli interventi transcateretere nel mondo è eterogenea ed ampiamente dipendente dalle disuguaglianze socioeconomiche^{15,71}. Una gestione coscienziosa delle risorse economiche è una responsabilità fondamentale dell'Heart Team.

3.6 Trattamento delle condizioni associate

3.6.1 Malattia coronarica

Le opzioni di trattamento delle VHD nei pazienti con concomitante CAD sono sintetizzate nella relativa tabella delle raccomandazioni e sono descritte più dettagliatamente nelle specifiche sezioni di queste linee guida (sezioni 5 e 6.2) così come in altri specifici documenti ai quali si rimanda^{45,46,72,73}.

3.6.2 Fibrillazione atriale

Le raccomandazioni dettagliate sul trattamento dei pazienti con fibrillazione atriale (FA), compresa la gestione della terapia anticoagulante, sono riportate nelle relative linee guida alle quali si rimanda⁷⁴. Sulla base delle analisi per sottogruppi di studi randomizzati controllati (RCT) condotti con apixaban, dabigatran, edoxaban e rivaroxaban, i NOAC sono raccomandati nei pazienti con stenosi aortica, insufficienza aortica o mitralica che presentano FA⁷⁵⁻⁷⁸, mentre non sono raccomandati nei pazienti con FA associata a stenosi mitralica clinicamente significativa o nei portatori di protesi meccanica.

L'ablazione chirurgica della FA combinata con la chirurgia della valvola mitrale è efficace nel ridurre l'incidenza della FA ma non ha alcun impatto sulla sopravvivenza aggiustata a breve termine. Dopo ablazione chirurgica è stato osservato un aumento dei tassi di impianto di pacemaker (9.5% vs 7.6% nel gruppo con FA non sottoposto ad ablazione chirurgica)⁷⁹. L'ablazione concomitante della FA deve essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, soppesando i benefici derivanti dalla libertà da aritmie atriali in rapporto ai fattori di rischio per recidiva quali età, dilatazione dell'AS, anni trascorsi con FA, disfunzione renale e altri fattori di rischio cardiovascolare. Inoltre, allo scopo di ridurre il rischio tromboembolico, nei pazienti con FA e CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 deve essere presa in considerazione la chiusura dell'auricola sinistra (LAA) contestual-

Raccomandazioni per il trattamento della CAD nei pazienti con VHD

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Diagnosi di CAD		
La coronarografia è raccomandata prima dell'intervento di chirurgia valvolare nei pazienti con VHD severa che presentano una qualsiasi delle seguenti condizioni: • Storia di malattia cardiovascolare • Sospetta ischemia miocardica^c • Disfunzione sistolica del VS • Età >40 anni negli uomini o età postmenopausale nelle donne • ≥ 1 fattore di rischio cardiovascolare.	I	C
La coronarografia è raccomandata per la valutazione dell'IM secondaria severa.	I	C
L'angio-TC cardiaca deve essere presa in considerazione in alternativa alla coronarografia prima dell'intervento di chirurgia valvolare nei pazienti con VHD severa che presentano una bassa probabilità di CAD ^d .	IIa	C
Indicazioni alla rivascolarizzazione miocardica		
L'intervento di BPAC è raccomandato nei pazienti con indicazione primaria a chirurgia valvolare aortica/mitralica/tricuspidale e stenosi coronarica $\geq 70\%$ ^{e,f} .	I	C
L'intervento di BPAC deve essere preso in considerazione nei pazienti con indicazione primaria a chirurgia valvolare aortica/mitralica/tricuspidale e stenosi coronarica $\geq 50-70\%$.	IIa	C
La PCI deve essere presa in considerazione nei pazienti con indicazione primaria a procedura di TAVI che presentano stenosi coronarica $\geq 70\%$ nel tratto prossimale.	IIa	C
La PCI deve essere presa in considerazione nei pazienti con indicazione primaria a riparazione percutanea di valvola mitrale che presentano stenosi coronarica $\geq 70\%$ nel tratto prossimale.	IIa	C

BPAC, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; FFR, riserva frazionale di flusso; IM, insufficienza mitralica; PCI, procedura coronarica percutanea; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TC, tomografia computerizzata; VHD, valvulopatia; VS, ventricolo sinistro.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cDolore toracico, risultati alterati ai test non invasivi.

^dL'angio-TC cardiaca può essere utilizzata anche nei pazienti che necessitano di chirurgia d'urgenza per endocardite infettiva acuta con estese vegetazioni in prossimità degli osti coronarici.

^ePer le stenosi del tronco comune può essere preso in considerazione un restringimento $\geq 50\%$.

^fUn valore di FFR ≤ 0.8 costituisce un utile cut-off che depone per la necessità di intervento nei pazienti con patologia valvolare mitralica o tricuspidale, mentre non è stato ancora validato nei pazienti con stenosi aortica.

Adattata da^{45,72}.

mente alla chirurgia valvolare⁸⁰⁻⁸², assicurandosi che la tecnica chirurgica selezionata garantisca la completa occlusione della LAA. Nei pazienti con FA che presentano fattori di rischio per ictus, allo stato attuale è raccomandata la terapia anticoagulante orale (TAO) a lungo termine, indipendentemente dall'ablazione chirurgica della FA e/o della chiusura chirurgica della LAA.

Le raccomandazioni per il trattamento della FA nei pazienti con VHD nativa sono riassunte nella tabella che segue mentre quelle relative ai pazienti con protesi valvolare e all'associazione di anticoagulanti con agenti antiplastrinici nei pazienti sottoposti a PCI sono riportate nella sezione 11 (sezione 11.3.2.2 e relativa tabella delle raccomandazioni per la gestione peri- e postoperatoria della terapia antitrombotica dopo impianto di protesi valvolare o riparazione valvolare).

Raccomandazioni per il trattamento della fibrillazione atriale nei pazienti con VHD nativa

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Terapia anticoagulante		
Ai fini della prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA candidabili a TAO si raccomanda di preferire i NOAC rispetto agli AVK in presenza di stenosi aortica o insufficienza mitralica e aortica ^{75-78,83,84} .	I	A
L'uso dei NOAC non è raccomandato nei pazienti con FA e stenosi mitralica moderato-severa.	III	C
Intervento chirurgico		
Nei pazienti sottoposti a chirurgia valvolare deve essere presa in considerazione la concomitante ablazione della FA, soppesando i benefici derivanti dalla libertà da aritmie atriali in rapporto ai fattori di rischio per recidiva (dilatazione dell'AS, anni trascorsi con FA, età, disfunzione renale e altri fattori di rischio cardiovascolare) ^{79,85-90} .	IIa	A
La chiusura della LAA deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio tromboembolico nei pazienti con FA e CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2 che devono essere sottoposti a chirurgia valvolare ⁸² .	IIa	B

AS, atrio sinistro; AVK, antagonisti della vitamina K; FA, fibrillazione atriale; LAA, auricola sinistra; NOAC, anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti; TAO, terapia anticoagulante orale.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

3.7 Profilassi dell'endocardite

La profilassi antibiotica deve essere presa in considerazione nei pazienti candidati a procedure ad alto rischio che sono portatori di protesi valvolari, comprese quelle transcateretere, o di materiale protesico usato nella riparazione valvolare e nei pazienti con pregressi episodi di endocardite infettiva⁴. In questa popolazione di pazienti è necessario prestare particolare attenzione all'igiene dentale e cutanea e all'adozione di appropriate tecniche asettiche nel corso di qualsiasi procedura invasiva. La profilassi antibiotica deve essere presa in considerazione nelle procedure dentali che comportano la manipolazione del tessuto gengivale o della regione periapicale dentale o della mucosa orale⁴.

3.8 Profilassi della febbre reumatica

La profilassi della cardite reumatica deve mirare in linea preferenziale a prevenire il primo attacco di febbre reumatica acuta. La terapia antibiotica delle faringotonsilliti da streptococco di gruppo A è cruciale in prevenzione primaria. Attualmente sono in corso studi sullo screening ecocardiografico in associazione alla profilassi antibiotica secondaria nei bambini con evidenza di malattia reumatica latente al fine di ridurre la prevalenza nelle regioni endemiche⁹¹. Nei pazienti con malattia reumatica documentata è raccomandata la profilassi a lungo termine contro la febbre reumatica con somministrazione di benzilpenicillina benzatina 1.2 MUI ogni 3-4 settimane per 10 anni. Nei pazienti ad alto rischio deve essere presa in considerazione la profilassi a vita in relazione alla severità della VHD e del tempo di esposizione allo streptococco di gruppo A⁹²⁻⁹⁵.

4. INSUFFICIENZA AORTICA

L'insufficienza aortica può essere causata da una malattia primitiva delle cuspidi e/o da anomalie della geometria della radice aortica e dell'aorta ascendente. L'insufficienza della valvola aortica bicuspidale e tricuspidale legata a processi degenerativi costituisce la forma più comune nei paesi industrializzati, rappresentando l'eziologia sottostante dell'insufficienza aortica in circa due terzi dei casi secondo quanto riportato nel registro EURObservational Registry Programme Valvular Heart Disease II¹. Altre cause comprendono l'endocardite infettiva e l'endocardite reumatica. L'insufficienza aortica acuta di grado severo è dovuta nella maggior parte dei casi ad endocardite infettiva e più raramente a dissezione aortica.

4.1 Valutazione

L'ecocardiografia costituisce l'esame cardine per visualizzare l'anatomia valvolare, quantificare l'entità del rigurgito valvolare, valutare i meccanismi sottostanti, definire la morfologia dell'aorta e determinare la fattibilità o meno dell'intervento di "valve-sparing" o di riparazione valvolare^{96,97}. L'identificazione dei meccanismi che sottendono l'insufficienza aortica segue gli stessi principi applicati per l'IM, vale a dire: nel tipo 1 le cuspidi appaiono normali ma è presente un difetto di coaptazione conseguente alla dilatazione della radice aortica che determina un jet di rigurgito centrale; il tipo 2 definisce la presenza di un prollasso di una o più cuspidi con jet di rigurgito eccentrico; il tipo 3 è caratterizzato da ispessimento e retrazione delle cuspidi con ampio jet centrale o eccentrico⁹⁶. Per la quantificazione dell'entità del rigurgito valvolare viene adottato un approccio integrato che tiene conto di parametri qualitativi, semiquantitativi e quantitativi^{24,98} (Tabella 5). Nel guidare la decisione verso il trattamento chirurgico possono rivelarsi utili anche nuovi parametri ecocardiografici 3D o di strain bidimensionale (2D) come lo strain longitudinale globale VS, in particolar modo nei pazienti con valori borderline di FEVS⁹⁹. All'ecocardiografia 2D la radice aortica e l'aorta ascendente vengono misurate in quattro punti e cioè a livello dell'anulus, dei seni di Valsalva, della giunzione sinotubulare e dell'aorta ascendente nel tratto tubulare^{100,101}. Le determinazioni sono eseguite in proiezione parasternale asse lungo in telediastole con metodo "leading edge-to-leading edge", fatta eccezione per l'anulus aortico che viene misurato in mesosistole. Ai fini delle implicazioni in termini di chirurgia, è importante differenziare tre fenotipi di aorta ascendente: l'aneurisma della radice aortica (seni di Valsalva

Tabella 5. Criteri ecocardiografici per la definizione di insufficienza aortica severa.

Criteri qualitativi	
Morfologia valvolare	Anormale/flail/ampio difetto di coaptazione
Flusso di rigurgito al color Doppler ^a	Ampio nei jet centrali, variabile nei jet eccentrici
Segnale del jet di rigurgito al Doppler continuo	Intenso
Altro	Inversione oloedistolica del flusso in aorta ascendente (VTD >20 cm/s)
Criteri semiquantitativi	
Diametro della vena contracta (mm)	>6
Tempo di dimezzamento pressorio ^b (ms)	<200
Criteri quantitativi	
EROA (mm ²)	≥30
Volume di rigurgito (ml/battito)	≥60
Ingrandimento delle camere cardiache	Dilatazione del VS

EROA, area effettiva dell'orifizio di rigurgito; VS, ventricolo sinistro; VTD, velocità telediastolica.

^aLimite di Nyquist 50-60 cm/s.

^bIl tempo di dimezzamento pressorio si riduce con l'aumentare della pressione diastolica del VS e nei pazienti in terapia con vasodilatatori o con aorta dilatata, mentre si allunga in presenza di insufficienza aortica cronica.

Adattata da Lancellotti et al.²⁴, con il permesso di Oxford University Press per conto della Società Europea di Cardiologia.

>45 mm), l'aneurisma dell'aorta ascendente tubulare (seni di Valsalva <40-45 mm) e l'insufficienza aortica isolata (diametri aortici <40 mm). I parametri devono essere indicizzati per la superficie corporea¹⁰², soprattutto nei pazienti di piccola corporatura. Nel caso di interventi di riparazione valvolare o di "valve-sparing", è opportuno eseguire un'ETE preoperatoria allo scopo di definire l'anatomia delle cuspidi e l'eleggibilità all'intervento. La valutazione intraoperatoria mediante ETE è obbligatoria in caso di chirurgia riparativa o conservativa della valvola aortica.

4.1.2 Tomografia computerizzata e risonanza magnetica cardiaca

La RMC deve essere utilizzata per quantificare la frazione di rigurgito quando le misurazioni ottenute con l'esame ecocardiografico risultino equivocate o discordanti in rapporto ai rilievi clinici. Nei pazienti con dilatazione dell'aorta si raccomanda l'impiego della TC cardiaca per determinare il diametro massimo, che deve essere misurato negli stessi quattro punti previsti per l'esame ecocardiografico. La RMC può essere utilizzata anche nel follow-up ma l'indicazione al trattamento chirurgico deve basarsi preferenzialmente sulle misurazioni rilevate alla TC cardiaca. Sono stati riportati differenti metodi per le misurazioni dell'aorta. Allo scopo di migliorare la riproducibilità si raccomanda di misurare i diametri con la tecnica "inner edge-to-inner edge" a fine diastole sul piano strettamente trasversale con doppia ricostruzione obliqua perpendicolare all'asse del flusso ematico del segmento corrispondente. Il massimo diametro della radice aortica deve essere misurato da seno a seno piuttosto che da seno a commissura, in quanto ha una maggiore correlazione con il diametro massimo misurato in proiezione asse lungo con il metodo "leading edge-to-leading edge"^{103,104}.

4.2 Indicazioni all'intervento

L'insufficienza aortica acuta, per la quale può rendersi necessario il trattamento chirurgico d'urgenza, è principalmente

dovuta ad endocardite infettiva e dissezione aortica, ma può anche verificarsi in seguito a trauma toracico contundente o complicanze iatrogene nel corso di procedure transcatteteriche. Queste entità sono oggetto di altre specifiche linee guida^{4,101}. Le raccomandazioni per le indicazioni al trattamento dell'insufficienza aortica severa e della patologia della radice aortica possono dipendere anche dalla sintomatologia, dalla funzione VS o dalla dilatazione dell'aorta [vedi tabella delle raccomandazioni per le indicazioni al trattamento chirurgico dell'insufficienza aortica severa e dell'aneurisma della radice aortica o dell'aorta ascendente a livello del tratto tubulare (indipendentemente dalla severità dell'insufficienza aortica) e Figura 2].

In caso di insufficienza aortica severa, il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti sintomatici che non presentano un rischio operatorio proibitivo, indipendentemente dai valori di FEVS¹⁰⁵⁻¹⁰⁹, nonché nei pazienti sia sintomatici che asintomatici candidati a bypass aortocoronarico (BPAC) o a chirurgia dell'aorta ascendente o su altra valvola^{110,111}. La presenza di una compromissione della funzione VS, definita da una FEVS ≤50% o un diametro telesistolico VS (DTSVS) >50 mm, è associata ad un outcome sfavorevole e pertanto i pazienti asintomatici con insufficienza aortica severa nei quali si riscontrino tali valori di cut-off devono possibilmente essere sottoposti a trattamento chirurgico^{107,108,112-114}. Il DTSVS deve essere indicizzato per la superficie corporea (BSA), considerando appropriato un cut-off di 25 mm/m² di BSA, soprattutto nei pazienti di piccola corporatura (BSA <1.68 m²) o anche con una BSA più estesa ma non in sovrappeso^{108,115}. Alcuni recenti studi retrospettivi non randomizzati hanno evidenziato l'importanza del DTSVS indicizzato, suggerendo un valore inferiore di cut-off pari a 20 o 22 mm/m² di BSA¹¹⁶⁻¹¹⁸. In uno di questi studi è stato anche proposto un cut-off più elevato per la FEVS del 55%¹¹⁸. Sulla base di questi dati, in pazienti asintomatici selezionati con DTSVS >20 mm/m² o FEVS a riposo compresa tra 50-55% può essere valutata l'opportunità del trattamento chirurgico se ritenuto a basso rischio. Nei

pazienti che non raggiungono tali valori soglia si raccomanda uno stretto follow-up e l'esecuzione del test da sforzo per identificare i pazienti sintomatici borderline. Nei pazienti asintomatici che non raggiungono i valori soglia per l'indicazione alla chirurgia ma che mostrano un ingrandimento progressivo delle dimensioni del ventricolo sinistro o un deterioramento progressivo della funzione VS, la presenza di una significativa dilatazione del ventricolo sinistro [diametro telediastolico ventricolare sinistro (DTDVS) >65 mm] può essere considerata un indicatore appropriato per definire il timing dell'intervento.

In pazienti selezionati con insufficienza aortica non eleggibili a SAVR può essere presa in considerazione la procedura di TAVI, purché eseguita presso centri qualificati.

Il razionale per la chirurgia in presenza di dilatazione dell'aorta e della radice aortica è stato ben definito relativamente ai pazienti con sindrome di Marfan^{121,122}. In caso di aneurisma della radice aortica si rende necessario l'intervento di sostituzione con o senza conservazione della valvola aortica nativa; al contrario, in caso di aneurisma dell'aorta ascendente a livello del tratto tubulare in presenza di valvola aortica nativa normofunzionante si rende necessaria solo la sostituzione del tratto sopra-giunzionale. A fronte di misure borderline di diametro aortico, per porre l'indicazione a chirurgia aortica occorre tenere conto della storia familiare, dell'età del paziente e dei potenziali rischi associati alla procedura. Indipendentemente dal grado di insufficienza aortica e dal tipo di patologia valvolare, l'intervento di sostituzione dell'aorta ascendente è raccomandato nei pazienti con valvola aortica bicuspidale o tricuspide che mostrano un diametro aortico ≥ 55 mm, sempre che il rischio operatorio non sia proibitivo (vedi le raccomandazioni per le indicazioni al trattamento chirurgico dell'insufficienza aortica severa e dell'aneurisma della radice aortica)¹²³⁻¹²⁵. Nei soggetti con valvola aortica bicuspidale che presentano fattori di rischio aggiuntivi o coartazione aortica¹²⁶, l'intervento chirurgico deve essere preso in considerazione quando si riscontri un diametro aortico ≥ 50 mm¹²⁷⁻¹²⁹. Nei pazienti con sindrome di Marfan, la chirurgia aortica è raccomandata a fronte di un diametro massimo dell'aorta ascendente ≥ 50 mm^{5,121,122}, ma in presenza di fattori di rischio aggiuntivi l'indicazione alla chirurgia deve essere presa in considerazione a fronte di un diametro massimo inferiore (≥ 45 mm). Lo stesso valore soglia di ≥ 45 mm si applica per i pazienti con mutazioni nei geni *TGFBR1* o *TGFBR2* (inclusa la sindrome di Loeys-Dietz)^{121,130}, mentre per le donne con ridotta BSA così come nei pazienti con mutazioni nel gene *TGFBR2* o con caratteristiche di severità in altri distretti che conferiscono un rischio particolarmente elevato devono essere presi in considerazione anche diametri aortici inferiori (≥ 40 mm)¹³⁰. Per i pazienti candidati a chirurgia della valvola aortica, il riscontro di un diametro aortico ≥ 45 mm pone l'indicazione a concomitante trattamento chirurgico della radice aortica o dell'aorta ascendente a livello della porzione tubulare. Ai fini della decisione nel singolo paziente si dovrà tenere conto anche della sua statura, dell'eziologia della patologia valvolare (valvola bicuspidale) e delle caratteristiche morfologiche e delle dimensioni dell'aorta ascendente all'analisi intraoperatoria.

La scelta del tipo di procedura chirurgica varia in base all'esperienza del team, alla presenza di aneurisma della radice aortica, alle caratteristiche delle cuspidi, all'aspettativa di vita e al livello di anticoagulazione desiderato.

Nella maggior parte dei pazienti con insufficienza aortica la sostituzione valvolare costituisce la procedura standard. In

pazienti selezionati, gli interventi di sostituzione della radice aortica con tecnica "valve-sparing" o di riparazione valvolare sono associati a buoni risultati a lungo termine, con una bassa incidenza di eventi correlati alla valvola e una buona qualità di vita¹³¹⁻¹⁴⁰ quando eseguiti presso centri qualificati. La sostituzione della radice aortica con tecnica "valve-sparing" è raccomandata nei pazienti più giovani che presentano un aneurisma della radice aortica con normale movimento delle cuspidi, a condizione che l'intervento sia eseguito da chirurghi esperti^{133-136,140}. In pazienti selezionati, la riparazione valvolare^{132,132,137} o la procedura di Ross^{138,139} possono rappresentare un'alternativa alla sostituzione valvolare, sempre che l'intervento sia eseguito da operatori esperti.

Raccomandazioni per le indicazioni al trattamento chirurgico (A) dell'insufficienza aortica severa e (B) dell'aneurisma della radice aortica o dell'aorta ascendente a livello del tratto tubulare (indipendentemente dalla severità dell'insufficienza aortica)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
(A) Insufficienza aortica severa		
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti sintomatici indipendentemente dalla funzione VS ¹⁰⁵⁻¹⁰⁹ .	I	B
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti asintomatici con DTSVS >50 mm o DTSVS >25 mm/m ² di BSA (pazienti di piccola corporatura) o con FEVS $\leq 50\%$ a riposo ^{107,108,112,114,115} .	I	B
Il trattamento chirurgico può essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con DTSVS >20 mm/m ² di BSA (specie se di piccola corporatura) o con FEVS $\leq 55\%$ a riposo quando l'intervento sia a basso rischio.	IIb	C
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti sintomatici e asintomatici con insufficienza aortica severa candidati a BPAC o a chirurgia dell'aorta ascendente o di un'altra valvola.	I	C
La riparazione valvolare aortica, da eseguire presso centri altamente qualificati, può essere presa in considerazione in pazienti selezionati quando si ritiene che possa essere duratura nel tempo.	IIb	C
(B) Aneurisma della radice aortica o dell'aorta ascendente a livello del tratto tubulare (indipendentemente dalla severità dell'insufficienza aortica)		
La sostituzione della radice aortica mediante procedura "valve-sparing" è raccomandata nei pazienti giovani con dilatazione della radice aortica, a condizione che sia eseguita presso centri altamente qualificati e si ritenga che possa essere duratura nel tempo ^{133-136,140} .	I	B
La chirurgia dell'aorta ascendente è raccomandata nei pazienti con sindrome di Marfan affetti da patologia della radice aortica con un diametro massimo dell'aorta ascendente ≥ 50 mm.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La chirurgia dell'aorta ascendente deve essere presa in considerazione in caso di patologia della radice aortica con un diametro massimo dell'aorta ascendente: • ≥ 55 mm in tutti i pazienti • ≥ 45 mm nei pazienti con sindrome di Marfan e fattori di rischio aggiuntivi^d o con mutazioni nei geni <i>TGFBR1</i> o <i>TGFBR2</i> (compresa la sindrome di Loeys-Dietz)^e • ≥ 50 mm nei pazienti con valvola aortica bicuspidale e fattori di rischio aggiuntivi^d o con coartazione aortica.	Ila	C
Quando l'indicazione primaria è il trattamento chirurgico della valvola aortica deve essere presa in considerazione la sostituzione della radice aortica o dell'aorta ascendente a livello del tratto tubulare in caso di diametri ≥ 45 mm ^f .	Ila	C

BPAC, bypass aortocoronarico; BSA, superficie corporea; DTSVS, diametro telesistolico ventricolare sinistro; ECG, elettrocardiogramma; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; RMC, risonanza magnetica cardiaca; TC, tomografia computerizzata; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cAi fini decisionali, le dimensioni dell'aorta devono essere confermate mediante TC cardiaca sincronizzata al ciclo cardiaco (ECG-gated).

^dStoria familiare di dissezione aortica (o storia personale di dissezione vascolare spontanea), insufficienza aortica o mitralica severa, aspettativa di gravidanza, ipertensione sistemica non controllata e/o aumento del diametro aortico >3 mm/anno (documentato mediante misurazioni seriate all'ecocardiografia o mediante misurazioni alla RMC eseguite allo stesso livello e confermate alla TC cardiaca ECG-gated).

^eNelle donne di piccola corporatura, nei pazienti con mutazione del gene *TGFBR2* o in quelli con caratteristiche di severità in altri distretti può essere preso in considerazione un valore di riferimento più basso (≥ 40 mm).

^fTenendo conto dell'età del paziente, della BSA, dell'eziologia della patologia valvolare, della presenza di bicuspidia aortica e delle caratteristiche morfologiche e delle dimensioni dell'aorta ascendente all'analisi intraoperatoria.

4.3 Terapia medica

Nei soggetti con insufficienza aortica cronica di grado severo per i quali il trattamento chirurgico sia controindicato, la somministrazione di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) o di calcioantagonisti diidropiridinici può rivelarsi utile per migliorare la sintomatologia; viceversa l'impiego di tali agenti non è raccomandato ai fini di procrastinare l'intervento nei pazienti asintomatici con insufficienza aortica moderato-severa.

Nei pazienti sottoposti a chirurgia valvolare aortica che continuano a presentare scompenso cardiaco sintomatico o ipertensione arteriosa può essere indicata una terapia con ACE-I, antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB) e beta-bloccanti^{141,142}.

Nei pazienti con sindrome di Marfan, nel pre- e postoperatorio deve essere valutata l'opportunità di una terapia beta-bloccante, che rimane il trattamento primario per ridurre lo shear stress e rallentare la progressione della dilatazione della radice aortica¹⁴³⁻¹⁴⁵. Gli ARB, seppur non si siano dimostrati più efficaci dei beta-bloccanti, possono comunque essere presi in considerazione come alternativa nei pazienti intolleranti ai beta-bloccanti¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. In maniera analoga, nei pazienti con valvola aortica bicuspidale che presentano dilatazione della ra-

dice aortica e/o dell'aorta ascendente è pratica clinica diffusa consigliare una terapia con beta-bloccanti o ARB, anche se non esistono al momento evidenze a supporto di tale indicazione.

4.4 Test seriati

I pazienti asintomatici con insufficienza aortica severa e normale funzione VS devono essere sottoposti a controlli perlomeno annuali, mentre in quelli di prima diagnosi o nei quali si riscontrino variazioni significative del diametro VS e/o della frazione di eiezione o valori prossimi alla soglia di intervento, il follow-up deve essere effettuato con cadenza trimestrale o semestrale. Il trattamento chirurgico può essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici che mostrano una significativa dilatazione del ventricolo sinistro (DTDVS >65 mm) e un progressivo ingrandimento delle dimensioni del ventricolo sinistro o un calo progressivo della FEVS durante il follow-up. Nei pazienti asintomatici può rivelarsi utile la determinazione dei livelli di peptide natriuretico di tipo B (BNP) durante il follow-up, quale potenziale predittore dell'outcome (specie in riferimento all'insorgenza dei sintomi e al deterioramento della funzione VS)¹⁴⁹. Per i pazienti con insufficienza aortica lieve-moderata può essere programmato un controllo ogni 12 mesi, prevedendo l'esecuzione di un esame ecocardiografico ogni 2 anni.

In presenza di dilatazione dell'aorta ascendente (>40 mm), si raccomanda l'esecuzione sistematica della TC cardiaca o della RMC. Durante il follow-up, le dimensioni aortiche devono essere valutate mediante ecocardiogramma e/o RMC, ricorrendo all'impiego dell'angio-TC cardiaca/RMC qualora si evidenzino un aumento ≥ 3 mm allo scopo di confermare il reperto e confrontarlo con i rilievi basali. Anche dopo intervento correttivo dell'aorta ascendente, i pazienti con sindrome di Marfan permangono a rischio di dissezione dell'aorta residua, rendendo necessario un follow-up multidisciplinare a tempo indeterminato presso un centro specialistico.

4.5 Particolari categorie di pazienti

In caso di insufficienza aortica con indicazione chirurgica associata a severa IM primaria o secondaria, occorre eseguire l'intervento chirurgico su entrambe le valvole.

Nei pazienti con insufficienza aortica moderata sottoposti a BPAC o a chirurgia della valvola mitrale resta tuttora dibattuto se si debba procedere anche al trattamento della valvola aortica. I dati disponibili indicano che nei pazienti senza dilatazione aortica l'insufficienza aortica moderata progredisce molto lentamente¹⁵⁰ e, pertanto, la decisione deve essere ponderata dall'Heart Team tenendo conto dell'eziologia dell'insufficienza aortica, di altri fattori clinici, dell'aspettativa di vita e del rischio operatorio del paziente.

Il livello di attività fisico-sportiva che può essere praticato dai pazienti con dilatazione dell'aorta resta subordinato al giudizio clinico non essendovi evidenze in questo ambito. Nell'ottica di evitare eventi catastrofici, le attuali linee guida sono estremamente restrittive, in particolare in riferimento all'esercizio isometrico¹⁵¹. Questo approccio è giustificato in presenza di connettivopatie, ma può verosimilmente essere applicato in senso maggiormente liberale negli altri pazienti.

In considerazione del rischio familiare di aneurisma dell'aorta toracica, nei pazienti affetti da connettivopatie è indicato effettuare uno screening dei parenti di primo grado mediante appropriati studi di imaging con indirizzamento a test gene-

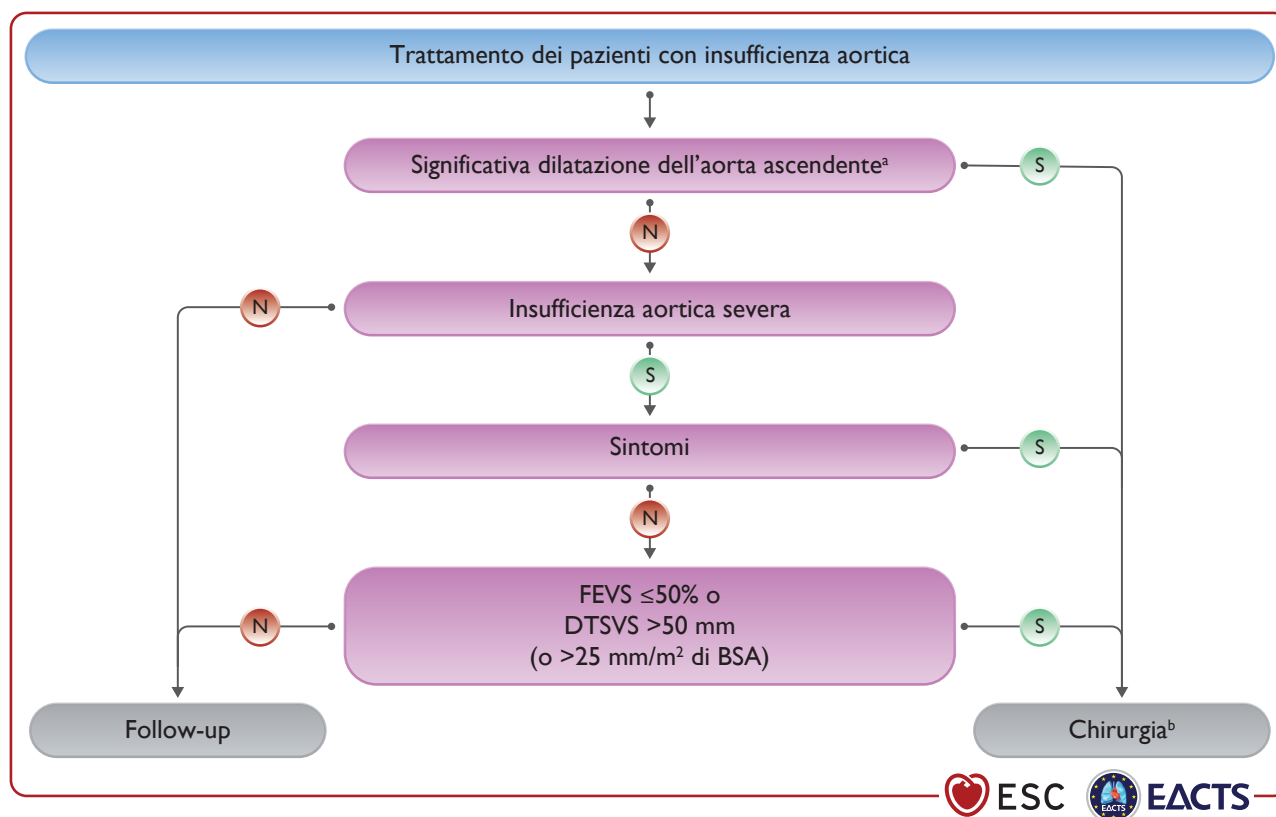


Figura 2. Trattamento dei pazienti con insufficienza aortica.

BSA, superficie corporea; DTSVS, diametro telesistolico ventricolare sinistro; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra.

^aPer la relativa definizione si rimanda alle raccomandazioni per le indicazioni al trattamento chirurgico dell'insufficienza aortica severa e della patologia della radice aortica.

^bIl trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione anche quando si riscontrino variazioni significative delle dimensioni del ventricolo sinistro o dell'aorta durante il follow-up.

tico. Parimenti, uno screening ecocardiografico è opportuno anche nei parenti di primo grado di pazienti con bicuspidia aortica.

5. STENOSI VALVOLARE AORTICA

La stenosi valvolare aortica rappresenta la lesione valvolare primaria più frequente che necessita di trattamento chirurgico o transcateretere in Europa¹ e nel Nord America, con una prevalenza in rapida crescita in conseguenza dell'invecchiamento della popolazione^{2,152}.

5.1 Valutazione

5.1.1 Ecocardiografia

L'ecocardiografia costituisce la metodica diagnostica di riferimento in quanto consente di confermare la diagnosi e la severità della stenosi valvolare aortica, di determinare il grado di calcificazione valvolare, di valutare la funzione VS e gli spessori parietali e di identificare l'eventuale coesistenza di altre lesioni valvolari o di patologie a carico dell'aorta, oltre ad essere in grado di fornire informazioni prognostiche^{43,153,154}. La valutazione deve essere effettuata in condizioni di pressione arteriosa (PA) ben controllata al fine di evitare gli effetti confondenti del flusso dovuti all'aumentato postcarico. Alcu-

ni nuovi parametri ecocardiografici, l'imaging da sforzo e la TC cardiaca consentono di ottenere importanti informazioni aggiuntive che possono contribuire a meglio definire il grado di severità in caso di incertezza (Figura 3).

Le attuali raccomandazioni internazionali per la valutazione ecocardiografica dei pazienti con stenosi aortica²⁵ si basano sulla misurazione del gradiente pressorio medio (il parametro più robusto), della velocità di picco transvalvolare (V_{max}) e dell'area valvolare. In linea teorica, la misurazione dell'area valvolare rappresenterebbe il metodo ideale per determinare il grado di severità, ma di contro è gravata da numerose limitazioni tecniche e, pertanto, nel processo decisionale di casi discordanti, deve essere integrata da ulteriori parametri quali lo stato funzionale, la gittata sistolica, l'indice di velocità all'eco-Doppler¹⁵⁶, il grado di calcificazione valvolare, la funzione VS, la presenza o meno di ipertrofia VS, le condizioni di flusso e l'adeguatezza del controllo pressorio²⁵. Una condizione di basso flusso viene arbitrariamente definita da un indice di gittata sistolica (SVi) $\leq 35 \text{ ml/m}^2$ – un valore soglia tuttora dibattuto^{155,157,158}. È stato proposto anche l'uso di valori soglia sesso-specifici¹⁵⁹. Possono essere distinte quattro grandi categorie:

- Stenosi aortica ad alto gradiente [gradiente medio $\geq 40 \text{ mmHg}$, velocità di picco $\geq 4.0 \text{ m/s}$, area valvolare $\leq 1 \text{ cm}^2$ (o $\leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)], che denota la presenza di stenosi aortica

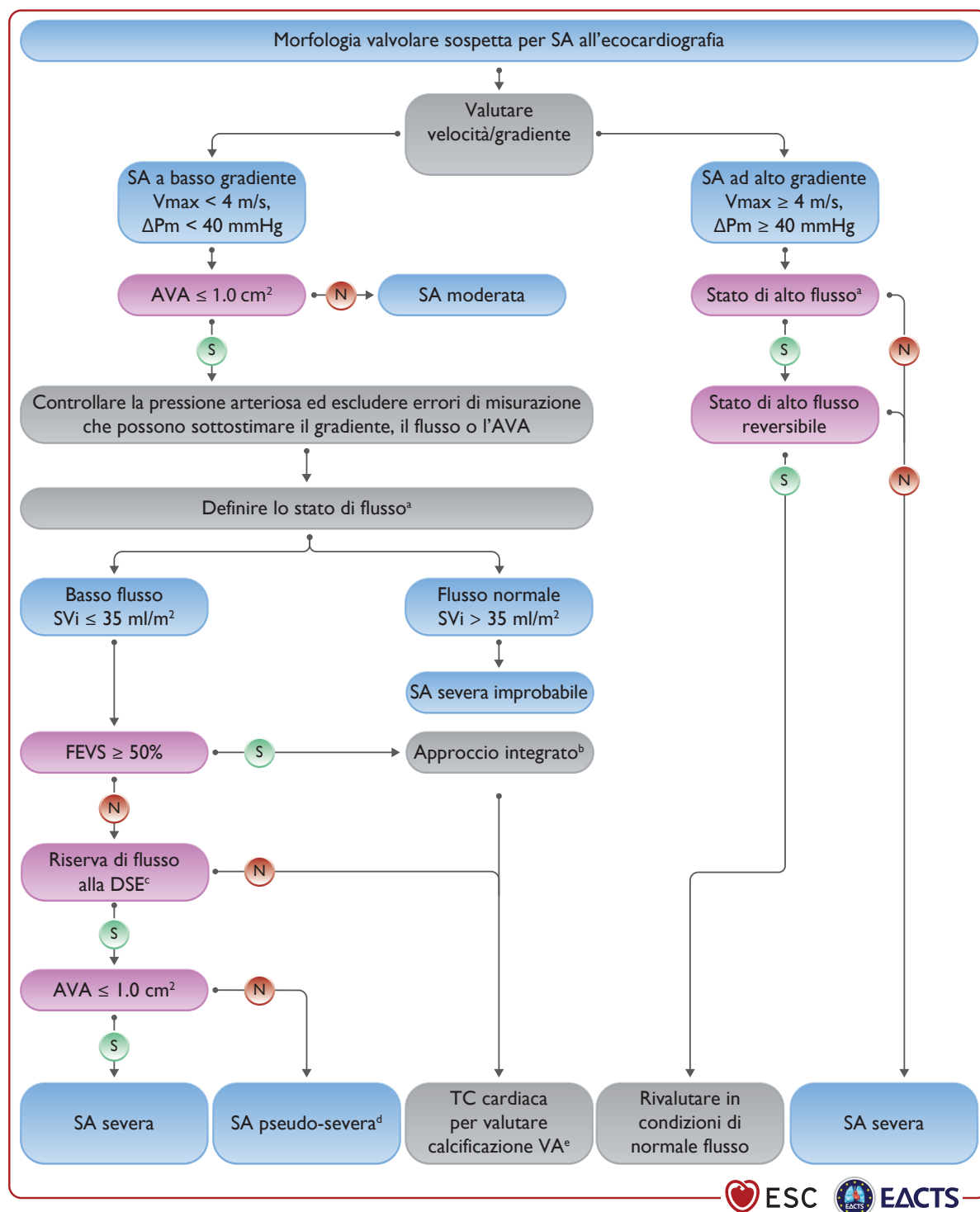


Figura 3. Valutazione mediante imaging integrato della stenosi valvolare aortica.

AVA, area valvolare aortica; DSE, ecocardiografia da stress con dobutamina; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; ΔPm, gradiente pressorio medio; SA, stenosi valvolare aortica; SVi, indice di gittata sistolica; TC, tomografia computerizzata; VA, valvola aortica; V_{max} , velocità di picco transvalvolare; VS, ventricolare sinistra.

^aCondizioni di alto flusso possono essere reversibili nei pazienti con anemia, ipertiroidismo o fistole artero-venose e possono anche riscontrarsi nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva. Limite superiore di normalità del flusso all'eco-Doppler pulsato: indice cardiaco 4.1 l/min/m² in entrambi i sessi, SVi 54 ml/m² negli uomini e 51 ml/m² nelle donne¹⁵⁵.

^bPrendere in considerazione anche: sintomi tipici (non imputabili ad altre cause), ipertrofia VS (in assenza di concomitante ipertensione) o ridotta funzione longitudinale VS (non imputabile ad altre cause).

^cAumento >20% della gittata sistolica in risposta alla dobutamina a basse dosi.

^dSA pseudo-severa = AVA >1.0 cm² con aumento del flusso.

^eValori di riferimento per SA severa valutata alla TC mediante misurazione del grado di calcificazione valvolare (unità Agatston): >3000 negli uomini, >1600 nelle donne = altamente probabile; >2000 negli uomini, >1200 nelle donne = probabile; <1600 negli uomini, <800 nelle donne = improbabile.

severa indipendentemente dalla funzione VS e dalle condizioni di flusso.

- Stenosi aortica a basso flusso e basso gradiente con frazione di eiezione ridotta (gradiente medio <40 mmHg, area valvolare ≤ 1 cm², FEVS $<50\%$, SVi ≤ 35 ml/m²). Per poter distinguere una vera stenosi aortica severa da una stenosi aortica pseudo-severa (incremento dell'area valvolare >1.0 cm² accompagnato da un aumento del volume di flusso) è raccomandata l'ecocardiografia da stress con dobutamina (DSE), che consente anche di identificare i pazienti senza riserva di flusso (o con riserva contrattile)¹⁶⁰. Tuttavia, la sua utilità nei pazienti anziani è stata valutata solo in registri di piccole dimensioni¹⁶¹.
- Stenosi aortica a basso flusso e basso gradiente con frazione di eiezione preservata (gradiente medio <40 mmHg, area valvolare ≤ 1 cm², FEVS $\geq 50\%$, SVi ≤ 35 ml/m²). Tale condizione si verifica più comunemente nel paziente anziano iperteso e si caratterizza per dimensioni ventricolari ridotte e marcata ipertrofia VS^{157,162}, ma può anche essere ascrivibile a condizioni associate ad una bassa gittata sistolica (es. IM moderata/severa, insufficienza tricuspidale severa, stenosi mitralica severa, ampio difetto interventricolare e disfunzione VD severa). La diagnosi di stenosi aortica severa è problematica ed occorre escludere accuratamente la possibilità di errori di misurazione ed eventuali altre motivazioni che possano giustificare i rilievi ecocardiografici, così come bisogna accertarsi della presenza o assenza di sintomi tipici (non imputabili ad altre cause), ipertrofia VS (in assenza di concomitante ipertensione) o ridotta funzione longitudinale VS (non imputabile ad altre cause). La valutazione del grado di calcificazione valvolare alla TC cardiaca consente di ottenere ulteriori informazioni importanti [valori di riferimento (unità Agatston) per stenosi aortica severa: >3000 negli uomini, >1600 nelle donne = altamente probabile; >2000 negli uomini, >1200 nelle donne = probabile; <1600 negli uomini, <800 nelle donne = improbabile]^{35,36,163,164}.
- Stenosi aortica con normale flusso e a basso gradiente con frazione di eiezione preservata (gradiente medio <40 mmHg, area valvolare ≤ 1 cm², FEVS $\geq 50\%$, SVi >35 ml/m²), che depone generalmente per la presenza di stenosi aortica di grado solo moderato^{36,165-167}.

5.1.2 Ulteriori parametri diagnostici e prognostici

L'indice di velocità Doppler a riposo (DVI, altrimenti denominato "dimensionless index") – cioè il rapporto tra l'integrale velocità-tempo (TVI) al tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT) e quello del jet valvolare aortico –, non necessitando del calcolo dell'area dell'LVOT, può rivelarsi utile quando gli altri parametri non siano dirimenti (un valore <0.25 è altamente indicativo di stenosi aortica severa)¹⁵⁶. La valutazione dello strain longitudinale globale fornisce informazioni aggiuntive sulla funzione VS e un valore soglia del 15% può contribuire ad identificare quei pazienti con stenosi aortica severa sintomatica che sono ad alto rischio di deterioramento clinico o morte prematura^{26,168}. L'ETE consente la valutazione di concomitanti patologie valvolari e può essere d'aiuto nell'imaging periprocedurale durante TAVI o SAVR¹⁶⁹.

I peptidi natriuretici si sono dimostrati in grado di predire la sopravvivenza libera da sintomi e l'outcome clinico nella stenosi valvolare aortica con normale flusso o a basso flusso^{170,171}. Possono essere utilizzati per stabilire l'origine dei sin-

tomi nei pazienti con multiple potenziali cause e per identificare quelli con stenosi aortica asintomatica ad alto rischio che potrebbero trarre beneficio da un intervento precoce (sezione 5.2.2, Tabella 6 e Figura 3).

Il test da sforzo può indurre la comparsa dei sintomi ed è raccomandato per la stratificazione del rischio dei pazienti asintomatici con stenosi aortica severa¹⁷². L'ecocardiografia da stress fornisce informazioni prognostiche aggiuntive consentendo di rilevare un aumento del gradiente pressorio medio e alterazioni della funzione VS¹⁷³.

La TC cardiaca fornisce informazioni sull'anatomia della radice aortica e dell'aorta ascendente, sul grado e la distribuzione delle calcificazioni valvolari e vascolari e sulla fattibilità dell'accesso vascolare¹⁷⁴. La quantificazione delle calcificazioni valvolari costituisce un fattore predittivo della progressione della malattia e di eventi clinici e può essere utile quando combinata con l'area geometrica valvolare nel valutare il grado di severità della stenosi aortica a basso gradiente^{35,36,164,164}.

La RMC può essere utile per l'identificazione e la quantificazione della fibrosi miocardica, che rappresenta uno dei maggiori determinanti dello scompenso del ventricolo sinistro nella stenosi aortica (indipendentemente dalla presenza o meno di CAD). Nei pazienti anziani spesso la stenosi aortica si associa ad amiloidosi (con un'incidenza del 9-15%) e, in caso di sospetto clinico di amiloidosi cardiaca sulla base della sintomatologia (neuropatia e reperti ematologici), deve essere presa in considerazione l'esecuzione della scintigrafia con difosfonati e/o la RMC. Entrambe le condizioni persistono dopo l'intervento valvolare e comportano una prognosi avversa a lungo termine¹⁷⁶⁻¹⁷⁹.

La coronarografia riveste un ruolo fondamentale nei pazienti che devono essere sottoposti a TAVI o SAVR per stabilire l'eventuale necessità di eseguire contestualmente la procedura di rivascularizzazione (vedi sezioni 3.2.4.1 e 5.5). Il cateterismo VS per via retrograda non è raccomandato a meno che non sussistano sintomi e segni di stenosi aortica severa e le indagini non invasive abbiano portato a risultati inconclusivi.

5.1.3 Work-up diagnostico per TAVI

Prima di eseguire la procedura di TAVI, la TC cardiaca rappresenta la modalità di imaging preferenziale per valutare: 1) l'anatomia della valvola aortica, 2) le caratteristiche morfologiche e le dimensioni dell'anulus, 3) il grado e la distribuzione delle calcificazioni valvolari e vascolari, 4) il rischio di ostruzione dell'ostio coronarico, 5) le dimensioni della radice aortica, 6) le proiezioni fluoroscopiche ottimali per il rilascio della valvola, e 7) la fattibilità dell'accesso vascolare (transfemorale, succlavio, ascellare, carotideo, transcavale o transapicale). La presenza di aspetti anatomici sfavorevoli potrebbe indurre a favorire la SAVR quale migliore opzione di trattamento (Tabella 6). L'ETE, sebbene maggiormente operatore-dipendente, può essere presa in considerazione quando i rilievi alla TC cardiaca siano difficili da interpretare o quando vi sia una controindicazione relativa a tale esame (es. insufficienza renale cronica).

5.2 Indicazioni all'intervento (SAVR o TAVI)

Le indicazioni all'intervento di sostituzione valvolare aortica sono sintetizzate nella tabella delle raccomandazioni per le indicazioni all'intervento nei pazienti con stenosi aortica sintomatica e asintomatica e tipologia di intervento raccomandata e nella Figura 4.

Tabella 6. Fattori clinici, anatomici e procedurali che influiscono sulla scelta della modalità di trattamento nel singolo paziente.

	A favore della TAVI	A favore della SAVR
Caratteristiche cliniche		
Rischio chirurgico basso	–	+
Rischio chirurgico alto	+	–
Età più giovane ^a	–	+
Età avanzata ^a	+	–
Pregresso intervento di chirurgia cardiaca (specie in presenza di bypass aortocoronarico pervio a rischio di lesioni in caso di resternotomia)	+	–
Grave fragilità ^b	+	–
Endocardite attiva o sospetta	–	+
Fattori anatomici e procedurali		
TAVI fattibile con approccio transfemorale	+	–
Accesso transfemorale problematico o impossibile e SAVR fattibile	–	+
Accesso transfemorale problematico o impossibile e SAVR sconsigliabile	+ ^c	–
Sequela di irradiazioni toraciche	+	–
Aorta a porcellana	+	–
Elevata probabilità di severo mismatch protesi-paziente (AVA <0.65 cm ² /m ² di BSA)	+	–
Grave deformazione della cassa toracica o scoliosi	+	–
Dimensioni dell'anulus aortico inadeguate per i dispositivi TAVI disponibili	–	+
Valvola aortica bicuspidale	–	+
Morfologia valvolare non idonea per TAVI (es. elevato rischio di ostruzione coronarica per ridotta distanza tra anulus e osti coronarici o ispessimento dei lembi/calcificazione dell'LVOT)	–	+
Presenza di trombi in aorta o VS	–	+
Condizioni cardiache concomitanti che richiedono intervento		
CAD multivasale significativa con necessità di rivascolarizzazione chirurgica ^d	–	+
Severa valvulopatia mitralica primaria	–	+
Severa valvulopatia tricuspidale	–	+
Dilatazione significativa/aneurisma della radice aortica e/o dell'aorta ascendente	–	+
Ipertrofia del setto interventricolare con necessità di miectomia	–	+

AVA, area valvolare aortica; BSA, superficie corporea; CAD, malattia coronarica; ESC, Società Europea di Cardiologia; LVOT, tratto di efflusso del ventricolo sinistro; SAVR, sostituzione valvolare aortica chirurgica; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; VS, ventricolo sinistro.

L'integrazione di tutti questi fattori orienta le decisioni dell'Heart Team (le indicazioni all'intervento sono riportate nella tabella delle raccomandazioni per le indicazioni all'intervento nei pazienti con stenosi aortica sintomatica e asintomatica e tipologia di intervento raccomandata).

^aL'aspettativa di vita è strettamente dipendente dall'età assoluta e dalla fragilità, è differente tra uomini e donne e può verosimilmente guidare meglio la decisione rispetto al solo parametro dell'età. Esiste un'ampia variabilità in Europa così come in altre parti del mondo (<http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-life-tables-1950-2017>).

^bGrave fragilità = più di 2 fattori secondo l'indice di Katz²⁹ (v. sezione 3.3 per ulteriori dettagli).

^cCon approccio non transfemorale.

^dSecondo le linee guida ESC 2019 per la diagnosi e il trattamento delle sindromi coronariche croniche.

