

STENOSI AORTICA MODERATA E INSUFFICIENZA VENTRICOLARE SINISTRA. UNA BRUTTA ASSOCIAZIONE

A. Sabini, L. Bolognese

Dipartimento Cardioneurovascolare
Azienda USL Toscana Sud-Est, Arezzo.

Abstract

L'incidenza e prevalenza di disfunzione sistolica Ventricolare sinistra (Vsx) e di Stenosi Aortica (SA) moderata incrementano con l'aumentare dell'età e spesso coesistono. La riduzione del post-carico è la terapia fondamentale per lo scompenso cardiaco. La sostituzione valvolare aortica è indicata formalmente soltanto per la valvulopatia aortica severa sintomatica.

La diagnosi di SA e la valutazione della sua gravità sono particolarmente complesse nei pazienti con disfunzione sistolica Vsx e richiedono in alcuni casi l'utilizzo di ecostress dobutamina per escludere casi di SA severa mascherata. I pazienti con SA moderata hanno indicazione a correzione chirurgica solo se devono essere sottoposti a intervento per altri motivi (by-pass aorto-coronarico, altra valvulopatia, patologia vascolare aortica).

I pazienti con SA moderata e disfunzione sistolica Vsx sono a rischio particolarmente elevato di eventi nel follow-up. Studi retrospettivi hanno mostrato come la sostituzione valvolare aortica chirurgica in questi pazienti si associ ad una riduzione di mortalità. Il recente sviluppo delle tecniche di sostituzione valvolare aortica per via percutanea (TAVI) ha aperto nuove possibilità di trattamento per i pazienti ad alto rischio. Saranno necessari i risultati di nuovi studi per definire se la TAVI precoce sarà in grado di migliorare l'outcome di questo gruppo di pazienti.

La dimensione del problema

L'insufficienza cardiaca colpisce il 4% della popolazione, la sua incidenza incrementa con l'età e la prevalenza raggiunge il 15% oltre i 70 anni. Questi pazienti hanno una prognosi infausta, con tasso di mortalità a 1 e 5 anni ri-

spettivamente del 20% e 50%¹. La Stenosi Aortica (SA) degenerativa è la malattia valvolare che porta più frequentemente i pazienti all'intervento cardiocirurgico nel mondo occidentale, colpisce dal 2 al 4% dei pazienti al di sopra dei 65 anni². Vista l'elevata incidenza di entrambe le patologie nei pazienti anziani, spesso queste coesistono. La valvulopatia aortica progredisce gradualmente nel tempo, con una riduzione dell'AVA di circa 0.1 cm² all'anno³ e può contribuire alla disfunzione sistolica Ventricolare sinistra (Vsx) attraverso l'incremento del post-carico⁴. La sostituzione valvolare aortica è il trattamento raccomandato nei pazienti con SA severa che hanno sintomi e/o disfunzione sistolica Vsx.

Secondo questo modello, i pazienti con SA moderata rappresentano un gruppo stabile, a rischio "intermedio" che non richiedono ancora la sostituzione valvolare. Tuttavia, i pazienti in cui le due patologie coesistono sperimentano due meccanismi diversi che portano all'incremento del post-carico: da una parte l'insufficienza cardiaca con l'incremento dell'attività del sistema nervoso simpatico, dall'altra la valvulopatia aortica con l'elevato gradiente transvalvolare. Nei pazienti in cui la valvuloplastica aortica si sovrappone a una precedente malattia del ventricolo sinistro, l'incremento di post-carico che si realizza determina un ulteriore aggravamento della disfunzione sistolica Vsx.

In questo caso, anche in presenza di una stenosi valvolare moderata, la riduzione del post-carico realizzata dalla correzione della valvulopatia potrebbe migliorare la sopravvivenza a lungo termine. Il beneficio teorico che si realizzerebbe dalla riduzione del post-carico deve essere comunque rapportato all'elevato rischio operatorio presente in questo gruppo di pazienti⁵.

Questioni aperte

Quando ci troviamo a dover valutare un paziente con SA moderata e insufficienza cardiaca si aprono diverse questioni:

1) Diagnosi: è davvero una stenosi aortica moderata?

