# Ghidurile ESC/EACTS 2021 de management al bolilor cardiace valvulare

## Grupul de lucru pentru managementul bolilor cardiace valvulare al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și al Asociației Europene de Chirurgie Cardio-Toracică (EACTS)

**Autorii/Membrii Task Force: Alec Vahanian* (președinte ESC) (Franța), Friedhelm Beyersdorf*[I] (președinte EACTS) (Germania), Fabien Praz (Coordonator al grupului de lucru ESC) (Elveția), Milan Milojevic[I] (Coordonator al grupului de lucru EACTS) (Serbia), Stephan Baldus (Germania), Johann Bauersachs (Germania), Davide Capodanno (Italia), Lenard Conradi[I] (Germania), Michele De Bonis[I] (Italia), Ruggero De Paulis[I] (Italia), Victoria Delgado (Țările de Jos), Nick Freemantle[I] (Marea Britanie), Martine Gilard (Franța), Kristina H. Haugaa (Norvegia), Anders Jeppsson[I] (Suedia), Peter Jüni (Canada), Luc Pierard (Belgia), Bernard D. Prendergast (Marea Britanie), J. Rafael. Sádaba[I] (Spania), Christophe Tribouilloy (Franța), Wojtek Wojakowski (Polonia), ESC/EACTS Scientific Document Group.**

**Au revizuit documentul: Franz-Josef Neumann (Coordonator Revizuire ESC) (Germania), Patrick Myers1 (Coordonator Revizuire EACTS) (Elveția), Magdy Abdelhamid (Egipt), Stephan Achenbach (Germania), Riccardo Asteggiano (Italia), Fabio Barili1 (Italia), Michael A. Borger (Germania), Thierry Carrel1 (Elveția), Jean-Philippe Collet (Franța), Dan Foldager (Danemarca), Gilbert Habib (Franța), Christian Hassager (Danemarca), Alar Irs1 (Estonia), Bernard Iung (Franța), Marjan Jahangiri1 (Marea Britanie), Hugo A. Katus (Germania), Konstantinos C. Koskinas (Elveția), Steffen Massberg (Germania), Christian E. Mueller (Elveția), Jens Cosedis Nielsen (Danemarca), Philippe Pibarot (Canada), Amina Rakisheva (Kazahstan), Marco Roffi (Elveția), Andrea Rubboli (Italia), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Matthias Siepe1 (Germania), Marta Sitges (Spania), Lars Sondergaard (Danemarca), Miguel Sousa-Uva1 (Portugalia), Guiseppe Tarantini (Italia), Jose Luis Zamorano (Spania).**

**Toți experții implicați în dezvoltarea acestui ghid și-au depus declarațiile de interes. Acestea au fost compilate într-un raport și publicate într-un document suplimentar simultan cu aceste ghiduri. Raportul este disponibil, de asemenea, pe website-ul ESC www.escardio.org/guidelines.**

**Pentru informații suplimentare care includ informații legate de background și discuții detaliate ale datelor care au stat la baza ghidurilor vezi European Heart Journal online.**

* Autori corespondenți: Alec Vahanian, UFR Medecine, Universitatea din Paris, Bichat, strada 16 Huchard, 75018 Paris, Franța; și LVTS INSERM U1148, GH Bichat, 46, strada Henri Huchard, 75018 Paris, Franța. Telefon + 33 6 63 15 56 68, E-mail: alec.vahanian@gmail.com; Friedhelm Beyersdorf, Departamentul de chirurgie cardiovasculară, Centrul universitar cardiac, Spitalul universitar Freiburg, Germania și Facultatea de Medicină a Universității Albert-Ludwigs, Freiburg, Germania, Hugstetterstr. 55, D-79106 Freiburg, Germania. Telefon: +49 761 270 28180. E-mail: friedhelm.beyersdorf@uniklinik-freiburg.de

**Afilieri ale autorilor/membrilor grupului de lucru: Listate în Informații despre autori.**

**Comitetul Grupurilor ESC de Practică Clinică (CPG): listat în Appendix.**

**Consiliu EACTS:** listat în Appendix.

[I] Reprezintă Asociația Europeană de Chirurgie Cardio-Toracică (EACTS)

**Entități ESC care au participat la dezvoltarea documentului:**

**Asociații:** 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).

**Consilii:** Consiliul de Boli Cardiace Valvulare.

**Grupuri de lucru:** Chirurgie cardiovasculară, Tromboză.

**Forumul Pacientului**

Conținutul acestor ghiduri ESC/EACTS a fost publicat doar pentru utilizare personală și în scop educațional. Nu este autorizată utilizarea în scopuri comerciale. Nicio parte a Ghidurilor ESC/EACTS nu poate fi tradusă sau reprodusă fără permisiunea scrisă a ESC și EACTS. Permisiunea poate fi obținută după trimiterea unei cereri scrise la Oxford University Press, editorul European Heart Journal și entitatea autorizată pentru a emite permisiuni în numele ESC (journals.permissions@oup.com).

**Declinarea responsabilității:** Ghidurile ESC/EACTS reprezintă viziunea ESC și EACTS și au fost elaborate după evaluarea atentă a cunoștințelor medicale și a datelor disponibile în momentul publicării. ESC și EACTS nu sunt responsabile de eventualele contradicții, discrepanțe și/sau ambiguitate între ghidurile ESC/EACTS și orice altă recomandare sau ghid oficial emisă de autoritățile de sănătate publică relevante, în special legat de utilizarea corectă a strategiilor terapeutice sau de îngrijire medicală. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să ia în considerare ghidurile ESC/EACTS atunci când își exercită judecata clinică, dar și în determinarea și implementarea strategiilor medicale preventive, diagnostice sau terapeutice. Cu toate astea, ghidurile ESC/EACTS nu trec în niciun fel peste responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua în considerare decizia potrivită și adaptată stării de sănătate a pacientului și, după consultarea cu pacientul și, acolo unde este necesar, cu tutorele pacientului. Ghidurile ESC/EACTS nu scutesc profesionistul în domeniul sănătății de a lua în considerare recomandările sau

ghidurile oficiale updatate emise de autoritățile de sănătate publică competente, pentru a permite managementul fiecărui caz în lumina informațiilor acceptate, care urmăresc obligațiile etice și profesionale. De asemenea, reprezintă responsabilitatea profesioniștilor din domeniul sănătății să verifice aplicarea regulilor și a reglementărilor referitoare la medicamente și dispozitive medicale, în momentul prescrierii acestora.

Acest articol a fost co-publicat cu permisiune în European Heart Journal și în European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. © Societatea Europeană de Cardiologie și Asociația Europeană de Chirurgie Cardio-Toracică 2021. Toate drepturile sunt rezervate. Aceste articole sunt identice, cu excepția unor diferențe minore ce țin de stilistică și ortografie pentru a menține stilul fiecărui jurnal. Oricare citare poate fi folosită atunci când se dorește citarea acestui articol. Pentru permisiuni, vă rugăm să trimiteți email la jounals.permissions@oup.com.

**Traducere a fost efectuată de:** Dr. Andreea Călin, Dr. Claudia Irina Nițu, Dr. Bogdana Fetecău și Dr. Diana Matei.

**Cuvinte cheie** • Ghiduri • Valvulopatii cardiace • Boală valvulară • Chirurgie valvulară • Intervenție valvulară percutană • Regurgitare aortică • Stenoză aortică • Regurgitare mitrală • Stenoză mitrală • Regurgitare tricuspidiană • Stenoză tricuspidiană • Proteze valvulare cardiace

# CUPRINS

Abrevieri și acronime ..... 4
1. Preambul ..... 5
2. Introducere ..... 6
   2.1 De ce este necesar un nou ghid de valvulopatii? ..... 6
   2.2 Metodologie ..... 7
   2.3 Conținutul acestui ghid ..... 12
   2.4 Noul format al ghidului ..... 12
   2.5 Cum se utilizează acest ghid ..... 12
3. Comentarii generale ..... 13
   3.1 Conceptele de Heart Team și de Heart Valve Centre ..... 13
   3.2 Evaluarea pacientului ..... 14
      3.2.1 Evaluarea clinică ..... 14
      3.2.2 Ecografia cardiacă ..... 14
      3.2.3 Alte investigații non invazive ..... 14
         3.2.3.1 Testele de stres ..... 14
         3.2.3.2 Rezonanța magnetică a cordului (RM) ..... 15
         3.2.3.3 Tomografia computerizată ..... 15
         3.2.3.4 Cinefluoroscopia ..... 16
         3.2.3.5 Biomarkeri ..... 16
         3.2.3.6 Parametrii multipli și stadializarea ..... 16
      3.2.4 Investigații invazive ..... 16
         3.2.4.1 Angiografia coronariană ..... 16
         3.2.4.2 Cateterismul cardiac ..... 16
      3.2.5 Evaluarea comorbidităților ..... 16
   3.3 Stratificarea riscului ..... 16
      3.3.1 Scoruri de risc ..... 16
      3.3.2 Alți factori ..... 17
   3.4 Aspecte legate de pacient ..... 17
   3.5 Resurse locale ..... 17
   3.6 Managementul patologiilor asociate ..... 17
      3.6.1 Boala coronariană ischemică ..... 17
      3.6.2 Fibrilația atrială ..... 18
   3.7 Profilaxia Endocarditei ..... 19
   3.8 Profilaxia reumatismului acut ..... 19
4. Regurgitarea aortică ..... 19
   4.1 Evaluarea ..... 19
      4.1.1 Ecografia cardiacă ..... 19
      4.1.2 Tomografia computerizată și rezonanța magnetică ..... 20
   4.2 Indicații de intervenție ..... 20
   4.3 Terapia medicală ..... 22
   4.4 Testarea seriată ..... 22
   4.5 Grupuri speciale de pacienți ..... 23
5. Stenoza aortică ..... 24
   5.1 Evaluarea ..... 24
      5.1.1 Ecografia cardiacă ..... 24
      5.1.2 Parametrii adiționali de diagnostic și prognostic ..... 26
      5.1.3 Algoritmul de diagnostic înaintea procedurii TAVI ..... 26
   5.2 Indicații de intervenție (SAVR sau TAVI) ..... 27
      5.2.1 Stenoza aortică simptomatică ..... 27
      5.2.2 Stenoză aortică asimptomatică ..... 27
      5.2.3 Modalitatea de intervenție ..... 29
   5.3 Terapia medicală ..... 32
   5.4 Testarea seriată ..... 32
   5.5 Grupuri speciale de pacienți ..... 32
6. Regurgitarea mitrală ..... 33
   6.1 Regurgitarea mitrală primară ..... 33
      6.1.1 Evaluarea ..... 33
      6.1.2 Indicațiile pentru intervenție ..... 34
      6.1.3 Terapia medicală ..... 35
      6.1.4 Evaluarea periodică ..... 35
      6.1.5 Populații speciale ..... 35
   6.2 Regurgitarea mitrală secundară ..... 36
      6.2.1 Evaluarea ..... 36
      6.2.2 Terapia medicală ..... 37
      6.2.3 Indicațiile pentru intervenție ..... 39
7. Stenoza mitrală ..... 40
   7.1 Stenoza mitrală reumatismală ..... 40
      7.1.1 Evaluare ..... 40
      7.1.2 Indicații pentru intervenție ..... 41
      7.1.3 Terapia medicală ..... 41
      7.1.4 Urmărire ..... 41
      7.1.5 Grupuri speciale de pacienți ..... 41
   7.2 Stenoza mitrală degenerativă cu calcificare de inel mitral ..... 43
      7.2.1 Evaluare ..... 43
      7.2.2 Indicații de intervenție ..... 43

8. Regurgitarea tricuspidiană ..... 43
8.1 Evaluarea ..... 44
8.2 Indicații pentru intervenție ..... 44
8.3 Tratament medical ..... 46
9. Stenoza tricuspidiană ..... 46
9.1 Evaluare ..... 46
9.2 Indicații de intervenție ..... 46
9.3 Tratamentul medical ..... 47
10. Valvulopatii combinate și multiple ..... 47
11. Proteze valvulare ..... 48
11.1 Alegerea tipului de proteză valvulară ..... 48
11.2 Evaluarea inițială și urmărirea ulterioară ..... 49
11.3 Managementul tratamentului antitrombotic ..... 49
11.3.1 Proteze mecanice ..... 49
11.3.1.1 Managementul anticoagulării după intervenția chirurgicală ..... 49
11.3.1.2 Valorile țintă ale INR ..... 49
11.3.1.3 Managementul supradozajului cumarinic și al sângerărilor ..... 50
11.3.1.4 Combinarea anticoagulantelor orale (ACO) cu antiagregante plachetare ..... 50
11.3.1.5 Întreruperea terapiei anticoagulante pentru planificarea procedurilor invazive 50
11.3.2 Proteze biologice ..... 50
11.3.2.1 Pacienți fără altă indicație inițială pentru tratament anticoagulant oral ..... 50
11.3.2.2 Pacienți cu indicație inițială pentru tratament anticoagulant oral ..... 51
11.3.3 Plastia valvulară ..... 53
11.4 Managementul disfuncției de proteză și al complicațiilor ..... 53
11.4.1 Deteriorarea structurală a protezei ..... 53
11.4.2 Disfuncția valvulară non-structurală ..... 55
11.4.2.1 Mismatch proteză-pacient ..... 55
11.4.2.2 Leak-ul paravalvular și hemoliza ..... 55
11.4.3 Endocardita ..... 55
11.4.4 Tromboza ..... 55
11.4.4.1 Comentarii generale ..... 55
11.4.4.2 Tromboza valvulară ..... 55
11.4.4.3 Tromboza valvulară subclinică ..... 56
11.4.5 Insuficiența cardiacă ..... 56
12. Managementul în timpul intervențiilor chirurgicale non-cardiace ..... 57
12.1 Evaluarea preoperatorie ..... 57
12.2 Leziuni valvulare specifice ..... 57
12.2.1 Stenoza aortică ..... 57
12.2.2 Stenoza mitrală ..... 57
12.2.3 Regurgitarea mitrală și aortică ..... 57
12.3 Monitorizarea perioperatorie ..... 57
13. Managementul în timpul sarcinii ..... 57
13.1 Managementul înainte de sarcină ..... 57
13.2 Managementul în timpul sarcinii ..... 58
13.2.1 Pacienți cu boală valvulară nativă ..... 58
13.2.2 Proteze mecanice ..... 59
14. Mesaje cheie ..... 59
15. Dovezi insuficiente ..... 60
16. „Ce să facem” și „Ce să nu facem” ..... 62
17. Date suplimentare ..... 65
18. Informații despre autori ..... 65
19. Appendix ..... 65
20. Referințe ..... 65

**Lista tabelelor**

Tabelul 1. Clase de recomandări ..... 6
Tabelul 2. Niveluri de evidență ..... 6
Tabelul 3. Ce este nou ..... 7
Tabelul 4. Cerințe necesare pentru Centrele de evaluare și tratament al bolilor valvulare ..... 14
Tabelul 5. Criterii ecocardiografice pentru definirea regurgitării aortice severe ..... 20
Tabelul 6. Factori clinici, anatomici și procedurali care influențează alegerea modalității de tratament a stenozei aortice pentru un anumit pacient ..... 26
Tabelul 7. Criterii de regurgitare mitrală severă bazate pe ecocardiografia 2D ..... 34
Tabelul 8. Contraindicații pentru comisurotomia mitrală percutană (CMP) ..... 41
Tabelul 9. Criterii ecocardiografice pentru estimarea severității regurgitării tricuspidiene ..... 44
Tabelul 10. Ținta raportului normalizat internațional (INR) pentru protezele mecanice ..... 50

**Lista figurilor**

Figura 1. Ilustrație centrală: Evaluarea centrată pe pacient în vederea intervenției ..... 15
Figura 2. Managementul pacienților cu regurgitare aortică ..... 23
Figura 3. Evaluarea imagistică integrată în stenoza aortică ..... 25
Figura 4. Managementul pacienților cu SA severă ..... 28
Figura 5. Managementul pacienților cu regurgitare mitrală primară severă cronică ..... 36
Figura 6. Managementul pacienților cu regurgitare mitrală secundară severă cronică ..... 38
Figura 7. Managementul pacienților cu stenoză mitrală reumatismală semnificativă clinic (MVA ≤1,5 $cm^2$) ..... 42
Figura 8. Managementul pacienților cu regurgitare tricuspidiană ..... 45
Figura 9. Tratamentul antitrombotic pentru protezele valvulare ..... 53
Figura 10. Tratamentul antitrombotic pentru protezele valvulare ..... 54
Figura 11. Managementul intervențiilor chirurgicale non-cardiace la pacienții cu SA severă ..... 58

**Tabele cu recomandări**

Recomandări pentru managementul bolii coronariene ischemice la pacienții cu valvulopatii cardiace ..... 18

Recomandări de management a fibrilației atriale la pacienții cu valvulopatii cardiace native ..... 18
Recomandări privind indicațiile de intervenție chirurgicală în (A) regurgitarea aortică severă și în (B) anevrismul de rădăcină aortică și de aortă ascendentă (indiferent de severitatea regurgitării aortice) ..... 21
Recomandări privind indicațiile pentru intervenția în stenoza aortică simptomatică (A) și asimptomatică (B) și pentru modalitatea de intervenție (C) ..... 30
Recomandări referitoare la indicațiile pentru intervenție în regurgitarea mitrală primară severă ..... 35
Recomandări referitoare la indicațiile pentru intervenție în regurgitarea mitrală secundară cronică severă ..... 37
Recomandări privind indicațiile pentru CMP și intervenție chirurgicală în cazul stenozei mitrale clinic semnificative (moderată sau severă) (aria valvei mitrale ≤1,5 $cm^2$) .. 40
Recomandări privind indicațiile pentru intervenție chirurgicală la nivelul valvei tricuspide ..... 47
Recomandări pentru alegerea tipului de proteză ..... 48
Recomandări privind managementul terapiei antitrombotice după implantarea unei proteze valvulare sau după repararea valvulară în perioada perioperatorie și postoperatorie ..... 51
Recomandări privind managementul disfuncției de proteză valvulară ..... 56

## Abrevieri și acronime

| | |
|---|---|
| 2D | bidimensional |
| 3D | tridimensional |
| ACO | anticoagulare orală |
| ACVC | Association for Acute CardioVascular Care |
| AS | atriul stâng |
| AVA | aria valvei aortice |
| AVC | accident vascular cerebral |
| AVK | anticoagulante antivitamină K |
| AVM | aria valvei mitrale |
| BCI | boală coronariană ischemică |
| BNP | brain natriuretic peptide (peptid natriuretic tip B) |
| BRA | blocanți ai receptorilor angiotensinei II |
| BSA | body surface area (aria suprafeței corporale) |
| CABG | coronary artery bypass graft (by-pass aorto-coronarian) |
| CMP | comisurotomie mitrală percutană |
| CPG | Clinical Practice Guidelines (Ghiduri de practică clinică) |
| CRT | cardiac resynchronization therapy/ terapie de resincronizare cardiacă |
| CT | tomografie computerizată |
| DTDVS | diametrul telediastolic al ventriculului stâng |
| DTSVS | diametrul telesistolic al ventriculului stâng |
| EACTS | European Association for Cardio-Thoracic Surgery (Asociația Europeană de Chirurgie Cardio-Toracică) |
| EACVI | European Association of Cardiovascular Imaging (Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară) |
| EAPCI | European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (Asociația Europeană de Intervenții Cardiovasculare Percutane) |
| ECG | electrocardiogramă |
| EHJ | European Heart Journal (Jurnalul European de Cardiologie) |
| EHRA | European Heart Rhythm Association (Asociația Europeană de Ritm Cardiac) |
| EJCTS | European Journal of Cardio-Thoracic Surgery (Jurnalul European de Chirurgie Cardio-Toracică) |
| EROA | aria efectivă a orificiului regurgitant |
| ESC | European Society of Cardiology (Societatea Europeană de Cardiologie) |
| ETE | ecocardiografie transesofagiană |
| ETT | ecocardiografie transtoracică |
| EuroSCORE | European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (Sistemul European de Evaluare a Riscului Operator) |
| FEVS | fracție de ejecție a ventriculului stâng |
| FiA | fibrilație atrială |
| GLS | global longitudinal strain (deformarea globală longitudinală) |
| HFA | Heart Failure Association (Asociația de Insuficiență Cardiacă) |
| IC | insuficiență cardiacă |
| IECA | inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei |
| INR | International Normalized Ratio (raportul normalizat internațional) |
| MIDA | Mitral Regurgitation International Database/ Baza de date internațională privind regurgitarea mitrală |
| NOAC | anticoagulante orale de tip direct, non-antivitamină K |
| PAPs | presiune sistolică în artera pulmonară |
| PCI | percutaneous coronary intervention/ angioplastie coronariană percutană |
| PET | Positron Emission Tomography (tomografie cu emisie de pozitroni) |
| PHT | Pressure Half Time (timpul de înjumătățire a presiunii) |
| PISA | proximal isovelocity surface area |
| PPM | patient – prosthesis mismatch (mismatch pacient-proteză) |
| RM | rezonanță magnetică |
| SA | stenoză aortică |
| SAVR | înlocuirea chirurgicală a valvei aortice (surgical aortic valve replacement) |
| SGLT2 | inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu-glucoză |
| SMR | secondary mitral regurgitation (regurgitare mitrală secundară) |
| STS-PROM | Society of Thoracic Surgeons – Predicted risk of Mortality (riscul anticipat de mortalitate evaluat de societatea chirurgilor toracici) |
| SVi | stroke volume index (volumul bătaie indexat) |
| TA | tensiune arterială |
| TAPSE | excursie sistolică a planului inelului tricuspidian |
| TAVI | implantarea valvei aortice transcateter (transcatheter aortic valve implantation) |

| | |
|---|---|
| TEER | repararea valvei prin tehnica edge to edge (transcatheter edge to edge valve repair) |
| TTVI | intervenții transcateter la nivelul valvei tricuspidiene (transcatheter tricuspid valve interventions) |
| VCI | venă cavă inferioară |
| VD | ventricul drept |
| Vmax | viteză maximă |
| VS | ventricul stâng |
| VTDVSi | volum telediastolic VS indexat |
| VTI | integrala velocitate timp (velocity – time index) |

## 1. Preambul

Ghidurile evaluează și sumarizează dovezile disponibile în prezent, cu scopul de a asista profesioniștii din domeniul sănătății în alegerea celor mai bune strategii de management pentru fiecare pacient în parte. Ghidurile și recomandările acestora ar trebui să faciliteze luarea deciziilor de către personalul medical în practica lor zilnică. Totuși, decizia finală pentru fiecare caz în parte trebuie luată de către profesionistul din domeniul sănătății responsabil de cazul respectiv, după consultarea cu pacientul și, dacă este cazul, cu tutorele acestuia.

În ultimii ani, a fost elaborate un număr important de ghiduri de către Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) și de către partenerii societății, cum ar fi Societatea Europeană de Chirurgie Cardio-Toracică (EACTS), precum și de către multe alte societăți și organizații. Ca urmare a impactului asupra practicii clinice, pentru elaborarea ghidurilor au fost stabilite criterii de calitate, cu scopul ca toate deciziile să fie transparente pentru utilizator. Recomandările pentru formularea și elaborarea ghidurilor ESC pot fi vizualizate pe site-ul ESC (https://www.escardio.org/Guidelines). Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a Societății Europene de Cardiologie asupra unui subiect dat și sunt actualizate în mod regulat.

În plus față de publicarea Ghidurilor de practică clinică, ESC conduce programul de cercetare „EURObservational", care include registre internaționale de boli și intervenții cardiovasculare și care sunt esențiale pentru evaluarea proceselor diagnostice/terapeutice, pentru utilizarea adecvată a resurselor și pentru a crește aderența la ghiduri. Aceste registre au ca scop o mai bună înțelegere a practicii medicale în Europa și în întreaga lume. Registrele sunt bazate pe date de înaltă calitate colectate în timpul practicii clinice de rutină.

Membrii acestui grup de lucru au fost selectați de către ESC și EACTS cu scopul de a reprezenta profesioniștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Selecția a inclus reprezentanți ai grupurilor de lucru ale unor sub-specialități relevante pentru ESC și EACTS. Experții selectați din domeniu au efectuat o analiză detaliată a dovezilor publicate cu privire la managementul patologiilor vizate în conformitate cu Comitetul de ghiduri de practică clinică (CPG). A fost efectuată o evaluare critică a procedurilor de diagnostic și tratament, ce a inclus și aprecierea raportului risc-beneficiu. Nivelul de evidență și clasa de recomandare a opțiunilor de management au fost evaluate și clasificate în concordanță cu sistemul predefinit, prezentat mai jos.

Experții comisiilor de formulare și revizuire a recomandărilor au pus la dispoziție formulare pentru declarațiile de interes pentru toate relațiile care ar putea fi interpretate ca surse reale sau potențiale de conflicte de interes. Declarațiile de interes ale acestora au fost revizuite în concordanță cu regulile ESC și se pot găsi pe site-ul ESC (https://www.escardio.org/Guidelines). Acestea au fost sintetizate și sunt disponibile într-un document suplimentar publicat simultan cu ghidul.

Acest proces asigură transparență și previne potențiale surse de erori în procesul de elaborare și revizuire. Orice modificare a declarațiilor de interes care a apărut în timpul perioadei de elaborare a fost notificată către ESC și actualizată. Grupul de lucru a primit întregul suport financiar din partea ESC și EACTS fără niciun fel de implicare din partea industriei sistemului de sănătate.

Comitetul ESC a ghidurilor de practică clinică (ESC - CPG) supervizează și coordonează pregătirea noilor ghiduri. De asemenea, Comitetul este responsabil pentru procesul de aprobare a ghidurilor. Ghidurile ESC sunt supuse unei revizuiri extensive de către CPG și experți externi. După revizuire, ghidurile sunt aprobate de către toți experții grupului de lucru. Documentul final este aprobat și de către CPG în vederea publicării în European Heart Journal și European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. Ghidurile au fost elaborate după examinarea atentă a informațiilor științifice și medicale, precum și a evidențelor disponibile la momentul publicării.

În plus, sarcina dezvoltării ghidurilor a inclus și crearea unor instrumente educaționale și a programelor de implementare a recomandărilor, incluzând versiuni concentrate „de buzunar" ale ghidurilor, slide-uri cu rezumate, broșuri sumarizate pentru non-specialiști și o versiune electronică pentru aplicațiile digitale (smartphone-uri etc.). Deoarece aceste versiuni sunt rezumate, pentru mai multe informații utilizatorul tre-

**Tabelul 1. Clase de recomandări**

| Clasele de recomandare | Definiție | Recomandări |
|---|---|---|
| Clasa I | Dovezi și/sau acord general că un anumit tratament sau o anumită procedură este benefică, utilă, eficientă. | Este recomandat sau este indicat |
| Clasa II | Dovezi contradictorii și/sau opinii divergente despre utilitatea/eficiența unui anumit tratament a unei anumite proceduri. | |
| Clasa IIa | Greutatea dovezilor/opiniilor cântărește în favoarea utilității/eficienței. | Ar trebui luat în considerare |
| Clasa IIb | Utilitatea/eficiența este mai puțin bine stabilită de dovezi/opinii. | Poate fi luat în considerare |
| Clasa III | Dovezi sau acord general că un anumit tratament sau o anumită procedură nu este utilă sau eficientă, în unele cazuri aceasta putând fi dăunătoare. | Nu este recomandat |

**Tabelul 2. Niveluri de evidență**

| | |
|---|---|
| Nivel de evidență A | Date care provin din multiple trialuri clinice randomizate sau din meta-analize. |
| Nivel de evidență B | Date care provin dintr-un singur trial clinic randomizat sau din studii mari non-randomizate. |
| Nivel de evidență C | Consens al opiniei experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre. |

buie să acceseze versiunea „full text" a ghidurilor care este disponibilă gratuit prin intermediul site-ul web ESC și EACTS și găzduită pe site-ul web EHJ și EJCTS. Societățile naționale de cardiologie afiliate ESC sunt încurajate să susțină, să adopte, să traducă și să implementeze toate ghidurile ESC. Sunt necesare programe de implementare deoarece s-a demonstrat că evoluția bolii poate fi influențată în mod favorabil de aplicarea recomandărilor clinice.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să ia în considerare ghidurile ESC și EACTS atunci când își exercită judecata clinică, dar și pentru determinarea și implementarea strategiilor medicale de prevenție, diagnostic sau tratament. Cu toate acestea, ghidurile ESC/EACTS nu trec peste responsabilitatea individuală a profesioniștilor medicali de a lua deciziile potrivite ținând cont de starea de sănătate a fiecărui pacient și de comun acord cu pacientul sau cu tutorele acestuia. De asemenea, profesionistul medical are responsabilitatea de a verifica regulile și reglementările medicamentelor și dispozitivelor medicale care sunt aplicate în fiecare fiecare țară în momentul prescrierii acestora.

## 2. Introducere

### 2.1 De ce este necesar un nou ghid de valvulopatii?

De la publicarea versiunii precedente din 2017 a ghidului destinat managementului bolilor valvulare s-au acumulat noi dovezi, în special legate de următoarele subiecte:

- Epidemiologie: incidența etiologiei degenerative a crescut în țările industrializate, în timp ce, din nefericire, bolile cardiace reumatismale sunt încă observate prea frecvent în multe părți ale lumii.[1-3]
- Practicile curente referitoare la managementul medical și intervențional au fost analizate în noi studii la nivel național și european.
- Evaluarea non-invazivă utilizând ecocardiografia tridimensională (3D), tomografia computerizată cardiacă (CT), rezonanța magnetică cardiacă (RM) și biomarkerii joacă un rol din ce în ce mai important.
- Noi definiții ale severității regurgitării mitrale secundare bazate pe rezultatele studiilor referitoare la procedurile intervenționale.
- Noi evidențe despre tratamentul anti-trombotic au condus la elaborarea unor noi recomandări în cazul pacienților cu proteze de tip biologic implantate chirurgical sau transcateter: pentru perioada perioperatorie și pentru tratamentul pe termen lung. Recomandarea pentru NOAC (anticoagulante orale de tip nou/direct) a fost întărită în cazul pacienților cu boală valvulară nativă (cu excepția stenozei mitrale semnificative) și la pacienții cu proteze biologice.
- Stratificarea riscului pentru alegerea momentului intervenției. Aceasta se aplică mai ales pentru (i) evaluarea progresiei bolii la pacienții asimptomatici bazată pe studii longitudinale recente, în special în cazul stenozei aortice și

pentru (ii) intervenția valvulară la pacienții cu risc crescut, la care trebuie evitată efectuarea unei intervenții lipsite de beneficiu. Cu privire la acest ultim aspect, se subliniază rolul fragilității pacientului.

- Rezultate și indicații ale intervenției:
  - *Alegerea modalității de intervenție:* dovezile disponibile în prezent întăresc rolul esențial al echipei medico-chirurgicale (Heart Team), care trebuie să integreze caracteristicile clinice, anatomice și procedurale dincolo de scorurile convenționale, cu informarea și implicarea pacientului în decizia terapeutică.
  - *Chirurgie:* creșterea experienței și a siguranței procedurilor chirurgicale au dus la extinderea indicațiilor spre intervenție mai precoce în cazul pacienților asimptomatici cu stenoză aortică, regurgitare aortică și regurgitare mitrală și se subliniază preferința pentru reparare valvulară atunci când se așteaptă ca aceasta să aibă rezultate durabile. Se pune accent particular pe necesitatea unei evaluări complete și a intervenției chirurgicale mai precoce în regurgitarea tricuspidiană.
  - *Tehnicile transcateter:* (i) în ceea ce privește implantarea valvei aortice transcateter (TAVI), noi informații din studii randomizate care au comparat TAVI cu intervenția chirurgicală la pacienții cu risc scăzut (cu urmărire până la 2 ani) au dus la necesitatea clarificării tipului de pacient care este candidat pentru fiecare modalitate de intervenție. (ii) Repararea transcateter edge to edge (TEER) este din ce în ce mai utilizată în regurgitarea mitrală secundară și a fost evaluată comparativ cu tratamentul medical optim, rezultatele au dus la o creștere a gradului de recomandare a intervenției. (iii) Numărul mare de studii referitoare la implantarea transcateter valvă în valvă după deteriorarea bioprotezelor chirurgicale a constituit baza necesară creșterii gradului de recomandare a procedurii. (iv) În final, experiența preliminară încurajatoare cu intervențiile transcateter la nivelul valvei tricuspide (TTVI) sugerează un potențial rol al acestei modalități de tratament în cazul pacienților inoperabili, deși necesită confirmare în studii ulterioare.

Noile evidențe descrise mai sus au condus la necesitatea revizuirii recomandărilor ghidului.

**Tabelul 3. Ce este nou**

| Nou sau revizuit | Recomandări 2017 | Clasă | Recomandări 2021 | Clasă |
|---|---|---|---|---|
| ***Secțiunea 3. Managementul FiA la pacienții cu valvulopatii native*** | | | | |
| Revizuit | Excizia chirurgicală sau clamparea externă a urechiușei AS poate fi luată în considerare la pacienții la care se efectuează chirurgie valvulară | **IIb** | Ocluzia urechiușei AS ar trebui luată în considerare pentru a reduce riscul tromboembolic la pacienții cu FiA și scor $CHA_2DS_2VASc \geq 2$, care sunt supuși unei intervenții chirurgicale valvulare. | **IIa** |
| Revizuit | NOAC ar trebui luate în considerare ca alternativă la AVK la pacienții cu stenoză aortică, regurgitare aortică sau regurgitare mitrală, care asociază FiA. | **IIa** | NOAC sunt recomandate cu preferință față de AVK pentru prevenția AVC la pacienții cu FiA, eligibili pentru ACO, dacă aceștia asociază stenoză aortică, regurgitare aortică sau regurgitare mitrală. | **I** |
| ***Secțiunea 4. Recomandări referitoare la indicațiile pentru intervenție chirurgicală în regurgitarea aortică severă*** | | | | |
| Revizuit | Chirurgia este recomandată la pacienții asimptomatici cu FEVS ≤50% în repaus. | **I** | Chirurgia este recomandată la pacienții asimptomatici cu DTSVS >50 mm sau DTSVSi >25 mm/m² (pentru pacienți cu suprafață corporală mică) sau cu FEVS ≤50% | **I** |
| | Chirurgia ar trebui luată în considerare la pacienții asimptomatici cu FEVS în repaus >50% cu dilatare severă VS: DTDVS >70 mm sau DTSVS >50 mm (sau DTSVS >25 mm/m² pentru pacienții cu suprafață corporală mică) | **IIa** | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Nou | | | Chirurgia poate fi luată în considerare la pacienți asimptomatici cu DTSVS >20 mm/m$^2$ (în special la pacienți cu suprafață corporală mică) sau cu FEVS ≤55%, dacă riscul chirurgical este scăzut | **IIb** |
| Revizuit | Discuția în cadrul Heart Team este recomandată la pacienți selectați la care repararea valvei aortice ar putea fi o alternativă fezabilă la înlocuirea valvulară. | **I** | Repararea valvei aortice ar putea fi luată în considerare în centre cu experiență la pacienți selectați, atunci când se așteaptă rezultate durabile. | **IIb** |
| ***Secțiunea 4. Recomandări referitoare la indicațiile pentru intervenție chirurgicală în anevrismul de rădăcină aortică sau de aortă ascendentă (indiferent de severitatea regurgitării aortice)*** | | | | |
| Revizuit | Repararea valvei aortice, utilizând reimplantarea sau remodelarea cu tehnica de anuloplastie aortică, este recomandată la pacienții tineri cu dilatare de rădăcină aortică și valvă aortică tricuspidă, atunci când este efectuată de chirurgi cu experiență. | **I** | Înlocuirea rădăcinii aortice cu păstrarea valvei aortice este recomandată la pacienții tineri cu dilatare de rădăcină aortică, dacă este efectuată în centre cu experiență și dacă se așteaptă rezultate durabile. | **I** |
| ***Secțiunea 5. Recomandări referitoare la indicațiile de intervenție în stenoza aortică simptomatică și asimptomatică*** | | | | |
| ***Stenoza aortică simptomatică*** | | | | |
| Revizuit | Intervenția este indicată la pacienții simptomatici cu stenoză aortică severă cu gradient transvalvular crescut (gradient mediu ≥40 mmHg sau $V_{max}$ ≥4,0 m/s). | **I** | Intervenția este recomandată la pacienții simptomatici cu stenoză aortică severă cu gradient transvalvular crescut [gradient mediu ≥40 mmHg, $V_{max}$ ≥4,0 m/s și AVA ≤1,0 cm$^2$ (sau ≤0,6 cm$^2$/m$^2$)] | **I** |
| ***Stenoza aortică severă asimptomatică*** | | | | |
| Nou | | | Intervenția ar trebui luată în considerare la pacienții asimptomatici cu stenoză aortică severă și disfuncție sistolică VS (FEVS <55%), fără o altă cauză | **IIa** |
| Revizuit | SAVR ar trebui luată în considerare la pacienții asimptomatici cu FEVS normală și cu test de efort normal dacă riscul chirurgical este scăzut și în prezența uneia din următoarele:<br>• SA foarte severă definită prin $V_{max}$ >5,5 m/s<br>• Calcificare severă valvulară și o rată de progresie a $V_{max}$ ≥0,3 m/s/an<br>• Nivel marcat crescut al BNP (>3 × față de valoarea normală ajustată la vârstă și sex) confirmat de măsurători repetate și fără altă explicație<br>• Hipertensiune pulmonară severă (PAPs în repaus >60 mmHg confirmată invaziv) fără altă explicație | **IIa** | Intervenția ar trebui luată în considerare la pacienții asimptomatici cu FEVS >55% și test de efort normal dacă riscul procedural este scăzut și în prezența uneia din următoarele:<br>• SA foarte severă (gradient mediu ≥60 mmHg sau $V_{max}$ ≥5m/s)<br>• Calcificare severă valvulară (ideal apreciată prin CT cardiac) și progresia $V_{max}$ ≥0,3 m/s/an<br>• Nivel marcat crescut al BNP (>3 × față de valoarea normală ajustată la vârstă și sex) confirmat de măsurători repetate și fără altă explicație | **IIa** |
| ***Secțiunea 5. Modalitatea de intervenție recomandată*** | | | | |
| Revizuit | Alegerea modalității de intervenție trebuie să se bazeze pe evaluarea individuală atentă a fezabilității tehnice și pe cântărirea riscurilor și a beneficiilor pentru fiecare intervenție. În plus, trebuie să se ia în considerare experiența locală și rezultatele pentru o anumită intervenție. | **I** | Alegerea între intervenția chirurgicală sau transcateter trebuie să se bazeze pe evaluarea atentă de către Heart Team a parametrilor clinici, anatomici și procedurali, punând în balanță riscurile și beneficiile fiecărei modalități de intervenție pentru un anumit pacient. Recomandarea Heart Team trebuie discutată cu pacientul care va lua o decizie informată. | **I** |
| Revizuit | SAVR este recomandată la pacienții cu risc chirurgical scăzut (STS sau EuroScore II <4% sau EuroSCORE I logistic <10% și fără alți factori de risc ce nu sunt incluși în aceste scoruri, cum ar fragilitatea, aorta de porțelan, sechele de iradiere toracică) | **I** | SAVR este recomandată la pacienții tineri cu risc scăzut pentru intervenția chirurgicală (<75 de ani și scor STS-PROM/EuroSCORE II <4%) sau la pacienții operabili și neeligibili pentru TAVI prin abord transfemural) | **I** |
| Revizuit | TAVI este recomandată la pacienții neeligibili pentru SAVR în urma evaluării de către Heart Team | **I** | TAVI este recomandată la pacienții vârstnici (≥75 de ani) sau la cei cu risc crescut (STS-PROM/EuroSCORE II >8%) sau neeligibili pentru chirurgie. | **I** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Revizuit | La pacienții cu risc chirurgical crescut (STS sau EuroSCORE II ≥4% sau EuroSCORE I logistic ≥10% sau cu alți factori de risc care nu sunt incluși în aceste scoruri cum ar fi fragilitatea, aorta de porțelan, sechele de iradiere toracică), alegerea între SAVR și TAVI ar trebui luată de către Heart Team în funcție de caracteristicile individuale ale pacientului, favorizând TAVI la pacienții vârstnici care sunt candidați pentru abordul transfemural. | **I** | Alegerea între SAVR sau TAVI este recomandată pentru pacienții care nu se încadrează în indicațiile anterioare, în funcție de caracteristicile individuale clinice, anatomice și procedurale. | **I** |
| Nou | | | TAVI cu abord non-transfemural ar putea fi luat în considerare la pacienții neeligibili pentru SAVR și pentru TAVI cu abord transfemural | **IIb** |
| ***Secțiunea 6. Indicații de intervenție în regurgitarea mitrală primară severă*** | | | | |
| Revizuit | Intervenția este indicată la pacienți asimptomatici cu disfuncție VS (DTSVS ≥45 mm și/sau FEVS ≤60%) | **I** | Intervenția chirurgicală este indicată pacienților asimptomatici cu disfuncție VS (DTSVS ≥40 mm și/sau FEVS ≤60%). | **I** |
| Revizuit | Intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare în cazul pacienților asimptomatici cu funcție VS păstrată (DTSVS <45 mm și FEVS >60%) și FiA secundară regurgitării mitrale sau hipertensiune pulmonară (PAPs în repaus >50mmHg). | **IIa** | Intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare în cazul pacienților asimptomatici cu funcție VS păstrată (DTSVS <40 mm și FEVS >60%) și FiA secundară regurgitării mitrale sau hipertensiune pulmonară (PAPs în repaus >50mmHg). | **IIa** |
| Revizuit | Intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare în cazul pacienților asimptomatici cu funcție VS păstrată (FEVS >60%) și DTSVS 40-44 mm dacă se așteaptă ca repararea să aibă rezultate durabile, să fie efectuată într-un centru de boli valvulare cardiace, riscul chirurgical este scăzut, și este prezent cel puțin unul din următoarele:<br>Flail de foiță valvulară sau<br>Dilatare semnificativă AS (volum indexat ≥60 mL/m$^2$) în ritm sinusal. | **IIa** | Repararea chirurgicală a valvei mitrale ar trebui luată în considerare la pacienții asimptomatici cu risc scăzut cu FEVS >60%, DTSVS <40 mm și dilatare semnificativă AS (volum indexat ≥60 ml/m2 sau diametru ≥55 mm) când se efectuează într-un centru specializat în boli valvulare și o reparare durabilă este probabilă. | **IIa** |
| ***Secțiunea 6. Indicații de intervenție în regurgitarea mitrală secundară severă cronică*** | | | | |
| Nou | | | Intervenția valvulară se recomandă numai la pacienții cu regurgitare mitrală secundară severă care rămân simptomatici în ciuda terapiei medicale conform ghidurilor (inclusiv CRT dacă este indicat) și trebuie să fie decisă de Heart Team. | **I** |
| ***Pacienți cu boală coronariană ischemică sau cu altă patologie cardiacă concomitentă ce necesită tratament*** | | | | |
| Nou | | | La pacienții simptomatici, care nu sunt considerați eligibili pentru operație de către Heart Team pe baza caracteristicilor lor individuale, ar trebui să fie luate în considerare PCI (și/sau TAVI), urmate eventual de repararea edge-to-edge transcateter (în caz de regurgitare mitrală secundară severă persistentă). | **IIa** |
| Revizuit | Chirurgia este indicată pacienților cu regurgitare mitrală severă secundară are au indicație de bypass aortocoronarian și FEVS >30%. | **I** | Chirurgia valvulară este recomandată la pacienții care vor efectua by-pass aortocoronarian sau alte intervenții chirurgicale cardiace. | **I** |
| ***Pacienți fără boală coronariană ischemică sau altă patologie cardiacă concomitentă care să necesite tratament*** | | | | |
| Revizuit | Când revascularizarea nu este indicată și riscul chirurgical nu este scăzut, o procedură transcateter edge to edge ar putea fi luată în considerare pentru pacienții cu regurgitare mitrală secundară severă și FEVS >30% care sunt în rămân simptomatici în ciuda terapiei medicale optime (inclusiv CRT dacă este indicată) și care au morfologie valvulară potrivită, însă evitând lipsa de beneficiu. | **IIb** | Repararea edge-to-edge transcateter ar trebui luată în considerare la pacienții simptomatici selectați, neeligibili pentru intervenție chirurgicală și care îndeplinesc criteriile ce sugerează o șansă crescută de răspuns la tratament. | **IIa** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Revizuit | Pentru pacienții cu regurgitare mitrală secundară severă și FEVS <30% care rămân simptomatici în ciuda terapiei medicale optime (inclusiv CRT dacă este indicată) și care nu au opțiune pentru revascularizare, Heart Team ar putea lua în considerare o procedură percutană edge-to-edge sau chirurgie valvulară după evaluarea atentă pentru dispozitiv de asistare ventriculară sau transplant cardiac conform caracteristicilor fiecărui pacient. | **IIb** | La pacienții simptomatici cu risc crescut, care nu sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală și nu îndeplinesc criteriile care sugerează o șansă crescută de răspuns favorabil la repararea edge-to-edge transcateter, Heart Team poate lua în considerare în cazuri selectate o procedură de reparare transcateter edge-to-edge sau alt tip de intervenție transcateter dacă este cazul, după o evaluare atentă pentru opțiunea de implantare a unui dispozitiv de asistare ventriculară sau transplant cardiac. | **IIb** |
| ***Secțiunea 8. Indicații de intervenție în regurgitarea tricuspidiană primară*** | | | | |
| Revizuit | Intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare la pacienții asimptomatici sau ușor simptomatici cu regurgitare tricuspidiană primară severă izolată și dilatare progresivă sau deteriorare a funcției de ventricul drept. | **IIa** | Intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare la pacienții asimptomatici sau ușor simptomatici cu regurgitare tricuspidiană primară severă izolată și dilatare progresivă de ventricul drept, care sunt eligibili pentru operație. | **IIa** |
| ***Secțiunea 8. Indicații de intervenție în regurgitarea tricuspidiană secundară*** | | | | |
| Revizuit | După chirurgia anterioară de cord stâng și în absența recurenței disfuncției valvulare de cord stâng, chirurgia ar trebui luată în considerare la pacienții cu regurgitare tricuspidiană severă simptomatică sau cu dilatare/disfuncție progresivă de VD, în absența disfuncției severe VD sau VS și a bolii vasculare pulmonare sau HTP severă. | **IIa** | Intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare la pacienții cu regurgitare tricuspidiană severă secundară (cu sau fără istoric de intervenție chirurgicală pe cord stâng), care sunt simptomatici sau asociază dilatare VD, în absența disfuncției severe VD sau VS și a bolii vasculare/hipertensiunii pulmonare severe. | **IIa** |
| Nou | | | Intervenția transcateter pentru regurgitarea tricuspidiană secundară severă poate fi luată în considerare la pacienții inoperabili, în Centrele pentru Boli Valvulare cu expertiză în tratamentul valvulopatiilor tricuspidiene. | **IIb** |
| ***Secțiunea 11. Recomandări pentru alegerea tipului de proteză valvulară*** | | | | |
| Nou | | | O bioproteză poate fi luată în considerare la pacienții aflați deja în tratament pe termen lung cu NOAC din cauza riscului tromboembolic ridicat. | **IIb** |
| Revizuit | O bioproteză ar trebui luată în considerare la pacienții a căror speranță de viață este mai mică față de durabilitatea anticipată a bioprotezei. | **IIa** | O bioproteză este recomandată atunci când o anticoagulare eficientă este improbabilă (probleme legate de complianță, indisponibilitate) sau contraindicată din cauza riscului înalt de sângerare (antecedente de sângerare majoră, comorbidități, refuz, probleme legate de complianță, stil de viață, condiții de muncă) și la acei pacienți la care durata speranței de viață este mai mică decât durabilitatea așteptată a bioprotezei. | **I** |
| ***Secțiunea 11. Recomandări pentru managementul terapiei antitrombotice peri și postoperator în înlocuirea sau repararea valvulară*** | | | | |
| ***Managementul terapiei antitrombotice în perioada perioperatorie*** | | | | |
| Nou | | | Terapia temporară (bridging), atunci când întreruperea este necesară, se recomandă la pacienții cu oricare dintre următoarele indicații:<br>Proteză valvulară mecanică.<br>FiA cu stenoză mitrală semnificativă.<br>FiA cu un scor $CHA_2DS_2$-VASc ≥3 pentru femei sau 2 pentru bărbați.<br>Eveniment trombotic acut în ultimele 4 săptămâni.<br>Risc tromboembolic acut înalt. | **I** |
| Nou | | | Se recomandă întreruperea AVK înaintea unei intervenții chirurgicale elective pentru INR țintă <1,5 | **I** |
| Nou | | | La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale, care au indicație de tratament cu aspirină, se recomandă menținerea periprocedurală a acesteia. | **I** |
| Nou | | | După intervenția chirurgicală valvulară, la pacienții cu indicație de suprapunere terapeutică postoperatorie, se recomandă începerea HNF sau a HGMM la 12-24h după operație. | **I** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Nou | | | La pacienții cu proteze mecanice se recomandă (re)-inițierea AVK în prima zi postoperator. | **I** |
| Nou | | | La pacienții trataţi cu DAPT după angioplastie coronariană percutană recentă (până la o lună), la care trebuie intervenit chirurgical la nivelul unei valve, în absența unei indicații de ACO, se recomandă reinițierea inhibitorului de P2Y12 postoperator, imediat ce sângerarea nu mai este considerată un risc. | **I** |
| Nou | | | La pacienții trataţi cu DAPT după angioplastie coronariană percutană recentă (până la o lună), la care trebuie intervenit chirurgical la nivelul unei valve, în absența unei indicații de ACO, poate fi luată în considerare suprapunerea inhibitorului de $P2Y_{12}$ cu inhibitori de glicoproteină IIb/IIIa cu acțiune scurtă sau cu cangrelor. | **IIb** |
| ***Pacienți cu indicație de terapie antiplachetară concomitentă*** | | | | |
| Revizuit | La pacienții cu angioplastie coronariană necomplicată, terapia dual care cuprinde AVK și clopidogrel (75 mg/zi) ar trebui luată în considerare ca alternativă la terapia triplă antitrombotică pentru o lună dacă riscul de sângerare depășește riscul ischemic | **IIa** | După angioplastie coronariană percutană necomplicată sau SCA la pacienții cu necesar de tratament ACO pe termen lung, se recomandă întreruperea precoce (≤1 săptămână) a aspirinei și continuarea până la 6 luni (sau până la 12 luni în caz de SCA) cu dublă terapie cu ACO și inhibitor de $P2Y_{12}$ (preferabil clopidogrel), dacă riscul de tromboză intrastent este mic sau dacă riscul de sângerare este mai ridicat decât cel de tromboză intrastent, indiferent de tipul de stent folosit. | **I** |
| Nou | | | Se recomandă întreruperea după 12 luni a tratamentului antiagregant la pacienții trataţi cu ACO. | **I** |
| Nou | | | La pacienții trataţi cu AVK (ex. cu proteză mecanică), tratamentul doar cu clopidogrel trebuie luat în considerare la pacienți selectați (ex. HAS-BLED ≥3 sau cu criterii ARC-HBR și risc scăzut de tromboză intrastent) până la 12 luni. | **IIa** |
| Nou | | | La pacienții cu necesar de aspirină și/sau clopidogrel suplimentar față de AVK, doza de AVK trebuie reglată cu atenție, cu o țintă a INR-ului în partea inferioară a intervalului terapeutic recomandat și cu o valoare în ținta terapeutică pentru >65-70% din timp | **IIa** |
| Nou | | | După angioplastie coronariană percutană necomplicată sau SCA la pacienții cu necesar de ACO dar și de tratament antiagregant, tripla terapia cu aspirina, clopidogrel și ACO pentru mai mult de 1 săptămână, trebuie luată în considerare atunci când riscul de tromboză intrastent este mai mare decât cel hemoragic, pentru o perioadă totală (≤1 lună) decisă conform evaluării acestor riscuri și specificată clar la externare. | **IIa** |
| ***Înlocuirea valvulară pe cale chirurgicală*** | | | | |
| Nou | | | NOAC ar trebui luate în considerare în defavoarea AVK după 3 luni de la implantarea chirurgicală a unei bioproteze la pacienți cu FiA. | **IIa** |
| Nou | | | La pacienții fără o indicație inițială de ACO, trebuie luată în considerare aspirina în doză mică (75-100 mg/zi) sau ACO cu AVK pentru primele 3 luni după implantarea chirurgicală a unei bioproteze aortice. | **IIa** |
| Nou | | | NOAC pot fi luate în considerare în defavoarea AVK în primele 3 luni după implantarea chirurgicală a unei bioproteze în poziție mitrală la pacienți cu FiA. | **IIb** |
| ***TAVI*** | | | | |
| Nou | | | Anticoagularea orală este recomandată permanent la pacienții cu TAVI care au alte indicații de ACO. | **I** |
| Revizuit | Monoterapia antiagregantă plachetară poate fi luată în considerare după TAVI în caz de risc crescut de sângerare | **IIb** | Monoterapia antiagregantă plachetară permanentă este recomandată după TAVI la pacienții fără altă indicație de ACO. | **I** |
| Nou | | | Utilizarea de rutină a ACO nu este recomandată post-TAVI la pacienții fără altă indicație de anticoagulare. | **III** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ***Secțiunea 11. Recomandări de management a disfuncției de proteză valvulară*** | | | | |
| ***Hemoliză sau leak paravalvular*** | | | | |
| Nou | | | Decizia de a închide chirurgical sau transcateter un leak paravalvular semnificativ clinic, trebuie bazată pe riscul pacientului, morfologia leak-ului si experiența locală. | **IIa** |
| ***Tromboză de bioproteză*** | | | | |
| Nou | | | Anticoagularea trebuie luată în considerare la pacienții cu îngroșarea valvelor și mobilitate limitată a foițelor ce conduce la gradienți crescuți, cel puțin până la rezoluție. | **IIa** |
| ***Disfuncție de bioproteză*** | | | | |
| Nou | | | Implantarea transcateter valvă-în-valvă în poziție mitrală și tricuspidiană poate fi luată în considerare la pacienți selecționați cu risc chirurgical de reintervenție foarte mare. | **IIb** |

