

# 无症状重度主动脉瓣狭窄的评估管理及干预时机

施林, 达尼亚尔·迪力木拉提, 张宇林, 严飞\*

新疆医科大学第一附属医院心脏外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月8日; 发布日期: 2023年3月15日

## 摘要

主动脉瓣狭窄(Aortic valve stenosis, AS)是一种常见的心脏瓣膜疾病, 多见于老年人。根据目前的指南, 建议对有症状的重度AS进行干预。然而, 高达50%的重度AS患者在诊断时没有症状, 当症状出现或出现左心功能不全时, 可以考虑进行主动脉瓣置换术, 但支持这些指征的证据有限。无症状重度AS的最佳干预时机和方式仍存在争议。在某些情况下, 在亚临床不可逆心肌损伤发生之前, 某些群体越来越多地支持早期手术干预。此外, 随着经皮和外科手术方法的不断进步, 死亡率和围手术期并发症的显著减少, 许多研究者主张对这些患者进行早期干预。本综述重点介绍了对无症状重度主动脉瓣狭窄的当代评估和处理, 并总结了目前关于此类患者早期手术的最佳介入时机和适应症的科学证据。

## 关键词

主动脉瓣狭窄, 无症状重度主动脉瓣狭窄, 手术干预, 综述

# Assessment and Management of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis and Timing of Intervention

Lin Shi, Daniyal Dili Mulatti, Yulin Zhang, Fei Yan\*

Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 13<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 8<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 15<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 施林, 达尼亚尔·迪力木拉提, 张宇林, 严飞. 无症状重度主动脉瓣狭窄的评估管理及干预时机[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3575-3580. DOI: 10.12677/acm.2023.133512

## Abstract

**Aortic valve stenosis (AS) is a common heart valvular disease, which is more common in the elderly. According to the current guidelines, intervention for severe symptomatic AS is recommended. However, up to 50 percent of patients with severe AS are asymptomatic at the time of diagnosis, and aortic valve replacement can be considered when symptoms or left ventricular insufficiency occur, but there is limited evidence to support these indications. The best time and method of intervention for asymptomatic severe AS are still controversial. In some cases, some groups increasingly support early surgical intervention before subclinical irreversible myocardial injury occurs. In addition, with the continuous progress of percutaneous and surgical methods and the significant reduction of mortality and perioperative complications, many researchers advocate early intervention for these patients. This review focuses on the contemporary evaluation and management of asymptomatic severe aortic stenosis and summarizes the current scientific evidence for the best timing and indications of early intervention for such patients.**

## Keywords

**Aortic Valve Stenosis, Asymptomatic Severe Aortic Valve Stenosis, Surgical Intervention, Review**

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

主动脉瓣狭窄(Aortic valve stenosis, AS)是一种常见的心脏瓣膜疾病,随着发达国家人口老龄化,主动脉狭窄是造成重大健康负担的原因之一,并且随着年龄的增长发病率不断上升[1]。由于缺乏预防或治疗 AS 的药物治疗,主动脉瓣置换术(aortic valve replacement, AVR),包括外科主动脉瓣置换术(SAVR)和经导管主动脉瓣置换术(TAVR)已成为治疗的最终选择[2]。对于有症状的严重高压差 AS,美国心脏协会/美国心脏病学会(AHA/ACC)指南中是 IA 推荐,欧洲心脏病学会(ESC)/欧洲心胸外科协会(EACTS)指南中是 IB 推荐[3] [4]。然而,高达 50%的严重 AS 患者在诊断时没有症状,这些患者的最佳管理策略目前仍然存在争议[5] [6]。外科手术干预在无症状性重度 AS 中的作用尚不清楚且证据有限[2]。考虑到 AVR 的死亡风险,常规指南建议对无症状的重度 AS 采取观察等待策略,如果出现症状或左心室收缩功能不全,患者需要及时进行 AVR [7]。这一建议是基于手术干预的潜在死亡率益处可能不会超过其手术风险[3] [4] [8]。对无症状的严重 AS 采取观察等待策略仅仅是基于小队列和单中心回顾性研究[9]。一些研究显示了关于无症状重度 AS 的高患病率,其中近 50%进展到需要 AVR 的症状状态,同时对这一类人群的手术干预时机提出了质疑[10] [11]。许多研究者主张对这些患者进行早期干预。此综述重点介绍了对 AS 的当代评估和处理,并总结了目前关于此类患者早期 AVR 的最佳干预时机和适应症的科学证据。