5.2.1 Stenosi valvolare aortica sintomatica

La prognosi della stenosi aortica sintomatica è infausta e si raccomanda fortemente l'intervento precoce in tutti i pazienti, ad eccezione di quei casi in cui difficilmente l'intervento conseguirebbe un miglioramento della qualità di vita e della sopravvivenza (a causa di gravi comorbidità) e in cui la presenza di condizioni concomitanti comporta un'aspettativa di vita <1 anno (sezione 3).

L'intervento è raccomandato nei pazienti sintomatici con stenosi aortica ad alto gradiente, indipendentemente dai va-

lori di FEVS, mentre la gestione dei pazienti con stenosi aortica a basso gradiente è più problematica:

- Nei pazienti con stenosi aortica a basso flusso e basso gradiente, se la riduzione della frazione di eiezione è prevalentemente determinata da un eccessivo postcarico, dopo l'intervento generalmente si assiste ad un miglioramento della funzione VS^{32,180}, ma se invece è essenzialmente imputabile a danno cicatriziale dovuto ad infarto miocardico o a cardiomiopatia non vi è certezza di tale miglioramento. L'intervento è raccomandato quando la presenza di

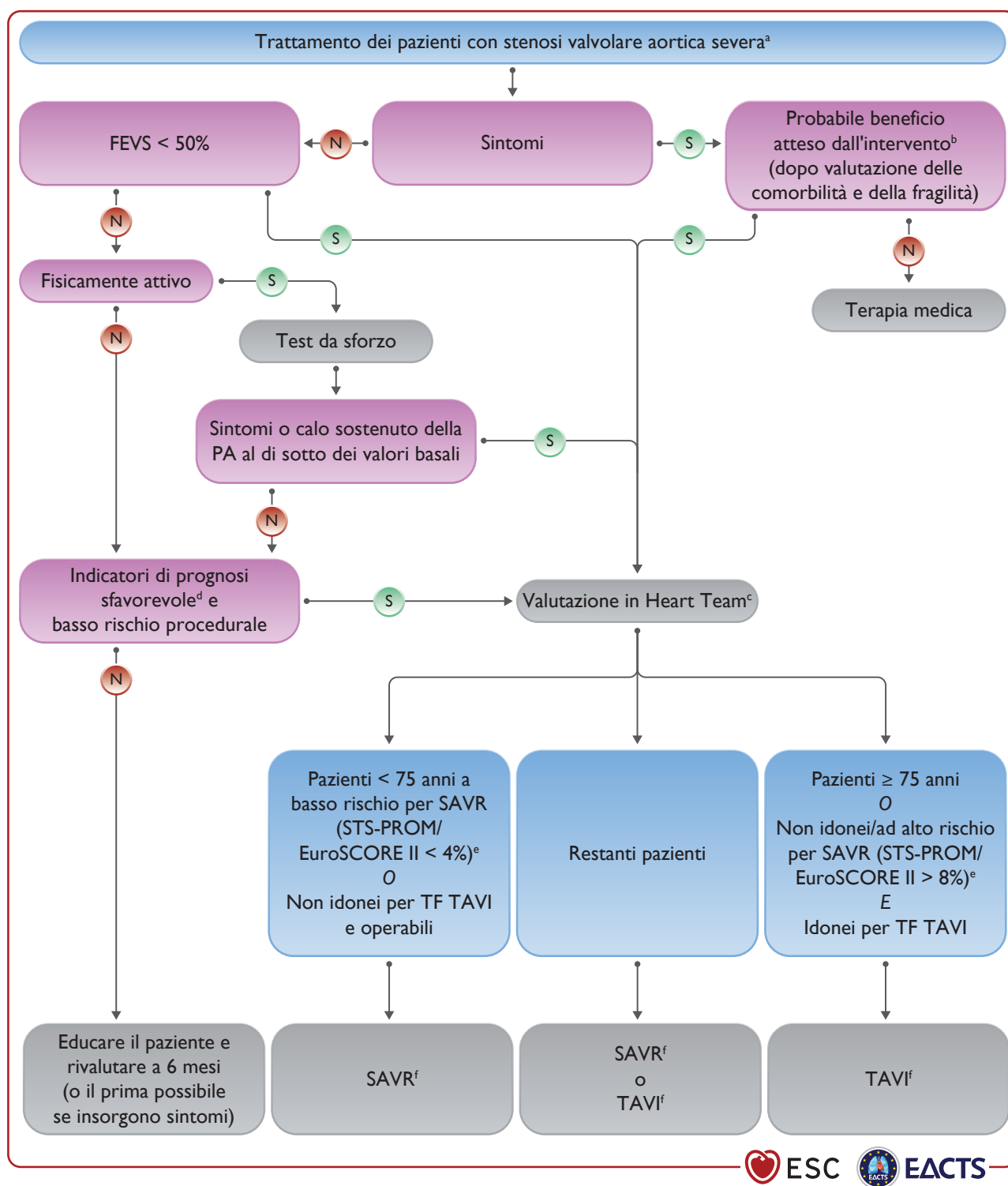


Figura 4. Trattamento dei pazienti con stenosi valvolare aortica severa.

EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; PA, pressione arteriosa; SAVR, sostituzione valvolare aortica chirurgica; STS-PROM, Society of Thoracic Surgeons-predicted risk of mortality; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TC, tomografia computerizzata; TF, transfemorale.

^aFare riferimento alla Figura 3: valutazione mediante imaging integrato della stenosi valvolare aortica.

^bLa definizione di rischio proibitivo è riportata nella Tabella 5 dell'Addenda online.

^cValutazione in Heart Team basata su un'accurata disamina dei fattori clinici, anatomici e procedurali (vedi Tabella 6 e la tabella delle raccomandazioni per le indicazioni all'intervento nei pazienti con stenosi aortica sintomatica e asintomatica e tipologia di intervento raccomandata). La raccomandazione dell'Heart Team deve essere discussa con il paziente in maniera che possa prendere una decisione informata.

^dCaratteristiche sfavorevoli sulla base della valutazione clinica, dei test di imaging (ecocardiografia/TC) e/o dei livelli dei biomarker.

^eSTS-PROM: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>, EuroSCORE II: <http://www.euroscore.org/calc.html>.

^fSe idoneo alla procedura sulla base dei fattori clinici, anatomici e procedurali (vedi Tabella 6).

stenosi aortica severa sia confermata all'eco-stress (vera stenosi aortica severa; Figura 3)³², mentre nei pazienti con stenosi aortica pseudo-severa deve essere istituita la terapia convenzionale prevista per lo scompenso cardiaco^{142,181}. Nelle casistiche contemporanee di pazienti sottoposti a TAVI o SAVR¹⁸²⁻¹⁸⁴, la presenza o meno di riserva di flusso (aumento della gittata sistolica $\geq 20\%$) non sembra influire sulla prognosi e, nonostante in assenza di riserva di flusso sia stata osservata una mortalità operatoria più elevata, entrambe le tipologie di intervento determinano un miglioramento della frazione di eiezione e dell'outcome clinico^{32,180,182}. La decisione finale dovrà comunque tenere conto delle comorbidità associate, del grado di calcificazione valvolare, dell'estensione della CAD e della fattibilità o meno della procedura di rivascularizzazione.

- I dati disponibili sulla storia naturale della stenosi aortica a basso flusso e basso gradiente con frazione di eiezione preservata e sull'outcome post-TAVI o SAVR sono tuttora conflittuali^{162,165,167}. In questi casi, l'intervento deve essere preso in considerazione unicamente nei pazienti sintomatici che presentano una significativa ostruzione a livello valvolare (vedi tabella delle raccomandazioni per le indicazioni all'intervento nei pazienti con stenosi valvolare aortica sintomatica e asintomatica e tipologia di intervento raccomandata e Figura 4).
- La prognosi dei pazienti con stenosi aortica con normale flusso e a basso gradiente con frazione di eiezione preservata è analoga a quella della stenosi aortica di grado moderato – si raccomanda il monitoraggio periodico dei parametri clinici ed ecocardiografici^{165,166,185}.

5.2.2 Stenosi valvolare aortica asintomatica

L'intervento è indicato in quei pazienti asintomatici con stenosi aortica severa che presentano una funzione VS depressa non imputabile ad altre cause e in quelli che permangono asintomatici nello svolgere le normali attività quotidiane ma sviluppano invece sintomi alla prova da sforzo^{172,186}. La gestione della stenosi aortica severa asintomatica è alquanto controversa e la decisione di intervenire o meno deve essere formulata soppesando accuratamente i relativi rischi e benefici a livello individuale.

In assenza di caratteristiche prognostiche sfavorevoli viene generalmente raccomandata una vigile attesa, rimanendo pronti ad intervenire qualora il paziente manifestasse sintomi. I dati derivati da un unico RCT hanno documentato una significativa riduzione dell'endpoint primario (morte durante o a 30 giorni post-intervento o morte per cause cardiovascolari nel corso dell'intero follow-up) nei pazienti sottoposti a SAVR rispetto a quelli randomizzati a trattamento conservativo [1% vs 15%; hazard ratio 0.09, intervallo di confidenza (IC) 95% 0.01-0.67; $p=0.003$]¹⁸⁸. Tuttavia, occorre sottolineare che i pazienti sono stati selezionati in base ai criteri di inclusione (età mediana 64 anni, comorbidità minime, basso rischio chirurgico) e il follow-up nel gruppo conservativo è stato limitato. Studi randomizzati in corso contribuiranno verosimilmente a definire le raccomandazioni future [EARLY TAVR (NCT03042104), AVATAR (NCT02436655), EASY-AS (NCT04204915), EVOLVED (NCT03094143)].

I fattori predittivi dello sviluppo di sintomatologia e di outcome avverso nei pazienti asintomatici comprendono le caratteristiche cliniche (età avanzata, fattori di rischio per aterosclerosi), parametri ecocardiografici (grado di calcificazione valvolare, velocità di picco del jet aortico^{189,190}), la FEVS,

il tasso di progressione del deterioramento emodinamico¹⁸⁹, un incremento del gradiente medio >20 mmHg sotto sforzo, la presenza di marcata ipertrofia VS¹⁹¹, la gittata sistolica indicizzata¹⁵⁸, il volume dell'AS¹⁹², lo strain longitudinale globale del ventricolo sinistro^{26,168,193} ed elevati livelli dei biomarcatori (peptidi natriuretici, troponina e fetuina A)^{170,171,194,195}. L'intervento precoce, prima cioè dell'esordio dei sintomi, può essere preso in considerazione nei pazienti con stenosi aortica severa che presentano almeno uno di questi fattori predittivi e quando il rischio procedurale sia basso (anche se in questo contesto il ricorso alla procedura di TAVI deve essere ancora formalmente valutato) (Tabella 6 e Figura 4); in caso contrario, una vigile attesa è la strategia più appropriata e sicura.

5.2.3 Tipologia di intervento

L'utilizzo della SAVR e della procedura di TAVI quali opzioni terapeutiche complementari ha portato nell'ultima decade ad un aumento considerevole del numero complessivo di pazienti con stenosi aortica che sono stati sottoposti a trattamento chirurgico o transcateretere¹⁹⁶. Le due modalità di intervento sono state valutate in diversi RCT nell'intero spettro del rischio operatorio prevalentemente in pazienti anziani; un dettagliato resoconto delle principali evidenze sono riportate nella sezione 5 dell'Addenda online. Brevemente, in questi studi, che hanno utilizzato degli score di rischio chirurgico ai fini della selezione dei pazienti, la procedura di TAVI si è dimostrata superiore alla terapia medica nei pazienti a rischio estremo¹⁹⁷ e non inferiore alla SAVR nei pazienti a rischio intermedio e alto¹⁹⁸⁻²⁰¹ ad un follow-up esteso fino a 5 anni²⁰²⁻²⁰⁸. Più recentemente, negli studi PARTNER 3 ed Evolut Low Risk la procedura di TAVI è risultata non inferiore alla SAVR nei pazienti a basso rischio ad un follow-up di 2 anni²⁰⁹⁻²¹². Da sottolineare che negli studi che hanno arruolato popolazioni a basso rischio, i pazienti erano prevalentemente di sesso maschile e relativamente anziani (es. PARTNER 3: età media 73.4 anni, il 24% di età <70 anni, il 36% di età 70-75 anni, il 40% di età >75 anni e il 13% di età >80 anni), mentre sono stati esclusi quelli con stenosi aortica a basso flusso o con caratteristiche anatomiche sfavorevoli per entrambe le tipologie di intervento (come la presenza di bicuspidia aortica o di CAD complessa).

L'incidenza di complicanze vascolari, di necessità di impianto di pacemaker e di insufficienza paravalvolare è risultata consistentemente più elevata nei pazienti sottoposti a TAVI; di contro l'occorrenza di sanguinamenti gravi, danno renale acuto e FA postoperatoria si è verificata più frequentemente dopo SAVR. Anche se le protesi valvolari transcateretere di ultima generazione comportano un minor rischio di insufficienza paravalvolare, l'impianto di pacemaker (e l'occorrenza di blocco di branca sinistra di nuova insorgenza) può avere conseguenze a lungo termine²¹³⁻²¹⁵, rendendo quindi necessario un ulteriore perfezionamento di tali dispositivi. Nonostante i vantaggi della procedura di TAVI in termini di ospedalizzazione più breve e rapido recupero e ritorno alle normali attività quotidiane, esiste un'ampia variabilità a livello mondiale nell'accesso a questo intervento dovuta all'elevato costo dei dispositivi e alla disparità delle risorse sanitarie disponibili^{71,218,219}.

La Task Force, tenendo conto delle lacune nelle evidenze, ha cercato di fornire delle raccomandazioni sulle indicazioni all'intervento e sulla tipologia di trattamento (vedi tabella delle raccomandazioni per le indicazioni all'intervento nei pazienti con stenosi valvolare aortica sintomatica e asintomatica e tipologia di intervento raccomandata e Figura 4) che fossero

basate sui risultati degli RCT e che potessero essere allo stesso tempo compatibili con il processo decisionale dell'Heart Team del mondo reale rivolto al singolo paziente (molti dei quali non rientrano nei criteri di inclusione degli RCT). La stenosi aortica è una condizione eterogenea e la scelta della tipologia di intervento più appropriata deve essere valutata attentamente dall'Heart Team in ciascun paziente, considerando l'età, l'aspettativa di vita stimata, le comorbidità (compresa la fragilità e la qualità di vita complessiva; vedi sezione 3), le caratteristiche anatomiche e procedurali (Tabella 6), i rischi associati ad entrambi gli interventi di SAVR e TAVI ed i relativi outcome a lungo termine, la durata della protesi valvolare, la fattibilità della procedura di TAVI con approccio transcatetere, l'esperienza locale e i dati di outcome. Questi fattori devono essere discussi congiuntamente con il paziente ed i suoi familiari ai fini di una scelta del trattamento informata.

Nell'ambito di tale discussione, l'interazione tra l'aspettativa di vita stimata e la durata della protesi valvolare è una considerazione fondamentale. L'età è un surrogato dell'aspettativa di vita ma non ha avuto alcun impatto sui risultati degli RCT in pazienti a basso rischio a 1-2 anni di follow-up. L'aspettativa di vita è estremamente variabile nelle diverse regioni del mondo ed è strettamente dipendente dall'età assoluta, dal sesso, dalla fragilità e dalla presenza di comorbidità (<http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-life-tables-1950-2017>); può contribuire a meglio orientare la scelta del trattamento rispetto alla sola età, ma è difficile da determinare nel singolo paziente.

Raccomandazioni per le indicazioni all'intervento^a nei pazienti con stenosi valvolare aortica sintomatica (A) e asintomatica (B) e tipologia di intervento raccomandata (C)

Raccomandazioni	Classe ^b	Livello ^c
A) Stenosi valvolare aortica sintomatica		
L'intervento è raccomandato nei pazienti sintomatici con stenosi aortica severa ad alto gradiente [gradiente medio ≥ 40 mmHg, velocità di picco ≥ 4.0 m/s e area valvolare ≤ 1.0 cm ² (o ≤ 0.6 cm ² /m ²)] ^{235,236} .	I	B
L'intervento è raccomandato nei pazienti sintomatici con stenosi aortica severa a basso flusso (SVI ≤ 35 ml/m ²) e basso gradiente (< 40 mmHg) con frazione di eiezione ridotta ($< 50\%$) che presentano riserva (contrattile) di flusso ^{32,237} .	I	B
L'intervento deve essere preso in considerazione nei pazienti sintomatici con stenosi aortica a basso flusso e basso gradiente (< 40 mmHg) con normale frazione di eiezione solo dopo aver accuratamente accertato che la stenosi aortica sia di grado severo ^d (Figura 3).	IIa	C
L'intervento deve essere preso in considerazione nei pazienti sintomatici con stenosi aortica severa a basso flusso e basso gradiente con frazione di eiezione ridotta senza riserva (contrattile) di flusso, in particolar modo quando la presenza di stenosi aortica severa sia stata confermata mediante quantificazione del calcio coronarico alla TC cardiaca.	IIa	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^b	Livello ^c
L'intervento non è raccomandato nei pazienti con gravi comorbidità quando verosimilmente non contribuirebbe a migliorare la qualità di vita o a prolungare l'aspettativa di vita > 1 anno.	III	C
B) Stenosi valvolare aortica severa asintomatica		
L'intervento è raccomandato nei pazienti asintomatici con stenosi aortica severa e disfunzione sistolica VS (FEVS $< 50\%$) non imputabile ad altre cause ^{9,238,239} .	I	B
L'intervento è raccomandato nei pazienti asintomatici con stenosi aortica severa nei quali sia stata documentata l'insorgenza di sintomi durante test da sforzo.	I	C
L'intervento deve essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con stenosi aortica severa e disfunzione sistolica VS (FEVS $< 55\%$) non imputabile ad altre cause ^{9,240,241} .	IIa	B
L'intervento deve essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con stenosi aortica severa nei quali sia stato documentato un significativo calo pressorio (> 20 mmHg) durante test da sforzo.	IIa	C
L'intervento deve essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con FEVS $> 55\%$ e un normale test da sforzo quando la procedura sia a basso rischio e si riscontrino una o più delle seguenti condizioni: • Stenosi aortica molto severa (gradiente medio ≥ 60 mmHg o $V_{\max} > 5$ m/s)^{9,242} • Severa calcificazione valvolare (meglio se documentata alla TC cardiaca) e una progressione della $V_{\max} \geq 0.3$ m/s/anno^{164,189,243} • Marcato aumento dei livelli di BNP (> 3 volte il range di normalità corretto per età e sesso) sulla base di misurazioni sierate e non imputabile ad altre cause^{163,171}.	IIa	B
C) Tipologia di intervento		
Le procedure valvolari aortiche devono essere eseguite presso un Heart Valve Centre di cui sia nota l'expertise locale ed i dati di outcome, che sia dotato di programmi attivi di cardiologia interventistica e cardiocirurgia in sede e che adotti un approccio strutturato di collaborazione in Heart Team.	I	C
La scelta del tipo di intervento, se transcateretere o chirurgico, deve essere fatta sulla base di un'accurata valutazione da parte dell'Heart Team delle caratteristiche cliniche, anatomiche e procedurali, soppesando i rischi ed i benefici di ciascun approccio a livello individuale. La raccomandazione dell'Heart Team deve essere discussa con il paziente in maniera che possa prendere una decisione informata.	I	C

(continua)

LINEE GUIDA ESC/EACTS 2021 VALVULOPATIE

Raccomandazioni	Classe ^b	Livello ^c
La SAVR è raccomandata nei pazienti giovani a basso rischio chirurgico (<75 anni ^e e con STS-PROM/EuroSCORE II <4%) ^{e,f} o nei pazienti ritenuti operabili che non sono candidabili a TAVI con approccio transfemorale ²⁴⁴ .	I	B
La procedura di TAVI è raccomandata nei pazienti anziani (≥75 anni) o in quelli ad alto rischio (STS-PROM/EuroSCORE II ^f >8%) o ritenuti inoperabili ^{197-206,245} .	I	A
La SAVR o la procedura di TAVI sono raccomandate nei restanti casi sulla base delle caratteristiche cliniche, anatomiche e procedurali di ciascun paziente ^{1,9,202-205,207,209,210,212} .	I	B
La procedura di TAVI con approccio non transfemorale può essere presa in considerazione nei pazienti ritenuti inoperabili e non candidabili a TAVI transfemorale.	IIb	C
La valvulotomia aortica con palloncino può essere presa in considerazione quale ponte a SAVR o TAVI in pazienti emodinamicamente instabili e (se ritenuta fattibile) in quelli con stenosi aortica severa che devono essere sottoposti ad intervento urgente di chirurgia non cardiaca ad alto rischio (Figura 11).	IIb	C
D) Chirurgia valvolare aortica in associazione ad altro intervento di chirurgia cardiaca o dell'aorta ascendente		
La SAVR è raccomandata nei pazienti con stenosi aortica severa che devono essere sottoposti a BPAC o ad intervento chirurgico sull'aorta ascendente o su un'altra valvola.	I	C
La SAVR deve essere presa in considerazione nei pazienti con stenosi aortica moderata ^h che devono essere sottoposti a BPAC o ad intervento chirurgico sull'aorta ascendente o su un'altra valvola dopo averne discusso in Heart Team.	IIa	C

BNP, peptide natriuretico di tipo B; BPAC, bypass aortocoronarico; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; SAVR, sostituzione valvolare aortica chirurgica; STS-PROM, Society of Thoracic Surgeons-predicted risk of mortality; SVi, indice di gittata sistolica; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TC, tomografia computerizzata; V_{max}, velocità di picco transvalvolare; VS, ventricolare sinistra.

^aSAVR o TAVI.

^bClasse della raccomandazione.

^cLivello di evidenza.

^dSpesso la presenza di basso flusso e basso gradiente nonostante FEVS preservata che sottende la stenosi aortica severa può essere dovuta ad altre cause che devono essere accuratamente escluse (Figura 3).

^eSTS-PROM: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>, EuroSCORE II: <http://www.euroscore.org/calc.html>.

^fQuando ritenuti operabili (vedi Tabella 6).

^gQuando ritenuti idonei a TAVI con approccio transfemorale (vedi Tabella 6).

^hLa stenosi aortica moderata è definita da un'area valvolare di 1.0-1.5 cm² (o da un gradiente medio di 25-40 mmHg) in condizioni di flusso normale – la valutazione clinica è fondamentale per determinare in ciascun paziente se la SAVR sia il trattamento appropriato.

Per quanto con alcuni precedenti modelli di bioprotesi chirurgiche (ormai non più in uso) si sia assistito ad un fallimento precoce dell'impianto, nell'era contemporanea è stata ampiamente documentata una durata di questo tipo di valvole di oltre 10 anni²²⁰. Di contro, dai dati di registri, che tuttavia si riferiscono per lo più a pazienti anziani a rischio intermedio-alto, emergono alcune rassicurazioni sulla durata a lungo termine dei dispositivi transcateretere fino a 8 anni²²¹⁻²²⁴, mentre le informazioni relative alla loro durata nei pazienti a basso rischio sono attualmente limitate a follow-up di 2 anni, così come esistono ancora solo pochi dati di confronto diretto sulla durata delle valvole transcateretere rispetto alle bioprotesi chirurgiche. Nello studio PARTNER 2A è stato riportato un rischio più elevato di reintervento dopo TAVI con valvola "balloon-expandable" rispetto alla SAVR a 5 anni di follow-up (3.2% vs 0.8%; hazard ratio 3.3, IC 95% 1.3-8.1)²⁰⁶, mentre in un registro osservazionale parallelo i tassi di deterioramento strutturale della valvola (SVD) non sono risultati significativamente differenti tra le due modalità di trattamento nello stesso arco temporale quando per la procedura di TAVI era stato utilizzato il dispositivo SAPIEN 3 di terza generazione²²⁵.

La procedura transcateretere "valve-in-valve" è un'opzione di trattamento consolidata in caso di deterioramento della bioprotesi chirurgica, ma può rivelarsi inappropriata o non perseguibile in tutti i pazienti a causa della maggiore probabilità di PPM in presenza di una radice aortica di piccole dimensioni (o di una protesi originale sottodimensionata), o di modelli di valvole chirurgiche incompatibili associati ad aumentato rischio di occlusione coronarica, o per difficoltà nell'accesso vascolare. Pertanto, in questi contesti deve essere preso in considerazione anche il reintervento chirurgico²²⁶⁻²²⁸. In pazienti anziani selezionati con deterioramento della valvola transcateretere sono stati documentati outcome a breve termine favorevoli dopo re-TAVI²²⁹ nonostante la generale preoccupazione relativa alla conservazione dell'accesso coronarico²³⁰.

La bicuspidia aortica si riscontra più frequentemente nei pazienti più giovani e, per quanto alcuni registri abbiano riportato outcome eccellenti post-TAVI in pazienti con valvola aortica bicuspidica non candidabili a chirurgia²³¹⁻²³³, la SAVR rimane la strategia più appropriata nei pazienti con stenosi aortica su valvola bicuspidica e in quelli con patologie associate (es. dilatazione della radice aortica, CAD complessa o IM severa) che richiedono un approccio chirurgico.

In sintesi, nei pazienti più giovani (<75 anni) a basso rischio operatorio, è fondamentale tenere in considerazione la durata della protesi valvolare e la SAVR (quando fattibile) resta quindi l'opzione di trattamento preferenziale. Viceversa, nei pazienti più anziani (>75 anni) o in quelli ritenuti inoperabili o ad alto rischio chirurgico, la durata della protesi valvolare assume un valore meno prioritario e in questi contesti è da privilegiare la procedura di TAVI (specie se fattibile mediante approccio transfemorale). Per i pazienti che non rientrano in queste categorie, l'Heart Team deve formulare delle raccomandazioni personalizzate sulla base delle caratteristiche individuali (Tabella 6). Le indicazioni fornite dovranno essere aggiornate non appena saranno disponibili ulteriori dati sulla durata a lungo termine dei dispositivi transcateretere.

La valvuloplastica aortica percutanea (BAV) può essere utilizzata come ponte alla chirurgia o alla procedura di TAVI per quei pazienti con instabilità emodinamica e (quando fattibile) in quelli con stenosi aortica severa che devono essere sottoposti d'urgenza a chirurgia non cardiaca (NCS) ad alto

rischio (sezione 12). In considerazione del rischio significativo di complicanze²³⁴, tale procedura deve essere eseguita solo dopo averne discusso in Heart Team.

5.3 Terapia medica

Nessuna terapia medica è in grado di modificare il decorso naturale della stenosi valvolare aortica. Il trattamento con statine (di cui erano stati dimostrati effetti favorevoli in studi preclinici) non è efficace nel rallentare la progressione della malattia e sono attualmente in corso studi incentrati sul metabolismo del calcio. I pazienti con scompenso cardiaco ritenuti inoperabili o non eleggibili a TAVI o SAVR (o in attesa di essere sottoposti a procedura chirurgica o transcateretere) devono essere trattati con terapia farmacologica secondo quanto indicato nelle relative linee guida ESC²⁴⁷. Il trattamento con ACE-I è sicuro (a condizione che vengano accuratamente monitorati i valori pressori) e può esercitare effetti positivi a livello miocardico prima dell'insorgenza dei sintomi e dopo l'intervento di TAVI o SAVR²⁴⁸⁻²⁵⁰. Anche i pazienti con concomitante ipertensione devono ricevere la terapia medica per non aggravare le condizioni di postcarico, avendo cura di instaurare un appropriato regime terapeutico per evitare la comparsa di ipotensione sintomatica (specie se vengono utilizzati i vasodilatatori).

Il trattamento antitrombotico post-TAVI è discusso nella sezione 11.

5.4 Test seriati

Il tasso di progressione della stenosi valvolare aortica è estremamente variabile. I pazienti asintomatici, così come i loro familiari e medici curanti, devono essere adeguatamente istruiti sull'importanza di sottoporsi a regolare follow-up (meglio se presso una Heart Valve Clinic) e di riferire i sintomi non appena si sviluppano. I pazienti con stenosi valvolare aortica severa devono essere rivalutati almeno ogni 6 mesi, al fine di verificare la comparsa dei sintomi (mediante test da sforzo in caso di sintomi dubbi) ed eventuali variazioni dei parametri ecocardiografici (in particolare la FEVS). Può essere presa in considerazione la possibilità di effettuare una misurazione dei livelli dei peptidi natriuretici.

Alcuni studi indicano che la stenosi aortica degenerativa di grado moderato comporti una prognosi peggiore di quanto si ritenesse in passato²⁵¹⁻²⁵⁴ (soprattutto quando associata a significativa calcificazione valvolare); pertanto, in questo caso i pazienti devono essere rivalutati almeno ogni 12 mesi. Nei soggetti più giovani con stenosi aortica lieve senza evidenza di significativa calcificazione può essere considerata l'opportunità di estendere la periodicità dei controlli a 2-3 anni.

5.5 Particolari categorie di pazienti

Le donne con stenosi valvolare aortica hanno una mortalità più elevata rispetto agli uomini, dovuta al fatto che la diagnosi e la valutazione specialistica iniziale vengono effettuate più tardivamente e che l'indicazione all'intervento viene posta meno frequentemente o viene differita²⁵⁵⁻²⁵⁷. È pertanto necessario implementare delle misure atte a migliorare tale situazione affinché siano garantite le stesse cure ad entrambi i sessi.

La CAD e la stenosi aortica sono due condizioni spesso coesistenti e la loro combinazione conferisce un rischio più elevato di eventi clinici, cosicché spesso viene preso in considerazione di eseguire una procedura di rivascularizzazione

contestualmente all'intervento valvolare. A tutt'oggi non è chiaro quale sia l'impatto della rivascularizzazione coronarica nei pazienti con CAD silente associata a stenosi valvolare aortica e sono necessari ulteriori studi in questo contesto (sezione 3). L'intervento combinato di SAVR e BPAC, così come di SAVR con BPAC differito, comporta un rischio procedurale più elevato rispetto alla procedura di SAVR isolata. Ciononostante, i dati degli studi retrospettivi evidenziano che i pazienti con stenosi aortica moderata con indicazione all'intervento di BPAC possono trarre beneficio dalla concomitante SAVR. Nei pazienti di età <70 anni con un tasso di progressione del gradiente medio ≥ 5 mmHg/anno, la SAVR eseguita in concomitanza dell'intervento di BPAC può risultare vantaggiosa quando il gradiente di picco al basale superi i 30 mmHg²⁵⁸. Per ciascun paziente, la decisione deve basarsi sulla valutazione dei parametri emodinamici, sul tasso di progressione, sul grado di calcificazione dei lembi valvolari, sull'aspettativa di vita e sulle comorbidità associate, nonché sul rischio individuale correlato sia all'intervento combinato di SAVR che all'intervento differito di TAVI²⁴⁴.

La fattibilità della procedura coronarica percutanea (PCI) contestualmente o in una fase successiva all'intervento di TAVI deve essere valutata tenendo conto delle condizioni cliniche, del pattern della CAD e dell'estensione del miocardio a rischio²⁵⁹. Nello studio SURTAVI condotto in pazienti a rischio intermedio con stenosi aortica severa e CAD non complessa (SYNTAX score <22) sottoposti a TAVI e PCI o a SAVR e BPAC, non è stata osservata una differenza significativa nell'incidenza dell'endpoint primario [mortalità per ogni causa o ictus a 2 anni di follow-up: 16.0% (IC 95% 11.1-22.9) vs 14% (IC 95% 9.2-21.1); $p=0.62$]²⁶⁰. RCT attualmente in corso stanno valutando il valore clinico dell'esecuzione sistematica della PCI nei pazienti candidati a TAVI con significativa CAD associata. I pazienti sintomatici con stenosi aortica severa e CAD diffusa non candidabili a rivascularizzazione devono ricevere terapia medica ottimale e devono essere sottoposti a SAVR o TAVI sulla base delle caratteristiche individuali.

In caso di IM associata a stenosi aortica severa, in presenza di elevate pressioni VS, il grado di severità dell'IM può risultare sovrastimato ed è quindi necessaria un'accurata quantificazione. Nei pazienti con IM primaria severa, il trattamento chirurgico della valvola mitrale deve essere eseguito contestualmente alla SAVR. Nei pazienti con IM secondaria severa, il trattamento chirurgico può essere preso in considerazione qualora si evidenzia una significativa dilatazione anulare e una marcata dilatazione del ventricolo sinistro. Nei pazienti ad alto rischio o ritenuti inoperabili affetti da stenosi valvolare aortica severa e IM severa può essere valutata l'opportunità di eseguire l'intervento di TEER contestualmente (o più frequentemente successivamente) alla procedura di TAVI, anche se ad oggi non vi sono evidenze sufficienti per poter formulare solide raccomandazioni²⁶¹⁻²⁶³. Nei pazienti con IM primaria severa, la TEER deve essere presa in considerazione tempestivamente in presenza di persistente sintomatologia e quando l'IM permane di grado severo anche post-TAVI. Nei pazienti con IM secondaria severa sottoposti a TAVI occorre procedere ad un'accurata valutazione clinica ed ecocardiografica allo scopo di stabilire se sia necessario intervenire nuovamente sulla valvola mitrale²⁶⁴.

Nella sezione 4 sono riportate le raccomandazioni per il trattamento della stenosi valvolare aortica in presenza di concomitante aneurisma/dilatazione dell'aorta ascendente. Per

la valutazione e il trattamento della stenosi valvolare aortica congenita si rimanda alle linee guida ESC sulle cardiopatie congenite dell'adulto²⁶⁵.

6. INSUFFICIENZA MITRALICA

L'IM è la seconda VHD più frequente che necessita di trattamento in Europa^{1,3} e l'approccio terapeutico è determinato dal meccanismo sottostante (primario o secondario).

6.1 Insufficienza mitralica primaria

L'IM primaria è caratterizzata da lesioni primarie che coinvolgono una o più componenti dell'apparato valvolare mitralico. L'IM legata a processi degenerativi (deficienza fibroelastica e malattia di Barlow) costituisce la forma più comune nel modo occidentale^{1,2,266}, mentre l'eziologia reumatica è di più frequente riscontro nei paesi in via di sviluppo²⁶⁷. Per l'IM primaria da endocardite si rimanda alle relative linee guida ESC⁴.

6.1.1 Valutazione

L'ecocardiografia rappresenta la metodica di imaging di prima scelta per determinare la severità dell'IM primaria (Tabella 7). Si raccomanda di adottare un approccio integrato che comprenda la determinazione di misure qualitative, semiquanti-

tative e quantitative dell'IM (oltre alla quantificazione delle dimensioni del ventricolo e dell'atrio sinistro)^{24,268}. La misurazione routinaria dell'area effettiva dell'orifizio di rigurgito (EROA) è fortemente correlata con la mortalità da ogni causa e, rispetto alla popolazione generale, si riscontra un eccesso di mortalità a fronte di un'EROA ≥ 20 mm² che aumenta in maniera costante oltre i 40 mm²²⁶⁹. La valutazione delle specifiche lesioni che sottendono l'IM ha rilevanza prognostica^{266,270} ed è fondamentale per determinare la fattibilità o meno della procedura riparativa chirurgica o transcateretere²⁷¹⁻²⁷³ (Figura 1 dell'Addenda online). L'ETE 3D permette di ottenere una visualizzazione diretta dei lembi valvolari al pari dell'ispezione chirurgica, facilitando così la discussione in Heart Team^{24,268}. Inoltre l'ecocardiografia 3D fornisce una valutazione del volume di rigurgito maggiormente comparabile a quella effettuata con RMC rispetto all'ecocardiografia 2D, specie in riferimento ai jet rigurgitanti eccentrici, multipli e sistolici tardivi²⁷⁴⁻²⁷⁷. Nel caso di parametri ecocardiografici contrastanti, la RMC costituisce una valida alternativa per quantificare il volume di rigurgito e rappresenta la metodica di riferimento per quantificare il volume del ventricolo e dell'atrio sinistro²⁷⁸. Inoltre, la quantificazione dell'IM mediante RMC ha dimostrato di avere anche rilevanza prognostica²⁷⁷. Infine, alcuni dati preliminari hanno evidenziato che la fibrosi

Tabella 7. Criteri per insufficienza mitralica severa all'ecocardiografia 2D.

	IM primaria	IM secondaria
Criteri qualitativi		
Morfologia valvolare	Flail dei lembi, rottura del muscolo papillare, retrazione severa, ampia perforazione	Lembi normali ma con tenting severo, difetto di coaptazione
Flusso di rigurgito al color-Doppler	Ampio nei jet centrali (>50% dell'AS) o variabile nei jet eccentrici diretti verso la parete	Ampio nei jet centrali (>50% dell'AS) o variabile nei jet eccentrici diretti verso la parete
Area di convergenza del flusso	Ampia in sistole	Ampia in sistole
Jet di rigurgito al Doppler continuo	Olosistolico/intenso/triangolare	Olosistolico/intenso/triangolare
Criteri semiquantitativi		
Diametro della vena contracta (mm)	≥ 7 (≥ 8 mm con metodo biplano)	≥ 7 (≥ 8 mm con metodo biplano)
Flusso venoso polmonare	Inversione del flusso in sistole	Inversione del flusso in sistole
Afflusso mitralico	Onda E dominante (>1.2 m/s)	Onda E dominante (>1.2 m/s)
TVI mitralico/aortico	>1.4	>1.4
Criteri quantitativi		
EROA (PISA 2D, mm ²)	≥ 40 mm ²	≥ 40 mm ² (o anche ≥ 30 mm ² se area dell'orifizio rigurgitante ellittica)
Volume di rigurgito (ml/battito)	≥ 60 ml	≥ 60 ml (o anche ≥ 45 ml in condizioni di basso flusso)
Frazione di rigurgito (%)	$\geq 50\%$	$\geq 50\%$
Criteri strutturali		
Ventricolo sinistro	Dilatato (DTS ≥ 40 mm)	Dilatato
Atrio sinistro	Dilatato (diametro ≥ 55 mm o volume ≥ 60 ml/m ²)	Dilatato

2D, bidimensionale; AS, atrio sinistro; DTS, diametro telesistolico; EROA, area effettiva dell'orifizio di rigurgito; IM, insufficienza mitralica; PISA, area di superficie dell'isovelocità prossimale; TVI, integrale velocità-tempo.

Adattata da Lancellotti et al.²⁴, con il permesso di Oxford University Press per conto della Società Europea di Cardiologia.

Riprodotta da Zoghbi et al.²⁶⁸, con il permesso dell'American Society of Echocardiography.

miocardica, di frequente riscontro alla RMC nei pazienti con IM primaria, si associa al rischio di morte improvvisa e di aritmie ventricolari²⁷⁹.

L'ecocardiografia da sforzo consente di rilevare le variazioni del volume di rigurgito e delle pressioni polmonari al picco dell'esercizio ed è particolarmente utile nei pazienti con sintomi e grado di rigurgito a riposo discordanti^{280,281}. Nei pazienti asintomatici con IM primaria severa che non presentano dilatazione VS o dell'AS, bassi livelli di BNP sono risultati associati ad una minore mortalità e possono rivelarsi utili nel follow-up^{4,282}.

Per orientare il trattamento nei pazienti con IM primaria severa vengono prese in considerazione le dimensioni VS e la frazione di eiezione, anche se sempre più evidenze indicano che lo strain longitudinale globale VS ha un valore prognostico incrementale nei pazienti sottoposti a riparazione chirurgica^{283,284}. Recentemente, per la stima della mortalità da ogni causa in pazienti con IM primaria severa dovuta a flail dei lembi in trattamento medico o sottoposti a chirurgia è stato proposto lo score MIDA (Mitral Regurgitation International Database)²⁸⁵, dal quale, fra le diverse variabili incluse, sono stati derivati un diametro dell'AS ≥ 55 mm e un DTSVS ≥ 40 mm quali nuovi valori soglia inseriti nelle attuali raccomandazioni.

Il cateterismo cardiaco destro viene utilizzato in maniera sistematica per confermare la presenza di ipertensione polmonare rilevata all'esame ecocardiografico quando questo sia l'unico criterio per indirizzare il paziente al trattamento chirurgico.

6.1.2 Indicazioni all'intervento

La chirurgia d'urgenza è indicata nei pazienti con IM acuta severa. In caso di IM da rottura dei muscoli papillari è generalmente necessario procedere a sostituzione valvolare.

Le indicazioni alla chirurgia nei pazienti con IM primaria cronica di grado severo sono riportate nella relativa tabella delle raccomandazioni e nella Figura 5. Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti sintomatici con IM primaria che siano ritenuti operabili dall'Heart Team. La presenza di FEVS $\leq 60\%$, VTSVS ≥ 40 mm^{285,286}, volume dell'AS ≥ 60 ml/m² o diametro dell'AS ≥ 55 mm^{287,288}, pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPS) > 50 mmHg²⁸⁹ e FA^{290,291}, sono tutti fattori risultati associati ad un outcome sfavorevole che depongono per l'indicazione all'intervento indipendentemente dalla sintomatologia²⁹². In linea generale, nei pazienti con IM primaria severa che non rispondono a tali criteri sembra più sicura una vigile attesa preferenzialmente nell'ambito di una Heart Valve Clinic.

Nel prendere in considerazione il trattamento chirurgico, l'intervento riparativo rappresenta l'opzione di prima scelta quando a giudizio dell'Heart Team questo sia ritenuto duraturo nel tempo, in quanto rispetto alla sostituzione valvolare è associato a tassi di sopravvivenza più elevati^{293,294}. La correzione dell'IM primaria dovuta a prolasso segmentale è generalmente associata ad un basso rischio di recidiva e di reintervento²⁹⁴⁻²⁹⁶, mentre nel caso di IM di natura reumatica o in presenza di esteso prolasso valvolare e ancor più di calcificazione dei lembi o di diffuse calcificazioni anulari, i risultati della procedura sono più incerti^{297,298}. I pazienti che verosimilmente andranno incontro ad una riparazione complessa devono essere operati presso centri specializzati in chirurgia riparativa che vantino un elevato volume di procedure di riparazione valvolare, una bassa mortalità operatoria e migliori

risultati duraturi. Quando non sia possibile effettuare l'intervento riparativo, la sostituzione della valvola mitrale deve preferenzialmente prevedere la conservazione dell'apparato sottovalvolare.

L'impianto transcateretere di valvola mitrale nei casi di IM primaria rappresenta una sicura alternativa per i pazienti non eleggibili a chirurgia o ad elevato rischio operatorio²⁹⁹⁻³⁰². In questo contesto, la TEER è la modalità di intervento maggiormente supportata da evidenze, mentre la sicurezza e l'efficacia delle altre tecniche è stata documentata solo in casistiche di piccole dimensioni³⁰³⁻³⁰⁶. L'efficacia dei sistemi TEER più recenti di nuova generazione³⁰⁷ sarà valutata in pazienti ad alto rischio (MITRA-HR, NCT03271762)³⁰⁸ e in quelli a rischio intermedio (REPAIR-MR, NCT04198870).

Raccomandazioni per le indicazioni all'intervento nei pazienti con insufficienza mitralica primaria severa

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La riparazione valvolare mitralica è raccomandata quale tecnica chirurgica di scelta se si ritiene che possa essere duratura nel tempo ²⁹³⁻²⁹⁶ .	I	B
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti sintomatici ritenuti operabili che non siano ad alto rischio ²⁹³⁻²⁹⁶ .	I	B
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti asintomatici con disfunzione VS (DTSVS ≥ 40 mm e/o FEVS $\leq 60\%$) ^{277,286,292} .	I	B
Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con funzione VS preservata (DTSVS < 40 mm e FEVS $> 60\%$) che presentano FA secondaria ad insufficienza mitralica o ipertensione polmonare ^c (PAPS a riposo > 50 mmHg) ^{285,289} .	IIa	B
La riparazione chirurgica della valvola mitrale deve essere presa in considerazione nei pazienti asintomatici a basso rischio con FEVS $> 60\%$, DTSVS < 40 mm ^d e significativa dilatazione dell'AS (volume indicizzato ≥ 60 ml/m ² o diametro ≥ 55 mm) quando possa essere eseguita in un Heart Valve Centre e si ritiene che possa essere duratura nel tempo ^{285,288} .	IIa	B
La TEER può essere presa in considerazione nei pazienti sintomatici che presentano criteri ecocardiografici di eleggibilità all'intervento, o che siano giudicati dall'Heart Team inoperabili o ad alto rischio chirurgico e nei quali la procedura non sia ritenuta futile ²⁹⁹⁻³⁰² .	IIb	B

AS, atrio sinistro; DTSVS, diametro telesistolico ventricolare sinistro; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; PAPS, pressione arteriosa polmonare sistolica; TEER, riparazione transcateretere con tecnica "edge-to-edge"; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cSe l'indicazione alla chirurgia si basa unicamente sul riscontro di elevati valori di PAPS, questi devono essere confermati mediante determinazione invasiva.

^dI valori di cut-off si riferiscono a soggetti adulti di corporatura media e devono verosimilmente essere adattati nei pazienti di corporatura insolitamente più piccola o più grande.

6.1.3 Terapia medica

Nell'IM acuta, i nitrati e i diuretici possono ridurre la pressione di riempimento, mentre il nitroprussiato di sodio è efficace nel ridurre il postcarico e la frazione di rigurgito. In caso di ipotensione ed instabilità emodinamica si rende necessario l'uso di agenti inotropi e del contropulsatore aortico.

Nell'IM primaria cronica con FEVS preservata non esistono dati a supporto dell'impiego profilattico dei vasodilatatori. Per la terapia medica nei pazienti con scompenso cardiaco conclamato si rimanda alle relative linee guida²⁴⁷.

6.1.4 Test seriati

I pazienti asintomatici con IM severa e FEVS >60% devono essere sottoposti a follow-up clinico e ad esame ecocardiografico con cadenza semestrale, preferenzialmente nell'ambito di un Heart Valve Centre³⁰⁹. Ai fini della diagnosi e della stratificazione del rischio, la determinazione dei livelli di BNP, l'ecocardiografia da sforzo, il monitoraggio ECG Holter e la RMC costituiscono degli utili strumenti complementari²⁶⁸. Resta tuttora controverso se l'IM primaria si associ ad un rischio più elevato di morte cardiaca improvvisa e aritmie ventricolari³¹⁰⁻³¹². Anche la presenza di disgiunzione mitro-anulare (un'anomala inserzione del lembo mitralico posteriore distaccato dal miocardio ventricolare e dislocato sul versante atriale) è risultata associata ad un aumentato rischio di aritmie ventricolari^{310,311,313}. Da sottolineare che tali osservazioni sono state riportate nella maggior parte dei casi in pazienti con IM di grado non severo. Nei pazienti asintomatici con IM primaria severa ed evidenza ai test seriati di progressiva dilatazione VS (DTSVS di circa 40 mm) e di una riduzione della FEVS, deve essere valutata l'opportunità della riparazione valvolare chirurgica. I pazienti asintomatici con IM moderata e funzione VS preservata devono essere sottoposti a follow-up annuale e ad esame ecocardiografico ogni 1-2 anni. Successivamente all'intervento, i controlli seriati devono incentrarsi ad indagare la sintomatologia, la presenza di eventi aritmici, la funzione valvolare³¹⁴ e le recidive di IM. Dopo riparazione chirurgica, nei centri ad alto volume di procedure sono stati riportati risultati duraturi con tassi di recidiva di IM moderato-severa del 12.5% a 20 anni di follow-up²⁹⁶. Dopo riparazione transcateretere l'attuale incidenza di IM moderato-severa residua (23-30%) depone per la necessità di un controllo ecocardiografico su base annuale^{14,300,301}.

6.1.5 Particolari categorie di pazienti

Nell'IM primaria sono state riportate differenze tra i sessi in termini sia di prevalenza dell'eziologia sottostante sia del relativo trattamento^{298,315,316}. Nonostante si sia assistito ad una riduzione della prevalenza della malattia reumatica nel mondo occidentale, nelle donne si continua a riscontrare un'incidenza di IM di natura reumatica più elevata rispetto agli uomini, nonché una maggiore incidenza delle eziologie emergenti come la malattia cardiaca da esposizione a radiazioni²⁹⁷. Tali eziologie si accompagnano spesso a calcificazione severa dell'apparato valvolare mitralico e si associano a stenosi mitralica che preclude una riparazione duratura. Nelle donne affette da IM primaria candidate a trattamento chirurgico sono state osservate percentuali di procedure riparative analoghe a quelle degli uomini³¹⁶, ma è stata documentata più frequentemente l'insorgenza di scompenso cardiaco nel postoperatorio, probabilmente in conseguenza dell'indirizzamento più tardivo all'intervento e di uno stato più avanzato della malattia rispetto agli uomini.

6.2 Insufficienza mitralica secondaria

Nell'IM secondaria, i lembi valvolari e le corde tendinee sono strutturalmente integri e l'IM è dovuta ad uno squilibrio tra le forze di chiusura e di tethering secondario ad alterazioni della geometria del ventricolo e dell'atrio sinistro^{317,318}, che si osserva più comunemente nei casi di cardiomiopatia dilatativa o ischemica con abnorme dilatazione del ventricolo sinistro e funzione VS marcatamente depressa o dopo infarto miocardico infero-basale isolato con conseguente tethering del lembo posteriore nonostante dimensioni del ventricolo sinistro quasi normali e frazione di eiezione preservata. L'IM secondaria può anche svilupparsi in seguito a dilatazione dell'AS e dell'anulus mitralico nei pazienti con FA di lunga durata, che generalmente presentano una FEVS normale e una dilatazione VS meno pronunciata (cosiddetta "IM funzionale")³¹⁹.

6.2.1 Valutazione

I criteri ecocardiografici per definire il grado di severità dell'IM secondaria sono analoghi a quelli dell'IM primaria e parimenti deve essere adottato un approccio integrato (Tabella 7)^{24,268}. Occorre tuttavia tenere presente che nel quantificare l'EROA e il volume di rigurgito dovranno verosimilmente essere applicati dei valori soglia più bassi per gli indici di severità. Nei pazienti con scompenso cardiaco, la ridotta funzionalità ventricolare determina una ridotta gittata sistolica che può portare a sottostimare il volume di rigurgito (<60 ml/battito); in tali circostanze, il calcolo della frazione di rigurgito può sopperire alle limitazioni derivanti dai flussi più bassi assumendo anche una valenza prognostica³²⁰. Inoltre, la forma a mezzaluna dell'orifizio rigurgitante, tipica dell'IM secondaria, può portare a sottostimare il diametro della vena contracta e l'ampiezza dell'EROA. Valori di EROA ≥ 30 mm² calcolati con il metodo PISA (area di superficie dell'isovelocità prossimale) all'ecocardiografia 2D sono generalmente indicativi di IM secondaria di grado severo, a differenza di valori ≥ 20 mm² sui quali sussistono incertezze quale indice di severità. Nei pazienti con scompenso cardiaco, un'IM di grado anche solo lieve si associa ad una prognosi sfavorevole³²¹ e, sulla base delle evidenze disponibili, il trattamento chirurgico o transcateretere dell'IM secondaria moderata non sembra determinare un miglioramento dell'outcome^{322,323}, il che comporta una ridefinizione dell'IM secondaria severa. Occorre quindi cautela nel classificare un'IM secondaria come severa sulla base delle sole implicazioni prognostiche, dato che anche altri fattori, quali l'estensione della cicatrice miocardica alla RMC, sono risultati associati ad una prognosi sfavorevole³²⁴. Inoltre, è stato dimostrato che i valori di FEVS sono fuorvianti nei pazienti con IM secondaria severa, mentre lo strain longitudinale globale del ventricolo sinistro ha dimostrato di avere un valore prognostico incrementale^{325,326}. L'ecocardiografia 3D, la RMC e l'ecocardiografia da sforzo possono rivelarsi utili nell'identificare quei pazienti con IM severa con reperti non dirimenti all'esame ecocardiografico 2D a riposo^{24,268}.

