

# Transkateterska implantacija aortalnog zaliska kod bolesnika niskog perioperativnog rizika

---

**Pranić, Adrian**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:867838>

*Rights / Prava:* [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-05**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Adrian Pranić

TRANSKATETERSKA IMPLANTACIJA AORTALNOG ZALISKA KOD BOLESNIKA

NISKO PERIOPERATIVNOG RIZIKA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Adrian Pranić

TRANSKATETERSKA IMPLANTACIJA AORTALNOG ZALISKA KOD BOLESNIKA

NISKO PERIOPERATIVNOG RIZIKA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Vjekoslav Tomulić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. David Gobić, dr. med. (Predsjednik povjerenstva)

2. Prof. dr. sc. Alen Ružić, dr. med.

3. Doc. dr. sc. Tomislav Jakljević, dr. med.

Rad sadrži 38 stranica, 10 slika i 39 literaturna navoda.

## Zahvala

Zahvaljujem se mentoru, doc. dr. sc. Vjekoslavu Tomuliću na iskazanom povjerenju i usmjeravanju tijekom izrade diplomskog rada.

Veliko hvala obitelji, posebno roditeljima, koji su mi pružili svu moguću potporu i razumijevanje tijekom studija.

Hvala Tei koja je od početka uz mene.

# Sadržaj

<b>1 Uvod .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Aortalna stenoza .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Etiologija .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1.1 Kongenitalno abnormalna valvula .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1.2 Reumatska bolest aortalnog zaliska .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1.3 Degenerativni oblik aortalne stenoze .....</b>	<b>4</b>
<b>2.2 Epidemiologija .....</b>	<b>5</b>
<b>2.3 Klinička slika .....</b>	<b>5</b>
<b>2.3.1 Simptomi .....</b>	<b>5</b>
<b>2.3.2 Fizikalni nalaz .....</b>	<b>6</b>
<b>2.4 Stadiji aortalne stenoze .....</b>	<b>6</b>
<b>2.4.1 A stadij .....</b>	<b>7</b>
<b>2.4.2 B stadij .....</b>	<b>7</b>
<b>2.4.3 C stadij .....</b>	<b>7</b>
<b>2.4.4 D stadij .....</b>	<b>8</b>
<b>2.5 Metode liječenja .....</b>	<b>8</b>
<b>2.5.1 Medikamentozno liječenje .....</b>	<b>8</b>
<b>2.5.2 Balonska valvuloplastika .....</b>	<b>9</b>

2.5.3 Kirurška zamjena aortalne valvule.....	9
3 Svrha rada.....	11
4 Pregled literature na zadanu temu.....	11
4.1 Dostupne valvule na tržištu.....	11
4.2 Postupak zahvata.....	12
4.3 Komplikacije TAVI zahvata.....	13
4.3.1 Periproceduralne komplikacije.....	14
4.3.2 Kasne komplikacije.....	16
4.4 Smjernice za liječenje teške aortalne stenozе.....	16
4.4.1 Indikacije za AVR.....	16
4.4.2 Indikacije za TAVI.....	17
4.5 Prikazi studija.....	18
4.5.1 PARTNER 3 studija.....	18
4.5.2 EVOLUT Low Risk studija.....	21
4.5.3 DEDICATE studija.....	24
4.5.4 NOTION studija.....	27
5 Rasprava.....	29
6 Zaključak.....	31
7 Sažetak.....	32

<b>8 Summary</b> .....	33
<b>9 Literatura</b> .....	34
<b>10 Životopis</b> .....	38



## Popis skraćenica i akronima

AS- aortalna stenoza

AVR- Aortic Valve Replacement (zamjena aortalnog zaliska)

SAVR- Surgical Aortic Valve Replacement (kirurška zamjena aortalnog zaliska)

TAVI- Transcatheter Aortic Valve Implantation (transkateterska implantacija aortalnog zaliska)

ESC- The European Society of Cardiology (Europsko kardiološko društvo)

EACTS- European Association for Cardio-Thoracic Surgery (Europsko udruženje za kardiotorakalnu kirurgiju)

AVA- Aortic Valve Area (površina aortalnog zaliska)

$V_{\max}$  – maksimalna brzina protoka

AV- atrioventrikularni

LVEF- Left Ventricle Ejection Fraction (ejekcijska frakcija lijevog ventrikula)

$\Delta P$ - razlika tlakova

SVI- Stroke Volume Index (indeks udarnog volumena)

BAV- Balloon Aortic Valvuloplasty (balonska valvuloplastika aortalnog zaliska)

ACC/AHA- American College of Cardiology/American Heart Association (Američki kardiološki koledž/Američko udruženje kardiologa)

FDA- Food and Drug Administration (Američka agencija za hranu i lijekove)

CE- Conformance Européenne (europska sukladnost)

MDCT- multidetektorska kompjuterizirana tomografija

PCI- Percutaneous Coronary Intervention (perkutana koronarna intervencija)

AF- atrijska fibrilacija

STS- PROM – Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality (predvideni rizik mortaliteta Društva torakalnih kirurga)

## 1 Uvod

Europa i Sjeverna Amerika bilježe porast prevalencije aortalne stenoze (AS) koja je povezana sa starenjem svjetske populacije. Aortalna stenoza najčešća je primarna valvularna bolest u Europi, a prije pojave simptoma prethodi latentni period u kojem je bolest dugi niz godina asimptomatska. Klasični trijas simptoma aortalne stenoze uključuje dispneju, bol u prsima i sinkopu, a jednom kad simptomi nastupe, smrtni ishod u neliječenih slučajeva izgledan je nakon jedne do tri godine u više od 90% bolesnika (1). Za teški simptomatski oblik aortalne stenoze zamjena aortalne valvule (Aortic Valve Replacement, AVR) pokazala se jedinom uspješnom metodom liječenja. Dugi niz godina kirurška zamjena aortalnog zaliska (Surgical Aortic Valve Replacement, SAVR) bila je zlatni standard liječenja simptomatske aortalne stenoze, a s vremenom se pojavilo sve veće zanimanje za minimalno invazivnim pristupom. U današnje vrijeme to je omogućila sve popularnija transkateterska implantacija aortalnog zaliska (engl. Transcatheter aortic valve replacement, TAVI) kao primjerena metoda liječenja u bolesnika visokog perioperativnog rizika (2).

## **2 Aortalna stenoza**

Aortalna stenoza označava suženje aortalne valvule uslijed promjena na listovima aortalnog zaliska, a koje posljedično dovode do otežanog sistoličkog pražnjenja lijeve klijetke. Dugoročno, povećanje tlaka unutar lijeve klijetke uslijed suženja aortalnog ušća dovodi do strukturnih promjena lijeve klijetke (3).

### **2.1 Etiologija**

Razlikujemo tri primarna uzroka aortalne stenozе: kongenitalno abnormalna valvula, kalcificirana aortalna valvula i reumatska bolest aortalne valvule (4). Rijetko, aortalna stenoza može biti izazvana vegetacijama endokarditisa i ateromima u hiperlipidemiji (3).

#### **2.1.1 Kongenitalno abnormalna valvula**

Razlikujemo više morfoloških oblika urođene aortalne valvule ovisno o broju kuspisa, a najčešći oblik je bikuspidalna valvula (5). Anatomski nalazimo dva kuspisa nejednake veličine, a u više od 70% slučajeva nastaje kao posljedica sraštanja lijevog i desnog koronarnog lista (6). Prevalencija bikuspidalnog aortalnog zaliska je procijenjena na 1% ukupne populacije, nešto češće u muškog spola (5). Urođena bikuspidalna valvula može se javiti pojedinačno ili u kombinaciji s drugim srčanim greškama poput koarktacije aorte, supra- i subvalvularne aortalne stenozе, ventrikularnog septalnog defekta te u Turnerovom sindromu (7). Zbog poremećenog protoka kroz promijenjenu valvulu dolazi do kroničnog oštećenja i izobličenja kuspisa s posljedičnom fibrozom i kalcifikacijama. U najvećem broju slučajeva je asimptomatska te se najčešće otkrije slučajno prilikom auskultacije srca (3).