## 2. 流行病学和患病率

AS 的病因存在显著的地域差异,风湿性瓣膜病是发展中国家最常见的病因,常合并二尖瓣和主动脉瓣病变。在欧洲和北美等发达国家,AS 的主要病因是先天性二叶瓣畸形或三叶瓣的钙化受累[12]。一项对 3273 名参与者的前瞻性研究得出结论,AS 的患病率随着年龄的增长而增加,80~89 岁时为 9.8%,70~79

岁时为 3.9%，60~69 岁时为 1.3%，50~59 岁时为 0.2% [13]。

### 3. 诊断检查

AS 的初步检查包括心电图、胸部 X 光、全血计数、血清电解质水平、心脏生物标志物和多种成像方式。二维或多普勒超声心动图是诊断 AS 的标准成像手段，用于评估其病因、瓣膜钙化的严重程度、冠状动脉开口位置、节段性室壁运动异常，以及是否存在心肌病或瓣膜病[14] [15]。目前国际上对 AS 患者的超声心动图评估建议依赖于平均压差、跨瓣峰值速度(Vmax)和瓣膜面积的测量[16]。尽管理论上前瓣膜面积是评估严重性的理想测量方法，但仍有许多技术限制。因此，临床决策应考虑其他参数：功能状态、每搏量、多普勒速度指数、瓣膜钙化程度、左心室功能、左心室肥厚的存在或不存在、血流状况以及血压控制的充分性[16]。根据压差、流量和左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)可以分为高压差 AS、低流量，低压差，EF 降低(LVEF < 50%)、低流量，低压差 AS，保留 EF (LVEF ≥ 50%) 的 AS、正常血流，低压差，保留 EF (LVEF ≥ 50%)的 AS 四大类。在所有条件下瓣膜面积均小于 1 cm<sup>2</sup>。

### 4. 目前指南瓣膜置换的适应症

根据最新的欧洲心脏病学会(ESC)/欧洲心胸外科协会(EACTS) 2021 年心脏瓣膜指南[4]，对于无其他原因的重度主动脉瓣狭窄和左心室射血分数(LVEF) < 55%的无症状患者，应考虑进行干预(IIa)。推荐对于 LVEF > 55%、运动试验结果正常的无症状患者，在干预风险低且满足以下条件之一时，应考虑进行干预(IIa)：1) 极重度主动脉瓣狭窄平均压差 ≥ 60 mmHg 或最大峰值流速(Vmax) ≥ 5 m/s；2) 严重的瓣膜钙化(推荐行 CCT 评估)且 Vmax 进展 ≥ 0.3 m/s/年；3) 经多次检测确认脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平显著提高(大于经性别、年龄校正的正常值 3 倍)，且无其他的原因解释。根据无症状重度 AS 中 AVR 的适应证，可以通过早期手术干预(SAVR 或 TAVR)或观察等待，并对患者进行细致的教育，按规定的的时间间隔进行重新评估，指导无症状重度 AS 的管理。