ACO: anticoagulare orală, ARC-HBR: Academic Research Consortium - high bleeding risk, AS: atriul stâng, AVA: aria valvei aortice, AVK: anticoagulant anti vitamină K, BNP: brain natriuretic peptide, BSA: body surface area (aria suprafeței corporale), CRT: cardiac resynchronization therapy/ terapie de resincronizare cardiacă, CT: tomografie computerizată, DAPT: terapie dublă antiagregant plachetară, DTDVS: diametrul telediastolic al ventricului stâng, DTSVS: diametrul telesistolic al ventriculului stâng, EuroSCORE II: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (Sistemul European de Evaluare a Riscului Operator), FEVS: fracția de ejecție a ventricului stâng, FiA: fibrilație atrială, INR: International Normalized Ratio, NOAC: novel oral anticoagulants (anticoagulante orale de tip direct, non-antivitamină K), PAPs: presiune sistolică în artera pulmonară, PCI: percutaneous coronary intervention/ angioplastie coronariană percutană , SA: stenoză aortică, SAVR: surgical aortic valve replacement (înlocuirea chirurgicală a valvei aortice), STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons – Predicted risk of Mortality (riscul anticipat de mortalitate evaluat de societatea chirurgilor toracici), TAVI: transcatheter aortic valve implantation - implantarea valvei aortice transcateter, Vmax: viteza maximă, VS: ventricul stâng.

## 2.2 Metodologie

Pentru elaborarea ghidului de valvulopatii 2021, pentru prima dată a fost creat un grup de metodologie care a avut rolul de a asista grupul de lucru în colectarea și interpretarea dovezilor ce susțin recomandările specifice. Grupul a fost constituit din doi delegați ai ESC și doi delegați ai EACTS care au fost, de asemenea, și membri ai grupului de lucru. Deși principalele activități ale grupului de metodologie au privit capitolul de stenoză aortică și de regurgitare mitrală secundară, ele nu s-au limitat doar la aceste subiecte. Grupul de metodologie a fost la dispoziție pentru a rezolva probleme specifice de metodologie, la cererea membrilor grupului de lucru.

## 2.3 Conținutul acestui ghid

Luarea deciziilor în bolile valvulare cardiace implică stabilirea unui diagnostic precis, a momentului optim al intervenției, evaluarea riscului și, bazându-se pe acestea, alegerea tipului potrivit de intervenție. Acest ghid se focusează pe patologia valvulară dobândită, fiind orientat către management și nu abordează capitole dedicate endocarditei[4], bolilor valvulare congenitale[5] (inclusiv patologia valvei pulmonare) sau recomandări în ceea ce privește cardiologia sportivă și exercițiul fizic la pacienții cu boli cardiovasculare[6] – ESC a publicat ghiduri separate cu privire la aceste subiecte.

## 2.4. Noul format al ghidului

Noile ghiduri au fost adaptate pentru a facilita utilizarea acestora în practica clinică și pentru a întruni cerințele cititorilor, axându-se pe recomandări prezentate într-un mod clar și concis. La sfârșitul documentului, mesajele cheie sumarizează informația esențială. Subiectele pentru care nu există dovezi sunt listate pentru a propune subiecte pentru cercetarea viitoare. Documentul ghidului va fi armonizat cu capitolul de boli cardiace valvulare inclus în "ESC Textbook of cardiovascular medicine" (ISBN: 9780198784906). Ghidurile și tratatul sunt complementare. Informații generale și discuții detaliate ale datelor ce au oferit baza recomandărilor se pot găsi în capitolul relevant al cărții.

## 2.5 Cum se utilizează acest ghid

Comitetul de elaborare al ghidului subliniază faptul că alegerea celei mai potrivite modalități de tratament în cazul pacienților dintr-o anumită comunitate este determinată în final de mai mulți factori. Acești factori includ echipamentele de diagnostic disponibile, experiența cardiologilor și a chirurgilor în special în domeniul reparării valvulare și a intervențiilor transcateter

și, în mod special, de dorința informată a pacientului. În plus, din cauza lipsei de informații bazate pe dovezi, cele mai multe recomandări reprezintă rezultatul unui consens de opinie al experților. Așadar, în anumite circumstanțe clinice pot fi necesare abateri de la aceste ghiduri.

## 3. Comentarii generale

Această secțiune definește și discută concepte comune tuturor tipurilor de boli valvulare cardiace, inclusiv conceptul de Heart Team (Echipa Inimii) și de Heart Valve Centres (Centre de evaluare și tratament al valvulopatiilor), algoritmul de evaluare al pacienților cu boli cardiace valvulare, precum și cele mai frecvente boli cardiace asociate.

### 3.1 Conceptele de Heart Team și de Heart Valve Centre

Scopul principal al Centrelor de evaluare și tratament al bolilor valvulare ca centre de excelență este de a oferi îngrijirea optimă, de calitate, cu o abordare centrată pe pacient. Principalele cerințe ale acestor centre sunt prezentate în Tabelul 4.

Acest lucru este obținut printr-un volum crescut de proceduri asociat cu o pregătire specializată, cu educație continuă și interes clinic susținut. Centrele de evaluare și tratament al bolilor valvulare trebuie să încurajeze adresarea în timp util a pacienților cu boli cardiace valvulare pentru evaluare integrată, înainte de apariția afectării cardiace ireversibile.

Deciziile cu privire la tratament și intervenție trebuie luate în mod activ și colaborativ de către Heart Team. Această echipă este alcătuită din experți în boli cardiace valvulare: cardiologi clinicieni, cardiologi intervenționiști, chirurgi cardiaci, specialiști în metode imagistice cu expertiză în imagistica intervențională, anestezişti cardiovasculari și alți specialiști dacă este necesar (exemplu: specialiști în insuficiență cardiacă sau electrofiziologi). O parte importantă din Heart Team o reprezintă alăturarea unui personal dedicat și cu experiență în îngrijirea pacienților cu boli cardiace valvulare. Abordarea cazului de către Heart Team este recomandată în mod special în cazul pacienților cu risc crescut și a celor asimptomatici, dar și în cazul în care există incertitudini sau lipsa dovezilor clare în ceea ce privește abordarea cazului.

Clinicile Cardiace Valvulare reprezintă o componentă importantă a Centrelor de evaluare și tratament al bolilor valvulare, având ca scop să ofere îngrijire standardizată și bazată pe ghiduri. Accesul la aceste clinici îmbunătățește rezultatele.[9]

Medicii cu experiență în managementul bolilor valvulare cardiace și asistente dedicate organizează vizitele pacienților ambulatori și adresarea către Heart Team atunci când aceasta este necesară. O adresare mai precoce ar trebui încurajată dacă pacienții dezvoltă simptome sau prezintă înrăutățirea acestora înainte de următoarea vizită planificată.[10,11]

Centrele de evaluare și tratament al bolilor valvulare trebuie să dispună de întregul spectru de intervenții valvulare, de experiență în managementul intervențional și chirurgical al bolilor arterelor coronare, al bolii vasculare și al complicațiilor.

Tehnicile cu curbă de învățare abruptă pot fi efectuate cu rezultate mai bune în cadrul spitalelor cu volum mare de proceduri și cu multă experiență. În ceea ce privește intervențiile chirurgicale și transcateter, relația dintre volumul de cazuri și rezultate este complexă, dar nu trebuie ignorată. Totuși, numărul precis de proceduri al fiecărui operator sau spital necesar pentru a oferi îngrijire de înaltă calitate rămâne controversat din cauza faptului că există diferențe între țările cu venituri mari și medii.[15] Programele ce asigură un volum mare de proceduri de tip TAVI, se asociază cu o mortalitate mai mică la 30 de zile, în special în cadrul spitalelor cu un volum crescut de proceduri de înlocuire pe cale chirurgicală a valvei aortice.[16,17] Informațiile disponibile sunt și mai limitate în ceea ce privește repararea valvei mitrale transcateter[14,18] și procedurile transcateter efectuate la nivelul valvei tricuspide.

Din moment ce performanța nu este influențată în mod exclusiv de volumul de proceduri, evaluarea internă a calității ce constă în înregistrarea sistematică a informațiilor despre proceduri și a evoluției pacientului din cadrul unui Centru de evaluare și tratament al bolilor valvulare este esențială, la fel cum este și înrolarea în registre naționale sau registre ESC/EACTS.

Un Centru de evaluare și tratament al bolilor valvulare ar trebui să aibă programe de pregătire structurate și posibil combinate pentru cardiologi intervenționiști, chirurgi cardiaci și specialiști în tehnicile de imagistică[13,19,20] (https://ebcts.org/syllabus/). Tehnicile noi ar trebui explicate de mentori competenți pentru a minimiza efectele curbei de învățare.

În final, Centrele de evaluare și tratament al bolilor valvulare ar trebui să contribuie la optimizarea managementului pacienților cu boli cardiace valvulare, să ofere servicii corespunzătoare la nivelul comunității, să promoveze rețele care să includă alte departamente medicale, ce presupun cardiologi și medici din îngrijirea primară.

**Tabelul 4. Cerințe necesare pentru Centrele de evaluare și tratament al valvulopatiilor**

| Cerințe |
|---|
| Centre care efectuează proceduri cardiace valvulare, cu departamente de cardiologie și chirurgie cardiacă ce pot asigura permanență. |
| **Heart Team:** cardiolog clinician, cardiolog intervenționist, chirurg cardiac, specialist imagist cu expertiză în imagistica intervențională, anestezist cardiovascular. |
| **Specialiști adiționali dacă sunt necesari:** specialist în insuficiență cardiacă, electrofiziolog, geriatru și alți specialiști (intensivist, chirurg vascular, infecționist, neurolog). Personalul de îngrijire dedicat reprezintă o componentă activă importantă a Heart Team. |
| Heart Team trebuie să se întâlnească frecvent și să lucreze cu protocoale standard ale procedurilor și cu modalități de administrare definite local. |
| Este de dorit existența unui laborator de cateterism hibrid. |
| Ar trebui să fie disponibil întregul spectru de proceduri valvulare chirurgicale și transcateter. |
| Volum crescut pentru spital și pentru operatorii individuali. |
| Imagistică multimodală ce include ecocardiografia, CT cardiac, RM cardiac și medicină nucleară, dar și expertiză în ghidarea procedurilor chirurgicale și intervenționale. |
| Clinici de valvulopatii pentru managementul pacienților în ambulatoriu și pentru urmărire. |
| Analiza datelor: evaluare continuă a rezultatelor cu control de calitate și/sau audit local/extern. |
| Programe educaționale ce țintesc îngrijirea primară a pacientului, operatorul, pregătirea imagiștilor intervenționiști și diagnosticieni și a cardiologilor ce trimit pacienții la intervenții. |

CT cardiac = tomografie computerizată a cordului; RM cardiac = rezonanță magnetică a cordului.

## 3.2 Evaluarea pacientului

Scopurile evaluării pacienților cu boli cardiace valvulare sunt de a diagnostica, a cuantifica și a stabili mecanismul valvulopatiei și, în același timp, a consecințelor acesteia.

### 3.2.1 Evaluarea clinică

Se consideră a fi esențiale: evaluarea precisă a istoricului pacientului, a statusului simptomatic, examinarea fizică adecvată (în special auscultația[21]) și evaluarea semnelor de insuficiență cardiacă. În plus, o atenție sporită necesită și evaluarea comorbidităților și a statusului general. Întrebările esențiale în procesul de evaluare a pacientului în vederea intervenției valvulare sunt rezumate în Figura 1 (ilustrația centrală).

### 3.2.2 Ecografia cardiacă

După evaluarea clinică adecvată, ecografia cardiacă reprezintă tehnica cheie utilizată pentru a confirma diagnosticul valvulopatiei cardiace, pentru a evalua etiologia, mecanismul, gradul disfuncției valvulare, dar și prognosticul. Ecografia trebuie efectuată și interpretată de imagiști bine antrenați[22,23].

Criteriile ecocardiografice de definire ale stenozei și regurgitării valvulare severe sunt abordate în documente specifice[24,25] și sunt sumarizate în secțiuni specifice ale acestui ghid. De asemenea, ecografia cardiacă reprezintă cheia pentru evaluarea fezabilității unor intervenții specifice.

Indicii de dilatare și de funcție ai VS reprezintă factori importanți de prognostic. Studii recente sugerează că deformarea globală longitudinală (GLS, global longitudinal strain) are o valoare prognostică mai mare decât fracția de ejecție a ventriculului stâng (FEVS), deși valorile prag nu sunt uniforme[26,27]. Ecografia transesofagiană (ETE) ar trebui luată în considerare atunci când ecografia transtoracică (ETT) este de calitate suboptimală sau când există suspiciune de tromboză, disfuncție de proteză valvulară sau endocardită. ETE este utilă atunci când este necesară evaluarea detaliată a anatomiei funcționale a valvei în vederea aprecierii posibilității de reparare a acesteia. ETE intraprocedurală, de preferat 3D, este utilizată pentru a ghida procedurile transcateter mitrale și tricuspidiene și pentru a evalua rezultatele imediate ale intervențiilor chirurgicale valvulare. Imagistica multimodală poate fi necesară în cazuri specifice pentru evaluarea și/sau pentru ghidarea procedurală în TAVI și în intervențiile transcateter la nivelul valvei mitrale.[28,29]

### 3.2.3 Alte investigații non invazive

*3.2.3.1 Testele de stres*

Scopul principal al testelor de stres este de a demasca apariția simptomatologiei în cazul pacienților care se declară asimptomatici. Este utilă în mod special pentru stratificarea riscului în stenoza aortică.[30] De asemenea, testarea la efort va determina nivelul recomandat de activitate fizică, inclusiv participarea la activități sportive. Ar trebui subliniat faptul că testarea de stres este sigură și utilă în cazul pacienților cu valvulopatii în stadiul asimptomatic. Din păcate, studiul VHD II indică faptul că testele de stres sunt efectuate rareori în cazul pacienților asimptomatici.[1]

Ecografia cardiacă de efort poate identifica originea cardiacă a dispneei. Impactul prognostic a fost demonstrat în special pentru stenoza aortică și regurgitarea mitrală.[31,32]

Utilizarea testelor de stres pentru a detecta boala coronariană ischemică asociată valvulopatiilor severe este descurajată din cauza valorii diagnostice scăzute și din cauza potențialului risc în cazul pacienților cu stenoză aortică simptomatică.

*3.2.3.2 Rezonanța magnetică a cordului (RM)*

În cazul pacienților cu calitate inadecvată a ecografiei cardiace sau cu rezultate discrepante, RM ar trebui utilizată pentru a evalua severitatea valvulopatiilor, în special a leziunilor de tip regurgitare, dar și pentru a evalua volumele ventriculare, funcția sistolică ventriculară, anomaliile aortei ascendente și fibroza miocardică.[33] RM este metoda de referință pentru evaluarea volumelor și a funcției ventriculului drept (VD), așadar fiind utilă în mod particular pentru evaluarea consecințelor regurgitării tricuspidiene.[34] De asemenea, are o valoare adițională pentru evaluarea severității aortice și mitrale.

*3.2.3.3 Tomografia computerizată*

Tomografia computerizată cardiacă (CT) poate contribui la evaluarea severității valvulopatiei, în special

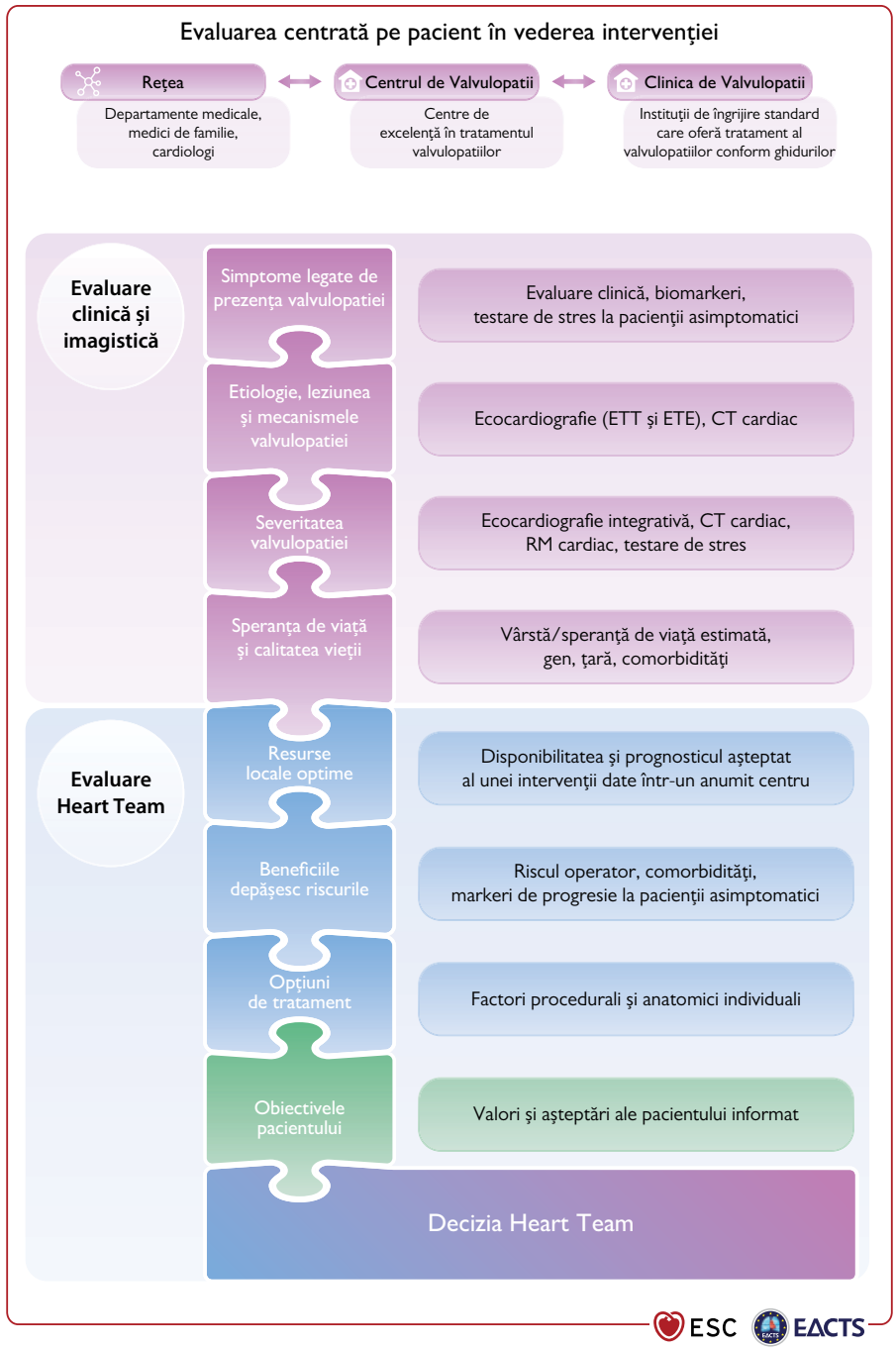


**Figura 1.** Ilustrație centrală: Evaluarea centrată pe pacient în vederea intervenției
ETT = ecografie transtoracică; ETE = ecografie transesofagiană; CT = tomografie computerizată; RM = rezonanță magnetică.

în cazul stenozei aortice,[35,36] a posibilei asocieri a patologiei aortei toracice (dilatare, calcificare) și pentru evaluarea extensiei calcificării inelului mitral. CT ar trebui efectuată ori de câte ori datele ecografice arată un diametru al aortei ascendente peste 40 mm, pentru a clarifica dimensiunea aortei și pentru a evalua morfologia și configurația aortei. CT este esențială în planificarea pre-procedurală a TAVI și poate fi utilă pentru identificarea mismatch-ului pacient-proteză (PPM).[37] De asemenea, reprezintă o condiție pentru planificarea pre-procedurală a intervențiilor asupra valvei mitrale și tricuspidiene.[38] Tomografia cu emisie de pozitroni (PET)/CT este utilă în cazul pacienților cu suspiciune de endocardită de proteză valvulară.[39,40]

*3.2.3.4. Cinefluoroscopia*

Cinefluoroscopia este utilă în mod special pentru evaluarea mobilității discurilor protezelor mecanice valvulare.

*3.2.3.5 Biomarkeri*

Nivelurile serice ale peptidului natriuretic tip-B (BNP), ajustate în funcție de vârstă și sex, sunt utile în cazul pacienților asimptomatici și pot ghida alegerea momentului optim pentru o anumită intervenție,[41] mai ales dacă nivelul acestora crește în timpul urmăririi. Au fost testați și alți biomarkeri cu dovezi pentru fibroză, inflamație și remodelare ventriculară, care ar putea îmbunătăți procesul de luare a unei decizii.[42]

*3.2.3.6 Parametrii multipli și stadializarea*

În cazul pacienților cu stenoză aortică cel puțin moderată și FEVS >50%, efectuarea unei stadializări care ia în considerare efectele adverse ale stenozei aortice asupra VS/VD, atriului stâng (AS), valvei mitrale/tricuspidiene și circulației pulmonare, a prezis mortalitatea excesivă după TAVI și după înlocuirea chirurgicală a valvei aortice. Astfel, această abordare poate contribui la identificarea pacienților ce vor beneficia de intervenție valvulară.[43,44]

### 3.2.4 Investigații invazive

*3.2.4.1 Angiografia coronariană*

Atunci când o intervenție valvulară este planificată, se recomandă angiografie coronariană pentru evaluarea bolii coronariene ischemice și pentru aprecierea necesității de revascularizare coronariană concomitentă (vezi recomandările pentru managementul pacienților cu boală coronariană ischemică asociată valvulopatiilor).[45,46]

CT poate fi utilizată pentru a exclude boala coronariană ischemică în cazul pacienților cu risc scăzut de ateroscleroză, datorită valorii predictive negative crescute a acestei tehnici. Utilitatea rezervei de flux coronarian (*fractional flow reserve,* FFR) sau a raportului instantaneu de flux (instantaneous wave free reserve, iFR) la pacienții cu valvulopatii nu este bine stabilită și sunt necesare măsuri de precauție în interpretarea acestor măsurători dacă pacienții prezintă valvulopatii și, în particular, stenoză aortică.[47-48]

*3.2.4.2 Cateterismul cardiac*

Măsurarea presiunilor și a debitului cardiac sau evaluarea performanței ventriculare și a regurgitării valvulare prin angiografie ventriculară sau aortografie este rezervată situațiilor în care evaluarea non-invazivă prin imagistică multimodală nu este concludentă sau dacă este discordantă cu statusul clinic. Atunci când presiunea pulmonară crescută reprezintă singurul criteriu care indică intervenția chirurgicală, se recomandă confirmarea datelor ecografice prin măsurători invazive. Cateterizarea cordului drept este indicată și în cazul pacienților cu regurgitare tricuspidiană severă, având în vedere faptul că gradientul măsurat Doppler poate subestima sau uneori nu poate aprecia corect prezența și severitatea hipertensiunii pulmonare.

### 3.2.5 Evaluarea comorbidităților

Alegerea examinărilor specifice pentru aprecierea comorbidităților este ghidată de evaluarea clinică.

## 3.3 Stratificarea riscului

Stratificarea riscului se aplică oricărui tip de intervenție și este necesară pentru a cântări riscul intervenției față de evoluția naturală a valvulopatiilor și pentru alegerea tipului de intervenție. Cea mai mare experiență există în cazul chirurgiei și a procedurii TAVI.

### 3.3.1 Scoruri de risc

Sunt propuse următoarele scoruri: *The Society of Thoracic Surgeons* (STS) *predicted risk of mortality* (PROM) *score* (STS-PROM; http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate) și *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II* – (Euroscore II; http://www.euroscore.org/calc.html). Aceste scoruri discriminează bine pacienții cu risc chirurgical scăzut și crescut și dispun de o bună calibrare pentru a prezice rezultatele post-chirurgie valvulară la majoritatea pacienților,[49,50] în timp ce estimarea riscului poate avea o acuratețe mai slabă în cazul pacienților cu risc crescut.[51] Scorul STS-PROM este dinamic și se schimbă cu timpul. De subliniat faptul că scorurile de risc nu au fost validate pentru intervențiile chirurgicale izolate la nivelul valvei tricuspidiene.

Scorurile chirurgicale prezintă limitări majore pentru aplicare în cazul pacienților la care se efectuează

intervenții transcateter, deoarece acestea nu includ factori de risc majori cum ar fi fragilitatea, dar nici factori anatomici cu impact asupra procedurii (aortă de porțelan, iradiere toracică anterioară, calcificare de inel mitral).

Noi scoruri au fost dezvoltate pentru a estima riscul în cazul pacienților care sunt supuși procedurii TAVI, scoruri care au putere mai mare de discriminare și o acuratețe mai bună față de scorurile de risc chirurgicale, în ciuda limitărilor numeroase[52,54] (*Tabelul suplimentar 1*).

Experiența cu stratificarea riscului este limitată în prezent pentru alte proceduri intervenționale, cum ar fi intervențiile la nivel mitral sau tricuspidian.

### 3.3.2 Alți factori

Alți factori ar trebui luați în considerare:

- Fragilitatea definită ca scăderea rezervei fiziologice și a abilității de menținere a homeostaziei, ducând la creșterea vulnerabilității la factorii stresori și la creșterea riscului de morbiditate și mortalitate după chirurgie și TAVI.[55] Evaluarea fragilității nu ar trebui să fie bazată pe o abordare subiectivă, cum ar fi intuiția clinică a medicului, ci mai degrabă pe o asociere de metode obiective de estimare.[55-59] În prezent sunt disponibile mai multe modalități pentru evaluarea fragilității (*Tabelul suplimentar 259,* și *Tabelul suplimentar 3*).[60]
- Malnutriția[61] și disfuncția cognitivă[62] prezic prognosticul nefavorabil.
- Alte disfuncții majore de organe (*Tabelul suplimentar 4*), în mod particular asocierea bolii severe pulmonare,[63,64] durerea postoperatorie secundară sternotomiei sau toracotomiei și timpul prelungit sub anestezie, pot contribui la complicații pulmonare. Există o asociere între disfuncția renală și mortalitatea crescută după chirurgia valvulară și după procedurile transcateter,[65] în special când rata filtrării glomerulare este sub 30 mL/min. De asemenea, boala hepatică reprezintă un factor de prognostic important.[66]
- Pot afecta performanța procedurală și aspecte anatomice, cum ar fi aorta de porțelan sau calcificarea severă de inel mitral[67] (vezi *tabelul 6 în secțiunea 5.1.3* și *Figura suplimentară 1*).

La extrema spectrului de risc, lipsa beneficiului intervenției ar trebui evitată. Aceasta a fost definită ca o lipsă a eficienței medicale în special când medicul consideră că există o probabilitate scăzută ca terapia să producă rezultatele clinice așteptate sau să ofere o speranță de viață semnificativă. Evaluarea lipsei de beneficiu trece dincolo de supraviețuire și include recuperarea funcțională. Lipsa de beneficiu a intervențiilor trebuie luată în considerare în special pentru intervențiile transcateter.[63]

Prevalența crescută a comorbidităților în rândul vârstnicilor face ca evaluarea raportului risc-beneficiu al intervențiilor să fie mai dificilă, așadar rolul Heart Team este esențial în această populație specifică de pacienți (*Tabelul suplimentar 5*).

## 3.4 Aspecte legate de pacient

Speranța de viață a pacientului și calitatea anticipată a vieții ar trebui să fie luate în considerare. Pacientul și familia acestuia ar trebui informați și asistați în luarea deciziei pentru alegerea celei mai bune opțiuni de tratament.[13] O abordare centrată pe pacient trebuie să ia în considerare evaluarea rezultatelor și a experienței raportate de către pacient, făcând acești parametri parte din consimțământul informat oferit pacientului.[68,69]

Când beneficiul de ameliorare a simptomatologiei se suprapune cu dorințele pacientului, strategia de tratament nu este considerată lipsită de beneficiu. În schimb, terapia este considerată lipsită de beneficiu când nu se anticipează prelungirea speranței de viață sau ameliorarea simptomatologiei.[70]

## 3.5 Resurse locale

Chiar dacă se dorește ca Centrele de evaluare și tratament al bolilor valvulare să fie capabile să ofere un spectru larg de proceduri atât de tip chirurgical cât și transcateter, specializarea și expertiza în anumite domenii vor varia și trebuie să se țină cont de acest lucru pentru orientarea pacientului în cazuri specifice: repararea valvulară chirurgicală în situații complexe sau intervenții transcateter.

În plus, există o diferență în ceea ce privește disponibilitatea intervențiilor transcateter la nivel mondial, care este și foarte dependentă de inegalitățile socioeconomice.[15,71] Administrarea adecvată a resurselor economice reprezintă o responsabilitate fundamentală a Heart Team.

## 3.6 Managementul patologiilor asociate

### 3.6.1 Boala coronariană ischemică

Recomandările pentru managementul bolii coronariene ischemice asociate cu bolile cardiace valvulare sunt enumerate în cele ce urmează și sunt detaliate în secțiuni specifice (*secțiunea 5* și *secțiunea 6.2*) ale acestui ghid, precum și în alte documente dedicate.[45,46,72,73]

**Recomandări pentru managementul bolii coronariene ischemice la pacienții cu valvulopatii cardiace**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| **Diagnosticul bolii coronariene ischemice** | | |
| Angiografia coronariană este recomandată înainte de intervenția chirurgicală valvulară la pacienții cu valvulopatii severe și oricare dintre următoarele:<br>• Istoric de boală cardiovasculară<br>• Suspiciune de ischemie miocardicăc<br>• Disfuncție sistolică ventriculară stângă<br>• Bărbați cu vârsta peste 40 de ani și femei post-menopauză<br>• Unul sau mai mulți factori de risc cardiovascular | I | C |
| Angiografia coronariană este recomandată pentru evaluarea regurgitării mitrale secundare severe. | I | C |
| Angiografia coronariană prin CT ar trebui luată în considerare ca o alternativă, înainte de intervenția chirurgicală valvulară, la pacienții cu valvulopatii severe și probabilitate scăzută de BCI.[d] | IIa | C |
| **Indicații de revascularizare miocardică** | | |
| By-passul aorto-coronarian (CABG) este recomandat pentru pacienții cu indicație primară de intervenție chirurgicală valvulară aortică/mitrală/tricuspidiană și stenoză coronariană ≥70%.[e,f] | I | C |
| By-passul aorto-coronarian (CABG) ar trebui luat în considerare la pacienții cu indicație primară de intervenție chirurgicală valvulară aortică/mitrală/tricuspidiană și stenoză coronariană ≥50-70%. | IIa | C |
| Intervenția coronariană percutană (PCI) ar trebui luată în considerare la pacienții cu indicație primară pentru TAVI și stenoză coronariană >70% în segmentele proximale. | IIa | C |
| Intervenția coronariană percutană (PCI) ar trebui luată în considerare la pacienții care efectuează intervenție transcateter la nivelul valvei mitrale dacă asociază stenoză coronariană >70% în segmentele proximale. | IIa | C |

CABG = bypass aorto-coronarian; BCI = boală coronariană ischemică; CT = tomografie computerizată; PCI = angioplastie coronariană percutană; VS = ventricul stâng; TAVI = transcatheter aortic valve implantation (implantare de valvă aortică transcateter); FFR = fractional flow reserve (rezerva de flux fracționată).
[a] Clasă de recomandare.
[b] Nivel de evidență.
[c] Durere toracică, teste non-invazive anormale.
[d] Angiografia coronariană CT poate fi folosită, de asemenea, la pacienții cu endocardită infecțioasă acută cu vegetații mari ce protruzionează în fața ostiumului coronarian și necesită intervenție chirurgicală de urgență.
[e] Stenoză ≥50% în caz de afectare a trunchiului comun coronarian.
[f] FFR ≤0,8 este o valoare prag ce indică necesitatea de intervenție la pacienții cu valvulopatii mitrale sau tricuspidiene, dar care nu a fost validată în cazul pacienților cu stenoză aortică.
Adaptat din [45,72]

### 3.6.2 Fibrilația atrială

Informații detaliate despre managementul pacienților cu fibrilație atrială (FiA) sunt oferite în cadrul ghidurilor specifice, inclusiv recomandări despre managementul tratamentului anticoagulant.[74] Anticoagulantele orale de tip direct (NOAC) sunt recomandate pentru pacienții cu stenoză aortică, regurgitare aortică sau regurgitare mitrală care prezintă fibrilație atrială asociată[75-78], având în vedere faptul că analizele de subgrup din trialuri randomizate controlate (RCTs) susțin utilizarea apixaban, dabigatran, edoxaban și rivaroxaban. Utilizarea NOAC-urilor nu este recomandată pentru pacienții cu FiA care asociază stenoză mitrală semnificativă clinic și nici în cazul pacienților cu proteze valvulare mecanice.