Slika 1. Bikuspidalna aortalna valvula s teškom aortalnom stenozom. Slika preuzeta s interneta:

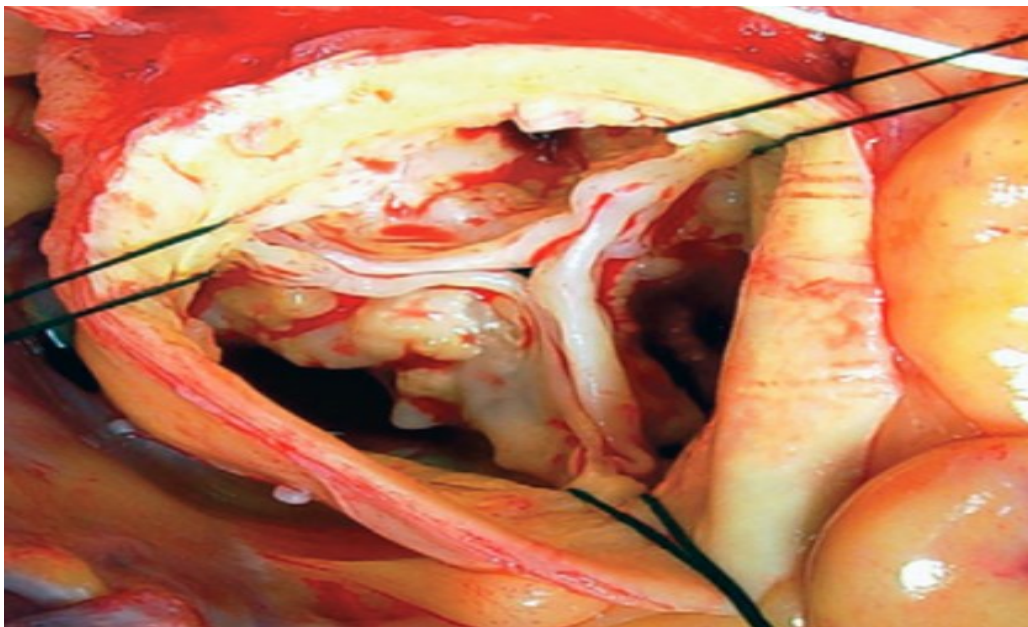
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.121.318040>

### **2.1.2 Reumatska bolest aortalnog zaliska**

Nastaje kao posljedica reumatske bolesti srca te je vodeći uzročnik aortalne stenozе u zemljama u razvoju (8). Aortalna stenozа kao posljedica reumatske bolesti srca često je udružena s drugim promjenama na srcu, a kako se najčešće radi o sporo progresivnoj bolesti u većini slučajeva se dijagnosticira u kasnijoj fazi razvoja. Simptomi nastaju nakon morfoloških promjena zaliska koji uključuju lokalna zadebljanja kuspisa, ograničenje pokretljivosti i prolaps listova zaliska. Kako se radi o velikom broju slučajeva reumatske bolesti srca u slabije razvijem zemljama, preporučuje se provođenje nacionalnih screeninga. Temelj za provođenje screeninga ovisi o prevalenciji bolesti u pojedinim regijama ili o teretu koji predstavlja zdravstvu, što se najčešće očituje kao broj hospitalizacija s akutnom ili kroničnom reumatskom bolesti (9).

### 2.1.3 Degenerativni oblik aortalne stenozе

Prema istraživanju provedenom među europskim zemljama od strane Europskog kardiološkog društva (engl. The European Society of Cardiology, ESC), od ukupnog broja bolesnika s aortalnom stenozom n=1197 uključenih u istraživanje, u čak 82% slučajeva uzrok je bio degenerativne etiologije (10). Patofiziološki, proces je sličan aterosklerozi te su u podlozi upalne promjene zalistka, nakupljanje lipida i u konačnici kalcifikacija nakon čega aortalna valvula postaje kruta i sužena (11). Mehanički stres uzrokuje početno oštećenje endotela koji potom zadeblja te nastaje početna promjena u obliku aortalne skleroze. Potom dolazi do infiltracije upalnih stanica i odlaganja depozita kolesterola. Istraživanje provedeno u Ujedinjenom Kraljevstvu na 5.4 milijuna ispitanika povezano je povećanje tlaka za 20 mmHg, kao glavnog uzročnika mehaničkog stresa, s 41% većim rizikom od nastanka kalcificiranog oblika aortalne stenozе (12).



Slika 2. Degenerativni oblik aortalne stenozе. Slika preuzeta s interneta:

<https://www.cthsurgery.com/aetiology-of-aortic-valve-stenosis.html>

## **2.2 Epidemiologija**

Degenerativna bolest aortalne valvule (aortoskleroza) rani je stadij aortalne stenozе i danas je daleko najčešći oblik valvularne bolesti u odraslih (3). Generalno gledajući, najčešći uzrok aortalne stenozе je reumatska bolest aortalnog zaliska dok se u Europi i S. Americi kao glavni uzrok navodi kalcifikacija nativnog trikuspidalnog ili kongenitalnog bikuspidalnog zaliska. Prevalencija aortalne stenozе varira te se povećava s godinama. Tako je bolest zastupljena u 0,2% osoba između 50 i 59 godina, 1,3% među osobama od 60 do 69 godina, kod osoba između 70 i 79 godina 3,9% pa sve do 8,9% u populacije starije od 80 godina (13).

## **2.3 Klinička slika**

Klinička slika nastaje kao rezultat patofizioloških promjena na razini srca. Stupanj aortalne stenozе definiran je prema gradijentu tlaka između lijeve klijetke i aorte, površinom aortalne areje (engl. Aortic Valve Area, AVA) i maksimalnom brzinom protoka ( $V_{max}$ ) kroz aortalno ušće kao najvažnijim hemodinamskim pokazateljima (14).

### **2.3.1 Simptomi**

Bolesnici s prisutnom aortalnom stenozom su dugi niz godina asimptomatski te se klasični simptomi javljaju u kasnijoj fazi bolesti kod razvoja teške aortalne stenozе (3). Trijas simptoma kod aortalne stenozе uključuje zaduhu, bol u prsištu i sinkopu, dok su rani simptomi poput nepodnošenja napora, presinkope te boli u prsima povezani s fizičkim naporom (14). Dispneja (zaduha) je najčešći simptom koji se javlja u 70-90% bolesnika, a nastaje kao posljedica povišenog teledijastoličkog tlaka lijeve klijetke i plućne kongestije (3). Bol u prsima se može očitovati kao prava angina pectoris ili kao retrosternalna nelagoda uz dispneju te se javlja u oko 60% bolesnika. Mehanizmi koji dovode do nastanka boli su povećana potreba miokarda za kisikom zbog

hipertrofije lijeve klijetke, povišeni dijastolički tlak lijeve klijetke koji smanjuje perfuzijski gradijent te smanjena koronarna perfuzija tijekom tahikardije (14). Sinkopa se javlja u 10% bolesnika, a javlja se ili nevezano za napor ili tijekom napora. Ako se radi o sinkopama nevezanim uz napor, najčešće su posljedica aritmija i to najčešće: prolazni potpuni AV-blok, kratki napadaj ventrikularne tahikardije ili fibrilacije; ili zbog preosjetljivosti karotidnog sinusa. Hipotenzija i periferna vazodilatacija glavni su uzroci sinkope vezane uz napor (3).

### **2.3.2 Fizikalni nalaz**

Fizikalni nalaz u bolesnika s aortalnom stenozom je vrlo karakterističan i korelira s težinom stenozе (15). Pulsus parvus et tardus naziv je za pulsni val male amplitude i spora uspona, a najbolje je zamjetljiv palpacijom zajedničke karotidne arterije u bolesnika sa značajnom aortalnom stenozom. Palpacijom iktusa dobivamo snažan srčani impuls, a ako lijeva klijetka nije proširena normalno se nalazi u medioklavikularnoj liniji petog interkostalnog prostora (16). Nad aortalnim ušćem palpira se sistoličko strujanje koje više ovisi o građi prsnog koša i položaju aorte nego o samom stupnju aortalne stenozе (3). Auskultacija srca može nam pomoći u postavljanju dijagnoze i težini aortalne stenozе. Uobičajeno nalazimo ejekcijski sistolički šum koji se širi u vrat, a pojavljuje se nakon prvog tona (S1) te završava s drugim tonom (S2). U srednje teškoj stenozu s pokretnim kuspisima, sistoličkom šumu prethodi ejekcijski klik koji se najbolje čuje u drugom interkostalnom prostoru desno što odgovara auskultacijskom području aortalne valvule (17).

### **2.4 Stadiji aortalne stenozе**

Za pravovremeni početak liječenja aortalne stenozе bitno je razumjeti uznapredovalost procesa te uzrok nastanka aortalne stenozе. Stadij aortalne stenozе ovisi o simptomima, anatomiji valvule, hemodinamici valvule te o hemodinamskim posljedicama (18).



### **2.4.1 A stadij**

Uključuje bolesnike koji su od rizika za nastanak aortalne stenozе. U stadij A su uključene osobe s bikuspidalnom aortalnom valvulom i sklerozom aortalne valvule. Simptomi obično nisu prisutni, a  $V_{\max}$  je manji od 2 m/s. Te su valvule normalne pokretljivosti (18).

### **2.4.2 B stadij**

Drugi naziv je progresivni stadij. Tom stadiju pripadaju bolesnici koji imaju blage ili umjerene kalcifikacije na zaliscima odnosno fibrozu dvolisnog ili trolisnog zaliska te bolesnici sa spojenim zaliscima kao posljedicom reumatske bolesti valvule (14). Ovaj stadij je i dalje uglavnom asimptomatski, a što se tiče hemodinamskih promjena nalazimo ranu dijastoličku disfunkciju uz normalnu ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (Left Ventricle Eject Fraction, LVEF). Kod blage aortalne stenozе  $V_{\max}$  je 2.0-2,9 m/s uz gradijent tlaka  $\Delta P < 20$  mmHg dok je kod umjerene stenozе  $V_{\max}$  3.0-3.9 m/s uz razliku tlaka  $\Delta P$  20-39 mmHg (18).

