

# Indicazioni al trattamento cardiocirurgico dell'insufficienza mitralica e dell'insufficienza aortica croniche: un aggiornamento dalla letteratura più recente

Robert O. Bonow

J Am Coll Cardiol 2013;61:693-701

## Introduzione

Gli importanti progressi compiuti negli ultimi cinquant'anni nella valutazione e nel trattamento dei pazienti valvulopatici hanno migliorato la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti portatori di una valvulopatia mitralica o aortica. L'evoluzione delle tecniche diagnostiche, la migliore comprensione della storia naturale di queste patologie e gli innovativi approcci terapeutici di riparazione e sostituzione valvolare hanno completamente trasformato la gestione dei pazienti con insufficienza mitralica (IM) o insufficienza aortica (IA). La finestra terapeutica per queste patologie si è estesa ed è arrivata a comprendere da una parte i pazienti più anziani con gravi comorbidità, e dall'altra i pazienti più giovani in una fase ancora precoce della storia naturale della valvulopatia, fino a includere perfino i soggetti asintomatici. Il paradigma terapeutico di mezzo secolo fa prevedeva di attendere che il paziente divenisse severamente sintomatico e che presentasse un'alterata funzione ventricolare sinistra (VS) per intervenire chirurgicamente, mentre le attuali strategie cliniche incoraggiano l'esecuzione dell'intervento cardiocirurgico in una fase precoce, prima che compaiano sintomi, disfunzione VS o altri endpoint sfavorevoli, come l'ipertensione polmonare e la fibrillazione atriale. Questa tendenza più recente riguarda soprattutto i pazienti che presentano una IM o una IA, in quanto il cronico sovraccarico di volume del VS può portare a una disfunzione irreversibile del VS prima dell'insorgenza dei sintomi.

Le linee-guida pratiche per la gestione dei pazienti con valvulopatia di American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) e di European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS) costituiscono un passo avanti decisivo verso la standardizzazione della qualità della cura dei pazienti valvulopatici (1,2). Le linee-guida ESC/EACTS sono state aggiornate nel 2012, mentre quelle di ACC/AHA sono attualmente in corso di revisione. Tuttavia, numerosi ostacoli impediscono l'implementazione pratica delle linee-guida in questo ambito. Esistono solo pochi trial clinici prospettici relativi al trattamento delle valvulopatie e la letteratura esistente è costituita essenzialmente da esperienze retrospettive di singole istituzioni con numeri di pazienti relativamente limitati. Virtualmente tutte le raccomandazioni di entrambe le linee-guida sono basate sul consenso degli esperti (Livello di evidenza: C). Nelle linee-guida ACC/AHA, solo 1 su 320 raccomandazioni (0,3%) è basata su dati con livello di evidenza A (3). È dunque degna di nota la concordanza fra le linee-guida ACC/AHA e le linee-guida ESC/EACTS relativamente alla maggior parte delle raccomandazioni.

I cambiamenti avvenuti nella pratica clinica a seguito dell'introduzione di nuove metodiche di diagnostica per immagini, la maggiore esperienza chirurgica e la tendenza a intervenire più precocemente nei pazienti con insufficienze valvolari sollevano oggi la questione se le indicazioni al trattamento chirurgico siano evolute oltre le linee-guida attuali per alcuni pazienti con insufficienza valvolare. La risposta dipende dall'esperienza del cardiologo che segue il paziente e dal grado di

competenza dei cardiocirurghi del centro di riferimento per quel paziente. Una raccomandazione di classe IIa nelle linee-guida ha diverse interpretazioni e implicazioni in ambiti differenti fra loro.

## **Insufficienza mitralica degenerativa**

Le raccomandazioni di classe I per il trattamento chirurgico dei pazienti con IM degenerativa (prevalentemente prolasso valvolare mitralico [PVM] da patologia mixomatosa e alterazioni dei tessuti fibroelastici) nelle linee-guida ACC/AHA ed ESC/EACTS (1,2) riguardano i pazienti sintomatici e quelli asintomatici con disfunzione sistolica del VS (**Tabella 1**).

Dal momento che l'accorciamento del VS può essere potenziato in presenza di una IM grave in quanto il VS ha la possibilità di scaricarsi all'interno dell'atrio sinistro (camera a bassa impedenza), in presenza di una IM grave, si parla di disfunzione VS per valori di frazione di eiezione  $\leq 60\%$  oppure per un diametro telesistolico del VS aumentato. L'intervento cardiocirurgico viene ritenuto una opzione ragionevole (classe IIa) nei pazienti con ipertensione polmonare a riposo o con fibrillazione atriale di nuova comparsa, se sono candidati idonei alla riparazione valvolare mitralica. Il test ergometrico è utile in molte situazioni (4) per stabilire se un paziente sia realmente sintomatico e per identificare coloro che svilupperanno ipertensione polmonare durante esercizio fisico ( $>60$  mmHg) (1,2).

Queste indicazioni per il trattamento chirurgico della valvola mitrale sono valide se un paziente si presenta all'osservazione del cardiologo presentando uno di questi rilievi. Tuttavia, nella gestione longitudinale dei pazienti asintomatici con IM grave, è auspicabile che un dato paziente venga sottoposto all'intervento cardiocirurgico prima che compaiano questi eventi, poiché disfunzione VS, ipertensione polmonare o fibrillazione atriale non sono sempre reversibili a seguito dell'intervento cardiocirurgico. Da queste osservazioni emerge il dibattito relativo all'opportunità di eseguire l'intervento cardiocirurgico di riparazione valvolare mitralica in tutti i pazienti con PVM e IM severa cronica. Tale dilemma potrà essere risolto solo mediante un trial prospettico randomizzato di confronto fra la riparazione valvolare mitralica elettiva e una strategia attendista. Una importante problematica che va contro la raccomandazione indiscriminata di eseguire un intervento chirurgico sulla valvola mitrale in tutti i pazienti con PVM e IM grave negli Stati Uniti è che molti di questi pazienti potrebbero essere soggetti ai rischi a lungo termine delle protesi valvolari, pur essendo eccellenti candidati alla riparazione della valvola mitrale. In base ai dati forniti dalla Society of Thoracic Surgeons (STS) (5), la frequenza della riparazione valvolare mitralica per i pazienti con IM in Nord America, escludendo l'endocardite su una stenosi mitralica, la chirurgia in emergenza, la presenza di un pregresso intervento cardiocirurgico e la concomitante esecuzione di un bypass aortocoronarico o di un intervento sulla valvola aortica, è andata aumentando nell'ultimo decennio, attestandosi comunque su valori stazionari  $< 70\%$  (**Figura 1**).

Dal momento che la stragrande maggioranza di questi interventi avviene su PVM o IM funzionale, è ragionevole attendersi una maggiore percentuale di pazienti candidati alla riparazione della valvola mitralica. La frequenza della riparazione è solo un aspetto del problema; non ci sono dati circa i reali tassi di successo della riparazione della valvola mitrale negli Stati Uniti in termini di eliminazione della IM. Una IM residua al momento della dimissione ospedaliera ha implicazioni sfavorevoli sulla tenuta nel tempo della riparazione e sulla probabilità che si renda necessario un ulteriore intervento chirurgico nel

tempo (6). Inoltre, nonostante l'eccellente durata di una riparazione efficace nella maggior parte dei pazienti, c'è il rischio di una recidiva di IM nel lungo termine (6-9).