Il primo punto da considerare, ovviamente, è la quantificazione dell'entità della SA. L'ecocardiogramma transtoracico è la tecnica di riferimento per la diagnosi di SA. La valutazione Doppler attraverso la velocità del flusso transvalvolare è la tecnica da preferire per valutare la severità della SA. Sebbene l'Area Valvolare Aortica (AVA) da un punto di vista puramente teorico, rappresenti il parametro ideale per valutare la severità della SA, nella pratica clinica essa ha delle limitazioni. Per una diagnosi accurata essa deve essere associata alla valutazione del gradiente medio (il parametro più "robusto"), della velocità del flusso in tratto di efflusso Vsx, della funzione sistolica Vsx, delle dimensioni e gli spessori delle camere, del grado di calcificazione della valvola e della pressione arteriosa. La stenosi si definisce severa quando l'AVA è inferiore a 1 cm², la velocità massima del flusso transvalvolare supera 4 m/sec, il gradiente medio supera 40 mmHg. La stenosi viene definita moderata se la velocità massima del flusso transvalvolare è compresa tra 3 e 4 m/sec, se il gradiente medio è compreso tra 30 e 40 mmHg e l'AVA è compresa tra 1 e 1.5 cm²⁶.

Tuttavia, molti pazienti hanno indici discordanti, per esempio un gradiente

medio come da stenosi lieve o moderata e un'AVA indicativa di stenosi severa.

Sfortunatamente, le discrepanze tra i diversi criteri diagnostici sono comuni nelle valvulopatie, anche quando l'ecocardiogramma è eseguito da cardiologi esperti⁷.

Errori di misurazione intrinseci all'ecocardiogramma possono tradursi in una sovra o sottostima dello stroke volume e del gradiente ventricolo-aorta a causa di un non corretto allineamento del Doppler con il flusso transaortico, del campionamento di un flusso non laminare o di una irregolarità del profilo Doppler. Altri errori di stima possono derivare da un vizio valvolare misto (steno-insufficienza), dalla variabilità dell'R-R durante un'aritmia sopraventricolare, o dal fenomeno del pressure-recovery in bulbi aortici di piccole dimensioni⁸.

Il parametro più problematico da valutare tra quelli necessari per quantificare la SA, è la misura del diametro del tratto di efflusso V_{sx} . Poiché nella formula per il calcolo dell'AVA è presente elevato alla seconda, anche un piccolo errore di misurazione si traduce in un errore significativo nella misura dell'area.

L'utilizzo di un singolo diametro per calcolare l'area del tratto di efflusso è stato proposto oltre 30 anni fa, ed è il metodo più validato, tuttavia esso presuppone una forma circolare del tratto di efflusso, che invece è spesso di forma ellittica⁹.

Il criterio che i pazienti con SA moderata abbiano un'AVA tra 1 e 1.5 cm² è stato definito considerando un adulto con una statura e un peso "nella media". Tuttavia ogni misura di apertura valvolare non ha lo stesso effetto su persone con superficie corporea minore della media rispetto a persone con una superficie corporea superiore alla media. Ad esempio un'AVA indicativa di stenosi moderata per persone con superficie corporea di 1.7 m², è espressione di grave ostruzione per persone con superficie corporea di 2.5 m². Calcolare l'AVA indicizzata, che corregge il valore di area per la superficie corporea, è utile in tutti i casi in cui la superficie corporea si discosti molto dalla media¹⁰. Ricalcolando l'AVA indicizzata, in questi casi, si ottiene una quantificazione diversa di severità del vizio valvolare.

Infine, dobbiamo ricordare l'importanza delle condizioni di carico durante l'ecocardiogramma. La funzione sistolica V_{sx} , valutata con le tecniche di imaging, è influenzata dal post-carico: se l'impedenza valvulo/arteriosa è maggiore, le dimensioni del ventricolo sinistro aumentano, soprattutto in telesistole, con riduzione della Frazione di Eiezione (FE)¹¹.