Ablația chirurgicală a fibrilației atriale concomitent cu chirurgia valvei mitrale reduce eficient incidența fibrilației atriale, dar nu are impact pe supraviețuirea

**Recomandări de management a fibrilației atriale la pacienții cu valvulopatii cardiace native**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| **Anticoagulare** | | |
| NOAC sunt recomandate cu preferință față de AVK pentru prevenția AVC la pacienții cu FiA și stenoză aortică, regurgitare aortică sau regurgitare mitrală.[75-78,83,84] | I | A |
| Utilizarea NOAC nu este recomandată la pacienții cu fibrilație atrială și stenoză mitrală moderată sau severă. | III | C |
| **Intervenții chirurgicale** | | |
| Ablația concomitentă a fibrilației atriale ar trebui luată în considerare la pacienții care sunt supuși unei intervenții chirurgicale valvulare, punând în balanță beneficiile lipsei aritmiilor atriale cu factorii de risc pentru recurență (dilatarea AS, istoricul îndelungat de FiA, disfuncția renală și alți factori de risc cardiovascular).[79,85-90] | IIa | A |
| Ocluzia urechiușei atriului stâng ar trebui luată în considerare pentru a reduce riscul de evenimente tromboembolice la pacienții care sunt supuși unei intervenții chirurgicale valvulare și care asociază FiA cu scor $CHA_2DS_2VASc$ ≥2.[82] | IIa | B |

AS = atriul stâng; AVC = accident vascular cerebral; FiA = fibrilație atrială; NOAC = anticoagulante orale de tip direct; VKA = antagoniști de vitamină K.
[a]Clasă de recomandare; [b]Nivel de evidență.

ajustată pe termen scurt. După ablația chirurgicală s-a observat o rată crescută a implantării de stimulator cardiac (9,5% vs 7,6% în grupul cu FiA fără ablație chirurgicală).[79] Ablația concomitentă a fibrilației atriale ar trebui luată în considerare în cazul pacienților supuși unei intervenții chirurgicale cardiace, punând în balanță beneficiile obținute în urma lipsei recurenței aritmiilor atriale cu factorii de risc pentru recurență, cum ar fi vârsta, dilatarea atriului stâng, istoricul îndelungat de fibrilație atrială, disfuncția renală și alți factori de risc cardiovascular. În plus, ocluzia urechiușei atriului stâng ar trebui luată în considerare în combinație cu chirurgia valvulară concomitentă în cazul pacienților cu FiA și cu scor $CHA_2DS_2VASc$ ≥2, pentru a reduce riscul de evenimente tromboembolice.[80-82] Tehnica chirurgicală selectată trebuie să asigure ocluzia completă a urechiușei. Pentru pacienții cu FiA și factori de risc pentru accident vascular cerebral, anticoagularea orală pe termen lung este recomandată, indiferent de efectuarea ablației FiA și/sau a ocluziei chirurgicale a urechiușei atriului stâng.

Recomandările de management a FiA la pacienții cu valvulopatii native sunt sumarizate în tabelul atașat. Recomandările în ceea ce privește pacienții cu proteze valvulare și combinația de agenți anticoagulanți și antiplachetari recomandate pentru pacienții care sunt supuși unei revascularizări coronariene percutane, sunt descrise în secțiunea 11 (*secțiune 11.3.2.2* și *tabelele asociate* cu recomandări pentru managementul tratamentului antitrombotic în perioada perioperatorie și postoperatorie în înlocuirea sau repararea valvulară).

### 3.7 Profilaxia Endocarditei

Profilaxia antibiotică ar trebui luată în considerare pentru procedurile cu risc crescut în cazul pacienților cu proteze valvulare (inclusiv cu valve implantate transcateter sau cu proceduri de reparare valvulară, dacă au fost folosite materiale protetice), și în cazul pacienților cu istoric de endocardită infecțioasă.[4] Se recomandă ca această populație să acorde atenție deosebită igienei dentare și cutanate și se recomandă respectarea măsurilor stricte de asepsie în timpul procedurilor invazive. Profilaxia antibiotică ar trebui luată în considerare pentru procedurile dentare ce implică manipularea gingiei sau a regiunii periapicale a dinților sau manipularea mucoasei orale.[4]

### 3.8 Profilaxia reumatismului acut

De preferat este ca prevenția bolilor cardiace reumatismale să țintească primul atac al reumatismului articular. Cheia prevenției primare este reprezentată de tratamentul antibiotic al infecției faringiene cu Streptococcul de grup A. Screeningul ecocardiografic în combinație cu profilaxia antibiotică secundară în cazul copiilor cu evidențe de boală cardiacă reumatismală latentă este, în prezent, investigată cu scopul de a reduce prevalența bolii în regiunile endemice.[91] În cazul pacienților cu boală cardiacă reumatismală instalată, se recomandă profilaxie secundară pe termen lung împotriva reumatismului articular: Benzatin-penicilină 1.2 MUI la fiecare 3-4 săptămâni pentru 10 ani. Profilaxia pentru toată viața ar trebui luată în considerare în cazul pacienților considerați cu risc crescut în funcție de severitatea valvulopatiei și a expunerii la Streptococul de grup A.[92-95]

## 4. Regurgitarea aortică

Regurgitarea aortică poate fi cauzată de afectarea primară a cuspelor valvei aortice și/sau de anomalii ale geometriei rădăcinii aortice sau a aortei ascendente. Degenerarea unei valve aortice tricuspide și bicuspidia aortică reprezintă cele mai frecvente etiologii întâlnite în țările dezvoltate, reprezentând aproximativ două treimi din cauzele regurgitării aortice în registrul *EURObservational Registry Programme Valvular Heart Disease II*".[1] Alte cauze includ endocardita infecțioasă și post-reumatismală. Regurgitarea aortică severă acută este cel mai frecvent cauzată de endocardita infecțioasă și, mai puțin frecvent, de disecția de aortă.

### 4.1 Evaluarea

#### 4.1.1 Ecografia cardiacă

Ecografia cardiacă reprezintă examinarea cheie utilizată pentru descrierea anatomiei valvulare, cuantificarea regurgitării aortice, evaluarea mecanismului, definirea morfologiei aortei și pentru determinarea fezabilității intervenției chirurgicale cu păstrarea valvei aortice sau pentru repararea valvei.[96,97] Identificarea mecanismului urmărește același principiu ca pentru regurgitarea mitrală: cuspe normale, dar cu coaptare insuficientă din cauza dilatării rădăcinii aortice cu jet central (tip 1), prolaps al cuspei cu jet excentric (tip 2) sau retracție cu calitate deficitară a țesutului cuspei și jet larg central sau excentric (tip 3).[96] Cuantificarea regurgitării aortice urmărește o abordare integrată luând în considerare parametri calitativi, semi-cantitativi și cantitativi[24,98] (*Tabelul 5*). Noi parametri obținuți prin ecografie cardiacă 3D și imagistică de deformare miocardică 2D, cum ar fi deformarea globală longitudinală VS, ar putea fi utile, în special în cazul pacienților cu FEVS la limită, în vederea luării deciziei de intervenție chirurgicală.[99] Măsurarea rădăcinii aortice

**Tabelul 5. Criterii ecocardiografice pentru definirea regurgitării aortice severe**

| | |
|---|---|
| **Calitative** | |
| Morfologia valvei | Anormală/flail/defect larg de coaptare |
| Aria jetului regurgitant (Doppler color)[a] | Largă în jeturi centrale, variabilă în jeturi excentrice |
| Jetul regurgitant (semnal în Doppler continuu) | Dens |
| Alte criterii | Reflux holodiastolic în aorta descendentă (viteză tele-diastolică >20 cm/s) |
| **Semicantitative** | |
| Grosimea *venei contracta* (mm) | >6 |
| Timpul de înjumătățire a presiunii[b] (PHT - ms) | <200 |
| **Cantitative** | |
| Aria efectivă a orificiului regurgitant (EROA – mm$^2$) | ≥30 |
| Volumul regurgitant (ml/bătaie) | ≥60 |
| Dilatarea cavităților cardiace | Dilatare VS |

EROA = effective regurgitant orifice area (aria efectivă a orificiului regurgitant); PHT = Pressure Half-Time (timpul de înjumătățire a presiunii); VS = ventricul stâng.
[a]La o limită Nyquist de 50-60 cm/s.
[b]Timpul de înjumătățire a presiunii este scurtat în condiții de creștere a presiunii diastolice VS, tratament vasodilatator și la pacienții cu dilatare a unei aorte compliante, sau este crescut în regurgitarea aortică cronică.
Adaptat din Lancellotti P et al. 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. Copyright (2013) cu permisiunea Oxford University Press în numele Societății Europene de Cardiologie.

și a aortei ascendente în ecografie 2D se efectuează la 4 niveluri: inel, sinusuri Valsalva, joncțiunea sino-tubulară și aorta ascendentă tubulară.[100,101] Măsurătorile se efectuează în ax lung parasternal, la sfârșitul diastolei prin tehnica „*leading edge to leading edge*", cu excepția inelului aortic, care se măsoară în mezo-sistolă. Este important să se diferențieze 3 fenotipuri ale aortei ascendente (având consecințe chirurgicale): anevrisme de rădăcină aortică (sinusuri Valsalva >45 mm), anevrism tubular de aortă ascendentă (sinusuri Valsalva <40-45 mm) și regurgitare aortică izolată (toate diametrele aortei <40 mm). Raportarea valorilor la suprafața corporală este sugerată[102] în special în cazul pacienților de statură mică. Dacă se ia în considerare repararea valvei aortice sau intervenția chirurgicală la nivelul rădăcinii aortei cu păstrarea valvei aortice, ar trebui să se efectueze ETE preoperatorie pentru a oferi informații despre anatomia cuspelor valvei aortice și eligibilitatea pentru reparare valvulară. Evaluarea intraoperatorie prin ETE a rezultatelor intervenției chirurgicale este obligatorie în cazul pacienților supuși unei intervenții de reparare sau dacă se optează pentru păstrarea valvei aortice.

### 4.1.2 Tomografia computerizată și rezonanța magnetică

RM cardiacă ar trebui utilizată pentru a cuantifica fracția regurgitantă atunci când măsurătorile ecocardiografice sunt echivoce sau discordante cu datele clinice. În cazul pacienților cu dilatare de aortă, CT cardiacă este recomandată pentru a evalua diametrul maxim la patru niveluri, la fel ca în evaluarea ecocardiografică. RM poate fi folosită pentru urmărirea pacienților, dar indicația de intervenție chirurgicală ar trebui bazată pe măsurătorile CT. S-au raportat metode diferite de măsurare a aortei. Pentru a îmbunătăți reproductibilitatea, se recomandă măsurarea diametrelor utilizând tehnica măsurării diametrului intern al aortei (*inner-inner-edge*) la sfârșitul diastolei într-un plan strict transversal prin reconstrucție dublu oblică, perpendicular pe axa de curgere a sângelui la nivelul segmentului respectiv. Diametrul maxim al rădăcinii ar trebui măsurat mai degrabă de la sinus la sinus, decât de la diametrul sinus la comisură, având în vedere că acesta se corelează mai bine cu diametrul maxim ecocardiografic măsurat leading edge-to-leading-edge în ax lung.[103,104]

## 4.2 Indicații de intervenție

Regurgitarea aortică acută poate necesita intervenție chirurgicală de urgență. În principal, este cauzată de endocardita infecțioasă și de disecția de aortă, dar poate fi și secundară traumatismelor toracice prin obiecte contondente și complicațiilor iatrogene în timpul intervențiilor cardiace transcateter. Aceste subiecte sunt abordate de ghiduri specifice.[4,101] Recomandările referitoare la indicațiile pentru intervenție chirurgicală în regurgitarea aortică severă și patologia rădăcinii aortice pot fi influențate de simptome, statusul VS, dilatarea de aortă [vezi *tabelele cu recomandări pentru indicații de intervenție chirurgicală în regurgitarea aortică severă și anevrisme de rădăcină aortică sau aortă ascendentă* (indiferent de severitatea regurgitării aortice) și *Figura 2*].

În cazul pacienților simptomatici, intervenția chirurgicală este recomandată indiferent de FEVS, cât timp regurgitarea este severă și riscul operator nu este prohibitiv.[105-109] Intervenția chirurgicală este recomandată în cazul pacienților simptomatici sau asimptomatici dacă regurgitarea este severă și pacienții sunt supuși unei intervenții de by-pass aortocoronarian sau unei intervenții chirurgicale la nivelul aortei ascendente sau unei alte valve.[110,111] În cazul pacienților asimptomatici cu regurgitare aortică severă, deteriorarea funcției ventriculului stâng (FEVS ≤50% sau dia-

**Recomandări referitoare la indicațiile de intervenție chirurgicală în (A) regurgitarea aortică severă și în (B) anevrismul de rădăcină aortică și de aortă ascendentă (indiferent de severitatea regurgitării aortice)**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| **A) Regurgitare aortică severă** | | |
| Intervenția chirurgicală este recomandată pacienților simptomatici indiferent de funcția VS.[105,109] | I | B |
| Intervenția chirurgicală este recomandată pacienților asimptomatici cu DTSVS >50 mm sau cu DTSVS >25 mm/m$^2$ (în cazul pacienților de statură mică) sau cu FEVS în repaus ≤50%.[107,108,112,114,115] | I | B |
| Intervenția chirurgicală ar putea fi luată în considerare în cazul pacienților asimptomatici cu DTSVS >20 mm/m$^2$ (în special la pacienții de statură mică) sau cu FEVS în repaus ≤55%, dacă riscul chirurgical este scăzut. | IIb | C |
| Intervenția chirurgicală este recomandată pacienților simptomatici sau asimptomatici cu regurgitare aortică severă care vor efectua by-pass aorto-coronarian sau intervenție chirurgicală la nivelul aortei ascendente sau altei valve cardiace. | I | C |
| Repararea valvei aortice poate fi luată în considerare pentru pacienți selectați, în centre cu experiență, atunci când se așteaptă rezultate durabile. | IIb | C |
| **B) Anevrism de rădăcină aortică sau de aortă ascendentăc (indiferent de severitatea regurgitării aortice)** | | |
| Înlocuirea rădăcinii aortice cu păstrarea valvei este recomandată în cazul pacienților tineri cu dilatare de rădăcină aortică, dacă este efectuată într-un centru cu experiență și dacă se așteaptă ca rezultatele să fie durabile.[133-136,140] | I | B |
| Intervenția chirurgicală la nivelul aortei ascendente este recomandată pacienților cu sindrom Marfan care prezintă afectare a rădăcinii aortice cu diametrul maxim al aortei ascendente ≥50 mm. | I | C |
| Intervenția chirurgicală la nivelul aortei ascendente trebuie luată în considerare la pacienții cu patologie a rădăcinii aortice cu diametrul maxim al aortei ascendente:<br>• ≥55 mm pentru toți pacienții<br>• ≥45 mm în prezența sindromului Marfan și a factorilor de risc adiționalid sau pacienți cu mutație TGFBR1 sau TGFBR2 (inclusiv sindrom Loeys-Dietz)[e]<br>• ≥50 mm în prezența valvei aortice bicuspide cu factori de risc adiționalid sau coarctație de aortă | IIa | C |
| Când pacientul prezintă indicație de intervenție chirurgicală primară la nivelul valvei aortice, ar trebui luată în considerare înlocuirea rădăcinii aortice sau a aortei ascendente tubulare atunci când diametrul este ≥45 mm.[f] | IIa | C |

CT = tomografie computerizată; DTSVS = diametrul telesistolic al ventriculului stâng; ECG = electrocardiogramă; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului stâng; VS = ventricul stâng.
[a]Clasă de recomandare. [b]Nivel de evidență.
[c]Pentru luarea deciziei, dimensiunile aortei ar trebui confirmate prin CT cu gating ECG.
[d]Istoric familial de disecție de aortă (sau istoric personal de disecție vasculară spontană), regurgitare aortică severă sau regurgitare mitrală severă, dorința de a avea o sarcină, hipertensiune arterială sistemică necontrolată și/sau creșterea dimensiunii aortei >3 mm/an (folosind ecocardiografii seriate sau măsurători prin rezonanță magnetică cardiacă la același nivel al aortei confirmate prin CT cardiac cu gating ECG).
[e]O valoare prag mai mică de 40 mm poate fi luată în considerare la femei cu suprafață corporală mică, la pacienți cu mutație TGFBR2 sau la pacienți cu caracteristici extra-aortice severe.[130]
[f]Luând în considerare vârsta, suprafața corporală, etiologia valvulopatiei, prezența valvei aortice bicuspide și forma și grosimea peretelui aortei ascendente evaluate intraoperator.

metrul telesistolic VS (DTSVS) >50 mm) este asociată cu un prognostic nefavorabil și intervenția chirurgicală ar trebui efectuată atunci când sunt atinse aceste valori prag.[107,108,112-114] DTSVS ar trebui raportat la suprafața corporală, o valoare prag de 25 mm/m$^2$ pare a fi mai potrivită, în special în cazul pacienților cu suprafață corporală mică (BSA <1,68 m$^2$) sau cu suprafață corporală mare, dar care nu sunt supraponderali.[108,115] Câteva studii recente, retrospective, non-randomizate au subliniat rolul DTSVS indexat și au propus o valoare cut-off sub 20-22 mm/m$^2$ [116-118]. Unul dintre aceste studii sugerează, de asemenea, o valoare prag de 55% pentru FEVS.[118] Bazat pe aceste informații, intervenția chirurgicală cu risc scăzut ar putea fi luată în discuție în cazuri selectate de pacienți asimptomatici cu DTSVS >20 mm/m$^2$ sau dacă FEVS este între 50 și 55%. Pentru pacienții care nu ating valorile prag pentru intervenția chirurgicală, este necesară urmărirea atentă, iar testul de efort ar trebui efectuat pentru a identifica pacienții simptomatici la limită. Dilatarea progresivă a VS sau o scădere progresivă a funcției sale, în cazul pacienților asimptomatici care nu ating valorile prag pentru intervenția chirurgicală, dar cu dilatare semnificativă VS (diametrul telediastolic al ventriculului stâng – DTDVS >65 mm) pot fi, de asemenea, indicatori pentru alegerea momentului operator pentru pacienții asimptomatici.

TAVI poate fi luată în considerare în centrele experimentate în cazul unor pacienți selectați cu regurgitare aortică și care nu sunt eligibili pentru înlocuirea valvei aortice pe cale chirurgicală (SAVR).[119,120]

În cazul pacienților cu dilatare de aortă, justificarea pentru intervenție chirurgicală a fost demonstrată cel mai bine pentru pacienții cu sindrom Marfan și dila-

tare de rădăcină aortică.[121,122] Anevrismele de rădăcină aortică necesită înlocuire de rădăcină, cu sau fără păstrarea valvei aortice native. În schimb, anevrismele tubulare de aortă ascendentă cu valvă aortică normală, necesită doar înlocuire prin proteză tubulară supracomisurală. Pentru pacienții cu diametre ale aortei la limită pentru intervenția chirurgicală, ar trebui luat în considerare istoricul familial, vârsta și riscul anticipat al procedurii. Indiferent de severitatea regurgitării aortice și de tipul de patologie valvulară, în cazul pacienților cu diametrul aortei ≥55 mm cu valvă aortică tricuspidă sau bicuspidă, este recomandată intervenție chirurgicală aortică (vezi recomandări pentru indicații de intervenție în regurgitarea aortică severă și patologia rădăcinii aortice) atât timp cât riscul operator nu este prohibitiv.[123-125] În cazul pacienților cu bicuspidie aortică, când există factori de risc adiționali sau coarctație de aortă, intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare dacă diametrul aortei este ≥50 mm.[127-129] În cazul pacienților cu sindrom Marfan, intervenția chirurgicală aortică este recomandată dacă diametrul maxim al aortei este ≥50 mm.[5,121,122] Dacă pacienții cu sindrom Marfan prezintă factori de risc adiționali, dar și în cazul pacienților cu mutații TGFBR1 sau TGFBR2 (inclusiv sindromul Loeys-Dietz), intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare la un diametru maxim al aortei ≥45 mm[121,130] și chiar mai precoce (diametrul aortei ≥40 mm) în cazul femeilor cu suprafață corporală mică, a pacienților cu mutație TGFBR2 sau a celor cu caracteristici extra-aortice severe ce par să le confere un risc în mod particular înalt.[130] Pentru pacienții cu indicație de intervenție chirurgicală asupra valvei aortice, intervenția chirurgicală concomitentă asupra rădăcinii aortice sau aortei ascendente este indicată dacă diametrul aortei este ≥45 mm. Ar trebui luate în considerare pentru decizii individuale statura pacientului, etiologia valvulopatiei (bicuspidie) și datele intraoperatorii referitoare la forma și grosimea pereților aortei ascendente.

Alegerea procedurii chirurgicale ar trebui adaptată la experiența echipei, prezența anevrismului de rădăcină a aortei, caracteristicile cuspelor, speranța de viață și opțiunea pentru tratamentul anticoagulant.

Înlocuirea valvei este procedura standard la majoritatea pacienților cu reurgitare aortică. Înlocuirea rădăcinii aortice cu păstrarea valvei aortice și repararea valvei aortice au rezultate bune pe termen lung la o categorie selectată de pacienți, cu rate mici de evenimente legate de valvă și cu calitate bună a vieții[131-140] atunci când se efectuează în centre cu experiență. Înlocuirea rădăcinii aortice cu păstrarea valvei aortice este recomandată în cazul pacienților tineri care prezintă dilatare de rădăcină aortică cu mobilitate normală a cuspelor, atunci când se efectuează de către chirurgi cu experiență.[133-136,140] În cazul unor pacienți selectați, repararea valvei aortice[132,137] sau procedura Ross[138,139] pot reprezenta alternative pentru înlocuirea valvulară, atunci când sunt efectuate de chirurgi experimentați.

## 4.3 Terapia medicală

Terapia medicală, în special inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau dihidropiridinele, pot oferi ameliorarea simptomatologiei în cazul pacienților cu regurgitare aortică cronică severă la care intervenția chirurgicală nu este fezabilă. Rolul IECA sau al dihidropiridinelor de a întârzia intervenția chirurgicală în cazul regurgitării aortice moderate sau severe la pacienții asimptomatici nu a fost stabilit și nu se recomandă utilizarea lor pentru această indicație.

În cazul pacienților care efectuează intervenție chirurgicală dar continuă să prezinte fenomene de insuficiență cardiacă sau hipertensiune, se pot folosi IECA, blocanții receptorilor de angiotensină (BRA) și beta-blocantele.[141,142]

În cazul pacienților cu sindrom Marfan, beta-blocantele rămân principala componentă a tratamentului medical și ar trebui administrate atât înainte cât și după intervenție, pentru reducerea stresului de forfecare și a ratei de dilatare a aortei.[143-145] În timp ce BRA nu au arătat un efect superior comparativ cu beta-blocantele, această clasă de medicamente poate fi luată în considerare ca o alternativă în cazul pacienților care nu tolerează beta-blocantele.[146-148] Prin analogie, se obișnuiește în practica clinică să se recomande administrarea de beta-blocante sau de BRA în cazul pacienților cu bicuspidie aortică dacă aceștia asociază dilatare de rădăcină aortică sau de aortă ascendentă (deși nu există studii care să ofere dovezi în acest sens). Managementul regurgitării aortice în timpul sarcinii este discutat în secțiunea 13.

## 4.4 Testarea seriată

Toți pacienții asimptomatici cu regurgitare aortică severă și funcție VS normală ar trebui urmăriți cel puțin anual. În cazul pacienților nou diagnosticați cu regurgitare aortică și în cazul celor cu diametru VS sau FEVS care se modifică semnificativ la evaluarea seriată sau care se apropie de valorile prag pentru intervenția chirurgicală, urmărirea ar trebui efectuată la intervale cuprinse între 3-6 luni. Intervenția chirurgicală ar putea fi luată în considerare în cazul pacienților asimptomatici cu dilatare semnificativă a VS (DTDVS >65 mm)

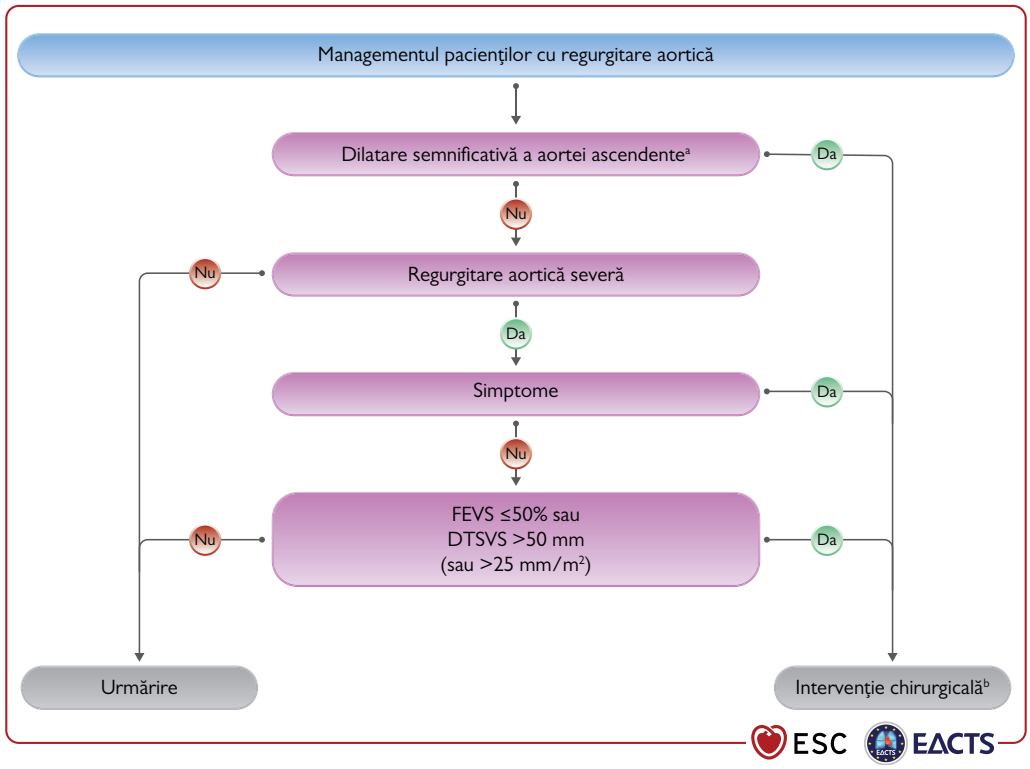


**Figura 2.** Managementul pacienților cu regurgitare aortică. VS = ventricul stâng; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; DTSVS = diametrul telesistolic al ventriculului stâng.
[a]A se vedea recomandările indicațiilor de intervenție chirurgicală în regurgitarea aortică severă și patologia de rădăcină aortică pentru definiție.
[b]Intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare și atunci când, în timpul urmăririi periodice, apar modificări semnificative ale dimensiunii VS sau a aortei.

și cu dilatare progresivă a VS sau cu scădere progresivă a FEVS pe parcursul urmăririi. Nivelul BNP seric ar putea fi un predictor al evoluției (în special în ceea ce privește debutul simptomatologiei și deteriorarea funcției VS) și poate fi util pentru urmărirea pacienților asimptomatici.[149] Pacienții cu regurgitare aortică ușoară - moderată pot fi urmăriți clinic la interval de 1 an și ecocardiografic la interval de 2 ani.

Dacă aorta ascendentă este dilatată (>40 mm), se recomandă efectuarea sistematică a unui CT sau RM. Evaluarea periodică a dimensiunilor aortei ar trebui efectuată utilizând ecocardiografia și/sau RM. Orice creștere >3 mm ar trebui validată prin angiografie CT sau RM și comparată cu examinarea de bază. După repararea aortei ascendente, pacienții cu sindrom Marfan rămân cu risc crescut de disecție a aortei reziduale și necesită evaluare multidisciplinară regulată pentru toată viața într-un centru cu expertiză.

## 4.5 Grupuri speciale de pacienți

Dacă regurgitarea aortică ce necesită intervenție chirurgicală este asociată cu regurgitare mitrală severă primară sau secundară, ambele valvulopatii ar trebui tratate în timpul aceleiași intervenții.

În cazul pacienților cu regurgitare aortică moderată care sunt planificați pentru intervenție chirurgicală la nivelul valvei mitrale sau pentru by-pass aorto-coronarian, decizia de a trata valva aortică este controversată, având în vedere că datele din literatură arată faptul că progresia regurgitării aortice moderate este foarte lentă în cazul pacienților care nu asociază dilatare de aortă.[150] Decizia Heart Team ar trebui să se bazeze pe etiologia regurgitării aortice, pe alți factori clinici, pe speranța de viață estimată a pacientului și pe riscul operator al acestuia.

În absența dovezilor din studii, nivelul de activitate fizică și sportivă în prezența dilatării de aortă rămâne o problemă de judecată clinică. Ghidurile în vigoare sunt foarte restrictive, în mod particular în ceea ce privește exercițiul de tip izometric, pentru a evita evenimentele catastrofice.[151] Această abordare este justificată în prezența bolilor de țesut conjunctiv, dar o abordare mai liberală poate fi preferată în cazul altor pacienți.

Având în vedere riscul familial de anevrisme de aortă toracică, screening-ul și îndrumarea spre testare genetică a rudelor de gradul întâi, cu evaluare imagistică adecvată sunt recomandate în cazul pacienților cu boală de țesut conjunctiv. Pentru pacienții cu bicuspidie aortică, se consideră oportun screening-ul ecocardiografic al rudelor de gradul întâi.

## 5. Stenoza aortică

Stenoza aortică este cea mai frecventă valvulopatie primară în Europa1 și în America de Nord care necesită intervenție chirurgicală sau transcateter. Prevalența acesteia crește rapid ca o consecință a îmbătrânirii populației.[2,152]

### 5.1 Evaluarea

#### 5.1.1 Ecografia cardiacă

Ecografia cardiacă reprezintă investigația cheie pentru confirmarea diagnosticului și a severității stenozei aortice, pentru evaluarea calcificărilor valvulare, a funcției și a grosimii pereților VS, pentru detecția altor valvulopatii sau a patologiei de aortă ascendentă și pentru obținerea de informații cu rol prognostic.4[3,153,154] Evaluarea ar trebui efectuată în condiții de control bun al tensiunii arteriale (TA) pentru a evita efectele creșterii post-sarcinii asupra fluxului transvalvular. Noi parametri ecocardiografici, imagistica de stres și CT cardiac oferă informații complementare importante atunci când severitatea stenozei este incertă (*Figura 3*).

Recomandările internaționale curente pentru evaluarea ecocardiografică a pacienților cu stenoză aortică[25] depind de măsurarea gradientului mediu transvalvular aortic (cel mai robust parametru), a vitezei maxime transvalvulare ($V_{max}$) și a ariei valvei aortice. Deși, teoretic, aria valvei este metoda ideală de evaluare a severității, există numeroase limitări tehnice. Decizia clinică în cazurile discordante ar trebui să ia în considerare parametrii adiționali: statusul funcțional, volumul bătaie, raportul de velocități măsurat prin tehnica Doppler,[156] gradul calcificărilor valvulare, funcția VS, prezența sau absența hipertrofiei VS, condițiile de debit transvalvular, controlul adecvat al TA[25]. Debitul scăzut este definit în mod arbitrar ca volum bătaie indexat la suprafața corporală (SVi) ≤35 mL/m$^2$ – o limită care este încă dezbătută.[155,157,158] A fost propusă recent utilizarea valorilor prag specifice în funcție de gen.[159]

Se pot defini patru categorii:

- Stenoza aortică cu gradient crescut [gradient mediu ≥40 mmHg, velocitate maximă ≥4 m/s, aria valvei aortice ≤1 cm$^2$ (sau ≤0,6 cm$^2$/m$^2$)]. Stenoza aortică este considerată severă indiferent de funcția VS și de condițiile de debit.
- Stenoza aortică cu debit scăzut, gradient scăzut și fracție de ejecție redusă (gradient mediu <40 mmHg, aria valvei aortice ≤1 cm$^2$, FEVS <50%, SVi ≤35 mL/m$^2$). Ecocardiografia de stres cu dobutamină în doză mică este recomandată pentru diferențierea între stenoza aortică severă și cea pseudo-severă (creșterea ariei valvei aortice >1 cm$^2$ o dată cu creșterea debitului) și identificarea pacienților fără rezervă de flux/contractilă.[160] Totuși, utilitatea în cazul pacienților vârstnici a fost evaluată doar în cadrul unor registre mici.[161]
- Stenoză aortică cu debit scăzut, gradient scăzut și fracție de ejecție păstrată (gradient mediu <40 mmHg, aria valvei aortice ≤1 cm$^2$, FEVS ≥50%, SVi ≤35 mL/m$^2$). În mod tipic, situația este întâlnită în cazul vârstnicilor hipertensivi cu VS de mici dimensiuni, însă cu hipertrofie marcată de pereți.[157,162] Acest scenariu poate rezulta, de asemenea, și din condiții asociate cu volum bătaie scăzut (ex. regurgitare mitrală moderată/severă, regurgitare tricuspidiană severă, stenoză mitrală severă, defecte septale ventriculare mari sau disfuncție severă de ventricul drept). Diagnosticul stenozei aortice severe este dificil și necesită excluderea cu atenție a unor erori de măsurare și a altor situații care ar putea explica parametrii ecocardiografici măsurați[25]. De asemenea, se evaluează și prezența sau lipsa simptomelor tipice (neexplicate de altă patologie), a hipertrofiei VS (în lipsa hipertensiunii asociate) sau reducerea deformării globale longitudinale VS (fără altă cauză). Evaluarea CT a gradului de calcificare a valvei aortice oferă informații adiționale importante (valori prag – unități Agatston pentru stenoză aortică severă - probabilitate înaltă: bărbați >3000, femei >1600; probabilă: bărbați >2000, femei >1200 ; improbabilă: bărbați <1600, femei <800).[35,36,163,164]
- Stenoză aortică cu debit normal, gradient scăzut și fracție de ejecție păstrată (gradient mediu <40 mmHg, aria valvei ≤1 cm$^2$, FEVS ≥50%, SVi >35 mL/m$^2$). De obicei, acești pacienți au stenoză aortică moderată.[36,165-167]

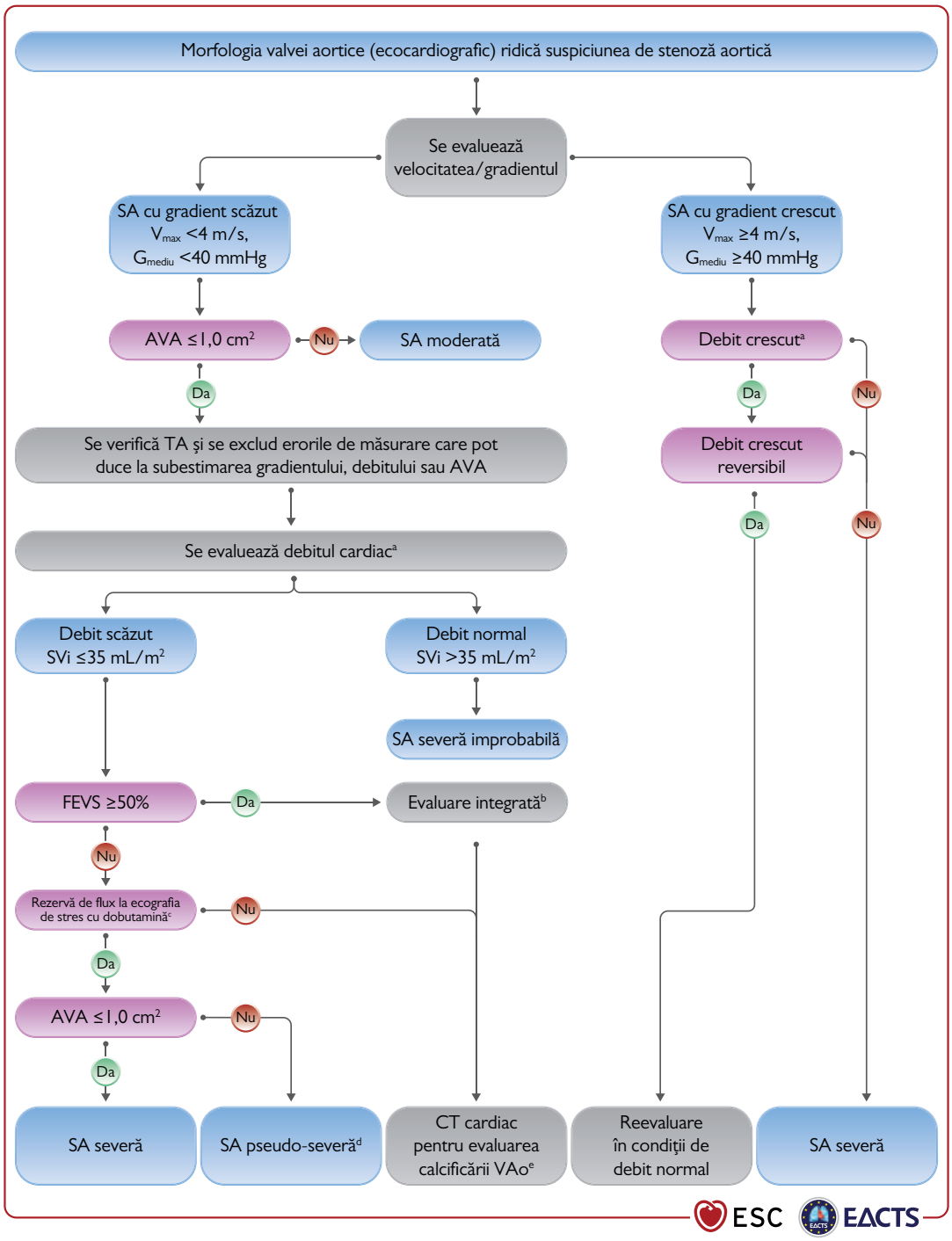


**Figura 3.** Evaluarea imagistică integrată în stenoza aortică. AVA = aria valvei aortice; CT = tomografie computerizată; FEVS = fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; $G_{mediu}$ = gradientul mediu transvalvular; SA = stenoză aortică; SVi = volum bătaie indexat la suprafaţa corporală; TA = tensiune arterială; VAo = valvă aortică; $V_{max}$ = viteza maximă transvalvulară;
[a]Debitul cardiac crescut poate fi reversibil la pacienţii cu anemie, hipertiroidism sau fistule arterio-venoase şi poate fi prezent şi la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă. Limita superioară a debitului cardiac normal utilizând Doppler pulsat: debit cardiac 4,1 l/min/m$^2$ (bărbaţi şi femei), SVi 54 ml/m$^2$ (bărbaţi) şi 51 ml/m$^2$ (femei). [b]A se lua în considerare şi: simptome tipice (fără o altă explicaţie), hipertrofia de ventricul stâng (în absenţa hipertensiunii coexistente) sau disfuncţia longitudinală a VS (fără o altă explicaţie). [c]Rezerva de flux la ecografia de stres cu dobutamină: creşterea volumului bătaie cu >20% ca răspuns la doze mici de dobutamină. [d]Stenoză aortică pseudo-severă: AVA >1 cm$^2$ la creşterea debitului. [e]Valorile ce definesc stenoza aortică severă la măsurarea CT a scorului de calciu la nivelul valvei aortice (unităţi Agatston): bărbaţi >3000, femei >1600 – probabilitate înaltă; bărbaţi >2000, femei >1200 - probabilă; bărbaţi <1600, femei <800 – improbabilă.

### 5.1.2 Parametrii adiționali de diagnostic și prognostic

Raportul velocităților măsurate prin tehnica Doppler (DVI, Doppler velocity index, denumit și „*dimensionless index*") – reprezintă raportul dintre integrala velocitate timp măsurată în tractul de ejecție VS și cea de la nivelul valvei aortice – nu necesită calcularea ariei tractului de ejecție VS și poate ajuta la evaluare, atunci când alți parametri sunt echivoci (o valoare <0,25 sugerează probabilitate foarte mare ca stenoza aortică să fie strânsă).[156] Evaluarea deformării globale longitudinale oferă informații adiționale asupra funcției VS și o valoare prag de 15% poate ajuta la identificarea pacienților asimptomatici cu stenoză aortică severă cu risc crescut de deteriorare clinică sau mortalitate prematură.[26,168] ETE permite evaluarea bolii mitrale concomitente și poate fi utilă ca metodă imagistică periprocedurală în timpul TAVI și SAVR.[169]

Peptidele natriuretice pot prezice supraviețuirea fără simptome și prognosticul pacienților cu stenoză aortică severă cu debit normal sau scăzut.[170,171] În cazul pacienților cu mai multe cauze posibile ale simptomatologiei, acestea pot fi folosite în scopul orientării sursei simptomatologiei, dar și pentru identificarea pacienților cu stenoză aortică asimptomatică cu risc crescut care ar putea beneficia de intervenție precoce (*secțiunea 5.2.2, Tabelul 6* și *Figura 3*).

Testarea de efort poate demasca simptomele și este recomandată pentru stratificarea riscului pacienților asimptomatici cu stenoză aortică severă.[172] Ecocardiografia de efort oferă informații prognostice adiționale prin evaluarea creșterii gradientului mediu transvalvular și a modificării funcției VS la efort.[173]

Imagistica prin CT cardiac oferă informații despre anatomia rădăcinii aortice și despre aorta ascendentă, despre extensia și distribuția calcificărilor valvulare și vasculare și despre fezabilitatea accesului vascular.[174] Cuantificarea calcificărilor valvulare aortice reprezintă un factor de prognostic al progresiei bolii și al apariției evenimentelor clinice[164] și poate fi utilă în combinație cu calculul ariei valvei aortice pentru evaluarea severității stenozei aortice în situațiile cu gradient transvalvular scăzut.[35,36,163,164]

Fibroza miocardică este un factor major pentru decompensarea VS în cazul pacienților cu stenoză aortică (indiferent de prezența sau absența bolii coronariene ischemice) și poate fi detectată și cuantificată folosind imagistica prin RM cardiac. Amiloidoza este, de asemenea, asociată frecvent cu stenoza aortică în cazul vârstnicilor (incidență 9-15%).[175] Când există suspiciunea clinică de amiloidoză cardiacă, bazată pe simptome (neuropatie, elemente hematologice), ar trebui luată în considerare efectuarea scintigrafiei cu bifosfonați și/sau a RM cardiac. Ambele entități persistă după intervențiile valvulare și sunt asociate cu prognostic nefavorabil pe termen lung.[176-179]

Efectuarea angiografiei coronariene este esențială înainte de procedura TAVI și de SAVR pentru a determina eventuala necesitate de revascularizare miocardică concomitentă (vezi *secțiunea 3.2.4.1* și *secțiunea 5.5*). Cateterizarea retrogradă a VS nu este recomandată decât dacă există simptome și semne de stenoză aortică severă, iar investigațiile non-invazive sunt neconcludente.

### 5.1.3 Algoritmul de diagnostic înaintea procedurii TAVI

Înainte de procedura TAVI, CT reprezintă instrumentul imagistic preferat pentru a evalua: (i) anatomia valvei aortice, (ii) dimensiunea și forma inelului aortic, (iii) extensia și distribuția calcificărilor valvulare și vasculare, (iv) riscul de obstrucție a ostiumului arterelor coronare, (v) dimensiunea rădăcinii aortice, (vi) evaluarea secțiunilor fluoroscopice optime folosite pentru implantarea valvei, (vii) fezabilitatea accesului vascular (transfemural, subclavicular, axilar, carotidian, transcaval sau transapical). Parametrii anatomici nefavorabili pot sugera că SAVR este o opțiune mai bună de tratament (*Tabelul 6*). ETE este mai dependentă de operator și poate fi luată în considerare dacă CT este dificil de interpretat sau relativ contraindicat (ex. boală renală cronică).