6.2.2 Terapia medica

La terapia medica ottimale costituisce il primo passo fondamentale nella gestione di tutti i pazienti affetti da IM secondaria e deve essere somministrata seguendo le indicazioni riportate nelle linee guida per il trattamento dello scompenso cardiaco²⁴⁷. Essa comprende gli ACE-I e gli ARB con l'aggiunta, laddove necessario, di sacubitril/valsartan, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 e/o ivabradina^{247,327}.

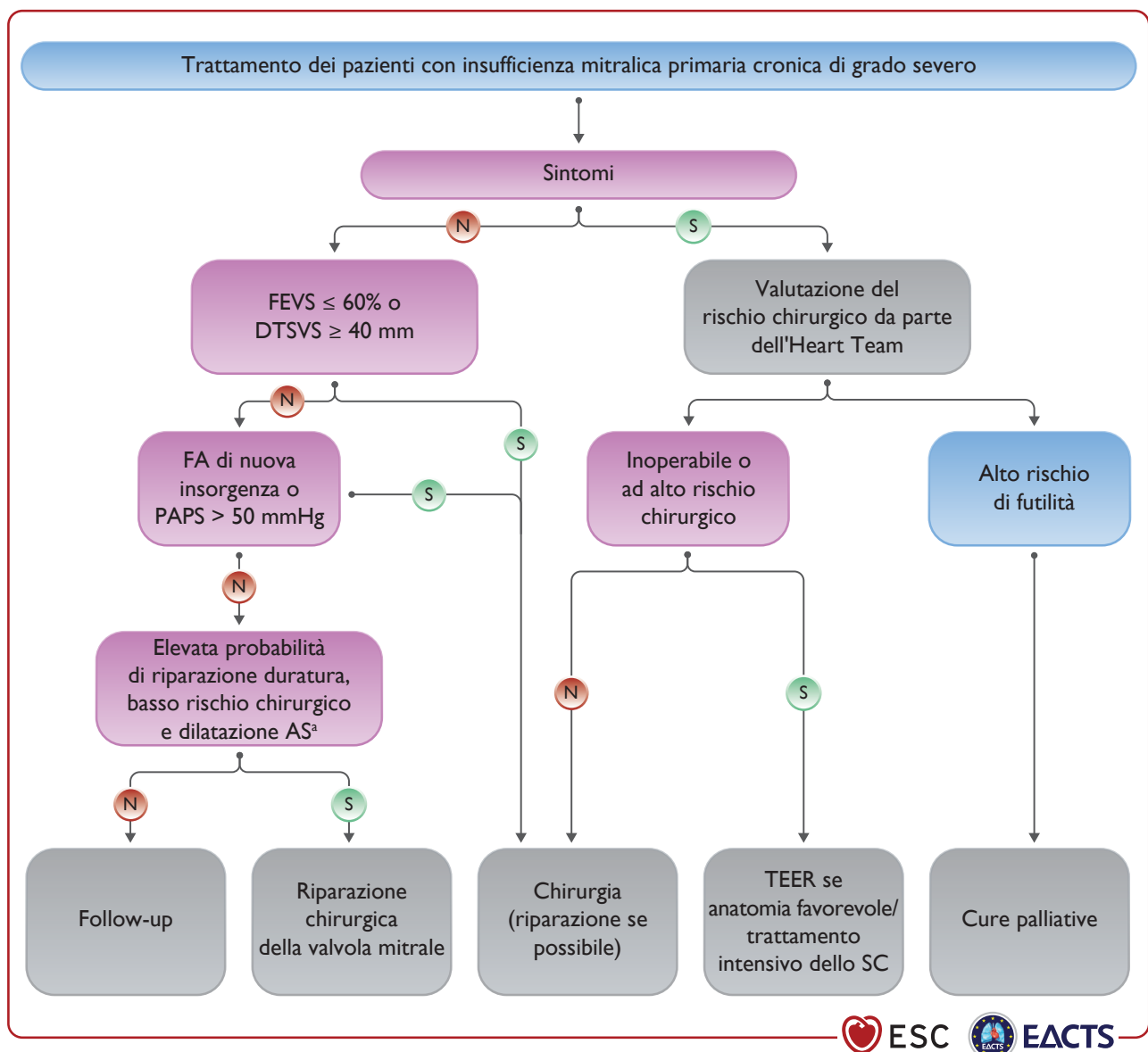


Figura 5. Trattamento dei pazienti con insufficienza mitralica primaria cronica di grado severo.

AS, atrio sinistro; DTSVS, diametro telesistolico ventricolare sinistro; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; PAPS, pressione arteriosa polmonare sistolica; SC, scompenso cardiaco; TEER, riparazione transcateretere con tecnica "edge-to-edge".

^aDilatazione dell'AS: volume indicizzato ≥ 60 ml/m² o diametro ≥ 55 mm in ritmo sinusale.

^bPer trattamento intensivo dello SC si intende: terapia di resincronizzazione cardiaca, dispositivi di assistenza ventricolare, trapianto cardiaco²⁴⁷.

Le indicazioni alla terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) devono essere poste in accordo con quanto esplicitato nelle relative linee guida²⁴⁷. In caso di sintomi persistenti nonostante ottimizzazione della terapia convenzionale per lo scompenso cardiaco, occorre valutare tempestivamente l'opportunità di procedere all'intervento prima che si verifichi un ulteriore deterioramento della funzione sistolica VS con conseguente rimodellamento cardiaco.

6.2.3 Indicazioni all'intervento

La prognosi dei pazienti con IM secondaria cronica è sfavorevole^{321,328} e il relativo trattamento interventistico è complesso (vedi le raccomandazioni per le indicazioni all'intervento nei pazienti con IM secondaria cronica di grado severo e la Figura

6). Nella sezione 5 dell'Addenda online è riportata un'analisi dettagliata dei livelli di evidenza disponibili elaborata dal gruppo metodologico della task force. In questo contesto è di estrema importanza il processo decisionale ad opera dell'Heart Team che, congiuntamente ad uno specialista dello scompenso cardiaco, deve mirare ad ottimizzare la terapia medica basata sulle linee guida (GDMT) e a valutare le indicazioni all'intervento chirurgico o interventistico o all'intervento elettrofisiologico, nonché la loro priorità e sequenza di esecuzione.

Le evidenze a favore del trattamento chirurgico sono ancora limitate. La chirurgia della valvola mitrale è raccomandata nei pazienti con IM secondaria severa che devono essere sottoposti a BPAC o ad altra chirurgia cardiaca^{329,330}, adottando un approccio individualizzato^{247,331}. In pazienti

selezionati senza rimodellamento avanzato del ventricolo sinistro, l'intervento di riparazione della valvola mitrale con impianto di un anello rigido completo e sottodimensionato si è dimostrato efficace nel ripristinare la competenza valvolare, nel migliorare i sintomi e nel favorire il rimodellamento inverso³³¹. Nei pazienti con reperti ecocardiografici predittivi di insuccesso della procedura riparativa possono essere prese in considerazione altre tecniche valvolari/sottovalvolari o la riparazione valvolare mitralica finalizzata alla sostituzione delle corde tendinee³³². La sostituzione valvolare è efficace nel prevenire le recidive di IM, anche se ciò non si traduce in un rimodellamento inverso del ventricolo sinistro né si associa ad un miglioramento della sopravvivenza³³³. Le indicazioni alla chirurgia valvolare mitralica isolata nell'IM secondaria sono particolarmente restrittive, in ragione del significativo rischio procedurale, dell'elevato tasso di recidiva e della mancanza di un comprovato beneficio in termini di sopravvivenza³³³⁻³³⁵. Nei pazienti con IM funzionale ed ingrandimento dell'AS, che generalmente mostrano normali valori di FEVS e una dilatazione VS meno pronunciata e nei quali il principale meccanismo che sottende l'IM è costituito dalla dilatazione anulare, può rivelarsi maggiormente efficace l'anuloplastica con anello spesso combinata con l'ablazione della FA, ma sono necessari ulteriori studi a riguardo³¹⁹.

La TEER con il sistema MitraClip rappresenta un'opzione di trattamento mini-invasivo per l'IM secondaria, la cui efficacia e sicurezza è stata valutata in due RCT (COAPT e MITRA-FR)^{323,336,337} condotti in pazienti sintomatici con scompenso cardiaco e persistente IM secondaria severa nonostante terapia medica, ritenuti a giudizio dell'Heart Team inoperabili o non idonei alla chirurgia (Tabella 7 dell'Addenda online). I risultati di entrambi gli studi hanno confermato la sicurezza della procedura evidenziando una riduzione dell'IM secondaria fino a 3 anni di follow-up³³⁸. Tuttavia, nello studio MITRA-FR^{323,336} l'impianto di MitraClip non ha avuto alcun impatto sull'endpoint primario costituito dalla mortalità da ogni causa a 12 e 24 mesi rispetto alla sola GDMT, mentre lo studio COAPT³³⁷ ha mostrato una considerevole riduzione sia dell'endpoint primario rappresentato dalle ospedalizzazioni totali per scompenso cardiaco sia di alcuni endpoint secondari prespecificati, inclusa la mortalità da ogni causa a 24 mesi.

Alcune sottoanalisi dello studio COAPT hanno confermato i benefici conferiti dalla TEER in diversi sottogruppi di pazienti³³⁹⁻³⁴³; viceversa, l'effetto dell'intervento riparativo transcateretere si è dimostrato neutro in tutti i sottogruppi di pazienti di cui erano disponibili i dati ecocardiografici prima dell'impianto inclusi nelle sottoanalisi dello studio MITRA-FR³⁴⁴.

I risultati contrastanti dei due studi, che sono stati oggetto di ampie discussioni, sono verosimilmente imputabili a differenze riguardanti la dimensione della casistica, il tipo di disegno, la selezione dei pazienti, la valutazione ecocardiografica della severità dell'IM secondaria, la concomitante terapia medica e fattori tecnici. Inoltre, i pazienti inclusi nel COAPT erano in maggioranza affetti da IM secondaria di grado severo (EROA $41 \pm 15 \text{ mm}^2$ vs $31 \pm 10 \text{ mm}^2$) associata ad una minore dilatazione VS (volume telediastolico medio indicizzato $101 \pm 34 \text{ ml/m}^2$ vs $135 \pm 35 \text{ ml/m}^2$) rispetto a quelli arruolati nel MITRA-FR e, verosimilmente, essendo caratterizzati da una maggiore severità dell'IM secondaria in relazione alle dimensioni del ventricolo sinistro (IM "sproporzionata"), avevano complessivamente più probabilità di trarre beneficio

Raccomandazioni per le indicazioni all'intervento nei pazienti con insufficienza mitralica secondaria cronica di grado severo^a

Raccomandazioni	Classe ^b	Livello ^c
La procedura valvolare, chirurgica o non, è raccomandata unicamente nei pazienti con IM secondaria severa che permangono sintomatici nonostante GDMT (inclusa la CRT quando indicata) e deve essere discussa nell'ambito di un Heart Team strutturato ^{247,323,336,337} .	I	B

Pazienti con concomitante coronaropatia o altra patologia coronarica che necessita di trattamento

La chirurgia valvolare è raccomandata nei pazienti che devono essere sottoposti a BPAC o ad altro intervento di chirurgia cardiaca ^{329,330,333} .	I	B
La PCI (e/o la procedura di TAVI) possibilmente seguita da TEER (nel caso di persistente IM secondaria severa) deve essere presa in considerazione nei pazienti sintomatici ritenuti dall'Heart Team non candidabili a chirurgia sulla base delle caratteristiche individuali ^d .	Ila	C

Pazienti senza concomitante coronaropatia o altra patologia coronarica che necessita di trattamento

La TEER deve essere presa in considerazione in pazienti sintomatici selezionati, non candidabili a chirurgia ma che presentano caratteristiche tali da conferire un'elevata probabilità di risposta al trattamento ^{e 337,338,356,357} .	Ila	B
La chirurgia valvolare può essere presa in considerazione nei pazienti sintomatici ritenuti operabili da parte dell'Heart Team.	Ilb	C
Nei pazienti sintomatici ad alto rischio che non sono candidabili a chirurgia e non presentano caratteristiche tali da conferire un'elevata probabilità di risposta alla TEER, in casi selezionati l'Heart Team può prendere in considerazione l'intervento di TEER o altra procedura valvolare transcateretere dopo aver accuratamente valutato la possibilità di impianto di dispositivo di assistenza ventricolare o di trapianto cardiaco ^e .	Ilb	C

2D, bidimensionale; BPAC, bypass aortocoronarico; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; EROA, area effettiva dell'orifizio di rigurgito; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GDMT, terapia medica basata sulle linee guida; IM, insufficienza mitralica; PCI, procedura coronarica percutanea; PISA, area di superficie dell'isovelocità prossimale; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TEER, riparazione transcateretere con tecnica "edge-to-edge".

^aPer la quantificazione dell'IM secondaria (un'EROA $\geq 30 \text{ mm}^2$ con il metodo PISA 2D verosimilmente corrisponde ad IM secondaria severa), fare riferimento alla Tabella 7. La quantificazione dell'IM secondaria deve essere sempre effettuata sotto GDMT ottimale.

^bClasse della raccomandazione.

^cLivello di evidenza.

^dFEVS, rischio chirurgico predetto, estensione del miocardio vitale, anatomia coronarica/vasi target, tipologia di procedura concomitante necessaria, eleggibilità alla TEER, probabilità di riparazione chirurgica duratura, necessità di sostituzione valvolare chirurgica, expertise locale.

^eCriteri COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation): vedi Tabella 7 dell'Addenda online.

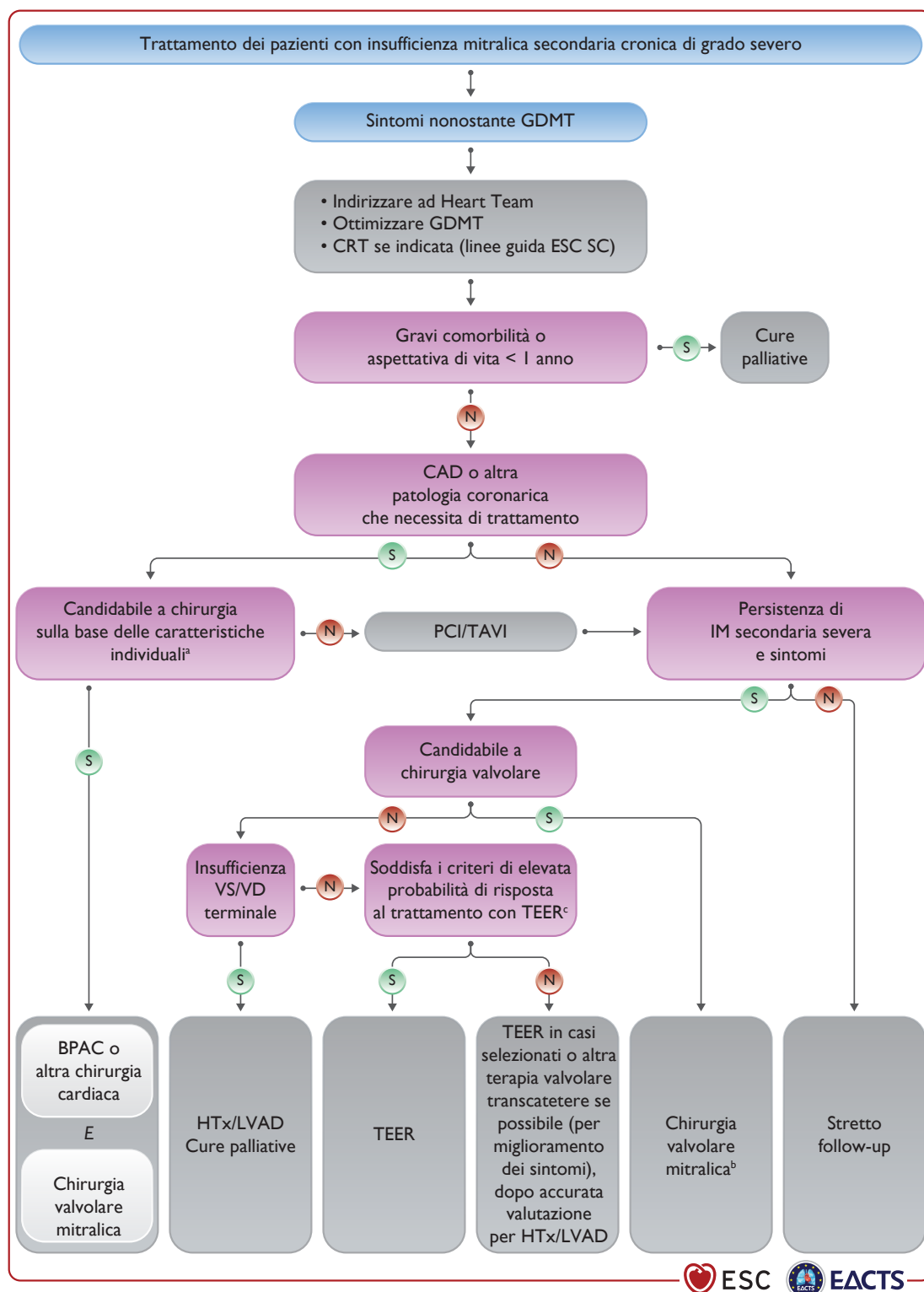


Figura 6. Trattamento dei pazienti con insufficienza mitralica secondaria cronica di grado severo.

BPAC, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; ESC, Società Europea di Cardiologia; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GDMT, terapia medica basata sulle linee guida; HTx, trapianto cardiaco; IM, insufficienza mitralica; LVAD, dispositivo di assistenza ventricolare sinistra; PCI, procedura coronarica percutanea; SC, scompenso cardiaco; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TEER, riparazione transcateretere con tecnica "edge-to-edge"; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

^aFEVS, rischio chirurgico predetto, estensione del miocardio vitale, anatomia coronarica/vasi target, tipologia di procedura concomitante necessaria, eleggibilità alla TEER, probabilità di riparazione chirurgica duratura, necessità di sostituzione valvolare chirurgica, expertise locale.

^bSpecie quando è necessaria concomitante chirurgia della valvola tricuspidale.

^cCriteri COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation): vedi Tabella 7 dell'Addenda online.

dall'intervento di TEER in termini di riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco³⁴⁵.

Sono necessari ulteriori studi volti ad identificare quei pazienti nei quali l'intervento di TEER possa conferire i maggiori vantaggi.

La TEER deve pertanto essere presa in considerazione in pazienti selezionati con IM secondaria severa che rispondano ai criteri di inclusione dello studio COAPT³⁴⁶⁻³⁴⁸, che siano in terapia medica ottimale sotto la supervisione di uno specialista dello scompenso cardiaco e che presentino caratteristiche quanto più simili a quelle dei pazienti effettivamente arruolati nello studio, mirando in ultimo ad ottimizzare il risultato della procedura. Inoltre, la TEER può essere presa in considerazione in pazienti che esulano dai criteri COAPT ma strettamente selezionati allo scopo di migliorare i sintomi e la qualità di vita³⁴⁹⁻³⁵³. Il beneficio prognostico dell'impianto di MitraClip resta invece ancora da dimostrare nei pazienti con IM secondaria di grado non severo (EROA <30 mm²) associata a dilatazione/disfunzione ventricolare avanzata^{323,354,355}. I pazienti con insufficienza VS e/o VD per i quali non esiste alcuna opzione di rivascolarizzazione è più probabile che possano giovare del trapianto cardiaco o dell'impianto di dispositivi di assistenza VS. L'intervento valvolare non rappresenta generalmente un'opzione di trattamento in presenza di valori di FEVS <15%²⁴⁷.

Il trattamento dell'IM secondaria ischemica di grado moderato nei pazienti sottoposti a BPAC è tuttora motivo di dibattito^{322,330}. La chirurgia valvolare sarà più facilmente presa in considerazione qualora si riscontri la presenza di miocardio vitale e una bassa comorbidità. L'insorgenza di dispnea da sforzo ed un considerevole aumento del grado di severità dell'IM e della PAPS contribuiscono a favorire l'indicazione all'intervento associato.

La riparazione transcateretere della valvola mitrale con metodi alternativi alla TEER, così come dispositivi per la sostituzione transcateretere della valvola mitrale sono attualmente al centro di intense ricerche, ma i dati clinici sono ancora limitati.

7. STENOSI MITRALICA

La stenosi mitralica è causata prevalentemente da malattia reumatica o da processi degenerativi. La febbre reumatica è responsabile della maggior parte dei casi di stenosi mitralica nel mondo, con una prevalenza che, se da un lato si è ridotta sensibilmente nei paesi industrializzati, dall'altro rimane un problema sanitario rilevante nei paesi in via di sviluppo e colpisce i pazienti più giovani^{2,267,358}. La stenosi mitralica degenerativa correlata alla MAC rappresenta una patologia a sé stante, con una prevalenza che aumenta significativamente con l'avanzare dell'età^{359,360}. Entrambe le forme di stenosi mitralica si riscontrano più frequentemente nel sesso femminile³⁶¹. In rari casi, la stenosi mitralica dovuta a rigidità della valvola in assenza di fusione commissurale può essere correlata all'esposizione del torace a radiazioni, a sindrome da carcinoide o a malattie metaboliche ereditarie.

7.1 Stenosi mitralica ad eziologia reumatica

7.1.1 Valutazione

Una stenosi mitralica con un'area valvolare ≤ 1.5 cm² viene definita clinicamente significativa. Il principale meccanismo che sottende una valvola mitrale stenotica è la fusione del-

le commissure. L'ecocardiografia rappresenta la metodica di scelta per porre diagnosi e per valutare la severità e le conseguenze emodinamiche della stenosi mitralica. La misurazione dell'area valvolare mediante planimetria 2D è il metodo di riferimento per determinare il grado di severità, mentre il gradiente medio transvalvolare e la pressione arteriosa polmonare ne riflettono le conseguenze e hanno un ruolo prognostico³⁶². Generalmente l'ETT è in grado di fornire sufficienti informazioni per poter iniziare il trattamento di routine e, in alcuni casi, la planimetria 3D all'ETT può essere utile per ottenere ulteriori indizi diagnostici. Per valutare l'opportunità della commissurotomia mitralica percutanea (PMC) sono stati sviluppati diversi sistemi di score numerico (Tabella 8 dell'Addenda online)³⁶³⁻³⁶⁵. Qualora i dati ottenuti all'ETT non consentano un'ottimale definizione dell'anatomia valvolare (area commissurale e apparato sottovalvolare), prima di sottoporre il paziente a PMC o dopo un episodio embolico è necessario eseguire un'ETE per escludere la presenza di trombi in AS. Il test da sforzo è indicato nei pazienti asintomatici o in quelli con sintomi dubbi o che non correlano con la severità della stenosi mitralica. L'ecocardiografia da sforzo è da preferire alla DSE in quanto può fornire informazioni oggettive evidenziando variazioni del gradiente transvalvolare e delle pressioni polmonari. L'ecocardiografia riveste un ruolo importante nel monitoraggio periprocedurale della PMC e nel follow-up.

7.1.2 Indicazioni all'intervento

Il tipo di trattamento (PMC o chirurgia) e il relativo timing devono essere stabiliti sulla base delle caratteristiche cliniche, dell'anatomia valvolare e dell'expertise locale³⁶⁶⁻³⁶⁹. In linea generale, l'intervento deve essere previsto esclusivamente nei pazienti con stenosi mitralica reumatica clinicamente significativa (area valvolare ≤ 1.5 cm²) nei quali la PMC può avere un impatto significativo sul trattamento. Nel mondo occidentale dove si riscontra una ridotta incidenza della febbre reumatica ed un numero limitato di PMC, questo trattamento deve essere eseguito solo da operatori esperti in centri specializzati al fine di migliorare la sicurezza e il successo della procedura³⁶⁶. Bisognerebbe inoltre cercare di aumentare la disponibilità dell'intervento di PMC nei paesi in via di sviluppo dove per ragioni economiche l'accesso al trattamento è limitato²⁶⁷. La PMC deve essere eseguita come trattamento iniziale in quei pazienti selezionati che, seppur eleggibili all'intervento per caratteristiche cliniche, presentano calcificazioni di grado lieve-moderato ed una sfavorevole anatomia dell'apparato sottovalvolare³⁶⁰.

Il trattamento della stenosi mitralica reumatica clinicamente significativa è sintetizzato nella Figura 7, mentre le indicazioni e le controindicazioni alla PMC sono riportate nella relativa tabella delle raccomandazioni e nella Tabella 8.

7.1.3 Terapia medica

I diuretici, i beta-bloccanti, la digossina, i calcioantagonisti non diidropiridinici e l'ivabradina determinano un miglioramento dei sintomi. La terapia anticoagulante con antagonisti della vitamina K (AVK) con un valore target di international normalized ratio (INR) compreso tra 2 e 3 è indicata nei pazienti con FA. Nei pazienti con stenosi mitralica moderato-severa e FA deve essere mantenuta la terapia con AVK e non devono essere somministrati i NOAC, in quanto non esistono solide evidenze a supporto del loro impiego in questo contesto³⁷⁰ ed è tuttora in corso un trial clinico randomizzato (INVI-

Raccomandazioni per le indicazioni alla commissurotomia mitralica percutanea e alla chirurgia valvolare mitralica nei pazienti con stenosi mitralica clinicamente significativa (area valvolare $\leq 1.5 \text{ cm}^2$)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La PMC è raccomandata nei pazienti sintomatici senza caratteristiche sfavorevoli ^c a questo tipo di intervento ^{360,363-365,367} .	I	B
La PMC è raccomandata nei pazienti sintomatici con controindicazioni alla chirurgia o ad alto rischio chirurgico.	I	C
La chirurgia valvolare mitralica è raccomandata nei pazienti sintomatici non candidabili a PMC in assenza di futilità.	I	C
La PMC deve essere presa in considerazione come trattamento iniziale nei pazienti sintomatici che, seppur con anatomia subottimale, non presentano caratteristiche cliniche sfavorevoli ^c .	IIa	C
La PMC deve essere presa in considerazione nei pazienti asintomatici senza caratteristiche cliniche e anatomiche sfavorevoli ^c all'intervento che non presentano: - Elevato rischio tromboembolico (storia pregressa di embolia sistemica, ecocontrasto spontaneo denso in AS, FA di nuova insorgenza o parossistica) e/o - Elevato rischio di scompenso emodinamico (pressione polmonare sistolica a riposo $>50 \text{ mmHg}$, necessità di chirurgia maggiore non cardiaca, eventuale gravidanza).	IIa	C

AS, atrio sinistro; FA, fibrillazione atriale; NYHA, New York Heart Association; PMC, commissurotomia mitralica percutanea.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cPer caratteristiche sfavorevoli all'intervento di PMC si intende la presenza di alcune delle seguenti condizioni – Caratteristiche cliniche: età avanzata, pregressa commissurotomia, classe NYHA IV, FA permanente, ipertensione polmonare severa; Caratteristiche anatomiche: score ecocardiografico >8 , score di Cormier 3 (calcificazione della valvola mitrale di qualsiasi grado alla fluoroscopia), area valvolare mitralica estremamente ridotta, insufficienza tricuspidale severa. Per la definizione degli score, vedi Tabella 8 dell'Addenda online.

Tabella 8. Controindicazioni alla commissurotomia mitralica percutanea nella stenosi mitralica reumatica^a.

Controindicazioni
Area valvolare mitralica $>1.5 \text{ cm}^2$ ^a
Trombi in atrio sinistro
Insufficienza mitralica di grado più che lieve
Calcificazioni severe o bicommissurali
Assenza di fusione delle commissure
Concomitante valvulopatia aortica severa o steno-insufficienza tricuspidale severa con necessità di chirurgia
Concomitante malattia coronarica con necessità di bypass aortocoronarico

^aLa commissurotomia mitralica percutanea può essere presa in considerazione nei pazienti con area valvolare $>1.5 \text{ cm}^2$ che presentano sintomi non imputabili ad altre cause e quando abbiano un'anatomia favorevole.

CTUS-VKA, NCT02832544). Nei pazienti con stenosi mitralica significativa sia la cardioversione che l'ablazione transcaterale con isolamento delle vene polmonari non sono indicate prima dell'intervento, poiché non consentono di ottenere un ripristino duraturo del ritmo sinusale. La cardioversione può essere effettuata dopo un intervento coronato da successo nei pazienti con FA di recente insorgenza che mostrano solo una dilatazione moderata dell'AS, così come deve essere presa in considerazione nei pazienti con stenosi mitralica di grado non severo. L'amiodarone è particolarmente efficace nel mantenimento del ritmo sinusale post-cardioversione. Nei pazienti in ritmo sinusale è raccomandata la TAO in presenza di pregressi eventi embolici o di trombi in AS e deve essere presa in considerazione anche a fronte del riscontro all'ETE di ecocontrasto spontaneo denso o di dilatazione dell'AS (diametro in M-mode $>50 \text{ mm}$ o volume atriale sinistro $>60 \text{ ml/m}^2$).

7.1.4 Test seriati

Nei pazienti asintomatici con stenosi mitralica clinicamente significativa i controlli di follow-up devono essere effettuati ogni 12 mesi mediante valutazione clinica ed ecocardiografica, o ad intervalli più prolungati (ogni 2-3 anni) nel caso di una minore severità della stenosi. La gestione dei pazienti sottoposti con successo a PMC è analoga a quella dei pazienti asintomatici, prevedendo follow-up più rigorosi solo nell'eventualità di restenosi in assenza di sintomi.

7.1.5 Particolari categorie di pazienti

In caso di restenosi sintomatica dopo commissurotomia chirurgica o PMC, si rende generalmente necessaria la sostituzione valvolare. Il reintervento di PMC può essere proposto in pazienti selezionati con caratteristiche favorevoli quando il meccanismo causale derivi prevalentemente dalla ri-fusione delle commissure³⁶⁹.

Nei pazienti con stenosi mitralica reumatica severa associata a patologia valvolare aortica severa, in assenza di controindicazioni è preferibile il trattamento chirurgico. La gestione dei pazienti che presentano controindicazioni all'intervento è alquanto problematica e richiede una valutazione approfondita ed individualizzata da parte dell'Heart Team. In caso di stenosi mitralica severa associata a patologia valvolare aortica moderata, la PMC può essere eseguita nell'ottica di differire il trattamento chirurgico di entrambe le valvole. Nei pazienti con insufficienza tricuspidale severa, la PMC può essere presa in considerazione in pazienti selezionati in ritmo sinusale, con dilatazione atriale sinistra di moderata entità ed insufficienza tricuspidale funzionale severa dovuta ad ipertensione polmonare. Nei restanti casi è preferibile il trattamento chirurgico di entrambe le valvole³⁷¹.

Nel paziente anziano con stenosi mitralica reumatica ad alto rischio chirurgico, la PMC rappresenta un'utile opzione terapeutica anche se solamente palliativa^{364,367,368}. Il trattamento dei pazienti con stenosi mitralica severa a basso gradiente (area valvolare $\leq 1.5 \text{ cm}^2$, gradiente medio $<10 \text{ mmHg}$) è più problematico in considerazione del fatto che si caratterizzano per l'età avanzata e un'anatomia valvolare subottimale³⁷².

7.2 Stenosi mitralica degenerativa con calcificazione anulare

La MAC rappresenta un'entità distinta dalla stenosi mitralica reumatica. Questa categoria di pazienti è generalmente di età avanzata e spesso affetta da comorbidità significative, fra

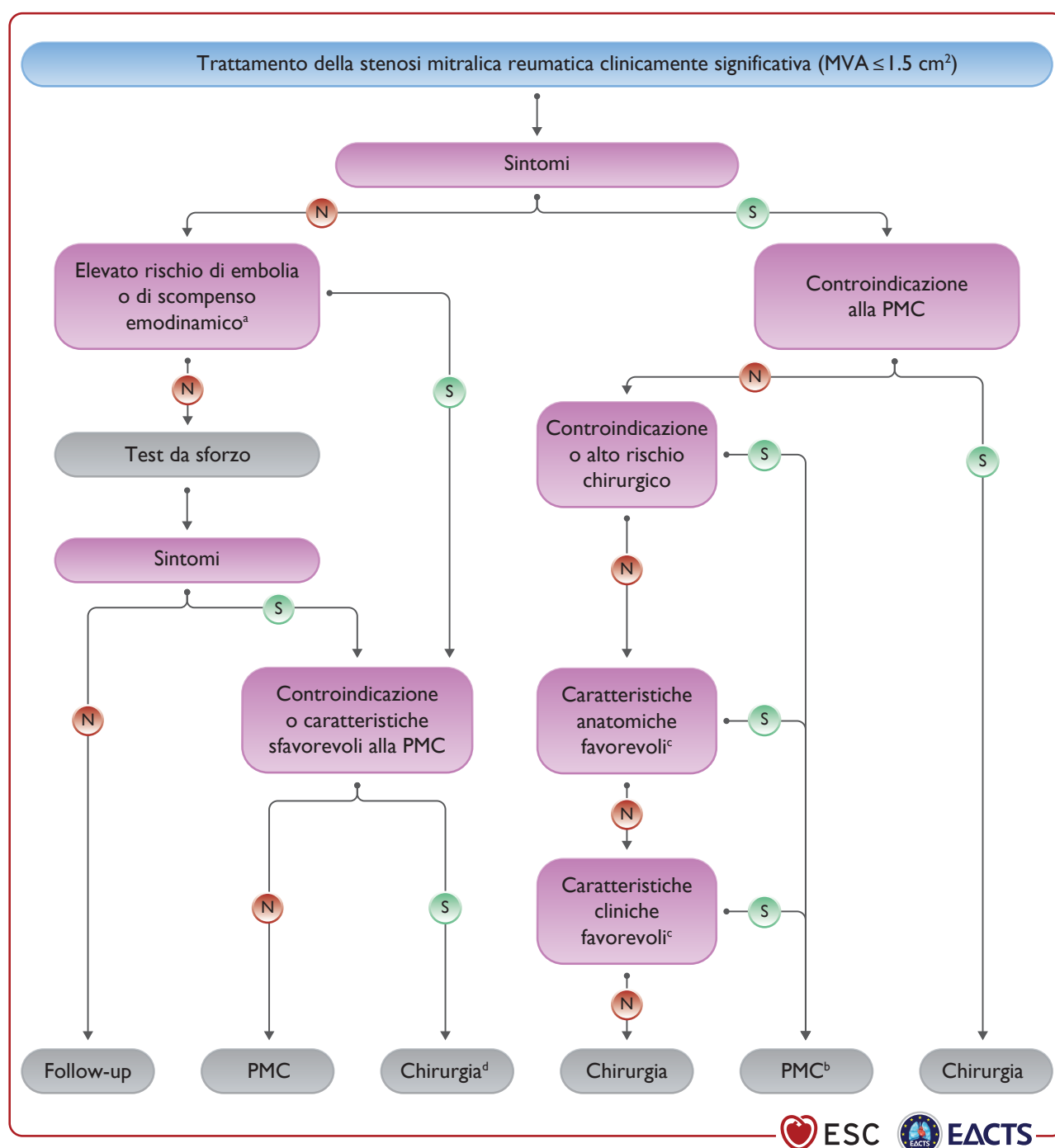


Figura 7. Trattamento della stenosi mitralica reumatica clinicamente significativa ($MVA \leq 1.5 \text{ cm}^2$).

MVA, area valvolare mitralica; PMC, commissurotomia mitralica percutanea.

^aElevato rischio tromboembolico: storia pregressa di embolia sistemica, ecocontrasto spontaneo denso in atrio sinistro, fibrillazione atriale di nuova insorgenza. Elevato rischio di scompenso emodinamico: pressione polmonare sistolica a riposo $>50 \text{ mmHg}$, necessità di chirurgia maggiore non cardiaca, eventuale gravidanza.

^bLa commissurotomia chirurgica può essere presa in considerazione nei pazienti con controindicazioni alla PMC se eseguita da un chirurgo esperto.

^cFare riferimento alle raccomandazioni per le indicazioni alla PMC e alla chirurgia valvolare mitralica nei pazienti con stenosi mitralica clinicamente significativa (sezione 7.2).

^dQuando i sintomi insorgono a bassi livelli di esercizio e il rischio chirurgico è basso.

cui anche altre patologie valvolari. Nel complesso, la prognosi è sfavorevole in ragione del profilo di alto rischio e delle difficoltà tecniche della correzione anatomica dovute alla coesistenza di calcificazione anulare³⁷³. La presenza di MAC

può riscontrarsi nel 9-15% della popolazione generale, più frequentemente nei pazienti anziani (40%)^{67,374-376} e in circa la metà dei pazienti con stenosi aortica sottoposti a TAVI, con un grado severo della malattia nel 9.5% dei casi^{359,377}. La presen-

za di MAC severa può indurre (nella maggior parte dei casi) insufficienza o stenosi mitralica o entrambe.

7.2.1 Valutazione

Nei pazienti con stenosi mitralica degenerativa e MAC è difficile poter effettuare una valutazione ecocardiografica della severità della malattia ed i comuni parametri non sono stati sufficientemente validati. Il metodo planimetrico risulta meno affidabile a causa della presenza di calcificazioni diffuse e della forma irregolare dell'orifizio. La misura del gradiente transvalvolare medio è stata dimostrata avere un valore prognostico³⁷⁸. Ai fini della valutazione del grado di severità e dell'indicazione all'intervento devono essere prese in considerazione le alterazioni della compliance dell'atrio e del ventricolo sinistro. Prima di ogni intervento è necessaria una valutazione iniziale mediante esame ecocardiografico e TC cardiaca per definire l'estensione e la sede delle calcificazioni e per determinare la fattibilità della procedura³⁷⁹.

7.2.2 Indicazioni all'intervento

Le opzioni di trattamento, sia esso transcateretere o chirurgico, prevedono procedure che sono ad alto rischio e non esistono evidenze derivate da trial randomizzati. Anche nei casi di procedura coronata da successo a cui segue una riduzione del gradiente transvalvolare, la pressione atriale media può rimanere elevata a causa di una ridotta compliance dell'atrio e del ventricolo sinistro.

Nei pazienti anziani con stenosi mitralica degenerativa e MAC, l'intervento chirurgico è ad alto rischio e pone una serie di problemi dal punto di vista tecnico³⁸⁰. Di contro, non essendovi una fusione delle commissure, la stenosi mitralica degenerativa non può essere trattata mediante PMC³⁵⁹. Nei pazienti sintomatici inoperabili ma con anatomia valvolare ritenuta idonea all'intervento, alcune esperienze preliminari hanno dimostrato la fattibilità dell'impianto transcateretere di valvola mitrale (utilizzando una protesi TAVI espandibile con palloncino invertito) in pazienti selezionati con stenosi mitralica severa, a condizione che l'intervento fosse eseguito da operatori esperti e dopo un'accurata pianificazione utilizzando l'imaging multimodale³⁷⁹. La casistica ad oggi di più ampie dimensioni si riferisce a 116 pazienti³⁸¹. Tuttavia, la mortalità operatoria è elevata, soprattutto in considerazione del rischio di ostruzione dell'LVOT, ed i risultati a medio termine sono meno favorevoli rispetto a procedure "valve-in-valve"^{382,383}, anche se in via di miglioramento sulla base di quanto riportato da una recente casistica mediante una più accurata selezione dei pazienti, l'impiego di differenti accessi e misure concomitanti o preventive come l'alcolizzazione del setto interventricolare³⁸⁴ e la fissurazione/resezione del lembo mitralico anteriore³⁸⁵⁻³⁸⁷.

In una recente casistica preliminare è stata documentata la fattibilità della sostituzione transcateretere della valvola mitrale utilizzando un'apposita protesi innovativa, che ha portato ad un miglioramento dei sintomi³⁸⁸.

8. INSUFFICIENZA TRICUSPIDALE

Una insufficienza tricuspidale moderata o severa si riscontra nello 0.55% della popolazione generale, con un aumento della prevalenza con l'avanzare dell'età fino a raggiungere circa il 4% nei pazienti di età ≥ 75 anni³⁸⁹. L'eziologia dell'insufficienza tricuspidale è di tipo funzionale in oltre il 90% dei casi, dovuta a dilatazione del ventricolo destro in conseguen-

za di un sovraccarico di pressione o di volume o a dilatazione dell'anulus tricuspidale in situazioni di FA cronica. L'insufficienza tricuspidale secondaria si associa più frequentemente a disfunzione valvolare o miocardica delle sezioni cardiache sinistre, si verifica in forma isolata nell'8.1% dei pazienti, correla in maniera indipendente con la mortalità³⁸⁹ e può svilupparsi anche tardivamente dopo intervento chirurgico per insufficienze valvolari del cuore sinistro^{390,391}.

L'insufficienza tricuspidale primaria può essere dovuta a endocardite infettiva (specialmente nei tossicodipendenti), malattia reumatica, sindrome da carcinoide, degenerazione mixomatosa, fibrosi endomiocardica, displasia tricuspidale nel caso delle cardiopatie congenite (es. anomalia di Ebstein), trauma toracico e danno valvolare iatrogeno.

La FA determina rimodellamento anulare anche in assenza di patologie a carico delle sezioni sinistre³⁹². La presenza di elettrocatereteri da dispositivi elettronici cardiaci impiantabili può portare progressivamente all'insorgenza di rigurgito tricuspidale nel 20-30% dei pazienti³⁹³⁻³⁹⁵ e costituisce un fattore correlato allo sviluppo di insufficienza tricuspidale tardiva³⁹⁶.

L'insufficienza tricuspidale secondaria è di frequente riscontro nei pazienti con scompenso cardiaco e FEVS ridotta e rappresenta un fattore predittivo indipendente di outcome clinico³⁹⁷.

8.1 Valutazione

L'insufficienza tricuspidale deve essere valutata prima di tutto mediante esame ecocardiografico. Nell'insufficienza tricuspidale primaria possono essere identificate specifiche alterazioni strutturali dell'apparato valvolare, mentre in quella secondaria, in considerazione della loro rilevanza prognostica, bisogna misurare la dilatazione anulare, le dimensioni del ventricolo e dell'atrio destro così come la funzione ventricolare destra (VD)³⁹⁸. Allo scopo di superare gli attuali limiti degli indici convenzionali di funzione VD può essere presa in considerazione la misurazione dello strain VD²⁷ e/o la determinazione dei volumi VD mediante imaging 3D^{399,400}, a condizione che siano effettuate presso laboratori dalla comprovata esperienza. Quando disponibile, la RMC rappresenta la metodica di scelta per valutare le dimensioni e la funzione VD in ragione della sua elevata accuratezza e riproducibilità⁴⁰¹.

La valutazione ecocardiografica del grado di severità dell'insufficienza tricuspidale si basa su un approccio integrato che comprende una serie di parametri qualitativi e quantitativi (Tabella 9). Tenuto conto della forma non circolare e non planare dell'orifizio di rigurgito, oltre alla rilevazione dei parametri convenzionali all'ecocardiografia 2D è opportuna la misurazione del diametro della vena contracta con metodo biplano⁴⁰². Analogamente, il metodo PISA può portare a sottostimare la severità dell'insufficienza tricuspidale. In caso di risultati contrastanti, può essere valutata l'area della vena contracta all'ecocardiografia 3D, sebbene siano stati riportati cut-off non univoci^{402,404-406}. Recentemente è stata proposta una nuova classificazione per determinare la severità dell'insufficienza tricuspidale⁴⁰⁷, impiegata in studi clinici sul trattamento transcateretere^{408,409}, che prevede due gradi aggiuntivi di rigurgito ("massivo" e "torrenziale") che hanno dimostrato un valore prognostico incrementale in termini di mortalità e riospedalizzazione per scompenso cardiaco in pazienti con malattia in stadio avanzato⁴¹⁰⁻⁴¹².

Tabella 9. Criteri ecocardiografici per definire il grado di severità dell'insufficienza tricuspidale.

Criteri qualitativi	
Morfologia valvolare	Anormale/flail
Flusso di rigurgito al color Doppler	Jet centrali molto ampi o jet eccentrici diretti verso la parete ^a
Segnale del jet di rigurgito al Doppler continuo	Intenso/triangolare con picco di velocità precoce
Criteri semiquantitativi	
Diametro della vena contracta (mm)	>7 ^{a,b}
Raggio PISA (mm)	>9 ^c
Flusso venoso epatico ^c	Inversione del flusso in sistole
Afflusso tricuspidale	Onda E dominante ≥ 1 m/s ^d
Criteri quantitativi	
EROA (mm ²)	≥ 40
Volume di rigurgito (ml/battito)	≥ 45
Ingrandimento delle camere cardiache/vasi	VD, AD, vena cava inferiore

AD, atrio destro; EROA, area effettiva dell'orifizio di rigurgito; PISA, area di superficie dell'isovelocità prossimale; VS, ventricolo sinistro.

^aLimite di Nyquist 50-60 cm/s.

^bPreferibilmente con metodo biplano.

^cPortando il limite di Nyquist in condizioni basali a 28 cm/s.

^dIn assenza di altre cause che possano giustificare la presenza di elevata pressione atriale destra.

In alternativa, può rivelarsi utile quantificare il volume di rigurgito tricuspidale mediante misurazioni volumetriche del ventricolo destro alla RMC.

Da sottolineare che, in presenza di insufficienza tricuspidale severa, la determinazione delle pressioni polmonari mediante rilevazione del gradiente all'eco-Doppler può non essere fattibile o può anche sottostimare la severità dell'ipertensione polmonare, rendendo quindi necessaria la valutazione delle resistenze vascolari polmonari con cateterismo cardiaco⁴¹³.

8.2 Indicazioni all'intervento

L'insufficienza tricuspidale severa si associa ad una ridotta sopravvivenza^{389,414-416} e ad un aggravamento dello scompenso cardiaco^{397,417}. Nella pratica clinica gli interventi sulla valvola tricuspidale sono sottoutilizzati o vengono eseguiti troppo tardivamente⁴¹⁸⁻⁴²⁰, laddove un appropriato timing è fondamentale al fine di evitare che si sviluppi disfunzione VD o danno d'organo irreversibile con conseguente aumento del rischio chirurgico^{421,422} (vedi nella sezione 9 le raccomandazioni per le indicazioni all'intervento nei pazienti con valvulopatia tricuspidale e la Figura 8).

L'intervento chirurgico è raccomandato nei pazienti sintomatici con insufficienza tricuspidale primaria di grado severo ma deve essere preso in considerazione anche in pazienti selezionati asintomatici o lievemente sintomatici ritenuti operabili che presentano dilatazione VD o un declino della funzione VD, anche se di fatto restano da definire con esattezza i valori soglia atti a porre l'indicazione all'intervento.

Sulla base di dati osservazionali, nei pazienti con insufficienza tricuspidale secondaria è sempre opportuno proce-

dere alla riparazione valvolare in concomitanza della correzione chirurgica di lesioni delle valvole cardiache di sinistra, in quanto l'intervento non comporta un aumento del rischio operatorio ma al contrario favorisce il rimodellamento inverso del ventricolo destro e, in presenza di dilatazione anulare, contribuisce a migliorare lo stato funzionale anche quando l'insufficienza tricuspidale non è di grado severo⁴²³⁻⁴²⁷.

Non è ancora chiaro se la correzione chirurgica circoscritta alla sola valvola tricuspidale determini dei benefici rispetto alla terapia medica⁴²⁸, sebbene il differimento dell'intervento comporti un rischio non trascurabile di mortalità e morbilità periprocedurale⁴²⁹⁻⁴³². Tuttavia, in candidati accuratamente selezionati, l'intervento chirurgico può essere eseguito con sicurezza risultando associato ad una buona sopravvivenza a lungo termine^{418,433} e deve pertanto essere preso in considerazione precocemente in pazienti sintomatici selezionati che siano ritenuti operabili, così come in quelli con sintomatologia lieve o assente che presentano dilatazione VD e insufficienza tricuspidale severa. Nei pazienti con insufficienza tricuspidale secondaria, un'escursione sistolica del piano dell'anulus tricuspidale (TAPSE) <17 mm è risultata associata a una prognosi sfavorevole^{398,434}, ma restano comunque da definire i valori soglia per disfunzione VD che fanno sì che l'intervento sia ritenuto futile.

In caso di insufficienza tricuspidale secondaria di nuova insorgenza o persistente, il reintervento sulla valvola tricuspidale dopo chirurgia delle valvole cardiache di sinistra comporta un elevato rischio procedurale, verosimilmente imputabile all'indirizzamento tardivo e alle condizioni cliniche più critiche⁴³⁵. Nell'ottica di migliorare la prognosi, in questo scenario problematico il trattamento dell'insufficienza tricuspidale severa deve essere preso in considerazione anche nei pazienti asintomatici nei quali si rilevino segni di dilatazione VD o un declino della funzione VD (dopo aver escluso la presenza di disfunzione delle valvole cardiache di sinistra, di disfunzione VD o VS severa e di malattia/ipertensione polmonare severa).

Quando possibile, l'anuloplastica con anello protesico è da privilegiare alla sostituzione valvolare^{423,430,436}, che deve invece essere riservata unicamente a quei casi con evidenza di tethering dei lembi valvolari tricuspidali o di dilatazione anulare severa. In presenza di elettrocateri da dispositivi elettronici cardiaci impiantabili, la scelta della tecnica da adottare dovrà essere formulata in funzione delle condizioni del paziente e dell'esperienza del chirurgo⁴³⁷.

Le opzioni di TTVI sono in fase di sviluppo clinico. Dati preliminari derivati da alcuni studi e registri hanno dimostrato la possibilità di ridurre l'insufficienza tricuspidale utilizzando diversi sistemi che consentono l'approssimazione dei lembi^{408,438-440}, l'anuloplastica diretta^{409,441} o la sostituzione valvolare⁴⁴²⁻⁴⁴⁴, con conseguente miglioramento sintomatico ed emodinamico^{445,446}. In uno studio "propensity-matched" di confronto tra terapia medica e TTVI, la mortalità per tutte le cause e le riospedalizzazioni a 1 anno sono risultate inferiori nei pazienti sottoposti a trattamento transcateretere⁴⁴⁷. Alcuni RCT valuteranno l'efficacia del TTVI rispetto alla terapia medica.

Pertanto, il TTVI può essere preso in considerazione dall'Heart Team di un Heart Valve Centre esperto nei pazienti sintomatici ritenuti inoperabili ma che presentano un'anatomia valvolare favorevole nei quali ci si possa aspettare un miglioramento dei sintomi o della prognosi. Ai fini di un'accurata valutazione dell'anatomia valvolare, in linea di massima sono da preferire l'ETE e la TC cardiaca in virtù della loro maggiore risoluzione spaziale^{448,449}.

