

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Management of severe aortic stenosis

Emilija Bernotaitė¹, Lolita Nagytė¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences. Academy of Medicine. Faculty of Medicine.*

Abstract

Background. Aortic stenosis (AS) is one of the most common heart valve diseases who usually develops later in life. About 2% of the population aged 65 years or older have AS and another 25-30% have aortic sclerosis. The classic triad of symptoms: angina, dyspnea and syncope. Severe AS is diagnosed when peak aortic jet velocity ≥ 4 m/s, a mean transvalvular gradient ≥ 40 mmHg, and/or an aortic valve area $< 1,0$ cm² (0,6 cm²/m²). Patients with symptomatic severe AS have a two-year mortality rate of 50 percent without intervention. Therefore, it is important to provide effective treatment in a timely manner that alleviates the symptoms and prolongs the patients' survival. **Aim:** to select and analyze expert developed and universally accepted guidelines for the treatment of severe AS and summarize the current knowledge related to the medical management of severe AS. **Material and the methods:** a review of the literature was conducted using the electronic medical database "PubMed" (MEDLINE), selecting publications which contains expert recommendations on the treatment of severe AS. A combination of the key terms "severe aortic stenosis", "transcatheter aortic valve implantation", "surgical aortic valve replacement" was used. **Conclusion:** Surgical aortic valve replacement (SAVR) and transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is the major treatments of severe AS, which both provide symptomatic relief and prolong survival. Although open-heart surgery is the gold standard in treating severe AS but for patients at high risk or with old age is recommended to do TAVI. Most patients with AS are elderly and have comorbidities, which makes the treatment decision difficult and requires individual judgment in each case.

Keywords: severe aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, surgical aortic valve replacement.

Sunkios aortos stenozės gydymas

Emilija Bernotaitė¹, Lolita Nagytė¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences. Academy of Medicine. Faculty of Medicine.*

Santrauka

Aortos stenozė (AS) yra viena iš labiausiai paplitusių širdies vožtuvų ligų, dažniausiai išsivystanti vėlesniame amžiuje. Maždaug 2% žmonių, vyresnių nei 65 metų, nustatoma AS, o dar 25–30% aortos sklerozė. Klasikinė simptomų triada: krūtinės angina, dusulys ir sinkopė. Sunki AS diagnozuojama, kai maksimalus greitis pro AoV yra ≥ 4 m / s, vidutinis gradientas ≥ 40 mmHg ir (arba) AoV plotas $< 1,0$ cm² (0,6 cm²/m²). Pacientų, kuriems yra simptominė sunki AS, dvejų metų mirtingumas yra net 50%, jei nėra atliekama intervencija. Todėl svarbu laiku paskirti veiksmingą gydymą, kuris palengvintų pacientų simptomus ir prailgintų jų išgyvenamumą. **Tikslas:** atrinkti bei išanalizuoti ekspertų parengtas ir visuotinai pripažintas sunkios AS gydymo rekomendacijas ir apibendrinti išanalizuotą informaciją. **Metodai:** atlikta literatūros apžvalga, naudojantis „PubMed“ (MEDLINE), atrenkant publikacijas, kuriose pateikiamos ekspertų sutarimu sudarytos sunkios AS gydymo rekomendacijos. Paieškai pasirinktos šių raktinių žodžių kombinacijos anglų kalba: “severe aortic stenosis”, “transcatheter aortic valve implantation”, “surgical aortic valve replacement”. **Išvados:** Chirurginis aortos vožtuvo pakeitimas (SAVR) ir transkateterinė aortos vožtuvo implantacija (TAVI) yra pagrindiniai sunkios AS gydymo būdai, kurie palengvina pacientų simptomus ir prailgina jų išgyvenamumą. Nors atvira širdies operacija ir yra auksinis standartas gydant sunkią AS, tačiau didelės chirurginės rizikos vyresniems pacientams rekomenduojama atlikti TAVI. Nereiktų pamiršti, kad dauguma pacientų, sergančių sunkia AS, yra senyvo amžiaus ir serga gretutinėmis ligomis, todėl apsispręsti dėl gydymo sunku ir kiekvienu atveju reikalingas individualus sprendimas.