Assumendo che un centro chirurgico di elevato volume e di alta qualità possa assicurare ai pazienti asintomatici con PVM e IM grave una riparazione efficace in oltre il 95% dei casi (10), la questione si sposta dalla fattibilità della riparazione della valvola mitrale a una strategia di riparazione precoce della valvola mitrale. Dal momento che la riparazione della valvola mitrale non migliorerà i sintomi nei pazienti realmente asintomatici, la questione è se essa migliorerà la sopravvivenza a lungo termine. Esistono dati contrastanti riguardo il rischio di morte dei pazienti con IM degenerativa grave asintomatica, prima che tali pazienti sviluppino indicazioni oggettive di classe I o IIa per la chirurgia. Quattro studi che hanno seguito pazienti asintomatici con IM degenerativa grave hanno riportato risultati decisamente divergenti circa il rischio di morte nei soggetti che non vengono indirizzati al trattamento chirurgico (**Tabella 2**), con tassi di mortalità annua compresi fra lo 0 e l'8% per anno (11-14).

Va sottolineato che lo studio in cui sono stati rilevati i tassi di mortalità più elevati (11) era un'analisi retrospettiva di pazienti arruolati fra il 1991 e il 2000; questi pazienti erano gestiti dai propri medici curanti e non dai ricercatori dello studio, e molti di loro erano stati arruolati prima che i medesimi ricercatori avessero pubblicato i loro lavori più importanti circa i predittori prognostici e prima della pubblicazione delle prime linee-guida ACC/AHA (1998). D'altra parte, lo studio con il tasso di mortalità più basso (12) ha seguito i pazienti prospetticamente e ha utilizzato unicamente le raccomandazioni delle linee-guida come indicazioni all'intervento cardiocirurgico. I 2 decessi correlati all'IM in quest'ultimo studio si sono verificati in pazienti che soddisfacevano pienamente i criteri per il trattamento chirurgico, ma avevano negato il proprio consenso all'intervento. Sebbene vada riconosciuto che le due serie con i maggiori tassi di mortalità (11,13) avevano studiato pazienti più anziani e con una dilatazione del VS più grave (da intendersi ovviamente come marcatore di una maggiore gravità della IM), le differenze di mortalità fra i 4 studi non sono facili da spiegare analiticamente.

Tuttavia, tutti e quattro gli studi sono concordi, e anche in linea anche con i dati precedenti di Rosen et al. (15), nel documentare che la progressione dei pazienti asintomatici con IM grave verso la comparsa di sintomi o di altre caratteristiche oggettive comprese fra le indicazioni al trattamento chirurgico della valvulopatia mitralica è relativamente rapida; nell'arco di un periodo di 5 anni, il 30-40% dei pazienti raggiunge un'indicazione per la chirurgia (**Figura 2**). Inoltre, Enriquez-Sarano et al. (11) hanno quantificato la gravità dell'IM secondo le attuali raccomandazioni dell'American Society of EchoCardiology (16) e hanno mostrato che i pazienti asintomatici con una IM grave (definita come un'area dell'orifizio effettivo di rigurgito  $>0,4 \text{ cm}^2$ ) hanno una probabilità di restare in vita asintomatici senza scompenso cardiaco o fibrillazione atriale pari solo al 36% a 5 anni. Di conseguenza, indipendentemente dalla questione se i pazienti asintomatici con una IM grave siano o meno a rischio di morte, la maggior parte di loro è destinata a sviluppare un'indicazione al trattamento cardiocirurgico nel giro di pochi anni.

Sebbene il rischio di morte prima dell'intervento cardiocirurgico possa costituire oggetto di discussione, un argomento molto forte a sostegno di un trattamento chirurgico precoce nella IM grave è costituito dalla sopravvivenza dopo il trattamento chirurgico della valvulopatia mitralica. Il tasso di

sopravvivenza dopo la riparazione valvolare mitralica è correlato in maniera significativa con la presenza e con la gravità dei sintomi preoperatori. Nei pazienti in classe funzionale New York Heart Association I o II prima dell'intervento, la sopravvivenza postoperatoria è equivalente a quella di soggetti sani di età e sesso corrispondenti, mentre nei pazienti che hanno sviluppato sintomi in classe funzionale New York Heart Association III o IV prima dell'intervento chirurgico la sopravvivenza è inferiore all'atteso (7,17). Ne consegue che, se l'intervento chirurgico viene ritardato fino al momento in cui i pazienti presentano sintomi significativi, molti di loro svilupperanno una disfunzione VS, un'ipertensione polmonare e/o una fibrillazione atriale che possono non essere reversibili e avranno un impatto sfavorevole sulla sopravvivenza dopo una riparazione valvolare mitralica per altri versi efficace. Non è dunque irragionevole considerare la riparazione valvolare mitralica elettiva come una opzione di trattamento nei pazienti candidati alla riparazione, se essa può essere eseguita in un centro che ha una elevata probabilità di successo a rischio basso.

Sulla base di queste considerazioni, le linee-guida ACC/AHA (1) stabiliscono che è ragionevole prendere in considerazione (classe IIa) la riparazione valvolare mitralica nei pazienti asintomatici con IM grave in cui la probabilità di una riparazione efficace senza IM residua è >90%, nonostante le linee-guida ESC/EACTS (2) raccomandino la riparazione solo nei pazienti con un flail dei lembi e un diametro telesistolico del VS  $\geq 40$  mm (classe IIa) o in coloro che presentano una dilatazione dell'atrio sinistro  $\geq 60$  ml/m<sup>2</sup> (classe IIb). Le affermazioni di classe I più forti in entrambe le linee-guida sono che la riparazione valvolare mitralica è preferibile alla sostituzione valvolare mitralica nei pazienti con IM per i quali è indicato il trattamento chirurgico (1,2), e che i pazienti devono essere indirizzati a centri chirurgici con una reale esperienza di riparazione valvolare mitralica (1). Nella consapevolezza che non esistono trial clinici prospettici di confronto fra riparazione e sostituzione della valvola mitrale, la maggioranza degli studi di confronto indica un vantaggio di sopravvivenza con l'intervento di riparazione (8,18-20).

Sebbene non siano stati ben definiti i criteri da utilizzarsi per definire un dato centro cardiocirurgico "di provata esperienza per la riparazione della valvola mitrale", abbiamo a disposizione dati a supporto del concetto che centri di eccellenza nella chirurgia della valvola mitrale comportano una prognosi migliore dei pazienti trattati. Dati del database STS (21) documentano che il volume di interventi chirurgici per IM a livello di ospedale (esclusi i pazienti con stenosi mitralica, pregresso intervento cardiocirurgico, shock o infarto miocardico recente e i pazienti sottoposti a una procedura chirurgica concomitante, con l'unica eccezione di una procedura sulla valvola tricuspide) è correlato in maniera significativa con la mortalità intraospedaliera dopo il trattamento chirurgico della valvola mitrale, la quale è a sua volta correlata con la probabilità che i pazienti vengano sottoposti a una riparazione, piuttosto che a una sostituzione, della valvola mitrale (**Figura 3**).

Sebbene il volume ospedaliero di procedure costituisca solo un indicatore surrogato di qualità, correlazioni simili a quelle ora riportate sono state documentate anche da analisi dei dati Medicare (22), con tassi di mortalità intraospedaliera dopo chirurgia della valvola mitrale doppi presso centri classificati nel più basso decile per volume di interventi chirurgici rispetto a centri classificati nel più alto decile (**Figura 4**).

