

LA STENOSI AORTICA DI GRADO MODERATO NEL VENTRICOLO DISFUNZIONANTE: VA FORSE TRATTATA?

E. Sciatti, A. Calabrese*, V. Duino*, S. D'Isa*,
L.A.F. Di Odoardo*, E. D'Elia*, M. Senni*^o*

*** Dipartimento Cardiovascolare, ASST Papa Giovanni XXIII,
Bergamo, Italia.**

^o Università Milano-Bicocca, Milano, Italia.

Abstract

La stenosi aortica moderata è associata ad una prognosi peggiore rispetto a gradi più lievi. Fisiopatologicamente, tale condizione in un ventricolo disfunzionante potrebbe comportare un ulteriore meccanismo di peggioramento emodinamico, per cui il suo trattamento dovrebbe determinare dei vantaggi clinici per il paziente. Va inoltre considerato il basso rischio di complicanze associato alla correzione percutanea della valvulopatia aortica (TAVI), che parrebbe favorire un approccio interventistico anche nella condizione sopracitata. Tuttavia, dati scarsi e su piccole popolazioni sono ancora controversi. Tre trials randomizzati controllati sono in corso per far chiarezza definitiva sul tema.

La Stenosi Aortica (SA) può causare o peggiorare l'impatto dell'Insufficienza Cardiaca (IC) per mezzo dell'aumento del postcarico, causando ipertrofia ventricolare sinistra e rimodellamento ¹. Le attuali Linee Guida Internazionali raccomandano la Sostituzione della Valvola Aortica (SVA) nella SA severa se è causa di sintomi o di disfunzione sistolica ventricolare sinistra (Frazione di Eiezione Ventricolare Sinistra [FEVS] <50%) ^{2,3}. Tuttavia, uno dei più importanti gaps in knowledge rimane la gestione e le raccomandazioni per la SA moderata con IC ⁴, anche alla luce della complessa valutazione ecocardiografica necessaria per diagnosticare la SA in caso di FEVS ridotta ^{2,3}. In particolare, le Linee Guida Internazionali complessivamente non affrontano il problema per mancanza di dati (tab. I) ^{2,3,5,6}.

Ampi registri hanno dimostrato che i pazienti con SA moderata hanno esiti clinici peggiori rispetto ai pazienti con forme meno gravi di SA ⁷. In una coorte di circa 240.000 pazienti sottoposti ad ecocardiogramma, indipendente-

Tabella I - Raccomandazioni per insufficienza cardiaca con stenosi aortica moderata (in assenza di altre indicazioni cardiocirurgiche all'intervento).

	<i>Europa</i>	<i>USA</i>
Linee Guida insufficienza cardiaca	Problema non citato ⁵	Citato il trial TAVR UNLOAD in corso ^{6,14}
Linee Guida valvole	Problema non citato ³	Problema non citato ²

mente dalla presenza di FEVS ridotta, di disfunzione diastolica ventricolare sinistra e di altre comorbidità, la SA moderata è associata ad un tasso di mortalità a 5 anni del 56%, che diventa 67% in caso di SA severa (e 19% nei pazienti privi di SA)⁷. In particolare, un marcato incremento di mortalità per tutte le cause e di morte cardiovascolare è stato osservato nei pazienti con SA almeno moderata, dopo correzione per le variabili citate (fig. 1)⁷. Una recente revisione sistematica di 12.134 pazienti con SA moderata (diagnosticata ecocardiograficamente o con cateterismo cardiaco), seguiti per una media di quasi 4 anni, ha mostrato tassi aggregati per 100 anni-persona di 9.0 eventi per morte per tutte le cause, 4.9 per morte cardiaca, 3.9 per insufficienza cardiaca e 1.1 per morte improvvisa⁸. Inoltre, la presenza di sintomi o di disfunzione sistolica ventricolare sinistra erano associati ad un impatto significativo sulla stima complessiva della morte per tutte le cause⁸. Questi risultati portano all'ipotesi che la SVA potrebbe essere utile nei pazienti con SA moderata, in particolare in quelli con sintomi e/o disfunzione sistolica ventricolare sinistra.