Raktažodžiai: sunki aortos vožtuvo stenozė, transkateterinis aortos vožtuvo implantavimas, chirurginis aortos vožtuvo keitimas.

Įvadas

Aortos stenozė (AS) - tai aortos vožtuvo (AoV) susiaurėjimas, kuris sudaro kliūtį kraujui tekėti pro AoV iš kairiojo skilvelio į aortą. AS yra viena iš labiausiai paplitusių širdies vožtuvų ligų. Jos paplitimas pastaraisiais metais labai padidėjo dėl visuomenės senėjimo: maždaug 2% žmonių, vyresnių nei 65 metų, nustatoma AS, o dar 25–30% aortos sklerozė [1], [2]. Kadangi AS pasireiškimas didėja su amžiumi, ilgą laiką buvo manoma, kad tai pasyvus, su amžiumi susijęs degeneracinis procesas, kurio metu kaupiasi kalcis ant aortos vožtuvo, taip susiaurindamas jo angą. Vis tik tyrimai rodo, kad vožtuvų kalcifikacija yra susijusi ne tik su žmonių senėjimu ar yra įgimta AoV anomalija, bet yra ir generalizuotos aterosklerozės pasekmė [3]–[10]. Išaugus pacientų sergamumui ir mirštamumui, labai svarbu tinkamai diagnozuoti ligą ir nustatyti jos sunkumo laipsnį [11]. Dvimatė echokardiografija yra pagrindinis AoV stenozės diagnostikos metodas. Sunki / didelė AS diagnozuojama, kai maksimalus greitis (Vmax) pro AoV yra ≥ 4 m / s, vidutinis gradientas ≥ 40 mmHg ir (arba) AoV plotas $< 1,0$ cm² (0,6 cm²/m²) [12], [13]. Nustačius sunkią AS, reikalingas veiksmingas gydymas, kuris pagerintų pacientų gyvenimo kokybę bei prailgintų jų išgyvenamumą.

Gydymo taktika

AS gali metų metus nesukelti jokių simptomų, tačiau būklei progresuojant iki sunkios AS, negydytų pacientų mirtingumas išauga net iki 50 % per 2 metus [14]–[17]. Kol simptomų nėra, pacientai, sergantys sunkia AS (tie, kuriems yra kritinis ($< 0,75$ cm²) ar beveik kritinis ($< 1,0$ cm², bet $> 0,75$ cm²) AoV plotas) [18], [19], turi būti įvertinti ir stebimi. Atsitiktinių imčių tyrimai rodo, kad medikamentinis gydymas nėra efektyvus gydant sunkią AS [14], [20], [21]. Vienintelis veiksmingas gydymas yra AoV keitimas pasirinktu būdu [22]:

- 1) chirurginis aortos vožtuvo keitimas (*angl. Surgical aortic valve replacement, SAVR*) ar

- 2) transkateterinis aortos vožtuvo implantavimas (*angl. Transcatheter aortic valve implantation, TAVI*).

Jei pacientas netinkamas jokiai intervencinei procedūrai ar jos dar tik laukia, tuomet yra gydomas simptomiškai – skiriami diuretikai esant širdies nepakankamumo simptomams ar požymiams, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI) ar angiotenzino receptorių blokatoriai (ARB) skiriami esant kairiojo skilvelio (KS) sistolinei disfunkcijai, taip pat, kartu turi būti gydoma ir arterinė hipertenzija. Beta adrenoblokatoriai (BAB) skiriami sinusiniui ritmui palaikyti. Krūtinės anginai palengvinti skiriami BAB ar/ir metaboliškai veikiantys antiišeminiai vaistai. Jei pacientas tinkamas aortos vožtuvo protezavimui ir jam yra atliekamas AoV pakeitimas vienu ar kitu būdu, tai po procedūros išnykta simptomai ir prailgėja jo išgyvenamumas, kadangi sumažėja KS hipertrofija ir pagerėja sistolinė bei diastolinė širdies funkcija [23]. 2017 m. Europos kardiologų draugijos / Europos širdies ir krūtinės chirurgijos asociacijos širdies vožtuvų ligų gydymo gairėse yra nustatytos AoV pakeitimo indikacijos [13], [24]:

- Didelė simptominė AoV stenozė. Atsiradus simptomams, vožtuvą reikia pakeisti nedelsiant.
- Didelė besimptomė AoV stenozė ir sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmio frakcija (KSIF) (< 50 %) ar teigiamas krūvio mėginys, ar nustatyti kiti kriterijai (labai didelė AoV stenozė, kai Vmax $> 5,5$ m/s, ryški vožtuvo kalcinozė ir per metus 0,3 m/s ar daugiau padidėjęs Vmax; gerokai padidėjęs natriurezinių peptidų kiekis ar diagnozuota didelė plautinė hipertenzija – sistolinis spaudimas plaučių arterijoje viršija 60 mmHg ramybės būsenoje nesant kitos priežasties).
- Didelė ar vidutinė AoV stenozė, kai reikalinga kita širdies operacija (mitralinio vožtuvo korekcija, miokardo revaskuliarizacija, aortos ar kita operacija).

Nustačius indikaciją AoV pakeitimui, reikia nuspręsti koks intervencijos būdas pacientui yra tinkamiausias.

Intervencijos būdo pasirinkimas esant simptominei aortos stenozei

Renkantis intervencijos būdą (SAVR ar TAVI), turėtų būti atsižvelgiama į paciento simptomų buvimą/nebuvimą, gretutines ligas, KS funkciją, AS sunkumo laipsnį, individualią operacijos riziką, kuri įvertinta ne tik EuroSCORE balais, bet ir širdies komandos [20]. Kadangi ilgalaikių duomenų apie TAVI implantuojamų AoV protezų patvarumą vis dar trūksta, tai SAVR išlieka pagrindiniu gydymo metodu jaunesniems nei 75 metai pacientams su maža chirurgine rizika, o kai operacinė rizika didelė - rekomenduojamas TAVI [25]–[30]. Atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų duomenys rodo, kad atliekant TAVI pacientam su didele chirurgine rizika jų mirtingumas yra daug mažesnis nei juos gydant tik vaistais [25], ar atliekant SAVR [26]–[29]. Tyrimai buvo pakartoti ir apibendrinus jų rezultatus padaryta išvada, pagal kurią rekomenduojama TAVI naudoti

vyresnio amžiaus pacientams, kuriems yra padidėjusi chirurginė rizika [20]. I lentelėje pateikti kriterijai, į kuriuos reikėtų atsižvelgti priimant individualų sprendimą [20]. Balioninė AoV valvuloplastika gali būti atlikta kaip pagalbinė procedūra prieš numatomą chirurginį ar kateterinį AoV implantavimą [30].

	TAVI	SAVR
Klinikinės savybės		
STS/EuroSCORE II <4% (logistic EuroSCORE I <10%)		+
STS/EuroSCORE II ≥ 4% (logistic EuroSCORE I ≥ 10%)	+	
Sunkios gretutinės ligos	+	
<75 metai		+
≥75 metai	+	
Buvusi širdies operacija	+	
Silpnumas (susijęs su padidėjusiu sergamumu ir mirštamumu po operacijos ar TAVI)	+	
Ribotas mobilumas ir kiti procesai, kurie gali turėti įtakos reabilitacijos eigai po procedūros	+	