**Tabelul 6. Factorii clinici, anatomici și procedurali care influențează alegerea modalității de tratament a stenozei aortice pentru un anumit pacient**

| | În favoarea TAVI | În favoarea chirurgiei |
|---|---|---|
| **Caracteristici clinice** | | |
| Risc chirurgical scăzut | - | + |
| Risc chirurgical crescut | + | - |
| Pacienți tineri[a] | - | + |
| Pacienți vârstnici[a] | + | - |
| Intervenție chirurgicală cardiacă anterioară (în special grafturi intacte de bypass aorto-coronarian cu risc de lezare în timpul repetării sternotomiei) | + | - |
| Fragilitate severă[b] | + | - |
| Suspiciune de endocardită sau endocardită activă | - | + |
| **Factori anatomici și procedurali** | | |
| TAVI fezabilă prin abord transfemural | + | - |

| | | |
|---|---|---|
| Abord transfemural dificil sau imposibil și SAVR fezabilă | - | + |
| Abord transfemural dificil sau imposibil și SAVR nerecomandată | +[c] | - |
| Sechele de iradiere toracică | + | - |
| Aorta de porțelan | + | - |
| Probabilitate crescută de mismatch sever pacient-proteză (AVA<0,65 $cm^2/m^2$) | + | - |
| Deformări severe ale toracelui sau scolioză | + | - |
| Dimensiunile inelului aortic nu sunt potrivite pentru dispozitivele TAVI disponibile | - | + |
| Valvă aortică bicuspidă | - | + |
| Morfologia valvulară nu este favorabilă pentru TAVI (ex. risc crescut de obstrucție coronariană din cauza poziției joase a ostiumului coronar sau din cauza calcificărilor importante ale foițelor valvulare sau ale TEVS) | - | + |
| Prezența de trombi în aortă sau în VS | - | + |
| **Patologie cardiacă asociată ce necesită intervenție** | | |
| Boală coronariană multi-vasculară semnificativă ce necesită revascularizare chirurgicală[d] | - | + |
| Patologie severă primară a valvei mitrale | - | + |
| Patologie severă a valvei tricuspide | - | + |
| Dilatare semnificativă/anevrism de rădăcină aortică și/sau de aortă ascendentă | - | + |
| Hipertrofie a septului ce necesită miectomie | - | + |

AVA = aria valvei aortice; BCI = boală coronariană ischemică; VS = ventricul stâng; TEVS = tract de ejecție al ventriculului stâng; SAVR = înlocuire a valvei aortice pe cale chirurgicală; TAVI = implantare transcateter a valvei aortice.
Integrarea acestor factori oferă ghidare pentru luarea unei decizii de către Heart Team (indicațiile de intervenție sunt oferite în tabelul de Recomandări de indicații pentru intervenție pentru pacienți cu stenoză aortică simptomatică sau asimptomatică și modalitatea recomandată de intervenție).
[a]Speranța de viață este înalt dependentă de vârsta absolută și de fragilitate, diferă între bărbați și femei și poate fi un parametru mai bun de ghidare față de vârsta izolată. Există variații largi în Europa și oriunde în lume (http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-life-tables-1950-2017).
[b]Fragilitate severă = >2 factori ai indexului Katz[59] (vezi *secțiunea 3.3* pentru discuții suplimentare).
[c]Prin abord non-transfemural.
[d]Conform Ghidurilor ESC 2019 de diagnostic și management al sindroamelor coronariene cronice.

## 5.2 Indicații de intervenție (SAVR sau TAVI)

Indicațiile sunt sumarizate în tabelul de recomandări referitoare la indicațiile pentru intervenție la pacienți cu stenoză aortică simptomatică și asimptomatică și alegerea modalității de intervenție și în figura 4.

### 5.2.1 Stenoza aortică simptomatică

Stenoza aortică severă simptomatică are un prognostic nefavorabil și se recomandă ferm intervenție precoce pentru toți pacienții. Singura excepție o reprezintă pacienții la care nu se așteaptă ca intervenția să îmbunătățească semnificativ calitatea vieții sau supraviețuirea (din cauza comorbidităților severe) sau cei cu comorbidități asociate cu speranță de viață <1 an (ex. malignitate) (*secțiunea 3*).

Intervenția este recomandată în cazul pacienților simptomatici cu stenoză aortică cu gradient crescut, indiferent de FEVS. Totuși, managementul pacienților cu stenoză aortică cu gradient scăzut este mai dificil:

De obicei, funcția VS se îmbunătățește după intervenție în cazul pacienților cu stenoză aortică cu debit scăzut și gradient scăzut, atunci când fracția de ejecție redusă este predominant secundară excesului de post-sarcină.[32,180] În schimb, îmbunătățirea este incertă în cazul în care cauza primară a scăderii fracției de ejecție este cicatricea secundară unui infarct miocardic sau unei cardiomiopatii. Intervenția este recomandată dacă stenoza aortică severă este confirmată prin ecocardiografie de stres (stenoză aortică cu adevărat severă; *Figura 3*)[32], în timp ce pacienții cu stenoză aortică pseudo-severă ar trebui să primească tratament convențional pentru insuficiență cardiacă.[142,181] Prezența sau absența rezervei de flux (creșterea volumului bătaie cu peste 20%) nu pare să influențeze prognosticul în cazul seriilor contemporare de pacienți care sunt supuși intervenției de TAVI sau SAVR,[182-184] și, deși, cei fără rezervă de flux prezintă o mortalitate procedurală crescută, ambele modalități de intervenție îmbunătățesc fracția de ejecție și prognosticul clinic.[32,180,182] Luarea deciziei în cazul acestor pacienți ar trebui să țină cont de comorbidități, de gradul de calcificare valvulară, de extensia bolii coronariene ischemice și de fezabilitatea revascularizării miocardice.

Informațiile referitoare la istoria naturală a stenozei aortice cu debit scăzut, gradient scăzut cu fracție de ejecție păstrată și rezultatele după intervenția de SAVR sau TAVI rămân controversate.[162,165,167] Intervenția ar trebui luată în considerare doar în cazul pacienților cu simptome și obstrucție valvulară semnificativă (vezi tabelul de recomandări referitoare la indicațiile pentru intervenție la pacienți cu stenoză aortică simptomatică și asimptomatică și alegerea modalității de intervenție și *Figura 4*).

Prognosticul pacienților cu stenoză aortică cu debit normal, gradient scăzut și fracție de ejecție păstrată este similar cu cel al pacienților cu stenoză aortică moderată – în cazul acestora se recomandă urmărire regulată clinică și ecocardiografică.[165,166,185]

### 5.2.2 Stenoză aortică asimptomatică

Intervenția este recomandată în cazul pacienților asimptomatici cu stenoză aortică severă și funcție VS alterată (fără o altă cauză)[9] și în cazul pacienților

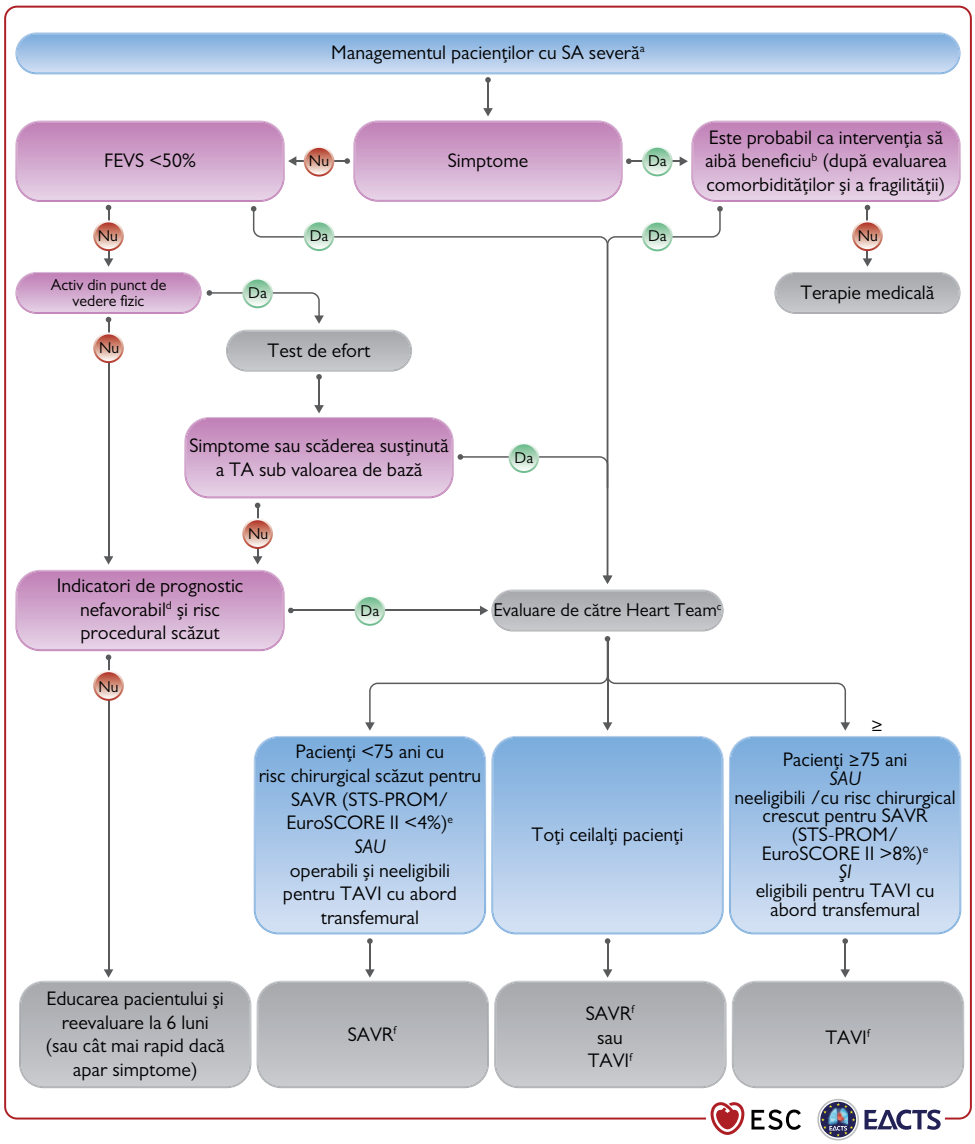


**Figura 4.** Managementul pacienților cu SA severă.
EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului stâng; SA = stenoză aortică; SAVR = înlocuire a valvei aortice prin abord chirurgical; STS-PROM = Society of Thoracic Surgeons - predicted risk of mortality; TA = tensiune arterială; TAVI = înlocuirea valvei aortice prin abord transcateter;
[a]Referitor la Figura 3: morfologia valvei la evaluarea ecocardiografică este sugestivă pentru SA. [b]Riscul prohibitiv este definit în Tabelul 5 din supimentul ghidului pe lung. [c]Evaluarea atentă de către Heart Team se bazează pe factori clinici, anatomici și procedurali (referință Tabelul 5 și tabelul cu recomandări referitoare la indicațiile pentru intervenție la pacienții cu stenoză aortică simptomatică și asimptomatică și alegerea modalității de intervenție). Recomandarea Heart Team ar trebui discutată cu pacientul, care va face apoi o alegere informată. [d]Indicatori ai evoluției nefavorabile conform evaluării clinice, imagistice (ecocardiografie/CT) și/sau prin biomarkeri. [e]STS-PROM: http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate, EuroSCORE II: http://www.euroscore.org/calc.html [f]Dacă este eligibil pentru procedură conform caracteristicilor clinice, anatomice și procedurale (referință Tabelul 5).

asimptomatici la eforturi uzuale, dar care dezvoltă simptome în timpul testului de efort.[172,186] În caz contrar, managementul pacienților asimptomatici cu stenoză aortică severă este controversat, iar decizia de intervenție necesită evaluare atentă și individualizată a beneficiilor și a riscurilor pentru fiecare caz în parte.

În general, în lipsa unor caracteristici care să sugereze un prognostic nefavorabil, se recomandă urmărirea atentă și intervenția promptă atunci când apar simptome.[187] Datele dintr-un trial randomizat au arătat o reducere semnificativă a obiectivului primar (deces în timpul sau până la 30 de zile de la intervenția chirurgicală sau deces de cauză cardiovasculară pe parcursul întregii perioade de urmărire) după SAVR efectuată precoce comparativ cu managementul conservator (1% vs 15%; hazard ratio 0,09; interval de confidență (CI) 95%, 0,01-0,67; P=0,003).[188] Totuși, subiecții au fost selectați pe baza unor criterii de in-

cludere (vârstă medie 64 de ani, puține comorbidități, risc chirurgical scăzut) și urmărirea a fost limitată în grupul care a urmat tratament conservator. Mai multe studii randomizate vor ajuta la stabilirea unor recomandări viitoare (EARLY TAVR (NCT03042104), AVATAR (NCT02436655), EASY-AS (NCT04204915), EVOLVED (NCT03094143).

Predictorii pentru dezvoltarea simptomelor și de prognostic nefavorabil în cazul pacienților asimptomatici includ caracteristici clinice (vârstă înaintată, factori de risc pentru ateroscleroză), parametrii ecocardiografici (calcificare valvulară, velocitatea maximă transvalvulară[189,190]), FEVS, rata progresiei hemodinamice,[189] creșterea gradientului mediu la efort cu peste 20 mmHg,[172] hipertrofia severă VS,[191] volumul bătaie indexat,[158] volumul atriului stâng,[192] deformarea globală longitudinală VS,[26,168,193] și nivelul anormal al biomarkerilor (peptide natriuretice, troponină și fetuină-A).[170,171,194,195] Intervenția precoce poate fi luată în considerare în cazul pacienților asimptomatici cu stenoză aortică severă și cel puțin un factor de prognostic nefavorabil, dacă riscul procedural este scăzut (deși, efectuarea TAVI în aceste situații nu a fost încă evaluată formal) (*Tabelul 6* și *Figura 4*). În caz contrar, se consideră mai sigură și adecvată strategia de așteptare și de urmărire atentă.

### 5.2.3 Modalitatea de intervenție

Folosirea metodelor de înlocuire a valvei aortice pe cale chirurgicală și transcateter ca opțiuni de tratament complementare a permis creșterea semnificativă a numărului de pacienți cu stenoză aortică care au fost supuși unei intervenții valvulare aortice în decada trecută.[196] Studiile randomizate au evaluat cele două modalități de intervenție în cadrul spectrului de risc chirurgical, predominant în cazul pacienților vârstnici și o evaluare detaliată a acestor dovezi este pusă la dispoziție în *Supplementary Section 5*. Pe scurt, aceste trialuri au utilizat scoruri de risc chirurgical pentru a ghida selecția pacienților și au demonstrat că TAVI este superioară terapiei medicale în cazul pacienților cu risc extrem[197] și non-inferioară față de SAVR în cazul pacienților cu risc crescut[198-201] și intermediar la urmărirea extinsă până la 5 ani.[202-208] Trialurile mai recente, PARTNER 3 și *Evolut Low Risk* demonstrează că TAVI este non-inferioară față de SAVR în cazul pacienților cu risc scăzut la urmărirea de până la 2 ani.[209-212] De subliniat, pacienții din trialurile cu risc scăzut au fost predominant bărbați și relativ vârstnici (ex. PARTNER 3: vârsta medie 73,4 ani, <70 ani - 24%, 70-75 ani - 36%, >75 ani - 40%, >80 ani - 13%), în timp ce cei cu stenoză aortică cu debit scăzut sau cu caracteristici anatomice nefavorabile pentru oricare dintre proceduri au fost excluși (inclusiv cei cu valvă aortică bicuspidă sau boală coronariană complexă).

Ratele de complicații vasculare, de implantare de stimulator cardiac și de regurgitare para-valvulară sunt semnificativ mai mari după TAVI, în timp ce sângerarea severă, injuria acută renală și FiA nou instalată sunt mai frecvente după SAVR. Deși probabilitatea de regurgitare para-valvulară a fost redusă prin folosirea protezelor implantate transcateter mai noi, cu un design îmbunătățit, implantarea de stimulator cardiac (și blocul de ramură stângă nou apărut) pot avea consecințe pe termen lung[213-215] și sunt necesare rafinări ulterioare ale acestei tehnici. Cei mai mulți pacienți supuși procedurii de TAVI au o recuperare rapidă, durată scurtă de spitalizare și se întorc rapid la activitățile obișnuite.[216,217] În ciuda acestor beneficii, există o variație foarte mare a accesului la procedură la nivel global, din cauza costurilor ridicate ale dispozitivului și a diferențelor legate de resursele diferitelor sisteme de sănătate.[71,218,219]

Grupul de lucru a încercat să se adreseze lipsei de dovezi și să ofere recomandări în ceea ce privește indicațiile de intervenție și modul de tratament (Recomandări referitoare la indicațiile pentru intervenție la pacienți cu stenoză aortică simptomatică și asimptomatică și alegerea modalității de intervenție, *Figura 4*), care sunt ghidate de rezultatele trialurilor clinice randomizate și compatibile cu deciziile Heart Team pentru anumiți pacienți din viața reală (mulți dintre aceștia nu se încadrează în criteriile de includere ale trialurilor). Stenoza aortică este o patologie heterogenă și selectarea celei mai potrivite modalități de intervenție ar trebui evaluată atent de Heart Team pentru toți pacienții, ținând cont de vârstă, speranța de viață estimată, comorbidități (inclusiv fragilitatea și calitatea vieții, *secțiunea 3*), de caracteristicile anatomice și procedurale (*Tabelul 6*), de riscurile relative ale SAVR și TAVI și de rezultatele pe termen lung, de durabilitatea protezelor valvulare, fezabilitatea abordului transfemural pentru TAVI, de experiența și rezultatele locale. Acești factori ar trebui discutați cu pacientul și cu familia acestuia pentru a permite alegerea informată a modalității optime de tratament.

Relația dintre speranța de viață estimată și durabilitatea protezelor valvelor cardiace este un element cheie de luat în considerare în timpul discuțiilor. Vârsta reprezintă un surogat al speranței estimate de viață, dar nu s-a dovedit a avea impact asupra prognosticului în trialurile efectuate la pacienții cu risc scăzut,

la urmărirea la 1-2 ani. Speranța de viață variază larg la nivel global și este puternic dependentă de vârstă, sex, fragilitate și de prezența comorbidităților (http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-life-tables-1950-2017); poate fi un indicator mai bun față de vârstă (considerată izolat), dar este dificil de determinat la unii indivizi.

Cu toate că anumite bioproteze implantate chirurgical (și la care s-a renunțat în prezent) s-au deteriorat rapid, durabilitatea bioprotezelor valvulare contemporane implantate pe cale chirurgicală dincolo de 10 ani este bine stabilită.[220] Pe de altă parte, datele din registre oferă reasigurări asupra durabilității pe termen lung a protezelor implantate prin TAVI (până la

**Recomandări referitoare la indicațiile pentru intervenția în stenoza aortică simptomatică (A) și asimptomatică (B) și pentru alegerea modalității de intervenție (C)**

| Recomandări | Clasă[b] | Nivel[c] |
|---|---|---|
| **Stenoză aortică simptomatică** | | |
| Intervenția este recomandată la pacienții simptomatici cu stenoză aortică severă, cu gradient crescut [gradient mediu ≥40 mmHg, velocitate maximă ≥4,0 m/sec și aria valvei aortice ≤1,0 $cm^2$ (sau ≤0,6 $cm^2/m^2$)].[235,236] | I | B |
| Intervenția este recomandată la pacienții simptomatici cu stenoză aortică severă cu flux scăzut (volum bătaie indexat ≤35 $mL/m^2$), gradient scăzut (<40 mmHg) cu FEVS redusă (<50%) și cu dovezi ale existenței rezervei (contractile) de flux.[32,237] | I | B |
| Intervenția ar trebui luată în considerare la pacienții simptomatici cu stenoză aortică cu flux scăzut, gradient scăzut (<40 mmHg) și cu FEVS normală, după confirmarea cu atenție a stenozei aortice severe (vezi *Figura 3*). | IIa | C |
| Intervenția ar trebui luată în considerare la pacienții simptomatici cu stenoză aortică severă cu flux scăzut, gradient scăzut, cu FEVS redusă și fără rezervă (contractilă) de flux, în special dacă scorul de calciu efectuat prin CT cardiac confirmă stenoza aortică severă. | IIa | C |
| Intervenția nu este recomandată la pacienții cu comorbidități severe, atunci când este improbabil ca aceasta să amelioreze calitatea vieții sau să prelungească supraviețuirea >1 an. | III | C |
| **B) Pacienți asimptomatici cu stenoză aortică severă** | | |
| Intervenția este recomandată la pacienții asimptomatici cu stenoză aortică severă și disfuncție sistolică VS (FEVS <50%), fără altă cauză a disfuncției VS.[9,238,239] | I | B |
| Intervenția este recomandată la pacienții asimptomatici cu stenoză aortică severă și simptome demonstrabile la testul de efort. | I | C |
| Intervenția ar trebui luată în considerare la pacienții asimptomatici cu stenoză aortică severă și disfuncție sistolică VS (FEVS <55%), fără altă cauză a disfuncției VS.[9,240,241] | IIa | B |
| Intervenția ar trebui luată în considerare la pacienții asimptomatici cu stenoză aortică severă și scăderea susținută a tensiunii arteriale (>20 mmHg) în timpul testului de efort. | IIa | C |
| Intervenția ar trebui luată în considerare la pacienții asimptomatici cu FEVS >55% și test de efort normal, în prezența unuia dintre următorii parametri, dacă riscul procedural este scăzut:<br>stenoză aortică foarte severă (gradient mediu ≥60 mmHg sau $V_{max}$ >5 m/s)[9,242]<br>calcificări valvulare severe (evaluate ideal prin CT cardiac) și o rată a progresiei $V_{max}$ ≥0,3 m/s/an.[164,189,243]<br>niveluri marcat-crescute ale BNP seric ( >3 x față de intervalul corectat pentru sex și vârstă), confirmate prin determinări repetate și fără altă explicație.[163,171] | IIa | B |
| **C) Alegerea tipului de intervenție** | | |
| Intervențiile asupra valvei aortice trebuie să fie efectuate în Centre de evaluare și tratament al valvulopatiilor care își declară experiența locală și rezultatele, care au programe active de cardiologie intervențională și de chirurgie cardiacă și o abordare structurată și integrată a Heart Team. | I | C |
| Alegerea între intervenția pe cale chirurgicală și transcateter trebuie să se bazeze pe evaluarea atentă a factorilor clinici, anatomici și procedurali de către Heart Team, punând în balanță riscurile și beneficiile fiecărei abordări pentru un anumit pacient. Recomandările Heart Team trebuie discutate cu pacientul, care apoi poate alege informat. | I | C |
| Înlocuirea chirurgicală a valvei aortice (SAVR) este recomandată la pacienții tineri cu risc chirurgical scăzut (<75 anie și scor STS-PROM/EuroSCORE II <4%)[e,f] sau la pacienții care sunt operabili și ineligibili pentru TAVI cu abord transfemural.[244] | I | B |
| TAVI este recomandată la pacienții vârstnici (≥75 ani) sau la cei cu risc chirurgical crescut (STS-PROM/EuroSCORE IIf >8%) sau neeligibili pentru intervenția chirurgicală.[197-206,245] | I | A |
| SAVR sau TAVI sunt recomandate pentru pacienții ce nu se încadrează în indicațiile anterioare, în funcție de caracteristicile individuale, anatomice și procedurale.[202-206, 207,209,210,212 f,g] | I | B |
| TAVI cu abord non-transfemural poate fi considerat în cazul pacienților care sunt inoperabili și neeligibili pentru TAVI cu abord transfemural. | IIb | C |

| | | |
|---|---|---|
| Valvulotomia aortică cu balon poate fi considerată ca punte pentru SAVR sau TAVI în cazul pacienților instabili hemodinamic și (dacă este fezabil) în cazul celor cu stenoză aortică severă care necesită intervenție chirurgicală non-cardiacă de urgență (*Figura 11*). | **IIb** | **C** |
| **D) Intervenție chirurgicală asupra valvei aortice concomitent cu altă intervenție chirurgicală cardiacă sau la nivelul aortei ascendente** | | |
| Înlocuirea chirurgicală a valvei aortice (SAVR) este recomandată pacienților cu stenoză aortică severă supuși unei intervenții de bypass aorto-coronarian sau unei intervenții chirurgicale la nivelul aortei ascendente sau a unei alte valve. | **I** | **C** |
| Înlocuirea chirurgicală a valvei aortice (SAVR) ar trebui considerată la pacienții cu stenoză aortică moderatăh supuși unei intervenții de bypass aorto-coronarian sau unei intervenții chirurgicale la nivelul aortei ascendente sau a unei alte valve, după decizia Heart Team. | **IIa** | **C** |

BNP= B-type natriuretic peptide (peptid natriuretic tip B); CT= tomografie computerizată; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (Sistemul European de evaluare a Riscului Operator Cardiac); VS = ventricul stâng; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; SAVR = surgical aortic valve replacement (înlocuirea valvei aortice pe cale chirurgicală); STS-PROM = Society of Thoracic Surgeons – predicted risk of mortality (Societatea Chirurgilor Toracici – riscul prezis de mortalitate); TAVI = transcatheter aortic valve implantation (implantarea valvei aortice pe cale transcateter); Vmax = viteza maximă transvalvulară.
[a]SAVR sau TAVI.
[b]Clasă de recomandare.
[c]Nivel de evidență.
[d]Alte explicații pentru o arie valvulară mică dar cu gradient scăzut în ciuda unei FEVS păstrate (în afară de stenoza aortică severă) sunt frecvente și trebuie excluse cu atenție (Figura 3).
[e]STS-PROM: http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate, EuroSCORE II: http://www.euroscore.org/calc.html
[f]Dacă este potrivit pentru chirurgie (vezi *Tabelul 5*).
[g]Dacă este potrivit pentru TAVI cu abord transfemural (vezi *Tabelul 5*).
[h]Stenoza aortică moderată este definită ca aria valvei aortice cu valoare cuprinsă între 1.0-1.5 $cm^2$ (sau gradient mediu transvalvular între 25-40 mmHg) în condiții normale de flux – evaluarea clinică este esențială pentru a determina dacă SAVR este potrivită pentru un anumit pacient.

8 ani), deși datele sunt culese din studiile efectuate pe pacienți vârstnici și cu risc ridicat/intermediar.[221-224] Informațiile ce privesc durabilitatea în cazul pacienților cu risc scăzut sunt limitate la urmărirea de până la 2 ani. Datele care compară direct durabilitatea valvelor cardiace implantate transcateter cu bioprotezele implantate pe cale chirurgicală sunt limitate. Ratele de reintervenție la nivelul valvei aortice au fost mai mari după implantarea transcateter a valvei aortice folosind o valvă expandabilă cu balon față de SAVR la urmărirea pe 5 ani în trialul PARTNER 2A (3,2% vs 0,8%; hazard ratio, 3,3; 95% CI, 1,3-8,1),[206] în timp ce ratele de deteriorare structurală valvulară nu au prezentat diferențe statistice pe aceeași perioadă de urmărire într-un registru observațional paralel după SAVR și TAVI folosind dispozitivele de a treia generație SAPIEN 3.[225]

TAVI valvă în valvă este o opțiune de tratament pentru bioprotezele valvulare implantate chirurgical care se deteriorează, dar ar putea să nu fie fezabilă sau potrivită la toți pacienții din cauza riscului crescut de mismatch pacient-proteză în cazul celor cu rădăcină aortică mică (sau cu proteză originală subexpandată), cu design incompatibil al protezei valvulare implantată chirurgical asociat cu risc crescut de ocluzie coronariană sau acces vascular dificil; de asemenea, pentru toate aceste situații, reintervenția de implantare a valvei aortice pe cale chirurgicală (redo SAVR) ar putea fi luată în considerare.[226-228] Prognosticul favorabil pe termen scurt al reintervenției de tip TAVI (redo TAVI) a fost demonstrat în cazul unor pacienți vârstnici selecționați cu valve cardiace implantate transcateter și deteriorate,[229] în ciuda îngrijorărilor teoretice legate de menținerea accesului coronarian.[230]

Bicuspidia aortică este întâlnită mai frecvent în rândul pacienților tineri cu stenoză aortică. În timp ce mai multe registre au raportat un prognostic excelent ale procedurii de TAVI la pacienții cu valvă bicuspidă care nu au fost eligibili pentru intervenția chirurgicală,[231-233] SAVR rămâne mai potrivită pentru pacienții cu stenoză aortică pe valvă bicuspidă și în cazul celor cu boli asociate care necesită intervenție chirurgicală (ex. dilatare de aortă ascendentă, boală coronariană complexă, regurgitare mitrală severă).

În concluzie, durabilitatea protezelor valvulare cardiace reprezintă un element cheie în cazul pacienților tineri (<75 de ani) cu risc chirurgical scăzut, deci SAVR (dacă este fezabilă) este opțiunea de tratament preferată. În schimb, durabilitatea nu este o prioritate la fel de importantă în cazul pacienților vârstnici (≥75 de ani) sau în cazul celor inoperabili sau cu risc chirurgical crescut și ar trebui ca TAVI să fie preferată în aceste grupuri (în special dacă abordul transfemural este fezabil). Pentru ceilalți pacienți Heart Team ar trebui să ofere recomandări ajustate pe baza caracteristicilor individuale (*Tabelul 6*). Acest algoritm ar trebui reevaluat în momentul în care devin disponibile informații despre durabilitatea pe termen lung a procedurii TAVI.

Valvuloplastia aortică cu balon (BAV) ar putea fi luată în considerare ca o punte pentru TAVI sau SAVR în cazul pacienților cu stenoză aortică decompensată și (atunci când este fezabilă) pentru cei cu stenoză aortică severă care necesită de urgență o intervenție

chirurgicală non-cardiacă ce prezintă risc crescut (*secțiunea 12*). Procedura are un risc semnificativ de complicații[234] și ar trebui efectuată doar după discutarea opțiunilor în cadrul Heart Team.

## 5.3 Terapia medicală

Nicio terapie medicală nu influențează istoricul natural al evoluției stenozei aortice. Statinele (care au demonstrat efect favorabil în studiile preclinice) nu afectează progresia bolii[246] și trialuri clinice ce vizează căile de metabolism ale calciului sunt în desfășurare. Pacienții cu insuficiență cardiacă ce sunt nepotriviți (sau în așteptare) pentru SAVR sau TAVI ar trebui tratați medical conform Ghidurilor ESC de insuficiență cardiacă.[247] IECA sunt considerați siguri în stenoza aortică (dacă TA este monitorizată cu grijă) și pot avea efect benefic asupra miocardului înainte de debutul simptomelor și după efectuarea TAVI și SAVR.[248-250] Hipertensiunea coexistentă ar trebui tratată pentru a evita post sarcina adițională, deși medicația (în special vasodilatatoarele) ar trebui titrată astfel încât să se evite hipotensiunea simptomatică.

Terapia antitrombotică post-TAVI este discutată în secțiunea 11.

## 5.4 Testarea seriată

Rata de progresie a stenozei aortice prezintă variații importante. Pacienții asimptomatici cu stenoză aortică, familiile acestora și personalul medical necesită o educare atentă, cu accent pe importanța urmăririi regulate (ideal în Clinici de Valvulopatii[9]) și raportarea promptă a apariției simptomelor. Pacienții cu stenoză aortică severă ar trebui urmăriți la (cel puțin) fiecare 6 luni pentru a permite detectarea precoce a simptomelor (folosind testarea de efort dacă simptomatologia este incertă) și orice schimbare a parametrilor ecocardiografici (în special a FEVS). Măsurarea peptidelor natriuretice poate fi luată în considerare.

Mai multe studii sugerează că progresia stenozei aortice degenerative moderată este mai nefavorabilă față de estimarea inițială[251-254] (în special dacă există calcificări valvulare semnificative) și acești pacienți ar trebui reevaluați cel puțin anual. Pacienții mai tineri cu stenoză aortică ușoară și fără calcificare semnificativă pot fi urmăriți la fiecare 2-3 ani.

## 5.5 Grupuri speciale de pacienți

Femeile cu stenoză aortică prezintă o mortalitate mai mare față de bărbați, rezultată din faptul că, de obicei, diagnosticul este pus mai tardiv, evaluarea inițială efectuată de un specialist este urmată de o urmărire mai puțin frecventă și de trimitere tardivă spre intervenție.[255-257] Sunt necesare măsuri pentru a îmbunătăți această situație și a oferi îngrijire similară indiferent de gen.

Boala coronariană ischemică și stenoza aortică coexistă frecvent și combinația acestora duce la un risc mai mare de evenimente clinice, de aici rezultă obișnuința de a lua în considerare revascularizarea miocardică concomitentă cu intervenția valvulară aortică. Impactul revascularizării coronariene este neclar la pacienții cu boală coronariană ischemică silențioasă și stenoză aortică. Sunt în derulare mai multe studii în acest context (*secțiunea 3*). Atât efectuarea concomitentă a SAVR și a CABG, cât și efectuarea etapizată a SAVR după CABG, implică un risc procedural mai mare, față de efectuarea izolată a SAVR. Totuși, date retrospective indică faptul că pacienții cu stenoză aortică moderată, care au indicație de CABG, prezintă beneficii dacă efectuează SAVR concomitent. Pacienții <70 ani cu progresie a gradientului mediu transvalvular ≥5 mmHg/an beneficiază de SAVR asociat CABG, dacă gradientul de bază depășește 30 mmHg.[258] Deciziile individualizate ar trebui să ia în considerare datele hemodinamice, rata de progresie, extensia calcificărilor valvulare, speranța de viață și comorbiditățile asociate, dar și riscul individual de efectuare concomitentă a SAVR sau de TAVI cu întârziere.[244]

Intervențiile coronariene percutane (PCI) și TAVI pot fi efectuate ca proceduri combinate sau etapizate în funcție de situația clinică, de prezentarea bolii coronariene ischemice și de cantitatea de miocard la risc.[259] În trialul SURTAVI, nu au existat diferențe semnificative în end-pointul primar (mortalitatea de orice cauză sau AVC la urmărirea de până la 2 ani) în cazul pacienților cu risc intermediar cu stenoză aortică severă și BCI non-complexă (scor SYNTAX <22) care au efectuat fie TAVI și PCI, fie SAVR și CABG (16,0% (95% CI, 11,1 – 22,9) vs. 14% (95% CI, 9,2 -21,1); P=0,62).[260] Obiectivul trialurilor randomizate în desfășurare este de a determina valoarea clinică a efectuării sistematice a PCI la pacienții supuși intervenției de TAVI care asociază BCI semnificativă. Pacienții cu stenoză aortică severă simptomatică și BCI difuză care sunt neeligibili pentru revascularizare miocardică ar trebui să primească terapie medicală optimă și să efectueze SAVR sau TAVI în funcție de caracteristicile individuale.

Severitatea regurgitării mitrale ce însoțește stenoza aortică severă poate fi supraestimată ca rezultat al presiunilor crescute din VS, fiind astfel necesară cuantificarea cu atenție a acesteia. În cazul pacienților cu regurgitare mitrală primară severă, interven-

ția chirurgicală asupra valvei mitrale este necesară în momentul SAVR. În cazul pacienților cu regurgitare mitrală secundară severă, intervenția chirurgicală ar putea fi luată în considerare în cazul prezenței dilatării semnificative de inel mitral și a dilatării marcate a VS. În cazul pacienților inoperabili sau cu risc chirurgical crescut cu stenoză aortică severă și regurgitare mitrală severă, ar putea fi fezabilă intervenția combinată de TAVI și TEER (repararea valvei prin tehnica edge to edge), dar nu există experiență suficientă pentru a permite recomandări ferme în acest sens.[261-263] În cazul pacienților cu regurgitare mitrală primară severă, ar trebui luată în considerare efectuarea precoce a TEER dacă pacientul rămâne simptomatic și regurgitarea mitrală este severă după efectuarea TAVI. În cazul pacienților cu regurgitare mitrală secundară severă, TAVI ar trebui urmată de reevaluare atentă clinică și ecocardiografică pentru a determina dacă intervenția asupra valvei mitrale mai este necesară.[264]

Secțiunea 4 oferă recomandări pentru managementul anevrismului/dilatării de aortă ascendentă care însoțește stenoza aortică. Evaluarea și managementul stenozei aortice congenitale este abordată în Ghidurile ESC de boli cardiace congenitale ale adultului.[265]

## 6. Regurgitarea mitrală

Regurgitarea mitrală este a doua cea mai frecventă valvulopatie din Europa[1,3]. Mecanismul care stă la baza apariției regurgitării mitrale (primar sau secundar) determină abordarea terapeutică.

### 6.1 Regurgitarea mitrală primară

Leziunea primară a uneia sau mai multor componente ale aparatului valvular mitral caracterizează regurgitarea mitrală primară. Etiologia degenerativă (deficiența fibroelastică și boala Barlow) este cel mai frecvent întâlnită în țările occidentale.[1,2,266] În țările în curs de dezvoltare, etiologia reumatismală este cea mai frecventă cauză a regurgitării mitrale.[267] Endocardita poate determina regurgitare mitrală primară, fiind abordată în Ghidurile ESC dedicate.[4]

#### 6.1.1 Evaluarea

Ecocardiografia este tehnica imagistică de primă alegere folosită pentru a evalua severitatea regurgitării mitrale primare (*Tabelul 7*). Este recomandată o abordare integrată, care să includă parametrii calitativi, semicantitativi și cantitativi ai regurgitării mitrale (în afară de cuantificarea dimensiunilor VS și AS).[24,268] Aria efectivă a orificiului regurgitant (EROA) măsurată de rutină este puternic asociată cu mortalitatea de orice cauză și, în comparație cu populația generală, o EROA ≥20 $mm^2$ se asociază cu o mortalitate în exces, care crește constant peste 40 $mm^2$.[269] Evaluarea leziunii specifice care determină regurgitarea mitrală are implicații prognostice[266,270] și este fundamentală pentru a determina fezabilitatea intervenției chirurgicale și reparării valvulare transcateter[271-273] (*Figura suplimentară 1*). ETE tridimensională oferă o vedere „*en face*" a foițelor mitrale asemănătoare cu inspecția chirurgicală a valvei, facilitând astfel discuția în cadrul Heart Team.[24,268] În plus, ecocardiografia 3D a demonstrat o concordanță mai bună cu RM cardiacă în cuantificarea volumului regurgitant față de ecocardiografia 2D, în special în cazul jeturilor regurgitante excentrice, multiple și telesistolice.[274-277] Când diverși parametri ecocardiografici utilizați pentru a grada regurgitarea mitrală sunt discordanți, RM cardiacă este o alternativă validă pentru cuantificarea volumului regurgitant și este standardul de referință pentru cuantificarea volumelor VS și AS.[278] În plus, cuantificarea regurgitării mitrale prin RM a demonstrat implicații prognostice.[277] Mai mult, date preliminare arată că fibroza miocardică evaluată prin RM este frecventă în regurgitarea mitrală primară și a fost asociată cu moartea subită cardiacă și aritmiile ventriculare.[279]

Ecocardiografia de efort permite evaluarea modificărilor volumului regurgitant mitral și a presiunilor pulmonare în timpul efortului și este deosebit de utilă la pacienții cu simptome discordante față de gradul regurgitării în repaus.[280,281] La pacienții asimptomatici cu regurgitare mitrală severă și cavități stângi nedilatate, valorile scăzute ale BNP seric sunt asociate cu mortalitate scăzută și pot fi utile pe parcursul urmăririi.[41,282]

Dimensiunile VS și fracția de ejecție VS sunt luate în considerare pentru a ghida managementul pacienților cu regurgitare mitrală primară severă. Cu toate acestea, există dovezi cumulative care arată că deformarea longitudinală globală a VS are valoare prognostică adițională la pacienții tratați prin reparare chirurgicală.[283,284] Recent, scorul MIDA a fost propus pentru a estima riscul de mortalitate de toate cauzele la pacienții cu regurgitare mitrală primară severă prin flail de cuspă, care se află sub tratament medical sau sunt tratați chirurgical.[285] Dintre variabilele incluse în cadrul scorului, diametrul AS ≥55 mm și DTSVS ≥40 mm sunt noile valori prag care au fost incluse în recomandările actuale.

Cateterismul cardiac drept este utilizat sistematic pentru a confirma hipertensiunea pulmonară diagnosticată prin ecocardiografie, atunci când prezența acesteia este singurul criteriu de adresare a pacientului către intervenția chirurgicală valvulară.

### 6.1.2 Indicațiile pentru intervenție

Intervenția chirurgicală de urgență este indicată la pacienții cu regurgitare mitrală acută severă. În cazul rupturii mușchiului papilar ca mecanism al regurgitării, înlocuirea valvei este în general necesară.

Indicațiile pentru intervenția chirurgicală în regurgitarea mitrală primară cronică severă sunt prezentate în următorul tabel de recomandări și în Figura 5. Intervenția chirurgicală este recomandată pacienților simptomatici cu regurgitare mitrală primară severă și risc chirurgical acceptabil conform deciziei Heart Team. Prezența FEVS ≤60%, a DTSVS ≥40 mm,[285,286] volumului AS ≥60 ml/m$^2$ sau a diametrului AS ≥55 mm,[287,288] a presiunii arteriale pulmonare sistolice (PAPs) >50 mmHg,[289] și a FiA[290,291] a fost asociată cu un prognostic nefavorabil și sunt considerate elemente care impun intervenția, indiferent de statusul simptomatic.[292] În absența acestor criterii, urmărirea atentă este o strategie sigură la pacienții asimptomatici cu regurgitare mitrală primară severă și în mod ideal ar trebui efectuată într-o Clinică de Boli Valvulare (*Heart Valve Clinic*).

Când se ia în considerare intervenția chirurgicală, repararea valvei mitrale este intervenția chirurgicală de primă intenție atunci când se așteaptă ca rezultatele să fie durabile conform evaluării Heart Team, deoarece este asociată cu o supraviețuire mai bună comparativ cu înlocuirea valvei mitrale.[293,294] În regurgitarea mitrală primară cauzată de prolapsul segmentar al valvei se poate realiza repararea valvei cu un risc redus de recidivă si reintervenție.[294-296] Repararea leziunilor reumatismale, a prolapsului valvular extins, a valvelor cu calcificărilor importante ale cuspelor sau cu calcificări extinse de inel este mai dificilă.[297,298]

Pacienții care necesită în mod previzibil o reparare complexă ar trebui să fie supuși unei intervenții chirurgicale în centre cu experiență, cu rate ridicate de reparări valvulare, mortalitate operatorie scăzută și un palmares de rezultate durabile. Când repararea nu este fezabilă, înlocuirea valvei mitrale cu conservarea aparatului subvalvular este de preferat.

Implantarea valvei mitrale transcateter pentru regurgitarea mitrală primară severă este o alternativă sigură la pacienții cu contraindicații pentru intervenție

**Tabelul 7. Criterii de regurgitare mitrală severă bazate pe ecocardiografia 2D**

| | Regurgitare mitrală primară | Regurgitare mitrală secundară |
|---|---|---|
| **Calitative** | | |
| Morfologia valvei mitrale | Flail de cuspă, mușchi papilar rupt, retracție severă, perforație de mari dimensiuni | Cuspe normale, dar cu tracționare severă, coaptare deficitară a cuspelor |
| Aria jetului de regurgitare | Jet central mare (>50% din AS) sau jet excentric de dimensiuni variabile care aderă la peretele AS | Jet central mare (>50% din AS) sau jet excentric de dimensiuni variabile care aderă la peretele AS |
| Zona de convergență a fluxului | Mare pe durata întregii sistole | Mare pe durata întregii sistole |
| Semnal CW al jetului regurgitant | Holosistolic/ dens/ triunghiular | Holosistolic/ dens/ triunghiular |
| **Semicantitative** | | |
| Vena contracta (mm) | ≥7 (≥8 pentru biplan) | ≥7 (≥8 pentru biplan) |
| Flux venos pulmonar | Inversarea sistolică a fluxului venos pulmonar | Inversarea sistolică a fluxului venos pulmonar |
| Flux transmitral | Unda E dominantă ≥1,2 m/s | Unda E dominantă ≥1,2 m/s |
| VTI mitral/VTI aortic | >1,4 | >1,4 |
| **Cantitative** | | |
| EROA (2D PISA, mm$^2$) | ≥40 mm$^2$ | ≥40 mm$^2$ (poate fi ≥30 mm$^2$ dacă orificiul regurgitant este eliptic) |
| Volum regurgitant (ml/ bătaie) | ≥60 ml | ≥60 ml (poate fi ≥45 ml dacă sunt condiții de debit scăzut) |
| Fracția regurgitantă (%) | ≥50% | ≥50% |
| **Structurale** | | |
| Ventricul stâng | Dilatat (DTSVS ≥40 mm) | Dilatat |
| Atriu stâng | Dilatat (diametru ≥55 mm sau volum AS ≥60 mL/m$^2$) | Dilatat |

2D = bidimensional; CW = Doppler continuu; DTSVS = Diametrul telesistolic ventricul stâng; EROA = aria efectivă a orificiului regurgitant; AS = atriul stâng; VS = ventricul stâng; PISA = aria izovelocității proximale; VTI = integrala velocitate-timp.