### **2.4.3 C stadij**

C stadij dijelimo u dvije podskupine: asimptomatsku tešku AS (C1) i asimptomatsku tešku AS sa sistoličkom disfunkcijom lijevog ventrikula (C2). Zajednička obilježja ove dvije podgrupe su i dalje asimptomatski bolesnici te teška kalcifikacija valvule ili kongenitalna stenozа sa značajno smanjenim valvularnim otvorom (14). Kod C1 stadija  $V_{\max}$  je veća od 4 m/s uz gradijent tlaka  $\Delta P \geq 40$  mmHG. AVA (aortic valve area) iznosi  $< 1\text{cm}^2$ , ali nam nije bitna za definiranje teške stenozе. LVEF kod C1 stadija je normalna uz prisutnu hipertrofiju lijeve klijetke i dijastoličku disfunkciju, a kod C2 LVEF je  $< 50\%$  (18).

#### **2.4.4 D stadij**

Zadnji, a ujedno i najkompleksniji stadij dijelimo u tri podstadija. Zajedničko obilježne sva tri stadija je postojanje simptoma: dispneje ili srčanog zatajenja, sinkope i boli u prsima koji se kod D1 stadija javljaju tijekom fizičke aktivnosti, dok su u preostala dva stadija (D2 i D3) prisutni i u mirovanju. Također, kod sva tri stadija nalazimo kalcificirane listove sa značajnim ograničenjem pokretljivosti (14). D1 stadij je obilježen još hipertrofijom i dijastoličkom disfunkcijom lijeve klijetke te je  $V_{\max}$  veći od 4 m/s i gradijentom tlaka  $\Delta P > 40 \text{ mmHg}$ . Površina aortalne areje (AVA) je  $\leq 1 \text{ cm}^2$  i hemodinamski gledajući to je zajedničko obilježje D1 i D2 stadija. D2 stadij obilježen je  $V_{\max}$  manjom od 4 m/s i gradijentom tlaka  $\Delta P < 40 \text{ mmHg}$ , a ono što je bitno naglasiti u ovom stadiju je ejekcijska frakcija lijeve klijetke  $< 50\%$ . Podstadij D3 definiran je kao simptomatska teška aortalna stenoza s niskim tlačnim gradijentom ili kao paradokсна teška aortalna stenoza s niskim protokom. AVA iznosi  $< 1 \text{ cm}^2$  s maksimalnom brzinom protoka  $V_{\max}$  manjom od 4 m/s ili gradijentom tlaka  $\Delta P < 40 \text{ mmHg}$ . LVEF je  $\geq 50\%$  dok je indeks udarnog volumena (engl. Stroke Volume Index, SVI)  $< 35 \text{ ml/m}^2$ . (18)

### **2.5 Metode liječenja**

#### **2.5.1 Medikamentozno liječenje**

Iako su znanstvenici temeljili svoje studije na pretpostavci da je u podlozi aortalne stenoze slično patofiziološko zbivanje kao u aterosklerozi, medikamentozna liječenja nisu usporila progresiju bolesti. Statini su se smatrali hipotetskim lijekom za sprječavanje progresije bolesti, ali studije (SALTIRE, SEAS, ASTRONOMER, PROCAS) nisu pokazale razliku u srednjoj razlici tlakova, AVA i riziku od smrti među placebo ispitanicima i bolesnicima na statinskoj terapiji (19). Unatoč tome, statinska terapija preporučuje se kod bolesnika s AS zbog primarne i sekundarne prevencije

aterosklerotske bolesti (20). Hipertenzija je povezana s povećanim rizikom za nastanak aortalne stenoze i zajednički je fizikalni nalaz u bolesnika s postojećom AS. Kako bi se spriječilo „dvostruko opterećenje“ (engl. Double-load) lijevog ventrikula, hipertenziju liječimo prema zadanim smjernicama (21). Velik postotak bolesnika ima uz navedene i koronarnu bolest srca i atrijsku fibrilaciju koje liječimo primjereno, dok se za prevenciju endokarditisa preporučuje profilaksa samo bolesnicima s najvećim rizikom za nastanak bolesti (19).

### **2.5.2 Balonska valvuloplastika**

Balonska valvuloplastika (BAV) je postupak koji je u današnje vrijeme izgubio značaj u liječenju aortalne stenoze zbog revolucije transkateterske implantacije aortalne valvule, a primjenjuje se kao privremeno rješenje prije TAVI ili kirurške zamjene zaliska te kod djece u kojih postoji kongenitalna bikuspidna aortalna valvula bez prisutnih značajnih kalcifikacija (22). Radi se o procesu kojim se s pomoću katetera perkutano ulazi u cirkulaciju, najčešće preko femoralne arterije, nakon čega se plasira balon unutar suženog ušća te se napuše. Potencijalni rizici nadmašuju koristi ove metode. Balonska valvuloplastika nudi prolazno poboljšanje simptoma i hemodinamsko poboljšanje, s restenozom već unutar prvih šest mjeseci nakon zahvata i bez utjecaja na preživljenje (23).

### **2.5.3 Kirurška zamjena aortalne valvule**

#### **2.5.3.1 Tehnika**

Klasični pristup u kirurškom liječenju aortalne stenoze uključuje medijanu sternotomiju te u posljednja dva desetljeća parcijalnu medijanu sternotomiju koja je pokazala dosta prednosti u odnosu na punu sternotomiju. Parcijalna sternotomija održava integritet prsnog koša, kozmetički rezultat je bolji te je bolja respiratorna funkcija nakon operacije (24). Zajedničko mišljenje

stručnjaka je da parcijalna sternotomija omogućava brži oporavak, manji gubitak krvi te bolje prihvaćanje od strane bolesnika u odnosu na klasični pristup, dok je sigurnost zahvata jednaka klasičnom pristupu (25). Prilikom kirurške operacije potrebna je uporaba uređaja za izvantjelesni krvotok. Izvantjelesni krvotok se uspostavlja tehnikom kanilacije distalne aorte ili luka aorte i dvostupanjske kanile u desnom atriju (24).

### **2.5.3.2 Odabir optimalnog zaliska**

Trenutačno na tržištu razlikujemo mehaničke i biološke zaliske. Kako i kod većine stvari, svaki od njih nam nudi prednosti u odnosu na druge. Tako su mehanički zalisci dužeg vijeka te se prema preporukama Američkog kardiološkog koledža i Američkog udruženja kardiologa (engl. American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA) preporučuju kod bolesnika mlađih od 50 godina. Ovdje nam je bitna angažiranost bolesnika jer je potrebna dugoročna antikoagulantna terapija varfarinom te praćenje INR-a. Također, ako bi potencijalna ponovljena operacija (engl. Re-intervention) bila visokog rizika, odlučujemo se za mehaničku valvulu (18). Biološki zalisci su goveđeg ili svinjskog porijekla, a razlikujemo one koji su montirani na metalni stent i one koji nisu namontirani na stent. Osim navedenih, postoje još i humani alograftovi aortalnog zaliska s posebnim indikacijama kod endokarditisa aortalnog zaliska, malog ušća aortalne valvule i u dječjoj kirurgiji te pulmonalni autograft kod kongenitalnih grešaka i reoperacija (26). Biološki zalisci se preporučuju kod bolesnika starijih od 65 godina, odnosno kad je očekivano trajanje života kraće od očekivanog trajanja valvule. Kako kod ugradnje biološke valvule nije potrebna doživotna antikoagulantna terapija, preporučljivi su bolesnicima s visokim rizikom od krvarenja (18).

### **3 Svrha rada**

Transkateterska implantacija aortalnog zaliska brzo se nametnula kao odgovarajuća metoda liječenja aortalne stenozе u bolesnika kod kojih je kirurška metoda bila kontraindicirana i kod onih s visokim perioperativnim rizikom. U bolesnika kod kojih je kirurška metoda bila kontraindicirana, TAVI pokazuje izvrsne rezultate uspoređujući ishode zahvata. Svrha ovog rada je prikazati mogućnost primjene transkateterske implantacije aortalnog zaliska u bolesnika niskog perioperativnog rizika.