Se il paziente, oltre alla SA, ha una ipertensione arteriosa non ben controllata, la resistenza totale all'efflusso V_{sx} è oltremodo aumentata¹². Studi che hanno valutato il postcarico totale del ventricolo sinistro (utilizzando l'impedenza ventricolo-arteriosa) hanno illustrato il ruolo di una ipertensione arteriosa non controllata nel peggioramento della presentazione clinica della SA¹³.

La presenza di insufficienza V_{sx} complica la valutazione dell'entità della SA. Infatti in presenza di ridotta funzione sistolica e di ridotto flusso V_{sx} ("low flow"), il gradiente transvalvolare può risultare falsamente basso ("low gradient") anche in presenza di stenosi severa, è il quadro della SA a basso flusso e basso gradiente con FE ridotta ("low-flow, low-gradient, reduced ejection fraction") [AVA <1 cm², gradiente medio <40 mmHg, FE <50%, Stroke Volume index (SVi) ≤35 mL/m²]. Questi pazienti necessitano di valutazione

mediante ecodobutamina a bassa dose. L'utilizzo di una bassa dose di dobutamina, reclutando, laddove è presente, miocardio vitale in grado di contrarsi, permette di migliorare la performance del ventricolo sinistro e di ottenere un incremento del flusso in tratto di efflusso V_{sx} .

In base alla risposta all'ecodobutamina si identificano diverse categorie di pazienti:

- Pazienti con incremento del flusso V_{sx} senza incremento del gradiente medio, con AVA che diviene superiore a 1 cm^2 , che quindi mostrano di avere una SA moderata, detta anche "pseudosevera".
- Pazienti con incremento del flusso V_{sx} e del gradiente medio, con parametri che rientrano nei criteri di stenosi severa.
- Pazienti con mancato incremento del flusso V_{sx} , che indica una condizione di assenza di riserva contrattile; in questo caso i reperti rimangono sovrapponibili a quelli di base.

Quindi l'ecodobutamina ci offre una seconda opportunità di calcolare l'AVA, a riposo e in condizioni di alto flusso, per distinguere una SA severa da una "pseudo-severa".

Oltre all'ecocardiografia transtoracica di base e con dobutamina altre indagini ci possono aiutare a definire l'entità della valvulopatia aortica. L'ecocardiogramma da sforzo aiuta a chiarire la presenza di sintomi e valuta la capacità di esercizio. L'ecocardiogramma transesofageo visualizza accuratamente i lembi della valvola, ed è utile per misurare l'AVA planimetrica e l'area del tratto di efflusso. La Tomografia Computerizzata (TC) cardiaca può essere utilizzata per lo studio delle coronarie, per valutare il calcio coronarico, il calcio aortico, visualizzare il movimento dei lembi, misurare le dimensioni del tratto di efflusso V_{sx} e identificare la presenza di aneurisma aortico. Infine, l'angiografia coronarica svela la presenza di una malattia coronarica, spesso associata alla valvulopatia aortica, con la quale condivide una simile presentazione clinica ¹⁴.

2) I sintomi sono legati alla stenosi aortica?

In un recente studio osservazionale condotto in pazienti con SA moderata e insufficienza cardiaca ¹⁵, il 76% dei pazienti erano sintomatici, il 32% erano in classe NYHA III o IV e molti venivano ospedalizzati per scompenso. La SA in questi pazienti era comunque solo di grado moderato.

Non sempre la severità dei sintomi e della valvulopatia progredisce in maniera parallela. Infatti anche i pazienti con stenosi moderata possono avere sintomi, supportando il concetto che l'inizio dei sintomi dipenda dall'interazione tra più parametri quali l'AVA, la funzione sistolica V_{sx} , la geometria del ventricolo sinistro, la circolazione periferica, oppure la presenza di comorbidità, come ad esempio una malattia polmonare ¹⁶.

Analogamente, per vari motivi, alcuni pazienti con SA severa rimangono asintomatici ¹⁷. Un altro aspetto da considerare è che una SA può essere ben tollerata da un ventricolo con una normale funzione sistolica ma può essere scarsamente tollerata da un ventricolo con ridotta funzione ¹⁸.

3) La disfunzione sistolica del ventricolo sinistro è causata dalla stenosi aortica?