Įtariamasis endokarditas		+
Anatominiai ir techniniai aspektai		
Palanki transfemoralinė prieiga	+	
Nepalanki transfemoralinė prieiga		+
Krūtinės ląstos radiacijos pasekmės	+	
Porcelianinė aorta	+	
Atliekant sternotomiją kyla pavojus, kad bus pažeistas koronarinis šuntas	+	
Numatomas paciento ir protezo neatitikimas	+	
Sunki krūtinės ląstos deformacija ar skoliozė	+	
Nedidelis atstumas tarp koronarinės ostijos ir aortos vožtuvo angos		+
Aortos angos plotas netinkamas TAVI		+
Aortos šaknies morfologija nepalanki TAVI		+
Aortos vožtuvo morfologija nepalanki TAVI		+
Trombų buvimas aortoje ar kairiajame skilvelyje		+
Aortos stenozė ir kitos širdies ligos, kurioms svarstyti intervensija		
Sunki VAL, kuriai reikalinga VAJO		+
Sunki pirminė mitralinio vožtuvo liga, kuri turi būti gydoma chirurgiškai		+
Sunki triburio vožtuvo liga		+
Kylančiosios aortos aneurizma		+
Pertvaros hipertrofija, kuriai reikalinga operacija		+

1 lentelė. TAVI - transkateterinė aortos vožtuvo implantacija, VAL - vainikinių arterijų liga, VAJO - vainikinių arterijų jungčių suformavimo operacija, STS - krūtinės ląstos chirurgų draugija, EuroSCORE - Europos širdies operacinės rizikos įvertinimo sistema.

Intervencijos būdo pasirinkimas esant besimptominei aortos stenozei

Pagal 2017 m. Europos kardiologų draugijos / Europos širdies ir krūtinės chirurgijos asociacijos paskelbtas širdies vožtuvų ligų gydymo gaires besimptomiams AS sergantiems pacientams atlikti TAVI yra nerekomenduojama, todėl išlieka SAVR atlikimo klausimas, kuris vis dar yra diskutuotinas, kadangi tyrimai nerodo svarių duomenų, kurie pagrįstų, kad sergantiems sunkia besimptomine AS yra būtina atlikti ankstyvąją AoV pakeitimo operaciją [15], [31]. Norint nuspręsti ar reikia operuoti simptomų neįrašiusius pacientus, būtina kruopščiai įvertinti naudos ir rizikos santykį. Jei laukiama nauda didesnė nei rizika, tai ankstyvas chirurginis gydymas gali būti taikomas besimptomiams sunkia kritine AS sergantiems pacientams, kai KSIF <50 % ir yra nenormali reakcija į fizinį krūvį (atsiranda hipotenzija) [32], [33]. Kitais atvejais patariama besimptomius pacientus, kuriems yra sunki AS, stebėti atliekant tyrimus (vertinti simptomus, echokardiografijos duomenis, natriurezinių peptidų kiekį) kas 6 mėn., o maža ar vidutine AS sergančius besimptomius pacientus - tirti kas 1 metus [20].

Ypatingos pacientų grupės

Sergantiems išemine širdies liga ligoniams, kuriems yra numatyta aortos ir vainikinių arterijų jungčių suformavimo operacija (AVAJO), ir turintiems vidutinę AS, rekomenduojama kartu atlikti ir AoV protezavimą. Kompleksinė SAVR ir AVAJO operacija kelia didesnę riziką nei darant vien vožtuvo protezavimą, tačiau keičiant vožtuvą po AVAJO, rizika išlieka taip pat didelė [20].

Išvados

SAVR ir TAVI yra pagrindiniai sunkios AS gydymo būdai, kurie palengvina pacientų simptomus ir prailgina jų išgyvenamumą. Nors atvira širdies operacija yra auksinis standartas gydant sunkią AS, tačiau pacientams, kurie serga sunkia simptomine AS ir kurie nėra tinkami atvirai širdies operacijai, alternatyva yra TAVI. Tačiau TAVI nerekomenduojamas besimptomiams pacientams. Neįrašiusiems simptomų pacientams atliekamas chirurginis aortos vožtuvo pakeitimas įvertinus naudos/rizikos santykį. Širdies komanda turėtų

atidžiai ir išsamiai įvertinti paciento simptomus, gretutines patologijas, echokardiografijos rodmenis ir nustatyti ydos sunkumą, kad galėtų priimti galutinį sprendimą, parinkdama tinkamiausią gydymo būdą konkrečiam pacientui.