观察等待是一种更安全、更合适的策略，除非他们有一个或多个快速血流动力学进展的预测因子，可以将患者管理策略转向早期手术干预，而不是观察等待，因为他们面临更高的不良结果风险[17]。无症状重度 AS 患者是否没有症状的确认可以通过运动试验进行评估，这也允许评估运动引起的生理变化[3]。尽管 AHA/ACC 指南没有评论生物标志物在 AS 中的作用，但 ESC/EACTS 指南目前表明，对于无症状、钠尿肽水平显著升高三倍于正常范围的患者，在校正年龄和性别后，瓣膜置换是合理的(IIa)。经反复测量证实，没有其他解释[3]。当 LVEF 仍然保留时，左心室整体应变降低是亚临床心肌功能障碍的早期标志，也与心肌纤维化的存在有关[18]。在最近的一项荟萃分析中，绝对整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS) > -14.7% 的患者的死亡风险是 2.5 倍[19]。左心房大小随着舒张期功能障碍的恶化而增加，反映了左心室充盈压力增加的幅度和慢性程度。并与 AS 患者的不良心脏事件有关[20]。肺动脉高压是疾病晚期的标志，也是 AS 的一个强有力的预后参数[21]。组织病理学研究表明，推动左室失代偿和从肥厚向心衰转变的两个关键过程是进行性心肌细胞死亡和心肌纤维化。高敏肌钙蛋白-I (HsTnI)水平现在可以检测到由于心肌梗死以外的一系列不同心血管疾病引起的低水平心肌细胞死亡和损伤。在 AS 患者中，hsTnI 水平与冠状动脉疾病的负担无关，而是与肥厚反应的大小和心肌纤维化的存在或不存在有关[22]。另一方面，心脏磁共振成像可以应用广泛的晚期钆增强(late-gadolinium enhancement, LGE)技术检测 AS 患者的替代性纤维化区域[23]。观察到 LGE 的中壁模式，可与其他原因(如心肌梗死和心脏淀粉样变性)造成的疤痕区分开来。这种模式还与左心室失代偿的多个其他标记物相关，包括晚期左心室肥厚、舒张期和收缩功能减退、症状状态增加和运动能力降低[24]。中壁 LGE 已被证实为一种强有力的长期预后标记物[25] [26]。这是以剂量依赖的方式发生的，LGE 越多，不良心血管事件的发生率就越高。因此，考虑是否应

该在首次发现中壁 LGE 时进行 AVR 以防止纤维化的进一步发展和改善长期临床结果的理论正在演变。

## 5. 早期手术干预与观察等待

在 AS 患者中确定 AVR 的最佳时机不仅取决于瓣膜病变的严重程度,还取决于所应用手术的安全性、有效性和长期结果。在患者无症状的情况下进行早期干预会使患者面临手术并发症和长期并发症(出血、栓塞、瓣膜旁漏、心内膜炎)。此外,干预越早,未来因假体退变再次干预的概率越高。相反,推迟 AVR 会带来真实的威胁生命事件的风险,并有发展不可逆的心脏结构损伤的风险,这会恶化干预后的预后。如果患者年龄变大,干预本身的风险也会更高。为了确定早期 AVR 与目前的建议(如果患者出现症状或 LVEF 下降到 55%以下,则临床警觉和 AVR)是否有利于无症状严重患者,两项随机对照试验和几项荟萃分析最近已经发表。2020 年发表的 RECOVERY 试验将 145 名无症状重度主动脉瓣狭窄的患者随机分为早期手术组和保守治疗组。经过 6 年的中位随访期后,早期手术组和保守治疗组的全因死亡率分别为 7% 和 21%,心血管死亡率分别为 1%和 15% [27]。关于该研究的几个方面值得一提的是,首先纳入的人群相对年轻(平均年龄不到 70 岁),手术风险较低。其次 RECOVERY 试验大多数 AS 病因是由二叶瓣主动脉瓣引起的(61%),仅 33%由退行性瓣膜疾病引起,6%由风湿性疾病引起。此外,试验在登记时没有对研究对象进行运动负荷试验要求,对症状的判断是主观的,这引发了人们对患者是否真的没有症状的怀疑。因此,这些结果可能不能完全反映普通人群和有更多合并症的老年高危患者。2022 年发表的 157 例患者的随机对照 AVATAR 试验中,与保守治疗相比,在 32 个月的中位随访期内,无症状重度 AS 早期手术患者不良事件发生率显著降低,与全因死亡、急性心肌梗死、中风或心衰非计划住院的主要综合结局的相对风险降低 54% [28]。这项随机试验增加了越来越多的临床和预后益处,支持在 AS 严重时进行早期 SAVR,无论是否存在症状或左室功能障碍,这些结果很重要,因为目前的指南不建议对没有症状或左室 EF 降低的患者进行前期手术干预。AVATAR 试验的一个局限性是患者数量较少。Ullah [29]等人纳入 2201 例无症状的重度 AS 患者的 8 项研究进行的荟萃分析显示,与等待症状的保守策略相比,早期手术可以显著降低全因死亡率和心血管死亡率相关,此外,亚组敏感性分析比较了严重 AS 和非常严重 AS,支持早期干预瓣膜置换术的益处;Kumar [30]等人纳入 4815 例患者的 9 项研究的荟萃分析显示,与保守策略相比,早期干预可以显著降低全因死亡、心血管和非心血管死亡的风险;在 Wei [31]荟萃分析中,包括 1 项随机对照试验和 7 项观察性研究,共纳入 2462 名患者,在观察性研究中,早期手术无症状的重度 AS 患者中,全因死亡率和心源性死亡显著降低,在随机对照试验中进一步增强。这些荟萃分析支持早期手术与无症状重度 AS 患者更好的预后相关。