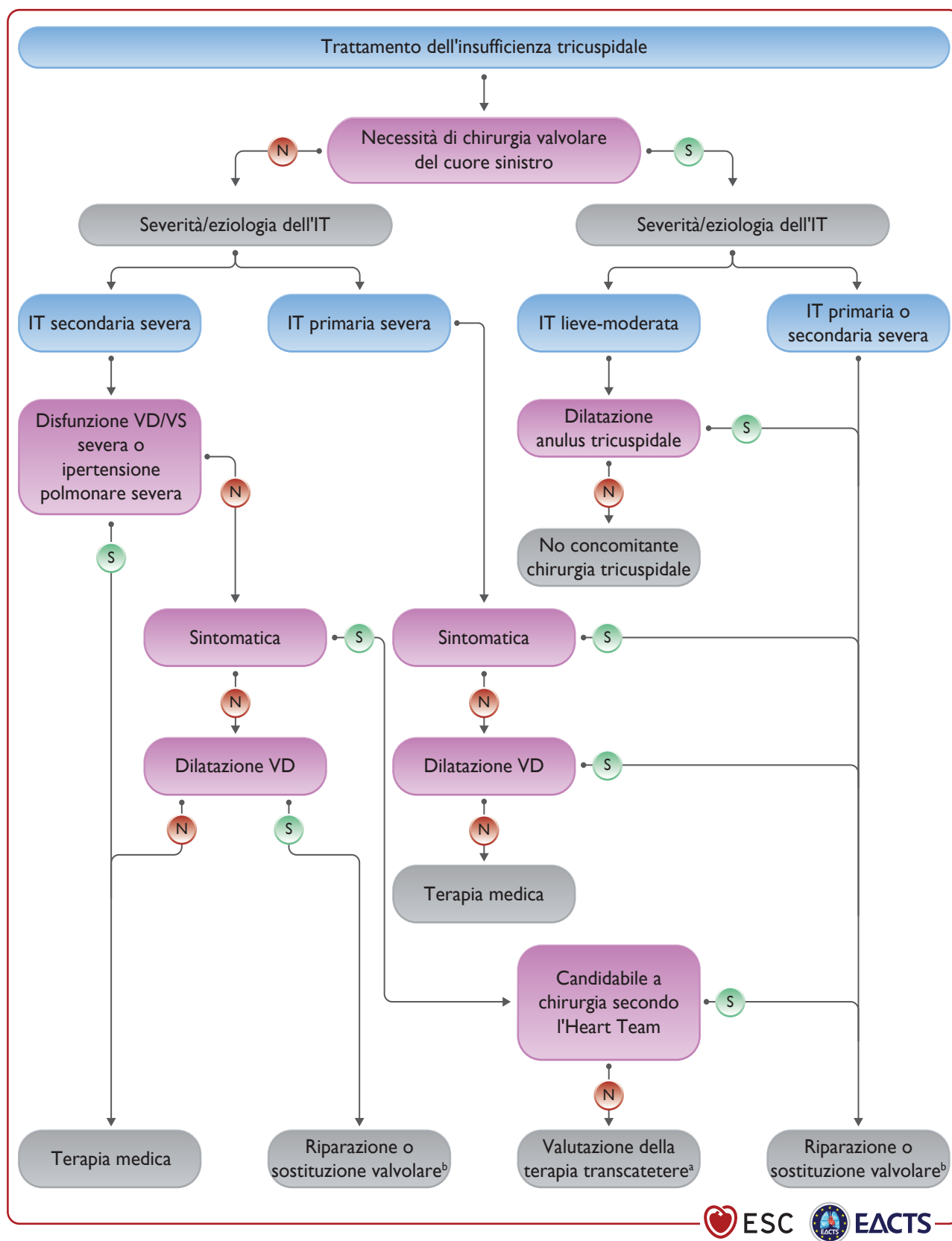


Figura 8. Trattamento dell'insufficienza tricuspidale.

IT, insufficienza tricuspidale; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

^aL'Heart Team esperto nel trattamento della valvulopatia tricuspidale deve valutare se l'anatomia valvolare sia idonea alla terapia transcattere tenendo conto della sede di rigurgito, del difetto di coaptazione, del tethering dei lembi e della possibile interferenza con gli elettrocateri.

^bLa sostituzione valvolare quando non sia fattibile la riparazione.

8.3 Terapia medica

I diuretici sono utili in presenza di scompenso cardiaco dovuto a disfunzione VD, prendendo eventualmente in considerazione l'aggiunta di un antialdosteronico per controbilanciare l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone associata alla congestione epatica²⁴⁷. In alcuni casi è indicato il trattamento specifico per l'ipertensione polmonare. Nei pazienti con FA cronica la terapia per il controllo del ritmo può verosimilmente contribuire a ridurre l'entità del rigurgito e a contenere la dilatazione dell'anulus, anche se i relativi dati attualmente disponibili sono ancora limitati⁴⁵⁰. Tuttavia, è da tenere presente che, in assenza di disfunzione VD avanzata o di ipertensione polmonare severa, nessuna di queste terapie deve in alcun modo comportare il differimento del trattamento chirurgico o transcateretere.

9. STENOSI TRICUSPIDALE

La stenosi tricuspidale, ad eziologia prevalentemente reumatica, si accompagna spesso ad insufficienza tricuspidale e risulta quindi solitamente associata a lesioni delle valvole cardiache di sinistra, in particolar modo a stenosi mitralica. Cause rare di stenosi tricuspidale sono le malformazioni congenite, la sindrome da carcinoide, le patologie indotte da farmaci, la malattia di Whipple, l'endocardite e il mixoma atriale destro.

9.1 Valutazione

L'ecocardiografia è la metodica che consente di ottenere le maggiori informazioni. La stenosi tricuspidale sfugge spesso alla diagnosi, rendendo quindi necessaria un'accurata valutazione. L'esame ecocardiografico deve essere rivolto allo studio dell'anatomia valvolare e dell'apparato sottovalvolare, che costituiscono i determinanti più importanti della fattibilità dell'intervento riparativo. Sebbene non esista un sistema generalmente condiviso di quantificazione della severità della stenosi tricuspidale, un gradiente transvalvolare medio ≥ 5 mmHg in presenza di normali valori di frequenza cardiaca viene considerato indicativo di stenosi tricuspidale significativa³⁶².

9.2 Indicazioni all'intervento

Gli interventi sulla valvola tricuspidale sono solitamente eseguiti in concomitanza della correzione chirurgica di lesioni delle valvole cardiache di sinistra in pazienti con persistente sintomatologia nonostante adeguata terapia medica. Anche se la mancanza di lembi di tessuto flessibile rappresenta una delle maggiori limitazioni all'intervento riparativo, la scelta se procedere alla riparazione o alla sostituzione valvolare dipende dalle caratteristiche anatomiche e dall'esperienza del chirurgo. In caso di sostituzione valvolare è preferibile utilizzare le protesi biologiche anziché quelle meccaniche, per il fatto che queste ultime sono associate ad un rischio trombotico più elevato e che le bioprotesi in posizione tricuspidale hanno dimostrato una soddisfacente durabilità a lungo termine⁴⁵¹.

La valvuloplastica percutanea con palloncino della stenosi tricuspidale è stata eseguita in un numero limitato di casi, sia come procedura isolata che in associazione a PMC, ma spesso induce insufficienza tricuspidale significativa ed i dati sui risultati a lungo termine sono scarsi⁴⁵². Può essere presa in considerazione in quei rari casi con anatomia valvolare favorevole quando sia presente stenosi tricuspidale isolata o coesistente stenosi mitralica trattabile con approccio percuta-

neo (vedi nella sezione 7 le raccomandazioni per le indicazioni alla PMC e alla chirurgia valvolare mitralica nei pazienti con stenosi mitralica clinicamente significativa).

9.3 Terapia medica

I diuretici sono utili in presenza di sintomi di scompenso cardiaco ma hanno una scarsa efficacia a lungo termine.

10. MALATTIE VALVOLARI COMBinate E MULTIPLE

In alcuni casi, stenosi e insufficienza significative sono presenti contemporaneamente nella stessa valvola. VHD multiple si possono osservare in diverse condizioni, più frequentemente nella malattia reumatica e nelle cardiopatie congenite e più raramente nelle forme valvolari degenerative. A causa della mancanza di dati sulle VHD combinate o multiple⁴⁵³⁻⁴⁶⁰, non è possibile formulare delle raccomandazioni basate sull'evidenza. I principi generali per il trattamento delle VHD miste o multiple sono i seguenti:

- In presenza di steno-insufficienza, il trattamento deve seguire le raccomandazioni che riguardano la VHD predominante; qualora invece la severità della stenosi e dell'insufficienza sia dello stesso grado l'indicazione all'intervento deve essere posta sulla base dei sintomi e delle conse-

Raccomandazioni per le indicazioni all'intervento nei pazienti con valvulopatia tricuspidale

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Stenosi tricuspidale		
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti sintomatici con stenosi tricuspidale severa ^c .	I	C
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti con stenosi tricuspidale severa che devono essere sottoposti a chirurgia delle valvole cardiache di sinistra ^d .	I	C
Insufficienza tricuspidale primaria		
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti con insufficienza tricuspidale primaria severa che devono essere sottoposti a chirurgia delle valvole cardiache di sinistra.	I	C
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti sintomatici con insufficienza tricuspidale primaria severa isolata che non presentano disfunzione VD severa.	I	C
Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione nei pazienti con insufficienza tricuspidale primaria moderata che devono essere sottoposti a chirurgia delle valvole cardiache di sinistra.	IIa	C
Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici o lievemente sintomatici con insufficienza tricuspidale primaria severa isolata e dilatazione VD che sono ritenuti operabili.	IIa	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Insufficienza tricuspidale secondaria		
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti con insufficienza tricuspidale secondaria severa che devono essere sottoposti a chirurgia delle valvole cardiache di sinistra ⁴²³⁻⁴²⁷ .	I	B
Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione nei pazienti con insufficienza tricuspidale secondaria lieve-moderata con dilatazione dell'anulus (≥ 40 mm o >21 mm/m ² all'ecocardiografia 2D) che devono essere sottoposti a chirurgia delle valvole cardiache di sinistra ^{423,425-427} .	IIa	B
Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione nei pazienti sintomatici con insufficienza tricuspidale secondaria severa (da sottoporre o sottoposti a chirurgia delle valvole cardiache di sinistra) e dilatazione VD che non presentano disfunzione VD o VS severa e malattia/ipertensione polmonare ^{418,433} .	IIa	B
Il trattamento transcateretere può essere preso in considerazione nei pazienti sintomatici con insufficienza tricuspidale secondaria severa ritenuti inoperabili e deve essere eseguito in un Heart Valve Centre altamente specializzato nel trattamento della valvulopatia tricuspidale ^f .	IIb	C

2D, bidimensionale; PMC, commissurotomia mitralica percutanea; VD, ventricolare destra; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cIn presenza di stenosi tricuspidale isolata, in prima istanza può essere tentata la valvuloplastica percutanea.

^dQuando può essere eseguita la PMC, può essere tentata la valvuloplastica percutanea.

^eNei pazienti già sottoposti a chirurgia deve essere esclusa la presenza di disfunzione ricorrente delle valvole cardiache di sinistra.

^fIl trattamento transcateretere può essere eseguito presso un centro specialistico dopo decisione dell'Heart Team nei pazienti con anatomia valvolare favorevole che verosimilmente ne possono trarre beneficio in termini di miglioramento della qualità di vita o della sopravvivenza.

guenze oggettive anziché sugli indici di severità della stenosi e dell'insufficienza valvolare⁴⁵³⁻⁴⁵⁶. In questo contesto, il gradiente pressorio rilevato all'eco-Doppler è espressione del carico emodinamico globale (steno-insufficienza) imposto dalla lesione valvolare.

- In aggiunta alla valutazione separata di ogni singolo vizio valvolare, è necessario prendere in considerazione l'interazione tra le diverse lesioni. A titolo esemplificativo, l'IM associata può portare ad una sottostima della severità della stenosi aortica, in quanto la bassa gettata sistolica che consegue all'IM determina una riduzione del flusso transvalvolare aortico e, quindi, del gradiente aortico⁴⁵³. Questo implica la necessità di dover combinare differenti misure, inclusa quella dell'area valvolare, possibilmente utilizzando metodi che non siano troppo influenzati dalle condizioni di carico, come la planimetria⁴⁵⁷.
- Le indicazioni all'intervento si basano sulla valutazione globale delle conseguenze delle varie lesioni valvolari (cioè sui sintomi o sulla presenza di dilatazione o disfunzione VS). L'in-

tervento può essere preso in considerazione per lesioni multiple di grado non severo associate a sintomatologia o che possono portare ad un deterioramento della funzione VS⁴⁵³.

- La decisione di procedere al trattamento di più di una valvola deve tenere conto dell'età, delle comorbidità e del rischio associato alle procedure combinate, nonché deve essere presa dall'Heart Team dopo un'accurata e scrupolosa valutazione delle lesioni valvolari e delle loro interazioni^{453,461}. Il rischio associato all'intervento combinato deve essere soppesato a fronte dell'evoluzione della patologia valvolare qualora non venisse trattata e del rischio correlato ad un intervento successivo.
- La scelta della tecnica chirurgica/procedura interventistica deve tenere conto dell'eventuale presenza di altre VHD^{453,458,459,461}.
- Nel caso di trattamento transcateretere, nei pazienti con stenosi aortica e IM può essere preferibile prevedere la stadiazione delle procedure (vedi sezione 5.5). Il trattamento transcateretere combinato dell'insufficienza mitralica e tricuspidale è risultato associato ad un miglioramento della sopravvivenza ad 1 anno rispetto al solo trattamento dell'insufficienza mitralica²⁶³. La PMC può consentire di differire il trattamento chirurgico in quei pazienti che presentano stenosi mitralica severa associata a insufficienza aortica moderata.

Il trattamento delle specifiche associazioni di VHD è riportato in dettaglio nelle relative sezioni.

11. PROTESI VALVOLARI

11.1 Scelta della protesi valvolare

I fattori che condizionano la scelta della protesi valvolare comprendono l'aspettativa di vita del paziente, lo stile di vita ed i fattori ambientali, il rischio emorragico e tromboembolico correlato alla terapia anticoagulante, la potenziale necessità di reintervento chirurgico o transcateretere e, non ultimo, le preferenze del paziente informato.

Raccomandazioni per la scelta della protesi valvolare

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Protesi valvolari meccaniche		
L'impianto di protesi meccanica è raccomandato quando risponda al desiderio del paziente ben informato e non sussistano controindicazioni alla terapia anticoagulante a lungo termine ^c .	I	C
L'impianto di protesi meccanica è raccomandato nei pazienti a rischio di rapido deterioramento strutturale della valvola ^d .	I	C
L'impianto di protesi meccanica deve essere preso in considerazione nei pazienti che sono già in terapia anticoagulante perché portatori di protesi meccanica in altra posizione.	IIa	C
L'impianto di protesi meccanica deve essere preso in considerazione nei pazienti di età <60 anni per le protesi in posizione aortica e di età <65 anni per le protesi in posizione mitralica ^{e462,464} .	IIa	B

(continua)

LINEE GUIDA ESC/EACTS 2021 VALVULOPATIE

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'impianto di protesi meccanica deve essere preso in considerazione nei pazienti con una ragionevole aspettativa di vita, per i quali un successivo reintervento o la procedura di TAVI (se indicata) sarebbero ad alto rischio ^f .	IIa	C
L'impianto di protesi meccanica può essere preso in considerazione nei pazienti che sono già in terapia anticoagulante a lungo termine perché ritenuti ad alto rischio tromboembolico ^f .	IIb	C
Protesi valvolari biologiche		
L'impianto di bioprotesi è raccomandato quando risponda al desiderio del paziente ben informato.	I	C
L'impianto di bioprotesi è raccomandato quando sia difficile ottenere un'adeguata anticoagulazione (problemi di compliance, disponibilità non immediata), o quando questa sia controindicata per l'elevato rischio emorragico (pregressa emorragia maggiore, comorbidità, riluttanza del paziente, problemi di compliance, stile di vita, occupazione) o nei pazienti con un'aspettativa di vita inferiore alla presunta durata della bioprotesi ^g .	I	C
L'impianto di bioprotesi è raccomandato nei casi di reintervento per trombosi di valvola meccanica nonostante adeguata terapia anticoagulante a lungo termine.	I	C
L'impianto di bioprotesi deve essere preso in considerazione nei pazienti nei quali un successivo reintervento sarebbe improbabile e/o a basso rischio chirurgico.	IIa	C
L'impianto di bioprotesi deve essere preso in considerazione in giovani donne che desiderano intraprendere una gravidanza.	IIa	C
L'impianto di bioprotesi deve essere preso in considerazione nei pazienti di età >65 anni per le protesi in posizione aortica o di età >70 anni per le protesi in posizione mitralica.	IIa	C
L'impianto di bioprotesi può essere preso in considerazione nei pazienti che sono già in trattamento con NOAC a lungo termine perché ritenuti ad alto rischio tromboembolico ^f .	IIb	B

FA, fibrillazione atriale; NOAC, anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cElevato rischio emorragico per la presenza di comorbidità, problemi di compliance o condizioni geografiche, di stile di vita ed occupazionali.

^dGiovane età (<40 anni), iperparatiroidismo, emodialisi.

^eNei pazienti di età 60-65 anni che devono ricevere una protesi valvolare in posizione aortica e in quelli di età 65-70 anni che devono ricevere una protesi valvolare in posizione mitralica, l'impianto con entrambe le valvole (biologica o meccanica) è ragionevole e la scelta deve basarsi su un'accurata valutazione di una serie di fattori oltre all'età.

^fI fattori di rischio tromboembolico sono costituiti da FA, pregressa trombosi venosa profonda prossimale idiopatica e/o embolia polmonare sintomatica, stato ipercoagulativo, presenza di anticorpi antifosfolipidi.

^gL'aspettativa di vita deve essere >10 anni, stimata in base ad età, sesso, comorbidità e specifica aspettativa di vita di ciascun paese.

In linea generale, le protesi valvolari biologiche (BHV) sono da preferirsi nei pazienti con un'aspettativa di vita inferiore alla durata presunta della bioprotesi o con comorbidità che potrebbero richiedere un ulteriore intervento chirurgico, nonché nei pazienti che presentano un elevato rischio emorragico. Il rischio di complicanze emorragiche è più basso con l'uso delle BHV nelle donne che desiderano intraprendere una gravidanza.

In uno studio osservazionale condotto a livello nazionale, nei pazienti di età 45-54 anni sottoposti ad impianto chirurgico di bioprotesi in posizione aortica e in quelli di età 40-70 anni sottoposti ad impianto chirurgico di bioprotesi in posizione mitralica è stata riportata una mortalità a 15 anni significativamente più elevata rispetto ai pazienti che avevano ricevuto una protesi valvolare meccanica (MHV), mentre non è stata osservata alcuna differenza nella mortalità tra i pazienti di età 55-64 anni che avevano ricevuto una BHV o una MHV in posizione aortica⁴⁶². Tuttavia, una precedente revisione sistematica⁴⁶³ e una metanalisi più recente⁴⁶⁴ di studi nei quali erano stati posti a confronto i due tipi di protesi per la sostituzione della valvola aortica hanno evidenziato una riduzione significativa della mortalità con l'uso delle MHV nei pazienti rispettivamente di età ≤60 anni e 50-70 anni. Anche se tutti gli studi presentavano dei limiti derivanti dalla natura prevalentemente osservazionale e dalla mancanza di informazioni sul modello di protesi impiantato, non esistono al momento nuove evidenze di elevata qualità a supporto di un limite inferiore di età per la selezione della protesi valvolare.

Resta ancora dibattuto quale sia il miglior sostituto protesico negli adulti di giovane età. In pazienti adeguatamente selezionati può essere eseguita la sostituzione della valvola aortica utilizzando un homograft, con tassi di sopravvivenza a lungo termine e di reintervento correlato alla valvola analoghi a quelli riscontrabili con le MHV, ma è necessaria una particolare expertise nella chirurgia della radice aortica⁴⁶⁵. Le strategie per i pazienti con anulus aortico di piccole dimensioni includono l'allargamento della radice e l'impiego di valvole stentless. Anche se l'utilizzo di valvole aortiche sutureless o a rapido rilascio consentono una riduzione dell'invasività dell'intervento chirurgico e dei tempi di clampaggio aortico e di bypass cardiopolmonare, oltre che in linea di massima anche delle complicanze perioperatorie rispetto alla SAVR, mancano studi randomizzati su vasta scala che abbiano valutato la sicurezza a breve e lungo termine, l'efficacia e la performance emodinamica di tale approccio in confronto alla sostituzione convenzionale di valvola aortica, che rimane il "gold standard" procedurale.

11.2 Valutazione basale e follow-up

I pazienti portatori di protesi valvolare devono essere sottoposti a follow-up per tutta la vita allo scopo di identificare il precoce deterioramento funzionale della protesi o del ventricolo o la degenerazione progressiva di un'altra valvola cardiaca³¹⁴. La valutazione clinica deve essere effettuata ogni 12 mesi o quanto prima se sopraggiungono nuovi sintomi. L'ETT è indicata quando si manifestino nuovi sintomi o si sospettino delle complicanze. I pazienti sottoposti ad impianto chirurgico o transcateretere di BHV devono essere sottoposti ad esame ecocardiografico, comprensivo della misurazione dei gradienti transprotesici, a 30 giorni dalla procedura (al basale), a 12 mesi e successivamente ogni anno⁴⁷⁰. L'ETE deve essere presa in considerazione qualora le immagini all'ETT siano di scarsa qualità o si sospetti la presenza di disfunzione valvolare (in

particolare se la protesi è in posizione mitralica) o di endocardite^{314,471}. In caso di sospetta trombosi valvolare o panno fibroso, la cinefluoroscopia per il monitoraggio delle MHV e la TC cardiaca possono fornire utili informazioni aggiuntive.

11.3 Trattamento antitrombotico

11.3.1 Protesi meccaniche

11.3.1.1 GESTIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE NEL POSTOPERATORIO

Nei portatori di MHV deve essere istituito il trattamento a tempo indefinito con AVK da titolare sulla base dei valori di INR^{472,473}, mentre allo stato attuale i NOAC non hanno alcun ruolo⁴⁷⁴. Il trattamento con AVK deve essere iniziato il giorno successivo all'intervento in combinazione con una terapia ponte [con eparina non frazionata (ENF) a dosi terapeutiche o l'utilizzo off-label di eparina a basso peso molecolare (EBPM)] fino al raggiungimento dell'INR nel range terapeutico⁴⁷⁵. È stata riportata un'analoga efficacia del "bridging" con ENF e EBPM⁴⁷⁶, che può essere interrotto una volta che sia stato conseguita la stabilità dell'INR in range terapeutico per almeno 24h. Il primo mese postoperatorio rappresenta il periodo a più alto rischio per lo sviluppo di complicanze tromboemboliche, anche se il rischio permane considerevolmente elevato fino a 6 mesi post-intervento^{477,478}. La prevenzione a lungo termine di trombosi valvolare e tromboembolismo dopo l'impianto di MHV comporta la somministrazione di una terapia antitrombotica efficace e la modifica dei fattori di rischio per tromboembolismo⁴⁷⁹.

11.3.1.2 TARGET DI INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO

Nello stabilire il valore ottimale di INR target è necessario tenere conto della trombogenicità della protesi valvolare e dei fattori di rischio correlati al paziente (Tabella 10)⁴⁷⁹. Si raccomanda di fare riferimento ad un valore mediano di INR piuttosto che al range, onde evitare che i valori agli estremi del range vengano considerati un valido INR target. Un'elevata variabilità dell'INR rappresenta un forte fattore predittivo indipendente di eventi avversi dopo intervento di sostituzione valvolare. I risultati di alcuni studi depongono per valori inferiori di INR target nei pazienti con MHV in posizione aortica^{480,481}, ma sono necessarie ulteriori valutazioni in coorti di più ampie dimensioni prima di poter aggiornare le attuali raccomandazioni. È stato dimostrato che l'automonitoraggio dei valori di INR si accompagna ad una riduzione delle complicanze correlate alla terapia con AVK nei pazienti di qualsiasi fascia di età⁴⁸². In uno studio di confronto tra warfarin a bassa intensità più aspirina (INR 1.5-2.0) vs warfarin a dosaggio

convenzionale più aspirina (INR 2.0-3.0) dopo sostituzione valvolare aortica con MHV On-X è stata riscontrata un'analoga efficacia dei due approcci, in parte dovuta all'impiego del monitoraggio domiciliare dell'INR e ad un'elevata aderenza da parte dei pazienti⁴⁸¹. L'educazione del paziente riveste un ruolo importante nel conseguire un'anticoagulazione stabile in range terapeutico. Nei pazienti con instabilità dei valori di INR deve essere effettuato un monitoraggio frequente presso un centro di sorveglianza titolando di conseguenza il dosaggio della terapia. In mancanza di evidenze di elevata qualità non può essere raccomandato il test farmacogenetico ai fini della titolazione della terapia con AVK.

11.3.1.3 GESTIONE DEL SOVRADOSAGGIO DI ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K E DEGLI EPISODI EMORRAGICI

Il rischio di emorragia aumenta in maniera esponenziale quando l'INR supera il valore di 4.5⁴⁸³. In caso di sanguinamento maggiore o potenzialmente fatale e nei pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia d'urgenza, occorre sospendere il trattamento con AVK e procedere con infusione e.v. lenta di 10 mg di vitamina K, da ripetere se necessario ogni 12 h. In attesa della completa inversione dell'effetto anticoagulante deve essere iniziata la somministrazione di concentrati di complesso protrombinico (PCC) e/o di plasma fresco congelato (FFP) alle dosi definite in base al peso corporeo e ai valori pre-trattamento di INR, monitorandone l'efficacia rivalutando l'INR dopo 30 min e ogni 4-6 h fino alla normalizzazione dei valori. Il momento ottimale per la ripresa della terapia anticoagulante deve essere stabilito in base alla sede dell'episodio emorragico e agli interventi eseguiti per arrestare l'emorragia e/o trattare la causa sottostante⁴⁸⁴.

In assenza di episodi emorragici non è raccomandata la somministrazione di PCC e FFP e la decisione di iniziare il trattamento con vitamina K deve essere presa su base individuale. Nei pazienti asintomatici con INR >10 deve essere sospeso il trattamento con AVK ed iniziata la somministrazione di vitamina K per via orale (2.5-5 mg), continuando a monitorare quotidianamente l'INR per 2 settimane. Diversi RCT condotti in pazienti che mostravano valori di INR compresi tra 4.5 e 10 non hanno riportato alcuna differenza nell'incidenza di eventi emorragici con la somministrazione di vitamina K rispetto al placebo^{483,485}. Pertanto, in questi pazienti deve essere temporaneamente sospesa la terapia con warfarin, valutando su base individuale l'opportunità di somministrare una piccola dose di vitamina K per via orale (1-2 mg) soppesandone i rischi. Infine, nei pazienti asintomatici con INR <4.5 deve essere accuratamente ridotto il dosaggio, eventualmente saltando

Tabella 10. Valori target di international normalized ratio nei portatori di protesi meccanica.

Trombogenicità della protesi	Fattori di rischio correlati al paziente ^a	
	Nessun fattore di rischio	≥1 fattore di rischio
Bassa ^b	2.5	3.0
Media ^c	3.0	3.5
Alta ^d	3.5	4.0

^aSostituzione di valvola mitrale o tricuspidale; pregresso tromboembolismo; fibrillazione atriale; stenosi mitralica di qualsiasi grado; frazione di eiezione ventricolare sinistra <35%.

^bCarbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open-Pivot, St. Jude Medical, Sorin Bicarbon.

^cLe altre valvole bidisco con dati insufficienti.

^dLillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (ball-cage), Bjork-Shiley e le altre valvole a disco oscillante.

una o più dosi. Nei pazienti portatori di MHV deve essere reinstaurato il trattamento con AVK non appena l'INR è in range terapeutico o appena più elevato.

11.3.1.4 USO COMBINATO DI ANTICOAGULANTI ORALI E FARMACI ANTIPIASTRINICI

La terapia combinata con acido acetilsalicilico (ASA) a basse dosi (75-100 mg) e AVK può verosimilmente ridurre l'incidenza di eventi tromboembolici a fronte però di un aumento del rischio emorragico⁴⁷⁷. Pertanto, l'aggiunta di un agente antiplastrinico al trattamento con AVK deve essere riservata ai pazienti ad alto rischio tromboembolico laddove i benefici superino nettamente i rischi^{486,487}. Nei pazienti che vanno incontro ad eventi tromboembolici malgrado adeguati valori di INR deve essere somministrata la terapia d'associazione con ASA a basse dosi (75-100 mg) e AVK. La gestione della terapia antitrombotica orale nei pazienti con CAD è sintetizzata nella Figura 2 dell'Addenda online.

11.3.1.5 SOSPENSIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE PRIMA DI UNA PROCEDURA INVASIVA

Nei pazienti portatori di MHV la terapia ponte preoperatoria con ENF o EBPM comporta un rischio di sanguinamento perioperatorio; di contro, l'interruzione della terapia anticoagulante si associa ad un aumentato rischio tromboembolico⁴⁸⁸. Di conseguenza, la gestione della terapia anticoagulante nei pazienti con MHV che devono essere sottoposti a NCS elettiva richiede particolare attenzione e deve basarsi su di un consenso multidisciplinare^{478,49}. Nel caso di interventi di chirurgia minore (es. estrazione dentale, rimozione di cataratta, incisioni cutanee) durante i quali il sanguinamento è generalmente di ridotta entità e facilmente controllabile, si raccomanda di non interrompere la TAO. Per gli interventi di chirurgia maggiore invece la TAO deve essere temporaneamente sospesa somministrando ENF o EBPM come terapia ponte mirando a conseguire un valore di INR <1.5 (Figura 3 dell'Addenda online). Il fondaparinux non deve essere utilizzato di routine come terapia ponte ma può avere un ruolo nei pazienti con pregressa trombocitopenia indotta da eparina⁴⁹⁰.

11.3.2 Bioprotesi

11.3.2.1 PAZIENTI SENZA INDICAZIONE A TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE AL BASALE

Bioprotesi chirurgica: La strategia antitrombotica ottimale subito dopo l'intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica con una BHV è tuttora controversa a causa della mancanza di evidenze di elevata qualità. I risultati di numerosi studi osservazionali sono a sostegno dell'impiego degli AVK al fine di ridurre il rischio di complicanze tromboemboliche⁴⁹¹⁻⁴⁹³. In un piccolo studio randomizzato, la terapia anticoagulante con AVK per 3 mesi è risultata associata ad un significativo aumento dei sanguinamenti maggiori rispetto all'ASA, non controbalanciato da una riduzione della mortalità e dell'incidenza di eventi tromboembolici, anche se lo studio non era dotato di sufficiente potenza statistica per rilevare un beneficio antitrombotico⁴⁹⁴. Nei pazienti con una BHV in posizione mitralica o tricuspideale deve essere presa in considerazione la terapia anticoagulante con AVK per 3 mesi, mentre in quelli con una BHV in posizione aortica deve essere preso in considerazione l'uso di AVK o ASA per 3 mesi.

Bioprotesi transcateretere: In una metanalisi che ha incluso tre RCT di piccole dimensioni, la duplice terapia antiaggregante piastrinica (DAPT) è risultata associata ad un significativo aumento dei sanguinamenti maggiori o potenzialmente fatali a 30 giorni rispetto al trattamento con ASA, senza alcuna differenza negli outcome ischemici⁴⁹⁵. Queste osservazioni sono state confermate nel più recente studio POPular TAVI (coorte A) dove è stata riscontrata una riduzione dei sanguinamenti e dell'endpoint composito costituito dagli eventi emorragici o tromboembolici nei pazienti in trattamento con ASA rispetto a quelli in DAPT⁴⁹⁶. Un altro studio randomizzato di confronto tra una strategia a base di rivaroxaban vs DAPT è stato interrotto anticipatamente per questioni relative alla sicurezza, compreso un aumentato rischio di morte o complicanze tromboemboliche e un rischio più elevato di sanguinamenti⁴⁹⁷. Non esistono dati sulla gestione della terapia antitrombotica dopo impianto transcateretere di BHV in posizione mitralica (es. "valve-in-valve" o "valve-in-ring") successivamente al quale viene generalmente prescritta la terapia anticoagulante con AVK per 3 mesi⁴⁹⁸.

11.3.2.2 PAZIENTI CON INDICAZIONE A TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE AL BASALE

Bioprotesi chirurgica: La TAO è raccomandata indefinitamente in tutti i pazienti portatori di una BHV chirurgica che abbiano già un'indicazione alla terapia. Dalla pubblicazione delle precedenti linee guida sulle VHD del 2017 sono emerse nuove evidenze a supporto dell'impiego dei NOAC in sostituzione degli AVK. Nello studio RIVER, che ha incluso pazienti con FA portatori di una BHV in posizione mitralica, è stata dimostrata la non inferiorità del NOAC rivaroxaban rispetto al warfarin relativamente ad un endpoint di beneficio netto a 12 mesi⁴⁹⁹. Sebbene il beneficio conferito dal NOAC sia stato riscontrato uniformemente in tutti i sottogruppi, solo il 20% dei pazienti era stato arruolato entro i primi 3 mesi dall'intervento, il che impone una nota di cautela in attesa di ulteriori dati in questa particolare categoria di pazienti. Nel piccolo studio ENAVLE (n=220) condotto in pazienti con e senza FA, edoxaban si è dimostrato non inferiore rispetto al warfarin nel prevenire gli eventi tromboembolici e l'occorrenza di sanguinamento maggiore nei primi 3 mesi dopo impianto chirurgico di bioprotesi aortica o mitrale o intervento riparativo, ma tale risultato dovrà essere confermato in popolazioni più ampie⁵⁰⁰.

Bioprotesi transcateretere: Nello studio POPular TAVI (coorte B) è stata documentata una minore incidenza di sanguinamenti ad 1 mese e ad 1 anno nei pazienti in trattamento con sola TAO vs TAO più clopidogrel⁵⁰¹. La TAO da sola è risultata anche non inferiore alla TAO più clopidogrel in termini di eventi ischemici, sebbene debba essere sottolineato l'ampio margine di non inferiorità. In uno studio osservazionale è stato riportato un rischio più elevato di eventi ischemici a 1 anno con i NOAC rispetto agli AVK dopo aggiustamento per i potenziali fattori confondenti⁵⁰². Sono attualmente in corso studi randomizzati di confronto tra NOAC vs AVK (NCT02943785, NCT02664649). Esistono solamente pochi dati sulla gestione della terapia antitrombotica dopo l'impianto transcateretere di valvola mitrale o tricuspide⁴⁹⁸.

11.3.3 Riparazione valvolare

I risultati di alcuni studi osservazionali evidenziano un rischio comparabile di eventi tromboembolici con ASA e AVK dopo riparazione valvolare mitralica⁵⁰³; non ci sono invece dati de-

Raccomandazioni per la gestione peri- e postoperatoria della terapia antitrombotica dopo impianto di protesi valvolare o riparazione valvolare

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Gestione perioperatoria della terapia antitrombotica		
Si raccomanda di interrompere tempestivamente la terapia con AVK prima di un intervento di chirurgia elettiva mirando a conseguire un INR <1.5 ^c .	I	C
Qualora sia necessario interrompere la terapia, si raccomanda il bridge della TAO nei pazienti che presentano una delle seguenti indicazioni: • Protesi valvolare meccanica • FA associata a stenosi mitralica significativa • FA con CHA₂DS₂-VASc score ≥3 nelle donne o ≥2 negli uomini^d • Evento trombotico acuto nelle ultime 4 settimane • Elevato rischio tromboembolico acuto^e.	I	C
Per la terapia ponte si raccomanda di somministrare sia l'ENF che l'EBPM per via sottocutanea a dosi terapeutiche ^{476,504} .	I	B
Nei pazienti con protesi valvolare meccanica si raccomanda di (ri)instaurare la terapia con AVK dal primo giorno postoperatorio.	I	C
Nei pazienti sottoposti a chirurgia valvolare con indicazione a bridging terapeutico postoperatorio si raccomanda di iniziare l'ENF o l'EBPM 12-14 h dopo l'intervento.	I	C
Nei pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico si raccomanda di continuare a somministrare l'aspirina, quando indicata, durante la fase periprocedurale.	I	C
Nei pazienti in trattamento con DAPT con recente PCI (<1 mese) che devono essere sottoposti a chirurgia valvolare e non presentano indicazioni alla TAO, si raccomanda di riprendere la somministrazione della terapia con inibitore del recettore P2Y ₁₂ nel postoperatorio non appena si ritenga non vi sia un rischio emorragico.	I	C
Nei pazienti in trattamento con DAPT con recente PCI (<1 mese) che devono essere sottoposti a chirurgia valvolare e non presentano indicazioni alla TAO, può essere presa in considerazione una terapia ponte con inibitori della glicoproteina IIb/IIIa a breve durata d'azione o con cangrelor.	IIb	C
Pazienti con indicazione a concomitante terapia antiplastrinica		
Dopo SCA o PCI priva di complicanze, nei pazienti che necessitano di TAO a lungo termine, si raccomanda di interrompere tempestivamente (≤1 settimana) l'aspirina e di proseguire la duplice terapia con anticoagulanti orali e inibitore del recettore P2Y ₁₂ (preferibilmente clopidogrel) per 6 mesi (o 12 mesi in caso di SCA) quando vi sia un basso rischio di trombosi dello stent o quando il rischio emorragico sia superiore al rischio di trombosi dello stent, indipendentemente dal tipo di stent utilizzato ⁵⁰⁵⁻⁵⁰⁹ .	I	B
Nei pazienti in TAO si raccomanda di sospendere la terapia antiplastrinica dopo 12 mesi ^{74,510-512} .	I	B
Dopo SCA o PCI priva di complicanze, nei pazienti che necessitano di TAO e terapia antiplastrinica, deve essere presa in considerazione la triplice terapia con aspirina, clopidogrel e anticoagulanti orali per oltre 1 settimana se il rischio di trombosi dello stent è superiore al rischio emorragico, per una durata totale (≤1 mese) da definire sulla base della valutazione di entrambi i rischi e da specificare chiaramente al momento della dimissione.	IIa	C
Nei pazienti in trattamento con AVK (es. portatori di MHV), in casi selezionati (es. pazienti con HAS-BLED ≥3 o che rispondono ai criteri ARC-HBR e sono a basso rischio di trombosi dello stent) deve essere presa in considerazione la terapia con solo clopidogrel per 12 mesi ^{512,513} .	IIa	B
Nei pazienti che necessitano di aspirina e/o clopidogrel in aggiunta agli AVK, deve essere valutato e regolato accuratamente il dosaggio degli AVK mirando ad un INR ai livelli inferiori del range raccomandato con un tempo in range terapeutico >65-70% ^{505,514} .	IIa	B
Sostituzione valvolare chirurgica		
La TAO con AVK è raccomandata indefinitamente in tutti i pazienti portatori di una MHV ^{472,473} .	I	B
Nei pazienti in trattamento con AVK è raccomandata l'autogestione dell'INR a condizione che siano stati adeguatamente addestrati e che venga eseguito il controllo della qualità ⁴⁸² .	I	B
La TAO è raccomandata in tutti i pazienti che devono essere sottoposti ad impianto chirurgico di BHV che abbiano già un'indicazione alla terapia ^f .	I	C
Nei pazienti con FA sottoposti ad impianto chirurgico di una BHV, dopo 3 mesi dall'intervento deve essere presa in considerazione la terapia con NOAC piuttosto che con AVK ^{74,499,500,515-518} .	IIa	B
Nei pazienti senza indicazione alla TAO in condizioni basali deve essere presa in considerazione l'aspirina a basse dosi (75-100 mg/die) o la TAO con AVK nei primi 3 mesi successivi all'impianto chirurgico di BHV in posizione aortica ^{491,494} .	IIa	B

(continua)

LINEE GUIDA ESC/EACTS 2021 VALVULOPATIE

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti senza indicazione alla TAO in condizioni basali deve essere presa in considerazione la TAO con AVK nei primi 3 mesi successivi all'impianto chirurgico di BHV in posizione mitralica o tricuspide ^{519,520} .	IIa	B
L'aggiunta di aspirina a basse dosi (75-100 mg/die) alla terapia con AVK può essere presa in considerazione in pazienti selezionati portatori di MHV che presentano concomitante aterosclerosi e un basso rischio emorragico.	IIb	C
L'aggiunta di aspirina a basse dosi (75-100 mg/die) alla terapia con AVK deve essere presa in considerazione nei pazienti con eventi tromboembolici nonostante adeguati valori di INR.	IIa	C
Il trattamento con NOAC piuttosto che con AVK può essere preso in considerazione nei pazienti con FA nei primi 3 mesi successivi all'impianto chirurgico di BHV in posizione mitralica ⁴⁹⁹ .	IIb	C
I NOAC non sono raccomandati nei pazienti portatori di MHV ⁴⁷⁴ .	III	B
Riparazione valvolare chirurgica		
La TAO con AVK deve essere presa in considerazione nei primi 3 mesi successivi all'intervento di riparazione della valvola mitrale o tricuspide.	IIa	C
La SAPT con aspirina a basse dosi (75-100 mg/die) deve essere presa in considerazione nei primi 3 mesi successivi ad un intervento di sostituzione valvolare aortica con tecnica "valve-sparing" in assenza di altre indicazioni alla TAO in condizioni basali.	IIa	C
Impianto transcateretere di valvola aortica		
La TAO è raccomandata indefinitamente in tutti i pazienti sottoposti a TAVI che abbiano già un'indicazione alla terapia ⁵⁰¹ .	I	B
La SAPT a tempo indeterminato è raccomandata in tutti i pazienti sottoposti a TAVI che non abbiano un'indicazione alla TAO in condizioni basali ^{495,496,521} .	I	A
L'uso routinario della TAO non è raccomandato nei pazienti sottoposti a TAVI che non abbiano un'indicazione alla terapia in condizioni basali ⁴⁹⁷ .	III	B

ARC-HBR, criteri dell'Academic Research Consortium di alto rischio emorragico; AVK, antagonisti della vitamina K; BHV, protesi valvolare biologica; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; FA, fibrillazione atriale; INR, international normalized ratio; MHV, protesi valvolare meccanica; NOAC, anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti; PCI, procedura coronarica percutanea; SAPT, singola terapia antiaggregante piastrinica; SCA, sindrome coronarica acuta; TAO, terapia anticoagulante orale; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^c≤5 giorni in caso di warfarin e ≤3 giorni in caso di acenocumarolo.

^dCHA₂DS₂-VASc, scompenso cardiaco congestizio, ipertensione arteriosa, età ≥75 anni (2 punti), diabete, pregresso ictus (2 punti) – malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile.

^eTrombo apicale del ventricolo sinistro, deficit di antitrombina III e della proteina C e/o S.

^fFA, tromboembolismo venoso, stato ipercoagulativo o, con un minor grado di evidenza, severa disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione <35%).

rivati da studi randomizzati. Stante l'elevata incidenza di FA di nuova insorgenza o ricorrente, la tendenza trombogenica delle componenti della riparazione valvolare in assenza di un'adeguata endotelizzazione e la percentuale relativamente elevata di pazienti resistenti all'ASA, nei primi 3 mesi post-intervento la terapia anticoagulante con AVK rappresenta l'opzione preferenziale. Ciononostante, il potenziale rischio di complicanze emorragiche nella fase postoperatoria impone un'accurata selezione dei pazienti.

La gestione del trattamento antitrombotico dopo impianto di protesi valvolare o riparazione valvolare è sintetizzata nella relativa tabella delle raccomandazioni e nella Figura 9.

11.4 Trattamento della disfunzione protesica e delle complicanze

11.4.1 Deterioramento strutturale della valvola

Recentemente, in alcuni documenti di consenso sono state standardizzate le definizioni di SVD e di fallimento della bioprotesi (BVF)^{470,522}. Un'analisi comparativa della durata delle BHV transcateretere vs chirurgiche deve necessariamente prevedere una valutazione a lungo termine. In caso di BVF devono

essere escluse le cause reversibili (es. endocardite, trombosi) e una disamina del timing della disfunzione (es. relativamente al verificarsi dell'ostruzione della BHV, del mismatch nella fase iniziale o di trombosi nella fase più tardiva) e della localizzazione della disfunzione (es. endocardite o SVD in caso di rigurgito centrale, endocardite o fattori anatomici/tecnici in caso di rigurgito paravalvolare) può contribuire ad identificare la causa sottostante più plausibile ed orientare così il processo decisionale clinico.

Per il trattamento di una bioprotesi stenotica nelle sezioni sinistre devono essere evitate le procedure percutanee con palloncino. In caso di degenerazione di BHV è stata dimostrata la fattibilità dell'impianto transcateretere "valve-in-valve" nei pazienti ad alto rischio chirurgico^{227,523-525}. In pazienti selezionati il reintervento transcateretere rappresenta un'opzione di trattamento sicura e fattibile, ma occorre tenere in debito conto il rischio di PPM nel caso di valvole di piccole dimensioni, nonché la possibilità di conservazione dell'accesso alle coronarie^{229,526-528}. La maggior parte delle esperienze riportate riguardano le BHV in posizione aortica, mentre più limitate sono quelle relative alle BHV in posizione mitralica

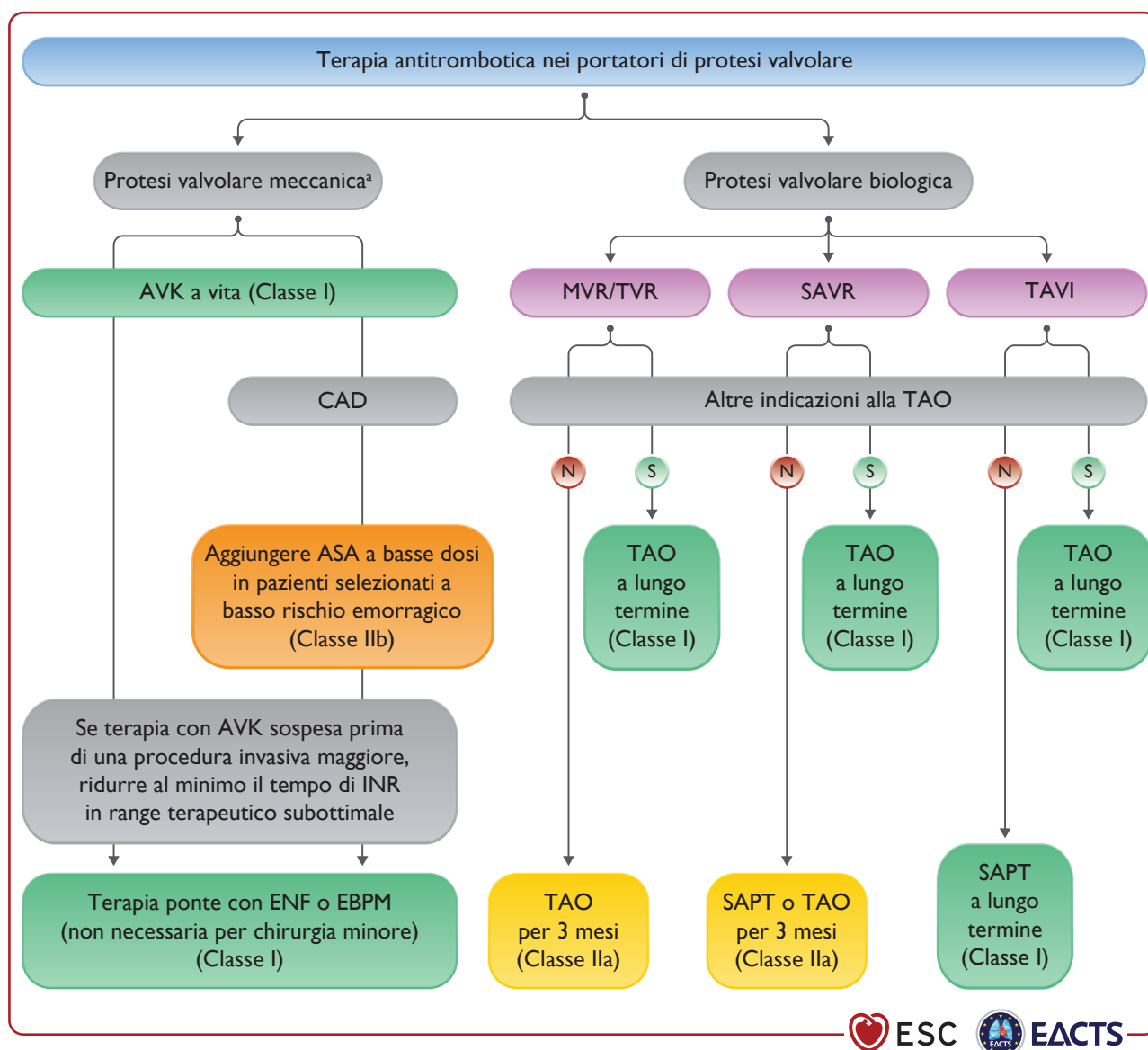


Figura 9. Terapia antitrombotica nei portatori di protesi valvolare.

ASA, acido acetilsalicilico; AVK, antagonisti della vitamina K; CAD, malattia coronarica; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; INR, international normalized ratio; MVR, sostituzione o riparazione della valvola mitrale; SAPT, singola terapia antiaggregante piastrinica; SAVR, sostituzione valvolare aortica chirurgica; TAO, terapia anticoagulante orale; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; TVR, sostituzione o riparazione della valvola tricuspide.

La codifica a colori corrisponde alla classe della raccomandazione.

e ancora più sporadiche quelle sulle BHV in posizione tricuspale⁵²⁹⁻⁵³² per le quali le procedure “valve-in-valve” sono potenzialmente una ragionevole opzione di trattamento nei pazienti ad alto rischio chirurgico^{531,533}. Anche in pazienti selezionati con VHD mitralica la procedura “valve-in-ring” può rappresentare un’opzione accettabile, mentre il ruolo di tale procedura nei pazienti con VHD tricuspale è tuttora incerto. Compito dell’Heart Team è quello di discutere individualmente caso per caso al fine di selezionare l’approccio ottimale per ciascun paziente. Nell’ottica di ridurre al minimo il rischio di ostruzione coronarica e consentire un eventuale riaccesso qualora si rendesse necessario un reintervento sulla bioprotesi aortica, è necessaria una meticolosa

sa pianificazione preprocedurale. In caso di reintervento in sede mitralica deve essere attentamente valutato il rischio di ostruzione dell’LVOT⁵³⁴.

11.4.2 Disfunzione valvolare non strutturale

11.4.2.1 MISMATCH PROTESI-PAZIENTE

L’occorrenza di PPM si associa ad una riduzione significativa della sopravvivenza a lungo termine; inoltre, rappresenta un fattore correlato a SVD e comporta un aumento dell’incidenza di riospedalizzazioni per scompenso cardiaco o necessità di reintervento⁵³⁵⁻⁵³⁷. È importante che venga profuso un maggior impegno atto a prevenire il PPM in maniera da migliorare la sopravvivenza a lungo termine dopo SAVR o TAVI⁵³⁸.

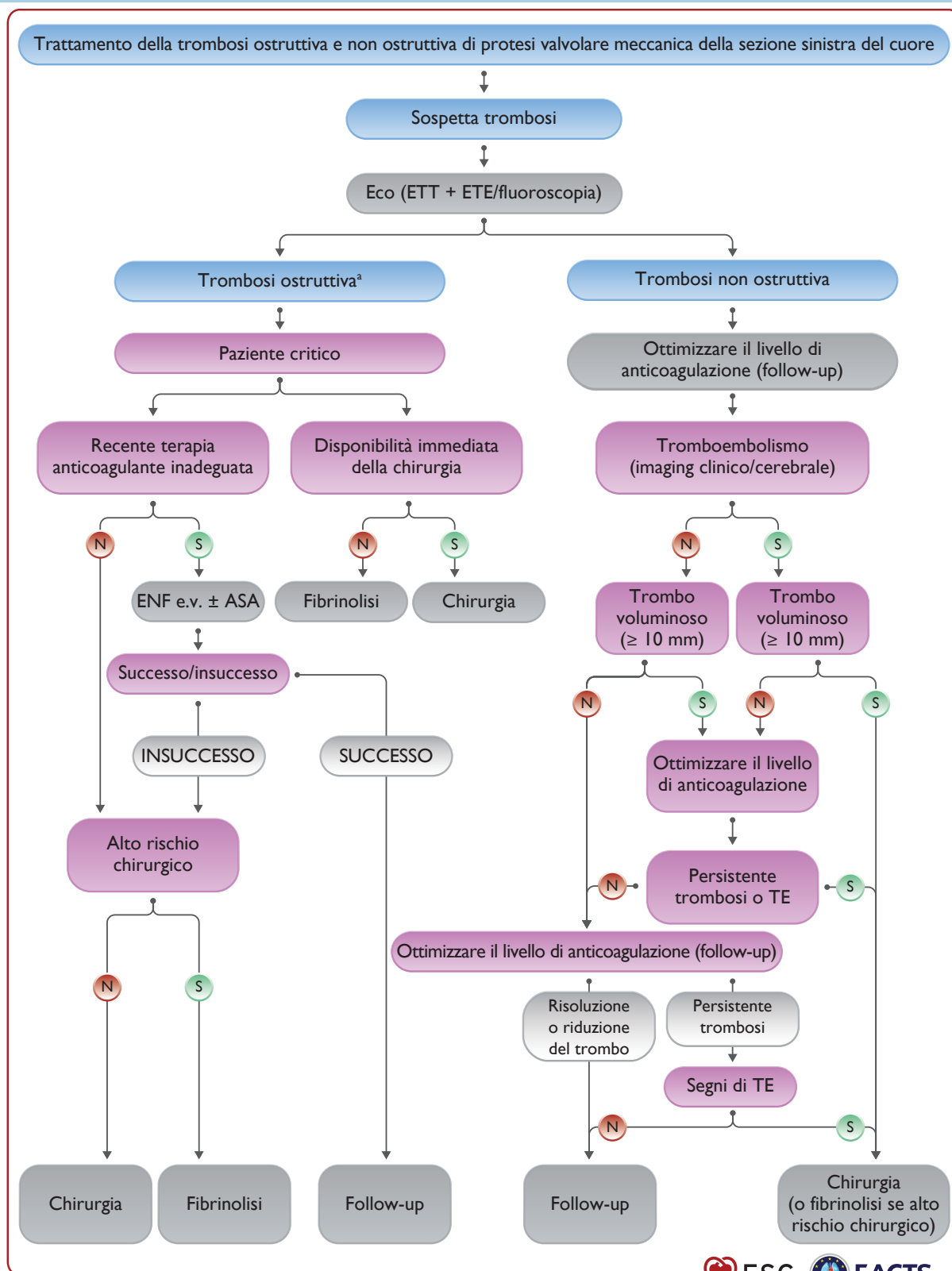


Figura 10. Trattamento della trombosi ostruttiva e non ostruttiva di protesi valvolare meccanica della sezione sinistra del cuore.