Attualmente, la SVA chirurgica in caso di SA moderata dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti a rivascularizzazione coronarica chirurgica o ad intervento chirurgico sull'aorta ascendente o su un'altra valvola^{2,3}. Tuttavia, i bassi tassi di complicanze della SVA percutanea (TAVI) ed i tassi di mortalità intraospedaliera più bassi rispetto alla SVA chirurgica in pazienti con rischio operatorio basso, intermedio e alto sollevano la questione se la TAVI possa essere un'opzione valida per i pazienti con SA moderata. In particolare, tra i pazienti con SA moderata e sintomi di IC con o senza FEVS ridotta o in quelli con sola FEVS ridotta (HFrEF) nei quali non vi è indicazione alla rivascularizzazione coronarica o all'intervento chirurgico sulla radice aortica e sull'aorta ascendente, la TAVI potrebbe alleviare il sovraccarico pressorio del ventricolo sinistro compromesso e migliorarne i sintomi, nonché il rimodellamento ventricolare sinistro.

La prevalenza sia della SA che dell'IC aumentano esponenzialmente con l'avanzare dell'età, portando ad una frequente coesistenza delle due condizioni nell'età più avanzata. Sono disponibili dati coerenti sul ruolo prognostico della SA severa nei pazienti con IC ed è stato dimostrato il beneficio della TAVI per questa condizione³. Al contrario, i dati sui pazienti con SA moderata e IC sono scarsi e derivano da piccoli studi osservazionali⁹⁻¹³. Inoltre, il possibile ruolo della TAVI in questa popolazione è pressoché inesplorato⁹⁻¹³.

In una coorte di 262 pazienti HFrEF con SA moderata (confermata eventualmente da ecodopamina) comparati ad un gruppo corrispondente senza SA, la SA moderata ha mostrato di essere un forte predittore indipendente di ospedalizzazione per IC e mortalità per tutte le cause (Hazard Ratio [HR] 2.34) e di sola mortalità per tutte le cause (HR 2.98) ad un follow-up medio

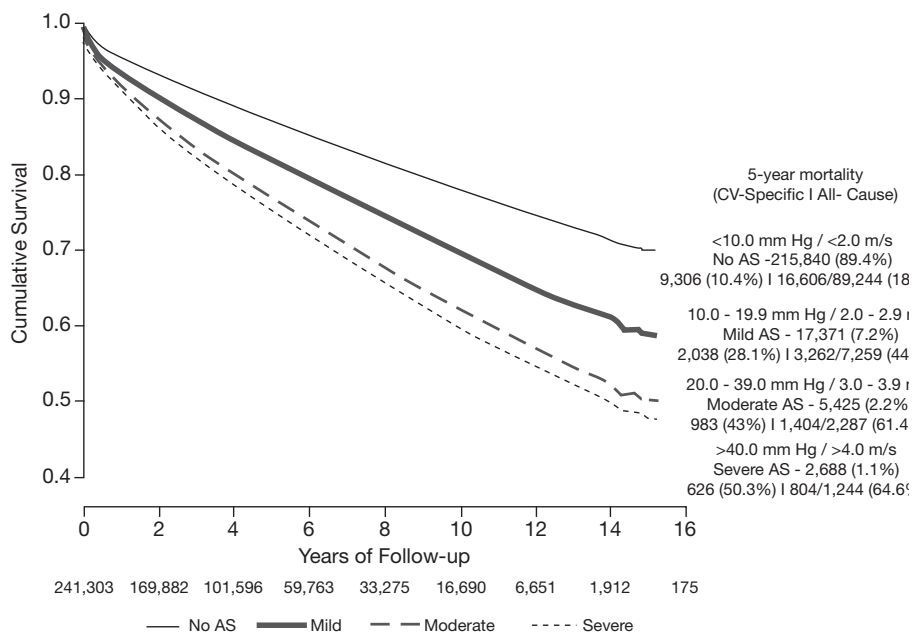


Fig. 1. Sopravvivenza a lungo termine aggiustata in base alla gravità della stenosi aortica ⁷.