Questi dati a livello di ospedale non contribuiscono a chiarire la correlazione fra eventi e operato del singolo cardiocirurgo. Tuttavia, Bolling et al. (23) hanno confrontato il volume di procedure dei singoli

cardiochirurghi che eseguono interventi sulla valvola mitrale con la probabilità di riparazione piuttosto che di sostituzione della valvola mitrale. In un gruppo di 1008 chirurghi che hanno eseguito 28.507 interventi sulla valvola mitrale fra il 2007 e il 2009 presso 639 ospedali nordamericani appartenenti al database STS, quelli con i maggiori volumi di procedure eseguivano anche la riparazione della valvola mitrale con una frequenza decisamente superiore. Un dato sorprendente in questa analisi è che solo 3 chirurghi eseguivano oltre 100 interventi sulla valvola mitrale all'anno e solo 16 ne eseguivano oltre 50 all'anno. La mediana del numero di interventi sulla valvola mitrale per chirurgo era di soli 5 interventi all'anno (range da 1 a 166) e il tasso medio di riparazione della valvola mitrale era pari solo al 41% (range da 0 a 100%). Di conseguenza, considerando la questione sia a livello di ospedale che a livello di operatore, esiste una forte evidenza di variabilità nel trattamento chirurgico; in particolare, la maggior parte dei pazienti viene trattata chirurgicamente da operatori con un ridotto volume di procedure e con una elevata probabilità di ricevere la sostituzione della valvola mitrale piuttosto che la riparazione. Saranno necessari studi ulteriori per stabilire se una data soglia di volume di procedure, oppure differenze nella gestione dei pazienti a livello di singolo cardiochirurgo, si traducano in differenti tassi di sopravvivenza, come è stato ben documentato a livello di ospedale.

Bridgewater et al. (24) hanno definito il concetto di "centro di eccellenza" per la chirurgia della valvola mitrale, raccomandando la creazione di team multidisciplinari costituiti da cardiochirurghi, cardiologi, anestesisti e infermieri e proponendo le 19 modalità migliori per la riparazione della valvola mitrale. Questi criteri sono focalizzati su preparazione chirurgica, controllo della qualità e volume di pazienti a livello di ospedale e di chirurgo. È dubbio se le soglie di volume proposte da questi autori (50 per anno per l'ospedale e 25 per anno per il cardiochirurgo) siano plausibili nel mondo reale alla luce dei dati di Bolling et al. (23) presentati in precedenza. Probabilmente più importanti del solo volume di interventi sono le valutazioni dei risultati chirurgici: sono stati proposti target di mortalità operatoria < 1% e di tasso di reintervento < 5% a 5 anni (24). Tutto ciò vuole sottolineare il principio secondo cui un centro a basso volume può ancora essere un centro di alta qualità se c'è reale attenzione alla qualità. Infine, è stata anche sottolineata l'importanza del controllo di qualità circa la gestione cardiologica, l'esecuzione dell'ecocardiogramma preoperatorio e dell'ecocardiogramma transesofageo intraoperatorio.

Che si abbia oppure no una certificazione come centro di eccellenza per il trattamento chirurgico della valvola mitrale, ci sono anche sufficienti evidenze di variabilità nell'aderenza dei medici alle raccomandazioni comunemente accettate per una gestione ottimale dei pazienti, compresi grandi numeri di pazienti con IM sintomatica non indirizzati al trattamento chirurgico (25-27). In un'epoca in cui esiste una fortissima tendenza verso un trattamento chirurgico precoce dei pazienti asintomatici con IM, è necessario ribadire in maniera chiara la netta raccomandazione di classe I al trattamento cardiochirurgico dei pazienti sintomatici.

## **Insufficienza mitralica funzionale**

L'IM funzionale secondaria alla dilatazione e al rimodellamento del VS si verifica comunemente nei pazienti con cardiomiopatia ischemica o dilatativa e costituisce la seconda causa principale di IM negli Stati Uniti e nei paesi industrializzati (28). Dal momento che si tratta di una malattia del miocardio e non della valvola di per sé, non sono chiare le indicazioni alla chirurgia della valvola mitrale.

L'evidenza attuale indica chiaramente che la presenza di una IM funzionale identifica un sottogruppo di pazienti a rischio più elevato fra i soggetti con disfunzione sistolica del VS e che una maggiore severità della IM incrementa progressivamente tale rischio (29,30). Sebbene una IM lieve nei pazienti con IM degenerativa primaria possa essere ben tollerata per anni, una IM funzionale anche solo lieve in un paziente con una frazione di eiezione ridotta ha importanti implicazioni prognostiche sfavorevoli. Ciò che è meno chiaro è se la IM funzionale costituisca un semplice marcatore di gravità della disfunzione del VS o se il sovraccarico di volume che comporta contribuisca alla progressione della disfunzione del VS; in questo secondo caso, essa costituirebbe un importante target terapeutico.

Le terapie che producono un rimodellamento inverso favorevole del VS e una riduzione del volume del VS, come i beta-bloccanti o la terapia di resincronizzazione cardiaca, riducono la gravità della IM funzionale (31-33) e migliorano anche gli eventi, in termini di sopravvivenza e qualità della vita. Da tutto ciò non consegue necessariamente che gli interventi mirati primariamente a ridurre la IM comportino effetti benefici sovrapponibili, in aggiunta a, o al posto di, una terapia medica ottimizzata. Per quanto a me noto, non esistono studi prospettici che documentino un tale effetto. Uno studio retrospettivo che ha eseguito analisi statistiche secondo il modello *propensity score matching* non è riuscito a documentare alcun beneficio del trattamento chirurgico rispetto alla terapia farmacologica nella IM funzionale (34), e un altro studio non è riuscito a mostrare alcun beneficio di un intervento combinato di bypass aortocoronarico e riparazione valvolare mitralica rispetto al solo bypass in pazienti con IM funzionale ischemica (35). Inoltre, a differenza della riparazione della IM degenerativa, in cui una riparazione efficace ha una durata ben documentata di decenni (7,8,36), la IM funzionale solitamente recidiva dopo una riparazione valvolare mitralica inizialmente efficace a causa della natura progressiva della malattia ventricolare sottostante (37). Questa situazione genera ulteriori incertezze, in quanto solleva la questione se l'approccio chirurgico più vantaggioso per la IM funzionale sia la sostituzione, piuttosto che la riparazione, della valvola mitrale.

Il National Heart, Lung, and Blood Institute's Cardiothoracic Surgical Trials Network sta esplorando quest'area tematica, in particolare con due trial clinici attualmente in corso circa il trattamento chirurgico della IM funzionale (38). Nessuno di questi studi, tuttavia, confronta l'opzione chirurgica con la sola gestione farmacologica nei pazienti con IM funzionale.

In assenza di dati chiaramente a sostegno del ruolo della chirurgia nella IM funzionale, le linee-guida ACC/AHA ed ESC/EACTS (1,2) forniscono poche raccomandazioni specifiche per la chirurgia (**Tabella 3**) e sono evidentemente necessari studi ulteriori. Può inoltre esserci spazio per la riparazione transcateretere della valvola mitrale in questa condizione (39) e futuri trial clinici dovranno verosimilmente valutare anche questo approccio.

## **Insufficienza aortica**

Come accade per i pazienti con IM, anche il timing del trattamento cardiocirurgico dei pazienti con IA è oggetto di continue incertezze e considerevoli controversie. Allo stesso modo dei pazienti con IM, anche quelli con IA spesso restano asintomatici e hanno una normale funzione del VS per molti anni, nonostante un sostanziale sovraccarico di volume del VS; tuttavia, nel momento in cui compaiono i sintomi, un gran numero di pazienti ha già sviluppato una disfunzione miocardica che lo pone ad alto rischio di scompenso cardiaco o morte dopo l'intervento (40,41). A differenza della tendenza verso un

intervento chirurgico precoce nei pazienti asintomatici con IM degenerativa grave, la maggior parte dei quali sono candidati alla riparazione della valvola mitrale, la soglia per la chirurgia nei pazienti con IA è su un livello più elevato, poiché la procedura chirurgica che si utilizza è quasi invariabilmente la sostituzione valvolare aortica. Nonostante i progressi compiuti nella riparazione della valvola aortica, soprattutto nei pazienti giovani con valvole aortiche bicuspidi (42), l'esperienza di alcuni centri specializzati non è si è diffusa a un livello di ospedali di comunità e la tenuta nel tempo della riparazione valvolare aortica costituisce una questione di primo piano.