Adaptat după Lancellotti P et al. 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;14:611644. Copyright (2013) cu permisiunea Oxford University Press în numele Societății Europene de Cardiologie

Reprodus după Zoghbi WA et al. 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;30:303371. Copyright (2017), cu permisiunea Societății Americane de Ecocardiografie.

**Recomandări referitoare la indicațiile pentru intervenție în regurgitarea mitrală primară severă**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| Plastia de valvă mitrală este tehnica chirurgicală recomandată atunci când rezultatul se așteaptă a fi durabil.[293-296] | I | B |
| Intervenția chirurgicală este indicată pacienților simptomatici care sunt operabili și nu prezintă risc crescut.[293-296] | I | B |
| Intervenția chirurgicală este indicată pacienților asimptomatici cu disfuncție VS (DTSVS ≥40 mm și/sau FEVS ≤60%).[277,286,292] | I | B |
| Intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare în cazul pacienților asimptomatici cu funcție VS păstrată (DTSVS <40 mm și FEVS >60%) și FiA secundară regurgitării mitrale sau hipertensiune pulmonară[c] (PAPs în repaus >50mmHg).[285,289] | IIa | B |
| Repararea chirurgicală a valvei mitrale ar trebui luată în considerare la pacienții asimptomatici cu risc scăzut cu FEVS >60%, DTSVS <40 mm[d] și dilatare semnificativă AS (volum indexat ≥60 ml/m$^2$ sau diametru ≥55 mm) când se efectuează într-un centru specializat în boli valvulare și o reparare durabilă este probabilă.[285,288] | IIa | B |
| TEER ar putea fi luată în considerare la pacienții simptomatici care îndeplinesc criteriile ecografice de eligibilitate și care sunt considerați inoperabili sau au un risc chirurgical crescut stabilit de Heart Team și pentru care intervenția nu este considerată inutilă.[299-302] | IIb | B |

AS = atriul stâng; VS = ventriculul stâng; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; FiA= fibrilație atrială; DTSVS = diametrul telesistolic al ventriculului stâng; PAPs = presiunea sistolică în artera pulmonară; TEER = repararea transcateter edge-to-edge.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]dacă presiunea sistolică în artera pulmonară crescută este singurul indicator de intervenție, atunci valoarea ar trebui confirmată prin măsurare invazivă.
[d]limitele se referă la adulți de dimensiuni medii și ar putea necesita adaptare pentru pacienții cu statură semnificativ mai mică sau mai mare.

chirurgicală sau cu risc operator ridicat.[299-302] Repararea transcateter prin tehnica edge to edge (TEER) are cele mai multe dovezi, în timp ce siguranța și eficiența altor tehnici a fost demonstrată pe serii mai mici.[303-306] Eficacitatea sistemelor TEER mai recente[307] va fi investigată în cazul pacienților cu risc ridicat (studiul MITRA-HR NCT03271762)[308] și risc intermediar (studiul REPAIR-MR NCT04198870).

### 6.1.3 Terapia medicală

În cazul regurgitării mitrale acute, nitrații și diureticele sunt utilizate pentru reducerea presiunilor de umplere. Nitroprusiatul de sodiu scade postsarcina și volumul regurgitant. Agenții inotropi și balonul de contrapulsație intraaortic pot fi utilizate în cazul hipotensiunii arteriale și al instabilității hemodinamice.

În regurgitarea mitrală cronică cu funcție ventriculară stângă păstrată, nu există dovezi pentru administrarea profilactică de vasodilatatoare. La pacienții cu insuficiență cardiacă manifestă, se recomandă tratament medical conform ghidurilor actuale de insuficiență cardiacă.[247]

### 6.1.4 Evaluarea periodică

Pacienții asimptomatici cu regurgitare mitrală severă și FEVS >60% ar trebui urmăriți clinic și ecografic la 6 luni, ideal ar fi într-un centru de boli valvulare.[309] Măsurarea BNP seric, ecocardiografia de efort, monitorizarea Holter ECG și RM cardiacă sunt instrumente utile complementare de diagnostic și stratificare a riscului.[268] Asocierea dintre regurgitarea mitrală primară, moartea subită cardiacă și aritmiile ventriculare rămâne controversată.[310-312] Prezența disjuncției de inel mitral (deplasare atrială anormală a punctului de inserție al valvei mitrale în sens opus față de miocardul ventricular) a fost, de asemenea, asociată cu risc crescut de aritmii ventriculare.[310,311,313] Interesant este că majoritatea acestor pacienți nu au regurgitare mitrală severă. Repararea chirurgicală a valvei mitrale ar trebui să fie discutată la pacienții asimptomatici cu regurgitare mitrală primară severă și creștere progresivă a dimensiunii VS (în situația în care DTSVS se apropie de 40 mm) sau scădere a FEVS la evaluări repetate. Pacienții asimptomatici cu regurgitare mitrală moderată și funcție VS păstrată pot fi urmăriți anual și ecocardiografia ar trebui efectuată la fiecare 1-2 ani. După intervenție, urmărirea seriată se concentrează pe evaluarea statusului simptomatic, prezența evenimentelor aritmice, evaluarea funcției valvulare,[314] și reapariția regurgitării mitrale. Centrele cu volum mare au raportat o durabilitate bună după intervenția chirurgicală de reparare a valvei mitrale, cu o rată de recurență a regurgitării mitrale moderate sau severe de 12,5% la 20 de ani de urmărire.[296] După repararea transcateter a valvei mitrale, ratele raportate în prezent de regurgitare mitrală reziduală moderată și severă (20-30%) ar sugera că urmărirea prin ecocardiografie anuală este adecvată.[14,300,301]

### 6.1.5 Populații speciale

Au fost raportate diferențe de gen în ceea ce privește prevalența etiologiei subiacente a regurgitării mitrale primare și managementul acesteia.[298,315,316] În ciuda reducerii prevalenței bolii reumatismale în țările occidentale, femeile au în continuare rate mai mari de regurgitare mitrală reumatismală comparativ cu bărbații și etiologiile emergente, cum ar fi bolile cardiace asociate radioterapiei sunt de asemenea, mai frecvente la femei.[297] Aceste etiologii sunt adesea caracterizate de calcificarea severă a aparatului valvular mitral și

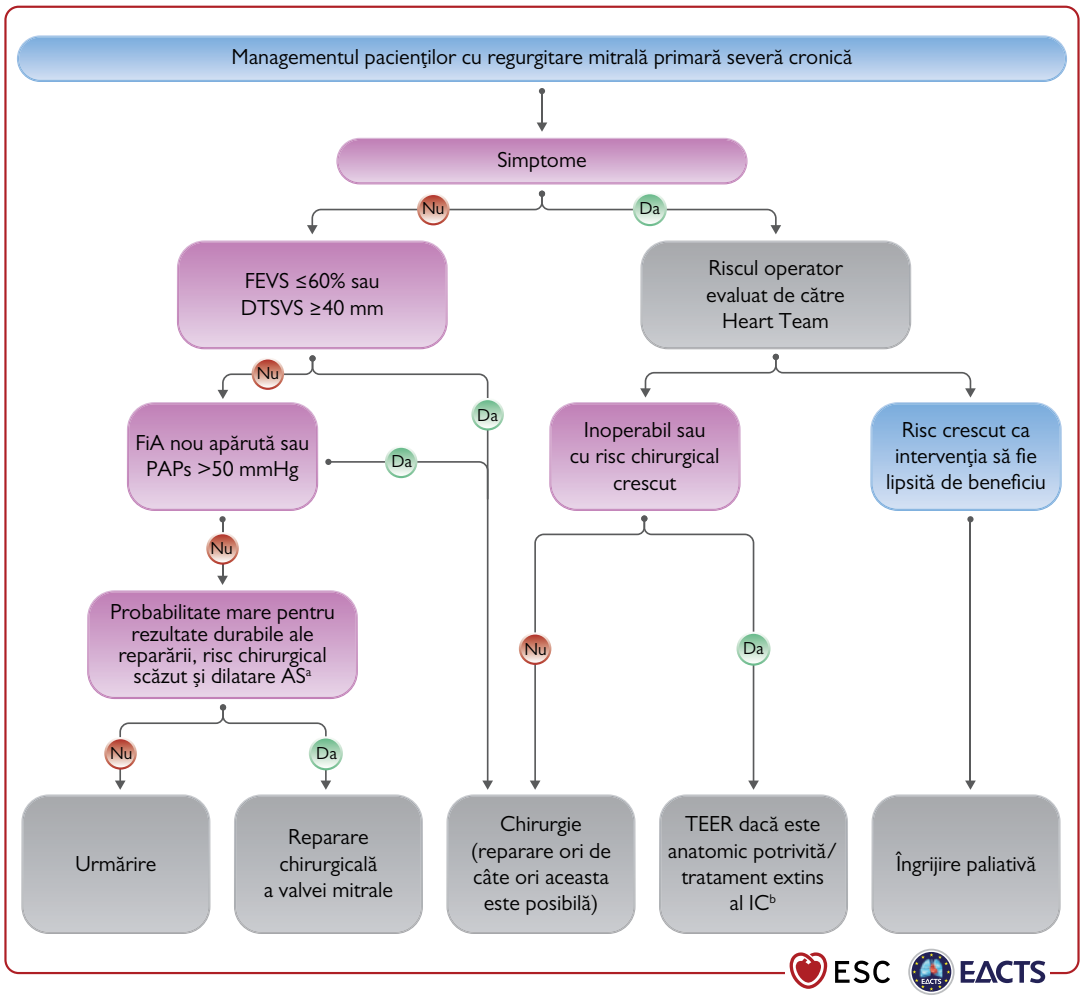


**Figura 5.** Managementul pacienților cu regurgitare mitrală primară severă cronică.
AS = atriul stâng; DTSVS = diametru telesistolic al ventriculului stâng; FEVS = fracția de ejecție a ventriculului stâng; FiA = fibrilație atrială; IC = insuficiență cardiacă; PAPs = presiunea sistolică din artera pulmonară; TEER = repararea valvei prin tehnica edge to edge.
[a]Dilatare AS= volum indexat ≥60 mL/m$^2$ sau diametru ≥55 mm în ritm sinusal.
[b]Tratamentul extins al insuficienței cardiace include: terapie de resincronizare cardiacă; dispozitiv de asistare ventriculară; transplant cardiac.

sunt asociate cu stenoză mitrală care face imposibilă repararea durabilă. La femeile cu regurgitare mitrală primară adresate tratamentului chirurgical rata de reparare a valvei mitrale a fost similară cu cea a bărbaților.[316] Cu toate acestea, femeile asociază mai frecvent insuficiență cardiacă postoperatorie, probabil legată de o adresare tardivă către intervenție și o boală mai avansată în comparație cu bărbații.

## 6.2 Regurgitarea mitrală secundară

În cazul regurgitării mitrale secundare, cuspele valvulare și cordajele sunt structural normale și regurgitarea mitrală apare din cauza dezechilibrului dintre forțele de închidere și cele de tracționare asupra valvei, secundar alterării geometriei VS si AS.[317,318] Este cel mai frecvent întâlnită în cazul cardiomiopatiilor dilatative sau ischemice, atât în cazul unui VS sever dilatat, cu disfuncție sistolică importantă, precum și după un infarct miocardic infero-bazal izolat care determină tracționarea cuspei posterioare, dar cu dimensiuni și funcție VS aproape normale. Regurgitarea mitrală secundară poate sa apară și ca o consecință a dilatării AS și a inelului mitral la pacienții cu fibrilație atrială cronică, la care FEVS este de obicei normală și dilatarea VS mai puțin pronunțată (așa numita „regurgitare mitrală funcțională atrială").[319]

### 6.2.1 Evaluarea

Criteriile ecocardiografice de definire a severității regurgitării mitrale secundare nu diferă de cele utilizate în cazul regurgitării mitrale primare și ar trebui să fie utilizată o abordare integrată (*Tabelul 7*).[24,268] Cu toate

acestea, ar trebui recunoscut faptul că în regurgitarea mitrală secundară ar putea fi aplicate valori prag mai mici de definire a regurgitării mitrale severe, cu privire la EROA (aria efectivă a orificiului regurgitant) si volumul regurgitant. La pacienții cu insuficiență cardiacă, volumul bătaie VS este redus și ar putea să determine un volum regurgitant estimat mai redus (<60 ml/ bătaie). Calcularea fracției regurgitante în aceste circumstanțe ar putea înlătura erorile cauzate de debitele mici, având și valoare prognostică.[320] În plus, aspectul semilunar al orificiului regurgitant, caracteristic pentru regurgitarea mitrală secundară, ar putea să determine subestimarea venei contracta și a EROA. O EROA ≥30 mm$^2$ prin 2D PISA (proximal isovelocity surface area) corespunde cel mai probabil unei regurgitări mitrale secundare severe. Pe de altă parte, există controverse dacă EROA ≥20 mm$^2$ poate defini o regurgitare mitrală severă. La pacienții cu IC, chiar și regurgitarea mitrală ușoară e asociată cu un prognostic nefavorabil[321], iar dovezile care arată că tratamentul chirurgical sau transcateter al regurgitării mitrale secundare severe nu par să îmbunătățească prognosticul[322,323] susțin schimbarea definiției regurgitării secundare severe. Prin urmare, este necesară prudență atunci când se etichetează regurgitarea mitrală secundară severă exclusiv pe baza implicațiilor prognostice. Alți factori, cum ar fi extensia cicatricei miocardice la RM cardiac, sunt asociați cu un prognostic nefavorabil.[324] În plus, s-a demonstrat că FEVS este înșelătoare la pacienții cu regurgitare mitrală secundară severă, în timp ce deformarea globală longitudinală VS are valoare prognostică adițională.[325,326] Utilizarea ecocardiografiei 3D, a RM cardiac și ecocardiografiei de efort ar putea ajuta la identificarea pacienților cu regurgitare mitrală severă atunci când ecocardiografia 2D de repaus este neconcludentă.[24,268]

### 6.2.2 Terapia medicală

Terapia medicală optimă conform ghidurilor de management al insuficienței cardiace[247] ar trebui să fie primul pas esențial în tratarea tuturor pacienților cu regurgitare mitrală secundară și ar trebui să includă înlocuirea IECA sau BRA cu sacubitril/ valsartan, inhibitori SGLT2 și/ sau ivabradină, oricând aceștia sunt indicați.[247,327] Indicațiile de resincronizare cardiacă ar trebui evaluate în concordanță cu ghidurile actuale.[247] Dacă simptomatologia persistă după optimizarea terapiei convenționale pentru IC, opțiunile de intervenție asupra valvei ar trebui evaluate prompt înaintea deteriorării suplimentare a funcției sistolice VS sau a apariției remodelării cardiace.

**Recomandări referitoare la indicațiile pentru intervenție în regurgitarea mitrală secundară cronică severă[a]**

| Recomandări | Clasă[b] | Nivel[c] |
|---|---|---|
| Intervenția valvulară se recomandă numai la pacienții cu regurgitare mitrală secundară severă care rămân simptomatici în ciuda terapiei medicale conform ghidurilor (inclusiv CRT dacă este indicat) și trebuie să fie decisă de Heart Team.[247,323,336,337] | I | B |
| **Pacienți cu boală coronariană concomitentă sau alte afecțiuni cardiace care necesită tratament** | | |
| Chirurgia valvulară este recomandată la pacienții care vor efectua by-pass aortocoronarian sau alte intervenții cardiace.[329,330,333] | I | B |
| La pacienții simptomatici, care nu sunt considerați eligibili pentru operație de către Heart Team pe baza caracteristicilor lor individuale,d ar trebui să fie luate în considerare PCI (și/ sau TAVI) urmate eventual de repararea edge-to-edge transcateter (în caz de regurgitare mitrală secundară severă persistentă). | IIa | C |
| **Pacienți fără boală coronariană concomitentă sau alte afecțiuni cardiace care necesită tratament** | | |
| Repararea edge-to-edge transcateter ar trebui luată în considerare la pacienții simptomatici selectați, neeligibili pentru intervenție chirurgicală și care îndeplinesc criteriile ce sugerează o șansă crescută de răspuns la tratament.[337,338,356,357 e] | IIa | B |
| Chirurgia valvulară poate fi luată în considerare la pacienții simptomatici considerați adecvați pentru intervenție chirurgicală de către Heart Team. | IIb | C |
| La pacienții simptomatici cu risc crescut, care nu sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală și nu îndeplinesc criteriile care sugerează o șansă crescută de răspuns favorabil la repararea edge-to-edge transcateter, Heart Team poate lua în considerare în cazuri selectate o procedură de reparare transcateter edge-to-edge sau alt tip de intervenție transcateter dacă este cazul, după o evaluare atentă pentru opțiunea de implantare a unui dispozitiv de asistare ventriculară sau transplant cardiac.e | IIb | C |

CRT = cardiac resynchronization therapy (terapie de resincronizare cardiacă); PCI = percutaneous coronary intervention (angioplastie coronariană percutană); TAVI = implantare transcateter a valvei aortice;
[a]Vezi *Tabelul 7* pentru cuantificarea regurgitării mitrale secundare (o EROA ≥30 mm$^2$ prin PISA 2D corespunde probabil unei regurgitări secundare severe). Cuantificarea regurgitării mitrale secundare trebuie întotdeauna efectuată sub de tratament optim medical dirijat de ghidurile în vigoare.
[b]Clasă de recomandare
[c]Nivel de evidență
[d]FEVS, risc chirurgical prezis, gradul de viabilitate miocardică, anatomie coronariană/ vasele țintă, tipul de procedură concomitentă necesară, eligibilitatea reparării edge-to-edge transcateter, probabilitatea durabilității procedurii de reparare chirurgicală, nevoia de înlocuire chirurgicală a valvei mitrale, expertiză locală.
[e]Criteriile COAPT (*Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation*): vezi *Tabelul Suplimentar 7* al ghidului principal.

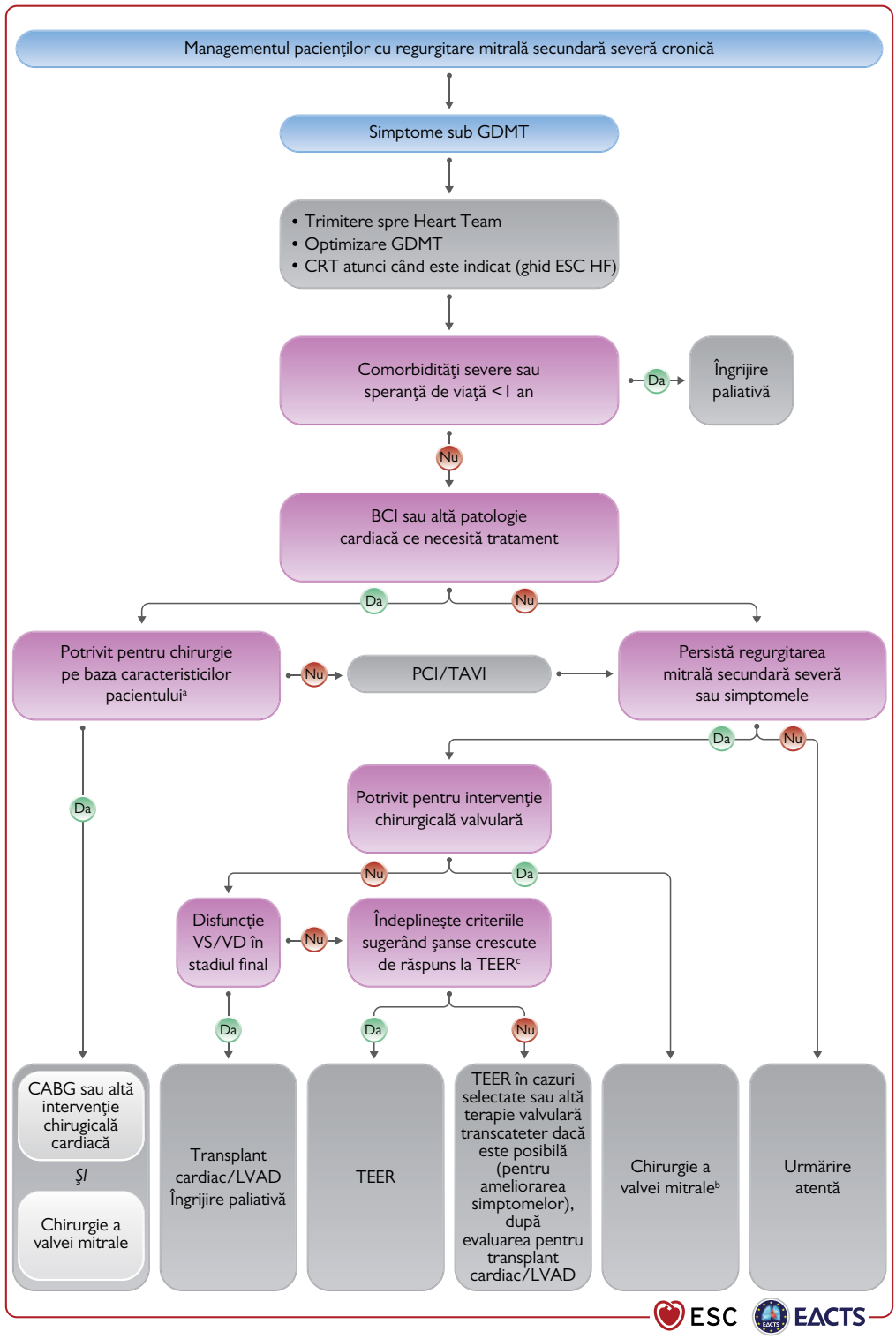


**Figura 6.** Managementul pacienţilor cu regurgitare mitrală secundară severă cronică
BCI = Boală cardiacă ischemică; CABG = bypass aorto-coronarian; CRT = terapie de resincronizare cardiacă; ESC = European Society of Cardiology – Societatea Europeană de Cardiologie; GDMT = terapie medicală recomandată de ghiduri; HF = Insuficienţă cardiacă; LVAD = dispozitive de asistare ventriculară stangă; PCI = intervenţie coronariană percutană; TAVI = implantare a valvei aortice transcateter; TEER = repararea valvei prin tehnica edge to edge; VD = ventricul drept; VS = ventricul stâng;
[a]FEVS, riscul chirurgical prezis, cantitatea de miocard viabil, anatomia coronariană/vasele ţintă, tipul de procedură concomitentă necesară, eligibilitatea TEER, probabilitatea ca repararea chirurgicală să aibă rezultate durabile, necesitatea înlocuirii chirurgicale a valvei mitrale, expertiza locală.
[b]În special când este necesară chirurgia concomitentă a valvei tricuspide.
[c]Criteriile COAPT (*Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation*): referinţă *Tabelul suplimentar 7* din ghidul principal.

### 6.2.3 Indicațiile pentru intervenție

Prezența regurgitării mitrale secundare cronice este asociată cu prognostic nefavorabil[321,328], iar managementul intervențional este complex (a se vedea *Recomandările privind indicațiile de intervenție în regurgitarea mitrală secundară cronică severă* și *Figura 6*). Analiza detaliată a nivelului de dovezi disponibile, efectuată de către grupul de metodologie al comitetului care a elaborat acest ghid este disponibilă în Secțiunea suplimentară 5. Importanța luării deciziilor într-o echipa multidisciplinară Heart Team trebuie subliniată în acest context.

Heart Team, alcătuită inclusiv dintr-un specialist în insuficiență cardiacă, ar trebui să optimizeze terapie medicală conform ghidurilor și să ia în considerare indicațiile de intervenții electrofiziologice, transcateter și chirurgicale, precum și prioritatea și ordinea lor de implementare.

Datele care susțin intervenția chirurgicală pentru regugritarea mitrală secundară severă sunt limitate. Chirurgia valvei mitrale este recomandată la pacienții cu regurgitare mitrală secundară severă care vor efectua by-pass aortocoronarian sau alte intervenții chirurgicale cardiace.[329,330] Abordarea chirurgicală trebuie adaptată în mod individual pentru fiecare pacient.[247,331] La pacienți selectați, fără remodelare avansată VS, repararea valvei mitrale cu un inelul rigid complet subdimensionat restabilește competența valvei, îmbunătățește simptomele și are ca rezultat revers-remodelarea VS.[331] Tehnici suplimentare valvulare/subvalvulare sau proceduri de înlocuire a valvei cu conservarea cordajelor pot fi luate în considerare la pacienții cu predictori ecocardiografici de eșec ai reparării.[332] Înlocuirea valvei împiedică recurența regurgitării, deși aceasta nu se traduce neapărat într-o revers-remodelare VS și supraviețuire mai bune.[333] Indicațiile pentru chirurgia izolată a valvei mitrale în regurgitarea mitrală secundară sunt destul de restrictive, din cauza riscului procedural semnificativ, a ratelor ridicate de regurgitare mitrală recurentă și a absenței beneficiului dovedit pe supraviețuire.[333-335] La pacienții cu regurgitare mitrală funcțională atrială, FEVS este de obicei normală, dilatarea VS mai puțin pronunțată, dilatarea inelului mitral reprezentând principalul mecanism al regurgitării mitrale. Acest subgrup poate fi tratat mai eficient prin anuloplastie, adesea asociată cu ablația FiA, dar dovezile sunt încă limitate.[319]

Plastia edge-to-edge transcateter cu sistemul MitraClip este o optiune de tratament minim invaziv pentru regurgitarea mitrală secundară. Două trialuri clinice randomizate (COAPT și MITRA-FR)[323,336,337] au evaluat siguranța și eficacitatea acesteia la pacienții simptomatici cu IC și regurgitare mitrală secundară severă, care persistă în ciuda terapiei medicale și care au fost considerați fie neeligibili, fie nepotriviți pentru intervenție chirurgicală de către Heart Team (*Tabelul suplimentar 7*). Rezultatele indică faptul că procedura este sigură și reduce eficient regurgitarea mitrală secundară până la 3 ani.[338] Cu toate acestea, în studiul MITRA-FR,[323,336] implantarea MitraClip nu a avut impact asupra obiectivului primar de mortalitate de orice cauză sau pe spitalizările pentru IC la 12 luni și 2 ani comparativ cu terapia medicală conform ghidurilor. În studiul COAPT[337], implantarea MitraClip a redus substanțial obiectivul principal al spitalizărilor cumulate pentru IC, precum și câteva obiective secundare prespecificate, inclusiv mortalitatea de orice cauză la 2 ani.

Subanalizele studiului COAPT confirmă răspunsul pozitiv la repararea edge-to-edge transcateter la mai multe subgrupuri de pacienți;[339-343] pe de altă parte, efectul tratamentului intervențional a fost neutru la toate subgrupurile într-o subanaliză ecocardiografică a studiului MITRA-FR.[344]

Rezultatele contradictorii ale acestor două studii au generat discuții considerabile. Aceste rezultate divergente ar putea fi parțial explicate de: mărimea efectului studiilor, diferențele de design, selecția pacienților, evaluarea ecocardiografică a severității regurgitării mitrale secundare, utilizarea terapiei medicale și factorii tehnici. Pacienții din COAPT au asociat o severitate mai mare a regurgitării secundare (EROA 41±15 $mm^2$ vs. 31±10 $mm^2$) și dilatare mai redusă a VS (VTDVSi 101±34 $mL/m^2$ vs. 135±35 $ml/m^2$) decât cei înscriși în MITRA-FR. Reflectând poate o severitate mai mare a regurgitării mitrale secundare în raport cu dimensiunile VS (regurgitare mitrală „disproporționată"), pacienții din COAPT au beneficiat mai mult de repararea edge-to-edge transcateter, în ceea ce privește reducerea mortalității și a internărilor pentru IC.[345]

Sunt necesare studii suplimentare pentru a identifica pacienții care vor beneficia cel mai mult de repararea edge-to-edge transcateter.

Prin urmare, repararea edge-to-edge transcateter trebuie luată în considerare la pacienții selectați cu regurgitare mitrală secundară severă care îndeplinesc criteriile de includere folosite în trialul COAPT,[346-348] care primesc terapie medicală optimă supravegheată de un specialist în IC și sunt cât mai similari cu pacienții înscriși în studiu. De asemenea, trebuie urmărită optimizarea rezultatului procedural. În plus, repararea

edge-to-edge transcateter poate fi luată în considerare doar pentru îmbunătățirea simptomelor și a calității vieții în cazuri selectate când criteriile COAPT nu sunt îndeplinite.[349-353] La pacienții cu regurgitare mitrală secundară mai puțin severă (EROA <30 mm$^2$) și dilatare/disfuncție VS avansată, beneficiul prognostic al MitraClip rămâne nedovedit.[323,354,355] Pacienții în stadiul terminal al disfuncției VS și/ sau VD și fără nicio opțiune de revascularizare pot fi mai bine deserviți de transplantul cardiac sau implantare de dispozitiv de asistare VS. Intervenția valvulară nu este, în general, o opțiune când FEVS este <15%.[247]

Managementul regurgitării mitrale secundare ischemice moderate la pacienții care efectuează by-pass aorto-croronarian rămâne un subiect de dezbatere.[322,330] Intervenția chirurgicală este mai probabil de luat în considerare dacă viabilitatea miocardică este prezentă și dacă există puține comorbidități asociate. Dispneea indusă de efort și o creștere importantă a severității regurgitării mitrale și a presiunilor pulmonare la efort favorizează intervenția chirurgicală combinată.

Sunt în prezent intens studiate sisteme de reparare a valvei mitrale transcateter altele decât cele folosite pentru repararea edge-to-edge, precum și dispozitive de înlocuire a valvei mitrale transcateter, dar datele clinice sunt încă limitate.

## 7. Stenoza mitrală

Etiologia stenozei mitrale este în mare parte reumatismală sau degenerativă. Reumatismul articular este cea mai frecventă cauză a stenozei mitrale la nivel mondial. Prevalența sa a scăzut mult în țările industrializate, dar rămâne o problemă semnificativă pentru asistența medicală în țările în curs de dezvoltare și afectează pacienții tineri.[2,267,358] Stenoza mitrală degenerativă legată de calcificarea de inel mitral este o patologie distinctă și prevalența ei crește în mod semnificativ odată cu vârsta.[359,360] Ambele tipuri de stenoză mitrală sunt mai frecvente la femei.[361] În cazuri rare, stenoza mitrală datorată rigidității valvei, fără fuziune comisurală, poate fi legată de iradierea toracică, boala cardiacă carcinoidă sau boli metabolice moștenite.

### 7.1 Stenoza mitrală reumatismală

#### 7.1.1 Evaluare

Stenoza mitrală semnificativă clinic este definită printr-o arie a valvei mitrale (AVM) ≤1,5 cm$^2$. Fuziunea comisurală cu îngroșarea foiței posterioare este cel mai important mecanism al apariției stenozei. Ecocardiografia este metoda preferată pentru diagnostic, evaluarea severității și a consecințelor hemodinamice ale stenozei mitrale. Metoda de referință pentru estimarea severității stenozei mitrale este calcularea ariei valvei prin planimetrie 2D, în timp ce gradientul transvalvular mediu și presiunile pulmonare reflectă consecințele acesteia și au un rol prognostic.[362] Planimetria efectuată prin ecocardiografie transtoracică 3D poate avea o valoare diagnostică suplimentară. ETT oferă de obicei suficiente informații pentru managementul de rutină. Mai multe scoruri au fost dezvoltate pentru a ajuta la evaluarea eligibilității pentru comisurotomia mitrală percutană (CMP; *Tabelul suplimentar 8*).[363,365] ETE ar trebui să se efectueze pentru excluderea trombilor din AS înainte de CMP sau după un episod de embolie și pentru a obține informații detaliate despre anatomia valvei mitrale (afectarea comisurală și a aparatului subvalvular) înainte de intervenție, atunci

**Recomandări privind indicațiile pentru CMP și intervenție chirurgicală în cazul stenozei mitrale clinic semnificative (moderată sau severă) (aria valvei mitrale ≤1,5 cm$^2$)**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| CMP este indicată la pacienții simptomatici fără caracteristicic nefavorabile pentru procedură.[360,363-365,367] | I | B |
| CMP este indicată în cazul oricărui pacient simptomatic care prezintă contraindicații pentru chirurgie sau un risc chirurgical crescut. | I | C |
| Intervenția chirurgicală este indicată în cazul pacienților simptomatici care nu sunt eligibili pentru CMP, în absența inutilității procedurii. | I | C |
| CMP ar trebui luată în considerare ca prim tratament la pacienții simptomatici cu anatomie suboptimală, dar fără caracteristici clinice nefavorabile pentru procedură.[c] | IIa | C |
| CMP ar trebui luată în considerare în cazul pacienților asimptomatici fără caracteristici clinice și anatomice nefavorabile[c] pentru procedură și care prezintă:<br>• risc tromboembolic crescut (antecedente de embolie sistemică, contrast spontan dens la nivelul AS, FiA cu debut recent sau paroxistică) și/sau<br>• risc crescut de decompensare hemodinamică (presiune sistolică pulmonară >50 mmHg în repaus, necesitate de intervenție chirurgicală non-cardiacă majoră, dorința de a rămâne însărcinată). | IIa | C |

AS = atriul stâng; CMP = comisurotomie mitrală percutană; FiA= fibrilație atrială.
[a]Clasă de recomandare
[b]Nivel de evidență
[c]Caracteristicile nefavorabile pentru CMP pot fi definite prin prezența uneia sau mai multora dintre următoarele caracteristici: Caracteristici clinice: vârsta înaintată, antecedente de comisurotomie, clasă IV New York Heart Association, FiA permanentă, hipertensiune pulmonară severă. Caracteristici anatomice: scor ecocardiografic >8, scor Cormier 3 (calcificare a valvei mitrale evidențiată prin fluoroscopie), AVM foarte mică, regurgitare tricuspidiană severă. Pentru definiția scorurilor vezi *Tabelul Suplimentar 8*.

când ETT este suboptimală. Testarea de stres este indicată pentru pacienții asimptomatici sau cu simptome echivoce sau discordante comparativ cu severitatea stenozei mitrale. Ecocardiografia de efort poate oferi informații obiective prin evaluarea modificărilor gradientului mediu transmitral și a presiunii în artera pulmonară la efort și este superioară ecocardiografiei de stres cu dobutamină. Ecocardiografia joacă un rol important în monitorizarea periprocedurală a CMP și urmărirea în dinamică a pacienților după procedură.

### 7.1.2 Indicații pentru intervenție

Tipul de tratament (CMP sau intervenție chirurgicală), precum și momentul acesteia, trebuie decise pe baza caracteristicilor clinice, anatomiei valvei și aparatului subvalvular și a expertizei locale.[366–369] În general, indicația de intervenție ar trebui să fie limitată la pacienții cu stenoză mitrală reumatismală semnificativă clinic (moderată și severă) (AVM ≤1,5 $cm^2$) la care s-a demonstrat că efectuarea CMP are un impact semnificativ asupra managementului. În țările occidentale, unde incidența reumatismului articular și numărul de CMP este scăzut, efectuarea acestei proceduri ar trebui limitată la operatorii experimentați din centrele specializate pentru a îmbunătăți siguranța și rata de succes procedural.[366] În țările în curs de dezvoltare unde accesul la tratament este limitat din motive economice, ar trebui făcute toate eforturile pentru a crește disponibilitatea CMP.[267] CMP ar trebui luată în considerare ca tratament inițial pentru pacienți selectați, cu calcificări valvulare sau afectare a aparatului subvalvular ușoare - moderate, dar care altfel au caracteristici clinice favorabile.[360]

Managementul stenozei mitrale reumatismale semnificative clinic este rezumat în Figura 7, iar indicațiile și contraindicațiile pentru CMP sunt prezentate în tabelul de recomandări de mai jos și în Tabelul 8.

**Tabelul 8. Contraindicații pentru comisurotomia mitrală percutană (CMP)[a]**

| Contraindicații |
|---|
| AVM >1,5 $cm^2$ [a] |
| Tromb la nivelul AS |
| Regurgitare mitrală moderată sau severă |
| Calcificare severă sau bicomisurală |
| Absența fuziunii comisurale |
| Boala aortică severă concomitentă sau stenoză și insuficiență tricuspidiană severe care necesită intervenție chirurgicală |
| Boala coronariană aterosclerotică concomitentă care necesită bypass aorto coronarian |

AS = atriul stâng; AVM = aria valvei mitrale.
[a]CMP poate fi luată în considerare la pacienții cu o arie valvulară >1,5 $cm^2$ cu simptome care nu pot fi explicate prin alte cauze și la care anatomia este favorabilă intervenției.

### 7.1.3 Terapia medicală

Diureticele, beta-blocantele, digoxina, blocantele canalelor de calciu non-dihidropiridinice și ivabradina pot ameliora simptomele. La pacienții cu FiA este indicată anticoagularea cu antagoniști ai vitaminei K (AVK), cu un INR între 2 și 3. Pacienții cu stenoză mitrală moderată sau severă și FiA ar trebui să continue AVK și nu ar trebui să primească NOAC. În prezent nu există dovezi solide care să susțină utilizarea NOAC în acest context[370], fiind în curs de desfășurare un studiu clinic randomizat (INVICTUS VKA NCT 02832544). Nici cardioversia și nici izolarea venelor pulmonare nu sunt indicate înainte de intervenție la pacienții cu stenoză mitrală semnificativă, deoarece nu restabilesc în mod durabil ritmul sinusal. Dacă FiA este cu debut recent și AS este doar moderat dilatat, cardioversia trebuie efectuată imediat după intervenția efectuată cu succes și aceasta ar trebui luată în considerare și la pacienții cu stenoză mitrală non-severă. Amiodarona este cea mai eficientă în menținerea ritmului sinusal după cardioversie. La pacienții în ritm sinusal, anticoagularea orală este recomandată atunci când au existat antecedente de embolie sistemică sau există tromb în AS și ar trebui luată în considerare și când ETE arată contrast spontan dens în AS sau un AS sever dilatat (diametrul în mod M >50 mm sau volum AS >60 ml/$m^2$).

### 7.1.4 Urmărire

Pacienții asimptomatici cu stenoză mitrală semnificativă clinic ar trebui urmăriți anual clinic și ecocardiografic, iar în caz de stenoză moderată la intervale mai mari (2-3 ani). Urmărirea pacienților după CMP cu succes este similară cu aceea a pacienților asimptomatici și ar trebui să fie mai frecventă dacă apare restenoză asimptomatică.

### 7.1.5 Grupuri speciale de pacienți

Când apare restenoza simptomatică după comisurotomie chirurgicală sau CMP, reintervenția în majoritatea cazurilor necesită înlocuirea valvei, dar CMP poate fi propusă la pacienți selectați cu caracteristici favorabile dacă mecanismul predominant este reapariția fuziunii comisurale.[369]

La pacienții cu stenoză mitrală reumatismală severă combinată cu boală severă a valvei aortice, intervenția chirurgicală este de preferat când nu este contraindicată. Managementul pacienților la care interventia chirurgicală este contraindicată este dificil și necesită

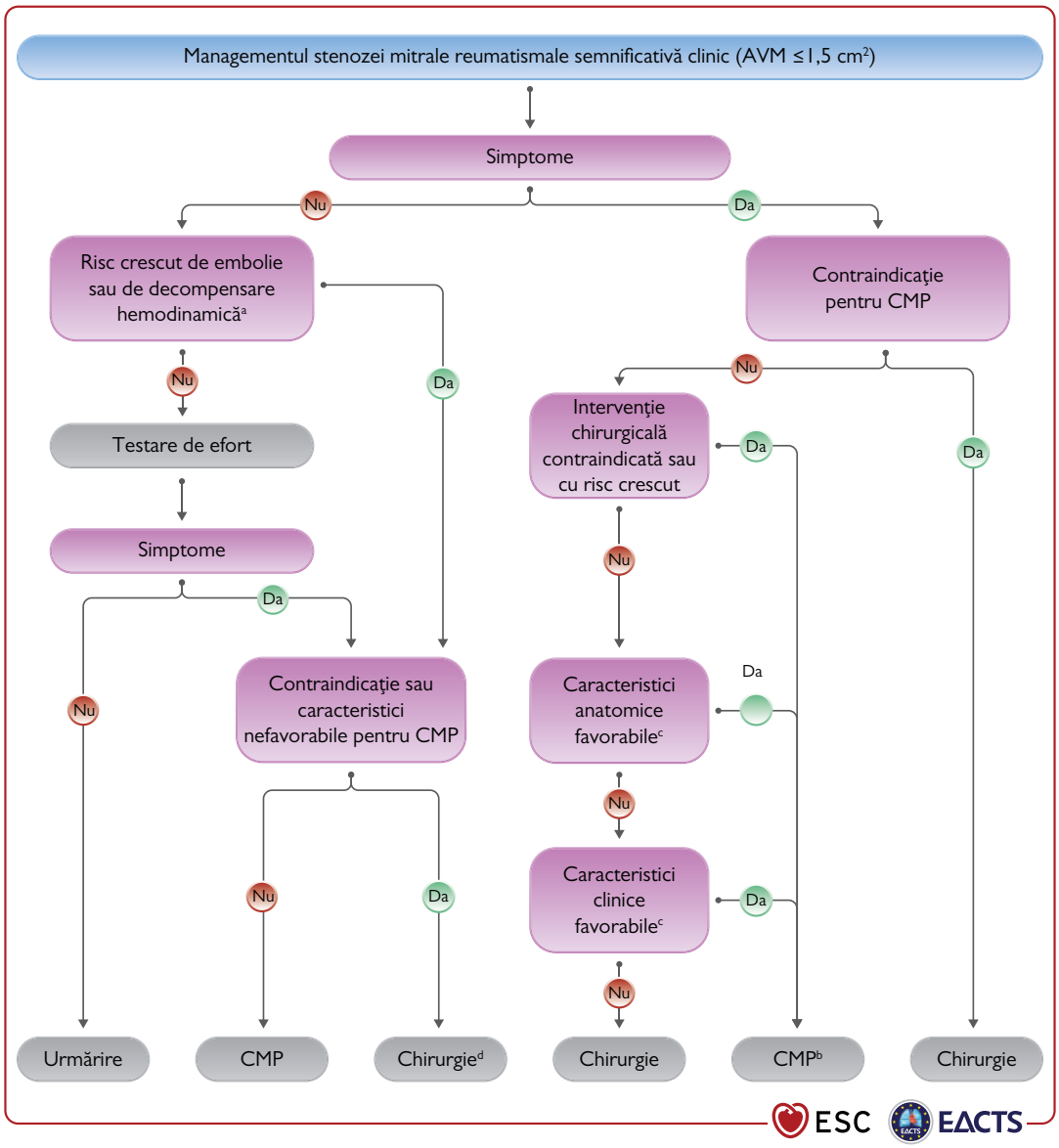


**Figura 7.** Managementul pacienţilor cu stenoză mitrală reumatismală semnificativă clinic (MVA ≤1,5 cm²).
AVM = aria valvei mitrale; FiA = fibrilaţie atrială; CMP = comisurotomie mitrală percutană;
[a]Risc tromboembolic înalt: istoric de embolie sistemică, contrast spontan dens în atriul stâng, FiA nou apărută. Risc înalt de decompensare hemodinamică: presiune sistolică pulmonară >50 mmHg în repaus, necesitate de intervenţie chirurgicală majoră non-cardiacă, dorinţă de a avea o sarcină. [b]Comisurotomia chirurgicală poate fi luată în considerare de către echipele chirurgicale cu experienţă la pacienţii cu contraindicaţie pentru CMP. [c]Referinţă la recomandările indicaţiilor pentru CMP şi chirurgie a valvei mitrale în stenoza mitrală semnificativă clinic în *secţiunea 7.2*. [d]Chirurgie dacă simptomatologia apare la efort cu prag mic şi dacă riscul operator este scăzut.

o abordare cuprinzătoare şi individualizată în cadrul Heart Team. În cazurile cu stenoză mitrală severă asociată cu boală moderată a valvei aortice, CMP poate fi efectuată pentru a amâna tratamentul chirurgical al ambelor valve. La pacienţii cu regurgitare tricuspidiană severă, CMP poate fi luată în considerare la pacienţi selectaţi în ritm sinusal, dilatare atrială moderată şi regurgitare tricuspidiană funcţională severă secundară hipertensiunii pulmonare. În alte cazuri se preferă intervenţia chirurgicală la nivelul ambelor valve.[371] La vârstnicii cu stenoză mitrală reumatismală, când intervenţia chirurgicală este cu risc crescut, CMP este o opţiune utilă, chiar dacă este doar paliativă.[364,367,368] Tratamentul pacienţilor cu stenoză mitrală severă cu gradient scăzut (AVM ≤1,5 cm², gradient mediu <10 mmHg) este dificil, întrucât aceşti pacienţi sunt mai în vârstă şi au o anatomie mai puţin favorabilă intervenţiei.[372]

## 7.2 Stenoza mitrală degenerativă cu calcificare de inel mitral

Calcificarea de inel mitral este o entitate distinctă care diferă de stenoza mitrală reumatismală. De obicei, acești pacienți sunt în vârstă și pot avea comorbidități semnificative, inclusiv afectarea altor valve. În general, prognosticul este nefavorabil din cauza profilului de risc crescut și provocărilor anatomice tehnice care rezultă din prezența calcificării de inel.[373] Calcificări de inel mitralpot fi prezente la 9-15% din populația generală, cu frecvență mai mare la pacienți vârstnici (40%).[67,374,376] În plus, aproape jumătate dintre pacienții cu stenoză aortică supuși TAVI au calcificare de inel mitral, iar boala este severă în 9,5% din cazuri.[359,377] Calcificarea de inel mitral severă poate duce la stenoză mitrală (mai frecvent) sau regurgitare mitrală sau ambele.