di 2.9 anni (fig. 2) ⁹. Nello stesso studio, 44 pazienti con SA moderata al basale hanno richiesto SVA durante il follow-up. In questo sottogruppo, la TAVI, ma non la SVA chirurgica, si è dimostrata associata ad un beneficio in termini di sopravvivenza; tuttavia, la TAVI è stata eseguita solo in 15 pazienti. Inoltre, i pazienti sottoposti a SVA presentavano caratteristiche basali peggiori rispetto alle altre coorti e non potevano essere adeguatamente comparati. Infine, il trattamento dell'IC non era ottimale e non includeva nuove terapie come gli inibitori dell'angiotensina-neprilisina (ARNi) e gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i) ⁹. Un altro studio recente, che ha arruolato 952 pazienti affetti da SA moderata confrontati con una popolazione comparabile senza SA mediante propensity matching, ha documentato risultati simili, mostrando un rischio di mortalità significativamente più elevato nei pazienti con SA moderata (sopravvivenza a 1, 2 3 e 5 anni: 80±1% vs 82±0.7%, 70±1.5% vs 74±0.8%, 62±1.7% vs 66±0.9%, e 47±2.4% vs 52±1.3%, rispettivamente) ¹⁰. Ciò risultava anche indipendentemente dalla FEVS. Tuttavia, la prevalenza di IC in questo studio è risultata bassa (<10%) ed i pazienti sottoposti a SVA sono stati esclusi. Inoltre, alcune differenze di base tra i gruppi rimanevano ancora dopo l'appaiamento, lasciando dubbi riguardo al possibile ruolo prognostico indipendente della SA moderata ¹⁰. Al contrario, un precedente report che includeva 107 pazienti con SA low flow-low gradient (suddivisi in realmente severa e moderata mediante ecodopamina) e HFrEF ha dimostrato un rischio di morte significativamente più basso nei pazienti affetti da SA moderata rispetto a quelli con SA severa (HR 0.53) ¹¹. Inoltre, un gruppo di 28 pazienti con HFrEF e SA moderata è stato adeguatamente abbinato a 28 pazienti con