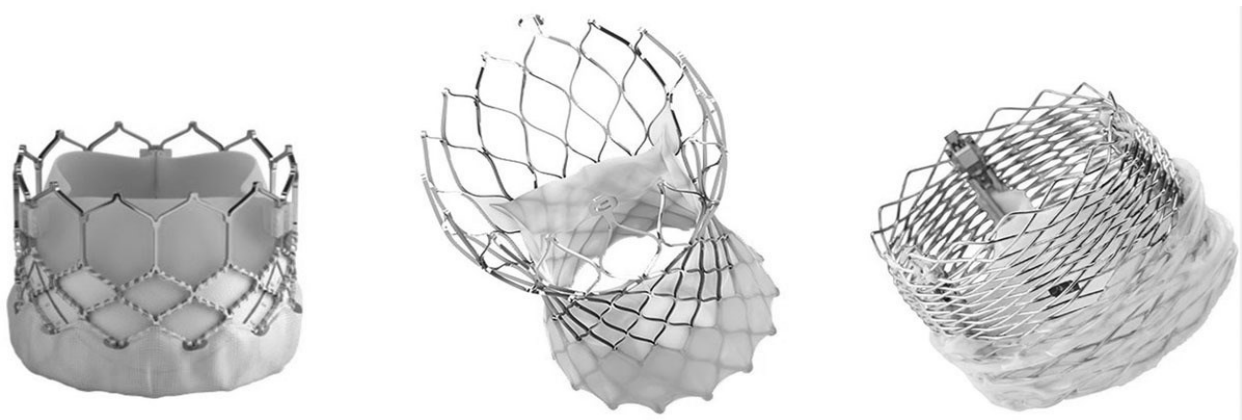
### **4 Pregled literature na zadanu temu**

Što je u prošlosti započelo kao eksperimentalno liječenje u neoperabilnih bolesnika, danas se razvilo u sve češći terapijski postupak s minimalnom invazivnošću kod gotovo svih bolesnika s aortalnom stenozom. Sve više se istražuje mogućnost korištenja transkateterske implantacije aortalnog zaliska u liječenju aortalne stenozе niskog perioperativnog rizika.

#### **4.1 Dostupne valvule na tržištu**

Svi oblici transkateterskih valvula na tržištu imaju sličan oblik, a radi se o trolisnoj perikardijalnoj bioprotezi nasadenoj na metalni stent koji se potom postavi u nativni aortalni zalistak. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA) dozvoljava upotrebu tri oblika proteza: balonom šireća valvula serije SAPIEN (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA), samošireća valvula serije CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN) i mehanički šireća valvula Lotus Edge (Boston Scientific, Marlborough, MA) koja je u međuvremenu povučena s tržišta. Dodatne samošireće valvule koje su dobile CE oznaku su: Portico (Abbott Laboratories, Chicago, IL), Navitor (Abbott Laboratories, Chicago, IL), ACURATE neo (Boston Scientific, Marlborough, MA), Hydra (Sahajanand Medical Technology Private Ltd, Mumbai, India) i Allegra

(Biosensors International Group, Ltd, Singapore). Myval THV (Meril Life Sciences Private Ltd, Gujarat, India) je balonom šireća valvula s CE oznakom. Najčešće korištene valvule su iz SAPIEN i CoreValve serija. SAPIEN 3 valvula napravljena je od kravljeg perikarda nasadenog na metalni stent od legure kobalta i kroma, okruženog vanjskom „suknjom“ koja sprječava paravalvularno propuštanje (engl. Paravalvular Leak, PVL). Nakon što se postavi, ova vrsta valvule nema mogućnosti repozicioniranja. Za razliku od njega, Evolut Pro+ (Medtronic) je samošireća valvula načinjena od svinjskog perikarda nasadenog na stent koji je po sastavu nitinol, a okružen je vanjskim slojem perikarda, također radi prevencije PVL-a. Evolut Pro+ omogućava parcijalno postavljanje valvule prilikom čega se može evaluirati položaj te repozicionirati valvula (2).



Slika 3. Tri transkateterske srčane valvule dopuštene za upotrebu od američke agencije za hranu i lijekove (FDA). S lijeva na desno: Sapien S3 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA), Evolut Pro+ (Medtronic, Minneapolis, MN), Lotus Edge (Boston Scientific, Marlborough, MA). Slika preuzeta s interneta: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.121.318040>

#### 4.2 Postupak zahvata

Prije samog zahvata, svim se bolesnicima radi transtorakalni ultrazvuk kao osnovna metoda procjene morfologije aortalne valvule i težine bolesti, postojanje pridruženih valvularnih lezija i

za procjenu funkcije ventrikula. Osnovni postupak obrade prije zahvata uključuje i multidetektorsku kompjuteriziranu tomografiju (engl. Multidetector Computed Tomography, MDCT) koja služi određivanju optimalnog pristupa aorti, prikazu svih dijelova aorte te vaskularnog sustava ileofemoralnog područja. Transkateterska implantacija aortalnog zaliska se izvodi pod općom ili lokalnom anestezijom s ili bez duboke sedacije (27). Preferirano mjesto ulaska u više od 95% zahvata globalno je femoralna arterija kojoj se pristupa perkutano. Osim femoralnog pristupa, od retrogradnih pristupa postoje još i aksilarni i pristup putem subklavijalne arterije. Od anterogradnih pristupa postoji transapikalni pristup kojim se mikrotorakotomijom ulazi kroz ventrikularni apeks te postavlja valvula, ali se s vremenom napustio ovaj pristup zbog težih ishoda. Mjesto punkcije femoralne arterije se nalazi 1 cm iznad njene bifurkacije te ne prelazi razinu ingvinalnog ligamenta, a arteriju vizualiziramo najčešće uz pomoć ultrazvuka. Za idealno postavljanje valvule koristi se „pigtail“ kateter postavljen najčešće u nekoronarni sinus prilikom čega ubrizgavamo kontrastno sredstvo za vizualizaciju aorte (aortografija). Prilikom korištenja balon ekspanirajuće valvule potrebno je venskim putem uvesti uređaj za kratkotrajnu stimulaciju srca kako bi omogućili stabilan položaj valvule. Nakon što se valvula postavi u idealnu poziciju gdje su sva tri aortalna kuspisa u jednoj koplanarnoj slici te su kuspisi u odnosu na detektor slike u ortogonalnoj poziciji, radi se širenje valvule. Završetkom širenja, kateter za dopremu valvule se uklanja te se procjenjuje funkcija zaliska korištenjem ehokardiografije, aortografije te praćenjem hemodinamskih parametara u smislu transvalvularnog gradijenta i postojanje regurgitacije (2).

### **4.3 Komplikacije TAVI zahvata**

Kako je cilj TAVI zahvata zamjena invazivnog kirurškog pristupa s minimalnom invazivnom tehnikom, mnoge studije te novi modeli nastoje smanjiti komplikacije na minimum. Razlikujemo

periproceduralne komplikacije koje se mogu dogoditi prilikom izvođenja zahvata ili neposredno nakon te kasne komplikacije koje se javljaju s određenim vremenskim odmakom (28).

### **4.3.1 Periproceduralne komplikacije**

U periproceduralne komplikacije se ubrajaju vaskularne komplikacije, perforacije stijenke ventrikula, valvularne komplikacije, aritmije, ozljede organa i smrt (28).

#### **4.3.1.1 Smrtnost**

Koristeći različite valvule, smrtnost tijekom TAVI-ja se kreće između 1.1% i 4.2% te je najmanja smrtnost unutar 30 dana zabilježena korištenjem SAPIEN 3 valvule, dok je najveća povezana s korištenjem LOTUS edge valvule. Za smanjenje postotka smrtnosti bitan je multidisciplinarni tim koji će odabrati prave kandidate za zahvat, pristupni put, tehniku i odgovarajući oblik i veličinu valvule te naravno brinuti o sposobnosti operatera kroz konstantno učenje i stjecanje iskustva (28).

#### **4.3.1.2 Vaskularne komplikacije**

Većina vaskularnih komplikacija povezana je s pristupnom točkom zahvata. Iako nisu rijetkost prilikom TAVI-ja, dobro je za znati da se postotak ranih i kasnih komplikacija vezanih za krvarenje smanjio. Faktori rizika koji mogu utjecati na komplikacije su omjer veličine uvodnice i opsega arterije, prisutnost kalcifikacija i neuspješno zatvaranje ulaznog mjesta. Perforacija/disekcija aorte nije česta komplikacija zahvata, a može biti uzrokovana žicama vodilicama ili repozicijom valvule. Ventrikularna perforacija kao komplikacija se javlja u 1% TAVI slučajeva (28).

#### **4.3.1.3 Valvularne komplikacije**

Ruptura aortalne valvule je rijetka komplikacija, a uključuje ozljedu aortalnog korijena prilikom balonske dilatacije nativne aortalne valvule, postavljanja umjetne te prilikom postdilatacijskog postupka kojim se nastoji zaustaviti aortalna regurgitacija. Prilikom zahvata moguća je i



malpozicija umjetne valvule koja je posljedica nepravilne vizualizacije srčane morfologije ili kao posljedica nepravilne ventrikularne stimulacije. Postojanjem novih valvula koje omogućavaju repozicioniranje, smanjila se brojnost hitnih kirurških operacija koje su se izvodile zbog pomaka valvule (28).