Literatūros šaltiniai

- [1] C. M. Otto, B. K. Lind, D. W. Kitzman, B. J. Gersh, and D. S. Siscovick, "Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly," *N. Engl. J. Med.*, vol. 341, no. 3, pp. 142–147, Jul. 1999, doi: 10.1056/NEJM199907153410302.
- [2] B. F. Stewart *et al.*, "Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease fn1fn1This study was supported in part by Contracts NO1-HC85079 through HC-850086 from the National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 29, no. 3, pp. 630–634, Mar. 1997, doi: 10.1016/S0735-1097(96)00563-3.
- [3] W. S. Aronow, C. Ahn, and I. Kronzon, "Association of mitral annular calcium and of aortic cuspal calcium with coronary artery disease in older patients," *Am. J. Cardiol.*, vol. 84, no. 9, pp. 1084–1085, A9, Nov. 1999, doi: 10.1016/s0002-9149(99)00504-4.
- [4] G. S. Pressman, V. Crudu, A. Parameswaran-Chandrika, A. Romero-Corral, B. Purushottam, and V. M. Figueredo, "Can total cardiac calcium predict the coronary calcium score?," *International Journal of Cardiology*, vol. 146, no. 2, pp. 202–206, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.ijcard.2009.06.057.
- [5] J. Takasu *et al.*, "Relationships of thoracic aortic wall calcification to cardiovascular risk factors: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)," *American Heart Journal*, vol. 155, no. 4, pp. 765–771, Apr. 2008, doi: 10.1016/j.ahj.2007.11.019.
- [6] D.-S. Jeon *et al.*, "Association of mitral annulus calcification, aortic valve sclerosis and aortic root calcification with abnormal myocardial perfusion single photon emission tomography in subjects age ≤ 65 years old," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 38, no. 7, pp. 1988–1993, Dec. 2001, doi: 10.1016/S0735-1097(01)01678-3.
- [7] S. Soyuncu, V. Davutoglu, A. Dundar, and M. Aksoy, "Relationship between Aortic Valve Sclerosis and the Extent of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Diagnostic