ASA, acido acetilsalilico; ENF, eparina non frazionata; ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; e.v., per via endovenosa; TC, tomografia computerizzata; TE, tromboembolismo.

I rischi ed i benefici di entrambi i trattamenti devono essere soppesati a livello individuale. La presenza di una protesi valvolare di prima generazione costituisce un incentivo alla chirurgia.

^aFare riferimento alle raccomandazioni per la valutazione delle protesi valvolari mediante metodiche di imaging, che comprendono generalmente l'ETT più l'ETE o la TC cardiaca e occasionalmente la fluoroscopia.

11.4.2.2 LEAK PARAVALVOLARE ED EMOLISI

L'esame emocromocitometrico per l'individuazione di patologie emolitiche deve essere parte integrante del follow-up routinario dopo chirurgia di sostituzione valvolare. Quando l'esame ETT non sia stato sufficientemente esaustivo, la diagnosi di anemia emolitica viene posta all'ETE sulla base del riscontro di leak paravalvolare. Il reintervento è raccomandato quando il leak paravalvolare è dovuto alla presenza di endocardite, o quando si associa ad emolisi con necessità di ripetute trasfusioni di sangue o quando induce la comparsa di grave sintomatologia. La chiusura transcatteretere dei leak paravalvolari risulta fattibile ma l'esperienza con tale procedura è ancora limitata e, allo stato attuale, non esistono dati conclusivi che ne dimostrino concordemente l'efficacia⁵³⁹; pertanto, deve essere presa in considerazione solo in candidati selezionati che a giudizio dell'Heart Team presentano un'anatomia favorevole⁵⁴⁰. La terapia medica (comprensiva di supplementazione di ferro, betabloccanti ed eritropoietina) è indicata nei pazienti con anemia emolitica severa per i quali sussistano delle controindicazioni alla chiusura chirurgica o transcatteretere⁵⁴⁰.

11.4.3 Endocardite

Per la gestione dei pazienti con endocardite si rimanda alle relative linee guida⁴.

11.4.4 Trombosi

11.4.4.1 CONSIDERAZIONI GENERALI

La presenza di trombosi ostruttiva su valvola protesica deve essere prontamente sospettata in tutti i pazienti portatori di protesi valvolare (meccanica o biologica) che lamentino la recente comparsa di dispnea o che abbiano presentato un episodio embolico. La diagnosi deve essere confermata all'ETT e/o ETE, mediante cinefluoroscopia, o alla TC cardiaca se disponibile rapidamente^{268,314}. La trombosi valvolare si verifica prevalentemente su MHV, ma sono stati riportati anche alcuni casi su BHV dopo intervento chirurgico o transcatteretere⁵⁴¹. La presenza di trombosi su BHV può caratterizzarsi da un ispessimento dei lembi ipo-attenuato (HALT) con mobilità dei lembi relativamente normale, da HALT con ridotta mobilità dei lembi ma gradienti normali o da trombosi valvolare clinica con gradienti elevati. Ai fini del processo decisionale è importante poter differenziare alla TC cardiaca la presenza di panno fibroso da una formazione trombotica.

11.4.4.2 TROMBOSI VALVOLARE

Il trattamento della trombosi su MHV è ad alto rischio, quale che sia la strategia adottata. La terapia fibrinolitica si associa a rischio emorragico, embolia sistemica e trombosi ricorrente⁵⁴². La sostituzione valvolare in emergenza è raccomandata nel caso di trombosi ostruttiva in pazienti critici che non presentano controindicazioni alla chirurgia e la gestione dipende principalmente dal verificarsi di eventi tromboembolici e dalle dimensioni del trombo. Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione in presenza di trombosi non ostruttiva caratterizzata da formazioni trombotiche di ampie dimensioni (≥ 10 mm) e complicata da embolia o che persiste nonostante un livello ottimale di anticoagulazione⁵⁴³. La fibrinolisi può essere presa in considerazione quando non possa essere eseguito l'intervento chirurgico o a fronte di un elevato rischio chirurgico per il trattamento della trombosi a carico di protesi delle sezioni destre, ma si associa ad un rischio emorragico e

tromboembolico. Nei casi di trombosi su BHV il trattamento di prima linea è costituito dalla terapia anticoagulante con AVK e/o ENF. Tenuto conto che la trombosi su BHV tende a recidivare e comporta la degenerazione precoce della protesi, in seguito alla conferma dell'episodio trombotico deve essere presa in considerazione la terapia anticoagulante a tempo indefinito, soppesando però tale strategia con un più elevato rischio emorragico^{544,545} (Figura 10).

11.4.4.3 TROMBOSI SUBCLINICA DEI LEMBI

L'HALT si riscontra alla TC cardiaca nel 12.4% e 32.4% dei pazienti sottoposti a TAVI in trattamento, rispettivamente, con TAO o DAPT a 3 mesi⁵⁴⁶. Il significato clinico di queste osservazioni è ancora da definire chiaramente. Nei pazienti con HALT accertato e ridotta mobilità dei lembi ma con gradienti elevati deve essere preso in considerazione l'uso selettivo di anticoagulanti orali.

11.4.5 Scompenso cardiaco

L'insorgenza di scompenso cardiaco dopo intervento di chirurgia valvolare deve indurre a ricercare la presenza di SVD o PPM, di cedimento della riparazione, di disfunzione VS o di progressione di un'altra malattia valvolare. Devono essere prese in considerazione anche eventuali cause non correlate alla protesi come la presenza di CAD, ipertensione o aritmie sostenute. Per il trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco si rimanda alle linee guida e ai documenti di consenso di riferimento^{142,247}.

Raccomandazioni per il trattamento della disfunzione protesica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Trombosi di protesi valvolare meccanica		
La sostituzione valvolare in urgenza o in emergenza è raccomandata nel caso di trombosi ostruttiva in pazienti critici che non presentano gravi comorbidità ⁵⁴² .	I	B
La fibrinolisi (con attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno in bolo endovenoso di 10 mg seguito da infusione di 90 mg in 90 min in associazione ad ENF o con streptochinasi 1 500 000 U in 60 min senza ENF) deve essere presa in considerazione quando non sia possibile eseguire l'intervento chirurgico o a fronte di un rischio chirurgico molto elevato, o nei casi di trombosi di protesi valvolare nella sezione cardiaca destra ⁵⁴² .	IIa	B
Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione in presenza di trombosi non ostruttiva caratterizzata da formazioni trombotiche voluminose (>10 mm) e complicata da embolia.	IIa	C
Trombosi di protesi valvolare biologica		
La terapia anticoagulante con AVK e/o ENF è raccomandata prima di prendere in considerazione il reintervento nei casi di trombosi di bioprotesi.	I	C

(continua)

LINEE GUIDA ESC/EACTS 2021 VALVULOPATIE

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La terapia anticoagulante deve essere presa in considerazione nei pazienti con un ispessimento e una ridotta mobilità dei lembi con conseguente elevazione dei gradienti pressori, almeno fino alla risoluzione ^{541,546} .	Ila	B
Emolisi e leak paravalvolare		
Il reintervento è raccomandato quando il leak paravalvolare è dovuto alla presenza di endocardite, o quando si associa ad emolisi con necessità di ripetute trasfusioni di sangue o quando induce la comparsa di gravi sintomi di scompenso cardiaco.	I	C
La chiusura transcateretere deve essere presa in considerazione in determinati casi di leak paravalvolare associati ad insufficienza clinicamente significativa e/o emolisi nei pazienti ritenuti inoperabili o ad alto rischio chirurgico ⁵⁴⁷ .	Ila	B
La decisione tra chiusura chirurgica o transcateretere di un leak paravalvolare clinicamente significativo deve essere presa tenendo conto del livello di rischio del paziente, della morfologia del leak e dell'expertise locale.	Ila	C
Fallimento della bioprotesi		
Il reintervento è raccomandato nei pazienti sintomatici nei quali si riscontri un significativo aumento del gradiente transprotesico (dopo aver escluso la presenza di trombosi valvolare) o insufficienza valvolare severa.	I	C
L'impianto "valve-in-valve" di protesi transcateretere per via transfemorale deve essere preso in considerazione dall'Heart Team nei pazienti ritenuti inoperabili o ad alto rischio chirurgico, tenendo conto degli aspetti anatomici e delle caratteristiche della protesi ⁵²⁹ .	Ila	B
L'impianto "valve-in-valve" di protesi transcateretere in posizione mitralica o tricuspideale può essere preso in considerazione in pazienti selezionati ad alto rischio di reintervento ^{382,531,532} .	Ilb	B
Il reintervento deve essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con disfunzione protesica significativa quando la procedura sia ritenuta a basso rischio.	Ila	C

AVK, antagonisti della vitamina K; ENF, eparina non frazionata.

^aClasse della raccomandazione.^bLivello di evidenza.

12. TRATTAMENTO IN OCCASIONE DI CHIRURGIA NON CARDIACA

I pazienti con VHD sottoposti a NCS presentano un'aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare. I pazienti che presentano stenosi aortica severa o stenosi mitralica verosimilmente dovranno essere sottoposti a sostituzione valvolare chirurgica

o percutanea prima di procedere con la NCS. Per una descrizione dettagliata delle raccomandazioni in questo contesto si rimanda alle relative linee guida ESC⁴⁸⁹.

12.1 Valutazione preoperatoria

La strategia dipende da fattori correlati al paziente e dal tipo di intervento chirurgico^{489,548,549}. Le raccomandazioni sulla gestione pre- e perioperatoria, sulla sorveglianza e sulla prosecuzione del trattamento farmacologico di patologie cardiovascolari croniche sono stabilite dal cardiologo. Tutti i pazienti affetti da VHD candidati a NCS devono essere sottoposti ad esame ecocardiografico. La determinazione della capacità funzionale mediante verifica della capacità di svolgere le normali attività della vita quotidiana o mediante test da sforzo rappresenta uno step fondamentale nella valutazione del rischio preoperatorio. La decisione gestionale deve essere discussa collegialmente dal cardiologo, dal cardiocirurgo e dall'anestesista-rianimatore con il coinvolgimento del team che eseguirà l'intervento.

Per la gestione dei pazienti in trattamento anticoagulante si rimanda alla sezione 11.

12.2 Particolari lesioni valvolari

12.2.1 Stenosi valvolare aortica

Nei pazienti con stenosi aortica severa che necessitano di NCS in urgenza, l'intervento deve essere eseguito sotto stretto monitoraggio emodinamico. In caso di NCS ad alto rischio, può essere valutata l'opportunità di eseguire la valvuloplastica percutanea prima dell'intervento⁵⁴⁹. La gestione della NCS in elezione dipende dalla presenza dei sintomi e dal tipo di procedura^{489,549-553}. Nei pazienti sintomatici deve essere preso in considerazione di eseguire la sostituzione valvolare prima dell'intervento di NCS. Il tipo di procedura, se transcateretere o chirurgica, deve essere stabilito dall'Heart Team. Nei pazienti asintomatici, quando la NCS elettiva sia a rischio moderato-basso può essere eseguita con sicurezza, seppure a fronte del rischio di aggravamento dello scompenso cardiaco^{489,522,523}. Se viceversa, la NCS comporta ampie variazioni volumiche, l'Heart Team dovrà valutare se sia preferibile eseguire prima la procedura di sostituzione della valvola aortica (TAVI o SAVR) (Figura 11).

12.2.2 Stenosi mitralica

Nei pazienti con stenosi mitralica non significativa (area valvolare >1.5 cm²) e nei pazienti asintomatici con stenosi mitralica significativa e una PAPS <50 mmHg, l'intervento di NCS può essere eseguito con sicurezza. Nei pazienti sintomatici o in quelli con una PAPS >50 mmHg, se l'intervento di NCS risulta ad alto rischio, si deve procedere in prima battuta alla correzione della stenosi mitralica, possibilmente mediante PMC.

12.2.3 Insufficienza aortica e mitralica

Nei pazienti asintomatici con insufficienza aortica o mitralica severa e normale funzione VS, l'intervento di NCS può essere eseguito con sicurezza. La presenza di sintomatologia o di disfunzione VS deve indurre a valutare l'opportunità di sottoporre il paziente a chirurgia valvolare, anche se è raro che vi sia la necessità di eseguire tale procedura prima dell'intervento di NCS. In caso di severa disfunzione VS (frazione di eiezione <30%) e/o in presenza di una PAPS >50/60 mmHg, l'intervento di NCS deve essere eseguito solo quando strettamente necessario e dopo ottimizzazione della terapia medica per lo scompenso cardiaco.

12.3 Monitoraggio perioperatorio

La gestione perioperatoria consiste nel tenere sotto controllo la frequenza cardiaca (in particolare nei pazienti con stenosi mitralica) e lo stato volumico (in particolare nei pazienti con stenosi aortica). Può essere preso in considerazione il monitoraggio mediante ETE.

13. TRATTAMENTO IN GRAVIDANZA

La gestione delle malattie cardiovascolari in gravidanza è riportata in dettaglio in un altro documento⁵⁴. Il trattamento prima e durante la gravidanza deve essere concertato dopo discussione multidisciplinare da parte del Pregnancy Heart Team costituito da un cardiologo, un cardiocirurgo, un'ostetrica, un neonatologo e un anestesista-rianimatore.

13.1 Trattamento prima della gravidanza

La patologia valvolare deve essere valutata e, quando necessario, trattata prima di iniziare una gravidanza^{554,555}.

Una gravidanza deve essere sconsigliata raccomandando di sottoporsi prima all'intervento nei seguenti casi:

- Pazienti con stenosi mitralica ed area valvolare $<1.5 \text{ cm}^2$ (ancor più se $<1.0 \text{ cm}^2$)^{554,556}.

- Pazienti sintomatiche con stenosi aortica severa o pazienti asintomatiche con disfunzione VS (FEVS $<50\%$) o con reperti anormali al test da sforzo, alle quali deve essere sconsigliato di intraprendere una gravidanza e che devono essere sottoposte a chirurgia prima di iniziare una gravidanza^{554,557}.
- Donne con sindrome di Marfan e un diametro aortico $>45 \text{ mm}$, alle quali deve essere assolutamente sconsigliato di intraprendere una gravidanza senza essere state sottoposte prima ad intervento di riparazione valvolare in ragione dell'elevato rischio di dissezione aortica. Per quanto un diametro aortico $<40 \text{ mm}$ si associ raramente a dissezione aortica, di fatto non esiste un diametro che possa essere considerato assolutamente sicuro. In presenza di un diametro aortico compreso tra $40\text{-}45 \text{ mm}$, nelle pazienti con precedente progressione del diametro aortico e storia familiare di dissezione aortica è opportuno valutare se consigliare di intraprendere una gravidanza prima o dopo aver eseguito l'intervento di riparazione valvolare⁵⁵⁸. Nelle pazienti con valvola aortica bicuspidale, sebbene il rischio effettivo di dissezione non sia adeguatamente documentato in questo contesto, si raccomanda di sconsigliare di intraprendere una gravidanza in presenza di un diametro aortico $>50 \text{ mm}$ ($>27 \text{ mm}^2$ di BSA)⁵⁵⁹.

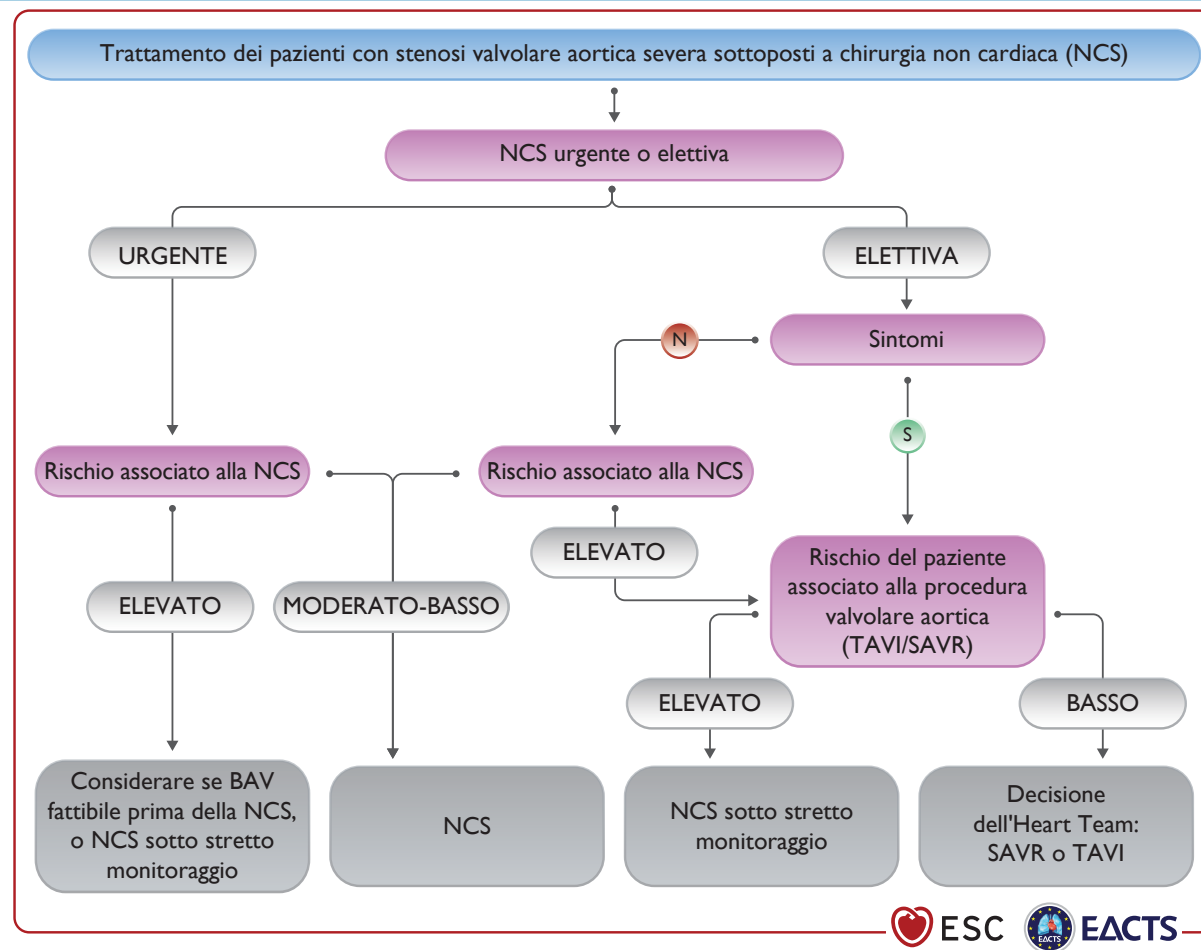


Figura 11. Trattamento dei pazienti con stenosi valvolare aortica severa sottoposti a chirurgia non cardiaca.

BAV, valvuloplastica percutanea; NCS, chirurgia non cardiaca; SAVR, sostituzione valvolare aortica chirurgica; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica.

Infine, la gravidanza è controindicata nelle pazienti affette da sindrome di Turner che presentano un diametro aortico $>25 \text{ mm/m}^2$ di BSA e in tutte le pazienti con sindrome di Ehlers-Danlos di tipo vascolare.

Nelle donne che desiderano intraprendere una gravidanza e che devono essere sottoposte ad intervento di sostituzione valvolare, si raccomanda di scegliere il tipo di protesi valvolare dopo consulto con il Pregnancy Heart Team^{554,560}.

Nelle donne portatrici di MHV, specialmente se in posizione mitralica, la gravidanza si associa ad un elevato rischio di complicanze sia per la madre che per il feto^{554,561}, che deve essere estesamente discusso con la paziente ed i suoi familiari.

13.2 Trattamento durante la gravidanza

13.2.1 Pazienti con patologia della valvola nativa

Una stenosi mitralica moderato-severa con area valvolare $<1.5 \text{ cm}^2$ è generalmente mal tollerata in gravidanza. Nelle pazienti con sintomatologia severa [in classe New York Heart Association (NYHA) III-IV] e/o in quelle con PAPS $>50 \text{ mmHg}$ nonostante terapia ottimale deve essere presa in considerazione la PMC, da eseguire preferibilmente dopo la 20^a settimana di gestazione presso un centro specializzato⁵⁵⁴.

Le pazienti con stenosi aortica severa che presentano sintomatologia severa nonostante adeguata terapia medica possono essere sottoposte a BAV purché eseguita da operatori esperti⁵⁵⁷. La procedura di TAVI rappresenta un'alternativa promettente, ma ad oggi esistono solo pochissimi dati in questo contesto⁵⁵⁴.

L'intervento chirurgico con bypass cardiopolmonare si associa ad un'incidenza di mortalità fetale del 15-56%⁵⁶² e deve pertanto essere eseguito unicamente per quelle rare condizioni che costituiscono un pericolo per la vita della madre e quando l'intervento transcateretere non sia fattibile o non abbia avuto successo. L'intervento di sostituzione valvolare deve essere preso in considerazione dopo parto prematuro con taglio cesareo.

Il parto cesareo è raccomandato nelle pazienti che presentano stenosi mitralica o aortica severa, diametro dell'aorta ascendente $>45 \text{ mm}$ e ipertensione polmonare severa o quando il parto avvenga prima ancora di aver interrotto il trattamento con AVK o quando ne sia stata sospesa l'assunzione da meno di 2 settimane.

13.2.2 Protesi valvolari meccaniche

Nelle pazienti portatrici di MHV si raccomanda di gestire la gravidanza presso un centro dotato di Pregnancy Heart Team.

L'anticoagulazione terapeutica in corso di gravidanza è fondamentale in queste pazienti ai fini della prevenzione delle complicanze, fermo restando che la condizione ideale è data dall'assenza di qualsiasi regime anticoagulante e che la relativa gestione richiede un'accurata valutazione dei rischi per la madre e per il feto.

Nelle pazienti in trattamento con warfarin alla dose di $<5 \text{ mg/die}$, durante la gravidanza sono da preferire gli anticoagulanti orali con switch ad ENF prima del parto. Nelle pazienti che necessitano di dosaggi più elevati, è preferibile la somministrazione di EBPM durante il primo trimestre con stretto monitoraggio dell'attività anti-Xa (range terapeutico 0.8-1.2 UI/ml se portatrice di protesi aortica o 1.0-1.2 UI/ml se portatrice di protesi nelle sezioni cardiache destre) e l'impiego di anticoagulanti orali successivamente con switch ad ENF prima del parto⁵⁵⁴.

14. MESSAGGI CHIAVE

Considerazioni generali

1. Per la diagnosi e il trattamento delle VHD è essenziale un'accurata valutazione dell'anamnesi e della sintomatologia del paziente, nonché eseguire un adeguato esame obiettivo.
2. L'ecocardiografia rappresenta la metodica primaria per confermare la diagnosi di VHD e per valutarne la severità e la prognosi. In pazienti selezionati, altre indagini non invasive come la RMC, la TC cardiaca, la fluoroscopia e la misurazione dei biomarker possono fornire importanti informazioni aggiuntive. Il test da sforzo deve essere eseguito senza restrizioni nei pazienti asintomatici. Le indagini invasive, al di là della coronarografia preoperatoria, devono essere circoscritte a quei casi in cui la valutazione non invasiva non abbia portato ad una diagnosi definitiva.
3. Nei pazienti anziani, il processo decisionale deve prevedere l'integrazione di una serie di parametri quali l'aspettativa di vita stimata, la qualità di vita prevista, la valutazione delle comorbidità e le condizioni generali (compresa la fragilità).
4. Nei pazienti asintomatici, il processo decisionale deve soppesare i rischi connessi all'intervento rispetto alla storia naturale attesa della VHD. Il test da sforzo deve essere eseguito senza restrizioni.
5. Le aspettative e i valori del paziente informato costituiscono una componente rilevante del processo decisionale.
6. Nei pazienti con sintomi (spontanei o indotti dallo sforzo) è indicato l'intervento (sia chirurgico che transcateretere), sempre che non sia ritenuto futile. In pazienti asintomatici selezionati, il riscontro di fattori predittivi di una rapida progressione dei sintomi può costituire un'indicazione all'intervento quando il rischio procedurale sia basso.
7. Per poter offrire un'assistenza di elevata qualità e un addestramento adeguato è necessario che gli Heart Valve Centre siano dotati di Heart Team multidisciplinare, Heart Valve Clinic, attrezzature complete ed un appropriato volume procedurale.
8. Nei pazienti asintomatici con VHD severa per i quali non c'è ancora un'indicazione all'intervento è assolutamente necessario un accurato follow-up dello stato sintomatologico, delle dimensioni e della funzione del ventricolo destro e sinistro.
9. In presenza di FA, i NOAC sono controindicati nei pazienti con stenosi mitralica clinicamente significativa o portatori di MHV. Ai fini della prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA candidabili a TAO si raccomanda di preferire i NOAC rispetto agli AVK in presenza di stenosi aortica o insufficienza mitralica e aortica o quando siano trascorsi più di 3 mesi dall'impianto di bioprotesi aortica.

Insufficienza aortica

10. Nel valutare l'insufficienza aortica occorre verificare l'eventuale presenza di dilatazione aortica al fine di orientare il timing e la tipologia di intervento chirurgico.

Stenosi aortica

11. La diagnosi di stenosi aortica severa deve comprendere una valutazione integrata dei gradienti pressori (il parametro più robusto), dell'AVA, dell'estensione delle calcificazioni valvolari, delle condizioni di flusso e della funzione VS.
12. La scelta della tipologia di intervento più appropriata ad opera dell'Heart Team deve tenere conto delle caratteri-

stiche cliniche (età, aspettativa di vita stimata, condizioni generali), delle caratteristiche anatomiche, dei rischi associati ad entrambi gli interventi di SAVR e TAVI, della fattibilità della procedura di TAVI con approccio transfemorale, dell'esperienza locale e dei dati di outcome, nonché delle preferenze del paziente.

Insufficienza mitralica

13. Relativamente all'imaging, la quantificazione routinaria dell'EROA costituisce una componente importante della valutazione integrata ai fini della stratificazione del rischio nei pazienti con IM primaria. L'ETE 3D è più accurata dell'e-co 2D nel definire il meccanismo sottostante dell'IM primaria. La RMC è utile quando la valutazione ecocardiografica dell'IM primaria severa non sia stata dirimente.
14. L'intervento chirurgico di riparazione della valvola mitrale, quando ritenuto duraturo, costituisce l'opzione di trattamento preferenziale in caso di IM primaria. La TEER rappresenta un'alternativa sicura, anche se meno efficace, che può essere presa in considerazione nei pazienti con controindicazioni alla chirurgia o ad alto rischio operatorio.
15. Nei pazienti con IM secondaria severa deve essere istituita inizialmente la GDMT (inclusa la CRT quando indicata). In caso di persistenza dei sintomi, la chirurgia della valvola mitrale è raccomandata nei pazienti che devono essere sottoposti a BPAC o ad altra chirurgia cardiaca, mentre la procedura isolata può essere presa in considerazione solo in pazienti selezionati. La TEER deve essere presa in considerazione nei pazienti non candidabili a chirurgia ma che presentano caratteristiche tali da conferire un'elevata probabilità di risposta al trattamento. I dispositivi di assistenza al circolo, il trapianto cardiaco e le cure palliative devono essere presi in considerazione nei pazienti con insufficienza VS e/o VD allo stadio terminale.

Stenosi mitralica

16. Allo stato attuale, la PMC rappresenta lo standard di cura per i pazienti con stenosi mitralica severa ad eziologia reumatica che presentano un'anatomia valvolare favorevole.
17. La tipologia di trattamento ottimale nei pazienti con anatomia valvolare sfavorevole è tuttora dibattuta ma nel processo decisionale occorre necessariamente tenere conto della natura multifattoriale nel predire i risultati della PMC.

Insufficienza tricuspide

18. Un'insufficienza tricuspide significativa deve essere trattata tempestivamente prima che si verifichi un deterioramento della funzione VD.
19. L'insufficienza tricuspide deve essere sempre trattata in concomitanza di un intervento chirurgico delle sezioni cardiache sinistre. In caso di chirurgia isolata dell'insufficienza tricuspide secondaria (preceduta o meno da chirurgia delle sezioni cardiache sinistre) è necessaria un'accurata valutazione della patologia sottostante, dell'emodinamica polmonare e della funzione VD.

Protesi valvolari

20. La scelta tra una protesi meccanica e una bioprotesi deve essere incentrata sul paziente e tenere conto di una serie di fattori quali le caratteristiche del paziente, l'indicazione alla terapia anticoagulante a tempo indeterminato, l'eventuale necessità di reintervento ed i relativi rischi e le preferenze del paziente informato.

21. La valutazione clinica delle protesi valvolari deve essere effettuata su base annuale o quanto prima possibile se sopraggiungono sintomi cardiaci.

15. LE LACUNE NELLE EVIDENZE

Esistono importanti lacune nelle evidenze relativamente ai seguenti aspetti delle VHD:

Considerazioni generali

1. Valore prognostico degli indici derivati dalla RMC nei pazienti con insufficienza aortica, stenosi aortica e IM.
2. Strumenti per la stratificazione del rischio ai fini della decisione sull'intervento (incluso l'evitare procedure futili) e per la scelta della tipologia di intervento (TAVI vs SAVR in caso di stenosi aortica, riparazione vs sostituzione valvolare in caso di insufficienza aortica e mitralica).
3. Nei pazienti asintomatici con insufficienza aortica, stenosi aortica e IM, l'identificazione e la valutazione di marker precoci di disfunzione VS (biomarker, imaging, multimodale), nonché studi longitudinali e traslazionali sulla progressione di malattia.
4. Aspetti relativi al genere su fisiopatologia, indicazioni e timing del trattamento.
5. Minimo volume procedurale necessario per conseguire risultati ottimali dell'intervento.
6. Sicurezza ed efficacia dei NOAC nei pazienti portatori di bioprotesi chirurgiche o transcateretere nei primi 3 mesi post-impianto.
7. L'educazione del paziente ai fini di un processo decisionale condiviso e di una valutazione tempestiva.
8. Dati epidemiologici sistematici relativi al "burden" della malattia reumatica.
9. "Advocacy" sulle VHD.

Insufficienza aortica

10. Eventuali differenze nel rischio di complicanze aortiche in base al tipo di aneurisma aortico (sede e morfologia) e nei pazienti con valvola aortica bicuspidale.
11. Ulteriori valutazioni sulla riparazione chirurgica della valvola aortica.

Stenosi aortica

12. Fisiopatologia della progressione della malattia e nuovi target terapeutici della terapia medica.
13. Ulteriori studi volti a valutare il ruolo dell'intervento:
 - a. Durata a lungo termine delle protesi transcateretere rispetto alle bioprotesi chirurgiche.
 - b. Ruolo dell'intervento (SAVR o TAVI) nei pazienti asintomatici.
 - c. Ruolo della TAVI nei giovani pazienti a basso rischio, in quelli con stenosi aortica su valvola bicuspidale e in quelli con stenosi aortica moderata e disfunzione VS.
 - d. Risultati del reintervento (valvolare o coronarico) dopo TAVI o SAVR.
 - e. Ruolo della rivascularizzazione nei pazienti con stenosi aortica severa e concomitante CAD asintomatica.

Insufficienza mitralica

14. Associazione dell'IM primaria con la morte cardiaca improvvisa e le aritmie ventricolari.
15. Ruolo del test genetico nei casi di prolasso valvolare mitralico.

16. Ulteriori studi volti a valutare il ruolo dell'intervento:

- Risultati a lungo termine dell'intervento transcateretere.
- Indicazioni all'intervento transcateretere nei pazienti con IM primaria severa a basso rischio chirurgico.
- Potenziale impatto dell'intervento valvolare mitralico (chirurgico o transcateretere) sulla sopravvivenza nei pazienti con IM secondaria.
- Selezione dei criteri per identificare i responder alla TEER per l'IM secondaria (criteri per il grado di severità, concetto di IM "sproporzionata").
- Ruolo delle nuove opzioni di trattamento transcateretere (anuloplastica, tecniche di riparazione combinata, sostituzione valvolare).

Stenosi mitralica

- Score predittivi dei risultati e delle complicanze della PMC, in particolare nei casi di IM severa.
- Ruolo dell'impianto transcateretere di valvola mitrale nei pazienti ad alto rischio, in particolare in quelli con stenosi mitralica severa ad eziologia degenerativa e MAC.

Insufficienza tricuspidale

- Quantificazione della severità del rigurgito tricuspidale e valutazione della funzione VD.
- Ulteriori studi volti a valutare il ruolo dell'intervento:

- Criteri per il timing ottimale della chirurgia nell'insufficienza tricuspidale primaria.
- Evidenze sull'impatto clinico, il timing, le modalità di trattamento dell'insufficienza tricuspidale secondaria isolata di grado severo.
- Criteri per il trattamento chirurgico della valvola tricuspidale in concomitanza della chirurgia delle sezioni cardiache sinistre nei pazienti senza insufficienza tricuspidale severa.
- Risultati e indicazioni al trattamento transcateretere della valvola tricuspidale.

Malattie valvolari combinate e multiple

- Ulteriori studi volti a valutare l'impatto sull'outcome e le modalità del trattamento transcateretere allo scopo di meglio definire le indicazioni all'intervento.

Gravidanza

- Gestione ottimale dei regimi antitrombotici nelle donne in gravidanza portatrici di MHV.

Chirurgia non cardiaca

- Valutazione del ruolo della procedura di "TAVI in urgenza" nella gestione dei pazienti con stenosi aortica severa candidati a NCS.

16. COSA FARE E COSA NON FARE

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Raccomandazioni per il trattamento della CAD nei pazienti con VHD		
Diagnosi di CAD		
La coronarografia è raccomandata prima dell'intervento di chirurgia valvolare nei pazienti con VHD severa che presentano una qualsiasi delle seguenti condizioni: - Storia di malattia cardiovascolare - Sospetta ischemia miocardica - Disfunzione sistolica del VS - Età >40 anni negli uomini o età postmenopausale nelle donne ≥1 fattore di rischio cardiovascolare.	I	C
La coronarografia è raccomandata per la valutazione dell'IM secondaria severa.	I	C
Indicazioni alla rivascolarizzazione miocardica		
L'intervento di BPAC è raccomandato nei pazienti con indicazione primaria a chirurgia valvolare aortica/mitralica/tricuspidale e stenosi coronarica ≥70%.	I	C
Raccomandazioni per il trattamento della fibrillazione atriale nei pazienti con VHD nativa		
Terapia anticoagulante		
Ai fini della prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA candidabili a TAO si raccomanda di preferire i NOAC rispetto agli AVK in presenza di stenosi aortica o insufficienza mitralica e aortica.	I	A
L'uso dei NOAC non è raccomandato nei pazienti con FA e stenosi mitralica moderato-severa.	III	C
Raccomandazioni per le indicazioni al trattamento chirurgico (A) dell'insufficienza aortica severa e (B) dell'aneurisma della radice aortica o dell'aorta ascendente a livello del tratto tubulare (indipendentemente dalla severità dell'insufficienza aortica)		
(A) Insufficienza aortica severa		
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti sintomatici indipendentemente dalla funzione VS.	I	B
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti asintomatici con DTSVS >50 mm o DTSVS >25 mm/m ² di BSA (pazienti di piccola corporatura) o con FEVS ≤50% a riposo.	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti sintomatici e asintomatici con insufficienza aortica severa candidati a BPAC o a chirurgia dell'aorta ascendente o di un'altra valvola.	I	C
(B) Aneurisma della radice aortica o dell'aorta ascendente a livello del tratto tubulare (indipendentemente dalla severità dell'insufficienza aortica)		
La sostituzione della radice aortica mediante procedura "valve-sparing" è raccomandata nei pazienti giovani con dilatazione della radice aortica, a condizione che sia eseguita presso centri altamente qualificati e si ritenga che possa essere duratura nel tempo.	I	B
La chirurgia dell'aorta ascendente è raccomandata nei pazienti con sindrome di Marfan affetti da patologia della radice aortica con un diametro massimo dell'aorta ascendente ≥ 50 mm.	I	C
Raccomandazioni per le indicazioni all'intervento nei pazienti con stenosi valvolare aortica sintomatica (A) e asintomatica (B) e tipologia di intervento raccomandata (C)		
A) Stenosi valvolare aortica sintomatica		
L'intervento è raccomandato nei pazienti sintomatici con stenosi aortica severa ad alto gradiente [gradiente medio ≥ 40 mmHg, velocità di picco ≥ 4.0 m/s e area valvolare ≤ 1.0 cm ² (o ≤ 0.6 cm ² /m ²)].	I	B
L'intervento è raccomandato nei pazienti sintomatici con stenosi aortica severa a basso flusso (SVI ≤ 35 ml/m ²) e basso gradiente (< 40 mmHg) con frazione di eiezione ridotta ($< 50\%$) che presentano riserva (contrattile) di flusso.	I	B
L'intervento non è raccomandato nei pazienti con gravi comorbidità quando verosimilmente non contribuirebbe a migliorare la qualità di vita o a prolungare l'aspettativa di vita > 1 anno.	III	C
B) Stenosi valvolare aortica severa asintomatica		
L'intervento è raccomandato nei pazienti asintomatici con stenosi aortica severa e disfunzione sistolica VS (FEVS $< 50\%$) non imputabile ad altre cause.	I	B
L'intervento è raccomandato nei pazienti asintomatici con stenosi aortica severa nei quali sia stata documentata l'insorgenza di sintomi durante test da sforzo.	I	C
C) Tipologia di intervento		
Le procedure valvolari aortiche devono essere eseguite presso un Heart Valve Centre di cui sia nota l'expertise locale ed i dati di outcome, che sia dotato di programmi attivi di cardiologia interventistica e cardiocirurgia in sede e che adotti un approccio strutturato di collaborazione in Heart Team.	I	C
La scelta del tipo di intervento, se transcateretere o chirurgico, deve essere fatta sulla base di un'accurata valutazione da parte dell'Heart Team delle caratteristiche cliniche, anatomiche e procedurali, soppesando i rischi ed i benefici di ciascun approccio a livello individuale. La raccomandazione dell'Heart Team deve essere discussa con il paziente in maniera che possa prendere una decisione informata.	I	C
La SAVR è raccomandata nei pazienti giovani a basso rischio chirurgico (< 75 anni e con STS-PROM/EuroSCORE II $< 4\%$) o nei pazienti ritenuti operabili che non sono candidabili a TAVI con approccio transfemorale.	I	B
La procedura di TAVI è raccomandata nei pazienti anziani (≥ 75 anni) o in quelli ad alto rischio (STS-PROM/EuroSCORE II $> 8\%$) o ritenuti inoperabili.	I	A
La SAVR o la procedura di TAVI sono raccomandate nei restanti casi sulla base delle caratteristiche cliniche, anatomiche e procedurali di ciascun paziente.	I	B
D) Chirurgia valvolare aortica in associazione ad altro intervento di chirurgia cardiaca o dell'aorta ascendente		
La SAVR è raccomandata nei pazienti con stenosi aortica severa che devono essere sottoposti a BPAC o ad intervento chirurgico sull'aorta ascendente o su un'altra valvola.	I	C
Raccomandazioni per le indicazioni all'intervento nei pazienti con insufficienza mitralica primaria severa		
La riparazione valvolare mitralica è raccomandata quale tecnica chirurgica di scelta se si ritiene che possa essere duratura nel tempo.	I	B
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti sintomatici ritenuti operabili che non siano ad alto rischio.	I	B
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti asintomatici con disfunzione VS (DTSVS ≥ 40 mm e/o FEVS $\leq 60\%$)	I	B
Raccomandazioni per le indicazioni all'intervento nei pazienti con insufficienza mitralica secondaria cronica di grado severo		
La procedura valvolare, chirurgica o non, è raccomandata unicamente nei pazienti con IM secondaria severa che permangono sintomatici nonostante GDMT (inclusa la CRT quando indicata) e deve essere discussa nell'ambito di un Heart Team strutturato.	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Pazienti con concomitante coronaropatia o altra patologia coronarica che necessita di trattamento		
La chirurgia valvolare è raccomandata nei pazienti che devono essere sottoposti a BPAC o ad altro intervento di chirurgia cardiaca.	I	B
Raccomandazioni per le indicazioni alla commissurotomia mitralica percutanea e alla chirurgia valvolare mitralica nei pazienti con stenosi mitralica clinicamente significativa (area valvolare ≤ 1.5 cm²)		
La PMC è raccomandata nei pazienti sintomatici senza caratteristiche sfavorevoli a questo tipo di intervento.	I	B
La PMC è raccomandata nei pazienti sintomatici con controindicazioni alla chirurgia o ad alto rischio chirurgico.	I	C
La chirurgia valvolare mitralica è raccomandata nei pazienti sintomatici non candidabili a PMC in assenza di futilità.	I	C
Raccomandazioni per le indicazioni all'intervento nei pazienti con valvulopatia tricuspide		
Stenosi tricuspide		
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti sintomatici con stenosi tricuspide severa.	I	C
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti con stenosi tricuspide severa che devono essere sottoposti a chirurgia delle valvole cardiache di sinistra.	I	C
Insufficienza tricuspide primaria		
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti con insufficienza tricuspide primaria severa che devono essere sottoposti a chirurgia delle valvole cardiache di sinistra.	I	C
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti sintomatici con insufficienza tricuspide primaria severa isolata che non presentano disfunzione VD severa.	I	C
Insufficienza tricuspide secondaria		
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti con insufficienza tricuspide secondaria severa che devono essere sottoposti a chirurgia delle valvole cardiache di sinistra.	I	B
Raccomandazioni per la scelta della protesi valvolare		
Protesi valvolari meccaniche		
L'impianto di protesi meccanica è raccomandato quando risponda al desiderio del paziente ben informato e non sussistano controindicazioni alla terapia anticoagulante a lungo termine.	I	C
L'impianto di protesi meccanica è raccomandato nei pazienti a rischio di rapido deterioramento strutturale della valvola.	I	C
Protesi valvolari biologiche		
L'impianto di bioprotesi è raccomandato quando risponda al desiderio del paziente ben informato.	I	C
L'impianto di bioprotesi è raccomandato quando sia difficile ottenere un'adeguata anticoagulazione (problemi di compliance, disponibilità non immediata), o quando questa sia controindicata per l'elevato rischio emorragico (pregressa emorragia maggiore, comorbidità, riluttanza del paziente, problemi di compliance, stile di vita, occupazione) o nei pazienti con un'aspettativa di vita inferiore alla presunta durata della bioprotesi.	I	C
L'impianto di bioprotesi è raccomandato nei casi di reintervento per trombosi di valvola meccanica nonostante adeguata terapia anticoagulante a lungo termine.	I	C
Raccomandazioni per la gestione peri- e postoperatoria della terapia antitrombotica dopo impianto di protesi valvolare o riparazione valvolare		
Gestione perioperatoria della terapia antitrombotica		
Si raccomanda di interrompere tempestivamente la terapia con AVK prima di un intervento di chirurgia elettiva mirando a conseguire un INR <1.5.	I	C
Qualora sia necessario interrompere la terapia, si raccomanda il bridge della TAO nei pazienti che presentano una delle seguenti indicazioni: • Protesi valvolare meccanica • FA associata a stenosi mitralica significativa • FA con CHA₂DS₂-VASC score ≥ 3 nelle donne o ≥ 2 negli uomini • Evento trombotico acuto nelle ultime 4 settimane • Elevato rischio tromboembolico acuto.	I	C
Per la terapia ponte si raccomanda di somministrare sia l'ENF che l'EBPM per via sottocutanea a dosi terapeutiche.	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con protesi valvolare meccanica si raccomanda di (ri)instaurare la terapia con AVK dal primo giorno postoperatorio.	I	C
Nei pazienti sottoposti a chirurgia valvolare con indicazione a bridging terapeutico postoperatorio si raccomanda di iniziare l'ENF o l'EBPM 12-14 h dopo l'intervento.	I	C
Nei pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico si raccomanda di continuare a somministrare l'aspirina, quando indicata, durante la fase periprocedurale.	I	C
Nei pazienti in trattamento con DAPT con recente PCI (<1 mese) che devono essere sottoposti a chirurgia valvolare e non presentano indicazioni alla TAO, si raccomanda di riprendere la somministrazione della terapia con inibitore del recettore P2Y ₁₂ nel postoperatorio non appena si ritenga non vi sia un rischio emorragico.	I	C
Pazienti con indicazione a concomitante terapia antiplastrinica		
Dopo SCA o PCI priva di complicanze, nei pazienti che necessitano di TAO a lungo termine, si raccomanda di interrompere tempestivamente (≤1 settimana) l'aspirina e di proseguire la duplice terapia con anticoagulanti orali e inibitore del recettore P2Y ₁₂ (preferibilmente clopidogrel) per 6 mesi (o 12 mesi in caso di SCA) quando vi sia un basso rischio di trombosi dello stent o quando il rischio emorragico sia superiore al rischio di trombosi dello stent, indipendentemente dal tipo di stent utilizzato.	I	B
Nei pazienti in TAO si raccomanda di sospendere la terapia antiplastrinica dopo 12 mesi.	I	B
Sostituzione valvolare chirurgica		
La TAO con AVK è raccomandata indefinitamente in tutti i pazienti portatori di una MHV.	I	B
Nei pazienti in trattamento con AVK è raccomandata l'autogestione dell'INR a condizione che siano stati adeguatamente addestrati e che venga eseguito il controllo della qualità.	I	B
La TAO è raccomandata in tutti i pazienti che devono essere sottoposti ad impianto chirurgico di BHV che abbiano già un'indicazione alla terapia.	I	C
I NOAC non sono raccomandati nei pazienti portatori di MHV.	III	B
Impianto transcateretere di valvola aortica		
La TAO è raccomandata indefinitamente in tutti i pazienti sottoposti a TAVI che abbiano già un'indicazione alla terapia.	I	B
La SAPT a tempo indeterminato è raccomandata in tutti i pazienti sottoposti a TAVI che non abbiano un'indicazione alla TAO in condizioni basali.	I	A
L'uso routinario della TAO non è raccomandato nei pazienti sottoposti a TAVI che non abbiano un'indicazione alla terapia in condizioni basali.	III	B
Raccomandazioni per il trattamento della disfunzione protesica		
Trombosi di protesi valvolare meccanica		
La sostituzione valvolare in urgenza o in emergenza è raccomandata nel caso di trombosi ostruttiva in pazienti critici che non presentano gravi comorbidità.	I	B
Trombosi di protesi valvolare biologica		
La terapia anticoagulante con AVK e/o ENF è raccomandata prima di prendere in considerazione il reintervento nei casi di trombosi di bioprotesi.	I	C
Emolisi e leak paravalvolare		
Il reintervento è raccomandato quando il leak paravalvolare è dovuto alla presenza di endocardite, o quando si associa ad emolisi con necessità di ripetute trasfusioni di sangue o quando induce la comparsa di gravi sintomi di scompenso cardiaco.	I	C
Fallimento della bioprotesi		
Il reintervento è raccomandato nei pazienti sintomatici nei quali si riscontri un significativo aumento del gradiente transprotesico (dopo aver escluso la presenza di trombosi valvolare) o insufficienza valvolare severa.	I	C

AVK, antagonisti della vitamina K; BHV, protesi valvolare biologica; BPAC, bypass aortocoronarico; BSA, superficie corporea; CAD, malattia coronarica; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; DTSVS, diametro telesistolico ventricolare sinistro; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GDMT, terapia medica basata sulle linee guida; IM, insufficienza mitralica; INR, international normalized ratio; MHV, protesi valvolare meccanica; NOAC, anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti; PCI, procedura coronarica percutanea; PMC, commissurotomia mitralica percutanea; SAPT, singola terapia antiaggregante piastrinica; SAVR, sostituzione valvolare aortica chirurgica; SCA, sindrome coronarica acuta; STS-PROM, Society of Thoracic Surgeons-predicted risk of mortality; SVi, indice di gittata sistolica; TAO, terapia anticoagulante orale; TAVI, impianto transcateretere di valvola aortica; VHD, valvulopatia; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

17. MATERIALE SUPPLEMENTARE

Il materiale supplementare è disponibile sul sito web dello *European Heart Journal* ed è accessibile anche tramite il sito web dell'ESC alla pagina www.escardio.org/guidelines.