#### **4.3.1.4 Ozljede organa**

Prilikom izvođenja TAVI zahvata može doći do ozljeda organa, a primarno se radi o ozljedama mozga, srca i bubrega. Ozljede mozga obuhvaćaju moždani udar i subkliničke ozljede mozga. U odnosu na kiruršku zamjenu aortalne valvule, TAVI pokazuje veću incidenciju moždanog udara unutar 30 dana, 5.5% prilikom transkateterske implantacije u odnosu na 2.4% tijekom kirurške operacije (29). Ishemija miokarda rijetka je komplikacija TAVI zahvata koja nastaje zbog okluzije koronarnih arterija, a liječi se repozicijom valvule, perkutanom koronarnom intervencijom (engl. Percutaneous Coronary Intervention, PCI) ili bypassom. Subkliničke ozljede miokarda su česte te se javljaju u više od 95% bolesnika što se laboratorijski može dokazati povećanom razinom troponina. Akutne ozljede bubrega relativno često slijede TAVI i povezane su s gorim ishodom (28).

#### **4.3.1.5 Aritmije**

Novonastala atrijska fibrilacija (AF) česta je komplikacija TAVI zahvata s većom incidencijom prilikom korištenja balonom šireće valvule, a u odnosu na kiruršku zamjenu valvule nalazimo značajno manju incidenciju. Unutar 30 dana od zahvata novonastala atrijska fibrilacija povezana je s povećanim rizikom od javljanja embolija i moždanog udara, a bez značajnog učinka na mortalitet (28). Rizični faktori za nastanak AV bloka uključuju korištenje Core valvule u odnosu na SAPIEN valvulu i postojeći blok desne grane. Kod bolesnika koji su dobili prvu generaciju

valvula, postotak ugradnje pacemakera se kretao između 17% i 42% dok je kod novih generacija valvula taj postotak pao na oko 10% (30).

### **4.3.2 Kasne komplikacije**

Komplikacije koje se javljaju s odmakom uključuju paravalvularnu regurgitaciju, trombozu i/ili opstrukciju valvule, infektivni endokarditis, krvarenje i smrt. Paravalvularna regurgitacija je u počecima izvođenja zahvata bila uobičajena pojavnost, ali je s novijim serijama valvula pojavnost te komplikacije pala na oko 1.5%. Teška i umjereno teška paravalvularna regurgitacija povezana je s trostrukim povećanjem mortaliteta unutar 30 dana od zahvata, dok su blagi slučajevi regurgitacije dali u istraživanjima dvojake rezultate (28). Simptomatska ili hemodinamski značajna tromboza se javlja u manje od 1% bolesnika. Opstrukcija valvule označava povećanje gradijenta tlaka kroz valvulu za  $>10\text{mmHg}$ , a incidencija je 4.5% (31). Faktor rizika za smrtnost između 30 dana i godinu dana nakon zahvata su masovna krvarenja. Nakon TAVI-ja krvarenja se javljaju u 6% slučajeva i najčešće su u gastrointestinalnom sustavu (28).

## **4.4 Smjernice za liječenje teške aortalne stenozе**

### **4.4.1 Indikacije za AVR**

Prema preporukama Europskog kardiološkog društva i Europskog udruženja za kardiotorakalnu kirurgiju (European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery, ESC/EACTS) iz 2021., zamjena aortalne valvule je indicirana kod simptomatskih bolesnika sa srednjom razlikom tlakova  $\Delta P \geq 40\text{ mmHg}$ ,  $V_{\max} \geq 4\text{ m/s}$  i  $AVA \leq 1.0\text{cm}^2$  (32).

ACC/AHA preporučuje zamjenu aortalnog zaliska u bolesnika s teškom AS kod kojih je srednja razlika tlakova  $\Delta P \geq 40\text{ mmHg}$  i s prisutnim simptomima dispneje, srčanog zatajenja, boli u prsima te epizodama sinkopa odnosno presinkopa. Također, zahvat je indiciran u asimptomatskih

bolesnika s teškom AS i LVEF <50% kao i kod asimptomatskih bolesnika s teškom AS koji su podvrgnuti operaciji srca radi neke druge indikacije (18).

#### **4.4.2 Indikacije za TAVI**

Nakon odabira kandidata za AVR potrebno je odlučiti o načinu intervencije za zamjenu aortalnog zaliska. Prema ESC/EACTS smjernicama iz 2021. godine, TAVI se preporučuje kod bolesnika starijih od 75 godina ili kod onih bolesnika kod kojih postoji visok predviđeni rizik mortaliteta Društva torakalnih kirurga (The Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality, STS-PROM), a iznosi više od 8%. Prijedlog je da se kod neoperabilnih bolesnika i kod nemogućnosti TAVI-ja transfemoralnim pristupom ide na TAVI drugim pristupom (32). Prema ACC/AHA smjernicama iz 2020. godine, kod bolesnika između 65 i 80 godina starosti s teškom aortalnom stenozom te bez kontraindikacija za transfemoralni pristup, izbor između TAVI i SAVR donosi stručni tim ovisno o predviđenom vremenu preživljenja i trajanju valvule. TAVI se preporučuje bolesnicima starijim od 80 godina s teškom aortalnom stenozom ili kod mlađih bolesnika čije očekivano preživljenje nakon zahvata ne prelazi 10 godina. U slučaju postojanja teške aortalne stenozе i LVEF <50% u bolesnika do 80 godina starosti, izbor između zahvata opet donosi stručni tim. Osim toga, TAVI se preporučuje u simptomatskih bolesnika svih dobi s teškom AS i visokim perioperativnim rizikom kod kojih je očekivano preživljenje nakon zahvata duže od 12 mjeseci s prihvatljivom kvalitetom života (18).

## **4.5 Prikazi studija**

### **4.5.1 PARTNER 3 studija**

#### **4.5.1.1 Metoda**

U istraživanju je korištena treća generacija SAPIEN valvula, SAPIEN S3. Ona je također jedina balonom šireća valvula dozvoljena za korištenje od FDA. U PARTNER 3 istraživanju u polovice bolesnika korištena je proteza veličine 26 mm, a pristup je bio transfemoralnim putem. Nemogućnost transfemoralnog pristupa bio je isključni kriterij za odabir kandidata (33).

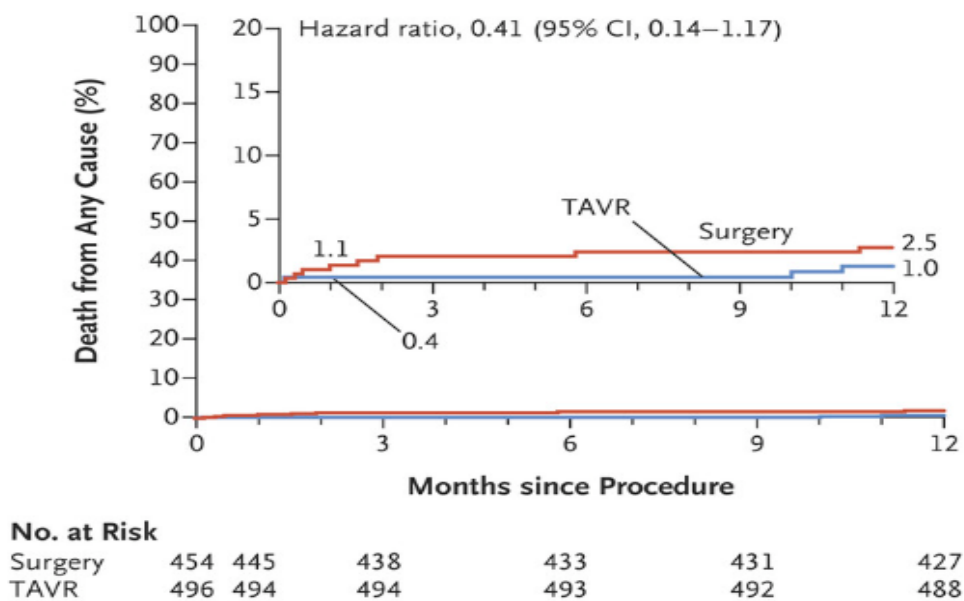
#### **4.5.1.2 Odabir kandidata za zahvat**

Kriterij za izbor kandidata za istraživanje bio je postojanje teške kalcificirane aortalne stenozе s niskim perioperativnim rizikom. Za procjenu perioperativnog rizika korišten je STS prosječne vrijednosti 1.9%. U istraživanje je bilo uključeno 1000 bolesnika u 71 različitim centara s prosječnom dobi od 73 godine, od čega je 69.3% bilo muškog spola. Kriteriji za isključivanje iz istraživanja bili su postojanje bikuspidalne aortalne valvule ili drugih anatomskih morfoloģija koje bi povećavale rizik za komplikacije. Od ukupno 1000 bolesnika koji su odabrani za istraživanje, kirurškom zahvatu podvrgnuto ih je 454, a transkateterskoj implantaciji njih 496. Karakteristike bolesnika su bile podjednake, osim nešto većeg postotka bolesnika s NYHA (engl. New York Heart Association) III i IV klasom u TAVI skupini (33).