La sostituzione valvolare aortica (SVA) è ovviamente indicata nei pazienti che presentano sintomi (40,41), e praticamente tutti gli studi che hanno esaminato i determinanti della sopravvivenza dopo la SVA hanno identificato anche la frazione di eiezione e le dimensioni (o il volume) telesistoliche del VS come variabili prognostiche significative (1,40,41,43). Di conseguenza, la comparsa di sintomi o la documentazione di una frazione di eiezione del VS subottimale costituiscono raccomandazioni di classe I per la SVA (**Tabella 4**) (1,2).

Si potrebbe anche prendere in considerazione una strategia di intervento prima che compaiano i sintomi e/o che si documenti una disfunzione sistolica del VS, ma i dati a sostegno di una chirurgia preventiva nei pazienti con IA grave sono meno stringenti in questo caso rispetto al caso di una IM grave. A differenza della decisione relativa alla riparazione della valvola mitrale, la decisione di sostituire la valvola aortica, e la decisione successiva di utilizzare una protesi meccanica piuttosto che biologica, possono risultare estremamente difficili da prendere in un paziente asintomatico. Inoltre, la progressione verso la comparsa dei sintomi o verso l'insorgenza di una disfunzione sistolica del VS nell'IA asintomatica è più graduale e lenta rispetto alla IM, soprattutto nei pazienti più giovani (1,44-46), con un tasso di eventi medio di solo il 4% per anno. I 3 studi di maggiori dimensioni sulla storia naturale della IA (44-46) forniscono dati sovrapponibili circa la velocità con cui compaiono gli eventi clinici (morte, sintomi o disfunzione sistolica del VS) nei pazienti asintomatici (**Figura 5**).

Siccome la maggior parte di questi eventi è costituita dalla comparsa di sintomi tali da indirizzare l'esecuzione di un intervento di SVA efficace al momento giusto, gli endpoint indicati solitamente non sono irreversibili. Di conseguenza, un'anamnesi dettagliata che dimostri i sintomi resta il test più efficace per la valutazione iniziale e per il follow-up dei pazienti con IA. Tuttavia, è anche evidente che la morte o la disfunzione VS asintomatica rappresentano oltre il 33% degli eventi clinici, per cui è necessario un test più oggettivo, al di là di un'attenta anamnesi, come parte di una valutazione dei pazienti asintomatici. Le serie che forniscono dati longitudinali indicano che i pazienti con le maggiori probabilità di sviluppare sintomi o disfunzione sistolica del VS possono essere identificati, sia alla valutazione iniziale che durante studi seriat, in base all'entità della dilatazione del VS e alla risposta all'esercizio della frazione di eiezione del VS (1,44-46). Le linee-guida sanciscono che la gravità del carico di volume costituisce una variabile importante da osservare (**Tabella 4**) (1,2).

Queste raccomandazioni delle linee-guida non sono state testate prospetticamente, ma uno studio post-operatorio a lungo termine (47) ha documentato un miglioramento della sopravvivenza quando i pazienti vengono sottoposti precocemente alla SVA, immediatamente dopo l'insorgenza di sintomi anche lievi, o di una disfunzione del VS lieve (frazione di eiezione fra 45 e 50%) o di una dilatazione lieve del VS (diametro telesistolico fra 50 mm e 55 mm), anziché attendere che compaiano sintomi più gravi oppure una disfunzione ventricolare sinistra più grave (**Figura 6**).

Non è stato chiaramente determinato se le dimensioni sistolica e diastolica del VS debbano essere indicizzate per le dimensioni corporee e quale sia l'indice più appropriato (fra superficie corporea e indice di massa corporea); abbiamo inoltre a disposizione solo dati limitati circa le soglie oltre le quali raccomandare la SVA (41). Malgrado le linee-guida, sembra accettabile raccomandare la SVA in un paziente con IA grave per il quale venga documentato un costante e progressivo incremento del volume del VS o una riduzione della frazione di eiezione del VS in studi seriati. Stabilire il timing ottimale della SVA è più spesso un'arte che una scienza. Sono necessari marcatori più oggettivi di una incombente disfunzione miocardica, ma questi restano tuttora evanescenti.

Inoltre, basare l'opzione per l'intervento chirurgico solamente sulla frazione di eiezione e sulle dimensioni interne del VS può non essere sufficiente in tutti i pazienti. In aggiunta alla intrinseca variabilità di questi parametri, la frazione di eiezione notoriamente fluttua in base a pressione arteriosa e ad altre condizioni di carico e i diametri in asse corto del VS non riflettono adeguatamente l'elevata variabilità interindividuale della geometria tridimensionale di un ventricolo sinistro con sovraccarico di volume. C'è una significativa scarsità di nuove evidenze emergenti che possano guidare le decisioni terapeutiche e modificare le attuali raccomandazioni per la SVA. Le raccomandazioni contenute nelle linee-guida si basano su metodiche disponibili oltre due decenni fa, epoca in cui sono stati eseguiti gli studi che forniscono la maggior parte delle evidenze attuali circa la storia naturale a lungo termine di questa patologia e gli eventi post-operatori. Piuttosto che basarsi sui diametri del VS in monodimensionale, è necessario valutare rigorosamente in maniera prospettica la geometria, il volume del VS e la funzione sistolica regionale e globale del VS, cosa ormai ampiamente fattibile grazie alle innovative modalità di imaging attualmente disponibili (48). Solo in tempi molto recenti sono stati standardizzati i criteri per la misurazione dei volumi del VS mediante ecocardiografia (49), i quali non sono peraltro ancora stati sottoposti ad approfonditi studi di lungo termine in numeri sufficientemente ampi di pazienti.

Nell'unico studio che ha finora valutato la misurazione del volume del VS come predittore di prognosi in pazienti asintomatici con IA e normale frazione di eiezione del VS, Detaint et al. (50) hanno dimostrato che le misure volumetriche sono superiori rispetto ai diametri lineari del VS per l'identificazione dei pazienti a rischio di morte, fibrillazione atriale o scompenso cardiaco. Questo studio ha documentato anche che le misurazioni quantitative del volume di rigurgito e della frazione di rigurgito costituiscono predittori più potenti rispetto ai parametri indicati nelle linee-guida attuali. Questi dati illustrano le potenzialità di parametri più avanzati, in grado di fornire una migliore discriminazione rispetto ai parametri che vengono oggi misurati di routine.

Va sottolineato che i pazienti studiati da Detaint et al. (50) avevano anche un tasso di eventi di gran lunga superiore rispetto a quello riportato negli studi precedenti sulla storia naturale della IA, i quali costituiscono la bibliografia delle linee-guida attuali (1); in particolare, il rischio di morte risulta di 10 volte superiore (2,2% per anno) rispetto al tasso medio di mortalità degli studi precedenti (0,2% per anno). Il maggior tasso di eventi fatali e non fatali riportato da Detaint et al. (50) si può spiegare con importanti differenze di età: 60 anni nei pazienti in quello studio, rispetto a una media di 39 anni nelle serie di storia naturale citate nelle linee-guida (1). I pazienti più anziani con IA asintomatica possono presentare un tasso di eventi clinici superiore rispetto a quello dei pazienti più giovani a causa di una coronaropatia concomitante. Inoltre, un carico di volume significativo può essere meno tollerato negli