### 7.2.1 Evaluare

La pacienții cu stenoză mitrală degenerativă și calcificare de inel mitral, evaluarea ecocardiografică a severității bolii este dificilă, parametrii utilizați uzual nu sunt validați. Planimetria este mai puțin fiabilă din cauza distribuției difuze a calciului si orificiului neregulat. Gradientul transmitral mediu a fost dovedit a avea valoare prognostică.[378] Pentru evaluarea severității este necesar să se țină cont de modificările complianței AS și VS înainte de a indica o intervenție. Dacă este planificată o intervenție, ecocardiografia este utilizată pentru evaluarea inițială și este necesară efectuarea unui CT coronarian pentru a evalua gradul și localizarea calcificării și pentru a evalua fezabilitatea unei intervenții.[379]

### 7.2.2 Indicații de intervenție

Opțiunile de tratament, incluzând abordările transcateter și chirurgicale, reprezintă proceduri cu risc crescut și nu există dovezi din trial-uri clinice randomizate. Chiar dacă procedura are un rezultat bun și gradientul transvalvular se reduce, presiunea medie din AS poate rămâne crescută din cauza complianței scăzute a AS și VS.

La pacienții vârstnici, cu stenoză mitrală degenerativă și calcificare de inel mitral, intervenția chirurgicală reprezintă o provocare din punct de vedere tehnic și are un risc crescut.[380] Având în vedere faptul că nu există fuziune comisurală, stenoza mitrală degenerativă nu se pretează pentru CMP.[359] În cazul pacienților simptomatici, inoperabili, cu anatomie potrivită, experiența acumulată arată că implantarea valvei mitrale transcateter (utilizând o proteză folosită pentru TAVI, inversată, dilatată cu balon în poziție mitrală) reprezintă o tehnică fezabilă la pacienți selectați cu stenoză mitrală severă, atunci când aceasta este efectuată după planificarea atentă preprocedurală utilizând imagistica multimodală, de către o echipă cu experiență.[379] Cea mai mare serie de cazuri raportată a inclus doar 116 pacienți.[381] Totuși, mortalitatea procedurală este mare, în particular din cauza riscului de obstrucție a TEVS și a faptului că rezultatele pe termen mediu sunt mai puțin favorabile în comparație cu procedurile de tip valvă în valvă la nivelul mitralei.[382,383] Cea mai recentă serie de cazuri arată că rezultatele sunt îmbunătățite datorită unei mai bune selecții a pacienților și a utilizării a unor căi de abord diferite, dar și ca urmare a măsurilor concomitente sau preventive, cum ar fi ablația septală cu alcool[384] sau rezecția cuspei anterioare.[385-387]

Recent, o serie preliminară de cazuri a sugerat faptul că înlocuirea transcateter a valvei mitrale utilizând proteze dedicate este fezabilă și poate duce la ameliorarea simptomatologiei.[388]

## 8. Regurgitarea tricuspidiană

Regurgitarea tricuspidiană moderată sau severă este întâlnită la 0,55% din populația generală și prevalența ei crește cu vârsta, afectând aproximativ 4% dintre pacienții cu vârsta ≥75 de ani.[389] Etiologia este secundară în ≥90% din cazuri, din cauza supraîncărcării de presiune și/sau de volum, cu dilatare a VD sau AD și a inelului tricuspidian în context de FiA cronică. Regurgitarea tricuspidiană secundară se asociază cu disfuncția valvulară sau miocardică stângă în majoritatea cazurilor, în timp ce formele izolate se întâlnesc la 8,1% dintre subiecți, fiind în mod independent corelate cu mortalitatea.[389] Regurgitarea tricuspidiană secundară se poate dezvolta și tardiv după intervenția chirurgicală valvulară a cordului stâng.[390,391]

Cauzele de regurgitare tricuspidiană primară includ endocardita infecțioasă (mai ales la utilizatorii de droguri intravenoase), cardita reumatismală, sindromul carcinoid, boala mixomatoasă, fibroza endomiocardică, displazia valvulară congenitală (ex. anomalia Ebstein), traumatismele toracice și afecțiunile iatrogene.

Fibrilația atrială induce remodelarea anulară chiar și în absență a bolii cardiace stângi.[392] Sondele intracardiace ale dispozitivelor electronice implantabile conduc la regurgitare tricuspidiană progresivă în 20-30% din cazuri[393,395] și prezic progresia acesteia în timp.[396]

La pacienții cu insuficiență cardiacă și FEVS redusă, regurgitarea tricuspidiană secundară este o constatare foarte frecventă și este un predictor independent al prognosticului clinic.[397]

## 8.1 Evaluarea

Regurgitarea tricuspidiană trebuie evaluată mai întâi ecocardiografic. În regurgitarea tricuspidiană primară, pot fi identificate anomalii specifice ale valvei. În regurgitarea tricuspidiană secundară, ar trebui evaluate gradul de dilatare a inelului, împreună cu dimensiunile VD și AD, precum și funcția VD, datorită relevanței lor prognostice.[398] În laboratoare cu experiență, parametrii de deformare VD și/sau măsurători 3D ale volumelor VD[399,400] pot fi luate în considerare pentru a depăși limitările existente ale parametrilor convenționali de funcție VD.[102] Când este disponibilă, RM cardiacă este metoda preferată de evaluare a VD[400] datorită preciziei și reproductibilității sale ridicate.[401]

Evaluarea ecocardiografică a severității regurgitării tricuspidiene este bazată pe o abordare care integrează parametri multipli, calitativi și cantitativi (*Tabelul 9*). Datorită formei non- circulare și non-planare a orificiului regurgitant, măsurarea biplan a venei contracta ar trebui luată în considerare alături de măsurătorile convenționale 2D.[402] În mod similar, se poate subestima severitatea regurgitării tricuspidiene prin metoda PISA.[403] În cazul unor informații discordante, se poate evalua vena contracta prin 3D, deși au fost raportate divergențe privind valorile prag.[402,404-406] Recent, o nouă schemă de estimare a severității a fost propusă, cu două grade suplimentare („masiv" și „torențial")[407], fiind utilizată în studiile clinice privind intervențiile transcateter.[408,409] Studiile au arătat o valoare prognostică adițională a celor două grade suplimentare de severitate (masiv și torențial) în ceea ce privește mortalitatea și reinternarea pentru insuficiență cardiacă la pacienții în stadiu avansat de boală.[410-412]

În mod alternativ, ar putea fi util calculul volumului regurgitant tricuspidian prin RM cardiacă folosind volumetria VD.

Este important de menționat că estimarea presiunii pulmonare folosind gradientul Doppler poate fi imposibilă sau ar putea subestima severitatea hipertensiunii pulmonare în prezența regurgitării tricuspidiene severe, fiind astfel justificat cateterismul cardiac pentru evaluarea rezistențelor vasculare pulmonare.[413]

**Tabelul 9. Criterii ecocardiografice pentru estimarea severității regurgitării tricuspidiene**

| | |
|---|---|
| **Calitativ** | |
| Morfologia valvei tricuspide | Anormală/ flail |
| Jetul color de regurgitare | Jet central foarte mare sau jet excentric care lovește peretele AD[a] |
| Semnal Doppler continuu al jetului regurgitant | Dens/triunghiular cu vârf precoce |
| **Semicantitativ** | |
| *Vena contracta* (mm) | >7[a,b] |
| Raza PISA (mm) | >9[c] |
| Flux vene hepaticec | Inversare flux sistolic |
| Flux transtricuspidian | Unda E dominantă ≥1 m/sd |
| **Cantitativ** | |
| EROA (mm$^2$) | ≥40 |
| Volum regurgitant (ml/bătaie) | ≥45 |
| Dilatarea cavităților cardiace/ vaselor | VD, AD, VCI |

AD = atriul drept, EROA = effective regurgitant orifice area/ aria orificiului regurgitant efectiv, PISA = proximal isovelocity surface area; VCI= vena cavă inferioară; VD= ventricul drept
[a]La o limită Nyquist de 50-60 cm/s.
[b]Preferabil biplan.
[c]Linia de referință limită Nyquist de 28 cm/s.
[d]În absența altor cauze de creștere a presiunii AD.

## 8.2 Indicații pentru intervenție

Regurgitarea tricuspidiană severă are impact asupra supraviețuirii[389,414-416] și este asociată cu agravarea insuficienței cardiace.[397,417] În practica clinică, intervențiile pentru valva tricuspidă sunt subutilizate și adesea inițiate prea târziu.[418-420] Momentul adecvat al intervenției este esențial pentru a evita afectarea ireversibilă a VD și insuficiența de organ cu creșterea ulterioară a riscului chirurgical[421,422] (vezi tabelul de *Recomandări privind indicațiile pentru intervenție în boala valvulară tricuspidiană* în *secțiunea 9* și *Figura 8*).

Intervenția chirurgicală este recomandată la pacienții simptomatici cu regurgitare tricuspidiană primară severă. La pacienții asimptomatici sau ușor simptomatici selectați, care sunt potriviți pentru o intervenție chirurgicală, aceasta ar trebui să fie luată în considerare atunci când se observă dilatarea progresivă și scăderea funcției VD. Cu toate acestea, nu au fost încă definite praguri exacte.

Conform datelor observaționale, repararea valvei tricuspide ar trebui să fie efectuată în mod liberal în timpul intervenției chirurgicale pe cord stâng la pacienții cu regurgitare tricuspidiană secundară. Într-adevăr, acest tip de intervenție nu crește riscul operator, promovează revers-remodelarea VD și îmbunătățește statusul funcțional atunci când este prezentă dilatarea de inel, chiar și în absență regurgitării tricuspidiene severe.[423-427]

Beneficiul corecției chirurgicale a regurgitărilor tricuspidiene secundare izolate comparativ cu tratamentul medical nu este bine stabilit[428], iar procedura are un risc deloc neglijabil de mortalitate periprocedurală si morbiditate când pacienții se prezintă târziu.[429-432] Totuși, la candidații atent selecționați, intervenția chirurgicală poate fi efectuată în siguranță, cu o bună su-

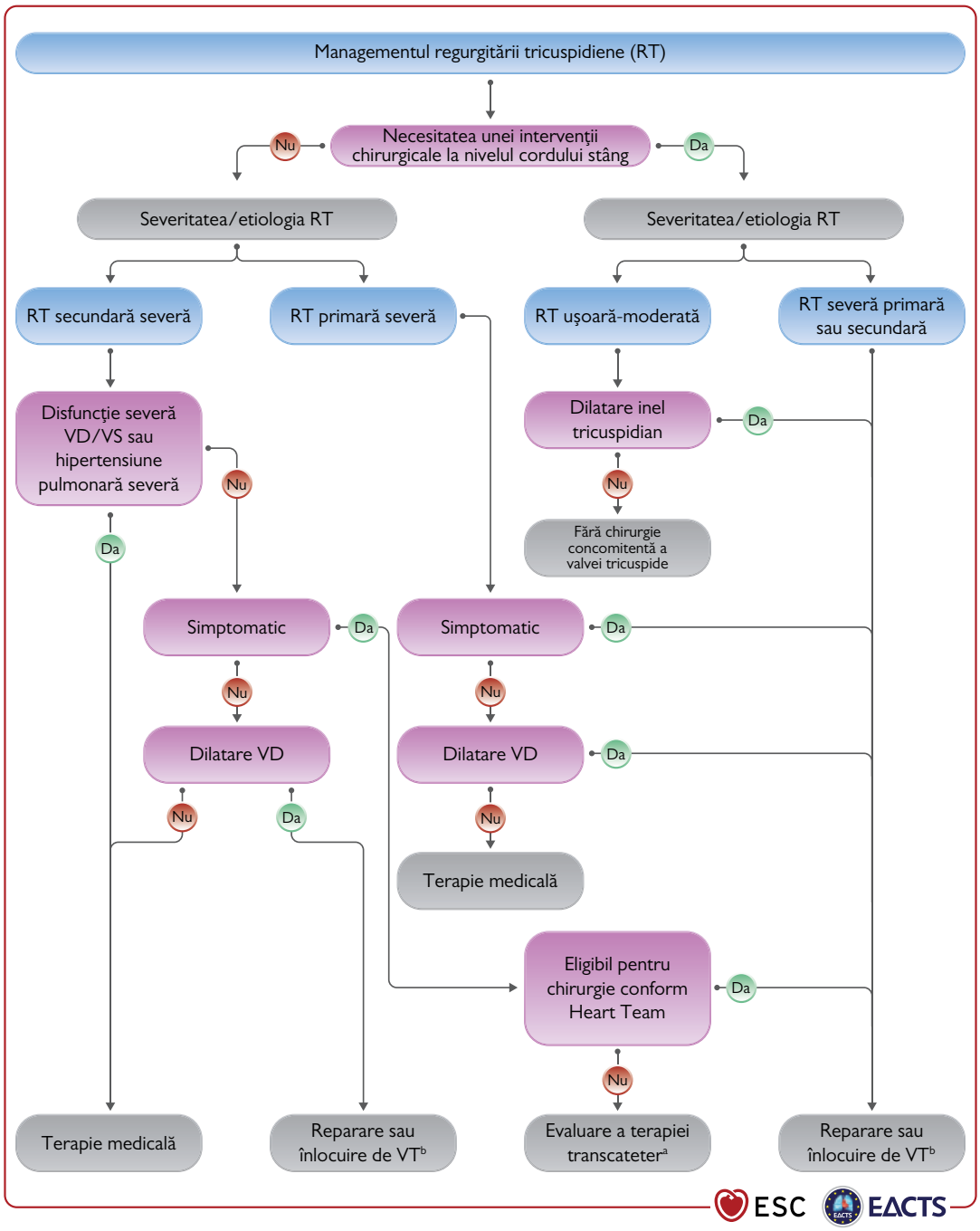


**Figura 8.** Managementul regurgitării tricuspidiene
RT = regurgitare tricuspidiană; VD = ventricul drept; VS = ventricul stâng.
[a]Heart Team cu expertiză în tratamentul patologiei valvei tricuspide evaluează eligibilitatea anatomică pentru terapia transcateter, incluzând localizarea jetului, lipsa coaptării, tracționarea foițelor, interferențele potențiale cu sondele de stimulare. [b]Înlocuire când repararea nu este fezabilă.

pravieţuire pe termen lung.[418,433] Prin urmare, ar trebui luată în considerare din timp la pacienții simptomatici potriviți pentru intervenție chirurgicală, precum și la cei cu simptome absente sau ușoare, cu dilatare VD și regurgitare tricuspidiană severă.

Deși o valoare TAPSE <17 mm a fost asociată cu un prognostic mai nefavorabil la pacienții cu regurgitare tricuspidiană secundară,[398,434] nu au fost încă definite valori prag care stabilesc disfuncția severă a VD, făcând intervenția inutilă.

Reintervenția la nivelul valvei tricuspide în cazul regurgitării tricuspidiene secundare nou apărute sau agravate, după o intervenție chirurgicală pe cord stâng, are un risc procedural înalt, posibil din cauza

prezentării tardive și ulterior a statusului clinic depreciat.[435] Pentru a îmbunătăți prognosticul, tratamentul regurgitării tricuspidiene severe ar trebui luat în considerare în acest scenariu provocator, chiar și la pacienții asimptomatici dacă există semne de dilatare sau scădere a funcției VD (după excluderea disfuncției valvelor cordului stâng, disfuncției severe VD sau VS și a bolii vasculare pulmonare severe/ HTP).

Ori de câte ori este posibil, anuloplastia cu inele protetice este de preferat înlocuirii valvulare,[423,430,436] care ar trebui luată în considerare doar când foițele valvei tricuspide sunt tracționate și inelul este sever dilatat. În prezența unor sonde intracardiace ale dispozitivelor electronice implantabile, tehnica utilizată trebuie adaptată la particularitățile pacientului si experiența chirurgului.[437]

Intervențiile transcateter la nivelul valvei tricuspide (TTVI) sunt în curs de dezvoltare clinică. Date din registre și studii timpurii au demonstrat fezabilitatea reducerii regurgitării tricuspidiene folosind diverse sisteme, permițând fie apropierea foițelor,[408,438-440] anuloplastie directă,[409,441] sau înlocuire valvulară,[442-444] cu ameliorare simptomatică și hemodinamică ulterioară.[445,446] Într-un studiu care a folosit metoda corelării scorului de propensiune și care a comparat tratamentul medical cu TTVI, mortalitatea de orice cauză și reinternările la 1 an au fost mai mici la pacienții care au primit tratament intervențional.[447]

Mai multe trial-uri clinice randomizate vor investiga eficiența TTVI versus tratament medical.

Prin urmare, TTVI poate fi luat în considerare de către Heart Team din Centrele pentru Boli Valvulare cu experiență în cazuri simptomatice, inoperabile, la pacienți anatomic eligibili, la care ameliorarea simptomatică sau prognostică poate fi de așteptat. Pentru evaluare anatomică detaliată, ETE și CT cardiacă ar putea fi preferate datorită rezoluției spațiale mai mari.[448,449]

### 8.3 Tratament medical

Diureticele sunt utile în prezența insuficienței cardiace drepte. Pentru a contrabalansa activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron asociat cu congestia hepatică, adăugarea unui antagonist de aldosteron poate fi luată în considerare.[247] Tratamentul dedicat hipertensiunii arteriale pulmonare este indicat în cazuri specifice. Deși datele sunt limitate, controlul ritmului poate ajuta la scăderea gradului regurgitării tricuspidiene și prevenirea dilatării de inel la pacienții cu FiA cronică.[450] Este important de menționat că în absența disfuncției VD avansate sau a hipertensiunii arteriale pulmonare severe, niciuna dintre terapiile menționate mai sus nu trebuie să întârzie trimiterea pacienților către intervenție chirurgicală sau transcateter.

## 9. Stenoza tricuspidiană

Stenoza tricuspidiană este frecvent întâlnită concomitent cu regurgitarea tricuspidiană, cel mai des fiind de etiologie reumatismală. Astfel, aceasta este aproape întotdeauna asociată cu valvulopatii de cord stâng, în special cu stenoza mitrală. Alte cauze de stenoză tricuspidiană sunt rare, incluzându-le pe cele congenitale, induse de medicamente, sindromul carcinoid, boala Whipple, endocardita și tumori voluminoase de atriu drept.

### 9.1 Evaluare

Ecocardiografia aduce cele mai utile informații. Stenoza tricuspidiană este deseori trecută cu vederea și necesită o evaluare atentă. Evaluarea ecocardiografică a anatomiei valvei și a aparatului subvalvular sunt importante pentru evaluarea posibilității de reparare valvulară. Nu există un consens referitor la gradarea severității stenozei tricuspidiene, dar un gradient mediu ≥5 mmHg în condițiile unei frecvențe ventriculare normale este considerat sugestiv pentru stenoză tricuspidiană clinic semnificativă.[362]

### 9.2 Indicații de intervenție

Intervenția chirurgicală pe valva tricuspidă este efectuată deseori în același timp operator cu intervențiile la nivelul altor valve la pacienții simptomatici, în ciuda tratamentului medical optim. Deși lipsa unui țesut valvular pliabil reprezintă principala limitare a posibilității reparării valvulare, alegerea între reparare și înlocuire valvulară depinde de anatomia valvei și de experiența chirurgului. Datorită durabilității satisfăcătoare pe termen lung, protezele biologice sunt preferate în defavoarea celor metalice din cauza riscului crescut de tromboză asociat acestora din urmă.[451]

Dilatarea percutană cu balon a valvei tricuspide a fost raportată la un număr limitat de cazuri, fie izolat, fie asociat CMP. Frecvent induce regurgitare tricuspidiană semnificativă, și nu există date suficiente privind rezultatele pe termen lung.[452]

Aceasta poate fi luată în considerare în cazuri rare la pacienții cu anatomie favorabilă, când stenoza tricuspidiană este izolată, sau dacă stenoza mitrală concomitentă poate fi, de asemenea, tratată intervențional (vezi *Recomandările privind CMP și intervenție chirurgicală pe valva mitrală în caz de stenoză mitrală clinic semnificativă* din *secțiunea 7*).

### 9.3 Tratamentul medical

Diureticele sunt utile în prezența fenomenelor de insuficiență cardiacă, dar au eficiență limitată pe termen lung.

## 10. Valvulopatii combinate și multiple

Stenoza și regurgitarea semnificativă pot fi întâlnite concomitent la nivelul aceleiași valve. Afectarea valvulară multiplă poate fi întâlnită în divese afecțiuni, în special în cele reumatice și congenitale, dar și în cele degenerative (mai puțin frecvent). Nu sunt suficiente date legate de valvulopatiile combinate sau multiple.[453-460] Din acest motiv nu pot fi formulate recomandări bazate pe dovezi. Principiile generale de management al valvulopatiilor combinate sau multiple sunt următoarele:

Când predomină fie stenoza, fie regurgitarea, managementul urmărește recomandările aferente valvulopatiei dominante. Când severitate stenozei și a regurgitării sunt similare, indicațiile pentru intervenție ar trebui să țină cont de simptomatologie și de consecințele obiective ale valvulopatiei, și în mai mică măsură de indicii de severitate ai stenozei sau regurgitării.[453-456] În aceste condiții, gradientul presional reflectă impactul hemodinamic indus de valvulopatie (stenoză și regurgitare).[453]

Pe lângă evaluarea individuală a fiecărei leziuni valvulare în parte, este necesară luarea în considerare a interacțiunilor dintre diferitele valvulopatii. Ca o ilustrare, prezența regurgitării mitrale poate determina subestimarea severității stenozei aortice, deoarece volumul bătaie redus secundar regurgitării mitrale determină scăderea fluxului prin valva aortică și, astfel, a gradientului transvalvular aortic.[453] Acest exemplu subliniază necesitatea integrării diverselor măsurători, ce includ evaluarea ariilor valvulare, fiind de preferat metodele care sunt mai puțin influențate de condițiile de umplere, cum ar fi planimetria.[457]

Indicațiile de intervenție sunt bazate pe evaluarea globală a consecințelor diferitelor valvulopatii (de exemplu – simptome, prezența dilatării sau disfuncției VS). Intevenția poate fi luată în considerare în cazul leziunilor multiple valvulare non-severe, care determină simptome sau afectare VS.[453]

Decizia intervenției pe valve multiple trebuie să țină cont de vârstă, comorbidități și riscul asociat procedurilor combinate. Decizia ar trebui luată în cadrul Heart Team după evaluarea precisă și comprehensivă a leziunilor valvulare și a interacțiunilor dintre acestea.[453,461] Riscul unei intervenții combinate ar trebui

**Recomandări privind indicațiile pentru intervenție chirurgicală la nivelul valvei tricuspide**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| **Recomandări pentru stenoza tricuspidiană** | | |
| Intervenția chirurgicală este recomandată pacienților simptomatici cu stenoză tricuspidiană severă.[c] | I | C |
| Intervenția chirurgicală este recomandată pacienților cu stenoză tricuspidiană severă ce urmează să fie operați pentru o valvulopatie de cord stâng.[d] | I | C |
| **Recomandări pentru regurgitarea tricuspidiană primară** | | |
| Intervenția chirurgicală este recomandată pacienților cu regurgitare tricuspidiană primară severă ce urmează să fie operați pentru o valvulopatie de cord stâng. | I | C |
| Intervenția chirurgicală este recomandată pacienților cu regurgitare tricuspidiană primară severă izolată simptomatică fără disfuncție severă de ventricul drept. | I | C |
| Intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare la pacienții cu regurgitare tricuspidiană primară moderată ce urmează să fie operați pentru o valvulopatie de cord stâng. | IIa | C |
| Intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare la pacienții asimptomatici sau ușor simptomatici cu regurgitare tricuspidiană primară severă izolată și dilatare progresivă de ventricul drept, care sunt eligibili pentru operație. | IIa | C |
| **Recomandări pentru regurgitarea tricuspidiană secundară** | | |
| Intervenția chirurgicală este recomandată pacienților cu regurgitare tricuspidiană secundară severă ce urmează să fie operați pentru o valvulopatie de cord stâng.[423-427] | I | B |
| Intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare la pacienții cu regurgitare tricuspidiană secundară ușoară sau moderată cu dilatare de inel tricuspidian (≥40 mm sau >21 mm/m$^2$ evaluată prin ecocardiografie 2D) ce urmează să fie operați pentru o valvulopatie de cord stâng.[423,425-427] | IIa | B |
| Intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare la pacienții cu regurgitare tricuspidiană severă secundară (cu sau fără istoric de intervenție chirurgicală pe cord stâng), care sunt simptomatici sau asociază dilatare VD, în absența disfuncției severe VD sau VS și a bolii vasculare/hipertensiunii pulmonare severe.[418,433 e] | IIa | B |
| Intervenția transcateter pentru regurgitarea tricuspidiană secundară severă poate fi luată în considerare la pacienții inoperabili, în Centrele pentru Boli Valvulare cu expertiză în tratamentul valvulopatiilor tricuspidiene.[f] | IIb | C |

2D= bidimensional; VS= ventricul stâng; CMP= comisurotomie mitrală percutană; VD= ventricul drept. [a]Clasă de recomandare. [b]Nivel de evidență. [c]Valvuloplastia percutană cu balon poate fi tentată de primă intenție dacă stenoza tricuspidiană este izolată. [d]Valvuloplastia percutană cu balon poate fi tentată dacă CPM poate fi efectuată pentru valva mitrală. [e]La pacienții cu intervenții chirurgicale anterioare, este necesară excluderea disfuncției recurente a valvelor cordului stâng. [f]Tratamentul intervențional poate fi efectuat conform Heart Team la centre valvulare cu experiență, la pacienți eligibili din punct de vedere anatomic și la care se prevede îmbunătățirea calității vieții sau a supraviețuirii.

evaluat în raport cu evoluția valvulopatiilor netratate și a riscului inerent de intervenție ulterioară.

Alegerea tehnicii chirurgicale/ procedurii intervenționale ar trebui să țină cont de prezența celorlalte valvulopatii.[453,458,459,461]

Când sunt luate în considerare procedurile intervenționale, efectuarea lor în etape poate fi de preferat în cazurile cu stenoză aortică și regurgitare mitrală (vezi *secțiunea 5.5*). S-a arătat o supraviețuire îmbunătățită la 1 an după tratamentul combinat transcateter al regurgitării mitrale și tricuspidiene în comparație cu cel pentru regurgitarea mitrală izolată.[263] CMP poate întârzia intervenția chirurgicală, cum ar fi în cazul asocierii dintre stenoza mitrală severă și regurgitarea aortică moderată.

Managementul diferitelor asocieri de valvulopatii este detaliat în secțiunile dedicate ale acestui ghid.

## 11. Proteze valvulare

### 11.1 Alegerea tipului de proteză valvulară

Pentru alegerea tipului de proteză valvulară se ține cont de speranța de viață a pacientului, stilul de viață și factorii de mediu, riscul de sângerare și tromboză asociat anticoagulării, probabilitatea unei reintervenții chirurgicale sau transcateter și, important, de preferința informată a pacientului.

În general, valvele biologice trebuie să fie preferate în cazul pacienților cu speranță de viață mai redusă sau cu comorbidități ce ar putea conduce la intervenții chirurgicale suplimentare și în cazul celor cu risc crescut de complicații hemoragice. Femeile gravide cu valve biologice au mai rar complicații tromboembolice.

Într-un studiu observațional realizat la nivel național, pacienții cu vârste cuprinse între 45 și 54 de ani cu implantare chirurgicală de bioproteză în poziție aortică și cei cu vârste între 40 și 70 de ani cu implantare chirurgicală de bioproteză în poziție mitrală au avut o mortalitate la 15 ani semnificativ mai mare față de cei cu valve mecanice. O analiză a pacienților cu vârste între 55 și 64 de ani nu a arătat nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea între protezarea aortică cu bioproteză sau cu o proteză mecanică.[462] Totuși, un review sistematic anterior[463] și o meta-analiză recentă[464] a studiilor ce compară protezele aortice mecanice și biologice, au arătat o reducere semnificativă a mortalității cu proteze mecanice la pacienții sub 60 de ani, respectiv la cei cu vârsta între 50 și 70 de ani. Toate aceste studii sunt limitate de caracterul lor predominant observațional și de lipsa informațiilor legate de

**Recomandări pentru alegerea tipului de proteză**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| **Proteze mecanice** | | |
| O proteză mecanică este recomandată în concordanță cu preferința pacientului informat, dacă nu există contraindicații ale anticoagulării pe termen lung.[c] | I | C |
| O proteză mecanică este recomandată pacienților cu risc crescut de deteriorare structurală accelerată a valvei.[d] | I | C |
| O proteză mecanică ar trebui luată în considerare la pacienții care primesc anticoagulant pentru o valvă mecanică în altă poziție. | IIa | C |
| O proteză mecanică ar trebui luată în considerare la pacienții <60 de ani pentru protezele în poziție aortică și <65 de ani pentru protezele în poziție mitrală.[462,464 e] | IIa | B |
| O proteză mecanică ar trebui luată în considerare la pacienții cu o speranță de viață rezonabilă, cu risc înaltf în caz de eventuală reintervenție chirurgicală sau TAVI (dacă aceasta este o opțiune). | IIa | C |
| O proteză mecanică poate fi luată în considerare în cazul pacienților ce primesc deja anticoagulare pe termen lung din cauza unui risc tromboembolic înalt.[f] | IIb | C |
| **Proteze biologice** | | |
| O bioproteză este recomandată în concordanță cu preferința pacientului informat. | I | C |
| O bioproteză este recomandată atunci când o anticoagulare eficientă este improbabilă (probleme legate de complianță, indisponibilitate) sau contraindicată din cauza riscului înalt de sângerare (antecedente de sângerare majoră, comorbidități, refuz, probleme legate de complianță, stil de viață, condiții de muncă) și la acei pacienți la care durata speranței de viață este mai mică decât durabilitatea așteptată a bioprotezei.[g] | I | C |
| O bioproteză este recomandată în caz de reintervenție pentru tromboză de valvă mecanică, în ciuda unei anticoagulări eficiente pe termen lung. | I | C |
| O bioproteză ar trebui luată în considerare la pacienții la care există o probabilitate redusă sau/și un risc redus al unei eventuale reintervenții valvulare. | IIa | C |
| O bioproteză ar trebui luată în considerare în cazul femeilor tinere ce își doresc o sarcină. | IIa | C |
| O bioproteză ar trebui luată în considerare la pacienții >65 de ani pentru protezele în poziție aortică și >70 de ani în poziție mitrală. | IIa | C |
| O bioproteză poate fi luată în considerare la pacienții aflați deja în tratament pe termen lung cu NOAC din cauza riscului tromboembolic ridicat.[466-469 f] | IIb | B |

[a]Clasă de recomandare. [b]Nivel de dovadă. [c]Risc crescut de sângerare datorat comorbidităților, dificultăților geografice sau de complianță, condițiilor de viață sau de muncă. [d]Vârstă tânără (<40 de ani), hiperparatiroidism, hemodializă. [e]În cazul pacienților între 60-65 de ani cu indicație de protezare aortică sau a celor între 65-70 de ani cu indicație de protezare mitrală, ambele tipuri de valve sunt acceptabile, iar decizia tipului de proteză necesită analiza atentă a celorlalți factori, pe lângă vârsta pacientului. [f]Factorii de risc pentru tromboembolism sunt: fibrilația atrială, istoricul de tromboză venoasă profundă proximală neprovocată și/sau embolie pulmonară simptomatică, statusul hipercoagulant, prezența anticorpilor antifosfolipidici. [g]Speranța de viață ar trebui estimată la >10 ani ținând cont de vârstă, sex, comorbidități și speranța de viață specifică țării de reședință

tipul de proteză implantată. Nu există dovezi noi de o calitate înaltă care să susțină scăderea valorii prag de vârsta folosită în prezent pentru selecția unei proteze.

Rămâne neclar care este cel mai bun substitut al valvei aortice la adulții tineri. La pacienți corect selecționați, se poate înlocui valva aortică cu un autograft, cu rata de supraviețuire pe termen lung și de reintervenție legată de valvă, comparabile cu cele ale pacienților cu valve mecanice, dar este necesară o experiență bogată în chirurgia rădăcinei aortei.[465] Strategiile pentru pacienții cu inel aortic mic includ lărgirea rădăcinii aortice și utilizarea valvelor de tip stentless. Deși utilizarea valvelor aortice sutureless (fără sutură) și a celor de tip rapid-deployment (cu eliberare rapidă) ar putea reduce invazivitatea procedurii, timpul de clampare și de bypass cardio-pulmonar, precum și potențial complicațiile perioperatorii a SAVR, nu există studii mari comparative randomizate ale siguranței pe termen scurt și lung, eficacității și performanței hemodinamice pentru această abordare față de înlocuirea convențională a valvei aortice, care rămâne standardul de aur al intervenției.

## 11.2 Evaluarea inițială și urmărirea ulterioară

Toți pacienții cu proteze valvulare necesită urmărire pe tot parcursul vieții pentru detecția precoce a deteriorării funcției protezei, a funcției ventriculare sau a progresiei deteriorării unei alte valve.[314] Evaluarea clinică ar trebui efectuată anual sau cât mai curând posibil în cazul apariției unor noi simptome cardiovasculare. Ecocardiografia transtoracică (ETT) ar trebui efectuată în caz de simptome nou apărute după protezarea valvulară sau în cazul în care există suspiciunea unei complicații. După implantarea transcateter a unei valve biologice, precum și după înlocuirea chirurgicală, ecocardiografia, incluzând măsurarea gradienților transvalvulari, ar trebui efectuată în primele 30 de zile după procedură (fiind folosită ca ecocardiografie de referință), la 1 an de la implantare și ulterior anual.[470] Ecocardiografia transesofagiană (ETE) ar trebui luată în considerare în caz de calitate suboptimală a imaginilor obținute prin ETT și în toate cazurile de suspiciune de disfuncție de proteză (mai ales dacă proteza se află în poziție mitrală) sau endocardită.[314,471] Cinefluoroscopia pentru valvele mecanice și angioCT-ul multislice aduc informații adiționale utile în cazul în care se suspectează că funcția protezei este afectată de prezența trombozei sau a panusului.[314]

## 11.3 Managementul tratamentului antitrombotic

### 11.3.1 Proteze mecanice

*11.3.1.1 Managementul anticoagulării după intervenția chirurgicală*

Protezele mecanice necesită tratament cu AVK, ghidat de INR, pe tot parcursul vieții.[472,473] Administrarea NOAC nu are momentan un rol la pacienții cu proteze mecanice.[474] Tratamentul cu AVK ar trebui început din prima zi postoperator cu tratament temporar de suprapunere (bridging) cu doze terapeutice de heparină nefracționată (HNF), sau cu utilizarea off-label de heparine cu greutate moleculară mică (HGMM), până când se atinge un INR terapeutic.[475] Eficiența și siguranța au fost raportate ca fiind similare pentru suprapunerea cu HNF sau cea cu HGMM.[476] Odată ce se atinge un INR terapeutic stabil pentru ≥24 h terapia de suprapunere se poate întrerupe. Riscul de tromboembolism postoperator este maxim aproximativ 1 lună după implantare, dar rămâne semnificativ ridicat până la 6 luni.[477,478] Prevenția pe termen lung a trombozei valvulare și a tromboemboliei, după implantarea unei proteze mecanice, implică terapie antitrombotică eficientă și modificarea factorilor de risc pentru tromboembolism.[479]

*11.3.1.2 Valorile țintă ale INR*

INR-ul țintă ar trebui adaptat în funcție de factorii de risc ai pacientului și de trombogenicitatea protezei (*Tabelul 10*).[479] Se recomandă țintirea mai degrabă a unei valori mediane a INR, decât a unui interval, pentru a evita considerarea valorilor extreme din interval ca ținte terapeutice valide. Variabilitatea semnificativă a valorii INR este un factor major independent de predicție a evenimentelor adverse după înlocuirea valvulară. Deși unele studii au susținut țintirea unor valori INR mai joase pentru protezele mecanice în poziție aortică[480,481], este necesară o evaluare suplimentară pe cohorte mari de pacienți înaintea schimbării actualelor recomandări. Utilizarea monitorizării INR direct de către pacient (auto-monitorizare) se asociază cu o rată mai scăzută a complicațiilor tratamentului cu AVK la toate grupele de vârstă.[482] Într-un studiu ce a comparat tratamentul cu warfarină în doză mică plus aspirină (INR 1,5-2) cu warfarina în doză stan-

**Tabelul 10. Ținta raportului normalizat internațional (INR) pentru protezele mecanice**

| Trombogenicitatea protezei | Factorii de risc ce țin de pacienta | |
|---|---|---|
| | Niciunul | ≥1 factor de risc |
| Scăzut[b] | 2,5 | 3,0 |
| Mediu[c] | 3,0 | 3,5 |
| Ridicat[d] | 3,5 | 4,0 |

FiA = fibrilație atrială; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului stâng.
[a]Înlocuire de valvă mitrală sau tricuspidiană; tromboembolism în antecedente; FiA; stenoză mitrală de orice grad; FEVS <35%.
[b]Carbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open-Pivot, St Jude Medical, Sorin Bicarbon.
[c]Alte valve bidisc cu date insuficiente.
[d]Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (ball-cage), Bjork-Shiley și alte valve cu disc.

dard plus aspirină (INR 2,0-3,0), după implantarea de proteză mecanică tip On-X în poziție aortică, siguranța similară a celor două abordări a fost în parte atribuită utilizării monitorizării INR ambulatorii (*home INR monitoring*) și gradului mare de aderență al pacienților.[481] Educarea pacienților are un rol important pentru asigurarea unei anticoagulări stabile și în limite terapeutice. Managementul eficient al pacienților cu INR variabil necesită testare frecventă în clinică și titrarea dozelor. Din cauza lipsei dovezilor de calitate înaltă, testarea farmacogenetică nu poate fi recomandată pentru ghidarea tratamentului cu AVK.

*11.3.1.3 Managementul supradozajului cumarinic și al sângerărilor*

Riscul hemoragic crește exponențial la un INR >4,5.[483] În cazul unei sângerări majore și/sau amenințătoare de viață și la pacienții ce necesită chirurgie urgentă, trebuie întrerupte AVK și administrate 10 mg de vitamina K în infuzie lentă i.v. repetată la 12h dacă este necesar. Până când efectul anticoagulant este inversat, trebuie începută administrarea de concentrat de complex protrombinic (CCP) și/sau plasmă proaspătă congelată (PPC), în funcție de greutate și valoarea INR pr-tratament. Eficacitatea trebuie montorizată prin reverificarea INR-ului la 30 de minute și apoi la fiecare 4-6 ore până la normalizare. Momentul optim pentru reînceperea tratamentului anticoagulant trebuie stabilit în funcție de localizarea sângerării și de intervențiile efectuate pentru oprirea sângerării și/sau tratarea cauzei subiacente.[484]

În absența sângerării, utilizarea de PPC și /sau CCP nu este recomandată și decizia de a iniția tratamentul cu vitamina K trebuie individualizată. La pacienții asimptomatici cu INR >10, trebuie oprite AVK și prescrisă vitamina K oral (2,5-5 mg), cu monitorizarea zilnică a INR timp de 2 săptămâni. Mai multe studii randomizate sugerează că nu există diferențe între evenimentele hemoragice cu vitamina K vs. placebo, la pacienții cu INR între 4,5 și 10.[483,485] Prin urmare, la astfel de pacienți, trebuie oprită temporar warfarina și se poate lua în considerare administrarea unei doze mici de vitamina K (1-2 mg), în funcție de caz și cântărind riscurile. În final, pacienții asimptomatici cu INR <4,5 necesită scăderea precaută a dozelor și/au omiterea uneia sau mai multor doze. La toți pacienții cu proteze valvulare mecanice, tratamentul cu AVK trebuie reînceput odată ce INR-ul este terapeutic sau ușor crescut.

*11.3.1.4 Combinarea anticoagulantelor orale (ACO) cu antiagregante plachetare*

Adăugarea acidul acetilsalicilic (AAS) în doză mică (75-100 mg) la AVK poate reduce incidența tromboembolismului cu prețul creșterii riscului hemoragic.[477] Astfel, adăugarea tratamentului antiplachetar la AVK trebuie păstrată doar pentru pacienții cu un risc foarte ridicat de tromboembolism, la care beneficiile depășesc în mod clar riscurile.[486,487] La pacienții cu complicații tromboembolice în ciuda unui INR terapeutic, trebuie suplimentat tratamentul anticoagulant cu AAS în doză mică (75-100 mg). Managementul tratamentului oral antitrombotic la pacienții cu BCI este sumarizat în Figura 2 din Supliment.

*11.3.1.5 Întreruperea terapiei anticoagulante pentru planificarea procedurilor invazive*

La pacienții cu proteză mecanică, suprapunerea preintervențională cu HNF sau HGMM crește riscul de sângerare perioperatorie, în timp ce întreruperea anticoagulării determină un risc crescut de tromboembolism.[488] Prin urmare, anticoagularea pacienților cu proteze valvulare mecanice care au nevoie de o intervenție chirurgicală non-cardiacă, necesită managementul atent în cadrul unei echipe multidisciplinare.[478,489] Pentru intervenții chirurgicale minore (dentare, cataractă, incizii cutanate) în care piererea de sânge este minimă și ușor controlată, se recomandă menținerea tratamentului anticoagulant oral. Intervențiile chirurgicale majore necesită întreruperea temporară a ACO și suprapunerea terapeutică cu HNF sau HGMM, cu un INR țintă <1,5 (*Figura 3* din Supliment). Fondaparina nu trebuie folosită de rutină pentru suprapunere, dar ar putea avea un rol la pacienții cu antecedente de trombocitopenie indusă de heparină.[490]

### 11.3.2 Proteze biologice

*11.3.2.1 Pacienți fără altă indicație inițială pentru tratament anticoagulant oral*

Bioproteze implantate chirurgical: Strategia antitrombotică optimă imediat după implantarea chirurgicală a unei proteze biologice în poziție aortică rămâne con-

troversată din cauza lipsei dovezilor de înaltă calitate. Mai multe studii observaționale susțin utilizarea AVK pentru reducerea riscului tromboembolic.[491-493] Un studiu mic randomizat a arătat că administrarea AVK pentru 3 luni a crescut semnificativ riscul de hemoragii majore comparativ cu AAS, fără să scadă rata deceselor sau a evenimentelor tromboembolice, dar puterea statistică a fost prea mică pentru a demonstra și un beneficiu asupra evenimentelor trombotice.[494] AVK pentru 3 luni trebuie luate în considerare la toți pacienții cu o valvă biologică în poziție mitrală sau tricuspidiană și AAS sau AVK trebuie luate în considerare pentru primele 3 luni după implantarea chirurgicală a unei bioproteze aortice.