#### **4.5.1.3 Rezultati**

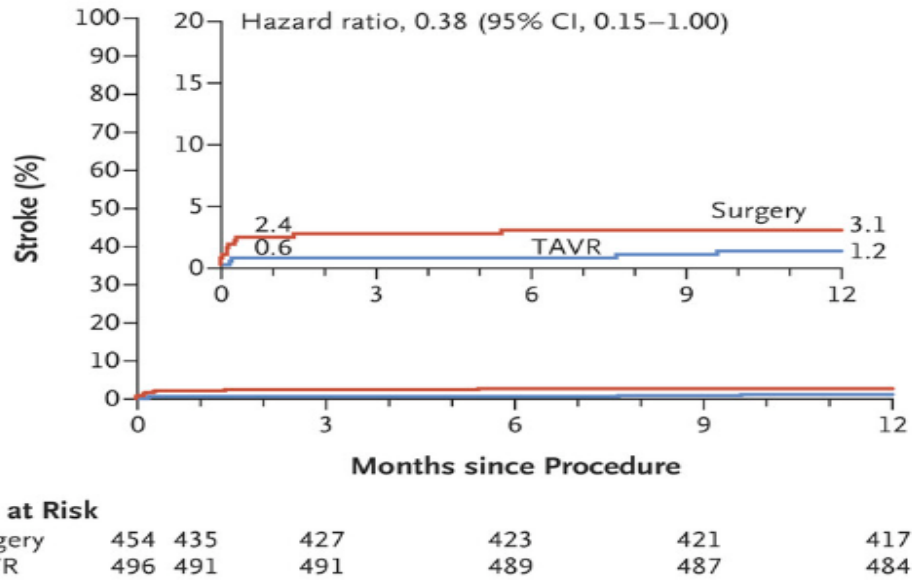
PARTNER 3 studija željela je usporediti smrtnost bilo kojeg uzroka, incidenciju moždanog udara i potrebu za rehospitalizacijom između TAVI grupe i bolesnika iz kirurške skupine. Rezultati su bili uspoređeni unutar prvih 30 dana od zahvata te nakon godinu dana. Iako je smrtnost 30 dana nakon kirurškog zahvata bila niska te iznosila 1.1%, TAVI je pokazao još bolje rezultate sa

smrtnošću od 0.4%. Nakon godinu dana smrtnost se nakon kirurškog zahvata povećala na 2.5% dok je kod TAVI skupine iznosila 1%. Incidencija moždanog udara nakon 30 dana bila je češća u bolesnika koji su prethodno pristupili kirurškoj intervenciji (2.4% prema 0.6%) što se održalo i nakon godinu dana (3.1% prema 1.2%). Rehospitalizacija je iznosila 3.4% unutar 30 dana te 7.3% unutar godinu dana u TAVI bolesnika, dok je nakon kirurške operacije rehospitalizacija bolesnika bila 6.5% za 30-dnevni period i 11% nakon godinu dana (33).

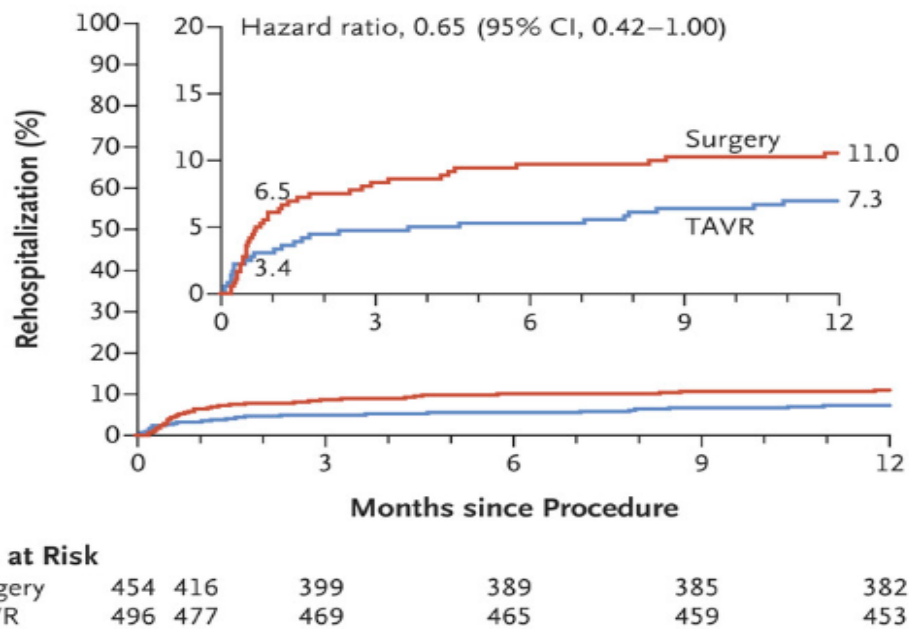


Slika 4. Incidencija smrti bilo kojeg uzroka nakon 30 dana i 12 mjeseci nakon zahvata. Preuzeto

s interneta: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1814052?logout=true>



Slika 5. Incidencija moždanog udara nakon 30 dana i 12 mjeseci nakon zahvata. Slika preuzeta s interneta: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1814052?logout=true>



Slika 6. Rehospitalizacija obje skupine bolesnika nakon 30 dana i 12 mjeseci nakon zahvata.

Slika preuzeta s interneta: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1814052?logout=true>

Komplikacije koje su u prethodnim istraživanjima za bolesnike visokog i srednjeg rizika bile češće nakon TAVI-ja, pokazale su gotovo jednaku incidenciju prema PARTNER 3 studiji. Dok lakša paravalvularna regurgitacija i blok lijeve grane favorizira kiruršku metodu, životno ugrožavajuće krvarenje je bilo manje incidencije nakon TAVI-ja. Iako se blok lijeve grane značajno češće javljao nakon TAVI zahvata, potreba za ugradnjom trajnog elektrostimulatora srca (engl. Pacemaker) jednako se javljala u obje skupine. Zanimljiv je bio hemodinamski rezultat koji je u ovom istraživanju pokazao veći transvalvularni gradijent tlaka kod TAVI zahvata, za razliku od prethodnih istraživanja koji su favorizirali TAVI (33).

Trenutno su nam dostupni rezultati petogodišnjeg praćenja. Mortalitet bilo kojeg uzroka iznosio je 10% u TAVI skupini, a 8.2% kod SAVR dok je incidencija moždanog udara bila 5.8% u TAVI skupini te 6.4% u kirurškoj skupini pet godina nakon zahvata (34).

## **4.5.2 EVOLUT Low Risk studija**

### **4.5.2.1 Metoda**

Istraživanje se provodilo u 86 centara diljem svijeta, a kandidati koji su odabrani za TAVI proceduru liječeni su jednom od tri generacije samošireće supraanularne bioproteze: CoreValve, Evolut PRO, Evolut R. Veličina i vrsta valvule bila je na izboru operatera, a stanje bolesnika se evaluiralo 1, 6, 12, 18 i 24 mjeseca nakon zahvata. Mayo Clinic, ustanova nepovezana s centrima u kojima su se izvodili zahvati, radila je procjenu kontrolnih ultrazvučnih nalaza (35).

### **4.5.2.2 Odabir kandidata za zahvat**

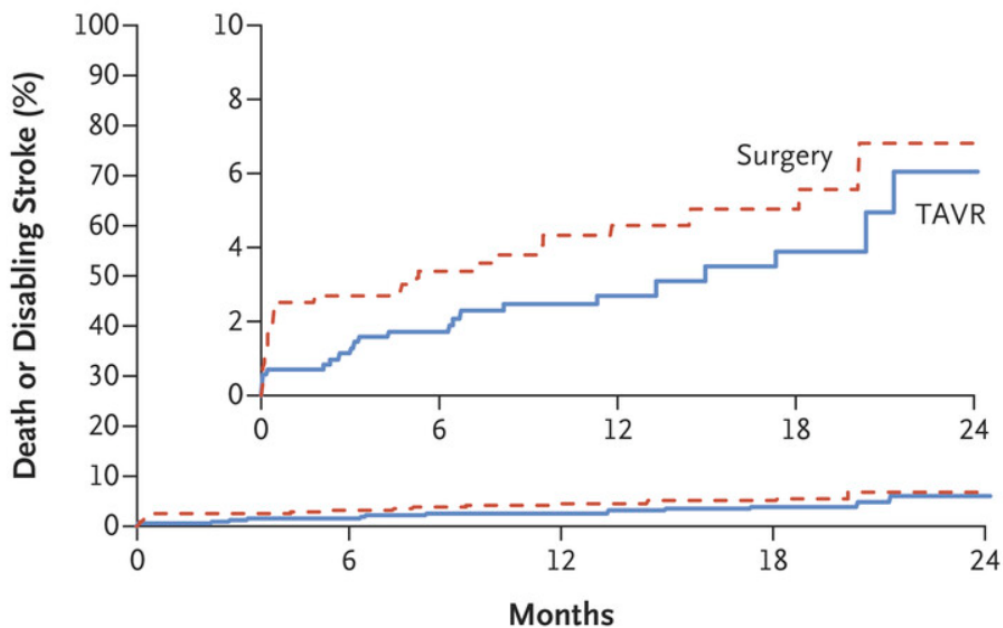
Od ukupno 1468 bolesnika koji su bili uključeni u nasumični odabir, 65 bolesnika je odustalo od zahvata. Transkateterska implantacija aortalnog zaliska izvršena je kod 725, dok je 678 bolesnika operirano kirurški. Prosječna dob bolesnika je bila 74 godine od čega je 65,1% bilo muškog spola.