anziani che hanno una ridotta compliance vasale e un'aumentata rigidità miocardica. Ciò sottolinea la necessità di nuovi parametri addizionali per la valutazione dell'anatomia e della funzione cardiovascolare, al di là degli attuali standard relativi a dimensioni, volumi e frazione di eiezione del VS. Sono ora disponibili metodiche innovative per la valutazione della funzione miocardica sistolica e diastolica mediante Doppler tissutale e *speckle tracking*, e la risonanza magnetica cardiaca ha la potenzialità di identificare e quantificare la fibrosi interstiziale che si sviluppa come parte del processo di ipertrofia cronica. Questi dati possono costituire indizi importanti per un intervento cardiocirurgico precoce. Sebbene tali indici siano stati valutati più estensivamente nei pazienti con stenosi aortica (51-53), diversi gruppi stanno lavorando attivamente per stabilirne il significato anche nel contesto di una IA (54,55). È anche necessario identificare i biomarcatori sierici in grado di preannunciare una disfunzione miocardica incombente; saranno necessari studi prospettici disegnati in maniera adeguata per determinare il loro ruolo potenziale nel processo decisionale relativo a stabilire l'indicazione alla SVA (56). La predizione di eventi post-chirurgici basata su parametri surrogati, come le variazioni del volume e della funzione del VS, non è ormai più adeguata. Per spingersi verso un'indicazione chirurgica precoce, sarà necessario dimostrare che i nuovi parametri predicono un miglioramento della sopravvivenza. La prognosi sfavorevole dei pazienti con una grave disfunzione VS pre-operatoria e una persistente disfunzione del VS dopo la SVA riportata nei decenni precedenti può non essere più una realtà incontrovertibile nell'era attuale, in cui sono disponibili tecniche chirurgiche migliori, terapie farmacologiche aggressive per lo scompenso cardiaco e dispositivi impiantabili innovativi (pacemaker biventricolari/defibrillatori) (57).

## Conclusioni

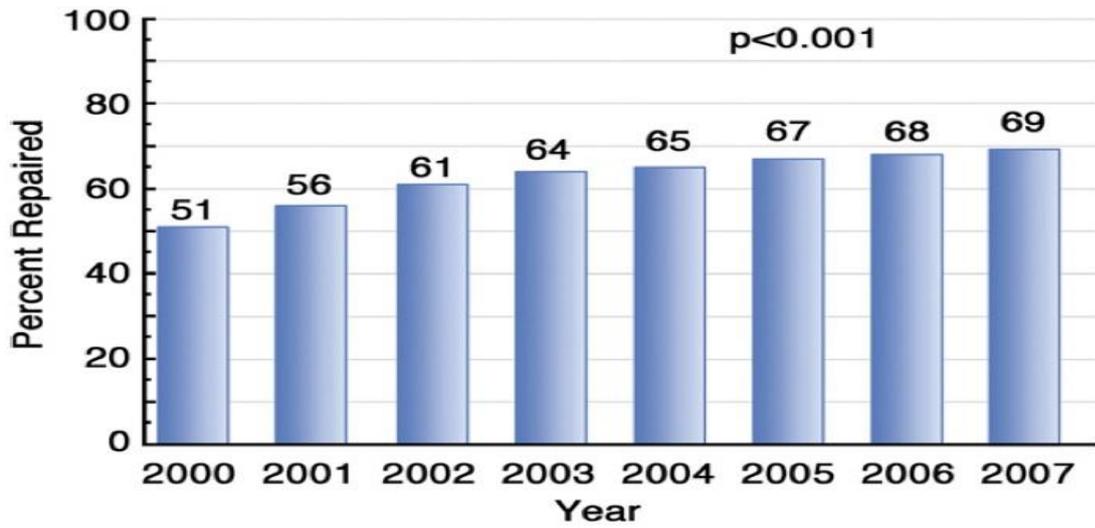
Nei pazienti affetti da una insufficienza valvolare, bisogna intervenire chirurgicamente in una fase che si possa considerare tardiva nella storia naturale della malattia, tanto da giustificare i rischi correlati alla cardiocirurgia, ma che sia al tempo stesso una fase precoce, tanto da prevenire la comparsa di una disfunzione del VS, una ipertensione polmonare e/o una aritmia cronica irreversibili. Il bilancio fra storia naturale e rischi chirurgici a breve/lungo termine è chiaramente a favore dell'intervento nei pazienti sintomatici e in quelli che presentano una disfunzione del VS. A mano a mano che il bilancio si sposta verso un intervento precoce in pazienti asintomatici, è essenziale che i pazienti vengano indirizzati presso centri chirurgici di reale eccellenza nella riparazione della valvola mitralica e nella SVA. Allo stesso modo è importante che i pazienti vengano valutati da cardiologi con sufficiente esperienza e capacità di giudizio clinico nella determinazione del momento ottimale in cui riferire il paziente al cardiocirurgo. La messa a punto di una strategia ottimale per la gestione dei pazienti valvulopatici è ostacolata dalla mancanza di trial clinici prospettici definitivi. È necessario realizzare trial clinici mirati a stabilire quale sia la strategia ottimale per la gestione dei pazienti con IM o IA gravi asintomatiche (se chirurgica o conservativa) e quali siano le metodiche più appropriate per la stratificazione del rischio, al fine di guidare correttamente la futura gestione di queste condizioni cliniche con elevata prevalenza nella popolazione attuale.

## Bibliografia di riferimento

1. Bonow RO, Ciaballo B, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e1-148.
2. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.
3. Tricoci P, Allen KM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009;301:831-41.
4. 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;54:2251-60.
5. Gammie JS, Sheng S, Griffith BP, et al. Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Database. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1431-9.
6. Mohty D, Orszulak TA, Schaff HV, Avierinos JF, Tajik JA, Enriquez-Sarano M. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. *Circulation* 2001;104:11-7.
7. David TE, Ivanov J, Armstrong S, Rakowski H. Late outcomes of mitral valve repair for floppy valves: implications for asymptomatic patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1143-52.
8. Suri RM, Schaff HV, Dearani JA, et al. Survival advantage and improved durability of mitral repair for leaflet prolapse subsets in the current era. *Ann Thorac Surg* 2006;82:819-27.
9. Flameng W, Meuris B, Herijgers P, Herregods MC. Durability of mitral valve repair in Barlow disease versus fibroelastic deficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:274-82.
10. Castillo JG, Anyanwu AC, Fuster V, Adams DH. A near 100% repair rate for mitral valve prolapse is achievable in a reference center: implications for future guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144: 308-12.
11. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005;352:875-83.
12. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2006;113: 2238-44.
13. Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, et al. Outcomes in mitral regurgitation due to flail leaflets: a multicenter European study. *J Am Coll Cardiol* 2008;1:133-41.
14. Kang DH, Kim JH, Rim JH, et al. Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2009;119:797-804.
15. Rosen S, Borer JS, Hochreiter C, et al. Natural history of the asymptomatic/minimally symptomatic patient with severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse and normal right and left ventricular performance. *Am J Cardiol* 1994;74:374-80.
16. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc EchoCardiogr* 2003;16:777-802.
17. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, et al. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications. *Circulation* 1999;99:400-5.
18. Jokinen JJ, Hipeläinen MJ, Pitkänen OA, Hartikainen JE. Mitral valve replacement versus repair: propensity-adjusted survival and quality-of-life analysis. *Ann Thorac Surg* 2007;84:451-8.