Bioproteze implantate transcateter: O metaanaliză a 3 studii mici randomizate a arătat o creștere semnificativă a sângerărilor majore sau amenințătoare de viață cu terapia dublă antiagregantă (DAPT) comparativ cu AAS la 30 de zile, fără diferențe în evenimentele ischemice.[495] În concordanță cu aceasta, trialul mai recent, POPular TAVI (cohorta A), a identificat un număr mai mic al hemoragiilor și al evenimentelor hemoragice sau tromboembolice cu AAS comparativ cu DAPT.[496] Un studiu randomizat a fost oprit prematur din cauza îngrijorărilor privind siguranța unui regim bazat pe rivaroxaban comparativ cu DAPT, ce s-a asociat cu un risc mai mare de deces sau complicații tromboembolice și un risc mai mare de sângerare.[497] Nu există suficiente date privind managementul terapiei antitrombotice după implantarea transcateter a unei bioproteze în poziție mitrală (ex. valvă-în-valvă sau valvă-în-inel), pentru care cel mai frecvent se prescriu AVK timp de 3 luni.[498]

*11.3.2.2 Pacienți cu indicație inițială pentru tratament anticoagulant oral*

Bioproteze implantate chirurgical: ACO sunt recomandate pe termen lung la pacienții cu implantare chirurgicală de bioproteză care au și alte indicații pentru anticoagulare. Dovezile care susțin utilizarea NOAC în favoarea AVK au crescut de la publicarea ghidului de valvulopatii din 2017. În studiul RIVER, ce a inclus pacienți cu FiA și bioproteză în poziție mitrală, rivaroxaban a fost non-inferior warfarinei cu privire la beneficiul net la 12 luni.[499] Beneficiul NOAC a fost consistent pe toate subgrupurile. Cu toate acestea, doar 20% dintre pacienți au fost incluși în studiu înainte de a treia luna postoperator, ceea ce atrage atenția și arată necesitatea datelor suplimentare în acest subgrup particular. În studiul ENAVLE (N=220), un studiu mic ce a inclus pacienți cu și fără FiA, edoxaban a fost

**Recomandări privind managementul terapiei antitrombotice după implantarea unei proteze valvulare sau după repararea valvulară în perioada perioperatorie și postoperatorie**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| **Managementul terapiei antitrombotice în perioada perioperatorie** | | |
| Se recomandă întreruperea AVK înaintea unei intervenții chirurgicale elective pentru INR țintă <1,5.[c] | I | C |
| Terapia temporară (bridging), care înlocuiește terapia anticoagulantă orală atunci când întreruperea este necesară, se recomandă la pacienții cu oricare dintre următoarele indicații:<br>• Proteză valvulară mecanică.<br>• FiA cu stenoză mitrală semnificativă.<br>• FiA cu un scor $CHA_2DS_2$-VASc ≥3 pentru femei sau 2 pentru bărbați.[d]<br>• Eveniment trombotic acut în ultimele 4 săptămâni.<br>• Risc tromboembolic acut înalt.[e] | I | C |
| Pentru terapia de bridging sunt recomandate HNF sau HGMM în doze terapeutice.[476,504] | I | B |
| La pacienții cu proteze mecanice se recomandă (re)-inițierea AVK în prima zi postoperator. | I | C |
| După intervenția chirurgicală valvulară, la pacienții cu indicație de suprapunere terapeutică postoperatorie, se recomandă începerea HNF sau a HGMM la 12-24h după operație. | I | C |
| La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale, care au indicație de tratament cu aspirină, se recomandă menținerea periprocedurală a acesteia. | I | C |
| La pacienții tratați cu DAPT după angioplastie coronariană percutană recentă (până la o lună), la care trebuie intervenit chirurgical la nivelul unei valve, în absența unei indicații de ACO, se recomandă reinițierea inhibitorului de $P2Y_{12}$ postoperator, imediat ce sângerarea nu mai este considerată un risc. | I | C |
| La pacienții tratați cu DAPT după angioplastie coronariană percutană recentă (până la o lună), la care trebuie intervenit chirurgical la nivelul unei valve, în absența unei indicații de ACO, poate fi luată în considerare suprapunerea inhibitorului de $P2Y_{12}$ cu inhibitori de glicoproteină IIb/IIIa cu acțiune scurtă sau cu cangrelor. | IIb | C |
| **Pacienți cu indicație de terapie antiagregantă concomitentă** | | |
| După angioplastie coronariană percutană necomplicată sau SCA la pacienții cu necesar de tratament ACO pe termen lung, se recomandă întreruperea precoce (≤1 săptămână) a aspirinei și continuarea până la 6 luni cu dublă terapie cu ACO și inhibitor de $P2Y_{12}$ (preferabil clopidogrel), dacă riscul de tromboză intrastent este mic sau dacă riscul de sângerare este mai ridicat decât cel de tromboză intrastent, indiferent de tipul de stent folosit.[505-509] | I | B |

| | | |
|---|---|---|
| Se recomandă întreruperea după 12 luni a tratamentului antiagregant la pacienții tratați cu ACO.[74,510-512] | I | B |
| După angioplastie coronariană percutană necomplicată sau SCA la pacienții cu necesar de ACO dar și de tratament antiagregant, tripla terapia cu aspirina, clopidogrel și ACO pentru mai mult de 1 săptămână, trebuie luată în considerare atunci când riscul de tromboză intrastent este mai mare decât cel hemoragic, pentru o perioadă totală (≤1 lună) decisă conform evaluării acestor riscuri și specificată clar la externare. | IIa | C |
| La pacienții tratați cu AVK (ex. cu proteză mecanică), tratamentul doar cu clopidogrel trebuie luat în considerare la pacienți selectați (ex. HAS-BLED ≥3 sau cu criterii ARC-HBR și risc scăzut de tromboză intrastent) până la 12 luni.[512-513] | IIa | B |
| La pacienții cu necesar de aspirină și/sau clopidogrel suplimentar față de AVK, doza de AVK trebuie reglată cu atenție, cu o țintă a INR-ului în partea inferioară a intervalului terapeutic recomandat și cu o valoare în ținta terapeutică pentru >65-70% din timp.[505,514] | IIa | B |
| **Înlocuirea valvulară chirurgicală** | | |
| Anticoagularea orală cu AVK este recomandată permanent la pacienții cu proteză valvulară mecanică.[472,473] | I | B |
| La pacienții în tratament cu AVK, reglarea personală a INR este recomandată atunci când există posibilitatea unei instruiri și a unui control adecvate.[482] | I | B |
| Anticoagularea orală este recomandată la pacienții cu implantare de proteză biologică, care au altă indicație pentru anticoagulare.[f] | I | C |
| NOAC ar trebui luate în considerare în defavoarea AVK după 3 luni de la implantarea chirurgicală a unei bioproteze la pacienți cu FiA.[74,499,500,515-518] | IIa | B |
| La pacienții fără o indicație inițială de ACO, trebuie luată în considerare aspirina în doză mică (75-100 mg/zi) sau ACO cu AVK pentru primele 3 luni după implantarea chirurgicală a unei bioproteze aortice.[491,494] | IIa | B |
| La pacienții fără o indicație inițială de ACO, trebuie luată în considerare anticoagularea orală cu AVK pentru primele 3 luni după implantarea unei bioproteze mitrale sau tricuspidiene.[519,520] | IIa | B |
| Adăugarea aspirinei în doză mică (75-100 mg/zi) la AVK poate fi luată în considerare la pacienți selecționați cu proteză mecanică, în cazul în care se suprapune boala aterosclerotică, cu un risc hemoragic scăzut. | IIb | C |
| Adăugarea aspirinei în doză mică (75-100 mg/zi) la AVK trebuie luată în considerare după un eveniment tromboembolic în ciuda unor valori adecvate ale INR-ului. | IIa | C |
| NOAC pot fi luate în considerare în defavoarea AVK în primele 3 luni după implantarea chirurgicală a unei bioproteze în poziție mitrală la pacienți cu FiA.[499] | IIb | C |
| NOAC nu sunt recomandate la pacienți cu proteză mecanică.[474] | III | B |
| **Plastia valvulară chirurgicală** | | |
| Anticoagularea orală cu AVK trebuie luată în considerare în primele 3 luni de la plastia mitrală și cea tricuspidiană. | IIa | C |
| Monoterapia antiagregantă plachetară cu AAS în doză mică (75-100 mg/zi) trebuie luată în considerare pentru primele 3 luni de la intervenția chirurgicală aortică cu cruțarea valvei, atunci când nu există alte indicații pentru ACO. | IIa | C |
| **Implantarea transcateter de valvă aortică** | | |
| Anticoagularea orală este recomandată permanent la pacienții cu TAVI care au alte indicații de ACO.[501 f] | I | B |
| Monoterapia antiagregantă plachetară permanentă este recomandată după TAVI la pacienții fără altă indicație de ACO.[495,496,521] | I | A |
| Utilizarea de rutină a ACO nu este recomandată post-TAVI la pacienții fără altă indicație de anticoagulare.[497] | III | B |

ARC-HBR = Academic Research Consortium – risc înalt de sângerare; AAS= acid acetilsalicilic; AVK = antagonist de vitamină K; DAPT= terapie dublă antiagregantă; FiA=fibrilație atrială; INR = raport internațional normalizat; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; HNF = heparină nefracționată; NOAC = anticoagulant non-antivitamină K; PCI = angioplastie coronariană; SCA = sindrom coronarian acut; TAVI = implantare transcateter de valvă aortică; VS = ventricul stâng.
[a]Clasă de recomandare.
[b]Nivel de evidență.
[c]≤5 zile de warfarina și ≤3 zile de acenocumarol.
[d]$CHA_2DS_2$-VASc, insuficiență cardiacă, hipertensiune, vârsta peste 75(2 puncte), diabet, accident vascular cerebral în antecedente (2 puncte) – boală vasculară, vârsta 65=74 ani, sexul (feminin)
[e]Tromb apical VS, deficit de antitrombină 2 și deficit de proteină C și/sau S.
[f]Fibrilație atrială, trombembolism venos, status hipercoagulant sau, cu un nivel mai scăzut de dovezi, disfuncția sistolică severă de VS (fracție de ejecție <35%).

non-inferior warfarinei în ceea ce privește prevenția tromboembolismului și apariția hemoragiilor majore în primele 3 luni după implantarea sau repararea chirurgicală a unei bioproteze în poziție aortică sau mitrală, fapt ce necesită confirmarea prin studii pe scară mai largă.[500]

Bioproteze implantate transcateter: În studiul POPular TAVI (cohorta B) incidența sângerărilor pe o perioadă de 1 lună sau de 1 an a fost mai scăzută cu ACO decât cu ACO plus clopidogrel.[501] ACO singure au fost non-inferioare ACO plus clopidogrel, în ceea ce privește evenimentele ischemice, dar limita de non-inferioritate a fost una largă. Un studiu observațional a sugerat că există un risc mai mare de evenimente ischemice la 1 an cu NOAC compararativ cu AVK, după ajustarea pentru potențiali factori de confuzie.[502] Studii randomizate ce compară NOAC cu AVK sunt în desfășurare (NCT02943785, NCT02664649). Datele

pentru ghidarea managementului terapiei antitrombotice după implantarea transcateter de valvă mitrală sau tricuspidă sunt insuficiente.[498]

### 11.3.3 Plastia valvulară

Date observaționale sugerează un risc asemănător de tromboembolism cu AAS sau AVK după plastia valvei mitrale,[503] dar datele randomizate lipsesc. Incidența crescută a FiA și recurența ei, tendința trombogenică a componentelor ne-endotelizate utilizate în reparare, și o proporție relativ mare de pacienți rezistenți la AAS, fac ca AVK să fie opțiunea preferată pentru perioada inițială (ex. primele 3 luni). Totuși, potențialul pentru complicații hemoragice în faza postoperatorie îndeamnă la selectarea atentă a pacienților.

Managementul tratamentului antitrombotic după implatarea unei proteze valvulare sau după plastia valvulară este sumarizat în tabelul de recomandări pentru managementul terapiei antitrombotice după implatare de proteză valvulară sau plastie valvulară și în Figura 9.

## 11.4 Managementul disfuncției de proteză și al complicațiilor

### 11.4.1 Deteriorarea structurală a protezei

Definițiile deteriorării valvulare structurale și ale disfuncției de bioproteză au fost recent standardizate.[470,522] Durabilitatea comparabilă a bioprotezelor aortice implantate chirurgical, cu a celor implantate transcateter, trebuie confirmată pe termen mai lung. Cauzele reversibile ale disfuncției de bioproteză (ex. endocardită, tromboză) trebuie să fie excluse, iar mo-

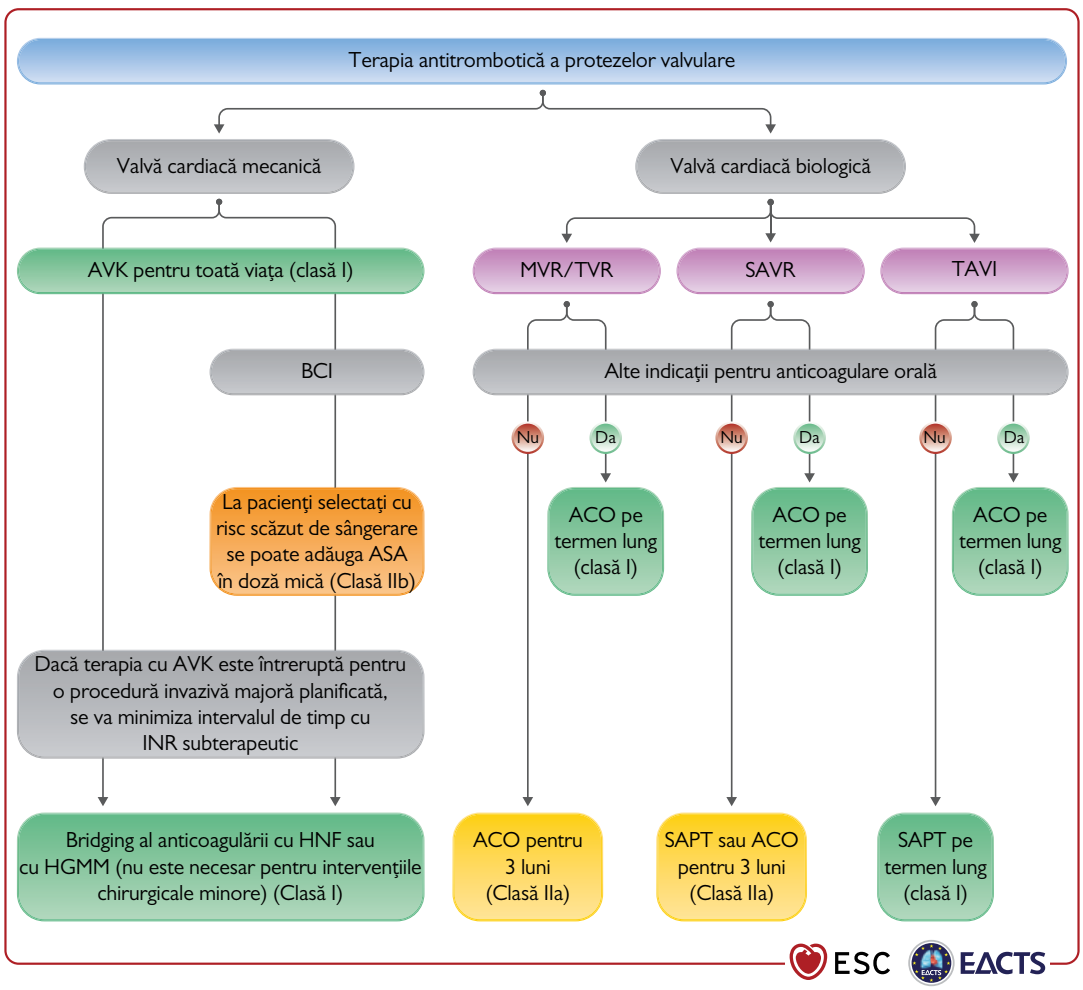


**Figura 9.** Tratamentul antitrombotic pentru protezele valvulare. AAS = acid acetisalicilic; ACO = anticoagulante orale; AVK = antagonist al vitaminei K; BCI = boală coronariană ischemică; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; HNF = heparină nefracționată; MVR = repararea sau înlocuirea valvei mitrale; SAPT = monoterapie antiagregantă; SAVR = înlocuirea chirurgicală a valvei aortice; TAVI = implantarea transcateter a valvei aortice; TVR = repararea sau înlocuirea valvei tricuspide. Culorile corespund clasei de recomandare.

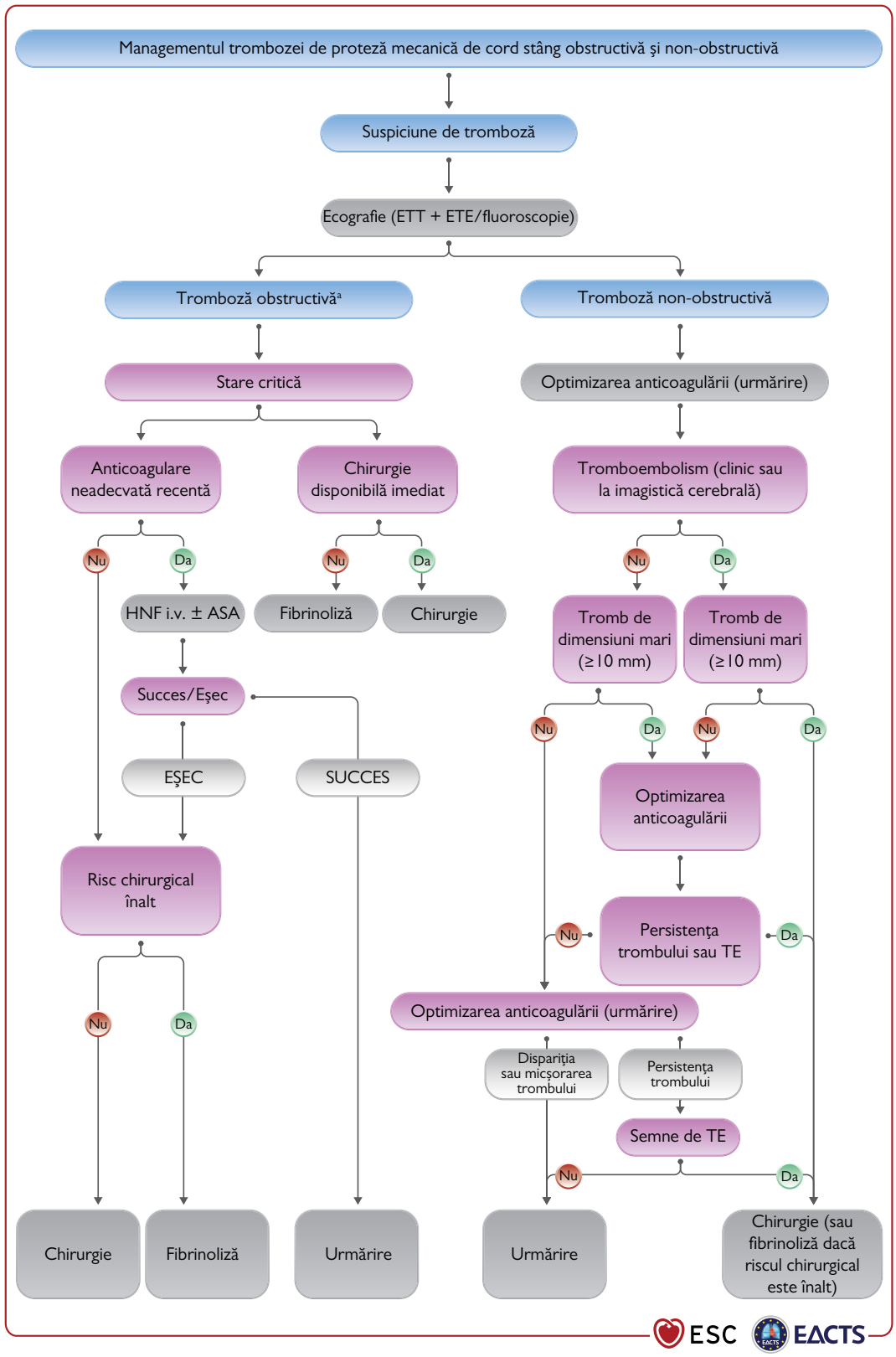


**Figura 10.** Managementul trombozei de proteză mecanică de cord stâng obstructivă și non-obstructivă.
ASA = acid acetilsalicilic; CT = tomografie computerizată; ETE = ecografie cardiacă transesofagiană; ETT = ecografie cardiacă transtoracică; HNF = heparină nefracționată; i.v. = intravenos; TE = tromboembolism; Ar trebui evaluate individualizat riscurile și beneficiile pentru ambele metode de tratament. Prezența protezelor de prima generație este cântărește în favoarea chirurgiei.
[a]Referință la recomandările de evaluare imagistică a protezelor valvulare cardiace. În general, evaluarea include ETT și ETE sau CT cardiac și ocazional fluoroscopia.

mentul apariției disfuncției valvulare (ex. pentru obstrucția de bioproteză - mismatch precoce, în fazele tardive tromboză) și localizarea disfuncției (ex. endocardită sau deteriorare valvulară structurală în cazul unei regurgitări centrale, endocardită sau factori anatomici/tehnici în cazul regurgitării paravalvulare) pot indica cea mai plauzibilă cauză subiacentă și pot ghida stabilirea unei decizii.

Intervențiile percutane cu balon trebuie evitate în tratarea stenozelor bioprotezelor de cord stâng. Implantarea transcateter valvă-în-valvă este o opțiune pentru tratamentul bioprotezelor deteriorate la pacienții cu risc chirurgical crescut.[227,523-525] Repetarea TAVI este o opțiune sigură și fezabilă la pacienți selecționați, dar riscul de mismatch la valvele mici și riscul de ocluzie coronariană, precum și posibilitatea viitoare de abord al arterelor coronare, trebuie să fie luate în considerare.[229,526-528] Experiența cea mai extinsă este pentru bioprotezele aortice și rămâne limitată pentru bioprotezele în poziție mitrală și mai ales tricuspidiană[529-532] pentru care proceduri de tip valvă-în-valvă ar putea fi rezonabile la pacienți cu risc chirurgical crescut.[531,533] Proceduri tip valvă-în-inel mitral sunt de asemenea considerate acceptabile la candidați selecționați, în timp ce rolul procedurii valvă-în-inel tricuspidian rămâne nesigur. Este necesară discutarea fiecărui pacient în cadrul Heart Team și alegerea celei mai bune abordări individualizat. Planificarea preprocedurală detaliată este necesară în cazul bioprotezelor aortice pentru minimizarea riscului de obstrucție coronariană și pentru a permite accesul ulterior la arterele coronare, în cazul în care sunt necesare viitoare reintervenții. În cazul reintervențiilor la nivelul valvei mitrale riscul obstrucției TEVS trebuie atent evaluat.[534]

### 11.4.2 Disfuncția valvulară non-structurală

*11.4.2.1 Mismatch proteză-pacient*

Mismatch-ul proteză-pacient scade semnificativ supraviețuirea pe termen lung, se corelează cu deteriorarea valvulară structurală și crește rata reinternărilor atât pentru insuficiența cardiacă cât și pentru reintervenție.[535-537] Trebuie acordată o atenție sporită evitării mismatch-ului proteză-pacient pentru a îmbunătății supraviețuirea pe termen lung atât după TAVI cât și după SAVR.[538]

*11.4.2.2 Leak-ul paravalvular și hemoliza*

Evaluarea prin diferite teste sanguine pentru detectarea hemolizei trebuie să facă parte din monitorizarea de rutină după înlocuirea valvulară. Diagnosticul de anemie hemolitică necesită ETE pentru a detecta o regurgitare paravalvulară (leak) dacă ETT nu aduce informații suficiente. Reintervenția este recomandată în cazul în care se constată că regurgitarea paravalvulară este legată de endocardită sau dacă produce hemoliză ce necesită transfuzii repetate de sânge sau care conduce la simptome severe. Închiderea transcateter a unui leak paravalvular este fezabilă, dar experiența este limitată și în prezent nu există dovezi concludente care să demonstreze o eficiență consecventă.[539] Închiderea transcateter a unui leak paravalvular trebuie luată în considerare la leak-urile cu anatomie adecvată, la candidații selectați de Heart Team.[540] Terapia medicală (inclusiv suplimentarea cu fier, betablocanții și eritropoietina) este indicată la pacienții cu anemie hemolitică severă atunci când sunt prezente contraindicații pentru intervenția chirurgicală sau transcateter.[540]

### 11.4.3 Endocardita

Managementul pacienților cu endocardită trebuie să respecte ghidurile curente.[4]

### 11.4.4 Tromboza

*11.4.4.1 Comentarii generale*

Tromboza obstructivă de proteză trebuie să fie prompt luată în considerare în cazul oricărui pacient cu orice tip de proteză valvulară, care se prezintă cu dispnee recent instalată sau cu un eveniment embolic. Diagnosticul trebuie confirmat prin ETT și ETE, cinefluoroscopie sau CT cardiac, dacă este disponibil imediat.[268,314] Tromboza valvulară apare mai ales în cazul protezelor mecanice. Totuși, au fost raportate și cazuri de tromboză de bioproteză după intervenție chirurgicală sau transcateter.[541] Trombul la nivel unei proteze biologice se poate observa ca o îngroșare cu hipo-atenuare a foițelor valvulare la CT (HALT) cu mișcarea normală a foițelor, cu mișcarea redusă a foițelor valvulare dar cu gradienți normali și ca tromboză valvulară cu gradienți crescuți. Diferențierea între tromb și panus prin intermediul CT cardiac este importantă pentru ghidarea deciziei terapeutice.

*11.4.4.2 Tromboza valvulară*

Managementul trombozei de proteză mecanică asociază un risc ridicat, indiferent de opțiunea aleasă. Fibrinoliza asociază un risc crescut de sângerare, embolie sistemică și tromboză recurentă.[542] Înlocuirea valvulară de urgență este recomandată pentru tromboza obstructivă a protezei valvulare la pacienții critici, fără contraindicație pentru chirurgie. Managementul trombozei non-obstructive de proteză mecanică de-

pinde în principal de apariția unui eveniment tromboembolic și de mărimea trombului. Chirurgia trebuie să fie luată în considerare în cazul unui tromb mare (>10 mm) non-obstructiv de proteză valvulară, complicat cu embolie sau care persistă în ciuda anticoagulării optime.[543] Fibrinoliza poate să fie luată în considerare în tratamentul trombozei protezelor de cord drept, atunci când chirurgia nu este o opțiune sau are un risc foarte ridicat, dar este asociată cu un risc crescut de sângerare și de evenimente tromboembolice. Anticoagularea folosind AVK și/sau HNF este tratamentul de primă intenție în tromboza la nivelul valvelor biologice. Deoarece tromboza bioprotezelor se asociază cu recurență și deteriorare precoce de proteză, anticoagularea pe termen lung trebuie luată în considerare după un episod confirmat, dar această strategie trebuie să fie balansată de riscul crescut de sângerare asociat.[544,545] (Figura 10)

**Recomandări pentru managementul disfuncției de proteză valvulară**

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| **Tromboza protezelor mecanice** | | |
| Se recomandă înlocuirea de urgență a protezei în cazul trombozei obstructive, la pacienți în stare critică, fără comorbidități semnificative.[542] | I | B |
| Fibrinoliza (utilizând activator de plasminogen tisular recombinant 10 mg bolus i.v. + 90 mg în 90 de minute cu HNF sau streptokinază 1.500.000 U în 60 de minute fără HNF) trebuie luată în considerare atunci când intervenția chirurgicală nu este disponibilă sau este foarte riscantă sau pentru tromboza protezelor de cord drept.[542] | IIa | B |
| Intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare pentru trombii valvulari non-obstructivi mari (>10 mm), complicați cu embolie. | IIa | C |
| **Tromboza protezelor biologice** | | |
| Se recomandă anticoagularea folosind VKA sau/și HNF în tromboza de proteză valvulară biologică, înaintea evaluării necesității reintervenției chirurgicale. | I | C |
| Anticoagularea trebuie luată în considerare la pacienții cu îngroșarea valvelor și mobilitate limitată a foițelor ce conduce la gradienți crescuți, cel puțin până la rezoluție.[541,546] | IIa | B |
| **Hemoliza și leak-ul paraprotetic** | | |
| Reintervenția chirurgicală este recomandată dacă leak-ul paraprotetic este legat de endocardită sau dacă determină hemoliză ce necesită transfuzii sanguine repetate sau dacă conduce la simptome severe de insuficiență cardiacă. | I | C |
| Închiderea transcateter trebuie luată în considerare pentru leak-urile paraprotetice adecvate cu regurgitare clinic semnificativă și/sau hemoliză la pacienții cu risc crescut sau prohibitiv de intervenție chirurgicală.[547] | IIa | B |
| Decizia de a închide chirurgical sau transcateter un leak paravalvular semnificativ clinic, trebuie bazată pe riscul pacientului, morfologia leak-ului si experiența locală. | IIa | C |
| **Disfuncția protezelor valvulare biologice** | | |
| Se recomandă reintervenția la pacienții simptomatici cu o creștere semnificativă a gradientului transprotetic (după excluderea trombozei valvulare) sau cu regurgitare severă. | I | C |
| Reimplantarea transcateter transfemural valvă-în-valvă în poziția aortică trebuie luată în considerare de către echipa Heart Team în funcție de anatomia valvei, caracteristicile protezei, la pacienții care sunt la un risc chirurgical crescut sau care sunt considerați inoperabili.[529] | IIa | B |
| Reimplantarea transcateter valvă-în-valvă în poziție mitrală și tricuspidiană poate fi luată în considerare la pacienți selecționați cu risc chirurgical de reintervenție foarte mare.[382,531,532] | IIb | B |
| Reintervenția trebuie luată în considerare la pacienții asimptomatici cu disfuncție protetică importantă, dacă riscul operator este redus. | IIa | C |

HNF = heparină nefracționată.
[a]Clasa de recomandare.
[b]Nivel de evidență.

*11.4.4.3 Tromboza valvulară subclinică*

Imagini tip îngroșare cu atenuare a foițelor valvulare - HALT este detectată de CT cardiac la pacienții cu TAVI la 3 luni la 12,4% dintre cei cu ACO și respectiv la 32,4% din cei cu DAPT.[546] Importanța clinică a acestora este neclară. Utilizarea selectivă a anticoagulantelor orale trebuie luată în considerare la pacienții cu HALT confirmată și mobilitate redusă a foițelor valvulare, cu gradienți crescuți.

### 11.4.5 Insuficiența cardiacă

Insuficiența cardiacă survenită după intervenția chirurgicală trebuie să conducă la o verificare promptă a deteriorării valvulare structurale sau a mismatch-ului proteză-pacient, a unei posibilie deteriorări a plastiei valvulare, a disfuncției VS sau a progresiei unei alte afecțiuni valvulare. Cauze non-valvulare, cum ar fi boala coronariană ischemică, hipertensiunea arterială sau aritmiile susținute, trebuie luate în considerare. Gestionarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să respecte ghidurile ESC relevante.[142,247]

## 12. Managementul în timpul intervențiilor chirurgicale non-cardiace

Morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară sunt crescute la pacienții cu valvulopatiii care suferă intervenții chirurgicale non-cardiace. Stenoza aortică severă simptomatică sau stenoza mitrală pot necesita înlocuire a valvei sau o intervenție percutană înainte de intervenția chirurgicală non-cardiacă. O descriere detaliată a acestor recomandări este disponibilă în ghidurile ESC corespunzătoare.[489]

### 12.1 Evaluarea preoperatorie

Factorii legați de pacient și de procedura chirurgicală dictează strategia.[489,548,549] Cardiologul oferă recomandări cu privire la managementul pre- și perioperator, la supravegherea și continuarea tratamentului medicamentos cardiovascular cronic. Ecocardiografia trebuie efectuată la orice pacient cu valvulopatii ce are nevoie de o intervenție chirurgicală non-cardiacă. Determinarea capacității funcționale este un pas esențial în evaluarea preoperatorie a riscului, măsurată fie prin test de efort, fie prin capacitatea de a efectua activități în viața de zi cu zi. Decizia de management trebuie luată după o discuție multidisciplinară care implică cardiologi, chirurgi și anesteziști cardiaci, precum și echipa ce va fi responsabilă de intervenția non-cardiacă.

Pacienții cu tratatment anticoagulant trebuie gestionați conform celor menționate în secțiunea 11.

### 12.2 Leziuni valvulare specifice

#### 12.2.1 Stenoza aortică

La pacienții cu stenoză aortică severă, chirurgia non-cardiacă de urgență trebuie efectuată sub monitorizare atentă a statusului hemodinamic. În cazul în care intervenția non-cardiacă asociază un risc înalt, se poate lua în considerare valvuloplastia cu balon înaintea intervenției.[549] Abordarea referitoare la chirurgia non-cardiacă electivă depinde de prezența simptomelor și de tipul chirurgiei.[489,549-553] La pacienții simptomatici, intervenția la nivelul valvei aortice trebuie luată în considerare înaintea intervenției chirurgicale non-cardiace. Tipul procedurii – TAVI sau SAVR este decis în cadrul Heart Team. La pacienții asimptomatici, chirurgia non-cardiacă electivă cu risc scăzut sau moderat, poate fi efectuată în siguranță, totuși cu un risc de agravare a insuficienței cardiace.[489,552,553] Dacă intervenția non-cardiacă implică schimburi mari de volume, intervenția la nivelul valvei aortice (TAVI sau SAVR) trebuie să fie luată în considerare în conformitate cu decizia Heart Team. (*Figura 11*)

#### 12.2.2 Stenoza mitrală

Chirurgia NC poate fi efectuată în siguranță la pacienții cu stenoză mitrală nesemnificativă (arie valvulară >1,5 $cm^2$) și la pacienții asimptomatici cu stenoză mitrală semnificativă și cu o presiune sistolică în artera pulmonară (PAPS) <50 mmHg. La pacienții simptomatici sau la cei cu PAPS >50 mmHg, corectarea stenozei mitrale, folosind de fiecare dată când este posibil, comisurotomia mitrală percutană (CMP), trebuie încercată înaintea chirurgiei non-cardiace, dacă aceasta se asociază cu un risc ridicat.

#### 12.2.3 Regurgitarea mitrală și aortică

Chirurgia non-cardiacă poate fi efectuată în siguranță la pacienții asimptomatici cu regurgitare mitrală sau aortică severă și cu funcție sistolică VS păstrată. Prezența simptomelor sau a disfuncției VS trebuie să conducă la evaluarea necesității chirurgiei valvulare, dar aceasta este rar necesară înaintea intervenției non-cardiace. În caz de disfuncție severă VS (fracție de ejecție <30%) și/sau PAPS >50/60 mmHg, chirurgia non-cardiacă trebuie efectuată numai dacă este strict necesară și după optimizarea tratamentului medical pentru insuficiența cardiacă.

### 12.3 Monitorizarea perioperatorie

Sunt necesare controlul frecvenței cardiace (în special în stenoza mitrală) și managementul atent al fluidelor (în special în stenoza aortică). Monitorizarea prin ecocardiografie transesofagiană poate fi luată în considerare.

## 13. Managementul în timpul sarcinii

Ghidurile detaliate pentru tratamentul afecțiunilor cardiovasculare în timpul sarcinii sunt disponibile în alt document.[554] Decizia de tratament în timpul sarcinii ar trebui luată după consultări multidisciplinare în echipa Heart Team a sarcinii, care ar trebui să includă cardiologi, chirurgi cardiovasculari, obstetricieni, neonatologi și anesteziști.

### 13.1 Managementul înainte de sarcină

Boala valvulară trebuie evaluată și tratată dacă este necesar înainte de sarcină.[554,555] Sarcina trebuie descurajată și o intervenție chirurgicală recomandată înaintea ei în următoarele cazuri:

Paciente cu stenoză mitrală și o arie valvulară <1,5 $cm^2$ (mai ales <1,0 $cm^2$).[554,556]

Toate pacientele simptomatice cu SA severă sau asimptomatice cu disfuncție sistolică de VS (FEVS <50%) sau cu test de efort modificat, trebuie să fie sfătuite împotriva sarcinii și chirurgia trebuie efectuată anterior acesteia.[554,557]

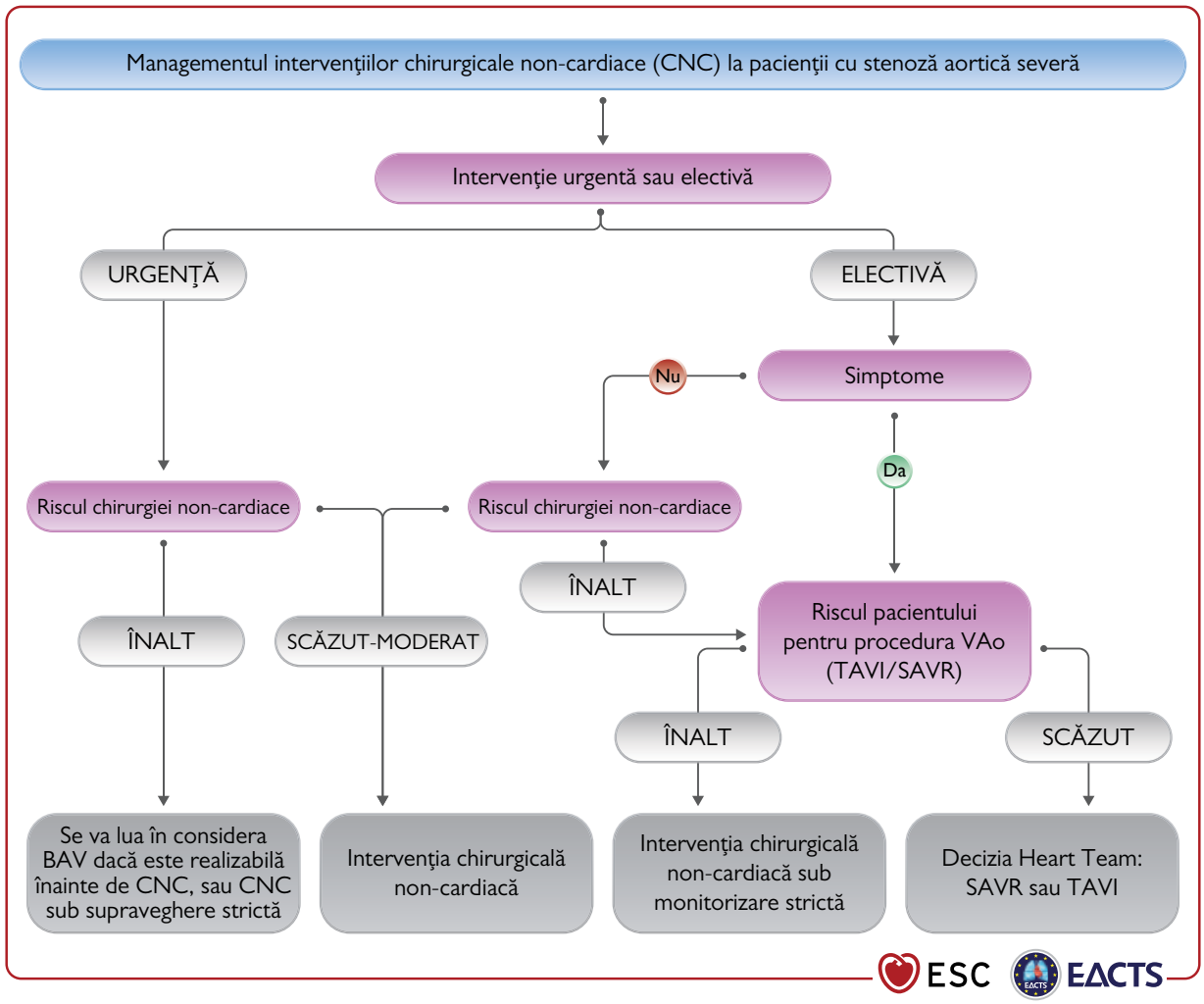


**Figura 11.** Managementul intervențiilor chirurgicale non-cardiace la pacienții cu SA severă. BAV = valvuloplastie aortică cu balon; CNC = chirurgie non-cardiacă; SAVR = înlocuirea chirurgicală a valvei aortice; TAVI = implantarea transcateter a valvei aortice; VAo = valva aortică.

Femeile cu sindrom Marfan și un diametru aortic >45 mm trebuie să fie intens descurajate să rămână însărcinate fără repararea aortică prealabilă din cauza unui risc ridicat de disecție de aortă. Deși un diametru aortic <40 mm se asociază rareori cu disecția de aortă, nu există o valoare care să fie complet sigură. La un diametru între 40 și 45 mm, creșterea anterioară în dimensiuni și istoricul familial sunt importante în sfătuirea sarcinii cu sau fără reparare aortică.[558] Deși riscul de disecție nu este bine documentat la valvele bicuspide, sfătuirea împotriva sarcinii este recomandată dacă diametrul aortic este >50 mm (>27 mm/m$^2$).[559] Un diametru aortic >25 mm/m$^2$ în sindromul Turner și toți pacienții cu sindrom Ehler-Danlos vascular reprezintă contraindicații pentru sarcină.

La femeile care iau în considerare sarcina și necesită înlocuire valvulară, se recomandă alegerea protezei în consultație cu echipa Heart Team a sarcinii.[554,560]

Sarcina la femeile cu o valvă mecanică, mai ales în poziție mitrală, se asociază cu un risc ridicat de complicații materno-fetale[554,561], ce trebuie atent discutate cu pacienta și familia.

## 13.2 Managementul în timpul sarcinii

### 13.2.1 Pacienți cu boală valvulară nativă

Stenoza mitrală moderată sau severă cu o arie a valvei <1,5 cm$^2$ la femeile gravide este în general prost tolerată. CMP trebuie luată în calcul la pacientele cu simptomatologie severă [clasa New York Heart Association (NYHA) III-IV] și/sau la cele cu PAPS >50 mmHg în ciuda unei terapii optime. CMP trebuie să fie efectuată preferabil după săptămâna 20 de sarcină în centre cu experiență.[554]

La pacientele sever simptomatice în ciuda tratamentului medical, valvuloplastia aortică cu balon pentru SA severă poate fi efectuată de un operator cu ex-

perienţă.[557] TAVI este o alternativă promiţătoare, dar experienţa în sarcină este foarte limitată.[554] Chirurgia cu bypass cardio-pulmonar se asociază cu o mortalitate fetală de 15-56% şi trebuie rezervată rarelor situaţii care ameninţă viaţa mamei, dacă intervenţia transcateter nu este posibilă sau a eşuat. Trebuie luată în considerare înlocuirea valvulară după naşterea precoce prin operaţie cezariană. Operaţia cezariană este recomandată pacientelor cu stenoză mitrală sau aortică severă, celor cu diametru aortei ascendente >45 mm, cu hipertensiune pulmonară severă sau atunci când travaliul începe în timpul tratamentului cu AVK sau la mai puţin de 2 săptămâni de la întreruperea AVK.

### 13.2.2 Proteze mecanice

Se recomandă managementul sarcinii pacientelor cu proteze mecanice în centre cu echipă Heart Team de sarcină disponibilă.[554]

Anticoagularea terapeutică în timpul sarcinii este extrem de importantă pentru a evita complicaţiile la aceşti pacienţi, ţinând cont de faptul că niciun regim de anticoagulare nu este ideal şi de faptul că managementul va necesita cu echilibru atent între riscurile materne şi cele fetale.