Svi uključeni u istraživanje bili su niskog perioperativnog rizika, STS=1.9%. Od ukupnog broja bolesnika jednogodišnja procjena bila je moguća kod 432 bolesnika iz TAVI grupe i 352 bolesnika u kirurškoj grupi, dok je dvogodišnja procjena dostupna kod 72 bolesnika TAVI grupe i 65 bolesnika kirurške grupe (35).

#### **4.5.2.3 Rezultati**

Primarni cilj istraživanja bio je, slično kao i u PARTNER 3, usporedba smrtnosti i moždanog udara s trajnim posljedicama kod bolesnika poslije TAVI zahvata i kirurškog zahvata. Smrtnost od bilo kojeg uzroka 30 dana nakon zahvata u obje skupine je bila niska te je iznosila 0.5% kod TAVI grupe i 1.3% u kirurškoj skupini. Incidencija moždanog udara iznosila je 3.4% kod obje skupine bolesnika, dok su trajne posljedice bile češće u kirurškoj skupini (1.7% u odnosu na 0.5% iz TAVI skupine). Nakon 12 mjeseci TAVI je i dalje pokazao dobre rezultate što se tiče smrtnosti i moždanog udara te su rezultati iznosili 2.4% za smrtnost, odnosno 4.1% za moždani udar od čega je 0.8% bilo s trajnim posljedicama. Kirurška grupa bolesnika također je imala niske stope smrtnosti od 3% i moždani udar 4.3% s nešto većim rizikom za teže posljedice (2.4%). Rezultati su bili zadovoljavajući i nakon 24 mjeseca u odnosu na predviđene te je smrtnost od bilo kojeg uzroka kod TAVI zahvata iznosila 3.5% i 4.4% za kiruršku grupu. Incidencija moždanog udara s trajnim posljedicama nakon dvogodišnje evaluacije iznosila je 2.7% kod potonje te 2.7% kod TAVI skupine. Trenutno su nam dostupni rezultati istraživanja za četverogodišnji period. Smrtnost od bilo kojeg uzroka četiri godine nakon zahvata iznosila je 9% kod bolesnika podvrgnutim transkateterskoj implantaciji te 12.1% za kiruršku skupinu, dok je incidencija moždanog udara s trajnim posljedicama iznosila 2.9% odnosno 3.8% (35).





No. at Risk						
Surgery	678	576	366	195	69	
TAVR	725	648	435	233	80	

Slika 7. Incidencija smrti bilo kojeg uzroka ili moždanog udara unutar 24 mjeseca nakon zahvata.

Slika preuzeta s interneta: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoal816885?logout=true>

Sekundarne točke istraživanja su se odnosile na ispitivanje kvalitete života, vremena provedenog u bolnici, incidencije novonastale atrijske fibrilacije, potrebe za ugradnjom trajnog elektrostimulatora srca te komplikacija vezanih za ugrađenu valvulu: endokarditis, tromboza valvule i potreba za reintervencijom. Komplikacije vezane za ugrađenu valvulu pokazale su gotovo identične rezultate u obje grupe s niskim stopama incidencije nakon 30 dana i 12 mjeseci. Novonastala atrijska fibrilacija favorizirala je TAVI s pojavnosti u 7.7% bolesnika, dok je kod kirurške skupine iznosila 35.4% nakon 30 dana. Nakon 12 mjeseci atrijska fibrilacija iznosila je 9.8% za TAVI, a 38.3% za operativni zahvat. Potreba za ugradnjom trajnog elektrostimulatora srca iznosila je 6.1% i 6.7% kod kirurške grupe nakon 30 dana odnosno 12 mjeseci, dok je za TAVI

bila 17.4% odnosno 19.4%. Iako je ovaj podatak favorizirao kiruršku metodu zamjene aortalnog zaliska, bitno je naglasiti da godinu dana od zahvata nije bilo značajne razlike u smrtnosti između bolesnika koji su imali potrebu za elektrostimulatorom i onih bez njega. Kvaliteta života nakon 30 dana prema KCCQ score (engl. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) išla je u prilog TAVI-ju, a godinu dana od zahvata ne nalazimo značajne razlike u kvaliteti života između dvije skupine (35).

### **4.5.3 DEDICATE studija**

#### **4.5.3.1 Metoda**

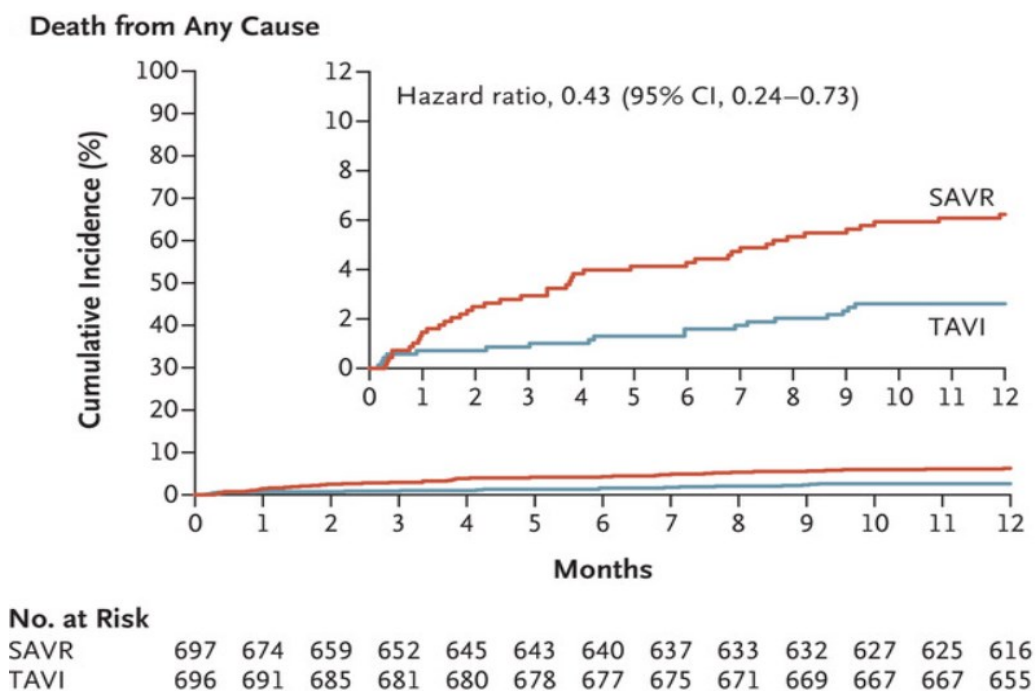
Sveučilišni medicinski centar Hamburg-Effendorf, kao koordinator, provodio je istraživanje u 38 bolničkih centara u Njemačkoj. Cilj istraživanja bio je usporediti TAVI zahvat sa SAVR kod bolesnika s teškom aortalnom stenozom i niskim perioperativnim rizikom. Kako bi se izbjegla pristranost (engl. Bias), izbor valvule je ostavljen operateru s time da je u 61% slučajeva za TAVI upotrijebljena balon ekspanzirajuća valvula (36).

#### **4.5.3.2 Odabir kandidata za zahvat**

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 1414 bolesnika s teškom simptomatskog aortalnom stenozom te niskog perioperativnog rizika (prosječni STS 1.8%) koji su bili pogodni za oba oblika zamjena aortalne valvule. Od ukupnog broja bolesnika, 701 bolesnik je nakon randomizacije dodijeljen u TAVI grupu dok je 713 bilo za kiruršku zamjenu. Poštujući pravo na odluku bolesnika, TAVI zahvatu je pristupilo 752, a 625 bolesnika je ostalo u kirurškoj grupi. Prosječna dob bolesnika je bila 74 godine od čega je 43% ženskog spola. Isključni kriteriji bili su postojanje bikuspidalne ili nekalcificirane valvule, teška koronarna bolest ili PCI unutar mjesec dana, teška mitralna ili trikuspidna bolest zaliska, LVEF <20% te moždani udar unazad mjesec dana (36).