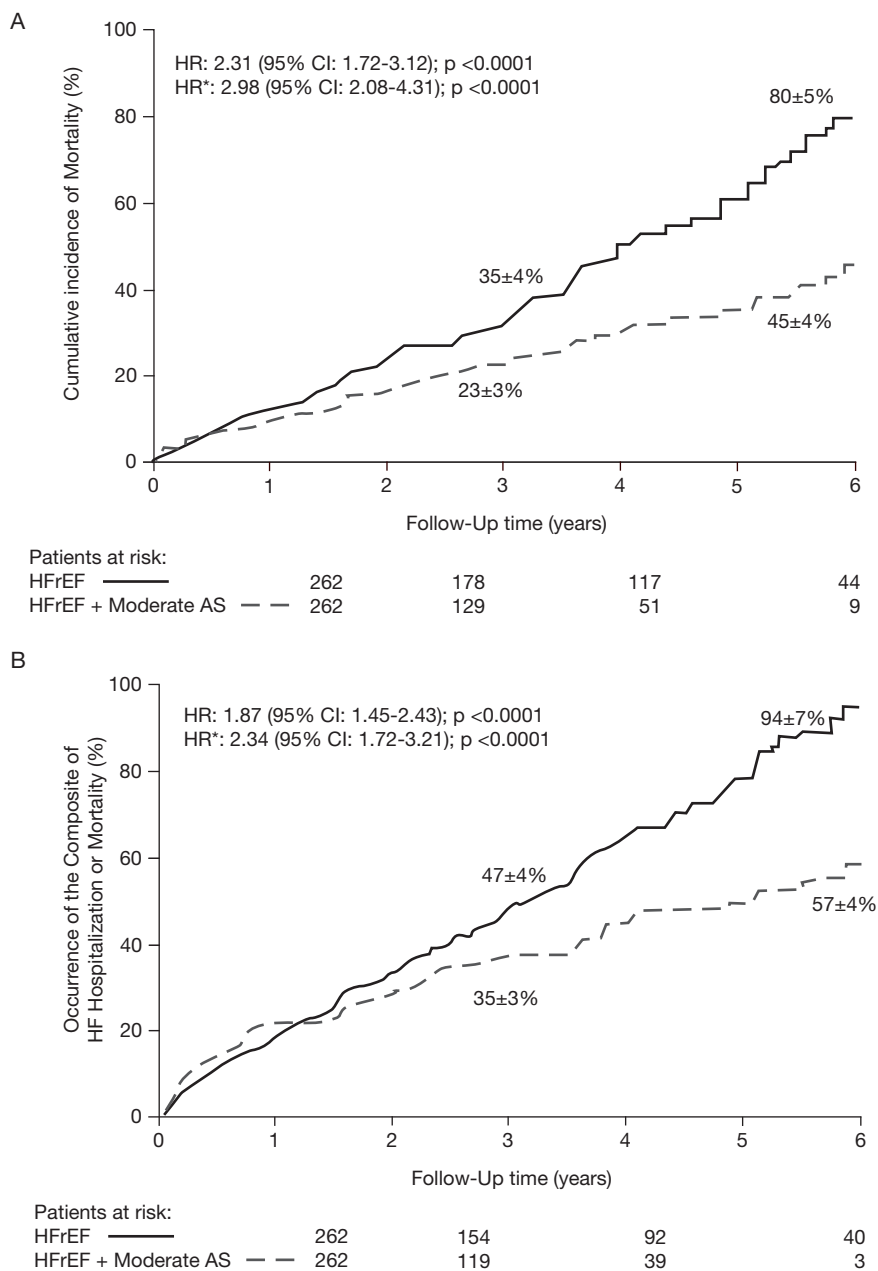


Fig. 2. Incidenze cumulative di outcome avverso in pazienti con HFrEF con o senza stenosi aortica moderata ⁹.

A: mortalità per tutte le cause.

B: ospedalizzazione per IC o mortalità per tutte le cause. *Corretto per età, sesso, indice di massa corporea, diabete, ipertensione, pregresso infarto miocardico, dislipidemia, cardiopatia ischemica, classe funzionale NYHA da III a IV, filtrato renale, rigurgito aortico maggiore di lieve, rigurgito mitralico maggiore di lieve e frazione di eiezione ventricolare sinistra.

HFrEF senza SA e non è stata documentata alcuna differenza nel tasso di sopravvivenza a 5 anni ¹¹. In una serie recentemente pubblicata, 1.974 pazienti affetti da SA moderata sono stati correttamente suddivisi in 4 gruppi in base ai pattern flusso-gradiente: SA moderata concordante (Gradiente Medio [GM] >20 mmHg), normal-flow, low-gradient (GM <20 mmHg, stroke volume indicizzato [SVi] ≥ 35 mL/m² e FEVS $\geq 50\%$), low-flow, low-gradient “paradosa” (GM <20 mmHg, SVi <35 mL/m² e FEVS $\geq 50\%$) e low-flow, low-gradient “classica” (GM <20 mmHg e FEVS <50%). All’analisi multivariata, soltanto la SA moderata low flow-low gradient “paradosa” (HR 1.458) e “classica” (HR 1.710) sono emerse come predittori indipendenti di mortalità per tutte le cause, mentre la SA moderata concordante e la normal flow-low gradient no ¹². È interessante notare che i pazienti con questi pattern erano anche significativamente più anziani ed avevano una maggiore prevalenza di comorbidità ¹². Infine, il registro multinazionale ATLAS-TAVI ha arruolato 706 pazienti con SA low gradient (sia severa che moderata, differenziate mediante ecocardiogramma transtoracico e TC torace) e FEVS <50% paragonati a 470 pazienti analoghi in terapia medica ¹³. Dopo propensity score matching tra i pazienti con SA moderata, quelli sottoposti a TAVI rispetto a terapia medica hanno mostrato maggiore sopravvivenza a due anni per tutte le cause (65.4% vs 48.8%, $p \leq 0.004$) e cardiovascolare (80.4% vs 58.5%, $p \leq 0.004$). Alla multivariata riguardante i pazienti con SA moderata, la TAVI si è confermata un predittore indipendente di sopravvivenza (HR 0.39). Tuttavia, il mancato utilizzo di ecodopamina per correttamente classificare la SA moderata low flow-low gradient “classica” può aver inficiato tali risultati ¹³.