尽管所有这些研究都指出了相同的方向,但必须谨慎分析它们的结果。所有研究都显示出研究之间的显著异质性;当然,荟萃分析受到发表偏差的影响,但它们的主要限制是它们的质量取决于它们所包括的研究的质量,其中大多是回顾性研究。早期干预的潜在好处可以解释为在亚临床心肌功能障碍和不可逆心肌损伤和纤维化发生之前进行干预。支持性数据表明,心脏标记物[4] [21] [22]、应变成像[18] [19] 和心脏核磁共振[23] [24] [25] [26]均可检测到这些不可逆变化。这些指标可以帮助细化每个患者的最佳管理策略。如果在不可逆心肌损害发生之前进行早期瓣膜置换术,则预后和围手术期结局更佳。目前正在进行多项规模更大的试验,比较手术治疗和保守治疗对无症状重度 AS 患者的疗效,包括 EASY-AS 试验(无症状重度主动脉瓣狭窄的早期瓣膜置换术研究, NCT-04204915)、EVERED 试验(无症状重度主动脉瓣狭窄患者左室失代偿生物标志物指导下的早期瓣膜置换术, NCT-03094143)、和 ESTIMATE 试验(无症状主动脉狭窄患者早期手术治疗, NCT-02627391)和。此外,随着 TAVR 手术技术的进步,接受 TAVR 的患者数量越来越多[32]。最近一项针对欧洲重度 AS 患者的前瞻性注册报告称,在 392 名经临床评估决定治疗的无症状患者亚组中,153 名患者决定接受 AVR 治疗,其中 66 例患者在无症状且根据当前临床指

南没有正式指征的情况下进行了 TAVR [33]。对无症状的重度主动脉瓣狭窄患者进行 TAVR 手术可能会显示出更好的结果[34]。正在进行的 EARLY-TAVR 试验(无症状重度主动脉狭窄患者 TAVR 与监护的对比研究, NCT-03042104)将提供这方面的更多参考。这些正在进行的试验结果将进一步阐明早期手术治疗在这些患者群体中的作用。

## 6. 结论

无症状重度 AS 在临床实践中相当常见, 需要进行广泛的检查。多学科团队方法和患者偏好在管理中至关重要, 以确定血流动力学快速进展的标准, 并决定是否采取警惕的等待策略或瓣膜置换术。团队必须考虑患者的一般状况、实验室、超声心动图参数以及心脏核磁共振, 这些都可以预测每种管理策略的风险和好处。根据最新的 ESC 指南, 在缺乏明确的干预指征以及其他症状和潜在结果发展的预测因素的情况下, 建议采取谨慎等待的方法。然而, 最近发表的新试验支持早期干预方法, 特别是在存在不良结局预测因素的情况下, 这些研究及未来研究结果可能会在不久的将来改变临床实践, 并将天平倾斜到无症状重度 AS 患者的早期外科手术或经导管主动脉瓣置换术中。