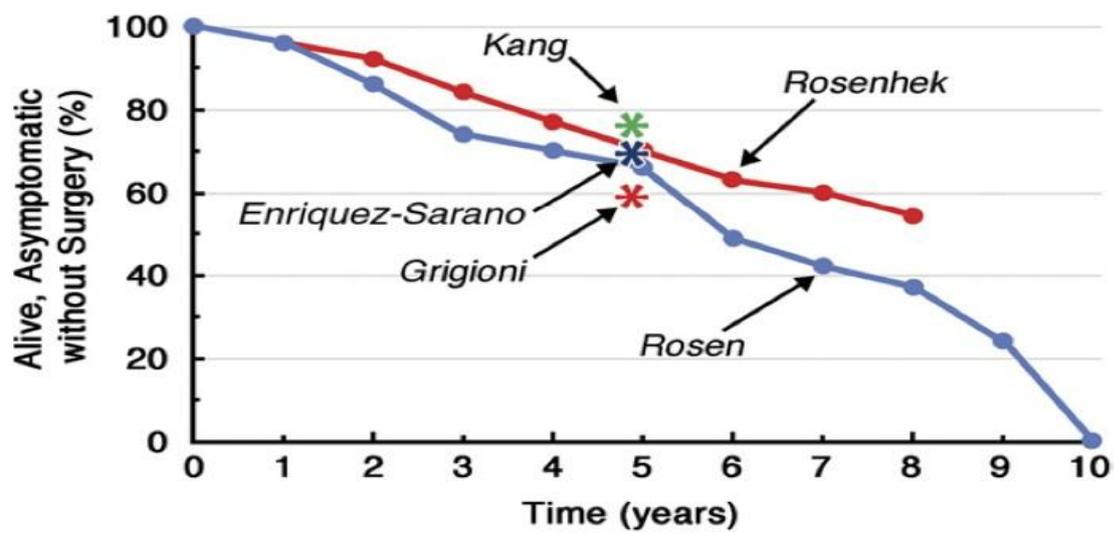
19. Shuhaiber J, Anderson RJ. Meta-analysis of clinical outcomes following surgical mitral valve repair or replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:267-75.
20. Chikwe J, Goldstone AB, Passage J, et al. A propensity score adjusted retrospective comparison of early and mid-term results of mitral valve repair versus replacement in octogenarians. *Eur Heart J* 2011;32:618-26.
21. Gammie JS, O'Brien SM, Griffith BP, Ferguson TB, Peterson ED. Influence of hospital procedural volume on care process and mortality for patients undergoing elective surgery for mitral regurgitation. *Circulation* 2007;115:881-6.
22. Goodney PP, O'Connor GT, Wennberg DE, Birkmeyer JE. Do hospitals with low mortality rates in coronary artery bypass also perform well in valve replacement? *Ann Thorac Surg* 2003;76:1131-7.
23. Bolling SF, Li S, O'Brien SM, Brennan JM, Prager RL, Gammie JS. Predictors of mitral valve repair: clinical and surgeon factors. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1904-12.
24. Bridgewater B, Hooper T, Munsch C, et al. Mitral repair best practice: proposed standards. *Heart* 2006;92:939-44.
25. Mirabel M, Iung B, Baron G, et al. What Are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who Are denied surgery? *Eur Heart J* 2007;28:1358-65.
26. Toledano K, Rudski LG, Huynh T, Béïque F, Sampalis J, Morin J. Mitral regurgitation: determinants of referral for cardiac surgery by Canadian Cardiologists. *Can J Cardiol* 2007;23:209-14.
27. Bach DS, Awaia M, Gurm HS, Kohnstamm S. Valvular heart disease: failure of guideline adherence for intervention in patients with severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:860-5.
28. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation* 2005;112:745-58.
29. 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; 103:1759-64.
30. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure trial. *Circulation* 2012;125:2639-48.
31. Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, et al. Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. *Am Heart J* 2000;139:596-608.
32. St. John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985-90.
33. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1-90.
34. 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;45:381-7.
35. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, et al. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2191-201.
36. Braunberger E, Deloche A, Berrebi A, et al. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with Carpentier's techniques in nonrheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation* 2001;104:118-111.
37. McGee EC, Gillinov AM, Blackstone EH, et al. Recurrent mitral regurgitation after annuloplasty for functional ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:916-24.
38. O'Gara PT, Garner T. The Cardiothoracic Surgery Network: randomized clinical trials in the operating room. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:830-4.

39. Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, et al. Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2183-9.
40. Bonow RO, Dodd JT, Maron BJ, et al. Long-term serial changes in left ventricular function and reversal of ventricular dilatation after valve replacement for chronic aortic regurgitation. *Circulation* 1988;78: 1108-20.
41. 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;99:1851-7.
42. Pettersson GB, Crucean AC, Savage R, et al. Toward predictable repair of regurgitant aortic valves: a systematic morphology-directed approach to bicommissural repair. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:40-9.
43. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, et al. Aortic regurgitation complicated by extreme left ventricular dilation: long-term outcome after surgical correction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:670-7.
44. 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;84:1625-35.
45. Tornos MP, Olona M, Permanyer-Miralda G, et al. Clinical outcome of severe asymptomatic chronic aortic regurgitation: a long term prospective follow up study. *Am Heart J* 1995;130:333-9.
46. Borer JS, Hochreiter C, Herrold E, et al. Prediction of indications for valve replacement among asymptomatic or minimally symptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular performance. *Circulation* 1998;97:525-34.
47. 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;47:1012-7.
48. Schiros CG, Dell'Italia LJ, Gladden JD, et al. Magnetic resonance imaging with 3-dimensional analysis of left ventricular remodeling in isolated mitral regurgitation: implications beyond dimensions. *Circulation* 2012;125:2334-42.
49. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18: 1440-63.
50. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Maalouf J, et al. Quantitative echocardiographic determinants of clinical outcome in asymptomatic patients with aortic regurgitation: a prospective study. *J Am Coll Cardiol Img* 2008;1:1-11.
51. Dweck IM, Joshi S, Murigu T, et al. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1271-9.
52. Herrmann S, Störk S, Niemann M, et al. Low-gradient aortic valve stenosis: myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:402-12.
53. Ng ACT, Delgado V, Bertini M, et al. Alterations in multidirectional myocardial functions in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction: a two-dimensional speckle tracking analysis. *Eur Heart J* 2011;32:1542-50.
54. Olsen NT, Sogaard P, Larsson HB, et al. Speckle tracking echocardiography for predicting outcome in chronic aortic regurgitation during conservative management and after surgery. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4:223-30.
55. Bonow RO. Aortic regurgitation: time to reassess timing of valve replacement? *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4:231-3.
56. Pizzaro R, Bazzino OO, Oberti PF, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of B-type natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1705-14.
57. Bhudia SK, McCarthy PM, Kumpati GS, et al. Improved outcomes after aortic valve surgery for chronic aortic regurgitation with severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1465-71.