Pertanto, questi dati, in molti versi dubbi e talora contrastanti, rafforzano la necessità di studi randomizzati e controllati che confrontino la TAVI rispetto alla terapia medica nei pazienti con IC e SA non severa. A questo proposito, tre studi randomizzati sono in corso e forniranno dati definitivi sul tema. Lo studio Transcatheter Aortic Valve Replacement to UNload the Left Ventricle in Patients With ADvanced Heart Failure (TAVR UNLOAD; ClinicalTrials.gov: NCT02661451) mira a reclutare 300 pazienti con IC e SA moderata che saranno randomizzati a TAVI utilizzando una bioprotesi balloon-expandable vs terapia medica da Linee Guida ¹⁴. I risultati sono attesi nel 2024. Il trial PROGRESS (Management of Moderate Aortic Stenosis by Clinical Surveillance or TAVR; ClinicalTrials.gov: NCT04889872) randomizzerà 750 pazienti con SA moderata e sintomi o danno cardiaco alla TAVI con una bioprotesi balloon-expandable vs terapia medica, mentre l’Evolut EXPAND TAVR II Pivotal Trial (ClinicalTrials.gov: NCT05149755) randomizzerà 650 pazienti con SA moderata sintomatica a TAVI rispetto alla sorveglianza clinica in terapia medica.

Oltre a conoscere il potenziale beneficio in termini di sopravvivenza della TAVI nei pazienti con SA moderata, sarà certamente interessante vedere se la TAVI è associata ad una regressione delle conseguenze emodinamiche dell’aumento del sovraccarico pressorio. Questa ipotesi sarà controbilanciata dal rischio di impianto di pacemaker e dalla presenza di un leak paravalvolare più lieve. Sebbene il concetto di eseguire la TAVI nella SA moderata sembri ragionevole dal punto di vista fisiopatologico, i risultati di questi studi sono necessari per dimostrarlo. Infatti, considerando nell’insieme tutti i dati riportati, il ruolo prognostico indipendente della SA moderata nell’IC rimane poco chiaro, con alcuni risultati contrastanti in letteratura, in parte anche per una non

sempre adeguata classificazione della valvulopatia mediante variazione di flusso transaortico e FEVS. Il numero di pazienti arruolati in questi studi era generalmente basso ed il possibile ruolo benefico della TAVI è stato riportato solo in un campione molto piccolo, limitando chiaramente le conclusioni per questa popolazione. Va invece sottolineato che il trattamento medico ottimale è generalmente sottorappresentato e dovrà essere implementato in studi futuri. Inoltre, il trattamento tempestivo delle comorbidità, che di solito si osservano in questi pazienti, è fondamentale in quanto potrebbero agire autonomamente come fattori causali per il postcarico ventricolo-valvolare osservato nei pazienti con SA. Infine, è ancora controverso se la SA moderata possa avere un impatto diverso nei pazienti con HFrEF o con IC e FEVS preservata (HFpEF).

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Généreux P, Pibarot P, Redfors B, et al.* Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J* 2017; 38:3351-8
- 2) *Writing Committee Members; Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al.* 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77:e25-197
- 3) *Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al;* ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; 43:561-632
- 4) *Coisne A, Lancellotti P, Habib G, et al;* EuroValve Consortium. ACC/AHA and ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Diseases: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82:721-34
- 5) *McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al;* ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42:3599-726
- 6) *Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145:e895-1032
- 7) *Strange G, Stewart S, Celermajer D, et al;* National Echocardiography Database of Australia contributing sites. Poor Long-Term Survival in Patients With Moderate Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:1851-63
- 8) *Coisne A, Scotti A, Latib A, et al.* Impact of Moderate Aortic Stenosis on Long-Term Clinical Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; 15:1664-74
- 9) *Jean G, Van Mieghem NM, Gegenava T, et al.* Moderate Aortic Stenosis in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77:2796-2803
- 10) *Mann TD, Loewenstein I, Ben Assa E, Topilsky Y.* Natural History of Moderate Aortic Stenosis with Preserved and Low Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2021; 34:735-43
- 11) *Fougères E, Tribouilloy C, Monchi M, et al.* Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment. *Eur Heart J* 2012; 33:2426-33
- 12) *Stassen J, Ewe SH, Singh GK, et al.* Prevalence and Prognostic Implications of Discordant Grading and Flow-Gradient Patterns in Moderate Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80:666-76

- 13) *Ludwig S, Schofer N, Abdel-Wahab M, et al.* Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Reduced Ejection Fraction and Nonsevere Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2023; 16:e012768
- 14) *Spitzer E, Van Mieghem NM, Pibarot P, 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; 182:80-8