BIBLIOGRAFIA

- lung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, De Bonis M, Tribouilloy C, Evangelista A, Bogachev-Prokophiev A, Apor A, Ince H, Laroche C, Popescu BA, Pierard L, Haude M, Hindricks G, Ruschitzka F, Windecker S, Bax JJ, Maggioni A, Vahanian A, EORP VHD II Investigators. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation* 2019;140:1156-1169.
- Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, Alahdab F, Alashi A, Alipour V, Arabloo J, Azari S, Barthelemy CM, Benziger CP, Berman AE, Bijani A, Carrero JJ, Carvalho F, Daryani A, Duraes AR, Esteghamati A, Farid TA, Farzadfar F, Fernandes E, Filip I, Gad MM, Hamidi S, Hay SI, Ilesanmi OS, Naghibi Ivani SS, Jurisson M, Kasaeian A, Kengne AP, Khan AR, Kisa A, Kisa S, Kolte D, Manafi N, Manafi A, Mensah GA, Mirrahimov EM, Mohammad Y, Mokdad AH, Negoi RI, Thi Nguyen HL, Nguyen TH, Nixon MR, Otto CM, Patel S, Pilgrim T, Radfar A, Rawaf DL, Rawaf S, Rawasia WF, Rezapour A, Roeber L, Saad AM, Saadatagah S, Senthilkumaran S, Sliwa K, Tesfay BE, Tran BX, Ullah I, Vaduganathan M, Vasankari TJ, Wolfe CDA, Yonemoto N, Roth GA, Global Burden of Disease Study Nonrheumatic Valve Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of calcific aortic valve and degenerative mitral valve diseases, 1990-2017. *Circulation* 2020;141:1670-1680.
- Cahill TJ, Prothero A, Wilson J, Kennedy A, Brubert J, Masters M, Newton JD, Dawkins S, Enriquez-Sarano M, Prendergast BD, Myerson SG. Community prevalence, mechanisms and outcome of mitral or tricuspid regurgitation. *Heart* 2021 doi: 10.1136/heartjnl-2020-318482.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, lung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075-3128.
- Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;42:563-645.
- Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Back M, Borjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021;42:17-96.
- Agricola E, Ancona F, Brochet E, Donal E, Dweck M, Faletta F, Lancellotti P, Mahmoud-Elayed H, Marsan NA, Maurovich-Hovart P, Monaghan M, Ribeiro J, Sade LE, Swaans M, Von Bardeleben RS, Wunderlich N, Zamorano JL, Popescu BA, Cosyns B, Edvardsen T. The structural heart disease interventional imaging rationale, skills and training: a position paper of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:471-479.
- Hahn RT, Mahmood F, Kodali S, Lang R, Monaghan M, Gillam LD, Swaminathan M, Bonow RO, von Bardeleben RS, Bax JJ, Grayburn P, Zoghbi WA, Sengupta PP, Chandrasekhar Y, Little SH. Core competencies in echocardiography for imaging structural heart disease interventions: an expert consensus statement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:2560-2570.
- Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Clavel MA, Donal E, Vannan MA, Chambers J, Rosenhek R, Habib G, Lloyd G, Nistri S, Garbi M, Marchetta S, Fattouch K, Coisne A, Montaigne D, Modine T, Davin L, Gach O, Radermacher M, Liu S, Gillam L, Rossi A, Galli E, Ilardi F, Tastet L, Capoulade R, Vollema EM, Delgado V, Cosyns B, Lafitte S, Bernard A, Pierard LA, Bax JJ, Pibarot P, Oury C. Outcomes of patients with asymptomatic aortic stenosis followed up in heart valve clinics. *JAMA Cardiol* 2018;3:1060-1068.
- Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, lung B, Otto CM, Tornos P, Donal E, Prendergast B, Magne J, La Canna G, Pierard LA, Maurer G. ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper-heart valve clinics: organization, structure, and experiences. *Eur Heart J* 2013;34:1597-1606.
- Chambers JB, Prendergast B, lung B, Rosenhek R, Zamorano JL, Pierard LA, Modine T, Falk V, Kappetein AP, Pibarot P, Sundt T, Baumgartner H, Bax JJ, Lancellotti P. Standards defining a 'Heart Valve Centre': ESC Working Group on Valvular Heart Disease and European Association for Cardiothoracic Surgery Viewpoint. *Eur Heart J* 2017;38:2177-2183.
- Badheka AO, Patel NJ, Panaich SS, Patel SV, Jhamnani S, Singh V, Pant S, Patel N, Patel N, Arora S, Thakkar B, Manvar S, Dhoble A, Patel A, Savani C, Patel J, Chothani A, Savani GT, Deshmukh A, Grines CL, Curtis J, Mangi AA, Cleman M, Forrest JK. Effect of hospital volume on outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2015;116:587-594.
- Nishimura RA, O'Gara PT, Bavaria JE, Brindis RG, Carroll JD, Kavinsky CJ, Lindman BR, Linderbaum JA, Little SH, Mack MJ, Mauri L, Miranda WR, Shahian DM, Sundt TM, 3rd. 2019 AATS/ACC/ASE/SCAI/STS Expert Consensus Systems of Care Document: a proposal to optimize care for patients with valvular heart disease: a joint report of the American Association for Thoracic Surgery, American College of Cardiology, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2609-2635.
- Chhatrivalia AK, Vemulapalli S, Szerlip M, Kodali S, Hahn RT, Saxon JT, Mack MJ, Ailawadi G, Rymer J, Manandhar P, Kosinski AS, Sorajja P. Operator experience and outcomes of transcatheter mitral valve repair in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2955-2965.
- Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, Moschioni AP, Kazakiewicz D, May HT, De Smedt D, Flather M, Zuhke L, Beltrame JF, Huculeci R, Tavazzi L, Hindricks G, Bax J, Casadei B, Achenbach S, Wright L, Vardas P, European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J* 2020;41:12-85.
- Vemulapalli S, Carroll JD, Mack MJ, Li Z, Dai D, Kosinski AS, Kumbhani DJ, Ruiz CE, Thourani VH, Hanzel G, Gleason TG, Herrmann HC, Brindis RG, Bavaria JE. Procedural volume and outcomes for transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2019;380:2541-2550.
- Mao J, Redberg RF, Carroll JD, Marinac-Dabic D, Laschinger J, Thourani V, Mack M, Sedrakyan A. Association between hospital surgical aortic valve replacement volume and transcatheter aortic valve replacement outcomes. *JAMA Cardiol* 2018;3:1070-1078.
- Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, Badhwar V, Bavaria JE, Elmariah S, Hung JW, Lindenfeld J, Morris A, Satpathy R, Whisenant B, Woo YJ. 2019 AATS/ACC/SCAI/STS Expert Consensus Systems of Care Document: operator and institutional recommendations and requirements for transcatheter mitral valve intervention: a joint report of the American Association for Thoracic Surgery, the American College of Cardiology, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and The Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:96-117.
- Garbi M, Chambers J, Pierard L, Maisano F, Lancellotti P. Heart Valve Specialist Core Syllabus: a learning framework for continuous medical education on valvular heart disease. European Society of Cardiology, 1 June 2021. <https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Valvular-Heart-Disease/heart-valve-specialist-core-syllabus>. Accessed on 20 July 2021.
- Dreyfus G, Windecker S. How to shape the future of cardiology and cardiac surgery? *Eur Heart J* 2020;41:3693-3701.
- lung B, Delgado V, Lazure P, Murray S, Sirnes PA, Rosenhek R, Price S, Metra M, Carrera C, De Bonis M, Haude M, Hindricks G, Bax J, Vahanian A. Educational needs and application of guidelines in the management of patients with mitral regurgitation. A European mixed-methods study. *Eur Heart J* 2018;39:1295-1303.
- Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP, Fox KF, Flachskampf FA, Lancellotti P, Varga A, Sicari R, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Zamorano JL, European Association of Echocardiography, Derumeaux G, Kasprzak JD, Roelandt JR. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:893-905.
- Chambers JB, Garbi M, Nieman P, Myerson S, Pierard LA, Habib G, Zamorano JL, Edvardsen T, Lancellotti P. This document was reviewed by members of the ESCD, Delgado V, Cosyns B, Donal E, Dulgheru R, Galderisi M, Lombardi M, Muraru D, Kauffmann P, Cardim N, Haugaa K, Rosenhek R. Appropriateness criteria for the use of cardiovascular imaging in heart valve disease in adults: a European Association of Cardiovascular Imaging report of literature review and current practice. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:489-498.
- Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL, Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:611-644.
- Baumgartner HC, Hung JC-C, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F, Jr., Otto CM. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:254-275.
- Magne J, Cosyns B, Popescu BA, Carstensen HG, Dahl J, Desai MY, Kearney L, Lancellotti P, Marwick TH, Sato K, Takeuchi M, Zito C, Casalta AC, Mohty D, Pierard L, Habib G, Donal E. Distribution and prognostic significance of left ventricular global longitudinal strain in asymptomatic significant aortic stenosis: an individual participant data meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:84-92.
- Prihadi EA, van der Bijl P, Dietz M, Abou R, Vollema EM, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Prognostic implications of right ventricular free wall longitudinal strain in patients with significant functional tricuspid regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e008666.
- van Rosendaal PJ, van Wijngaarden SE, Kamperidis V, Kong WKF, Leung M, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Integrated imaging of echocardiography and computed tomography to grade mitral regurgitation severity in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2017;38:2221-2226.
- Schulz E, Tamm A, Kasper-Konig W, Beiras-Fernandez A, Vahl CF, Munzel

- T, von Bardeleben RS. Transapical implantation of a transcatheter aortic valve prosthesis into a mitral annuloplasty ring guided by real-time three-dimensional cardiac computed tomography-fluoroscopy fusion imaging. *Eur Heart J* 2018;39:327-328.
30. Henri C, Pierard LA, Lancellotti P, Mongeon FP, Pibarot P, Basmadjian AJ. Exercise testing and stress imaging in valvular heart disease. *Can J Cardiol* 2014;30:1012-1026.
31. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, Monin JL, Bonow RO. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2251-2260.
32. Monin JL, Quere JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, Pop C, Ohlmann P, Leiguen C, Dehant P, Tribouilloy C, Gueret P. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003;108:319-324.
33. Bing R, Cavalcante JL, Everett RJ, Clavel MA, Newby DE, Dweck MR. Imaging and impact of myocardial fibrosis in aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:283-296.
34. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus D, Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, Manning WJ, Patel M, Pohost GM, Stillman AE, White RD, Woodward PK., ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2614-2662.
35. Cuffe C, Serfaty JM, Cimadevilla C, Laissy JP, Himbert D, Tubach F, Duval X, lung B, Enriquez-Sarano M, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart* 2011;97:721-726.
36. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, Michelena HI, Cuffe C, Larose E, Capoulade R, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2329-2338.
37. Pibarot P, Magne J, Leipsic J, Cote N, Blanke P, Thourani VH, Hahn R. Imaging for predicting and assessing prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:149-162.
38. Pulerwitz TC, Khaliq OK, Leb J, Hahn RT, Nazif TM, Leon MB, George I, Vahl TP, D'Souza B, Bapat VN, Dumeer S, Kodali SK, Einstein AJ. Optimizing cardiac CT protocols for comprehensive acquisition prior to percutaneous MV and TV repair/replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:836-850.
39. San S, Ravis E, Tessonier L, Philip M, Cammilleri S, Lavagna F, Norscini G, Arregle F, Martel H, Oliver L, Torres O, Renard S, Ambrosi P, Camoin L, Casalta AC, Hubert S, Casalta JP, Gouriet F, Riberi A, Avierinos JF, Lepidi H, Collart F, Raoult D, Drancourt M, Habib G. Prognostic value of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1031-1040.
40. Habib G, Erba PA, lung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, Popescu BA, Prendergast B, Tornos P, Sadeghpour A, Oliver L, Vaskelyte JJ, Sow R, Axler O, Maggioni AP, Lancellotti P, EURO-ENDO Investigators. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2019;40:3222-3232.
41. Clavel MA, Tribouilloy C, Vanoverschelde JL, Pizarro R, Suri RM, Szymanski C, Lazam S, Oberti P, Michelena HI, Jaffe A, Enriquez-Sarano M. Association of Btype natriuretic peptide with survival in patients with degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1297-1307.
42. Lindman BR, Clavel MA, Abu-Alhaya'a R, Cote N, Dagenais F, Novak E, Voisine P, Poulin A, Arsenault BJ, Desmeules P, Dahou A, Taster L, Aldahoun K, Bosse Y, Mathieu P, Pibarot P. Multimarker approach to identify patients with higher mortality and rehospitalization rate after surgical aortic valve replacement for aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:2172-2181.
43. Tastet L, Tribouilloy C, Marechaux S, Vollema EM, Delgado V, Salaun E, Shen M, Capoulade R, Clavel MA, Arsenault M, Bedard E, Bernier M, Beaudoin J, Narula J, Lancellotti P, Bax JJ, Genereux P, Pibarot P. Staging cardiac damage in patients with asymptomatic aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:550-563.
44. Genereux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, Svensson LG, Kapadia S, Tuzcu EM, Thourani VH, Babaliaros V, Herrmann HC, Szeto WY, Cohen DJ, Lindman BR, McAndrew T, Alu MC, Douglas PS, Hahn RT, Kodali SK, Smith CR, Miller DC, Webb JG, Leon MB. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J* 2017;38:3351-3358.
45. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Lauder G, Neumann FJ, Richter DJ, Schaefer P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-2619.
46. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-477.
47. Scarsini R, Pesarini G, Zivelonghi C, Piccoli A, Ferrero V, Lunardi M, Gotin L, Zanetti C, Faggian G, Ribichini F. Physiologic evaluation of coronary lesions using instantaneous wave-free ratio (iFR) in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2018;13:1512-1519.
48. Scarsini R, Pesarini G, Zivelonghi C, Piccoli A, Ferrero V, Lunardi M, Barbierato M, Caprioglio F, Vassanelli C, Ribichini F. Coronary physiology in patients with severe aortic stenosis: comparison between fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio. *Int J Cardiol* 2017;243:40-46.
49. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, Rich JB. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:400-408; discussion 408.
50. Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F, Di Bartolomeo R, Parolari A. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J* 2013;34:22-29.
51. Provenchere S, Chevalier A, Ghodbane W, Bouleti C, Montravers P, Longrois D, lung B. Is the EuroSCORE II reliable to estimate operative mortality among octogenarians? *PLoS One* 2017;12:e0187056.
52. lung B, Laouenan C, Himbert D, Eltchaninoff H, Chevreul K, Donzeau-Gouge P, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Laskar M, Vahanian A, Gilard M, FRANCE 2 Investigators. Predictive factors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation: individual risk assessment using a simple score. *Heart* 2014;100:1016-1023.
53. Edwards FH, Cohen DJ, O'Brien SM, Peterson ED, Mack MJ, Shahian DM, Grover FL, Tuzcu EM, Thourani VH, Carroll J, Brennan JM, Brindis RG, Rumsfeld J, Holmes DR, Jr., Steering Committee of the Society of Thoracic Surgeons/ American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy R. Development and validation of a risk prediction model for in-hospital mortality after transcatheter aortic valve replacement. *JAMA Cardiol* 2016;1:46-52.
54. Arnold SV, Reynolds MR, Lei Y, Magnuson EA, Kirtane AJ, Kodali SK, Zajarias A, Thourani VH, Green P, Rodes-Cabau J, Beohar N, Mack MJ, Leon MB, Cohen DJ, PARTNER Investigators. Predictors of poor outcomes after transcatheter aortic valve replacement: results from the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valve) trial. *Circulation* 2014;129:2682-2690.
55. Afilalo J. The Clinical Frailty Scale: Upgrade your eyeball test. *Circulation* 2017;135:2025-2027.
56. Kundi H, Popma JJ, Reynolds MR, Strom JB, Pinto DS, Valsdottir LR, Shen C, Choi E, Yeh RW. Frailty and related outcomes in patients undergoing transcatheter valve therapies in a nationwide cohort. *Eur Heart J* 2019;40:2231-2239.
57. Hosler QP, Maltagliati AJ, Shi SM, Afilalo J, Popma JJ, Khabbaz KR, Laham RJ, Guibone K, Kim DH. A practical two-stage frailty assessment for older adults undergoing aortic valve replacement. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:2031-2037.
58. Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *Lancet* 2019;394:1376-1386.
59. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc* 1983;31:721-727.
60. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefevre T, Piazza N, Lachapelle K, Martucci G, Lamy A, Labinaz M, Peterson MD, Arora RC, Noisieux N, Rassi A, Malacios IF, Genereux P, Lindman BR, Asgar AW, Kim CA, Trnkus A, Morais JA, Langlois Y, Rudski LG, Morin JF, Popma JJ, Webb JG, Perrault LP. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:689-700.
61. Goldfarb M, Lauck S, Webb JG, Asgar AW, Perrault LP, Piazza N, Martucci G, Lachapelle K, Noisieux N, Kim DH, Popma JJ, Lefevre T, Labinaz M, Lamy A, Peterson MD, Arora RC, Morais JA, Morin JF, Rudski LG, Afilalo J. Malnutrition and mortality in frail and non-frail older adults undergoing aortic valve replacement. *Circulation* 2018;138:2202-2211.
62. Yanagisawa R, Tanaka M, Yashima F, Arai T, Kohno T, Shimizu H, Fukuda K, Naganuma T, Mizutani K, Araki M, Tada N, Yamanaka F, Shirai S, Tabata M, Ueno H, Takagi K, Higashimori A, Watanabe Y, Yamamoto M, Hayashida K. Frequency and consequences of cognitive impairment in patients underwent transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2018;122:844-850.
63. Puri R, lung B, Cohen DJ, Rodes-Cabau J. TAVI or no TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2016;37:2217-2225.
64. Gunter RL, Kilgo P, Guyton RA, Chen EP, Puskas JD, Cooper WA, Halkos ME, Lattouf OM, Babaliaros V, Myung R, Leshnower B, Thourani VH. Impact of preoperative chronic lung disease on survival after surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1322-1328.
65. Allende R, Webb JG, Munoz-Garcia AJ, de Jaegere P, Tamburino C, Dager AE, Cheema A, Serra V, Amat-Santos I, Velianou JL, Barbanti M, Dvir D, Alonso-Briales JH, Nuis RJ, Faqiri E, Imme S, Benitez LM, Cucalon AM, Al Lawati H, Garcia del Blanco B, Lopez J, Natarajan MK, DeLarocheliere R, Urena M, Ribeiro HB, Dumont E, Nombela-Franco L, Rodes-Cabau J. Advanced chronic kidney disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights on clinical outcomes and prognostic markers from a large cohort of patients. *Eur Heart J* 2014;35:2685-2696.
66. Tirado-Conte G, Rodes-Cabau J, Rodriguez-Olivares R, Barbanti M, Lhermusier T, Amat-Santos I, Toggweiler S, Cheema AN, Munoz-Garcia AJ, Serra V, Giordana F, Veiga G, Jimenez-Quevedo P, Campelo-Parada F, Loretz L, Todaro

LINEE GUIDA ESC/EACTS 2021 VALVULOPATIE

- D, Del Trigo M, Hernandez-Garcia JM, Garcia Del Blanco B, Bruno F, de la Torre Hernandez JM, Stella P, Tamburino C, Macaya C, Nombela-Franco L. Clinical outcomes and prognosis markers of patients with liver disease undergoing transcatheter aortic valve replacement: a propensity score-matched analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e005727.
67. Abramowitz Y, Kazuno Y, Chakravarty T, Kawamori H, Maeno Y, Anderson D, Allison Z, Mangat G, Cheng W, Gopal A, Jilani H, Mack MJ, Makkar RR. Concomitant mitral annular calcification and severe aortic stenosis: prevalence, characteristics and outcome following transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:1194-1203.
68. Lindman BR, Arnold SV, Bagur R, Clarke L, Coylewright M, Evans F, Hung J, Lauck SB, Peschin S, Sachdev V, Tate LM, Wasfy JH, Otto CM. Priorities for patient-centered research in valvular heart disease: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015975.
69. Hejjaji V, Cohen DJ, Carroll JD, Li Z, Manandhar P, Vemulapalli S, Nelson AJ, Malik AO, Mack MJ, Spertus JA, Arnold SV. Practical application of patient-reported health status measures for transcatheter valve therapies: insights from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapies Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2021;14:e007187.
70. Steiner JM, Cooper S, Kirkpatrick JN. Palliative care in end-stage valvular heart disease. *Heart* 2017;103:1233-1237.
71. Timmis A, Gale CP, Flather M, Maniadakis N, Vardas P. Cardiovascular disease statistics from the European atlas: inequalities between high- and middle-income member countries of the ESC. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2018;4:1-3.
72. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk U, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
73. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188.
74. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valmigiigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
75. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, Committee RAS, Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35:3377-3385.
76. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanas F, Gersh BJ, Hanna M, Pais P, Erol C, Diaz R, Bahit MC, Bartunek J, De Caterina R, Goto S, Ruzyllo W, Zhu J, Granger CB, Alexander JH. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2015;132:624-632.
77. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M, Clemens A, Reilly PA, Connolly SJ, Yusuf S, Wallentin L. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation* 2016;134:589-598.
78. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, Nordio F, Trevisan M, Mercuri MF, Ruff CT, Antman EM, Braunwald E, Giugliano RP. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1372-1382.
79. Rankin JS, Grau-Sepulveda MV, Ad N, Damiano RJ, Jr., Gillinov AM, Brennan JM, McCarthy PM, Thourani VH, Jacobs JP, Shahian DM, Badhwar V. Associations between surgical ablation and operative mortality after mitral valve procedures. *Ann Thorac Surg* 2018;105:1790-1796.
80. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:847-854.
81. Martin Gutierrez E, Castano M, Gualis J, Martinez-Comendador JM, Maiorano P, Castillo L, Laguna G. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280 585 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;57:252-262.
82. Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D, Healey JS, Brady K, Sharma M, Reents W, Budera P, Baddour AJ, Fila P, Devereaux PJ, Bogachev-Prokophiev A, Boening A, Teoh KHT, Tagarakis GI, Slaughter MS, Royle AG, McGuinness S, Alings M, Punjabi PP, Mazer CD, Folkeringa RJ, Colli A, Avezum A, Nakamya J, Balasubramanian K, Vincent J, Voisine P, Lamy A, Yusuf S, Connolly SJ, LAAOS III Investigators. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *N Engl J Med* 2021;384:2081-2091.
83. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-962.
84. Wang KL, Lip GY, Lin SJ, Chiang CE. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in Asian patients with nonvalvular atrial fibrillation: meta-analysis. *Stroke* 2015;46:2555-2561.
85. Badhwar V, Rankin JS, Ad N, Grau-Sepulveda M, Damiano RJ, Gillinov AM, McCarthy PM, Thourani VH, Suri RM, Jacobs JP, Cox JL. Surgical ablation of atrial fibrillation in the United States: trends and propensity matched outcomes. *Ann Thorac Surg* 2017;104:493-500.
86. Gillinov AM, Gelins AC, Parides MK, DeRose JJ, Jr., Moskowitz AJ, Voisine P, Ailawadi G, Bouchard D, Smith PK, Mack MJ, Acker MA, Mullen JC, Rose EA, Chang HL, Puskas JD, Couderc JP, Gardner TJ, Varghese R, Horvath KA, Bolling SF, Michler RE, Geller NL, Ascheim DD, Miller MA, Bagiella E, Moquete EG, Williams P, Taddei-Peters WC, O'Gara PT, Blackstone EH, Argenziano M, Investigators C. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med* 2015;372:1399-1409.
87. Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, Andrei AC, Kruse J, McCarthy PM, Malaisrie SC. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;CD011814.
88. Wang H, Han J, Wang Z, Yin Z, Liu Z, Jin Y, Han H. A prospective randomized trial of the cut-and-sew Maze procedure in patients undergoing surgery for rheumatic mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:608-617.
89. Lawrance CP, Henn MC, Miller JR, Sinn LA, Schuessler RB, Maniar HS, Damiano RJ, Jr. A minimally invasive Cox maze IV procedure is as effective as sternotomy while decreasing major morbidity and hospital stay. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:955-961.
90. Weimar T, Schena S, Bailey MS, Maniar HS, Schuessler RB, Cox JL, Damiano RJ, Jr. The Cox-Maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:8-14.
91. Karki P, Uraw S, Bastola S, Mahato R, Shrestha NR, Sherpa K, Dhungana S, Odutayo A, Gurung K, Pandey N, Agrawal K, Shah P, Rothenbuehler M, Juni P, Pilgrim T. Effectiveness of systematic echocardiographic screening for rheumatic heart disease in Nepalese schoolchildren: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2021;6:420-426.
92. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, Taubert KA. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009;119:1541-1551.
93. Remenyi B, Carapetis J, Wyber R, Taubert K, Mayosi BM, World Heart Federation. Position statement of the World Heart Federation on the prevention and control of rheumatic heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:284-292.
94. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, Yacoub MH, Zuhlke LJ. Rheumatic heart disease worldwide: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1397-1416.
95. Kumar RK, Antunes MJ, Beaton A, Mirabel M, Nkomo VT, Okello E, Regmi PR, Remenyi B, Sliwa-Hahnle K, Zuhlke LJ, Sable C, American Heart Association Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Contemporary diagnosis and management of rheumatic heart disease: implications for closing the gap: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;142:e337-e357.
96. le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Goffinet C, Vancraeynest D, Van Dyck M, Robert A, Gerber BL, Pasquet A, El Khoury G, Vanoverschelde JL. Functional anatomy of aortic regurgitation: accuracy, prediction of surgical reparability, and outcome implications of transesophageal echocardiography. *Circulation* 2007;116:1264-269.
97. Lansac E, Di Cetta I, Raoux F, Al Attar N, Acar C, Joudinaud T, Raffoul R. A lesional classification to standardize surgical management of aortic insufficiency towards valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:872-878; discussion 878-880.
98. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, Monin JL, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL, European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11:223-244.
99. Alashi A, Khullar T, Mentias A, Gillinov AM, Roselli EE, Svensson LG, Popovic ZB, Griffin BP, Desai MY. Long-term outcomes after aortic valve surgery in patients with asymptomatic chronic aortic regurgitation and preserved LVEF: impact of baseline and follow-up global longitudinal strain. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:12-21.
100. Goldstein SA, Evangelista A, Abbata S, Arai A, Asch FM, Badano LP, Bolen MA, Connolly HM, Cuellar-Calabria H, Czerny M, Devereux RB, Erbel RA, Fattori R, Iselbacher EM, Lindsay JM, McCulloch M, Michelena HI, Nienaber CA, Oh JK, Pepi M, Taylor AJ, Weinsaft JW, Zamorano JL, Dietz H, Eagle K, Elefteriades J, Jondeau G, Rousseau H, Schepens M. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and

the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:119-182.

101. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ, ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2873-2926.
102. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-270.
103. Freeman LA, Young PM, Foley TA, Williamson EE, Bruce CJ, Greason KL. CT and MRI assessment of the aortic root and ascending aorta. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:W581-592.
104. Amsallem M, Ou P, Milleron O, Henry-Feugeas MC, Detaint D, Arnoult F, Vahanian A, Jondeau G. Comparative assessment of ascending aortic aneurysms in Marfan patients using ECG-gated computerized tomographic angiography versus trans-thoracic echocardiography. *Int J Cardiol* 2015;184:22-27.
105. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002;106:2687-2693.
106. Kaneko T, Ejiofor JI, Neely RC, McGurk S, Ivkovic V, Stevenson LW, Leacche M, Cohn LH. Aortic regurgitation with markedly reduced left ventricular function is not a contraindication for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2016;102:41-47.
107. Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Gomez Z, Soler-Soler J. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1012-1017.
108. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation* 1999;99:1851-1857.
109. Klotas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Optimizing timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:746-752.
110. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Fett SL, Bailey KR, Tajik AJ, Frye RL. Excess mortality due to coronary artery disease after valve surgery. Secular trends in valvular regurgitation and effect of internal mammary artery bypass. *Circulation* 1998;98:1108-1115.
111. Fiedler AG, Bhambhani V, Laikhter E, Picard MH, Wasfy MM, Tolis G, Melnitchouk S, Sundt TM, Wasfy JH. Aortic valve replacement associated with survival in severe regurgitation and low ejection fraction. *Heart* 2018;104:835-840.
112. Forman R, Firth BG, Barnard MS. Prognostic significance of preoperative left ventricular ejection fraction and valve lesion in patients with aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 1980;45:1120-1125.
113. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991;84:1625-1635.
114. Bhudia SK, McCarthy PM, Kumpati GS, Helou J, Hoercher K, Rajeswaran J, Blackstone EH. Improved outcomes after aortic valve surgery for chronic aortic regurgitation with severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1465-1471.
115. Sambola A, Tornos P, Ferreira-Gonzalez I, Evangelista A. Prognostic value of preoperative indexed end-systolic left ventricle diameter in the outcome after surgery in patients with chronic aortic regurgitation. *Am Heart J* 2008;155:1114-1120.
116. Yang LT, Michelena HI, Scott CG, Enriquez-Sarano M, Pislaru SV, Schaff HV, Pellikka PA. Outcomes in chronic hemodynamically significant aortic regurgitation and limitations of current guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1741-1752.
117. Mentias A, Feng K, Alashi A, Rodriguez LL, Gillinov AM, Johnston DR, Sabik JF, Svensson LG, Grimm RA, Griffin BP, Desai MY. Long-term outcomes in patients with aortic regurgitation and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2144-2153.
118. de Meester C, Gerber BL, Vancraeynest D, Pouleur AC, Noirhomme P, Pasquet A, de Kerchove L, El Khoury G, Vanoverschelde JL. Do guideline-based indications result in an outcome penalty for patients with severe aortic regurgitation? *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:2126-2138.
119. Sawaya FJ, Deutsch MA, Seifert M, Yoon SH, Codner P, Wickramarachchi U, Latib A, Petronio AS, Rodes-Cabau J, Taramasso M, Spaziano M, Bosmans J, Biasio L, Mylotte D, Savontaus M, Gheeraert P, Chan J, Jorgensen TH, Sievert H, Mocetti M, Lefevre T, Maisano F, Mangieri A, Hildick-Smith D, Kornowski R, Makkar R, Bleiziffer S, Sondergaard L, De Backer O. Safety and efficacy of transcatheter aortic valve replacement in the treatment of pure aortic regurgitation in native valves and failing surgical bioprostheses: results from an International Registry Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1048-1056.
120. Yoon SH, Schmidt T, Bleiziffer S, Schofer N, Fiorina C, Munoz-Garcia AJ, Yzeiraj E, Amat-Santos JJ, Tchetché D, Jung C, Fujita B, Mangieri A, Deutsch

- MA, Ubben T, Deuschl F, Kuwata S, De Biase C, Williams T, Dhoble A, Kim WK, Ferrari E, Barbanti M, Vollema EM, Miceli A, Giannini C, Attizzani GF, Kong WK, Gutierrez-Ibanez E, Jimenez Diaz VA, Wijeyundera HC, Kaneko H, Chakravarty T, Makar M, Sievert H, Hengstenberg C, Prendergast BD, Vincent F, Abdel-Wahab M, Nombela-Franco L, Silaschi M, Tarantini G, Butter C, Ensminger SM, Hildick-Smith D, Petronio AS, Yin WH, De Marco F, Testa L, Van Mieghem NM, Whisenant BK, Kuck KH, Colombo A, Kar S, Moris C, Delgado V, Maisano F, Nietlispach F, Mack MJ, Schofer J, Schaefer U, Bax JJ, Frerker C, Latib A, Makkar RR. Transcatheter aortic valve replacement in pure native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2752-2763.
121. Jondeau G, Detaint D, Tubach F, Arnoult F, Milleron O, Raoux F, Delorme G, Mimoun L, Krapf L, Hamroun D, Beroud C, Roy C, Vahanian A, Boileau C. Aortic event rate in the Marfan population: a cohort study. *Circulation* 2012;125:226-232.
122. Desai MY, Kalahasti V, Hutt Centeno E, Chen K, Alashi A, Rivas CG, Roselli EE, Johnston DR, Griffin BP, Svensson LG. Adult patients with Marfan syndrome and ascending aortic surgery. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:733-734.
123. Borger MA, Preston M, Ivanov J, Fedak PW, Davierwala P, Armstrong S, David TE. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:677-683.
124. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Mandapati D, Darr U, Kopf GS, Elefteriades JA. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:476-491.
125. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, Elefteriades JA. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg* 2002;73:17-27.
126. Oliver JM, Alonso-Gonzalez R, Gonzalez AE, Gallego P, Sanchez-Recalde A, Cuesta E, Aroca A, Lopez-Sendon JL. Risk of aortic root or ascending aorta complications in patients with bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 2009;104:1001-1006.
127. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, Eidem B, Edwards WD, Sundt TM, 3rd, Enriquez-Sarano M. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2011;306:1104-1112.
128. Tzemos N, Therrien J, Yip J, Thanassoulis G, Tremblay S, Jamorski MT, Webb GD, Siu SC. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2008;300:1317-1325.
129. Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1877-1880.
130. Jondeau G, Ropers J, Regalado E, Braverman A, Evangelista A, Teixedo G, De Backer J, Muino-Mosquera L, Naudion S, Zordan C, Morisaki T, Morisaki H, Von Kodolitsch Y, Dupuis-Girod S, Morris SA, Jeremy R, Odent S, Ades LC, Bakshi M, Holman K, LeMaire S, Milleron O, Langeois M, Spentchian M, Aubart M, Boileau C, Pyritz R, Milewicz DM, Montalcino Aortic Consortium. International Registry of patients carrying TGFBR1 or TGFBR2 mutations: results of the MAC (Montalcino Aortic Consortium). *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9:548-558.
131. Aicher D, Fries R, Rodionychova S, Schmidt K, Langer F, Schafers HJ. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:127-132.
132. de Meester C, Pasquet A, Gerber BL, Vancraeynest D, Noirhomme P, El Khoury G, Vanoverschelde JL. Valve repair improves the outcome of surgery for chronic severe aortic regurgitation: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1913-1920.
133. Klotz S, Stock S, Sievers HH, Diwoky M, Petersen M, Stierle U, Richardt D. Survival and reoperation pattern after 20 years of experience with aortic valve-sparing root replacement in patients with tricuspid and bicuspid valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:1403-1411 e1401.
134. Elbatarany M, Tam DY, Edelman JJ, Rocha RV, Chu MWA, Peterson MD, El-Hamamsy I, Appoo JJ, Friedrich JO, Boodhwani M, Yanagawa B, Ouzounian M, Canadian Thoracic Aortic Collaborative Investigators. Valve-sparing root replacement versus composite valve grafting in aortic root dilation: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2020;110:296-306.
135. Leontyev S, Schamberger L, Davierwala PM, Von Aspern K, Etz C, Lehmann S, Misfeld M, Borger MA. Early and late results after David vs Bentall procedure: a propensity matched analysis. *Ann Thorac Surg* 2020;110:120-126.
136. Mastrobuoni S, de Kerchove L, Navarra E, Watremez C, Vancraeynest D, Rubay J, Noirhomme P, El Khoury G. Long-term experience with valve-sparing reimplantation technique for the treatment of aortic aneurysm and aortic regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;158:14-23.
137. Lansac E, Di Centa I, Sleilaty G, Lejeune S, Khelil N, Berrebi A, Diakov C, Mankoubi L, Malergue MC, Noghin M, Zannis K, Salvi S, Dervanian P, Debauchez M. Long-term results of external aortic ring annuloplasty for aortic valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:350-360.
138. Mazine A, Rocha RV, El-Hamamsy I, Ouzounian M, Yanagawa B, Bhatt DL, Verma S, Friedrich JO. Ross procedure vs mechanical aortic valve replacement in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2018;3:978-987.
139. Takkenberg JJ, Kliverik LM, Schoof PH, van Suylen RJ, van Herwerden LA, Zondervan PE, Roos-Hesselink JW, Eijkemans MJ, Yacoub MH, Bogers AJ. The Ross procedure: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2009;119:222-228.
140. Lee H, Cho YH, Sung K, Kim WS, Park KH, Jeong DS, Park PW, Lee YT. Clinical outcomes of root reimplantation and Bentall procedure: propensity score matching analysis. *Ann Thorac Surg* 2018;106:539-547.
141. Elder DH, Wei L, Szejewski BR, Libianto R, Nadir A, Pauriah M, Rehrhaj

- S, Lim TK, George J, Doney A, Pringle SD, Choy AM, Struthers AD, Lang CC. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on heart failure outcomes and mortality in patients identified to have aortic regurgitation: a large population cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2084-2091.
- 142.** Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, de Boer RA, Drexel H, Ben Gal T, Hill L, Jaarsma T, Jankowska EA, Anker MS, Lainscak M, Lewis BS, McDonagh T, Metra M, Milicic D, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Ruschitzka F, Volterrani M, Voors AA, Filippatos G, Coats AJ. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1169-1186.
- 143.** Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, Pearson GD, Selamet Tierney ES, Levine JC, Atz AM, Benson DW, Braverman AC, Chen S, De Backer J, Gelb BD, Grossfeld PD, Klein GL, Lai WW, Liou A, Loeys BL, Markham LW, Olson AK, Paridon SM, Pemberton VL, Pierpont ME, Pyeritz RE, Radojewski E, Roman MJ, Sharkey AM, Stylianou MP, Wechsler SB, Young LT, Mahony L, Pediatric Heart Network Investigators. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:2061-2071.
- 144.** Forteza A, Evangelista A, Sanchez V, Teixido-Tura G, Sanz P, Gutierrez L, Gracia T, Centeno J, Rodriguez-Palomares J, Rufflanhas JJ, Cortina J, Ferreira-Gonzalez I, Garcia-Dorado D. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2016;37:978-985.
- 145.** Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC, 3rd. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:2787-2795.
- 146.** Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, Attias D, Tubach F, Dupuis-Girod S, Planchu H, Barthelet M, Sassolas F, Pangaud N, Naudion S, Thomas-Chabaneix J, Dulac Y, Edouard T, Wolf JE, Faivre L, Odent S, Basquin A, Habib G, Collignon P, Boileau C, Jondeau G Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36:2160-2166.
- 147.** Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Spijkerboer AM, Marquering HA, Zwinderman AH, Mulder BJ. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2013;34:3491-3500.
- 148.** Mullen M, Jin XY, Child A, Stuart AG, Dodd M, Aragon-Martin JA, Gaze D, Kiotsekoglou A, Yuan L, Hu J, Foley C, Van Dyck L, Knight R, Clayton T, Swan L, Thomson JDR, Erdem G, Crossman D, Flather M, AIMS Investigators. Irbesartan in Marfan syndrome (AIMS): a double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2020;394:2263-2270.
- 149.** Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi ML, Arias AM, Krauss JG, Cagide AM. Prospective validation of the prognostic usefulness of B-type natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1705-1714.
- 150.** Weisenberg D, Omelchenko A, Shapira Y, Vaturi M, Monakier D, Bental T, Sagie A. Mid-term echocardiographic progression of patients with moderate aortic regurgitation: implications for aortic valve surgery. *J Heart Valve Dis* 2013;22:192-194.
- 151.** Budts W, Pielles GE, Roos-Hesselink JW, Sanz de la Garza M, D'Ascenzi F, Giannakoulas G, Muller J, Oberhoffer R, Ehringer-Schetitska D, Herceg-Cavrak V, Gabriel H, Corrado D, van Buuren F, Niebauer J, Borjesson M, Caselli S, Fritsch P, Pelliccia A, Heidbuchel H, Sharma S, Stuart AG, Papadakis M. Recommendations for participation in competitive sport in adolescent and adult athletes with Congenital Heart Disease (CHD): position statement of the Sports Cardiology & Exercise Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Adult Congenital Heart Disease and the Sports Cardiology, Physical Activity and Prevention Working Group of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2020;41:4191-4199.
- 152.** d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, Frangou E, Farmer AJ, Mant D, Wilson J, Myerson SG, Prendergast BD. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J* 2016;37:3515-3522.
- 153.** Prihadi EA, Vollema EM, Ng ACT, Ajmone Marsan N, Bax JJ, Delgado V. Determinants and prognostic implications of left ventricular mechanical dispersion in aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:740-748.
- 154.** Iardi F, Marchetta S, Martinez C, Sprynger M, Ancion A, Manganaro R, Sugimoto T, Tsugu T, Postolache A, Piette C, Cienia M, Esposito G, Galderisi M, Oury C, Dulgheru R, Lancellotti P. Impact of aortic stenosis on layer-specific longitudinal strain: relationship with symptoms and outcome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:408-416.
- 155.** Rusinaru D, Bohbot Y, Djelaili F, Delpierre Q, Altes A, Serbout S, Kubala M, Marechaux S, Tribouilloy C. Normative reference values of cardiac output by pulsed-wave Doppler echocardiography in adults. *Am J Cardiol* 2021;140:128-133.
- 156.** Rusinaru D, Malaquin D, Marechaux S, Debry N, Tribouilloy C. Relation of dimensionless index to long-term outcome in aortic stenosis with preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:766-775.
- 157.** 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;115:2856-2864.
- 158.** Rusinaru D, Bohbot Y, Ringle A, Marechaux S, Diouf M, Tribouilloy C. Impact of low stroke volume on mortality in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2018;39:1992-1999.
- 159.** Guzzetti E, Poulin A, Annabi MS, Zhang B, Kalavrouziotis D, Couture C, Dagenais F, Pibarot P, Clavel MA. Transcatheter aortic valve replacement surgery in patients with severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1897-1909.
- 160.** Annabi MS, Touboul E, Dahou A, Burwash IG, Bergler-Klein J, Enriquez-Sarano M, Orwat S, Baumgartner H, Mascherbauer J, Mundigler G, Cavalcante JL, Larose E, Pibarot P, Clavel MA. Dobutamine stress echocardiography for management of low-flow, low-gradient aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:475-485.
- 161.** Ribeiro HB, Lerakis S, Gilard M, Cavalcante JL, Makkar R, Herrmann HC, Windecker S, Enriquez-Sarano M, Cheema AN, Nombela-Franco L, Amat-Santos I, Munoz-Garcia AJ, Garcia Del Blanco B, Zajarias A, Lisko JC, Hayek S, Babaliaros V, Le Ven F, Gleason TG, Chakravarty T, Szeto WY, Clavel MA, de Agustín A, Serra V, Schindler JT, Dahou A, Puri R, Pelletier-Beaumont E, Cote M, Pibarot P, Rodes-Cabau J. Transcatheter aortic valve replacement in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the TOPAS-TAVI Registry. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1297-1308.
- 162.** Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Senechal M, Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1259-1267.
- 163.** Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, Araoz PA, Michelena HI, Cuff C, Larose E, Miller JD, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1202-1213.
- 164.** Pawade T, Clavel MA, Tribouilloy C, Dreyfus J, Mathieu T, Tastet L, Renard C, Gun M, Jenkins WSA, Macron L, Sechrest JW, Lacomis JM, Nguyen V, Galian Gay L, Cuellar Calabria H, Ntalias I, Carlidge TRG, Prendergast B, Rajani R, Evangelista A, Cavalcante JL, Newby DE, Pibarot P, Messika Zeitoun D, Dweck MR. Computed tomography aortic valve calcium scoring in patients with aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007146.
- 165.** Mehrotra P, Jansen K, Flynn AW, Tan TC, Elmariah S, Picard MH, Hung J. Differential left ventricular remodelling and longitudinal function distinguishes low flow from normal-flow preserved ejection fraction low-gradient severe aortic stenosis. *Eur Heart J* 2013;34:1906-1914.
- 166.** Tribouilloy C, Rusinaru D, Marechaux S, Castel AL, Debry N, Maizel J, Mentaveri R, Kamel S, Slama M, Levy F. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:55-66.
- 167.** Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Rossebo A, Pedersen TR, Skjaerpe T, Willenheimer R, Wachtell K, Neumann FJ, Gohlke-Barwolf C. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;123:887-895.
- 168.** Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, Tastet L, Ng ACT, Abou R, Marsan NA, Mertens B, Dulgheru R, Lancellotti P, Clavel MA, Pibarot P, Genereux P, Leon MB, Delgado V, Bax JJ. Association of left ventricular global longitudinal strain with asymptomatic severe aortic stenosis: natural course and prognostic value. *JAMA Cardiol* 2018;3:839-847.
- 169.** Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan KL, Goncalves A, Hahn RT, Keane MG, La Canna G, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Silvestry FE, Vanoverschelde JL, Gillam LD. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J* 2011;32:2189-2214.
- 170.** Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G, Baumgartner H. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004;109:2302-2308.
- 171.** Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, Suri RM, Jaffe AS, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2016-2025.
- 172.** Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2009;104:972-977.
- 173.** Marechaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, Bergeron S, Arsenault M, Le Tourneau T, Ennezat PV, Pibarot P. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2010;31:1390-1397.
- 174.** Pawade T, Sheth T, Guzzetti E, Dweck MR, Clavel MA. Why and how to measure aortic valve calcification in patients with aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1835-1848.
- 175.** Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, Dona C, Wollenweber T, Ahmed N, Thornton GD, Kelion AD, Sabharwal N, Newton JD, Ozkor M, Kennon S, Mullen M, Lloyd G, Fontana M, Hawkins PN, Pugliese F, Menezes LJ, Moon JC, Mascherbauer J, Treibel TA. Prevalence and outcomes of concomitant aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:128-139.
- 176.** Treibel TA, Lopez B, Gonzalez A, Menacho K, Schofield RS, Ravassa S, Fontana M, White SK, DiSalvo C, Roberts N, Ashworth MT, Diez J, Moon JC. Reappraising myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an invasive and noninvasive study in 133 patients. *Eur Heart J* 2018;39:699-709.

177. Everett RJ, Tastet L, Clavel MA, Chin CWL, Capoulade R, Vassiliou VS, Kwicinski J, Gomez M, van Beek EJ, White AC, Prasad SK, Larose E, Tuck C, Semple S, Newby DE, Pibarot P, Dweck MR. Progression of hypertrophy and myocardial fibrosis in aortic stenosis: a multicenter cardiac magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007451.
178. Musa TA, Treibel TA, Vassiliou VS, Captur G, Singh A, Chin C, Dobson LE, Pica S, Loudon M, Malley T, Rigolli M, Foley JR, Bijsterveld P, Law GR, Dweck MR, Myerson SG, McCann GP, Prasad SK, Moon JC, Greenwood JP. Myocardial scar and mortality in severe aortic stenosis. *Circulation* 2018;138:1935-1947.
179. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, Gallet R, Teiger E, Cote N, Clavel MA, Rodriguez F, Pibarot P, Damy T. Aortic stenosis and cardiac amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2638-2651.
180. Tribouilloy C, Levy F, Rusinaru D, Gueret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Jobic Y, Adams C, Lelong B, Pasquet A, Chauvel C, Metz D, Quere JP, Monin JL. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1865-1873.
181. Fougères E, Tribouilloy C, Monchi M, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Pasquet A, Chauvel C, Metz D, Adams C, Rusinaru D, Gueret P, Monin JL. Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment. *Eur Heart J* 2012;33:2426-2433.
182. Levy F, Laurent M, Monin JL, Maillet JM, Pasquet A, Le Tourneau T, Petit-Eisenmann H, Gori M, Jobic Y, Bauer F, Chauvel C, Leguerrier A, Tribouilloy C. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1466-1472.
183. Sato K, Sankaramangalam K, Kandregha K, Bullen JA, Kapadia SR, Krishnaswamy A, Mick S, Rodriguez LL, Grimm RA, Menon V, Desai MY, Svensson LG, Griffin BP, Popovic ZB. Contemporary outcomes in low-gradient aortic stenosis patients who underwent dobutamine stress echocardiography. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011168.
184. Maes F, Lerakis S, Barbosa Ribeiro H, Gilard M, Cavalcante JL, Makkar R, Herrmann HC, Windecker S, Enriquez-Sarano M, Cheema AN, Nombela-Franco L, Amat-Santos I, Munoz-Garcia AJ, Garcia Del Blanco B, Zajarias A, Lisko JC, Hayek S, Babaliaros V, Le Ven F, Gleason TG, Chakravarty T, Szeto W, Clavel MA, de Agustín A, Serra V, Schindler JT, Dahou A, Salah-Annabi M, Pelletier-Beaumont E, Cote M, Puri R, Pibarot P, Rodes-Cabau J. Outcomes from transcatheter aortic valve replacement in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis and left ventricular ejection fraction less than 30%: a substudy from the TOPAS-TAVI Registry. *JAMA Cardiol* 2019;4:64-70.
185. Chadha G, Bohbot Y, Rusinaru D, Marechaux S, Tribouilloy C. Outcome of normal-flow low-gradient severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: a propensity-matched study. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012301.
186. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005;26:1309-1313.
187. Genereux P, Stone GW, O'Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, Pibarot P, Bax JJ, Bonow RO, Leon MB. Natural history, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2263-2288.
188. Kang DH, Park SJ, Lee SA, Lee S, Kim DH, Kim HK, Yun SC, Hong GR, Song JM, Chung CH, Song JK, Lee JW, Park SW. Early surgery or conservative care for asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2020;382:111-119.
189. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611-617.
190. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, Bergler-Klein J, Grimm M, Gabriel H, Maurer G. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121:151-156.
191. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerdts E, de Simone G. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart* 2011;97:301-307.
192. Rusinaru D, Bohbot Y, Kowalski C, Ringle A, Marechaux S, Tribouilloy C. Left atrial volume and mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006615.
193. Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, Rudbaek TR, Pelliikka PA, Moller JE. Global strain in severe aortic valve stenosis: relation to clinical outcome after aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:613-620.
194. Chin CW, Shah AS, McAllister DA, Joanna Cowell S, Alam S, Langrish JP, Strachan FE, Hunter AL, Maria Choy A, Lang CC, Walker S, Boon NA, Newby DE, Mills NL, Dweck MR. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 2014;35:2312-2321.
195. Koos R, Brandenburg V, Mahnen AH, Mühlenbruch G, Stanzel S, Gunther RW, Floege J, Jähnen-Dechent W, Kelm M, Kuhl HP. Association of fetuin-A levels with the progression of aortic valve calcification in non-dialyzed patients. *Eur Heart J* 2009;30:2054-2061.
196. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, Herrmann HC, Gleason TG, Hanzel G, Deeb GM, Thourani VH, Cohen DJ, Desai N, Kirtane AJ, Fitzgerald S, Michaels J, Krohn C, Masoudi FA, Brindis RG, Bavaria JE. STS-ACC TVT Registry of transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2492-2516.
197. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-1607.
198. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, Kleiman NS, Coselli JS, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB, Jr., Heiser J, Merhi W, Zorn GL, 3rd, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte J, Resar J, Aharonian V, Pfeffer T, Oh JK, Qiao H, Adams DH, Popma JJ, CoreValve USCL. 3-Year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2565-2574.
199. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ, PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-2198.
200. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia S, Bavaria J, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros V, Pichard A, Herrmann HC, Brown DL, Williams M, Akin J, Davidson MJ, Svensson LG, PARTNER 1 trial Investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2477-2484.
201. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Jr., Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK, Investigators USCL. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790-1798.
202. Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Pettersson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrom T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Olsen PS, Sondergaard L. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the ALL-Comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2184-2194.
203. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Gleason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG, PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-1620.
204. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, Smalling R, Lim S, Malaisrie SC, Kapadia S, Szeto WY, Gleason KL, Kereiakes D, Ailawadi G, Whisenant BK, Devireddy C, Leipsic J, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Jaber WA, Cohen DJ, Suri R, Tuzcu EM, Svensson LG, Webb JG, Moses JW, Mack MJ, Miller DC, Smith CR, Alu MC, Parvataneni R, D'Agostino RB, Jr., Leon MB. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016;387:2218-2225.
205. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP, SURTAVI Investigators. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321-1331.
206. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, Yoon SH, Trento A, Svensson LG, Herrmann HC, Szeto WY, Miller DC, Satler L, Cohen DJ, Dewey TM, Babaliaros V, Williams MR, Kereiakes DJ, Zajarias A, Gleason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Brown DL, Fearon WF, Russo MJ, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Rogers E, Xu K, Wheeler J, Alu MC, Smith CR, Leon MB, Investigators P. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020;382:799-809.
207. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jorgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, Pettersson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrom T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Steinbrüchel DA, Olsen PS, Sondergaard L. Five-year clinical and echocardiographic outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) randomized clinical trial in lower surgical risk patients. *Circulation* 2019;139:2714-2723.
208. Siontis GC, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G, Sondergaard L, Juni P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37:3503-3512.
209. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR, PARTNER 3 Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695-1705.
210. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, 3rd, Forrest JK, Tchetchet D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ, Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter

LINEE GUIDA ESC/EACTS 2021 VALVULOPATIE

- aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1706-1715.
211. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, Modine T, Prendergast B, Praz F, Pilgrim T, Petrinic T, Nikolakopoulou A, Salanti G, Sondergaard L, Verma S, Juni P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40:3143-3153.
 212. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Alu MC, Mahdavian MV, Chau KH, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Blanke P, Leipsic JA, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Herrmann HC, Szteto WY, Genereux P, Pershad A, Lu M, Webb JG, Smith CR, Pibarot P, PARTNER 3 Investigators. Outcomes 2 years after transcatheter aortic valve replacement in patients at low surgical risk. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1149-1161.
 213. Greason KL, Lahr BD, Stulak JM, Cha YM, Rea RF, Schaff HV, Dearani JA. Longterm mortality effect of early pacemaker implantation after surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2017;104:1259-1264.
 214. Auffret V, Puri R, Urena M, Chamandi C, Rodriguez-Gabella T, Philippon F, Rodes-Cabau J. Conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement: current status and future perspectives. *Circulation* 2017;136:1049-1069.
 215. Nazif TM, Chen S, George I, Dizon JM, Hahn RT, Crowley A, Alu MC, Babaliaros V, Thourani VH, Herrmann HC, Smalling RW, Brown DL, Mack MJ, Kapadia S, Makkar R, Webb JG, Leon MB, Kodali SK. New-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement is associated with adverse long-term clinical outcomes in intermediate-risk patients: an analysis from the PARTNER II trial. *Eur Heart J* 2019;40:2218-2227.
 216. Tam DY, Hughes A, Wijesundera HC, Fremes SE. Cost-effectiveness of self-expandable transcatheter aortic valves in intermediate-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2018;106:676-683.
 217. Baron SJ, Wang K, House JA, Magnuson EA, Reynolds MR, Makkar R, Herrmann HC, Kodali S, Thourani VH, Kapadia S, Svensson L, Mack MJ, Brown DL, Russo MJ, Smith CR, Webb J, Miller C, Leon MB, Cohen DJ. Cost-effectiveness of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at intermediate risk. *Circulation* 2019;139:877-888.
 218. Pilgrim T, Windecker S. Expansion of transcatheter aortic valve implantation: new indications and socio-economic considerations. *Eur Heart J* 2018;39:2643-2645.
 219. Barbato E, Noc M, Baumbach A, Dudek D, Bunc M, Skolidis E, Banning A, Legutko J, Witt N, Pan M, Tilsted HH, Nef H, Tarantini G, Kazakiewicz D, Huculec R, Cook S, Magdy A, Desmet W, Cayla G, Vinereanu D, Voskuil M, Goktekin O, Vardas P, Timmis A, Haude M. Mapping interventional cardiology in Europe: the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) Atlas Project. *Eur Heart J* 2020;41:2579-2588.
 220. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Roselli EE, Sabik JF, 3rd, Smedira NG, Svensson LG, Lytle BW, Blackstone EH. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg* 2015;99:1239-1247.
 221. Blackman DJ, Saraf S, McCarthy PA, Myat A, Anderson SG, Malkin CJ, Cunningham MS, Somers K, Brennan P, Manoharan G, Parker J, Aldalati O, Breckner SJ, Dowling C, Hoole SP, Dorman S, Mullen M, Kennon S, Jerrum M, Chandrala P, Roberts DH, Tay J, Doshi SN, Ludman PF, Fairbairn TA, Crowe J, Levy RD, Banning AP, Ruparelina N, Spence MS, Hildick-Smith D. Long-term durability of transcatheter aortic valve prostheses. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:537-545.
 222. Barbanti M, Costa G, Zappulla P, Todaro D, Picci A, Rapisarda G, Di Simone E, Siculo R, Buccheri S, Gulino S, Pilato G, La Spina K, D'Arrigo P, Valvo R, Indelicato A, Giannazzo D, Imme S, Tamburino C, Patane M, Sgroi C, Giuffrida A, Trovato D, Monte IP, Deste W, Capranzano P, Capodanno D, Tamburino C. Incidence of long-term structural valve dysfunction and bioprosthetic valve failure after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008440.
 223. Didier R, Eltchaninoff H, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprieux P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Lefevre T, Tchetché D, Carrie D, Himbert D, Albat B, Cribier A, Sudre A, Blanchard D, Rioufol G, Collet F, Houel R, Dos Santos P, Meneveau N, Ghossein S, Manigold T, Guyon P, Cuisset T, Le Breton H, Delepine S, Favereau X, Souteyrand G, Ohlmann P, Doisy V, Lognonne T, Gommeaux A, Claudel JP, Bourlon F, Bertrand B, lung B, Gilard M. Five-year clinical outcome and valve durability after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients. *Circulation* 2018;138:2597-2607.
 224. Deutsch MA, Erlebach M, Burri M, Hapfelmeier A, Witt OG, Ziegelmüller JA, Wottke M, Ruge H, Krane M, Piazza N, Bleiziffer S, Lange R. Beyond the five-year horizon: long-term outcome of high-risk and inoperable patients undergoing TAVR with first-generation devices. *EuroIntervention* 2018;14:41-49.
 225. Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA, Salaun E, Dahou A, Asch FM, Weissman NJ, Rodriguez L, Xu K, Annabi MS, Guzzetti E, Beaudoin J, Bernier M, Leipsic J, Blanke P, Clavel MA, Rogers E, Alu MC, Douglas PS, Makkar R, Miller DC, Kapadia SR, Mack MJ, Webb JG, Kodali SK, Smith CR, Herrmann HC, Thourani VH, Leon MB, Hahn RT, PARTNER 2 Investigators. Structural deterioration of transcatheter versus surgical aortic valve bioprostheses in the PARTNER-2 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1830-1843.
 226. Tam DY, Vo TX, Wijesundera HC, Dvir D, Friedrich JO, Fremes SE. Transcatheter valve-in-valve versus redo surgical aortic valve replacement for the treatment of degenerated bioprosthetic aortic valve: a systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;92:1404-1411.
 227. Deharo P, Bisson A, Herbert J, Lacour T, Etienne CS, Porto A, Theron A, Collart F, Bourguignon T, Cuisset T, Fauchier L. Transcatheter valve-in-valve aortic valve replacement as an alternative to surgical re-replacement. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:489-499.
 228. Gozdek M, Raffa GM, Suwalski P, Kolodziejczak M, Anisimowicz L, Kubica J, Navarese EP, Kowalewski M, SIRIO-TAVI group. Comparative performance of transcatheter aortic valve-in-valve implantation versus conventional surgical redo aortic valve replacement in patients with degenerated aortic valve bioprostheses: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:495-504.
 229. Landes U, Webb JG, De Backer O, Sondergaard L, Abdel-Wahab M, Crusius L, Kim WK, Hamm C, Buzzatti N, Montorfano M, Ludwig S, Schofer N, Voigtlaender L, Guerrero M, El Sabbagh A, Rodes-Cabau J, Guimaraes L, Kornowski R, Codner P, Okuno T, Pilgrim T, Fiorina C, Colombo A, Mangieri A, Eltchaninoff H, Nombela-Franco L, Van Wiechen MPH, Van Mieghem NM, Tchetché D, Schoels WH, Kullmer M, Tamburino C, Sinning JM, Al-Kassou B, Perlman GY, Danenberg H, Ielasi A, Fraccaro C, Tarantini G, De Marco F, Witberg G, Redwood SR, Lisko JC, Babaliaros VC, Laine M, Nerla R, Castriota F, Finkelstein A, Loewenstein I, Eitan A, Jaffe R, Ruile P, Neumann FJ, Piazza N, Alosaimi H, Sievert H, Sievert K, Russo M, Andreas M, Bunc M, Latib A, Godfrey R, Hildick-Smith D, Sathananthan J, Hensey M, Alkhodair A, Blanke P, Leipsic J, Wood DA, Nazif TM, Kodali S, Leon MB, Barbanti M, Repeat transcatheter aortic valve replacement for transcatheter prosthesis dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1882-1893.
 230. Buzzatti N, Romano V, De Backer O, Sondergaard L, Rosseel L, Maurovich Horvat P, Karady J, Merkely B, Ruggeri S, Prendergast B, De Bonis M, Colombo A, Montorfano M, Latib A. Coronary access after repeated transcatheter aortic valve implantation: a glimpse into the future. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:508-515.
 231. Yoon SH, Bleiziffer S, De Backer O, Delgado V, Arai T, Ziegelmüller J, Barbanti M, Sharma R, Perlman GY, Khalique OK, Holy EW, Saraf S, Deuschl F, Fujita B, Ruile P, Neumann FJ, Pache G, Takahashi M, Kaneko H, Schmidt T, Ohno Y, Schofer N, Kong WK, Tay E, Sugiyama D, Kawamori H, Maeno Y, Abramowitz Y, Chakravarty T, Nakamura M, Kuwata S, Yong G, Kao HL, Lee M, Kim HS, Modine T, Wong SC, Bedgoni F, Testa L, Teiger E, Butter C, Ensinger SM, Schaefer U, Dvir D, Blanke P, Leipsic J, Nietlisbach F, Abdel-Wahab M, Chevalier B, Tamburino C, Hildick-Smith D, Whisenant BK, Park SJ, Colombo A, Latib A, Kodali SK, Bax JJ, Sondergaard L, Webb JG, Lefevre T, Leon MB, Makkar R. Outcomes in transcatheter aortic valve replacement for bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2579-2589.
 232. Halim SA, Edwards FH, Dai D, Li Z, Mack MJ, Holmes DR, Tuzcu EM, Thourani VH, Harrison JK, Brennan JM. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve disease: a report from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circulation* 2020;141:1071-1079.
 233. Forrest JK, Kaple RK, Ramlawi B, Gleason TG, Meduri CU, Yakubov SJ, Jilali H, Liu F, Reardon MJ. Transcatheter aortic valve replacement in bicuspid versus tricuspid aortic valves from the STS/ACC TVT Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:1749-1759.
 234. Alkhouli M, Zack CJ, Sarraf M, Bashir R, Nishimura RA, Eleid MF, Nkomo VT, Sandhu GS, Gulati R, Greason KL, Holmes DR, Rihal CS. Morbidity and mortality associated with balloon aortic valvuloplasty: a national perspective. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10.
 235. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 1988;9 Suppl E:57-64.
 236. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention. *Circulation* 1990;82:124-139.
 237. Mangner N, Stachel G, Woitek F, Haussig S, Schlotter F, Hollriegel R, Adam J, Lindner A, Mohr FW, Schuler G, Kiefer P, Leontyev S, Borger MA, Thiele H, Holzhey D, Linke A. Predictors of mortality and symptomatic outcome of patients with low-flow severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007977.
 238. Dahl JS, Eleid MF, Michelena HI, Scott CG, Suri RM, Schaff HV, Pellikka PA. Effect of left ventricular ejection fraction on postoperative outcome in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002917.
 239. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kadota K, Izumi C, Nakatsuma K, Sasa T, Watanabe H, Kuwabara Y, Makiyama T, Ono K, Shizuta S, Kato T, Saito N, Minatoya K, Kimura T, CURRENT AS Registry Investigators. Prognostic impact of left ventricular ejection fraction in patients with severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:145-157.
 240. Bohbot Y, de Meester de Ravenstein C, Chadha G, Rusinaru D, Belkhir K, Trouillet C, Pasquet A, Marechaux S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C. Relationship between left ventricular ejection fraction and mortality in asymptomatic and minimally symptomatic patients with severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:38-48.
 241. Capoulade R, Le Ven F, Clavel MA, Dumesnil JG, Dahou A, Thebault C, Arsenault M, O'Connor K, Bedard E, Beaudoin J, Senecal M, Bernier M, Pibarot P. Echocardiographic predictors of outcomes in adults with aortic stenosis. *Heart* 2016;102:934-942.
 242. Bohbot Y, Kowalski C, Rusinaru D, Ringle A, Marechaux S, Tribouilloy C. Impact of mean transaortic pressure gradient on long-term outcome in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
 243. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular

- aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262-2270.
- 244.** Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O'Brien SM, Ailawadi G, Szeto WY, Dewey TM, Guyton RA, Bavaria JE, Babaliaros V, Gammie JS, Svensson L, Williams M, Badhwar V, Mack MJ. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2015;99:55-61.
- 245.** Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Lee JS, Kleiman NS, Chetcuti S, Hermiller JB, Jr., Heiser J, Merhi W, Zorn GL, 3rd, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte JV, Mumtaz M, Oh JK, Huang J, Adams DH, CoreValve US Pivotal High Risk Trial Clinical Investigators. 5-Year outcomes of self-expanding transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2687-2696.
- 246.** Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerdts E, Gohlke-Barwolf C, Holme I, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R, SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-1356.
- 247.** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
- 248.** Bull S, Loudon M, Francis JM, Joseph J, Gerry S, Karamitsos TD, Prendergast BD, Banning AP, Neubauer S, Myerson SG. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril in Aortic Stenosis (RIAS trial). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:834-841.
- 249.** Ochiai T, Saito S, Yamanaka F, Shishido K, Tanaka Y, Yamabe T, Shirai S, Tada N, Araki M, Naganuma T, Watanabe Y, Yamamoto M, Hayashida K. Renin-angiotensin system blockade therapy after transcatheter aortic valve implantation. *Heart* 2018;104:644-651.
- 250.** Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, Pellikka PA, Veien K, Andersen LI, Haghefelt T, Moller JE. Effect of candesartan treatment on left ventricular remodeling after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2010;106:713-719.
- 251.** Strange G, Stewart S, Celermajer D, Prior D, Scalia GM, Marwick T, Ilton M, Joseph M, Codde J, Playford D, National Echocardiography Database of Australia contributing sites. Poor long-term survival in patients with moderate aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1851-1863.
- 252.** van Gils L, Clavel MA, Vollema EM, Hahn RT, Spitzer E, Delgado V, Nazif T, De Jaegere PP, Geleijne ML, Ben-Yehuda O, Bax JJ, Leon MB, Pibarot P, Van Mieghem NM. Prognostic implications of moderate aortic stenosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2383-2392.
- 253.** Delesalle G, Bohbot Y, Rusinaru D, Delpierre C, Marechaux S, Tribouilloy C. Characteristics and prognosis of patients with moderate aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011036.
- 254.** Samad Z, Vora AN, Dunning A, Schulte PJ, Shaw LK, Al-Enezi F, Ersboll M, McGarrah RW, 3rd, Vavalle JP, Shah SH, Kisslo J, Glower D, Harrison JK, Velazquez EJ. Aortic valve surgery and survival in patients with moderate or severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2016;37:2276-2286.
- 255.** Chaker Z, Badhwar V, Alqahtani F, Aljohani S, Zack CJ, Holmes DR, Rihal CS, Alkhouli M. Sex differences in the utilization and outcomes of surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
- 256.** Cote N, Clavel MA. Sex differences in the pathophysiology, diagnosis, and management of aortic stenosis. *Cardiol Clin* 2020;38:129-138.
- 257.** Tribouilloy C, Bohbot Y, Rusinaru D, Belkhir K, Diouf M, Altes A, Delpierre Q, Serbout S, Kubala M, Levy F, Marechaux S, Enriquez Sarano M. Excess mortality and undertreatment of women with severe aortic stenosis. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e018816.
- 258.** Smith WTT, Ferguson TB, Jr., Ryan T, Landolfo CK, Peterson ED. Should coronary artery bypass graft surgery patients with mild or moderate aortic stenosis undergo concomitant aortic valve replacement? A decision analysis approach to the surgical dilemma. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1241-1247.
- 259.** Faroux L, Campelo-Parada F, Munoz-Garcia E, Nombela-Franco L, Fischer Q, Donaint P, Serra V, Veiga G, Gutierrez E, Vilalta V, Alperi A, Regueiro A, Asmarats L, Ribeiro HB, Matta A, Munoz-Garcia A, Armijo G, Urena M, Metz D, Rodenas-Alesina E, la de Torre Hernandez JM, Fernandez-Nofreiras E, Pascual I, Perez-Fuentes P, Arzamendi D, Campanha-Borges DC, Del Val D, Couture T, Rodes-Cabau J. Procedural characteristics and late outcomes of percutaneous coronary intervention in the workup pre-TAVR. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2601-2613.
- 260.** Sondergaard L, Popma JJ, Reardon MJ, Van Mieghem NM, Deeb GM, Kodali S, George I, Williams MR, Yakubov SJ, Kappetein AP, Serruys PW, Grube E, Schiltgen MB, Chang Y, Engstrom T, SURTAVI Trial Investigators. Comparison of a complete percutaneous versus surgical approach to aortic valve replacement and revascularization in patients at intermediate surgical risk: results from the randomized SURTAVI Trial. *Circulation* 2019;140:1296-1305.
- 261.** Nombela-Franco L, Eltchaninoff H, Zahn R, Testa L, Leon MB, Trillo-Nouche R, D'Onofrio A, Smith CR, Webb J, Bleiziffer S, De Chiara B, Gilard M, Tamburino C, Bedogni F, Barbanti M, Salizzoni S, Garcia del Blanco B, Sabate M, Moreo A, Fernandez C, Ribeiro HB, Amat-Santos I, Urena M, Allende R, Garcia E, Macaya C, Dumont E, Pibarot P, Rodes-Cabau J. Clinical impact and evolution of mitral regurgitation following transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis. *Heart* 2015;101:1395-1405.
- 262.** D'Ancona G, Kische S, Senges J, Ouarrak T, Puls M, Bekerdejian R, Sievert H, Safak E, Ortak J, Oner A, Schillinger W, Ince H. Combined mitro-aortic pathology: impact of previous aortic valve replacement upon outcomes of MitraClip therapy (from the German transcatheter mitral valve interventions registry). *Eurointervention* 2017;13:475-482.
- 263.** Witberg G, Codner P, Landes U, Barbanti M, Valvo R, De Backer O, Ooms JF, Sievert K, El Sabbagh A, Jimenez-Quevedo P, Brennan PF, Sedaghat A, Masiero G, Werner P, Overtchouk P, Watanabe Y, Montorfano M, Bijlman VR, Hein M, Fiorina C, Arzamendi D, Rodriguez-Gabella T, Fernandez-Vazquez F, Baz JA, Laperche C, Grasso C, Branca L, Estevez-Loureiro R, Benito-Gonzalez T, Amat Santos JJ, Ruile P, Mylotte D, Buzzatti N, Piazza N, Andreas H, Tarantini G, Sining JM, Spence MS, Nombela-Franco L, Guerrero M, Sievert H, Sondergaard L, Van Mieghem NM, Tchetché D, Webb JG, Kornowski R. Transcatheter treatment of residual significant mitral regurgitation following TAVR: a multicenter registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2782-2791.
- 264.** Khan F, Okuno T, Malebranche D, Lanz J, Praz F, Stortecky S, Windecker S, Pilgrim T. Transcatheter aortic valve replacement in patients with multivalvular heart disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:1503-1514.
- 265.** Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E, Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology, Association for European Paediatric Cardiology, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915-2957.
- 266.** Dziadzko V, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, Benfari G, Michelena HI, Crestanello JA, Maalouf J, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome. *Eur Heart J* 2019;40:2194-2202.
- 267.** Kingue S, Ba SA, Balde D, Diarra MB, Anzouan-Kacou JB, Anisubia B, Damorou JM, Ndobu P, Menanga A, Kane A, Kakou-Guikahue M, Kenfack M, Metogo B, Chelo D, Yangnigni E, Tantchou C, Bertrand E, Monsuez JJ, Working Group on Tropical Cardiology of the Société française de cardiologie. The VALVAFRIC study: a registry of rheumatic heart disease in Western and Central Africa. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:321-329.
- 268.** Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:303-371.
- 269.** Antoine C, Benfari G, Michelena HI, Maalouf JF, Nkomo VT, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Clinical outcome of degenerative mitral regurgitation. *Circulation* 2018;138:1317-1326.
- 270.** Samad Z, Shaw LK, Phelan M, Glower DD, Ersboll M, Toptine JH, Alexander JH, Kisslo JA, Wang A, Mark DB, Velazquez EJ. Long-term outcomes of mitral regurgitation by type and severity. *Am Heart J* 2018;203:39-48.
- 271.** Carpentier A. Cardiac valve surgery-the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:323-337.
- 272.** Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butcher C, Franzen O, Hoffmann R, Ince H, Kuck KH, Rudolph V, Schafer U, Schillinger W, Wunderlich N, Germany Society of Cardiology Working Group on Interventional Cardiology Focus Group on Interventional Mitral Valve Therapy. Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the Mitra-Clip system. *Clin Res Cardiol* 2014;103:85-96.
- 273.** Gavazzoni M, Taramasso M, Zuber M, Russo G, Pozzoli A, Miura M, Maisano F. Conceiving MitraClip as a tool: percutaneous edge-to-edge repair in complex mitral valve anatomies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:1059-1067.
- 274.** Cawley PJ, Hamilton-Craig C, Owens DS, Krieger EV, Strugnell WE, Mitsumori L, D'Jang CL, Schwaegler RG, Nguyen KQ, Nguyen B, Maki JH, Otto CM. Prospective comparison of valve regurgitation quantitation by cardiac magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:48-57.
- 275.** Shanks M, Siebelink HM, Delgado V, van de Veire NR, Ng AC, Sieders A, Schuijff JD, Lamb HJ, Ajmone Marsan N, Westenberg JJ, Kroft LJ, de Roos A, Bax JJ. Quantitative assessment of mitral regurgitation: comparison between three-dimensional transesophageal echocardiography and magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:694-700.
- 276.** Uretsky S, Gillam L, Lang R, Chaudhry FA, Argulian E, Supariwala A, Gurram S, Jain K, Subero M, Jang JJ, Cohen R, Wolff SD. Discordance between echocardiography and MRI in the assessment of mitral regurgitation severity: a prospective multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1078-1088.
- 277.** Penicka M, Vecera J, Mirica DC, Kotrc M, Kockova R, Van Camp G. Prognostic implications of magnetic resonance-derived quantification in asymptomatic patients with organic mitral regurgitation: comparison with Doppler echocardiography-derived integrative approach. *Circulation* 2018;137:1349-1360.
- 278.** Garg P, Swift AJ, Zhong L, Carlhall CJ, Ebberts T, Westenberg J, Hope MD, Bucciarelli-Ducci C, Bax JJ, Myerson SG. Assessment of mitral valve regurgitation by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:298-312.

LINEE GUIDA ESC/EACTS 2021 VALVULOPATIE

279. Kitkungvan D, Nabi F, Kim RJ, Bonow RO, Khan MA, Xu J, Little SH, Quinones MA, Lawrie GM, Zoghbi WA, Shah DJ. Myocardial fibrosis in patients with primary mitral regurgitation with and without prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:823-834.
280. Bakkestrom R, Banke A, Christensen NL, Pecini R, Irmukhamedov A, Andersen M, Borlaug BA, Moller JE. Hemodynamic characteristics in significant symptomatic and asymptomatic primary mitral valve regurgitation at rest and during exercise. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007171.
281. Utsunomiya H, Hidaka T, Susawa H, Izumi K, Harada Y, Kinoshita M, Itakura K, Masada K, Kihara Y. Exercise-stress echocardiography and effort intolerance in asymptomatic/minimally symptomatic patients with degenerative mitral regurgitation combined invasive-noninvasive hemodynamic monitoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007282.
282. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi M, Achilli F, Arias A, Krauss JG, Cagide AM. Prospective validation of the prognostic usefulness of brain natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1099-1106.
283. Hiemstra YL, Tomsic A, van Wijngaarden SE, Palmes M, Klautz RJM, Bax JJ, Delgado V, Ajmone Marsan N. Prognostic value of global longitudinal strain and etiology after surgery for primary mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:577-585.
284. Kim HM, Cho GY, Hwang IC, Choi HM, Park JB, Yoon YE, Kim HK. Myocardial strain in prediction of outcomes after surgery for severe mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1235-1244.
285. Grigioni F, Clavel MA, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, Pizarro R, Huebner M, Avierinos JF, Barbieri A, Suri R, Pasquet A, Rusinaru D, Gargiulo GD, Oberti P, Theron A, Bursi F, Michelena H, Lazam S, Szymanski C, Nkomo VT, Schumacher M, Bacchi-Reggiani L, Enriquez-Sarano M, MIDA Investigators. The MIDA Mortality Risk Score: development and external validation of a prognostic model for early and late death in degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2018;39:1281-1291.
286. Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Barbieri A, Rusinaru D, Szymanski C, Ferlito M, Tafarielli L, Bursi F, Trojette F, Branzi A, Habib G, Modena MG, Enriquez-Sarano M, MIDA Investigators. Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term follow-up multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1961-1968.
287. Essayagh B, Antoine C, Benfari G, Messika-Zeitoun D, Michelena H, Le Tourneau T, Mankad S, Tribouilloy CM, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Prognostic implications of left atrial enlargement in degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:858-870.
288. Rusinaru D, Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Suri RM, Barbieri A, Szymanski C, Ferlito M, Michelena H, Tafarielli L, Bursi F, Mezghani S, Branzi A, Habib G, Modena MG, Enriquez-Sarano M, Mitral Regurgitation International DAtabase (MIDA) Investigators. Left atrial size is a potent predictor of mortality in mitral regurgitation due to flail leaflets: results from a large international multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:473-481.
289. Barbieri A, Bursi F, Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Michelena HI, Rusinaru D, Szymanski C, Russo A, Suri R, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Modena MG, Enriquez-Sarano M, Mitral Regurgitation International DAtabase (MIDA) Investigators. Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicenter long-term international study. *Eur Heart J* 2011;32:751-759.
290. Grigioni F, Benfari G, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, Avierinos JF, Bursi F, Suri RM, Guerra F, Pasquet A, Rusinaru D, Marcelli E, Theron A, Barbieri A, Michelena H, Lazam S, Szymanski C, Nkomo VT, Capucci A, Thapa P, Enriquez-Sarano M, MIDA Investigators. Long-term implications of atrial fibrillation in patients with degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:264-274.
291. Szymanski C, Magne J, Fournier A, Rusinaru D, Touati G, Tribouilloy C. Usefulness of preoperative atrial fibrillation to predict outcome and left ventricular dysfunction after valve repair for mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 2015;115:1448-1453.
292. Suri RM, Vanoverschelde JL, Grigioni F, Schaff HV, Tribouilloy C, Avierinos JF, Barbieri A, Pasquet A, Huebner M, Rusinaru D, Russo A, Michelena HI, Enriquez-Sarano M. Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *JAMA* 2013;310:609-616.
293. Jung JC, Jang MJ, Hwang HY. Meta-analysis comparing mitral valve repair versus replacement for degenerative mitral regurgitation across all ages. *Am J Cardiol* 2019;123:446-453.
294. Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, Grigioni F, Suri RM, Avierinos JF, de Meester C, Barbieri A, Rusinaru D, Russo A, Pasquet A, Michelena HI, Huebner M, Maalouf J, Clavel MA, Szymanski C, Enriquez-Sarano M, MIDA Investigators. Twenty-year outcome after mitral repair versus replacement for severe degenerative mitral regurgitation: analysis of a large, prospective, multicenter, international registry. *Circulation* 2017;135:410-422.
295. Chikwe J, Toyoda N, Anyanwu AC, Itagaki S, Egorova NN, Boateng P, El-Eshmawi A, Adams DH. Relation of mitral valve surgery volume to repair rate, durability, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2017;doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.026.
296. David TE, David CM, Tsang W, Lafreniere-Roula M, Manliot C. Long-term results of mitral valve repair for regurgitation due to leaflet prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1044-1053.
297. Donnellan E, Alashi A, Johnston DR, Gillinov AM, Pettersson GB, Svensson LG, Griffin BP, Desai MY. Outcomes of patients with mediastinal radiation-associated mitral valve disease undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2019;140:1288-1290.
298. Vakamudi S, Jellis C, Mick S, Wu Y, Gillinov AM, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Svensson L, Cho L. Sex differences in the etiology of surgical mitral valve disease. *Circulation* 2018;138:1749-1751.
299. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engoron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L, EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011;364:1395-1406.
300. Feldman T, Kar S, Elmariash S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimansohn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack MJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Thourani V, Mauri L, EVEREST II Investigators. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2844-2854.
301. Buzzatti N, Van Hemelrijck M, Denti P, Ruggeri S, Schiavi D, Scarfo IS, Reser D, Taramasso M, Weber A, La Canna G, De Bonis M, Maisano F, Alfieri O. Transcatheter or surgical repair for degenerative mitral regurgitation in elderly patients: a propensity-weighted analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;158:86-94 e81.
302. Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman T, Mack M, Holmes DR, Jr., Stebbins A, Kar S, Thourani V, Ailawadi G. Outcomes with transcatheter mitral valve repair in the United States: an STS/ACC TVT Registry Report. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2315-2327.
303. Gammie JS, Bartus K, Gackowski A, D'Ambra MN, Szymanski P, Bilewska A, Kusmierczyk M, Kapelak B, Ruzicidlo-Resil J, Moat N, Duncan A, Yadev R, Livesey S, Diprose P, Gerosa G, D'Onofrio A, Pitterello D, Denti P, La Canna G, De Bonis M, Alfieri O, Hung J, Kolsut P. Beating-heart mitral valve repair using a novel ePTEF cordal implantation device: a prospective trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:25-36.
304. Lim DS, Kar S, Spargias K, Kipperman RM, O'Neill WW, Ng MKC, Fam NP, Walters DL, Webb JG, Smith RL, Rinaldi MJ, Latib A, Cohen GN, Schafer U, Marcoff L, Vandrangi P, Verta P, Feldman TE. Transcatheter valve repair for patients with mitral regurgitation: 30-day results of the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:1369-1378.
305. Praz F, Braun D, Unterhuber M, Spirito A, Orban M, Brugger N, Brinkmann I, Spring K, Moschovitis A, Nabauer M, Blazek S, Pilgrim T, Thiele H, Lurz P, Hausleiter J, Windecker S. Edge-to-edge mitral valve repair with extended clip arms: early experience from a multicenter observational study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:1356-1365.
306. Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, Bullesfeld L, Nickenig G, Deuschl F, Schueler R, Fam NP, Moss R, Makar M, Boone R, Edwards J, Moschovitis A, Kar S, Webb J, Schafer U, Feldman T, Windecker S. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study. *Lancet* 2017;390:773-780.
307. Chakravarty T, Makar M, Patel D, Oakley L, Yoon SH, Stegic J, Singh S, Skaf S, Nakamura M, Makkar RR. Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair with the MitraClip G4 system. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2402-2414.
308. Piriou N, Al Habash O, Donal E, Senagat L, Le Tourneau T, Pattier S, Guyomarch B, Roussel JC, Trochu JN, Vahanian A, Obadia JF, lung BGuerin P. The MITRA-HR study: design and rationale of a randomised study of MitraClip transcatheter mitral valve repair in patients with severe primary mitral regurgitation eligible for high-risk surgery. *EuroIntervention* 2019;15:e329-e335.
309. Zilberszac R, Heinze G, Binder T, Laufer G, Gabriel H, Rosenhek R. Long-term outcome of active surveillance in severe but asymptomatic primary mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1213-1221.
310. Dejgaard LA, Skjolsvik ET, Lie OH, Ribe M, Stokke MK, Hegbom F, Scheirlynn ES, Gjertsen E, Andresen K, Helle-Valle TM, Hopp E, Edvardsen T, Haugaa KH. The mitral annulus disjunction arrhythmic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1600-1609.
311. Han HC, Ha FJ, Teh AW, Calafiore P, Jones EF, Johns J, Koshy AN, O'Donnell D, Hare DL, Farouque O, Lim HS. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e010584.
312. Nalliah CJ, Mahajan R, Elliott AD, Haqqani H, Lau DH, Vohra JK, Morton JB, Semsarian C, Marwick T, Kalman JM, Sanders P. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2019;105:144-151.
313. Essayagh B, Sabbag A, Antoine C, Benfari G, Yang LT, Maalouf J, Asirvatham S, Michelena H, Enriquez-Sarano M. Presentation and outcome of arrhythmic mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:637-649.
314. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Delgado V, Dulgheru R, Pepi M, Cosyns B, Dweck MR, Garbi M, Magne J, Nieman K, Rosenhek R, Bernard A, Lowenstein J, Vieira ML, Rabschoffsky A, Vyhmeister RH, Zhou X, Zhang Y, Zamorano JL, Habib G. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:589-590.
315. Yu M, Georges A, Tucker NR, Kyrachenko S, Toomer K, Schott JJ, Delling FN, Fernandez-Friera L, Solis J, Ellinor PT, Levine RA, Slaughenaupt SA, Hagege AA, Dina C, Jeunemaitre X, Milan DJ, Norris RA, Bouatia-Naji N. Genome-wide association study-driven gene-set analyses, genetic, and functional follow-up suggest GLIS1 as a susceptibility gene for mitral valve prolapse. *Circ Genom Precis Med* 2019;12:e002497.
316. Mantovani F, Clavel MA, Michelena HI, Suri RM, Schaff HV, Enriquez-Sarano

rano M. Comprehensive imaging in women with organic mitral regurgitation: implications for clinical outcome. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:388-396.

317. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1231-1248.

318. Bertrand PB, Schwammenthal E, Levine RA, Vandervoort PM. Exercise dynamics in secondary mitral regurgitation: pathophysiology and therapeutic implications. *Circulation* 2017;135:297-314.

319. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, Vandervoort PM. Atrial functional mitral regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2465-2476.

320. Bartko PE, Arfsten H, Heitzinger G, Pavo N, Toma A, Strunk G, Hengstenberg C, Hulsman M, Goliash G. A unifying concept for the quantitative assessment of secondary mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2506-2517.

321. Goliash G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, Lang IM, Strunk G, Hulsman M. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2018;39:39-46.

322. Michler RE, Smith PK, Parides MK, Ailawadi G, Thourani V, Moskowitz AJ, Acker MA, Hung JW, Chang HL, Perrault LP, Gillinov AM, Argenziano M, Bagiella E, Overbey JR, Moquete EG, Gupta LN, Miller MA, Taddei-Peters WC, Jeffries N, Weisel RD, Rose EA, Gammie JS, DeRose JJ, Jr., Puskas JD, Dagenais F, Burks SG, El-Hamamsy I, Milano CA, Atluri P, Voisine P, O'Gara PT, Gelijns AC, CTSN. Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2016;374:1932-1941.

323. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefevre T, Piot C, Rouleau F, Carrie D, Nejari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucourt-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N, MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379:2297-2306.

324. Cavalcante JL, Kusunose K, Obuchowski NA, Jellis C, Griffin BP, Flamm SD, Kwon DH. Prognostic impact of ischemic mitral regurgitation severity and myocardial infarct quantification by cardiovascular magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1489-1501.

325. Kamperidis V, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Left ventricular systolic function assessment in secondary mitral regurgitation: left ventricular ejection fraction vs. speckle tracking global longitudinal strain. *Eur Heart J* 2016;37: 811-816.

326. Namazi F, van der Bijl P, Hirasawa K, Kamperidis V, van Wijngaarden SE, Mertens B, Leon MB, Hahn RT, Stone GW, Narula J, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in patients with secondary mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:750-758.

327. Kang DH, Park SJ, Shin SH, Hong GR, Lee S, Kim MS, Yun SC, Song JM, Park SW, Kim JJ. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. *Circulation* 2019;139:1354-1365.

328. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001;103:1759-1764.

329. Acker MA, Jessup M, Bolling SF, Oh J, Starling RC, Mann DL, Sabbah HN, Shemin R, Kirklin J, Kubo SH. Mitral valve repair in heart failure: five-year follow-up from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:569-574. 574 e561.

330. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, Rao V, She L, Krejca M, Jain AR, Leng Chua Y, Daly R, Senni M, Mokrzycki K, Menicanti L, Oh JK, Michler R, Wrobel K, Lamy A, Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation* 2012;125:2639-2648.

331. Petrus AHJ, Dekkers OM, Tops LF, Timmer E, Klautz RJM, Braun J. Impact of recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair for functional mitral regurgitation: long-term analysis of competing outcomes. *Eur Heart J* 2019;40:2206-2214.

332. Harmel EK, Reichenspurner H, Girdauskas E. Subannular reconstruction in secondary mitral regurgitation: a meta-analysis. *Heart* 2018;104:1783-1790.

333. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P, Smith PK, Hung JW, Blackstone EH, Puskas JD, Argenziano M, Gammie JS, Mack M, Ascheim DD, Bagiella E, Moquete EG, Ferguson TB, Horvath KA, Geller NL, Miller MA, Woo YJ, D'Alessandro DA, Ailawadi G, Dagenais F, Gardner TJ, O'Gara PT, Michler RE, Kron IL, CTSN. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;370:23-32.

334. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, Blackstone EH, Lytle BW. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2191-2201.

335. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:381-387.

336. Iung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, Lefevre T, Messika-Zeitoun D, Guerin P, Cormier B, Brochet E, Thibault H, Himbert D, Thivolet S, Leurent G, Bonnet G, Donal E, Piriou N, Piot C, Habib G, Rouleau F, Carrie D, Nejari M, Ohlmann P, Saint Etienne C, Leroux L, Gilard M, Samson G, Rioufol G, Maucourt-Boulch D, Obadia JF, MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1619-1627.

337. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ, COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307-2318.

338. Mack MJ, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant BK, Grayburn PA, Rinaldi MJ, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Rogers JH, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Stone GW, COAPT Investigators. 3-Year outcomes of transcatheter mitral valve repair in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1029-1040.

339. Giustino G, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Grayburn PA, Kapadia SR, Cohen DJ, Kotinkaduwa LN, Weissman NJ, Mack MJ, Stone GW. NYHA functional classification and outcomes after transcatheter mitral valve repair in heart failure: the COAPT Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2317-2328.

340. Malik UJ, Ambrosy AP, Ku IA, Mishell JM, Kar S, Lim DS, Whisenant BK, Cohen DJ, Arnold SV, Kotinkaduwa LN, Lindenfeld J, Abraham WT, Mack MJ, Stone GW. Baseline functional capacity and transcatheter mitral valve repair in heart failure with secondary mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2331-2341.

341. Kosmidou I, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant BK, Kipperman RM, Boudoulas KD, Redfors B, Shahim B, Zhang Z, Mack MJ, Stone GW. Transcatheter mitral valve repair in patients with and without cardiac resynchronization therapy: the COAPT Trial. *Circ Heart Fail* 2020;13:e007293.

342. Lerakis S, Kini AS, Asch FM, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Weissman NJ, Rinaldi MJ, Sharma SK, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Tang GHL, Li D, Crowley A, Lindenfeld J, Abraham WT, Mack MJ, Stone GW. Outcomes of transcatheter mitral valve repair for secondary mitral regurgitation by severity of left ventricular dysfunction. *EuroIntervention* 2021;17:e335-e342.

343. Gertz ZM, Herrmann HC, Lim DS, Kar S, Kapadia SR, Reed GW, Puri R, Krishnaswamy A, Gersh BJ, Weissman NJ, Asch FM, Grayburn PA, Kosmidou I, Redfors B, Zhang Z, Abraham WT, Lindenfeld J, Stone GW, Mack MJ. Implications of atrial fibrillation on the mechanisms of mitral regurgitation and response to MitraClip in the COAPT Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2021;14:e010300.

344. Messika-Zeitoun D, Iung B, Armoiry X, Trochu JN, Donal E, Habib G, Brochet E, Thibault H, Piriou N, Cormier B, Tribouilloy C, Guerin P, Lefevre T, Maucourt-Boulch D, Vahanian A, Boutitie F, Obadia JF. Impact of mitral regurgitation severity and left ventricular remodeling on outcome after MitraClip implantation: results from the Mitra-FR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:742-752.

345. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:353-362.

346. Mack MJ, Abraham WT, Lindenfeld J, Bolling SF, Feldman TE, Grayburn PA, Kapadia SR, McCarthy PM, Lim DS, Udelson JE, Zile MR, Gammie JS, Gillinov AM, Glower DD, Heimansohn DA, Suri RM, Ellis JT, Shu Y, Kar S, Weissman NJ, Stone GW. Cardiovascular outcomes assessment of the MitraClip in patients with heart failure and secondary mitral regurgitation: design and rationale of the COAPT trial. *Am Heart J* 2018;205:1-11.

347. Asch FM, Grayburn PA, Siegel RJ, Kar S, Lim DS, Zaroff JG, Mishell JM, Whisenant B, Mack MJ, Lindenfeld J, Abraham WT, Stone GW, Weissman NJ, COAPT Investigators. Echocardiographic outcomes after transcatheter leaflet approximation in patients with secondary mitral regurgitation: the COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2969-2979.

348. Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, Alfieri O, von Bardeleben RS, Bauersachs J, Bax JJ, Boveda S, Celutkienė J, Cleland JG, Dagres N, Deneke T, Farmakis D, Filippatos G, Hausleiter J, Hindricks G, Jankowska EA, Lainscak M, Leclercq C, Lund LH, McDonagh T, Mehra MR, Metra M, Mewton N, Mueller C, Mullens W, Muneretto C, Obadia JF, Ponikowski P, Praz F, Rudolph V, Ruschitzka F, Vahanian A, Windecker S, Zamorano JL, Edvardsen T, Heidbuchel H, Seferovic PM, Prendergast B. The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:1254-1269.

349. Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:620-624.

350. Praz F, Grasso C, Taramasso M, Baumbach A, Piazza N, Tamburino C, Windecker S, Maisano F, Prendergast B. Mitral regurgitation in heart failure: time for a rethink. *Eur Heart J* 2019;40:2189-2193.

351. Adamo M, Grasso C, Capodanno D, Rubbio AP, Scandura S, Giannini C, Fiorelli F, Fiorina C, Branca L, Brambilla N, Bedogni F, Petronio AS, Curello S, Tamburino C. Five-year clinical outcomes after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: insights from the multicenter GRASP-IT registry. *Am Heart J* 2019;217:32-41.

352. Ailawadi G, Lim DS, Mack MJ, Trento A, Kar S, Grayburn PA, Glower DD, Wang A, Foster E, Qasim A, Weissman NJ, Ellis J, Crosson L, Fan F, Kron IL, Pearson PJ, Feldman T, EVEREST II Investigators. One-year outcomes after MitraClip for functional mitral regurgitation. *Circulation* 2019;139:37-47.

353. Iliadis C, Metzke C, Korber MI, Baldus S, Pfister R. Impact of COAPT trial exclusion criteria in real-world patients undergoing transcatheter mitral valve repair. *Int J Cardiol* 2020;316:189-194.

354. Lindenfeld J, Abraham WT, Grayburn PA, Kar S, Asch FM, Lim DS, Nie H, Singhal P, Sundareswaran KS, Weissman NJ, Mack MJ, Stone GW. Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation Investigators. Association of effective regurgitation orifice area to left ventricular end-diastolic volume ratio with transcatheter mitral valve repair outcomes: a secondary analysis of the COAPT Trial. *JAMA Cardiol* 2021;6:427-436.
355. Jung RG, Simard T, Kovach C, Flint K, Don C, Di Santo P, Adamo M, Branca L, Valentini F, Benito-Gonzalez T, Fernandez-Vazquez F, Estevez-Loureiro R, Berardini A, Conti N, Rapezzi C, Biagini A, Parlow S, Shorr R, Levi A, Manovel A, Cardenal-Piris R, Diaz Fernandez J, Shuvy M, Haberman D, Sala A, Alkhoul MA, Marini C, Bargagna M, Schiavi D, Denti P, Markovic S, Buzzatti N, Chan V, Hynes M, Mesana T, Labinaz M, Pappalardo F, Taramasso M, Hibbert B. Transcatheter mitral valve repair in cardiogenic shock and mitral regurgitation: a patient-level, multicenter analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:1-11.
356. Adamo M, Fiorelli F, Melica B, D'Ortona R, Lupi L, Giannini C, Silva G, Fiorina C, Branca L, Chizzola G, Spontoni P, Espada Guerreiro C, Curello S, Petronio AS, Metra M. COAPT-like profile predicts long-term outcomes in patients with secondary mitral regurgitation undergoing MitraClip implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:15-25.
357. Jung B, Messika-Zeitoun D, Boutitie F, Trochu JN, Armoiry X, Maucourt-Boulch D, Obadia JF, Vahanian A. Characteristics and outcome of COAPT-eligible patients in the MITRA-FR Trial. *Circulation* 2020;142:2482-2484.
358. Jung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol* 2014;30:962-970.
359. Abramowitz Y, Jilalawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Mitral annulus calcification. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1934-1941.
360. Desnos C, Jung B, Himbert D, Ducrocq G, Urena M, Cormier B, Brochet E, Ou P, Vahanian A, Bouleti C. Temporal trends on percutaneous mitral commissurotomy: 30 years of experience. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012031.
361. Andell P, Li X, Martinsson A, Andersson C, Stagmo M, Zoller B, Sundquist K, Smith JG. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. *Heart* 2017;103:1696-1703.
362. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Jung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M, EAE/ASE. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:1-25.
363. Bouleti C, Jung B, Laouenan C, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Garbarz E, Cormier B, Michel PL, Mentre F, Vahanian A. Late results of percutaneous mitral commissurotomy up to 20 years: development and validation of a risk score predicting late functional results from a series of 912 patients. *Circulation* 2012;125:2119-2127.
364. Nunes MC, Tan TC, Elmariah S, do Lago R, Margey R, Cruz-Gonzalez I, Zheng H, Handschumacher MD, Inglessis I, Palacios IF, Weyman AE, Hung J. The echo score revisited: impact of incorporating commissural morphology and leaflet displacement to the prediction of outcome for patients undergoing percutaneous mitral valvuloplasty. *Circulation* 2014;129:886-895.
365. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J* 1988;60:299-308.
366. Badheka AO, Shah N, Ghatak A, Patel NJ, Chothani A, Mehta K, Singh V, Patel N, Grover P, Deshmukh A, Panaich SS, Savani GT, Bhalara V, Arora S, Rathod A, Desai H, Kar S, Alfonso C, Palacios IF, Grines C, Schreiber T, Rihal CS, Makkar R, Cohen MG, O'Neill W, de Marchena E. Balloon mitral valvuloplasty in the United States: a 13-year perspective. *Am J Med* 2014;127:1126.e1126.e12.
367. Tomai F, Gaspardone A, Versaci F, Ghini AS, Altamura L, De Luca L, Gioffre G, Gioffre PA. Twenty year follow-up after successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty in a large contemporary series of patients with mitral stenosis. *Int J Cardiol* 2014;177:881-885.
368. Bouleti C, Jung B, Himbert D, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Garbarz E, Cormier B, Vahanian A. Relationship between valve calcification and long-term results of percutaneous mitral commissurotomy for rheumatic mitral stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:381-389.
369. Bouleti C, Jung B, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Garbarz E, Cormier B, Vahanian A. Reinterventions after percutaneous mitral commissurotomy during long-term follow-up, up to 20 years: the role of repeat percutaneous mitral commissurotomy. *Eur Heart J* 2013;34:1923-1930.
370. Kim JY, Kim SH, Myong JP, Kim YR, Kim TS, Kim JH, Jang SW, Oh YS, Lee MY, Rho TH. Outcomes of direct oral anticoagulants in patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1123-1131.
371. Song H, Kang DH, Kim JH, Park KM, Song JM, Choi KJ, Hong MK, Chung CH, Song JK, Lee JW, Park SW, Park SJ. Percutaneous mitral valvuloplasty versus surgical treatment in mitral stenosis with severe tricuspid regurgitation. *Circulation* 2007;116:246-250.
372. El Sabbagh A, Reddy YNV, Barros-Gomes S, Borlaug BA, MirandaWR, Pislaru SV, Nishimura RA, Pellikka PA. Low-gradient severe mitral stenosis: hemodynamic profiles, clinical characteristics, and outcomes. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e010736.
373. Kato N, Padang R, Scott CG, Guerrero M, Pislaru SV, Pellikka PA. The natural history of severe calcific mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:3048-3057.
374. Nishimura RA, Vahanian A, Eleid MF, Mack MJ. Mitral valve disease-current management and future challenges. *Lancet* 2016;387:1324-1334.
375. Barasch E, Gottdiener JS, Larsen EK, Chaves PH, Newman AB, Manolio TA. Clinical significance of calcification of the fibrous skeleton of the heart and atherosclerosis in community dwelling elderly. The Cardiovascular Health Study (CHS). *Am Heart J* 2006;151:39-47.
376. Alexis SL, Malik AH, El-Eshmawi A, George I, Sengupta A, Kodali SK, Hahn RT, Khalique OK, Zaid S, Guerrero M, Bapat VN, Leon MB, Adams DH, Tang GHL. Surgical and transcatheter mitral valve replacement in mitral annular calcification: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e018514.
377. Okuno T, Brugger N, Asami M, Heg D, Siontis GCM, Winkler MG, Lanz J, Grani C, Huber A, Stortecky S, George I, Kodali S, Pilgrim T, Windecker S, Khalique OK, Praz F. Clinical impact of mitral calcium volume in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2021;15:356-365.
378. Bertrand PB, Churchill TW, Yucel E, Namasivayam B, Bernard S, Nagata Y, He W, Andrews CT, Picard MH, Weyman AE, Levine RA, Hung J. Prognostic importance of the transmitral pressure gradient in mitral annular calcification with associated mitral valve dysfunction. *Eur Heart J* 2020;41:4321-4328.
379. Urena M, Himbert D, Brochet E, Carrasco JL, Jung B, Nataf P, Vahanian A. Transseptal transcatheter mitral valve replacement using balloon-expandable transcatheter heart valves: a step-by-step approach. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1905-1919.
380. Sud K, Agarwal S, Parashar A, Raza MQ, Patel K, Min D, Rodriguez LL, Krishnaswamy A, Mick SL, Gillinov AM, Tuzcu EM, Kapadia SR. Degenerative mitral stenosis: unmet need for percutaneous interventions. *Circulation* 2016;133:1594-1604.
381. Guerrero M, Urena M, Himbert D, Wang DD, Eleid M, Kodali S, George I, Chakravarty T, Mathur M, Holzhey D, Pershad A, Fang HK, O'Hair D, Jones N, Mahadevan VS, Dumontel N, Rodes-Cabau J, Piazza N, Ferrari E, Ciaburri D, Nejari M, DeLago A, Sorajja P, Zahr F, Rajagopal V, Whisenant B, Shah PB, Sinning JM, Witkowski A, Elchaniyoff H, Dvir D, Martin B, Attizzani GF, Gaia D, Nunes NSV, Fassa AA, Kerendi F, Pavlides G, Iyer V, Kaddissi G, Witzke C, Wudel J, Mishkel G, Raybuck B, Wang C, Waksman R, Palacios I, Cribier A, Webb J, Bapat V, Reisman M, Makkar R, Leon M, Rihal C, Vahanian A, O'Neill W, Feldman T. 1-Year outcomes of transcatheter mitral valve replacement in patients with severe mitral annular calcification. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1841-1853.
382. Yoon SH, Whisenant BK, Bleiziffer S, Delgado V, Dhoble A, Schofer N, Eschenbach L, Bansal E, Murdoch DJ, Ancona M, Schmidt T, Yzeiraj E, Vincent F, Niikura H, Kim WK, Asami M, Unbehaun A, Hirji S, Fujita B, Silaschi M, Tang GHL, Kuwata S, Wong SC, Frangieh AH, Barker CM, Davies JE, Lauten A, Deuschl F, Nombela-Franco L, Rampat R, Nicz PFG, Masson JB, Wijeyundera HC, Sievert H, Blackman DJ, Gutierrez-Ibanez E, Sugiyama D, Chakravarty T, Hildick-Smith D, de Brito FS, Jr., Jensen C, Jung C, Smalling RW, Arnold M, Redwood S, Kasel AM, Maisano F, Treede H, Ensminger SM, Kar S, Kaneko T, Pilgrim T, Sorajja P, Van Belle E, Prendergast BD, Bapat V, Modine T, Schofer J, Freker C, Kempfert J, Attizzani GF, Latib A, Schaefer U, Webb JG, Bax JJ, Makkar RR. Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. *Eur Heart J* 2019;40:441-451.
383. Guerrero M, Vemulapalli S, Xiang Q, Wang DD, Eleid M, Cabalka AK, Sandhu G, Salinger M, Russell H, Greenbaum A, Kodali S, George I, Dvir D, Whisenant B, Russo MJ, Pershad A, Fang K, Coylewright M, Shah P, Babaliaros V, Khan JM, Tommaso C, Saucedo J, Kar S, Makkar R, Mack M, Holmes D, Leon M, Bapat V, Thourani VH, Rihal C, O'Neill W, Feldman T. Thirty-day outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated mitral bioprostheses (valve-in-valve), failed surgical rings (valve-in-ring), and native valve with severe mitral annular calcification (valve-in-mitral annular calcification) in the United States: data from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology/Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13:e008425.
384. Wang DD, Guerrero M, Eng MH, Eleid MF, Meduri CU, Rajagopal V, Yadav PK, Fifer MA, Palacios IF, Rihal CS, Feldman TE, O'Neill WW. Alcohol septal ablation to prevent left ventricular outflow tract obstruction during transcatheter mitral valve replacement: first-in-man study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:1268-1279.
385. Khan JM, Babaliaros VC, Greenbaum AB, Foerster JR, Yazdani S, McCabe JM, Paone G, Eng MH, Leshnowar BG, Gleason PT, Chen MY, Wang DD, Tian X, Stine AM, Rogers T, Lederman RJ. Anterior leaflet laceration to prevent ventricular outflow tract obstruction during transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2521-2534.
386. El Sabbagh A, Eleid MF, Foley TA, Al-Hijji MA, Daly RC, Rihal CS, Said SM. Direct transatrial implantation of balloon-expandable valve for mitral stenosis with severe annular calcifications: early experience and lessons learned. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:162-169.
387. Praz F, Khalique OK, Lee R, Veeragandham R, Russell H, Guerrero M, Islam AM, Deaton DW, Kaneko T, Kodali SK, Leon MB, Bapat V, Takayama H, Borger MA, George I. Transatrial implantation of a transcatheter heart valve for severe mitral annular calcification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156:132-142.
388. Sorajja P, Gossil M, Babaliaros V, Rizik D, Conradi L, Bae R, Burke RF, Schaefer U, Lisko JC, Riley RD, Guyton R, Dumontel N, Berthoumieu P, Tchetché D, Blanke P, Cavalante JL, Sun B. Novel transcatheter mitral valve prosthesis for patients with severe mitral annular calcification. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1431-1440.
389. Topolsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, Oguz D, Michelena H, Maalouf J, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M. Burden of tricuspid regurgitation in patients diagnosed in the community setting. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:433-442.
390. Song H, Kim MJ, Chung CH, Choo SJ, Song MG, Song JM, Kang DH, Lee