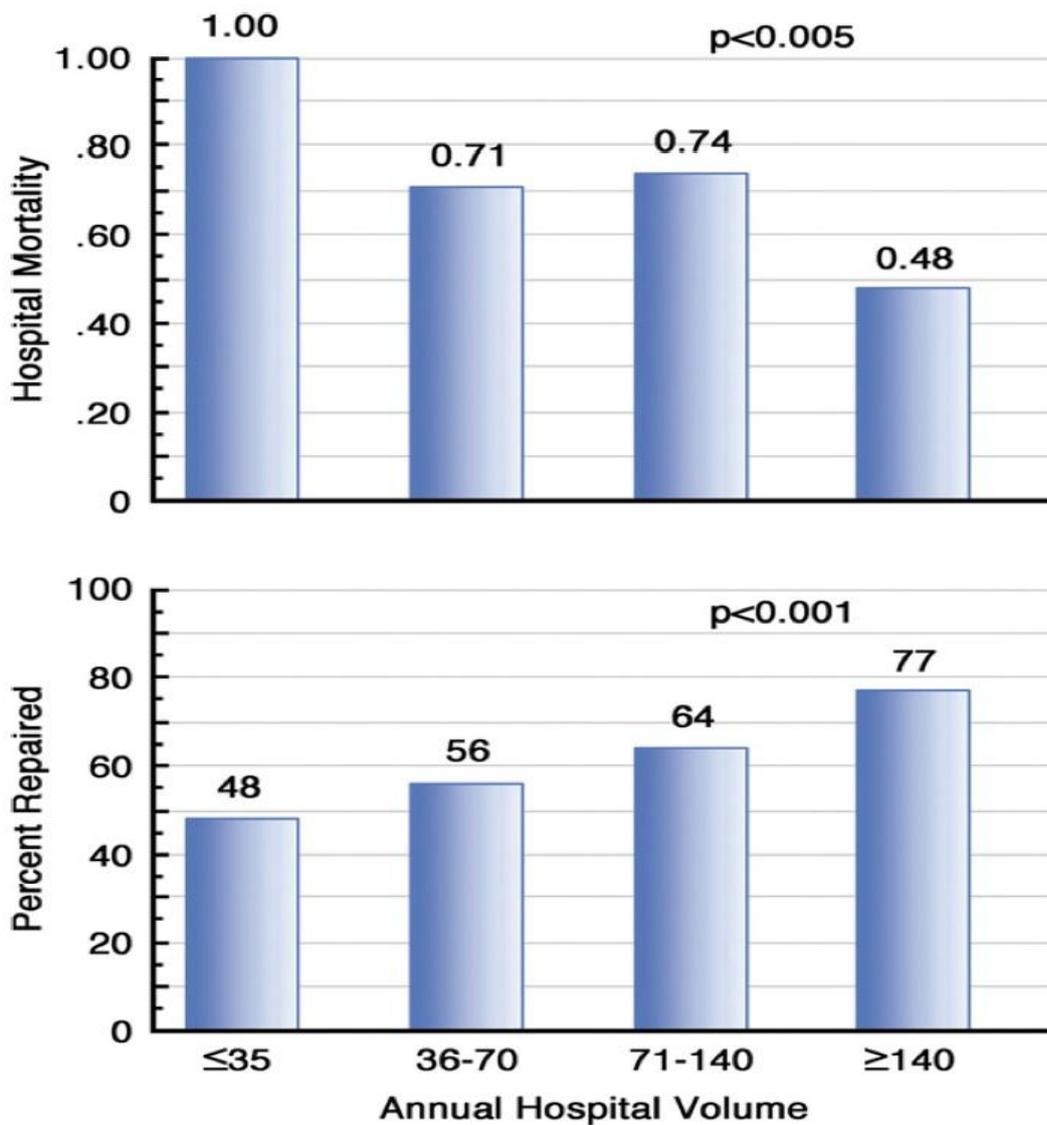
**Figure 1** Mitral Valve Repair 2000 Through 2007

Percentage of patients in the Society of Thoracic Surgeons Database undergoing mitral valve repair for primary mitral regurgitation from 2000 through 2007. Data include 47,126 patients at 910 hospitals. Patients with mitral stenosis, endocarditis, previous cardiac surgery, shock, emergency surgery, and concomitant coronary artery bypass graft or aortic valve surgery are excluded. Reprinted, with permission, from Gammie et al. (5).



**Figure 2** Natural History of Degenerative Mitral Regurgitation

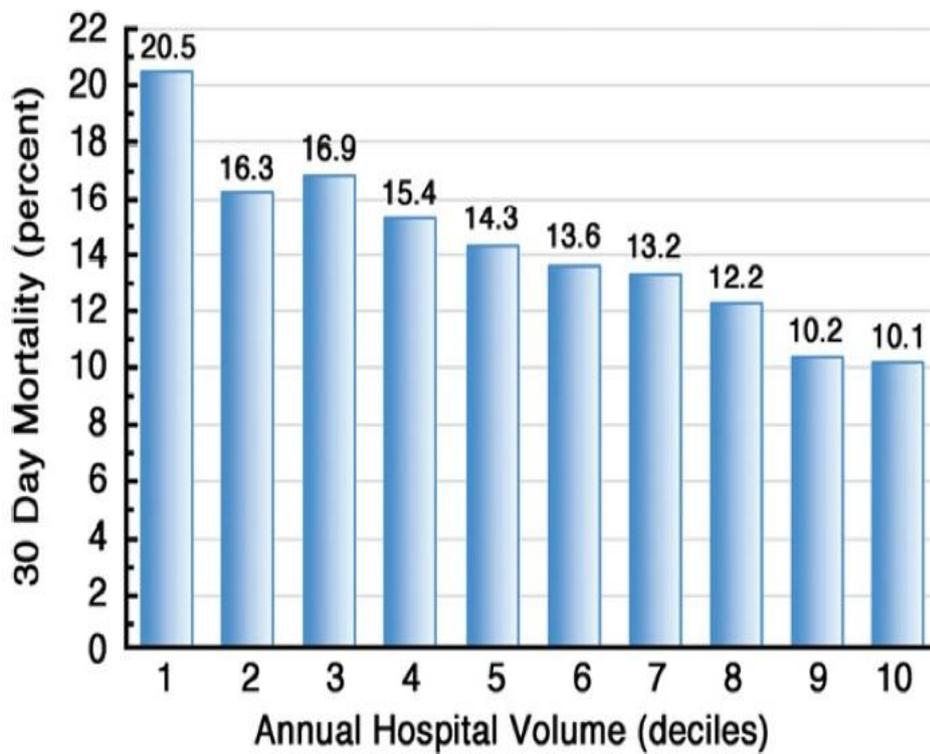
Natural history of asymptomatic patients with degenerative mitral regurgitation and normal left ventricular systolic function. Data from Enriquez-Sarano et al. (11), Rosenhek et al. (12), Grigioni et al. (13), Kang et al. (14), Rosen et al. (15).



**Figure 3**

**Hospital Volume of Mitral Valve Surgery and Outcomes**

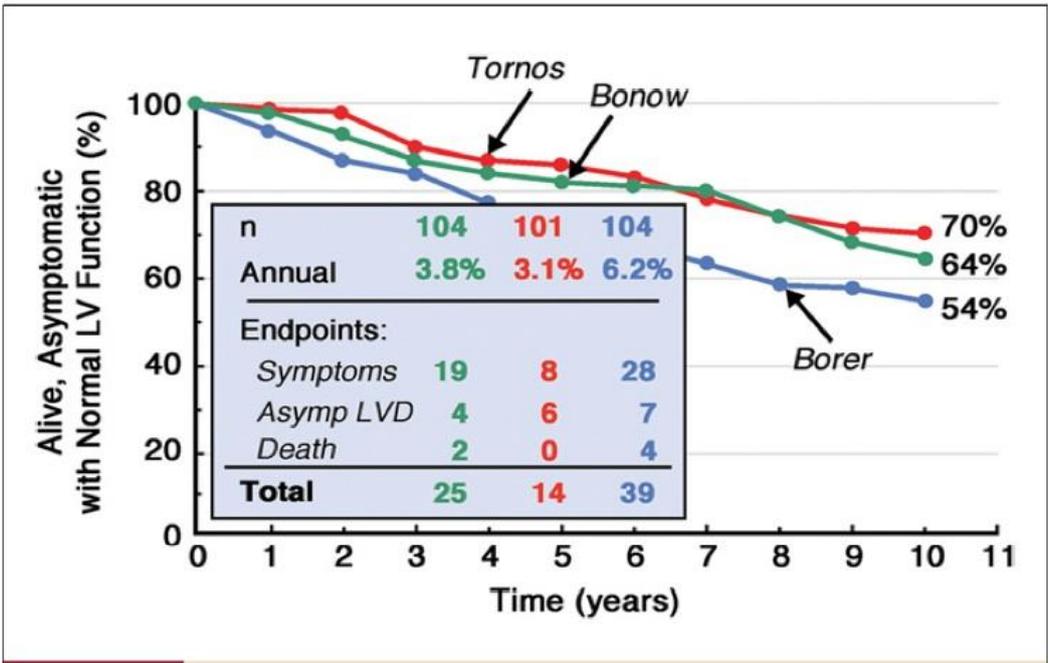
Data linking volume of mitral valve surgery to in-hospital mortality and the frequency of mitral valve repair. Data include 13,614 patients at 575 hospitals. Hospitals are divided into quartiles of mitral valve surgery volume, with mortality at the lowest-volume centers set at 1.0. Patients with mitral stenosis, previous cardiac surgery, shock, recent myocardial infarction, and concomitant surgery (other than tricuspid valve procedures) are excluded. Reprinted, with permission, from Gammie et al. (21).