La disfunzione sistolica V_{sx} può essere secondaria alla SA o anche ad al-

tre cause, come ad esempio la presenza di una coronaropatia sottostante, che è comune nei pazienti con SA. L'effetto di ognuna delle due patologie è difficile da provare. Una possibilità è quella di sostituire la valvola aortica e di valutare se la disfunzione sistolica V_{sx} si risolve o rallenta la sua progressione¹⁹.

Trattamento

Il trattamento di un paziente con SA moderata e disfunzione sistolica V_{sx} è complesso e dipende da numerose variabili:

- la rapidità della progressione della SA;
- la presenza di coronaropatia concomitante, di insufficienza aortica, di dilatazione aortica;
- l'età biologica e vascolare del paziente oltre a quella anagrafica;
- la presenza di comorbilità come ostruzione subaortica, aterosclerosi polidistrettuale, malattia renale, pneumopatia, disturbi cognitivi.

In tutti i pazienti con una SA severa sintomatica è raccomandata una rapida correzione della valvulopatia, l'unica eccezione è rappresentata dalla presenza di severe comorbilità o età avanzata con sopravvivenza stimata inferiore ad un anno, in pazienti nei quali le condizioni generali facciano ritenere poco probabile un miglioramento della qualità della vita o della sopravvivenza⁶.

In generale quando si ha un alto gradiente medio, il trattamento correttivo è sempre raccomandato. Viceversa nei pazienti nei quali il gradiente medio è basso il trattamento è più controverso.

I pazienti con SA "low-flow, low-gradient and reduced ejection fraction" nei quali la riduzione della FE è causata prevalentemente da un eccessivo post-carico, la funzione sistolica V_{sx} solitamente migliora dopo l'intervento chirurgico. Se invece la causa della ridotta funzione sistolica V_{sx} è una cardiomiopatia o un infarto miocardico esteso, il miglioramento è meno certo. I pazienti che mostrano una "reale" SA severa con dobutamina a bassa dose hanno indicazione a intervento (Classe I, livello di evidenza C)⁶.

Sebbene i pazienti con SA "low-flow, low-gradient aortic and reduced ejection fraction" senza riserva contrattile all'ecodobutamina abbiano un'alta mortalità operatoria, la correzione chirurgica o percutanea della valvulopatia ha dimostrato di migliorare la FE e le condizioni cliniche. In questo contesto l'utilizzo del calcium score alla TC può aiutare ad identificare quei pazienti con reale stenosi severa che possono trarre il maggior beneficio dall'intervento⁶.

I pazienti con SA moderata non hanno indicazione a intervento a meno che non debbano subire un'operazione chirurgica per un altro motivo (rivascolarizzazione miocardica con by-pass aorto-coronarico; sostituzione aorta ascendente o intervento su altra valvola) (Classe IIa, livello di evidenza C).

In generale, secondo le più recenti raccomandazioni, i pazienti con SA moderata, associata o meno a ridotta funzione sistolica V_{sx} , compresa la stenosi "pseudo-severa" alla dobutamina, hanno indicazione a terapia medica.

Piccoli studi osservazionali che avevano valutato sottogruppi di pazienti con SA moderata e disfunzione V_{sx} avevano suggerito un miglioramento della sopravvivenza a lungo termine con la sostituzione valvolare aortica chirurgica (SAVR) nonostante un incremento della mortalità perioperatoria^{20,21}.

Recentemente, Samad et al.²² hanno esplorato la possibilità di trattare con SAVR pazienti con stenosi valvolare moderata e concomitante insufficienza

Vsx. Hanno condotto un'analisi retrospettiva dei dati della Duke University: su oltre 130.000 pazienti sottoposti a ecocardiogramma tra il 1 gennaio 1995 e il 28 febbraio 2014 sono stati selezionati oltre 1.000 pazienti con SA moderata (definita come gradiente medio superiore a 25 mmHg e Vmax superiore a 3 m/sec) e insufficienza Vsx (FE <50%). Il 26% di questi pazienti era andato incontro a intervento chirurgico entro 5 anni dall'ecocardiogramma indice. La metà dei pazienti aveva eseguito solo SAVR, l'altra metà aveva eseguito intervento combinato di by-pass aorto-coronarico e SAVR. L'intervento chirurgico di sostituzione valvolare (entro 90 giorni dall'ecocardiogramma indice) era associato ad una significativa riduzione della mortalità. Il beneficio della SAVR si estendeva anche ai pazienti senza cardiopatia ischemica e quindi al di là del beneficio della rivascularizzazione. Questi dati sembrano confermare l'ipotesi che la riduzione del post-carico si traduca in un miglioramento dei sintomi e anche della sopravvivenza a lungo termine.