## 参考文献

- [1] Durko, A.P., Osnabrugge, R.L., Van Mieghem, N.M., *et al.* (2018) Annual Number of Candidates for Transcatheter Aortic Valve Implantation Per Country: Current Estimates and Future Projections. *European Heart Journal*, **39**, 2635-2642. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy107>
- [2] Lancellotti, P., Magne, J., Dulgheru, R., *et al.* (2018) Outcomes of Patients with Asymptomatic Aortic Stenosis Followed Up in Heart Valve Clinics. *JAMA Cardiology*, **3**, 1060-1068. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3152>
- [3] Otto, C.M., Nishimura, R.A., Bonow, R.O., *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. *Circulation*, **143**, e72-e227. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000955>
- [4] Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., *et al.* (2022) 2021 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*, **43**, 561-632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
- [5] Rosenhek, R., Binder, T., Porenta, G., *et al.* (2020) Predictors of Outcome in Severe, Asymptomatic Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*, **383**, 611-617. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008313430903>
- [6] Carabello, B.A. (2012) Aortic Valve Replacement Should Be Operated on Before Symptom Onset. *Circulation*, **126**, 112-117. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079350>
- [7] Hillis, G.S., McCann, G.P. and Newby, D.E. (2022) Is Asymptomatic Severe Aortic Stenosis Still a Waiting Game? *Circulation*, **145**, 874-876. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058598>
- [8] Génèreux, P., Stone, G.W., O’Gara, P.T., *et al.* (2016) Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients with Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, **67**, 2263-2288. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.057>
- [9] Otto, C.M. (2006) Valvular Aortic Stenosis: Disease Severity and Timing of Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*, **47**, 2141-2151. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.002>
- [10] Kvaslerud, A.B., Santic, K., Hussain, A.I., *et al.* (2021) Outcomes in Asymptomatic, Severe Aortic Stenosis. *PLOS ONE*, **16**, e0249610. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249610>
- [11] Heuvelman, H.J., van Geldorp, M.W.A., Kappetein, A.P., *et al.* (2012) Clinical Course of Patients Diagnosed with Severe Aortic Stenosis in the Rotterdam Area: Insights from the AVARIJN Study. *Netherlands Heart Journal*, **20**, 487-493. <https://doi.org/10.1007/s12471-012-0309-3>
- [12] Eveborn, G.W., Schirmer, H., Heggelund, G., Lunde, P. and Rasmussen, K. (2013) The Evolving Epidemiology of Valvular Aortic Stenosis. The Tromsø Study. *Heart*, **99**, 396-400. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302265>
- [13] Grimard, B.H. and Larson, J.M. (2008) Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*, **78**, 717-724.
- [14] Dal-Bianco, J.P., Khandheria, B.K., Mookadam, F., *et al.* (2008) Management of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, **52**, 1279-1292. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.020>
- [15] Katayama, M. and Chaliki, H.P. (2016) Diagnosis and Management of Patients with Asymptomatic Severe Aortic