- JW, Song JK. Factors associated with development of late significant tricuspid regurgitation after successful left-sided valve surgery. *Heart* 2009;95:931-936.
- 391.** Kwak JJ, Kim YJ, Kim MK, Kim HK, Park JS, Kim KH, Kim KB, Ahn H, Sohn DW, Oh BH, Park YB. Development of tricuspid regurgitation late after left-sided valve surgery: a single-center experience with long-term echocardiographic examinations. *Am Heart J* 2008;155:732-737.
- 392.** Ortiz-Leon XA, Posada-Martinez EL, Trejo-Paredes MC, Ivey-Miranda JB, Pereira J, Crandall I, DaSilva P, Bouman E, Brooks A, Gerardi C, Ugonabo I, Chen W, Houle H, Akar JG, Lin BA, McNamara RL, Lombo-Lievano B, Arias-Godinez JA, Sugeng L. Understanding tricuspid valve remodeling in atrial fibrillation using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:747-755.
- 393.** Kim JB, Spevack DM, Tunick PA, Bulling JR, Kronzon I, Chinitz LA, Reynolds HR. The effect of transvenous pacemaker and implantable cardioverter defibrillator lead placement on tricuspid valve function: an observational study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:284-287.
- 394.** Hoke U, Auger D, Thijssen J, Wolterbeek R, van der Velde ET, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V, Marsan NA. Significant lead-induced tricuspid regurgitation is associated with poor prognosis at long-term follow-up. *Heart* 2014;100:960-968.
- 395.** Anwardeen K, Rao R, Hazra S, Hay K, Dai H, Stoyanov N, Birnie D, Dwivedi G, Chan KL. Prevalence and significance of tricuspid regurgitation post-endocardial lead placement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:562-564.
- 396.** Prihadi EA, van der Bijl P, Gursay E, Abou R, Mara Vollema E, Hahn RT, Stone GW, Leon MB, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: new insights into natural history. *Eur Heart J* 2018;39:3574-3581.
- 397.** Benfari G, Antoine C, Miller WL, Thapa P, Topilsky Y, Rossi A, Michelena HI, Pislaru S, Enriquez-Sarano M. Excess mortality associated with functional tricuspid regurgitation complicating heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation* 2019;140:196-206.
- 398.** Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, Goedemans L, Mertens BJA, Gursay E, van Genderen OS, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Prognostic implications of right ventricular remodeling and function in patients with significant secondary tricuspid regurgitation. *Circulation* 2019;140:836-845.
- 399.** Muraru D, Badano LP, Nagata Y, Surkova E, Nabeshima Y, Genovese D, Otsuji Y, Guida V, Azzolina D, Palermo C, Takeuchi M. Development and prognostic validation of partition values to grade right ventricular dysfunction severity using 3D echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:10-21.
- 400.** Park JB, Lee SP, Lee JH, Yoon YE, Park EA, Kim HK, Lee W, Kim YJ, Cho GY, Sohn DW. Quantification of right ventricular volume and function using single-beat three-dimensional echocardiography: a validation study with cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:392-401.
- 401.** Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 2004;147:218-223.
- 402.** Song JM, Jang MK, Choi YS, Kim YJ, Min SY, Kim DH, Kang DH, Song JK. The vena contracta in functional tricuspid regurgitation: a real-time three-dimensional color Doppler echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:663-670.
- 403.** de Agustin JA, Viliani D, Vieira C, Islas F, Marcos-Alberca P, Gomez de Diego JJ, Nunez-Gil IJ, Almeria C, Rodrigo JL, Luaces M, Garcia-Fernandez MA, Macaya C, Perez de Isla L. Proximal isovelocity surface area by single-beat three-dimensional color Doppler echocardiography applied for tricuspid regurgitation quantification. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1063-1072.
- 404.** Chen TE, Kwon SH, Enriquez-Sarano M, Wong BF, Mankad SV. Three-dimensional color Doppler echocardiographic quantification of tricuspid regurgitation orifice area: comparison with conventional two-dimensional measures. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1143-1152.
- 405.** Dahou A, Ong G, Hamid N, Avenatti E, Yao J, Hahn RT. Quantifying tricuspid regurgitation severity: a comparison of proximal isovelocity surface area and novel quantitative Doppler methods. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:560-562.
- 406.** Utsunomiya H, Harada Y, Susawa H, Takahara K, Ueda Y, Izumi K, Itakura K, Ikenaga H, Hidaka T, Fukuda Y, Shiota T, Kihara Y. Comprehensive evaluation of tricuspid regurgitation location and severity using vena contracta analysis: a color Doppler three-dimensional transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:1526-1537.e2.
- 407.** Hahn RT, Zamorano JL. The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1342-1343.
- 408.** Nickenig G, Weber M, Lurz P, von Bardeleben RS, Sitges M, Sorajja P, Hausleiter J, Denti P, Trochu JN, Nabauer M, Dahou A, Hahn RT. Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. *Lancet* 2019;394:2002-2011.
- 409.** Nickenig G, Weber M, Schueler R, Hausleiter J, Nabauer M, von Bardeleben RS, Sotiriou E, Schafer U, Deuschl F, Kuck KH, Kreidel F, Juliard JM, Brochet E, Latib A, Agricola E, Baldus S, Friedrichs K, Vandrangi P, Verta P, Hahn RT, Maisano F. 6-Month outcomes of tricuspid valve reconstruction for patients with severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1905-1915.
- 410.** Santoro C, Marco Del Castillo A, Gonzalez-Gomez A, Monteagudo JM, Hinojar R, Lorente A, Abellas M, Vieitez JM, Garcia Martin A, Casas Rojo E, Ruiz S, Barrios V, Luis Moya J, Jimenez-Nacher JJ, Zamorano Gomez JL, Fernandez-Golfín C. Mid-term outcome of severe tricuspid regurgitation: are there any differences according to mechanism and severity? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1035-1042.
- 411.** Miura M, Alessandrini H, Alkhourair A, Attinger-Toller A, Biasco L, Lurz P, Braun D, Brochet E, Connelly KA, de Bruijn S, Denti P, Deuschl F, Estevez-Loureiro R, Fam N, Frerker C, Gavazzoni M, Hausleiter J, Himbert D, Ho E, Juliard JM, Kaple R, Besler C, Kodali S, Kreidel F, Kuck KH, Latib A, Lauten A, Monivas V, Mehr M, Muntane-Carol G, Nazif T, Nickenig G, Pedrazzini G, Philippon F, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodes-Cabau J, Schafer U, Schofer J, Sievert H, Tang GHL, Thiele H, Rommel KP, Vahanian A, von Bardeleben RS, Webb JG, Weber M, Windecker S, Winkel M, Zuber M, Leon MB, Maisano F, Hahn RT, Taramasso M, TriValve Investigators. Impact of massive or torrential tricuspid regurgitation in patients undergoing transcatheter tricuspid valve intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:1999-2009.
- 412.** Peri Y, Sadeh B, Sherez C, Hochstadt A, Biner S, Aviram G, Ingbir M, Nachmany I, Topaz G, Flint N, Keren G, Topilsky Y. Quantitative assessment of effective regurgitant orifice: impact on risk stratification, and cut-off for severe and torrential tricuspid regurgitation grade. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:768-776.
- 413.** Stocker TJ, Hertell H, Orban M, Braun D, Rommel KP, Ruf T, Ong G, Nabauer M, Deseive S, Fam N, von Bardeleben RS, Thiele H, Massberg S, Lurz P, Hausleiter J. Cardiopulmonary hemodynamic profile predicts mortality after transcatheter tricuspid valve repair in chronic heart failure. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:29-38.
- 414.** Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:405-409.
- 415.** Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, Michelena HI, Letourneau T, Suri RM, Pislaru S, Park S, Mahoney DW, Biner S, Enriquez-Sarano M. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:1185-1194.
- 416.** Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, Konigstein M, Ziv-Baran T, Richert E, Keren G, Banai S. Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:157-165.
- 417.** Topilsky Y, Inojosa JM, Benfari G, Vaturi O, Maltais S, Michelena H, Mankad S, Enriquez-Sarano M. Clinical presentation and outcome of tricuspid regurgitation in patients with systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2018;39:3584-3592.
- 418.** Kadri AN, Menon V, Sammour YM, Gajulapalli RD, Meenakshisundaram C, Nussairat L, Mohananeey D, Hernandez AV, Navia J, Krishnaswamy A, Griffin B, Rodriguez L, Harb SC, Kapadia S. Outcomes of patients with severe tricuspid regurgitation and congestive heart failure. *Heart* 2019;105:1813-1817.
- 419.** Stuge O, Liddicoat J. Emerging opportunities for cardiac surgeons within structural heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:1258-1261.
- 420.** Kilic A, Saha-Chaudhuri P, Rankin JS, Conte JV. Trends and outcomes of tricuspid valve surgery in North America: an analysis of more than 50,000 patients from the Society of Thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1546-1552.
- 421.** Dreyfus J, Ghalem N, Garbarz E, Cimadevilla C, Nataf P, Vahanian A, Caranahac G, Messika-Zeitoun D. Timing of referral of patients with severe isolated tricuspid valve regurgitation to surgeons (from a French nationwide database). *Am J Cardiol* 2018;122:323-326.
- 422.** Antunes MJ, Rodriguez-Palomares J, Prendergast B, De Bonis M, Rosenhek R, Al-Attar N, Barili F, Casselman F, Folliquet T, Iung B, Lancellotti P, Muneretto C, Obadia JF, Pierard L, Suwalski P, Zamorano P, ESC Working Groups of Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. Management of tricuspid valve regurgitation: position statement of the European Society of Cardiology Working Groups of Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:1022-1030.
- 423.** Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KM, Bahrami T. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg* 2005;79:127-132.
- 424.** Van de Veire NR, Braun J, Delgado V, Versteegh MI, Dion RA, Klautz RJ, Bax JJ. Tricuspid annuloplasty prevents right ventricular dilatation and progression of tricuspid regurgitation in patients with tricuspid annular dilatation undergoing mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1431-1439.
- 425.** Chikwe J, Itagaki S, Anyanwu A, Adams DH. Impact of concomitant tricuspid annuloplasty on tricuspid regurgitation, right ventricular function, and pulmonary artery hypertension after repair of mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1931-1938.
- 426.** Badhwar V, Rankin JS, He M, Jacobs JP, Furnary AP, Fazzalari FL, O'Brien S, Gammie JS, Shahian DM. Performing concomitant tricuspid valve repair at the time of mitral valve operations is not associated with increased operative mortality. *Ann Thorac Surg* 2017;103:587-593.
- 427.** Brescia AA, Ward ST, Watt TMF, Rosenbloom LM, Baker M, Khan S, Ziese E, Romano MA, Bolling SF, Michigan Mitral Research Group. Outcomes of guideline-directed concomitant annuloplasty for functional tricuspid regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2020;109:1227-1232.
- 428.** Axtell AL, Bhambhani V, Moonsamy P, Healy EW, Picard MH, Sundt TM, 3rd, Wasfy JH. Surgery does not improve survival in patients with isolated severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:715-725.
- 429.** Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, Reddy YNV, Bennett CE, Stulak JM, Miller VM, Nishimura RA. National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2953-2960.
- 430.** Dhoble A, Zhao Y, Vepongpa P, Lohin C, Smalling RW, Estrera A, Nguyen TC. National 10-year trends and outcomes of isolated and concomitant tricuspid valve surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2019;60:119-127.
- 431.** Alqahtani F, Berzingi CO, Aljohani S, Hijazi M, Al-Hallak A, Alkhouli M. Contemporary trends in the use and outcomes of surgical treatment of tricuspid regurgitation. *J Am Heart Assoc* 2017;6.

- 432.** Dreyfus J, Flagiello M, Bazire B, Eggenspieler F, Viau F, Riant E, Mbaki Y, Bohbot Y, Eyharts D, Senage T, Dubrulle H, Nicol M, Doguet F, Nguyen V, Coisne A, Le Tourneau T, Lavie-Badie Y, Tribouilloy C, Donal E, Tomasi J, Habib G, Selton-Suty C, Raffoul R, lung B, Obadia JF, Messika-Zeitoun D. Isolated tricuspid valve surgery: impact of aetiology and clinical presentation on outcomes. *Eur Heart J* 2020;41:4304-4317.
- 433.** Hamandi M, Smith RL, Ryan WH, Grayburn PA, Vasudevan A, George TJ, DiMaio JM, Hutcheson KA, Brinkman W, Szerlip M, Moore DO, Mack MJ. Outcomes of isolated tricuspid valve surgery have improved in the modern era. *Ann Thorac Surg* 2019;108:11-15.
- 434.** Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Prognostic implications of staging right heart failure in patients with significant secondary tricuspid regurgitation. *JACC Heart Fail* 2020;8:627-636.
- 435.** McCarthy PM, Bhudia SK, Rajeswaran J, Hoercher KJ, Lytle BW, Cosgrove DM, Blackstone EH. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:674-685.
- 436.** Chang BC, Lim SH, Yi G, Hong YS, Lee S, Yoo KJ, Kang MS, Cho BK. Long-term clinical results of tricuspid valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1317-1323.
- 437.** Glikson M, Nielsen JC, Michowitz Y, Kronborg MB, Auricchio A, Barbash IM, Barabás JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Burri H, Coats AJS, Deharo JC, Delgado V, Diller GP, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thyllén I, Tolosana JM, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;doi:10.1093/eurheartj/ehab364.
- 438.** Fam NP, Braun D, von Bardeleben RS, Nabauer M, Ruf T, Connelly KA, Ho E, Thiele H, Lurz P, Weber M, Nickenig G, Narang A, Davidson CJ, Hausleiter J. Compassionate use of the PASCAL transcatheter valve repair system for severe tricuspid regurgitation: a multicenter, observational, first-in-human experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:2488-2495.
- 439.** Lurz P, Stephan von Bardeleben R, Weber M, Sitges M, Sorajja P, Hausleiter J, Denti P, Trochu JN, Nabauer M, Tang GHL, Biaggi P, Ying SW, Trusty PM, Dahou A, Hahn RT, Nickenig G, TRILUMINATE Investigators. Transcatheter edge-to-edge repair for treatment of tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:229-239.
- 440.** Kodali S, Hahn RT, Eleid MF, Kipperman R, Smith R, Lim DS, Gray WA, Narang A, Pislaru SV, Koulogiannis K, Grayburn P, Fowler D, Hawthorne K, Dahou A, Deo SH, Vandrange P, Deuschl F, Mack MJ, Leon MB, Feldman T, Davidson CJ, CLASP TR EFS Investigators. Feasibility study of the transcatheter valve repair system for severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:345-356.
- 441.** Nickenig G, Weber M, Schuler R, Hausleiter J, Nabauer M, von Bardeleben RS, Sotiriou E, Schafer U, Deuschl F, Alessandrini H, Kreidel F, Juliard JM, Brochet E, Latib A, Montorfano M, Agricola E, Baldus S, Friedrichs KP, Deo SH, Gilmore SY, Feldman T, Hahn RT, Maisano F. Tricuspid valve repair with the Cardioband system: two-year outcomes of the multicenter, prospective TRI-REPAIR study. *EuroIntervention* 2021;16:e1264-e1271.
- 442.** Hahn RT, Kodali S, Fam N, Bapat V, Bartus K, Rodes-Cabau J, Dagenais F, Estevez-Loureiro R, Forteza A, Kapadia S, Latib A, Maisano F, McCarthy P, Navia J, Ong G, Peterson M, Petrossian G, Pozzoli A, Reinartz M, Ricciardi MJ, Robinson N, Sievert H, Taramasso M, Agarwal V, Bedard E, Tarantini G, Colli A. Early multinational experience of transcatheter tricuspid valve replacement for treating severe tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2482-2493.
- 443.** Fam NP, von Bardeleben RS, Hensey M, Kodali SK, Smith RL, Hausleiter J, Ong G, Boone R, Ruf T, George I, Szerlip M, Nabauer M, Ali FM, Moss R, Bapat V, Schnitzler K, Kreidel F, Ye J, Deva DP, Mack MJ, Grayburn PA, Peterson MD, Leon MB, Hahn RT, Webb JG. Transcatheter tricuspid valve replacement with the EVOQUE system: a multicenter, observational, first-in-human experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:501-511.
- 444.** Lu FL, Ma Y, An Z, Cai CL, Li BL, Song ZG, Han L, Wang J, Qiao F, Xu ZY. First-in-man experience of transcatheter tricuspid valve replacement with luxvalve in high-risk tricuspid regurgitation patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:1614-1616.
- 445.** Rommel KP, Besler C, Noack T, Blazek S, von Roeder M, Fengler K, Ender J, Gutberlet M, Desch S, Borger MA, Thiele H, Lurz P. Physiological and clinical consequences of right ventricular volume overload reduction after transcatheter treatment for tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:1423-1434.
- 446.** Montalto C, Sticchi A, Crimi G, Laricchia A, Khokhar A, Giannini F, Ferlini M, Colombo A, Latib A, Mangieri A. Functional and echocardiographic improvement after transcatheter repair for tricuspid regurgitation: a systematic review and pooled analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2719-2729.
- 447.** Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Biasio L, Lurz P, Braun D, Brochet E, Connelly KA, de Bruijn S, Denti P, Deuschl F, Estevez-Loureiro R, Fam N, Frerker C, Gavazzoni M, Hausleiter J, Ho E, Juliard JM, Kaple R, Besler C, Kodali S, Kreidel F, Kuck KH, Latib A, Lauten A, Monivas V, Mehr M, Muntane-Carol G, Nazif T, Nickenig G, Pedrazzini G, Philippou F, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodes-Cabau J, Schafer U, Schofer J, Sievert H, Tang GHL, Thiele H, Topilsky Y, Rommel KP, Delgado V, Vahanian A, von Bardeleben RS, Webb JG, Weber M, Windecker S, Winkel M, Zuber M, Leon MB, Hahn RT, Bax JJ, Enriquez-Sarano M, Maisano F. Transcatheter versus medical treatment of patients with symptomatic severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2998-3008.
- 448.** Prihadi EA, Delgado V, Hahn RT, Leipsic J, Min JK, Bax JJ. Imaging needs in novel transcatheter tricuspid valve interventions. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:736-754.
- 449.** Hahn RT. State-of-the-art review of echocardiographic imaging in the evaluation and treatment of functional tricuspid regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9.
- 450.** Utsunomiya H, Itabashi Y, Mihara H, Berdejo J, Kobayashi S, Siegel RJ, Shiota T. Functional tricuspid regurgitation caused by chronic atrial fibrillation: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10.
- 451.** Filsoofi F, Anyanwu AC, Salzberg SP, Frankel T, Cohn LH, Adams DH. Long-term outcomes of tricuspid valve replacement in the current era. *Ann Thorac Surg* 2005;80:845-850.
- 452.** Yeter E, Ozlem K, Kilic H, Ramazan A, Acikel S. Tricuspid balloon valvuloplasty to treat tricuspid stenosis. *J Heart Valve Dis* 2010;19:159-160.
- 453.** Unger P, Pibarot P, Tribouilloy C, Lancellotti P, Maisano F, lung B, Pierard L. European Society of Cardiology Council on Valvular Heart Disease. Multiple and mixed valvular heart diseases. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007862.
- 454.** Egbe AC, Luis SA, Padang R, Warnes CA. Outcomes in moderate mixed aortic valve disease: is it time for a paradigm shift? *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2321-2329.
- 455.** Egbe AC, Poterucha JT, Warnes CA. Mixed aortic valve disease: midterm outcome and predictors of adverse events. *Eur Heart J* 2016;37:2671-2678.
- 456.** Zilberszac R, Gabriel H, Schemper M, Zahler D, Czerny M, Maurer G, Rosenhek R. Outcome of combined stenotic and regurgitant aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1489-1495.
- 457.** Unger P, Tribouilloy C. Aortic stenosis with other concomitant valvular disease: aortic regurgitation, mitral regurgitation, mitral stenosis, or tricuspid regurgitation. *Cardiol Clin* 2020;38:33-46.
- 458.** Philip JL, Zens T, Lozonchi L, De Oliveira NC, Osaki S, Kohmoto T, Akhter SA, Tang PC. Outcomes of surgical aortic valve replacement for mixed aortic valve disease. *J Thorac Dis* 2018;10:4042-4051.
- 459.** Chahine J, Kadri AN, Gajulapalli RD, Krishnaswamy A, Mick S, Perez O, Lak H, Nair RM, Montane B, Tak J, Tuzcu EM, Griffin B, Svensson LG, Harb SC, Kapadia SR. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in mixed aortic valve disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:2299-2306.
- 460.** Yang LT, Enriquez-Sarano M, Scott CG, Padang R, Maalouf JF, Pellikka PA, Michelena HI. Concomitant mitral regurgitation in patients with chronic aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:233-246.
- 461.** Mehr M, Karam N, Taramasso M, Ouarrak T, Schneider S, Lurz P, von Bardeleben RS, Fam N, Pozzoli A, Lubos E, Boekstegers P, Schillinger W, Plicht B, Eggebrecht H, Baldus S, Senges J, Maisano F, Hausleiter J, TriValve, TRAMI Investigators. Combined tricuspid and mitral versus isolated mitral valve repair for severe MR and TR: an analysis from the TriValve and TRAMI registries. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:543-550.
- 462.** Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, Lingala B, Patrick WL, Fischbein MP, Woo YJ. Mechanical or biologic prostheses for aortic-valve and mitral-valve replacement. *N Engl J Med* 2017;377:1847-1857.
- 463.** Head SJ, Celik M, Kappetein AP. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:2183-2191.
- 464.** Diaz R, Hernandez-Vaquero D, Alvarez-Cabo R, Avanzas P, Silva J, Moris C, Pascual I. Long-term outcomes of mechanical versus biological aortic valve prosthesis: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;158:706-714.e18.
- 465.** David TE, Ouzounian M, David CM, Lafreniere-Roula M, Manlhiot C. Late results of the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157:201-208.
- 466.** Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves. *Heart* 2019;105:1432-1436.
- 467.** Duan L, Doctor JN, Adams JL, Romley JA, Nguyen LA, An J, Lee MS. Comparison of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic heart valves. *Am J Cardiol* 2021;146:22-28.
- 468.** Pasciolla S, Zizza LF, Le T, Wright K. Comparison of the efficacy and safety of direct oral anticoagulants and warfarin after bioprosthetic valve replacements. *Clin Drug Investig* 2020;40:839-845.
- 469.** Russo V, Carbone A, Attena E, Rago A, Mazzone C, Proietti R, Parisi V, Scotti A, Nigro G, Golino P, D'Onofrio A. Clinical benefit of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic heart valves. *Clin Ther* 2019;41:2549-2557.
- 470.** Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T, Lancellotti P, Sondergaard L, Ludman PF, Tamburino C, Piazza N, Hancock J, Mehili J, Byrne RA, Baumbach A, Kappetein AP, Windecker S, Bax J, Haude M. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017;38:3382-3390.
- 471.** Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, Khandheria BK, Levine RA, Marx GR, Miller FA, Jr., Nakatani S, Quinones MA, Rakowski H, Rodriguez LL, Swaminathan M, Waggoner AD, Weissman NJ, Zabalgaita M; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; Task Force on Prosthetic Valves; American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee; Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association; European Association of Echocardiography; European Society of Cardiology; Japanese Society of Echocardiography; Canadian Society of Echocardiography; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association; European Association of Echocardiography; European Soci-

ety of Cardiology; Japanese Society of Echocardiography; Canadian Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and Doppler ultrasound: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:975-1014.

472. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89:635-641.

473. Mok CK, Boey J, Wang R, Chan TK, Cheung KL, Lee PK, Chow J, Ng RP, Tse TF. Warfarin versus dipyridamol-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *Circulation* 1985;72:1059-1063.

474. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobbey MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F, RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-1214.

475. lung B, Rodes-Cabau J. The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties. *Eur Heart J* 2014;35:2942-2949.

476. Caldeira D, David C, Santos AT, Costa J, Pinto FJ, Ferreira JJ. Efficacy and safety of low molecular weight heparin in patients with mechanical heart valves: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12:650-659.

477. Laffort P, Roudaut R, Roques X, Lafitte S, Deville C, Bonnet J, Baudet E. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:739-746.

478. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojovic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, Dunning J, Gudbjartsson T, Linker NJ, Sandoval E, Thielmann M, Jeppsson A, Landmesser U. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:5-33.

479. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, Prendergast B, lung B, Bjornstad H, Leport C, Hall RJ, Vahanian A, Working Groups on Valvular Heart Disease; Thrombosis and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005;26:2463-2471.

480. Torella M, Torella D, Chiodini P, Franciulli M, Romano G, De Santo L, De Feo M, Amarelli C, Sasso FC, Salvatore T, Ellison GM, Indolfi C, Cotrufo M, Nappi G. LOWERing the Intensity of oral anticoagulant Therapy in patients with bileaflet mechanical aortic valve replacement: results from the "LOWERINGIT" Trial. *Am Heart J* 2010;160:171-178.

481. Puskas J, Gerdich M, Nichols D, Quinn R, Anderson C, Rhenman B, Fermin L, McGrath M, Kong B, Hughes C, Sethi G, Wait M, Martin T, Graeve A, PROACT Investigators. Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: interim results from the prospective randomized on-X valve anticoagulation clinical trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1202-1210; discussion 1210-1201.

482. Heneghan C, Ward A, Perera R, Self-Monitoring Trialist C, Bankhead C, Fuller A, Stevens R, Bradford K, Tyndel S, Alonso-Coello P, Ansell J, Beyth R, Bernardo A, Christensen TD, Cromheecke ME, Edson RG, Fitzmaurice D, Gadisseur AP, Garcia-Alamino JM, Gardiner C, Hasenkam JM, Jacobson A, Kaatz S, Kamali F, Khan TI, Knight E, Kortke H, Levi M, Matchar D, Menendez- Jandula B, Rakovac I, Schaefer C, Siebenhofer A, Souto JC, Sunderji R, Gin K, Shalansky K, Voller H, Wagner O, Zittermann A. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012;379:322-334.

483. Crowther MA, Agno B, Garcia D, Wang L, Witt DM, Clark NP, Blostein MD, Kahn SR, Vesely SK, Schulman S, Kovacs MJ, Rodger MA, Wells P, Anderson D, Ginsberg J, Selby R, Siragusa S, Silingardi M, Dowd MB, Kearon C. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:293-300.

484. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, Sibbing D, Ten Berg J, Grove EL, Weiss TW, Collet JP, Andreotti F, Gulba DC, Lip GYH, Husted S, Vilahur G, Morais J, Verheugt FWA, Lanais A, Al-Shahi Salman R, Steg PG, Huber K, ESC Working Group on Thrombosis. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2017;38:1455-1462.

485. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra D. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2003;163:2469-2473.

486. Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD003464.

487. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gads-

boll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrom SZ, Poulsen HE, Kober L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170:1433-1441.

488. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL, BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-833.

489. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoeft A, Huber K, lung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Luscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C, Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35:2383-2431.

490. Gellatly RM, Leet A, Brown KE. Fondaparinux: an effective bridging strategy in heparin-induced thrombocytopenia and mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:118.

491. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien S, Booth ME, Dokholyan RS, Douglas PS, Peterson ED, DEDe AVR Research Team. Early anticoagulation of bioprosthetic aortic valves in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:971-977.

492. Merie C, Kober L, Skov Olsen P, Andersson C, Gislason G, Skov Jensen J, Torp-Pedersen C. Association of warfarin therapy duration after bioprosthetic aortic valve replacement with risk of mortality, thromboembolic complications, and bleeding. *JAMA* 2012;308:2118-2125.

493. Christersson C, James SK, Lindhagen L, Ahlsson A, Friberg O, Jeppsson A, Stahle E. Comparison of warfarin versus antiplatelet therapy after surgical bioprosthetic aortic valve replacement. *Heart* 2020;106:838-844.

494. Rafiq S, Steinbruchel DA, Lilleur NB, Moller CH, Lund JT, This JJ, Kober L, Olsen PS. Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve implantation: warfarin versus aspirin, a randomized controlled trial. *Thromb Res* 2017;150:104-110.

495. Maes F, Stabile E, Ussia GP, Tamburino C, Pucciarelli A, Masson JB, Marsal JR, Barbanti M, Cote M, Rodes-Cabau J. Meta-analysis comparing single versus dual antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2018;122:310-315.

496. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, Frambach P, De Bruyne B, van Houwelingen GK, Van Der Heyden JAS, Tousek P, van der Kley F, Buyschaert I, Schotborgh CE, Ferdinande B, van der Harst P, Roosen J, Peper J, Thielen FWF, Veenstra L, Chan Pin Yin D, Swaans MJ, Rensing B, van 't Hof AWJ, Timmers L, Kelder JC, Stella PR, Baan J, Ten Berg JM. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med* 2020;383:1447-1457.

497. Dangas GD, Tijssen JGP, Wohlrle J, Sondergaard L, Gilard M, Mollmann H, Makkar RR, Herrmann HC, Giustino G, Baldus S, De Backer O, Guimaraes AHC, Gullestad L, Kini A, von Lewinski D, Mack M, Moreno R, Schafer U, Seeger J, Tchetche D, Thomitzek K, Valgimigli M, Vranckx P, Welsh RC, Wildgoose P, Volkl AA, Zazula A, van Amsterdam RGM, Mehran R, Windecker S, GALILEO Investigators. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020;382:120-129.

498. Pagnesi M, Moroni F, Beneduce A, Giannini F, Colombo A, Weisz G, Latib A. Thrombotic risk and antithrombotic strategies after transcatheter mitral valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:2388-2401.

499. Guimaraes HP, Lopes RD, de Barros ESPGM, Liporace IL, Sampaio RO, Tarasoutchi F, Hoffmann-Filho CR, de Lemos Soares Patriota R, Leiria TLL, Lamprea D, Precoma DB, Atik FA, Silveira FS, Farias FR, Barreto DO, Almeida AP, Zilli AC, de Souza Neto JD, Cavalcante MA, Figueira F, Kojima FCS, Damiani L, Santos RHN, Valeis N, Campos VB, Saraiva JFK, Fonseca FH, Pinto IM, Magalhaes CC, Ferreira JFM, Alexander JH, Pavanetto R, Cavalcanti AB, Berwanger O, RIVER Trial Investigators. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. *N Engl J Med* 2020;383:2117-2126.

500. Shim CY, Seo J, Kim YJ, Lee SH, De Caterina R, Lee S, Hong GR; Explore the Efficacy and Safety of Edoxaban in Patients after Heart Valve Repair or Bioprosthetic Valve Replacement (ENAVLE) study group. Efficacy and safety of edoxaban in patients early after surgical bioprosthetic valve implantation or valve repair: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.01.127.

501. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, Frambach P, De Bruyne B, van Houwelingen GK, Van Der Heyden JAS, Tousek P, van der Kley F, Buyschaert I, Schotborgh CE, Ferdinande B, van der Harst P, Roosen J, Peper J, Thielen FWF, Veenstra L, Chan Pin Yin D, Swaans MJ, Rensing B, van 't Hof AWJ, Timmers L, Kelder JC, Stella PR, Baan J, Ten Berg JM. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med* 2020;382:1696-1707.

502. Jochheim D, Barbanti M, Capretti G, Stefanini GG, Hapfelmeier A, Zdrozny M, Baquet M, Fischer J, Theiss H, Todaro D, Chieffo A, Presbitero P, Colombo A, Massberg S, Tamburino C, Mehili J. Oral anticoagulant type and outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:1566-1576.

503. van der Wall SJ, Olshoorn JR, Heuts S, Klautz RJM, Tomsic A, Jansen EK, Vonk ABA, Sardari Nia P, Klok FA, Huisman MV. Antithrombotic therapy after mitral valve repair: VKA or aspirin? *J Thromb Thrombolysis* 2018;46:473-481.

- 504.** Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, Kaatz S, Douketis J, Jacobson A, Petersen H, REGIMEN Investigators. Perioperative bridging therapy with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves on long-term oral anticoagulants (from the REGIMEN Registry). *Am J Cardiol* 2008;102:883-889.
- 505.** Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM, WOEST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-1115.
- 506.** Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-2434.
- 507.** Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH, AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-1524.
- 508.** Fiedler KA, Maeng M, Mehili J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1619-1629.
- 509.** Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, Reimitz PE, Smolnik R, Zierhut W, Goette A. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1335-1343.
- 510.** Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, Sorensen R, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014;129:1577-1585.
- 511.** Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H, AFIRE Investigators. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019;381:1103-1113.
- 512.** Collet JP, Thiele H, Barabato E, Barthelemy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edwardsen T, Folliquet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehili J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289-1367.
- 513.** Dewilde WJ, Janssens PW, Kelder JC, Verheugt FW, De Smet BJ, Adriaenssens T, Vrolix M, Brueren GB, Van Mieghem C, Cornelis K, Vos J, Breet NJ, ten Berg JM. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention* 2015;11:381-390.
- 514.** Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, Halvorsen S, Lau D, Lopez-Cabanillas N, Lettino M, Marin F, Obel I, Rubboli A, Storey RF, Valgimigli M, Huber K, ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace* 2019;21:192-193.
- 515.** Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, Renda G, Ruff CT, Trevisan M, Nordio F, Mercuri MF, Antman E, Giugliano RP, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban for the prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic valves. *Circulation* 2017;135: 1273-1275.
- 516.** Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Babuty D, Angoulvant D, Lip GY, Fauchier L. Prognostic value of CHA₂DS₂-VASc score in patients with 'non-valvular atrial fibrillation' and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J* 2015;36:1822-1830.
- 517.** Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Angoulvant D, Babuty D, Lip GY, Fauchier L. Oral anticoagulation, stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation and valve bioprosthesis. The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemostasis* 2016;115:1056-1063.
- 518.** Siontis KC, Yao X, Gersh BJ, Noseworthy PA. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease other than significant mitral stenosis and mechanical valves: a meta-analysis. *Circulation* 2017;135:714-716.
- 519.** Russo A, Grigioni F, Avierinos JF, Freeman WK, Suri R, Michelena H, Brown R, Sundt TM, Enriquez-Sarano M. Thromboembolic complications after surgical correction of mitral regurgitation incidence, predictors, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1203-1211.
- 520.** Butnaru A, Shaheen J, Tzivoni D, Tauber R, Bitran D, Silberman S. Diagnosis and treatment of early bioprosthetic malfunction in the mitral valve position due to thrombus formation. *Am J Cardiol* 2013;112:1439-1444.
- 521.** Rodes-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, Garcia Del Blanco B, Pelletier M, Webb JG, Al-Qoofi F, Genereux P, Maluenda G, Thoenes M, Paradis JM, Chahmandi C, Serra V, Dumont E, Cote M. Aspirin versus aspirin plus clopidogrel as antithrombotic treatment following transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve: the ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1357-1365.
- 522.** Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, Hahn RT, Rosenhek R, Webb JG, Treede H, Sarano ME, Feldman T, Wijeyundera HC, Topolsky Y, Aupart M, Reardon MJ, Mackensen GB, Szeto WY, Kornowski R, Gammie JS, Yoganathan AP, Arbel Y, Borger MA, Simonato M, Reisman M, Makkar RR, Abizaid A, McCabe JM, Dahle G, Aldea GS, Leipsic J, Pibarot P, Moat NE, Mack MJ, Kappetein AP, Leon MB, VIVID Investigators. Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves. *Circulation* 2018;137:388-399.
- 523.** Tam DY, Dharma C, Rocha RV, Ouzounian M, Wijeyundera HC, Austin PC, Chikwe J, Gaudino M, Fremes SE. Transcatheter ViV versus redo surgical AVR for the management of failed biological prosthesis: early and late outcomes in a propensity-matched cohort. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:765-774.
- 524.** Bleiziffer S, Simonato M, Webb JG, Rodes-Cabau J, Pibarot P, Kornowski R, Windecker S, Erlebach M, Duncan A, Seifert MJ, Unbehauen A, Frerker C, Conzelmann L, Wijeyundera H, Kim WK, Montorfano M, Latib A, Tchetché D, Allali A, Abdel-Wahab M, Orvin K, Stortecky S, Nissen H, Holzamer A, Urena M, Testa L, Agrifoglio M, Whisenant B, Sathananthan J, Napodano M, Landi A, Fiorina C, Zittermann A, Veulemans V, Sinning JM, Saia F, Brecker S, Presbitero P, De Backer O, Sondergaard L, Bruschi G, Franco LN, Petronio AS, Barbanti M, Cerillo A, Spargias K, Schofer J, Cohen M, Munoz-Garcia A, Finkelstein A, Adam M, Serra V, Teles RC, Champagnac D, Iadanza A, Chodor P, Eggebrecht H, Welsh R, Caixeta A, Salizzoni S, Dager A, Auffret V, Cheema A, Ubbén T, Ancona M, Rudolph T, Gummert J, Tseng E, Noble S, Bunc M, Roberts D, Kass M, Gupta A, Leon MB, Dvir D. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic valves. *Eur Heart J* 2020;41:2731-2742.
- 525.** Hirji SA, Percy ED, Zogg CK, Malaczky A, Harloff MT, Yazdchi F, Kaneko T. Comparison of in-hospital outcomes and readmissions for valve-in-valve transcatheter aortic valve replacement vs. reoperative surgical aortic valve replacement: a contemporary assessment of real-world outcomes. *Eur Heart J* 2020;41:2747-2755.
- 526.** Barbanti M, Costa G, Picci A, Criscione E, Reddavid C, Valvo R, Todaro D, Deste W, Condorelli A, Scalia M, Licciardello A, Politi G, De Luca G, Strazzieri O, Motta S, Garretto V, Veroux P, Giaquinta A, Giuffrida A, Sgroi C, Leon MB, Webb JG, Tamburino C. Coronary cannulation after transcatheter aortic valve replacement: the RE-ACCESS Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2542-2555.
- 527.** De Backer O, Landes U, Fuchs A, Yoon SH, Mathiassen ON, Sedaghat A, Kim WK, Pilgrim T, Buzzatti N, Ruile P, El Sabbagh A, Barbanti M, Fiorina C, Nombela-Franco L, Steinvil A, Finkelstein A, Montorfano M, Maurovich-Horvat P, Kofoed KF, Blanke P, Bunc M, Neumann FJ, Latib A, Windecker S, Sinning JM, Norgaard BL, Makkar R, Webb JG, Sondergaard L. Coronary access after TAVR-in-TAVR as evaluated by multidetector computed tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2528-2538.
- 528.** Jawitz OK, Gulack BC, Grau-Sepulveda MV, Matsouka RA, Mack MJ, Holmes DR, Jr., Carroll JD, Thourani VH, Brennan JM. Reoperation after transcatheter aortic valve replacement: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons Database. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:1515-1525.
- 529.** Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, Pasic M, Waksman R, Kodali S, Barbanti M, Latib A, Schaefer U, Rodes-Cabau J, Treede H, Piazza N, Hildick-Smith D, Himbert D, Walther T, Hengstenberg C, Nissen H, Bekerjedjan R, Presbitero P, Ferrari E, Segev A, de Weger A, Windecker S, Moat NE, Napodano M, Wilbring M, Cerillo AG, Brecker S, Tchetché D, Lefevre T, De Marco F, Fiorina C, Petronio AS, Teles RC, Testa L, Laborde JC, Leon MB, Kornowski R. Valve-in-Valve International Data Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA* 2014;312:162-170.
- 530.** Ye J, Cheung A, Yamashita M, Wood D, Peng D, Gao M, Thompson CR, Munt B, Moss RR, Blanke P, Leipsic J, Dvir D, Webb JG. Transcatheter aortic and mitral valve-in-valve implantation for failed surgical bioprosthetic valves: an 8-year single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1735-1744.
- 531.** Simonato M, Whisenant B, Ribeiro HB, Webb JG, Kornowski R, Guerrero M, Wijeyundera H, Sondergaard L, De Backer O, Villablanca P, Rihal C, Eleid M, Kempfert J, Unbehauen A, Erlebach M, Casselman F, Adam M, Montorfano M, Ancona M, Saia F, Ubbén T, Meincke F, Napodano M, Codner P, Schofer J, Pelletier M, Cheung A, Shuvy M, Palma JH, Gaia DF, Duncan A, Hildick-Smith D, Veulemans V, Sinning JM, Arbel Y, Testa L, de Weger A, Elthachanoff H, Hemery T, Landes U, Tchetché D, Dumonteil N, Rodes-Cabau J, Kim WK, Spargias K, Kourkovi P, Ben-Yehuda O, Teles RC, Barbanti M, Fiorina C, Thukkani A, Mackensen GB, Jones N, Presbitero P, Petronio AS, Allali A, Champagnac D, Bleiziffer S, Rudolph T, Iadanza A, Salizzoni S, Agrifoglio M, Nombela-Franco L, Bonaros N, Kass M, Bruschi G, Amabile N, Chhatrwalla A, Messina A, Hirji SA, Andreas M, Welsh R, Schoels W, Hellig F, Windecker S, Stortecky S, Maisano F, Stone GW, Dvir D. Transcatheter mitral valve replacement after surgical repair or replacement: comprehensive midterm evaluation of valve-in-valve and valve-in-ring implantation from the VIVID Registry. *Circulation* 2021;143:104-116.
- 532.** Sengupta A, Yazdchi F, Alexis SL, Percy E, Premkumar A, Hirji S, Bapat VN, Bhatt DL, Kaneko T, Tang GHL. Reoperative mitral surgery versus transcatheter mitral valve replacement: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019854.

- 533.** Urena M, Vahanian A, Brochet E, Ducrocq G, Iung B, Himbert D. Current indications for transcatheter mitral valve replacement using transcatheter aortic valves: valve-in-valve, valve-in-ring, and valve-in-mitral annulus calcification. *Circulation* 2021;143:178-196.
- 534.** Little SH, Bapat V, Blanke P, Guerrero M, Rajagopal V, Siegel R. Imaging guidance for transcatheter mitral valve intervention on prosthetic valves, rings, and annular calcification. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:22-40.
- 535.** Fallon JM, DeSimone JP, Brennan JM, O'Brien S, Thibault DP, DiScipio AW, Pibarot P, Jacobs JP, Malenka DJ. The incidence and consequence of prosthesis-patient mismatch after surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2018;106:14-22.
- 536.** Flameng W, Herregods MC, Vercalsteren M, Herijgers P, Bogaerts K, Meuris B. Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *Circulation* 2010;121:2123-2129.
- 537.** Zorn GL, 3rd, Little SH, Tadors P, Deeb GM, Gleason TG, Heiser J, Kleiman NS, Oh JK, Popma JJ, Adams D, Huang J, Reardon MJ. Prosthesis-patient mismatch in high-risk patients with severe aortic stenosis: a randomized trial of a self-expanding prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:1014-1022, 1023. e1-3.
- 538.** Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RL, Pibarot P, Mack MJ, Takkenberg JJ, Bogers AJ, Kappetein AP. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *Eur Heart J* 2012;33:1518-1529.
- 539.** Sorajja P, Bae R, Lesser JA, Pedersen WA. Percutaneous repair of paravalvular prosthetic regurgitation: patient selection, techniques and outcomes. *Heart* 2015;101:665-673.
- 540.** Ruiz CE, Hahn RT, Berberi A, Borer JS, Cutlip DE, Fontana G, Gerosa G, Ibrahim R, Jelnin V, Jiliahawi H, Jolicœur EM, Kliger C, Kronzon I, Leipsic J, Maisano F, Millan X, Nataf P, O'Gara PT, Pibarot P, Ramee SR, Rihal CS, Rodes-Cabau J, Sorajja P, Suri R, Swain JA, Turi ZG, Tuzcu EM, Weissman NJ, Zamorano JL, Serruys PW, Leon MB, Paravalvular Leak Academic Research Consortium. Clinical trial principles and endpoint definitions for paravalvular leaks in surgical prostheses. *Eur Heart J* 2018;39:1224-1245.
- 541.** Chakravarty T, Sondergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF, Jiliahawi H, Shiota T, Abramowitz Y, Jorgensen TH, Rami T, Israr S, Fontana G, de Knecht M, Fuchs A, Lyden P, Trento A, Bhatt DL, Leon MB, Makkar RR, Resolve, SAVORY Investigators. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet* 2017;389:2383-2392.
- 542.** Karthikeyan G, Senguttuvan NB, Joseph J, Devasenapathy N, Bahl VK, Airan B. Urgent surgery compared with fibrinolytic therapy for the treatment of left-sided prosthetic heart valve thrombosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Heart J* 2013;34:1557-1566.
- 543.** Laplace G, Lafitte S, Labeque JN, Perron JM, Baudet E, Deville C, Roques X, Roudaut R. Clinical significance of early thrombosis after prosthetic mitral valve replacement: a postoperative monocentric study of 680 patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1283-1290.
- 544.** Petrescu I, Egbe AC, Ionescu F, Nkomo VT, Greason KL, Pislaru C, Pellikka PA, Connolly HM, Pislaru SV. Long-term outcomes of anticoagulation for bioprosthetic valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:857-866.
- 545.** Sellers SL, Turner CT, Sathananthan J, Cartledge TRG, Sin F, Bouchareb R, Mooney J, Norgaard BL, Bax JJ, Bernatchez PN, Dweck MR, Granville DJ, Newby DE, Lauck S, Webb JG, Payne GW, Pibarot P, Blanke P, Seidman MA, Leipsic JA. Transcatheter aortic heart valves: histological analysis providing insight to leaflet thickening and structural valve degeneration. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:135-145.
- 546.** De Backer O, Dangas GD, Jiliahawi H, Leipsic JA, Terkelsen CJ, Makkar R, Kini AS, Veien KT, Abdel-Wahab M, Kim WK, Balan P, Van Mieghem N, Mathiassen ON, Jeger RV, Arnold M, Mehran R, Guimaraes AHC, Norgaard BL, Kofoed KF, Blanke P, Windecker S, Sondergaard L, GALILEO-4D Investigators. Reduced leaflet motion after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020;382:130-139.
- 547.** Alkhouli M, Rihal CS, Zack CJ, Eleid MF, Maor E, Sarraf M, Cabalka AK, Reeder GS, Hagler DJ, Maalouf JF, Nkomo VT, Schaff HV, Said SM. Transcatheter and surgical management of mitral paravalvular leak: long-term outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1946-1956.
- 548.** Dakik HA, Chehab O, Eldirani M, Sbeity E, Karam C, Abou Hassan O, Msheik M, Hassan H, Msheik A, Kaspar C, Makki M, Tamim H. A new index for preoperative cardiovascular evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3067-3078.
- 549.** Tashiro T, Pislaru SV, Blustin JM, Nkomo VT, Abel MD, Scott CG, Pellikka PA. Perioperative risk of major non-cardiac surgery in patients with severe aortic stenosis: a reappraisal in contemporary practice. *Eur Heart J* 2014;35:2372-2381.
- 550.** Eugene M, Urena M, Abtan J, Carrasco JL, Ghodbane W, Nataf P, Vahanian A, Himbert D. Effectiveness of rescue percutaneous balloon aortic valvuloplasty in patients with severe aortic stenosis and acute heart failure. *Am J Cardiol* 2018;121:746-750.
- 551.** Kolte D, Khera S, Vemulapalli S, Dai D, Heo S, Goldsweig AM, Aronow HD, Elmariyah S, Inglessis I, Palacios IF, Thourani VH, Sharaf BL, Gordon PC, Abbott JD. Outcomes following urgent/emergent transcatheter aortic valve replacement: insights from the STS/ACC TVT Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1175-1185.
- 552.** Calleja AM, Dommaraju S, Gaddam R, Cha S, Khandheria BK, Chaliki HP. Cardiac risk in patients aged >75 years with asymptomatic, severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2010;105:1159-1163.
- 553.** Tarantini G, Nai Fovino L, Tellaroli P, Fabris T, Iliceto S. Asymptomatic severe aortic stenosis and noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2016;117:486-488.
- 554.** Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-3241.
- 555.** Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M, De Backer J, Otto C, Marelli A, Jondeau G, Budts W, Grewal J, Sliwa K, Parsonage W, Maggioni AP, van Hagen I, Vahanian A, Tavazzi L, Elkayam U, Boersma E, Hall R. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J* 2019;40:3848-3855.
- 556.** van Hagen IM, Thorne SA, Taha N, Youssef G, Elnagar A, Gabriel H, El-Rakshy Y, Iung B, Johnson MR, Hall R, Roos-Hesselink JW, ROPAC Investigators and EORP Team. Pregnancy outcomes in women with rheumatic mitral valve disease: results from the registry of pregnancy and cardiac disease. *Circulation* 2018;137:806-816.
- 557.** Orwat S, Diller GP, van Hagen IM, Schmidt R, Tobler D, Greutmann M, Jonkaitiene R, Elnagar A, Johnson MR, Hall R, Roos-Hesselink JW, Baumgartner H, ROPAC Investigators. Risk of pregnancy in moderate and severe aortic stenosis: from the Multinational ROPAC Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1727-1737.
- 558.** Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, Boers GH, Zwinderman AH, Mulder BJ. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *Eur Heart J* 2005;26:914-920.
- 559.** McKellar SH, MacDonald RJ, Michelena HI, Connolly HM, Sundt TM, 3rd. Frequency of cardiovascular events in women with a congenitally bicuspid aortic valve in a single community and effect of pregnancy on events. *Am J Cardiol* 2011;107:96-99.
- 560.** Fuchs A, Urena M, Chong-Nguyen C, Kikoine J, Brochet E, Abtan J, Fischer Q, Ducrocq G, Vahanian A, Iung B, Himbert D. Valve-in-valve and valve-in-ring transcatheter mitral valve implantation in young women contemplating pregnancy. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13:e009579.
- 561.** van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Merz WM, Golland S, Gabriel H, Lelonek M, Trojnarowska O, Al Mahmeed WA, Balint HO, Ashour Z, Baumgartner H, Boersma E, Johnson MR, Hall R, ROPAC Investigators and the EURObservational Research Programme (EORP) Team. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation* 2015;132:132-142.
- 562.** Elassy SM, Elmidany AA, Elbawab HY. Urgent cardiac surgery during pregnancy: a continuous challenge. *Ann Thorac Surg* 2014;97:1624-1629.