Van Gils et al.¹⁵, in una recente pubblicazione, hanno descritto la storia naturale dei pazienti con SA moderata e disfunzione sistolica Vsx (definiti come AVA tra 1 e 1.5 cm² e FE <50%). Sono stati utilizzati i dati ecocardiografici derivati dai database di 4 grandi università (Rotterdam, Leiden, Québec, Columbia University), in un periodo compreso dal 2010 al 2015. L'endpoint primario era un endpoint composito, comprendente mortalità per tutte le cause, sostituzione valvolare aortica, ospedalizzazione per scompenso.

Sono stati analizzati 305 pazienti, dei quali il 72% presentava concomitante cardiopatia ischemica. Al follow-up a 4 anni l'endpoint primario si è verificato nel 61% dei pazienti. La morte per qualunque causa si è verificata nel 36% dei pazienti, l'ospedalizzazione per scompenso nel 27%, la sostituzione valvolare aortica si è verificata nel 24% dei pazienti. I principali predittori di eventi sono stati il sesso maschile, la classe NYHA III o IV e un'elevata velocità di picco aortica.

Questa recente analisi conferma l'ipotesi che la concomitanza di SA, ancorché moderata, e di disfunzione sistolica Vsx rappresenti un'associazione particolarmente sfavorevole e mal tollerata. Il trattamento di questi pazienti secondo le Linee Guida, ossia con terapia medica ottimale, si associa comunque ad un'evoluzione sfavorevole nel medio termine.

Prospettive future

L'avvento della TAVI e il suo rischio più basso rispetto all'intervento chirurgico tradizionale, ha reso questa tecnica particolarmente attraente soprattutto in quei pazienti con SA severa e rischio chirurgico intermedio o alto, nei quali è diventata in breve tempo un'alternativa minimamente invasiva alla sostituzione chirurgica²³.

Nel trial PARTNER i pazienti che andavano incontro a TAVI con approccio transfemorale avevano una minore incidenza di morte e stroke con disabilità rispetto alla SAVR²⁴.

L'impiego di un trattamento endovascolare della SA, potenzialmente a rischio più basso e ugualmente efficace della SAVR, risulterebbe particolarmente attraente nei pazienti con SA moderata e disfunzione sistolica Vsx. La possibilità di ridurre il postcarico mediante la correzione del difetto valvolare si tradurrebbe in una prognosi migliore.

Questa ipotesi sarà oggetto di valutazione nello studio TAVR UNLOAD (Transcatheter Aortic Valve Replacement to Unload the Left Ventricle in Patients with Advanced Heart Failure)²⁵.

Si tratta di uno studio prospettico, randomizzato, multicentrico (Canada, USA, Paesi Bassi), che si propone di randomizzare 600 pazienti con SA moderata (definita come AVA tra 1 e 1.5 cm² all'ecocardiogramma di base, oppure come AVA <1cm² a riposo, ma superiore a 1 cm² con dobutamina, oppure come AVA <1cm² a riposo ma >0.6 cm²/m² a riposo o dopo dobutamina) e ridotta funzione sistolica V_{sx} (FE tra 20 e 50%), sintomatici (Classe NYHA > 2, Nt-ProBNP >1500 pg/ml o ospedalizzazione per scompenso cardiaco nell'ultimo anno), con terapia ottimale per scompenso cardiaco (compresa terapia di resincronizzazione, CRT, se indicata). I pazienti saranno randomizzati a terapia medica ottimale o TAVI (devono essere idonei a posizionamento di valvola percutanea Edward Saphien 3THV per via transfemorale).