- Stenosis. *World Journal of Cardiology*, **8**, 192-200. <https://doi.org/10.4330/wjc.v8.i2.192>
- [16] Baumgartner, H., Hung, J., Bermejo, J., *et al.* (2017) Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, **18**, 254-275. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew335>
- [17] Lancellotti, P., Donal, E., Magne, J., *et al.* (2010) Risk Stratification in Asymptomatic Moderate to Severe Aortic Stenosis: The Importance of the Valvular, Arterial and Ventricular Interplay. *Heart*, **96**, 1364-1371. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.190942>
- [18] Mele, D., Censi, S., La Corte, R., *et al.* (2008) Abnormalities of Left Ventricular Function in Asymptomatic Patients with Systemic Sclerosis Using Doppler Measures of Myocardial Strain. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **21**, 1257-1264. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.08.004>
- [19] Lancellotti, P., Donal, E., Magne, J., *et al.* (2010) Impact of Global Left Ventricular Afterload on Left Ventricular Function in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: A Two-Dimensional Speckle-Tracking Study. *European Journal of Echocardiography*, **11**, 537-543. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jeq014>
- [20] Magne, J., Pibarot, P., Sengupta, P.P., *et al.* (2015) Pulmonary Hypertension in Valvular Disease: A Comprehensive Review on Pathophysiology to Therapy from the HAVEC Group. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **8**, 83-99. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.12.003>
- [21] Dweck, M.R., Boon, N.A. and Newby, D.E. (2012) Calcific Aortic Stenosis: A Disease of the Valve and the Myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*, **60**, 1854-1863. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.093>
- [22] Chin, C.W., Shah, A.S., McAllister, D.A., *et al.* (2014) High-Sensitivity Troponin I Concentrations Are a Marker of an Advanced Hypertrophic Response and Adverse Outcomes in Patients with Aortic Stenosis. *European Heart Journal*, **35**, 2312-2321. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu189>
- [23] Treibel, T.A., López, B., González, A., *et al.* (2018) Reappraising Myocardial Fibrosis in Severe Aortic Stenosis: An Invasive and Non-Invasive Study in 133 Patients. *European Heart Journal*, **39**, 699-709. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx353>
- [24] Treibel, T.A., Kozor, R., Schofield, R., *et al.* (2018) Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients with Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, **71**, 860-871. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.035>
- [25] Barone-Rochette, G., Piérard, S., De Meester de Ravenstein, C., *et al.* (2014) Prognostic Significance of LGE by CMR in Aortic Stenosis Patients Undergoing Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*, **64**, 144-154. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.612>
- [26] Vassiliou, V.S., Perperoglou, A., Raphael, C.E., *et al.* (2017) Midwall Fibrosis and 5-Year Outcome in Moderate and Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, **69**, 1755-1756. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.034>
- [27] Kang, D.-H., Park, S.-J., Lee, S.-A., *et al.* (2020) Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*, **382**, 111-119. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912846>
- [28] Banovic, M., Putnik, S., Penicka, M., *et al.* (2022) Aortic Valve Replacement versus Conservative Treatment in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: The AVATAR Trial. *Circulation*, **145**, 648-658. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057639>
- [29] Ullah, W., Gowda, S.N., Khan, M.S., *et al.* (2020) Early Intervention or Watchful Waiting for Asymptomatic Severe Aortic Valve Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Medicine*, **21**, 897-904. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000001110>
- [30] Kumar, A., Majmudar, M., Doshi, R., *et al.* (2021) Meta-Analysis of Early Intervention versus Conservative Management for Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *The American Journal of Cardiology*, **138**, 85-91. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.10.013>
- [31] Wei, C., Li, Z., Xu, C., Yin, T. and Zhao, C. (2021) Timing of Surgery for Asymptomatic Patients with Severe Aortic Valve Stenosis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Hellenic Journal of Cardiology*, **62**, 270-277. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2021.01.005>
- [32] Carroll, J.D., Mack, M.J., Vemulapalli, S., *et al.* (2020) STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 2492-2516. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.595>
- [33] Lauten, A., Rudolph, T.K., Messika-Zeitoun, D., *et al.* (2021) Management of Patients with Severe Aortic Stenosis in the TAVI-Era: How Recent Recommendations Are Translated into Clinical Practice. *Open Heart*, **8**, e001485. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001485>
- [34] Takeji, Y., Taniguchi, T., Morimoto, T., *et al.* (2019) Transcatheter Aortic Valve Implantation versus Conservative Management for Severe Aortic Stenosis in Real Clinical Practice. *PLOS ONE*, **14**, e0222979. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222979>