- Coronary Angiography,” *CRD*, vol. 106, no. 4, pp. 277–282, 2006, doi: 10.1159/000093491.
- [8] G. Nucifora *et al.*, “Usefulness of Echocardiographic Assessment of Cardiac and Ascending Aorta Calcific Deposits to Predict Coronary Artery Calcium and Presence and Severity of Obstructive Coronary Artery Disease,” *The American Journal of Cardiology*, vol. 103, no. 8, pp. 1045–1050, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.amjcard.2008.12.031.
- [9] A. I. Corciu, V. Siciliano, E. Poggianti, C. Petersen, L. Venneri, and E. Picano, “Cardiac calcification by transthoracic echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease,” *International Journal of Cardiology*, vol. 142, no. 3, pp. 288–295, Jul. 2010, doi: 10.1016/j.ijcard.2009.01.021.
- [10] J. Lacalzada *et al.*, “Prognostic Value of Echocardiographic-Derived Calcium Index in Coronary Artery Disease Diagnosed by 64-Multidetector Computed Tomography,” *Echocardiography*, vol. 29, no. 9, pp. 1120–1127, 2012, doi: 10.1111/j.1540-8175.2012.01755.x.
- [11] M. M. Izquierdo-Gómez, I. Hernández-Betancor, J. García-Niebla, B. Mari-López, I. Laynez-Cerdeña, and J. Lacalzada-Almeida, “Valve Calcification in Aortic Stenosis: Etiology and Diagnostic Imaging Techniques,” *Biomed Res Int*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/5178631.
- [12] H. Baumgartner *et al.*, “Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice,” *Eur J Echocardiogr*, vol. 10, no. 1, pp. 1–25, Jan. 2009, doi: 10.1093/ejehocard/jen303.
- [13] R. A. Nishimura *et al.*, “2014 AHA/ACC guideline 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.*, vol. 63, no. 22, pp. e57–185, Jun. 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536.
- [14] A. Vahanian *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*, vol. 33, no. 19, pp. 2451–2496, Oct. 2012, doi: 10.1093/eurheartj/ehs109.
- [15] R. Rosenhek *et al.*, “Natural history of very severe aortic stenosis,” *Circulation*, vol. 121, no. 1, pp. 151–156, Jan. 2010, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.894170.
- [16] J. Turina, O. Hess, F. Sepulcri, and H. P. Krayenbuehl, “Spontaneous course of aortic valve disease,” *Eur. Heart J.*, vol. 8, no. 5, pp. 471–483, May 1987, doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062307.
- [17] T. A. Kelly, R. M. Rothbart, C. M. Cooper, D. L. Kaiser, M. L. Smucker, and R. S. Gibson, “Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 61, no. 1, pp. 123–130, Jan. 1988, doi: 10.1016/0002-9149(88)91317-3.
- [18] I. K. McMILLAN, “Aortic stenosis; a post-mortem cinephotographic study of valve action,” *Br Heart J*, vol. 17, no. 1, pp. 56–62, Jan. 1955, doi: 10.1136/hrt.17.1.56.
- [19] P. Wood, “Aortic stenosis,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 1, no. 5, pp. 553–571, May 1958, doi: 10.1016/0002-9149(58)90138-3.
- [20] H. Baumgartner *et al.*, “2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease,” *Eur Heart J*, vol. 38, no. 36, pp. 2739–2791, Sep. 2017, doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.
- [21] R. L. J. Osnabrugge *et al.*, “Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 62, no. 11, pp. 1002–1012, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.015.
- [22] Marquis-Gravel Guillaume, Redfors Björn, Leon Martin B., and Généreux Philippe, “Medical Treatment of Aortic Stenosis,” *Circulation*, vol. 134, no. 22, pp. 1766–1784, Nov. 2016, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023997.
- [23] J. J. Thaden, V. T. Nkomo, and M. Enriquez-Sarano, “The global burden of aortic stenosis,” *Prog Cardiovasc Dis*, vol. 56, no. 6, pp. 565–571, Jun. 2014, doi: 10.1016/j.pcad.2014.02.006.
- [24] R. A. Nishimura *et al.*, “2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 70, no. 2, pp. 252–289, 11 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.011.
- [25] M. B. Leon *et al.*, “Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, no. 17, pp. 1597–1607, Oct. 2010, doi: 10.1056/NEJMoa1008232.
- [26] G. M. Deeb *et al.*, “3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement,” *J.*

- Am. Coll. Cardiol.*, vol. 67, no. 22, pp. 2565–2574, Jun. 2016, doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.506.
- [27] D. H. Adams *et al.*, “Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 19, pp. 1790–1798, May 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1400590.
- [28] C. R. Smith *et al.*, “Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients,” *New England Journal of Medicine*, vol. 364, no. 23, pp. 2187–2198, Jun. 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1103510.
- [29] M. J. Mack *et al.*, “5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial,” *The Lancet*, vol. 385, no. 9986, pp. 2477–2484, Jun. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60308-7.
- [30] M. Eugène *et al.*, “Effectiveness of Rescue Percutaneous Balloon Aortic Valvuloplasty in Patients With Severe Aortic Stenosis and Acute Heart Failure,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 121, no. 6, pp. 746–750, 15 2018, doi: 10.1016/j.amjcard.2017.11.048.
- [31] P. Généreux *et al.*, “Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 67, no. 19, pp. 2263–2288, 17 2016, doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.057.
- [32] A. M. Rafique, S. Biner, I. Ray, J. S. Forrester, K. Tolstrup, and R. J. Siegel, “Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 104, no. 7, pp. 972–977, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.044.
- [33] P. Das, H. Rimington, and J. Chambers, “Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis,” *Eur. Heart J.*, vol. 26, no. 13, pp. 1309–1313, Jul. 2005, doi: 10.1093/eurheartj/ehi250.