L'endpoint primario è composito: morte per tutte le cause, stroke, ricovero per scompenso cardiaco, valvulopatia aortica e modificazione della qualità della vita valutata con il questionario Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).

I risultati di questo studio saranno in grado di fornire una risposta sull'efficacia di un trattamento correttivo precoce della valvulopatia aortica in un gruppo di pazienti a rischio elevato di eventi, per i quali il trattamento medico ottimale non riesce migliorare significativamente l'outcome.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004; 292:344-50
- 2) Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population based study. *Lancet* 2006; 368:1005-11
- 3) Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95:2262-70
- 4) Huber D, Grimm J, Koch R, Krayenbuehl HP. Determinants of ejection performance in aortic stenosis. *Circulation* 1981; 64:126-34
- 5) Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation* 2000; 101:1940-46
- 6) Baumgartner H, Volkmar F, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 00:1-53
- 7) Berthelot-Richer M, Pibarot P, Capoulade R, et al. Discordant grading of aortic stenosis severity: echocardiographic predictors of survival benefit associated with aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol Img* 2016; 9:797-805
- 8) Saybolt MD, Fiorilli PN, Gertz ZM; Herrmann HC. Low-Flow Severe Aortic Stenosis: Evolving Role of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv* 2017; 10:e004838
- 9) Theirstein P, Yeager M, Yock PG, Popp RL. Doppler echocardiographic measurement of aortic valve area in aortic stenosis: a noninvasive application of the Gor-

- lin formula. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1059-65
- 10) *Tribouilly C, Bohbot Y, Maréchaux S, et al.* Outcome implication of aortic valve area normalized to body size in asymptomatic aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9:e005121
 - 11) *Katsanos S, Yiu KH, Clavel MA, et al.* Impact of valvuloarterial impedance on 2-year outcome of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26:691-8
 - 12) *Little SH, Chan KL, Burwash IG.* Impact of blood pressure on the Doppler echocardiographic assessment of severity of aortic stenosis. *Heart* 2007; 93:848-55
 - 13) *Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P.* Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1003-11
 - 14) *Stewart WJ.* Aortic stenosis is still very tricky, especially when it is moderate *JACC* 2017; 69:2393-6
 - 15) *Van Gils, Clavel MA, Vollema EM, Hahn RT, Spitzer E, Delgado V, et al.* Prognostic Implications of Moderate Aortic Stenosis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017 May 16; 69(19):2383-92
 - 16) *Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL et al.* Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95:2262-70
 - 17) *Lim WY, Ramasamy A, Lloyd G, Bhattacharyya S.* Meta-analysis of the impact of intervention versus symptom-driven management in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart* 2016; 103:268-72
 - 18) *Clavel MA, Burwash IG, Mundigler G, et al.* Validation of conventional and simplified methods to calculate projected valve area at normal flow rate in patients with low flow, low gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (True or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:380-6
 - 19) *Smith N, McAnulty JH, Rahimtoola SH.* Severe aortic stenosis with impaired left ventricular function and clinical heart failure: results of valve replacement. *Circulation* 1978; 58:255-64
 - 20) *Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, et al.* Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 39: 1356-63
 - 21) *Powell DE, Tunick PA, Rosenzweig BP, et al.* Aortic valve replacement in patients with aortic stenosis and severe left ventricular dysfunction. *Arch Inter Med* 2000; 160:1337-41
 - 22) *Samad Z, Vora AN, Dunning A, Schulte PJ, Shaw LK, Al-Enezi F, et al.* Aortic valve surgery and survival in patients with moderate or severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2016; 37:2276-86
 - 23) *Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al.* Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016; 387:2218-25
 - 24) *Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. PARTNER 2 Investigators.* Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate- risk patients. *N Engl J Med* 2016; 374:1609-20
 - 25) *Spitzer E, Van Mieghem NM, Pibarot P, Hann RT, Kodali S, Maurer M et al.* Rationale and design of the Transcatheter Aortic Valve Replacement to UNload the Left ventricle in patients with ADvanced heart failure (TAVR UNLOAD) trial. *Am Heart J* 2016; 182:80-88