La pacienţii cu un necesar de warfarină <5 mg/zi, sunt favorizate anticoagulantele orale pe tot parcursul sarcinii cu schimbarea pe HNF înainte de naştere. La pacienţii cu necesar mai mare, sunt favorizate schimbul pe HGMM în primul trimestru cu monitorizarea strictă anti-factorXa (intervalul terapeutic 0,8-1,2 IU/mL, proteze aortice şi 1,0-1,2 IU/mL, proteze mitrale şi de cord drept) şi utilizarea anticoagulantelor orale ulterior, cu înlocuirea cu HNF înainte de naştere.[554]

## 14. Mesaje cheie

### Comentarii generale

Evaluarea precisă a istoricului pacientului şi simptomatologiei, precum şi un examen clinic corespunzător, sunt cruciale pentru diagnosticul şi managementul patologiei valvulare.

Ecocardiografia este tehnica cheie în diagnosticul bolii valvulare şi pentru evaluarea severităţii şi prognosticului acesteia. Alte investigaţii non-invazive precum RM, CT cardiacă, fluoroscopia şi biomarkerii aduc informaţii adiţionale importante la anumiţi pacienţi. Testul de stres trebuie să fie folosit pe scară largă la pacienţii asimptomatici. Investigaţiile invazive, în afară de coronarografia preoperatorie, sunt restricţionate la acele situaţii în care evaluarea non-invazivă este neconcludentă.

Decizia de tratament la pacienţii vârstnici necesită integrarea a multipli parametrii, inclusiv estimarea speranţei de viaţă şi a calităţii anticipate a vieţii, evaluarea comorbidităţilor şi starea generală (inclusiv fragilitatea).

Decizia de tratament la pacienţii asimptomatici trebuie să balanseze riscurile intervenţiei cu evoluţia naturală aştepată a bolii valvulare. Testul de stres trebuie efectuat frecvent.

Aşteptările informate şi valorile pacientului sunt un factor decizional important.

Intervenţiile (chirurgicale sau transcateter) sunt indicate la pacienţii simptomatici (spontan sau la efort) în absenţa inutilităţii acestora. La pacienţi asimptomatici selectaţi, prezenţa predictorilor de progresie rapidă a simptomatologiei justifică o intervenţie precoce când riscul procedural este mic.

Centre de Valvulopatii cu echipe Heart Team multidisciplinare, Clinici de Valvulopatii, echipament complet şi un volum suficient de mare de proceduri sunt necesare pentru a oferi îngrijire calitativă şi instruire adecvată.

Urmărirea atentă a simptomatologiei, dilatării şi funcţiei VS/VD este obligatorie la pacienţii asimptomatici cu valvulopatii severe, dacă intervenţia nu este considerată încă necesară.

La pacienţii cu FiA, NOAC sunt contraindicate la pacienţii cu stenoză mitrală clinic semnificativă sau cei cu proteze mecanice. Pentru prevenţia accidentelor vasculare cerebrale la pacienţii eligibil pentru ACO, NOAC sunt recomandate în favoarea AVK la pacienţii cu SA, regurgitare mitrală sau aortică, sau bioproteze aortice la >3 luni de la implantare.

### Regurgitarea aortică

Evaluarea regurgitării aortice necesită evaluarea atentă a posibilei asocieri cu dilatarea de aortă pentru a ghida tipul şi momentul intervenţiei chirurgicale.

### Stenoza aortică

Diagnosticarea stenozei aortice severe necesită evaluarea integrată a gradienţilor presionali (cele mai robuste măsurători), AVA, extensiei calcificărilor valvulare, condiţiilor de flux şi a funcţiei VS.

Selectarea celei mai potrivite metode de intervenţie de către Heart Team trebuie să ia în considerare caracteristicile clinice (vârsta şi speranţa estimată de viaţă, starea generală), caracteristicile anatomice, riscurile relative ale SAVR şi TAVI, fezabilitatea accesului transfemural al TAVI, experienţa locală şi rezultatele, precum şi preferinţa informată a pacientului.

### Regurgitarea mitrală

În ceea ce privește imagistica, cuantificarea de rutină a ariei efective a orificiului regurgitant este o parte importantă a evaluării integrate, pentru cuantificarea și stratificarea riscului la pacienții cu regurgitare mitrală primară. Ecocardiografia transesofagiană 3D este mai exactă decât ecocardiografia 2D pentru definirea mecanismului subiacent regurgitării mitrale primare. RM cardiac este util atunci când ecocardiografia este neconcludentă în evaluarea regurgitării mitrale primare.

Plastia chirurgicală a valvei mitrale este metoda preferată de tratament în regurgitarea mitrală primară dacă o reparare durabilă poate fi obținută. Repararea transcateter (TEER = Transcatheter edge-to-edge repair) este o alternativă sigură dar mai puțin eficientă, ce poate fi luată în considerare la pacienții cu contraindicație pentru chirurgie sau risc chirurgical crescut.

La pacienții cu regurgitare mitrală secundară severă, tratamentul medicamentos optim conform ghidurilor (inclusiv CRT dacă este indicat) trebuie să constituie primul pas. Dacă pacientul rămâne simptomatic: chirurgia mitralei este recomandată concomitent la pacienții cu indicație de bypass aorto-coronarian sau altă intervenție chirurgicală cardiacă. Intervenția chirurgicală valvulară izolată poate fi luată în considerare în cazuri selecționate. TEER trebuie luată în considerare la pacienții care nu sunt eligibili pentru chirurgie și care îndeplinesc criteriile ce indică o șansă ridicată de răspuns la tratament. Dispozitivele de suport circulator, transplantul cardiac și îngrijirea paliativă trebuie luate în considerare ca alternativă la pacienții cu disfuncție sitolică în stadiu avansat de VS și/sau VD.

### Stenoza mitrală

CMP este actual standardul de tratament la pacienții cu stenoză mitrală reumatimală severă și anatomie valvulară favorabilă.

Decizia privind tipul de intervenție la pacienții cu anatomie nefavorabilă este încă dezbătută și trebuie să ia în calcul predicția multifactorială a rezultatului CMP.

### Regurgitarea tricuspidiană

Regurgitarea tricuspidiană semnificativă necesită intervenție precoce pentru a evita afectarea secundară a VD.

Regurgitarea tricuspidiană trebuie tratată dacă se efectuează chirurgia valvulară de cord stâng. Intervenția chirurgicală izolată a regurgitării tricuspidiene secundare severe (cu sau fără chirurgie valvulară pe cord stâng în antecedente) necesită evaluarea completă a bolii subiacente, hemodinamicii pulmonare și funcției VD.

### Proteze valvulare

Alegerea între o proteză mecanică și una biologică trebuie să fie centrată pe pacient și să se bazeze pe caracteristicile pacientului, indicația de anticoagulare permanentă, potențialul și riscul unei reintervenții și preferința informată a pacientului.

Evaluarea clinică a protezelor valvulare trebuie efectuată anual și cât de repede posibil după apariția unui nou simptom cardiac.

## 15. Dovezi insuficiente

În următoarele aspecte referitoare la patologia valvulară nu există sufciente dovezi:

### Comentarii generale

Valoarea prognostică a indicilor RM la pacienții cu regurgitare aortică, stenoză aortică și regurgitare mitrală.

Instrumente pentru stratificarea riscului privind decizia de intervenție (inclusiv evitarea intervențiilor inutile) și alegerea tipului de intervenție (TAVI vs. SAVR pentru stenoza aortică, reparare vs. înlocuire pentru regurgitarea aortică sau mitrală).

La pacienții asimptomatici cu regurgitare aortică, stenoză aortică sau regurgitare mitrală, identificarea și evaluarea unor markeri mai precoce de disfuncție VS (biomarkeri, imagistici, multimodali) precum și studii longitudinale și translaționale ale progresiei.

Diferențele de gen privitor la fiziopatologie, indicații și tratament.

Minimul de proceduri necesare pentru a avea rezultate intervenționale optime.

Siguranța și eficacitatea NOAC la pacienții cu bioproteze implantate chirurgical sau transcateter în primele 3 luni de la implant.

Educarea pacientului pentru o decizie informată și o evaluare optimă.

Date epidemiologice sistematice privind impactul bolii valvulare reumatismale.

Promovarea valvulopatiilor.

### Regurgitarea aortică

Potențiale diferențe în riscul complicațiilor aortice în funcție de subtipul de anevrism aortic (loc și morfologie), precum și de prezența bicuspidiei aortice.

Evaluarea în continuare a reparării chirurgicale de valvă aortică.

**Stenoza aortică**

Fiziopatologia progresiei și noi ținte terapeutice ale tratamentului medicamentos.

Cercetare suplimentară pentru a evalua rolul intervenției:

Durabilitatea pe termen lung a valvelor implantate transcateter în comparație cu bioprotezele implantate chirurgical.

Rolul intervenției (SAVR sau TAVI) la pacienții asimptomatici.

Rolul TAVI la pacienții mai tineri cu risc scăzut, pacienții cu stenoză aortică pe valvă bicuspidă și pacienții cu stenoză aortică moderată și disfuncție VS.

Rezultate ale reintervenției (valvulare sau coronariene) după TAVI sau SAVR.

Rolul revascularizării la pacienții cu stenoză aortică severa și BCI asimptomatică concomitentă.

**Regurgitarea mitrală**

Asocierea între regurgitarea mitrală primară, moartea subită cardiacă și aritmiile ventriculare.

Rolul testării genetice în prolapsul de valvă mitrală.

Evaluarea suplimentară a rolului intervenției în:

Rezultatele pe termen lung ale intervenției transcateter.

Indicațiile intervenției transcateter la pacienții cu regurgitare mitrală primară severă și risc chirurgical scăzut.

Potențialul impact al intervenției valvulare mitrale (chirurgical sau transcateter) pe supraviețuire, la pacienții cu regurgitare mitrală secundară.

Selectarea unor criterii pentru a identifica responderi la TEER pentru regurgitării mitrale secundare (criterii de severitate, conceptul de „regurgitare mitrală disproporționată").

Rolul noilor opțiuni de tratament transcateter (anuloplastie, tehnici combinate de plastie, înlocuire valvulară).

**Stenoza mitrală**

Scoruri care să prezică rezultatul și complicațiile CMP, mai ales de regurgitare mitrală severă.

Rolul implantării transcateter de valvă mitrală la pacienții cu risc ridicat, mai ales pacienții cu stenoză mitrală degenerativă severă și calcificare de inel mitral.

**Regurgitarea tricuspidiană**

Cuantificarea severității regurgitării tricuspidiene și evaluarea funcției VD.

Cercetare suplimentară pentru a evalua:

Criteriile pentru programarea optimă a momentului inteveției chirurgicale în regurgitarea tricuspidiană primară.

Dovezile impactului clinic, coordonarea și modalitatea de tratament ale regurgitării tricuspidiene secundare izolate severe.

Criteriile pentru chirurgia concomitentă a valvei tricuspide cu momentul intervenției chirurgiale pe cordul stâng la pacienții fără regurgitare tricuspidiană severă.

Rezultatele și indicațiile pentru tratamentul transcateter al valvulopatiei tricuspidiene.

Valvulopatii combinate și patologia multivalvulară

Evaluarea suplimentară a impactului pe rezultate și modalitățile de intervenție transcateter pentru a defini mai bine indicațiile intervenției.

**Sarcina**

Managementul optim al femeilor gravide cu proteze mecanice indiferent de regimul antitrombotic.

**Chirurgia non-cardiacă**

Evaluarea rolului "TAVI de urgență" în managementul pacienților cu stenoză aortică severă ce au o intervenție chirurgicală non-cardiacă.

# 16. „Ce să facem" și „Ce să nu facem"

| Recomandări | Clasă[a] | Nivel[b] |
|---|---|---|
| **Recomandări pentru managementul bolii coronariene ischemice la pacienții cu valvulopatii cardiace** | | |
| **Diagnosticul bolii coronariene ischemice** | | |
| Angiografia coronariană este recomandată înainte de intervenția chirurgicală valvulară la pacienții cu valvulopatii severe și oricare dintre următoarele:<br>• Istoric de boală cardiovasculară<br>• Suspiciune de ischemie miocardică[c]<br>• Disfuncție sistolică ventriculară stângă<br>• Bărbați cu vârsta peste 40 de ani și femei post-menopauză<br>• Unul sau mai mulți factori de risc cardiovascular | I | C |
| Angiografia coronariană este recomandată pentru evaluarea regurgitării mitrale secundare severe. | I | C |
| **Indicații de revascularizare miocardică** | | |
| By-passul aorto-coronarian (CABG) este recomandat pentru pacienții cu indicație primară de intervenție chirurgicală valvulară aortică/mitrală/tricuspidiană și stenoză coronariană ≥70%. | I | C |
| **Recomandări de management a fibrilației atriale la pacienții cu valvulopatii cardiace native** | | |
| **Anticoagularea** | | |
| NOAC sunt recomandate cu preferință față de AVK pentru prevenția AVC la pacienții cu FiA și stenoză aortică, regurgitare aortică sau regurgitare mitrală. | I | A |
| Utilizarea NOAC nu este recomandată la pacienții cu fibrilație atrială și stenoză mitrală moderată sau severă. | III | C |
| **Recomandări referitoare la indicațiile de intervenție chirurgicală în (A) regurgitarea aortică severă și în (B) anevrismul de rădăcină aortică și de aortă ascendentă (indiferent de severitatea regurgitării aortice)** | | |
| **A) Regurgitare aortică severă** | | |
| Intervenția chirurgicală este recomandată pacienților simptomatici indiferent de funcția VS. | I | B |
| Intervenția chirurgicală este recomandată pacienților asimptomatici cu DTSVS >50 mm sau cu DTSVS >25 mm/m$^2$ (în cazul pacienților de statură mică) sau cu FEVS în repaus ≤50%. | I | B |
| Intervenția chirurgicală este recomandată pacienților simptomatici sau asimptomatici cu regurgitare aortică severă care vor efectua by-pass aorto-coronarian sau intervenție chirurgicală la nivelul aortei ascendente sau altei valve cardiace. | I | C |
| **B) Anevrism de rădăcină aortică sau de aortă ascendentăc (indiferent de severitatea regurgitării aortice)** | | |
| Înlocuirea rădăcinii aortice cu păstrarea valvei este recomandată în cazul pacienților tineri cu dilatare de rădăcină aortică, dacă este efectuată într-un centru cu experiență și dacă se așteaptă ca rezultatele să fie durabile. | I | B |
| Intervenția chirurgicală la nivelul aortei ascendente este recomandată pacienților cu sindrom Marfan care prezintă afectare a rădăcinii aortice cu diametrul maxim al aortei ascendente ≥50 mm. | I | C |
| **Recomandări referitoare la indicațiile pentru intervenție în stenoza aortică simptomatică (A) și asimptomatică (B) și pentru alegerea modalității de intervenție (C)** | | |
| **A) Stenoză aortică simptomatică** | | |
| Intervenția este recomandată la pacienții simptomatici cu stenoză aortică severă, cu gradient crescut [gradient mediu ≥40 mmHg, velocitate maximă ≥4,0 m/sec și aria valvei aortice ≤1,0 cm$^2$ (sau ≤0,6 cm$^2$/m$^2$)]. | I | B |
| Intervenția este recomandată la pacienții simptomatici cu stenoză aortică severă cu flux scăzut (volum bătaie indexat ≤35 mL/m$^2$), gradient scăzut (<40 mmHg) cu FEVS redusă (<50%) și cu dovezi ale existenței rezervei (contractile) de flux. | I | B |
| Intervenția nu este recomandată la pacienții cu comorbidități severe, atunci când este improbabil ca aceasta să amelioreze calitatea vieții sau să prelungească supraviețuirea >1 an. | III | C |
| **B) Pacienți asimptomatici cu stenoză aortică severă** | | |
| Intervenția este recomandată la pacienții asimptomatici cu stenoză aortică severă și disfuncție sistolică VS (FEVS <50%), fără altă cauză a disfuncției VS. | I | B |
| Intervenția este recomandată la pacienții asimptomatici cu stenoză aortică severă și simptome demonstrabile la testul de efort. | I | C |
| **C) Alegerea tipului de intervenție** | | |
| Intervențiile asupra valvei aortice trebuie să fie efectuate în Centre de evaluare și tratament al valvulopatiilor care își declară experiența locală și rezultatele, care au programe active de cardiologie intervențională și de chirurgie cardiacă și o abordare structurată și integrată a Heart Team. | I | C |
| Alegerea între intervenția pe cale chirurgicală și transcateter trebuie să se bazeze pe evaluarea atentă a factorilor clinici, anatomici și procedurali de către Heart Team, punând în balanță riscurile și beneficiile fiecărei abordări pentru un anumit pacient. Recomandările Heart Team trebuie discutate cu pacientul, care apoi poate alege informat. | I | C |

| | | |
|---|---|---|
| Înlocuirea chirurgicală a valvei aortice (SAVR) este recomandată la pacienții tineri cu risc chirurgical scăzut (<75 anie și scor STS-PROM/EuroSCORE II <4%) sau la pacienții care sunt operabili și ineligibili pentru TAVI cu abord transfemural. | I | B |
| TAVI este recomandată la pacienții vârstnici (≥75 ani) sau la cei cu risc chirurgical crescut (STS-PROM/EuroSCORE II >8%) sau neeligibili pentru intervenția chirurgicală. | I | A |
| SAVR sau TAVI sunt recomandate pentru pacienții ce nu se încadrează în indicațiile anterioare, în funcție de caracteristicile individuale, anatomice și procedurale. | I | B |
| **D) Intervenție chirurgicală asupra valvei aortice concomitent cu altă intervenție chirurgicală cardiacă sau la nivelul aortei ascendente** | | |
| Înlocuirea chirurgicală a valvei aortice (SAVR) este recomandată pacienților cu stenoză aortică severă supuși unei intervenții de bypass aorto-coronarian sau unei intervenții chirurgicale la nivelul aortei ascendente sau a unei alte valve. | I | C |
| **Recomandări referitoare la indicațiile pentru intervenție în regurgitarea mitrală primară severă** | | |
| Plastia de valvă mitrală este tehnica chirurgicală recomandată atunci când rezultatul se așteaptă a fi durabil. | I | B |
| Intervenția chirurgicală este indicată pacienților simptomatici care sunt operabili și nu prezintă risc crescut. | I | B |
| Intervenția chirurgicală este indicată pacienților asimptomatici cu disfuncție VS (DTSVS ≥40 mm și/sau FEVS ≤60%). | I | B |
| **Recomandări referitoare la indicațiile pentru intervenție în regurgitarea mitrală secundară cronică severă** | | |
| Intervenția valvulară se recomandă numai la pacienții cu regurgitare mitrală secundară severă care rămân simptomatici în ciuda terapiei medicale conform ghidurilor (inclusiv CRT dacă este indicat) și trebuie să fie decisă de Heart Team. | I | B |
| **Pacienți cu boală coronariană concomitentă sau alte afecțiuni cardiace care necesită tratament** | | |
| Chirurgia valvulară este recomandată la pacienții care vor efectua by-pass aortocoronarian sau alte intervenții cardiace. | I | B |
| **Recomandări privind indicațiile pentru CMP și intervenție chirurgicală în cazul stenozei mitrale clinic semnificative (moderată sau severă) (aria valvei mitrale ≤1,5 cm²)** | | |
| CMP este indicată la pacienții simptomatici fără caracteristici nefavorabile pentru procedură. | I | B |
| CMP este indicată în cazul oricărui pacient simptomatic care prezintă contraindicații pentru chirurgie sau un risc chirurgical crescut. | I | C |
| Intervenția chirurgicală este indicată în cazul pacienților simptomatici care nu sunt eligibili pentru CMP, în absența inutilității procedurii. | I | C |
| **Recomandări privind indicațiile pentru intervenție chirurgicală la nivelul valvei tricuspide** | | |
| **Recomandări pentru stenoza tricuspidiană** | | |
| Intervenția chirurgicală este recomandată pacienților simptomatici cu stenoză tricuspidiană severă. | I | C |
| Intervenția chirurgicală este recomandată pacienților cu stenoză tricuspidiană severă ce urmează să fie operați pentru o valvulopatie de cord stâng. | I | C |
| **Recomandări pentru regurgitarea tricuspidiană primară** | | |
| Intervenția chirurgicală este recomandată pacienților cu regurgitare tricuspidiană primară severă ce urmează să fie operați pentru o valvulopatie de cord stâng. | I | C |
| Intervenția chirurgicală este recomandată pacienților cu regurgitare tricuspidiană primară severă izolată simptomatică fără disfuncție severă de ventricul drept. | I | C |
| **Recomandări pentru regurgitarea tricuspidiană secundară** | | |
| Intervenția chirurgicală este recomandată pacienților cu regurgitare tricuspidiană secundară severă ce urmează să fie operați pentru o valvulopatie de cord stâng. | I | B |
| **Recomandări pentru alegerea tipului de proteză** | | |
| **Proteze mecanice** | | |
| O proteză mecanică este recomandată în concordanță cu preferința pacientului informat, dacă nu există contraindicații ale anticoagulării pe termen lung. | I | C |
| O proteză mecanică este recomandată pacienților cu risc crescut de deteriorare structurală accelerată a valvei. | I | C |
| **Proteze biologice** | | |
| O bioproteză este recomandată în concordanță cu preferința pacientului informat. | I | C |
| O bioproteză este recomandată atunci când o anticoagulare eficientă este improbabilă (probleme legate de complianță, indisponibilitate) sau contraindicată din cauza riscului înalt de sângerare (antecedente de sângerare majoră, comorbidități, refuz, probleme legate de complianță, stil de viață, condiții de muncă) și la acei pacienți la care durata speranței de viață este mai mică decât durabilitatea așteptată a bioprotezei. | I | C |
| O bioproteză este recomandată în caz de reintervenție pentru tromboză de valvă mecanică, în ciuda unei anticoagulări eficiente pe termen lung. | I | C |

| | | |
|---|---|---|
| **Recomandări privind managementul terapiei antitrombotice după implantarea unei proteze valvulare sau după repararea valvulară în perioada perioperatorie și postoperatorie** | | |
| **Managementul terapiei antitrombotice în perioada perioperatorie** | | |
| Se recomandă întreruperea AVK înaintea unei intervenții chirurgicale elective pentru INR țintă <1,5. | I | C |
| Terapia temporară (bridging), care înlocuiește terapia anticoagulantă orală atunci când întreruperea este necesară, se recomandă la pacienții cu oricare dintre următoarele indicații:<br>• Proteză valvulară mecanică.<br>• FiA cu stenoză mitrală semnificativă.<br>• FiA cu un scor $CHA_2DS_2$-VASc ≥3 pentru femei sau 2 pentru bărbați.<br>• Eveniment trombotic acut în ultimele 4 săptămâni.<br>• Risc tromboembolic acut înalt. | I | C |
| Pentru terapia de bridging sunt recomandate HNF sau HGMM în doze terapeutice. | I | B |
| La pacienții cu proteze mecanice se recomandă (re)-inițierea AVK în prima zi postoperator. | I | C |
| După intervenția chirurgicală valvulară, la pacienții cu indicație de suprapunere terapeutică postoperatorie, se recomandă începerea HNF sau a HGMM la 12-24h după operație. | I | C |
| La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale, care au indicație de tratament cu aspirină, se recomandă menținerea periprocedurală a acesteia. | I | C |
| La pacienții tratați cu DAPT după angioplastie coronariană percutană recentă (până la o lună), la care trebuie intervenit chirurgical la nivelul unei valve, în absența unei indicații de ACO, se recomandă reinițierea inhibitorului de $P2Y_{12}$ postoperator, imediat ce sângerarea nu mai este considerată un risc. | I | C |
| **Pacienți cu indicație de terapie antiagregantă concomitentă** | | |
| După angioplastie coronariană percutană necomplicată sau SCA la pacienții cu necesar de tratament ACO pe termen lung, se recomandă întreruperea precoce (≤1 săptămână) a aspirinei și continuarea până la 6 luni cu dublă terapie cu ACO și inhibitor de $P2Y_{12}$ (preferabil clopidogrel), dacă riscul de tromboză intrastent este mic sau dacă riscul de sângerare este mai ridicat decât cel de tromboză intrastent, indiferent de tipul de stent folosit. | I | B |
| Se recomandă întreruperea după 12 luni a tratamentului antiagregant la pacienții tratați cu ACO. | I | B |
| **Înlocuirea valvulară chirurgicală** | | |
| Anticoagularea orală cu AVK este recomandată permanent la pacienții cu proteză valvulară mecanică. | I | B |
| La pacienții în tratament cu AVK, reglarea personală a INR este recomandată atunci când există posibilitatea unei instruiri și a unui control adecvate. | I | B |
| Anticoagularea orală este recomandată la pacienții cu implantare de proteză biologică, care au altă indicație pentru anticoagulare. | I | C |
| NOAC nu sunt recomandate la pacienți cu proteză mecanică | III | B |
| **Implantarea transcateter de valvă aortică** | | |
| Anticoagularea orală este recomandată permanent la pacienții cu TAVI care au alte indicații de ACO. | I | B |
| Monoterapia antiagregantă plachetară permanentă este recomandată după TAVI la pacienții fără altă indicație de ACO. | I | A |
| Utilizarea de rutină a ACO nu este recomandată post-TAVI la pacienții fără altă indicație de anticoagulare. | III | B |
| **Recomandări pentru managementul disfuncției de proteză valvulară** | | |
| **Tromboza protezelor mecanice** | | |
| Se recomandă înlocuirea de urgență a protezei în cazul trombozei obstructive, la pacienți în stare critică, fără comorbidități semnificative. | I | B |
| **Tromboza protezelor biologice** | | |
| Se recomandă anticoagularea folosind VKA sau/și HNF în tromboza de proteză valvulară biologică, înaintea evaluării necesității reintervenției chirurgicale. | I | C |
| Hemoliza și leak-ul paraprotetic | | |
| Reintervenția chirurgicală este recomandată dacă leak-ul paraprotetic este legat de endocardită sau dacă determină hemoliză ce necesită transfuzii sanguine repetate sau dacă conduce la simptome severe de insuficiență cardiacă. | I | C |
| Disfuncția protezelor valvulare biologice | | |
| Se recomandă reintervenția la pacienții simptomatici cu o creștere semnificativă a gradientului transprotetic (după excluderea trombozei valvulare) sau cu regurgitare severă. | I | C |

ACO: anticoagulare orală, AVC: accident vascular cerebral, AVK: anticoagulant anti vitamină K, CMP: comisurotomie percutană la nivelul valvei mitrale, CRT: cardiac resynchronization therapy/ terapie de resincronizare cardiacă, DAPT: dublă antiagregare plachetară, DTDVS: diametrul telediastolic al ventriculului stâng, DTSVS: diametrul telesistolic al ventriculului stâng, FEVS: fracția de ejecție a ventriculului stâng, FiA: fibrilație atrială, HGMM: heparină cu greutate moleculară mică, HNF: heparină nefracționată, INR: International Normalized Ratio, NOAC: novel oral anticoagulants (anticoagulante orale de tip direct, non-antivitamină K), SAVR: surgical aortic valve replacement (înlocuirea chirurgicală a valvei aortice), STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons – Predicted risk of Mortality (riscul anticipat de mortalitate evaluat de Societatea Chirurgilor Toracici), TAVI: transcatheter aortic valve implantation - implantarea valvei aortice transcateter, $V_{max}$: viteza maximă, VS: ventricul stâng.

## 17. Date suplimentare

Datele suplimentare cu figuri, tabele suplimentare și text ce vine în completarea ghidului sunt disponibile pe website-ul European Heart Journal și prin website-ul ESC: https://www.escardio.org/guidelines.

## 18. Informații despre autori

## 19. Appendix

## 20. Referințe

1. Iung 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.
2. 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 Irvani SS, Jurisson M, Kasaeian A, Kengne AP, Khan AR, Kisa A, Kisa S, Kolte D, Manafi N, Manafi A, Mensah GA, Mirrakhimov 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, Roever 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.
3. 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.
4. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung 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.
5. 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.
6. 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;42:1796.
7. Agricola E, Ancona F, Brochet E, Donal E, Dweck M, Faletra F, Lancellotti P, Mahmoud-Elsayed 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 imager rationale, skills and training: a position paper of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2021;22:471-479.
8. 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, Chandrashekhar Y, Little SH. Core competencies in echocardiography for imaging structural heart disease interventions: an expert consensus statement. JACC Cardiovasc Imaging 2019;12:2560-2570.
09. 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, Radermecker M, Liu S, Gillam L, Rossi A, Galli E, Ilardi F, Tastet L, Capoulade R, Zilberszac R, Vollema EM, Delgado V, Cosyns B, Lafitte S, Bernard A, Pierard LA, Bax JJ, Pibarot POury C. Outcomes of patients with asymptomatic aortic stenosis followed up in heart valve clinics. JAMA Cardiol 2018;3:1060-1068.
10. Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, Iung 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.
11. Chambers JB, Prendergast B, Iung 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.
12. 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.
13. 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.
14. Chhatriwalla 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.
15. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, Mossialos EA, Maggioni AP, Kazakiewicz D, May HT, De Smedt D, Flather M, Zuhlke 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;41:1285.
16. 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.
17. 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.

18. 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;76:96117.
19. 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-specialistcore-syllabus. Accessed on 20 July 2021.
20. Dreyfus G, Windecker S. How to shape the future of cardiology and cardiac surgery? Eur Heart J 2020;41:3693-3701.
21. Iung 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.
22. 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 E, Document RDerumeaux 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.
23. Chambers JB, Garbi M, Nieman K, Myerson S, Pierard LA, Habib G, Zamorano JL, Edvardsen T, Lancellotti P, This document was reviewed by members of the ESDC, 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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;12:8492.
27. 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.
28. van Rosendael 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.
29. 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, Lelguen 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, Woodard 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. Cueff C , Serfaty JM, Cimadevilla C, Laissy JP, Himbert D, Tubach F, Duval X, Iung 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, Cueff 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, Khalique 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, Torras 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, Iung 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-Alhayja'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 rehospi-

talization 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, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte 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, Svitil P, 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, Gottin 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;243:4046.
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; 34:2229.
51. Provenchere S, Chevalier A, Ghodbane W, Bouleti C, Montravers P, Longrois D, Iung B. Is the EuroSCORE II reliable to estimate operative mortality among octogenarians? PLoS One 2017;12:e0187056.
52. Iung 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;1:4652.
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, Noiseux N, Rassi A, Palacios 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, Noiseux 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 nonfrail 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, Iung 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, DeLarochelliere 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 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, Jilaihawi 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 patientreported 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;4:13.
72. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, 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;40:87165.
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, Valgimigli 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, Royse 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, Gelijns 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;5:814.
91. Karki P, Uranw S, Bastola S, Mahato R, Shrestha NR, Sherpa K, Dhungana S, Odutayo A, Gurung K, Pandey N, Agrawal K, Shah P, Rothenbuhler 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:e337e357.
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 repairability, and outcome implications of transesophageal echocardiography. Circulation 2007;116:1264269.
97. Lansac E, Di Centa 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;13:1221.
100. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP, Bolen MA, Connolly HM, Cuellar-Calabria H, Czerny M, Devereux RB, Erbel RA, Fattori R, Isselbacher 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:W581592.
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;184:2227.
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;102:4147.
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. Klodas 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;98:11108115.
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 KJ, 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, Seiffert M, Yoon SH, Codner P, Wickramarachchi U, Latib A, Petronio AS, Rodes-Cabau J, Taramasso M, Spaziano M, Bosmans J, Biasco 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 IJ, Tchetche 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 WKF, Gutierrez-Ibanes E, Jimenez Diaz VA, Wijeysundera 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;73:1727.
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:S18771880.
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, Pyeritz 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, Rodionycheva 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 valvesparing root replacement in patients with tricuspid and bicuspid valves. J Thorac Cardiovasc Surg 2018;155:1403-1411 e1401.
134. Elbatarny 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;158:1423.
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, Klieverik 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, Szwejkowski BR, Libianto R, Nadir A, Pauriah M, Rekhraj 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 AJS. 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, Rufilanchas 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, Plauchu 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, Pieles 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. Largescale 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. Ilardi F, Marchetta S, Martinez C, Sprynger M, Ancion A, Manganaro R, Sugimoto T, Tsugu T, Postolache A, Piette C, Cicenia 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. Transvalvular flow, sex, and survival after 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 Agustin 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, lowgradient 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, Aggarval S, Araoz PA, Michelena HI, Cueff 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, Sechrist JW, Lacomis JM, Nguyen V, Galian Gay L, Cuellar Calabria H, Ntalas I, Cartlidge 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, Mentaverri 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;65:5566.
167. Jander N, Minners J, Holme I, Gerdts 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 symptomfree 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, Kwiecinski J, Gomez M, van Beek EJR, 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 JRJ, 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, Tournoux 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. Fougeres 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, Kandregula 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 Agustin 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;4:6470.
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, Pellikka 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, Mahnken AH, Muhlenbruch G, Stanzel S, Gunther RW, Floege J, Jahnen-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 USCI. 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 USCC. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. N Engl J Med 2014;370:1790-1798.
202. Thyregod HG, Steinbruchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson 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, Greason 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, Greason 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, Greason 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, Petursson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrom T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Steinbruchel 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 lowrisk 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, Tchetche 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 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, Madhavan 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, Szeto 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, Wijeysundera HC, Fremes SE. Cost-effectiveness of selfexpandable 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, Skalidis E, Banning A, Legutko J, Witt N, Pan M, Tilsted HH, Nef H, Tarantini G, Kazakiewicz D, Huculeci 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, MacCarthy PA, Myat A, Anderson SG, Malkin CJ, Cunnington MS, Somers K, Brennan P, Manoharan G, Parker J, Aldalati O, Brecker 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, Ruparelia 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, Sicuso 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, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Lefevre T, Tchetche D, Carrie D, Himbert D, Albat B, Cribier A, Sudre A, Blanchard D, Rioufol G, Collet F, Houel R, Dos Santos P, Meneveau N, Ghostine S, Manigold T, Guyon P, Cuisset T, Le Breton H, Delepine S, Favereau X, Souteyrand G, Ohlmann P, Doisy V, Lognone T, Gommeaux A, Claudel JP, Bourlon F, Bertrand B, Iung 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, Ziegelmueller JA, Wottke M, Ruge H, Krane M, Piazza N, Bleiziffer S, Lange R. Beyond the fiveyear horizon: long-term outcome of high-risk and inoperable patients undergoing TAVR with first-generation devices. EuroIntervention 2018;14:4149.
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, Wijeysundera 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, Tchetche 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, Govdfrey 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, Soendergaard 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, Ziegelmueller 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 WKF, 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, Ensminger SM, Schaefer U, Dvir D, Blanke P, Leipsic J, Nietlispach 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, Jilaihawi 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:5764.
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;12:3848.
241. Capoulade R, Le Ven F, Clavel MA, Dumesnil JG, Dahou A, Thebault C, Arsenault M, O'Connor K, Bedard E, Beaudoin J, Senechal M, Bernier MPibarot 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;99:5561.
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. Reninangiotensin 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, Haghfelt 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, Geleijnse 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 Q, 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-Nofrerias 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, Bekeredjian 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, Bijjam VR, Hein M, Fiorina C, Arzamendi D, Rodri-

guez-Gabella T, Fernandez-Vazquez F, Baz JA, Laperche C, Grasso C, Branca L, Estevez-Loureiro R, Benito-Gonzalez T, Amat Santos IJ, Ruile P, Mylotte D, Buzzatti N, Piazza N, Andreas M, Tarantini G, Sinning JM, Spence MS, Nombela-Franco L, Guerrero M, Sievert H, Sondergaard L, Van Mieghem NM, Tchetche 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, Ndobo 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 Socie´te´ franc,aise 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;203:3948.
271. Carpentier A. Cardiac valve surgerythe "French correction". J Thorac Cardiovasc Surg 1983;86:323-337.
272. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butter 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;103:8596.
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;6:4857.
275. Shanks M, Siebelink HM, Delgado V, van de Veire NR, Ng AC, Sieders A, Schuijf JD, Lamb HJ, Ajmone Marsan N, Westenberg JJ, Kroft LJ, de Roos A, Bax JJ. Quantitative assessment of mitral regurgitation: comparison between threedimensional 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, Ebbers 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.
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, Palmen 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, Tafanelli 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, Tafanelli 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, Szymansky 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, Manlhiot 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, Engeron 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, Elmariah 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, Glower DD, 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;158:8694 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, Rzucidlo-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 ePTFE cordal implantation device: a prospective trial. J Am Coll Cardiol 2018;71:2536.
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, Senage T, 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:e329e335.
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, Scheirlynck 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, Rabischoffsky 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, Kyryachenko S, Toomer K, Schott JJ, Delling FN, Fernandez-Friera L, Solis J, Ellinor PT, Levine RA, Slaugenhaupt 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 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, Hulsmann M, Goliasch G. A unifying concept for the quantitative assessment of secondary mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol 2019;73:2506-2517.
321. Goliasch G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, Lang IM, Strunk G, Hulsmann M. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. Eur Heart J 2018;39:3946.
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, Nejjari 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, Maucort-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: 811816.
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;370:2332.
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, Nejjari M, Ohlmann P, Saint Etienne C, Leroux L, Gilard M, Samson G, Rioufol G, Maucort-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 UI, 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 regurgita-

tion by severity of left ventricular dysfunction. EuroIntervention 2021;17:e335e342.
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, Maucort-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;205:111.
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, Celutkiene 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;217:3241.
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;139:3747.
353. Iliadis C, Metze 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 E, Parlow S, Shorr R, Levi A, Manovel A, Cardenal-Piris R, Diaz Fernandez J, Shuvy M, Haberman D, Sala A, Alkhouli 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;14:111.
356. Adamo M, Fiorelli F, Melica B, D'Ortona R, Lupi L, Giannini C, Silva G, Fiorina C, Branca L, Chiari E, 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;14:1525.
357. Iung B, Messika-Zeitoun D, Boutitie F, Trochu JN, Armoiry X, Maucort-Boulch D, Obadia JF, Vahanian A. Characteristics and outcome of COAPT-eligible patients in the MITRA-FR Trial. Circulation 2020;142:2482-2484.
358. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. Can J Cardiol 2014;30:962-970.
359. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Mitral annulus calcification. J Am Coll Cardiol 2015;66:1934-1941.
360. Desnos C, Iung 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, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M, EAE/ASE. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. Eur J Echocardiogr 2009;10:125.
363. Bouleti C, Iung 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.e11126.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, Iung 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 com-

missurotomy for rheumatic mitral stenosis. Circ Cardiovasc Interv 2014;7:381-389.
369. Bouleti C, Iung 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;116:1246250.
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 aortosclerosis in community dwelling elderly. The Cardiovascular Health Study (CHS). Am Heart J 2006;151:3947.
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, Winkel 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 M, 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, Iung 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, Dumonteil N, Rodes-Cabau J, Piazza N, Ferrari E, Ciaburri D, Nejjari M, DeLago A, Sorajja P, Zahr F, Rajagopal V, Whisenant B, Shah PB, Sinning JM, Witkowski A, Eltchaninoff 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'NeillW, 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, Wijeysundera HC, Sievert H, Blackman DJ, Gutierrez-Ibanes 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, Frerker 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 (valvein- 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, Foerst JR, Yazdani S, McCabe JM, Paone G, Eng MH, Leshnower 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, Gossl M, Babaliaros V, Rizik D, Conradi L, Bae R, Burke RF, Schafer U, Lisko JC, Riley RD, Guyton R, Dumonteil N, Berthoumieu P, Tchetche D, Blanke P, Cavalcante JL, Sun B. Novel transcatheter mitral valve prosthesis for patients with severe mitral annular calcification. J Am Coll Cardiol 2019;74:1431-1440.
389. Topilsky 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 remodelling in atrial fibrillation using three-dimensional echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2020;21:747-755.

393. Kim JB, Spevack DM, Tunick PA, Bullinga 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. Anvardeen 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, Gursoy 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, Gursoy 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;21:1021.
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 singlebeat 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, Takahari 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- Golfin 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, Alkhodair 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;14:2938.
414. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on longterm 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, Nusairat L, Mohananey 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, Caranhac G, Messika-Zeitoun D. Timing of referral of pati-

ents 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, Folliguet 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, Vejpongsa P, Loghin 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, Iung 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;108:1115.
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, Barrabe´s 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, Thyle´n 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, Vandrangi 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 multicentre, prospective TRI-REPAIR study. EuroIntervention 2021;16:e1264e1271.
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. Transfemoral transcatheter tricuspid valve replacement with the EVOQUE system: a multicenter, observational, first-inhuman 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, 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, 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, Nickening G, Pedrazzini G, Philippon 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. Filsoufi F, Anyanwu AC, Salzberg SP, Frankel T, Cohn LH, Adams DH. Longterm 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, Iung 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;38:3346.
458. Philip JL, Zens T, Lozonschi 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;146:2228.
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, Mehilli 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, Zabalgoitia M, American Society of Echocardiography's G, Standards C, Task Force on Prosthetic V, American College of Cardiology Cardiovascular Imaging C, Cardiac Imaging Committee of the American Heart A, European Association of E, European Society of C, Japanese Society of E, Canadian Society of E, American College of Cardiology F, American Heart A, European Association of E, European Society of C, Japanese Society of E, Canadian Society of E. 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 dipyridamole-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, Lobmeyer 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. Iung 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, Milojevic 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;53:533.
479. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, Prendergast B, Iung 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, Gerdisch 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, Ageno W, 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, Lanas 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, Gadsboll 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, Iung 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, DEcIDE 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, Lilleor NB, Moller CH, Lund JT, Thiis 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, Buysschaert 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, Wohrle 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, Pavanello 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, Buysschaert 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, Zadrozny M, Baquet M, Fischer J, Theiss H, Todaro D, Chieffo A, Presbitero P, Colombo A, Massberg S, Tamburino C, Mehilli J. Oral anticoagulant type and outcomes after transcatheter aortic valve replacement. JACC Cardiovasc Interv 2019;12:1566-1576.
503. van der Wall SJ, Olsthoorn 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, Tijsen 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, Ianus 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, Mehilli 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, Barbato E, Barthelemy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli 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, Janssen 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 longterm 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: 12731275.
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 Haemost 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, Chamandi 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 þ 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, Wijeysundera HC, Topilsky 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, Wijeysundera 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, Seiffert M, Unbehaun A, Frerker C, Conzelmann L, Wijeysundera H, Kim WK, Montorfano M, Latib A, Tchetche 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, Ubben 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, Malarczyk 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, Matsouaka 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, Bekeredjian R, Presbitero P, Ferrari E, Segev A, de Weger A, Windecker S, Moat NE, Napodano M, Wilbring M, Cerillo AG, Brecker S, Tchetche 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, Wijeysundera H, Sondergaard L, De Backer O, Villablanca P, Rihal C, Eleid M, Kempfert J, Unbehaun A, Erlebach M, Casselman F, Adam M, Montorfano M, Ancona M, Saia F, Ubben 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, Eltchaninoff H, Hemery T, Landes U, Tchetche D, Dumonteil N, Rodes-Cabau J, Kim WK, Spargias K, Kourkoveli 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, Chhatriwalla 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;14:2240.
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 prosthesispatient mismatch after surgical aortic valve replacement. Ann Thorac Surg 2018;106:1422.
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, Tadros 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. e13.
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 141patient-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, Berrebi A, Borer JS, Cutlip DE, Fontana G, Gerosa G, Ibrahim R, Jelnin V, Jilaihawi H, Jolicoeur 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 prosthesis. Eur Heart J 2018;39:1224-1245.
541. Chakravarty T, Sondergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF, Jilaihawi H, Shiota T, Abramowitz Y, Jorgensen TH, Rami T, Israr S, Fontana G, de Knegt 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 leftsided 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, Cartlidge 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, Jilaihawi 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, Elmariah 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, ElRakshy 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, Goland S, Gabriel H, Lelonek M, Trojnarska 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.