**Figure 4**

**Hospital Volume and Outcome of Mitral Valve Replacement**

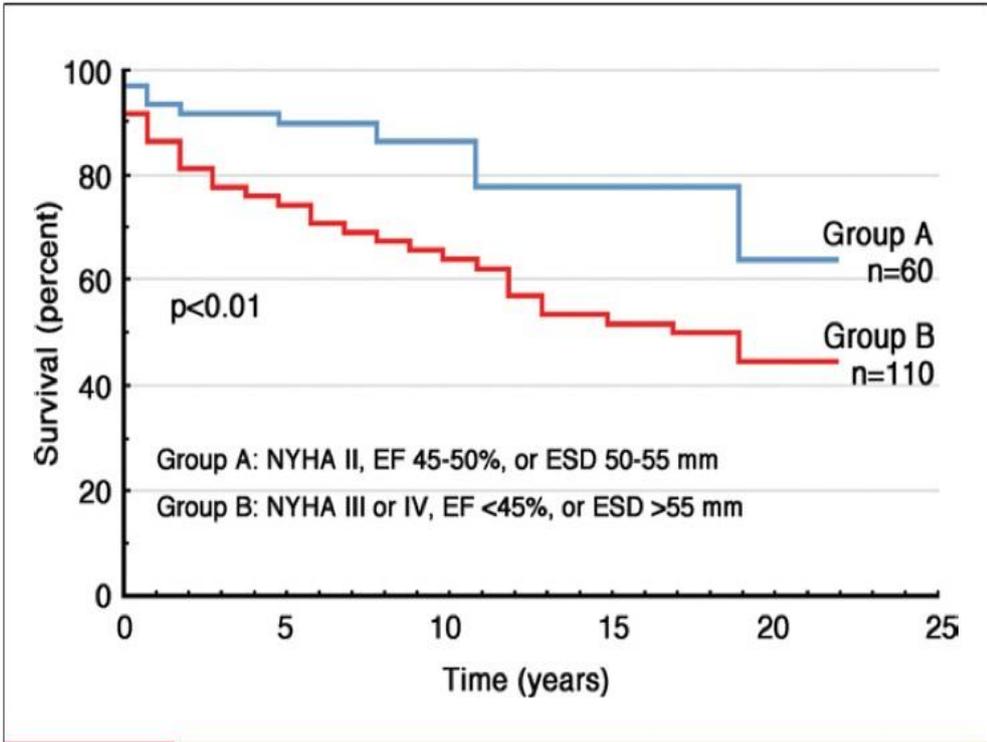
Relationship between hospital volume and in-hospital mortality for mitral valve replacement in patients enrolled in Medicare, including 61,252 mitral valve operations in 684 U.S. hospitals. Data from a table in Goodney et al. (22).



**Figure 5**

**Natural History of Asymptomatic Aortic Regurgitation**

Natural history of asymptomatic patients with aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. Data from Bonow et al. (44), Tornos et al. (45), and Borer et al. (46). Asymp LVD = asymptomatic left ventricular dysfunction (ejection fraction <50%); LV = left ventricular.



**Figure 6** Survival After Aortic Valve Replacement for Aortic Regurgitation

Long-term survival after valve replacement for aortic regurgitation demonstrating improved outcome with early surgery. Reprinted, with permission, from Toranos et al. (47). EF = ejection fraction; ESD = end-systolic dimension; NYHA = New York Heart Association.

**Table 1****Guideline Recommendations for Surgery for Degenerative Mitral Regurgitation**

Indication	ACC/AHA	ESC/EACTS
Symptomatic patients	Class I	Class I
Asymptomatic patients		
LV systolic dysfunction*	Class I	Class I
Pulmonary hypertension		
PASP >50 mm Hg at rest	Class IIa	Class IIa
PASP >60 mm Hg with exercise	Class IIa	Class IIb
Atrial fibrillation	Class IIa	Class IIa
Normal LV function, repair feasible	Class IIa	Class IIa†

This is a simplified table. See full guidelines (1,2) for complete recommendations. \*Defined as ejection fraction  $\leq 60\%$  or elevated end-systolic diameter ( $\geq 40$  mm in ACC/AHA guidelines;  $> 45$  mm in ESC/EACTS guidelines). †Specifically for patients with flail leaflet and end-systolic dimension  $\geq 40$  mm; there is a separate class IIb recommendation for such patients with left atrial volume index  $\geq 60$  ml/m<sup>2</sup>.

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; ESC/EACTS = European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery; LV = left ventricular; PASP = pulmonary artery systolic pressure.

**Table 2****Mortality of Asymptomatic Patients  
With Degenerative MR Without Surgery**

<b>First Author (Ref. #)</b>	<b>No. of Patients</b>	<b>Mortality Rate, %/yr</b>	<b>Mean Age, yrs</b>	<b>Mean LVEDD, mm</b>
Enriquez-Sarano et al. (11)	Severe MR 198	8.4	61	61
	Moderate MR 129	6.7	65	54
Rosenhek et al. (12)	132	0*	55	56
Grigioni et al. (13)	394	2.8	64	59
Kang et al. (14)	286	0.7	50	57

\*2 deaths occurred in patients who fulfilled guideline criteria for surgery but refused the operation.

LVEDD = left ventricular end-diastolic dimension; MR = mitral regurgitation.

**Table 3****Guideline Recommendations  
for Surgery for Functional MR**

<b>Indication</b>	<b>ACC/AHA</b>	<b>ESC/EACTS</b>
Severe MR, EF >30%, undergoing CABG		Class I
Moderate MR, undergoing CABG		Class IIa
Severe MR, EF <30%, option for CABG and evidence of viability		Class IIa
Severe MR, EF >30%, no option for CABG, symptoms despite optimal medical therapy (including CRT), low comorbidity		Class IIb
Severe MR, EF <30%, NYHA FC III-IV symptoms despite optimal medical therapy (including CRT)	Class IIb	

This is a simplified table. See full guidelines (1,2) for complete recommendations.

CABG = coronary artery bypass graft; CRT = cardiac resynchronization therapy; EF = ejection fraction; MR = mitral regurgitation; NYHA FC = New York Heart Association functional class; other abbreviations as in Tables 1 and 2.

**Table 4****Guideline Recommendations for Surgery in Patients With Aortic Regurgitation**

<b>Indication</b>	<b>ACC/AHA</b>	<b>ESC/EACTS</b>
Symptomatic patients	Class I	Class I
Undergoing CABG or surgery on aorta or another valve	Class I	Class I
<b>Asymptomatic patients</b>		
LV systolic dysfunction (EF $\leq$ 50%)	Class I	Class I
Severe LV dilation (LVEDD $>$ 75 mm or ESD $>$ 55 mm)	Class IIa	—
Progressive LV dilation (LVEDD $>$ 70 mm or ESD $>$ 50 mm)	Class IIb	Class IIa

This is a simplified table. See full guidelines (1,2) for complete recommendations.

ESD = end-systolic dimension; other abbreviations as in Tables 1, 2, and 3.