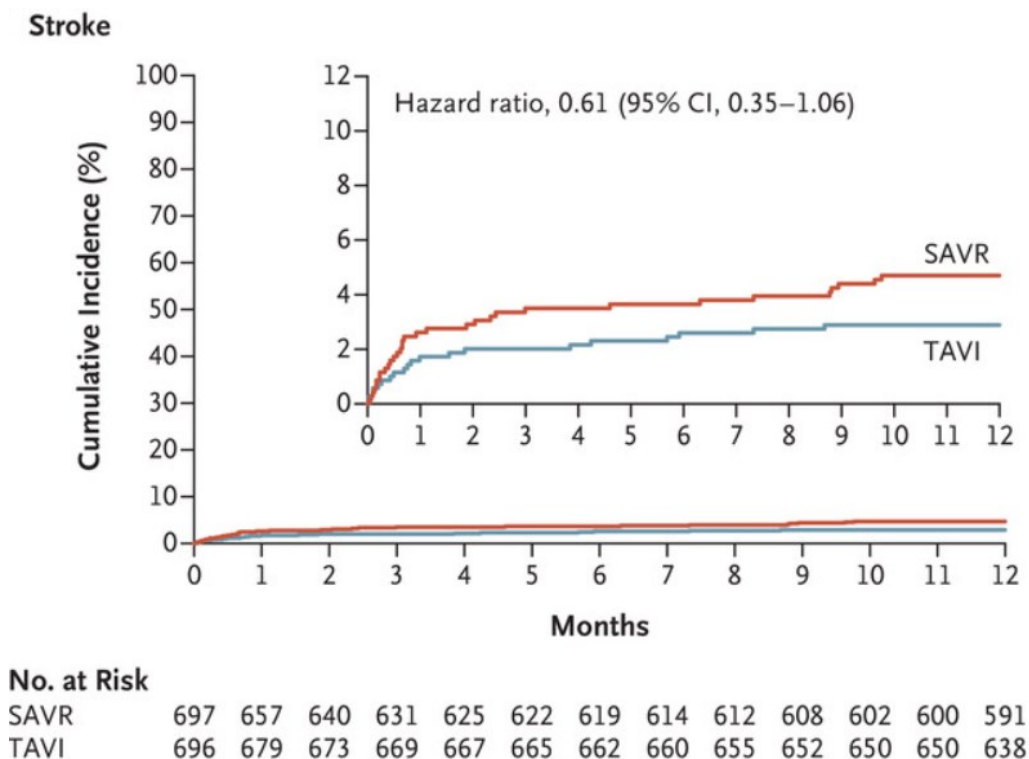
### 4.5.3.2 Rezultati

Primarni cilj, kao i u prethodno opisanim istraživanjima, bio je usporediti incidencije smrtnosti i moždanog udara kod oba oblika liječenja. Transkateterska implantacija aortalnog zaliska povezana je s nižom incidencijom smrtnosti 12 mjeseci nakon zahvata i rjeđim javljanjem moždanog udara. Smrtnost od bilo kojeg uzroka nakon 12 mjeseci iznosila je 2.6% u TAVI skupini te 6.2% u kirurškoj skupini bolesnika. Moždani udar s trajnim posljedicama javio se u 1.3% bolesnika nakon TAVI i 3.1% bolesnika nakon kirurškog zahvata (36). Kao mogući razlog veće incidencije smrtnosti bolesnika ove studije u odnosu na PARTNER 3 i EVOLUT Low Risk, liječnici su pripisali vremenskom preklapanju procedura s pandemijom COVID-19 te većim postotkom žena uključenih u istraživanje, što je ranije povezivano s gorim ishodom nakon kirurškog liječenja (37,38).



Slika 8. Incidencija smrti bilo kojeg uzroka unutar 12 mjeseci nakon zahvata. Slika preuzeta s

interneta: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2400685?logout=true#f1>



Slika 9. Incidencija moždanog udara unutar 12 mjeseci nakon zahvata. Slika preuzeta s interneta:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2400685?logout=true#fl>

Novonastala atrijska fibrilacija je bila češća nakon kirurške procedure te je iznosila 30.8% nakon godinu dana, dok je drugoj skupini bila 12.4%. Kao i u prethodno navedenim studijama potreba za ugradnjom trajnog elektrostimulatora srca je bila veća u TAVI bolesnika s postotkom od 11.8%, dok je 6.7% bolesnika kirurške grupe dobilo trajni elektrostimulator. Potrebe za reintervencijom i rehospitalizacijom kod obje grupe bolesnika su svedene na minimum te su iznosile manje od 1% nakon 12 mjeseci. To možemo zahvaliti i kvaliteti valvule što se može vidjeti po incidenciji disfunkcije valvule koja je iznosila 1.6% kod TAVI zahvata i 0.6% kod SAVR. Velika ili životno ugrožavajuća krvarenja bila su prisutna u 4.3% bolesnika TAVI skupine te značajno više u kirurškoj skupini, 17.2% (36).

#### **4.5.4 NOTION studija**

##### **4.5.4.1 Metoda**

Notion je multicentrično, randomizirano istraživanje kojem je cilj bio usporediti kiruršku metodu zamjene aortalnog zaliska s transkateterskom metodom. U TAVI skupini se koristila samošireća valvula CoreValve. Zahvat se izvodio u lokalnoj ili općoj anesteziji, a mjesto ulaska je bila femoralna arterija do koje se dolazilo perkutanom putem (39).

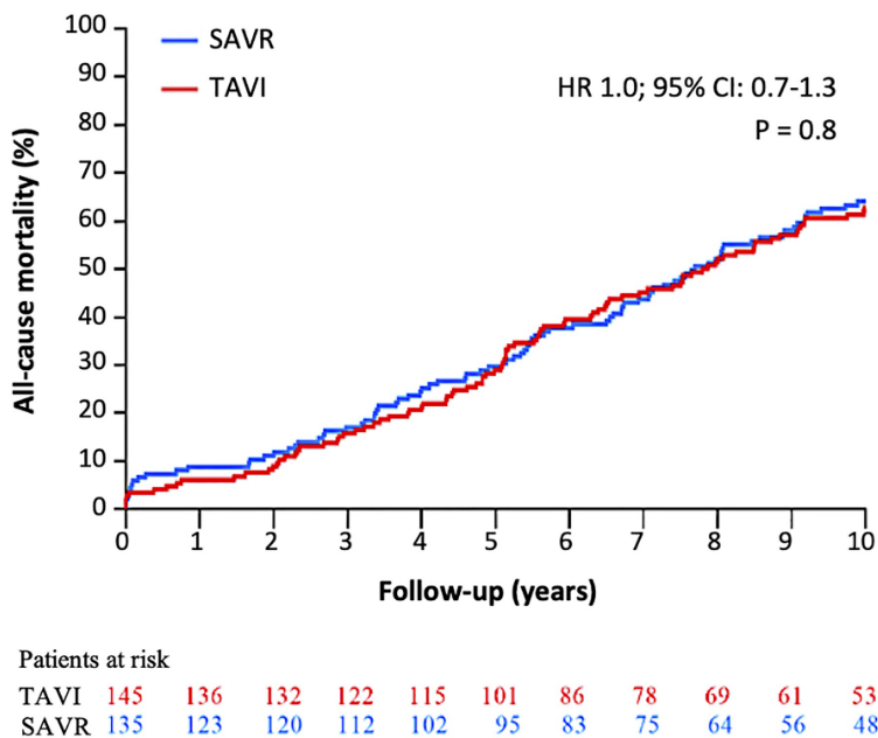
##### **4.5.4.2 Odabir kandidata za zahvat**

U istraživanje je bilo uključeno 280 bolesnika s teškom simptomatskom aortalnom stenozom od čega je 145 bolesnika bilo u TAVI grupi. Prosječna dob bolesnika je bila 79 godina od čega je 47% ženskog spola. Kriteriji za uključenost u studiju su bili, osim postojanja simptomatske AS, niski perioperativni rizik (STS <4%), dob veća od 70 godina te očekivano preživljenje nakon zahvata više od godinu dana. Isključni kriteriji bili su postojanje izolirane insuficijencije aortalne valvule, prethodne operacije srca, PCI ili infarkt miokarda unutar godinu dana od zahvata, moždani udar unazad 30 dana, aktivna infektivna bolest i postojanje hipersenzitivnosti na sastav valvule (39).

##### **4.5.4.3 Rezultati**

NOTION je prva studija koja nam je dala uvid u dugogodišnje kliničke ishode TAVI i SAVR zahvata kod bolesnika niskog perioperativnog rizika. NOTION je dokazao da je nakon 10 godina stopa smrtnosti, moždanog udara i infarkta miokarda bila podjednaka u obje skupine bolesnika, s time da se trajni elektrostimulator srca ugradio češće kod TAVI bolesnika, a novonastala atrijska fibrilacija je bila češća unutar kirurške grupe. Konkretno, desetogodišnja stopa smrtnosti za TAVI iznosila je 62.7% te 64% za SAVR. Novonastala atrijska fibrilacija javila se u 20.5% bolesnika nakon kirurškog zahvata, te u 13% nakon transkateterske implantacije, dok je ugradnja trajnog elektrostimulatora srca bila češća kod bolesnika nakon TAVI-ja s incidencijom od 44.7% i 14% u

kirurškoj grupi. Valvule korištene u transkateterskoj implantaciji pokazale su se otpornijima prema značajnom propadanju (engl. Deterioration) s incidencijom od 1.5%. Veća je incidencija moždanog udara s posljedicama kod kirurške skupine bolesnika te je iznosila 10.4% dok je kod TAVI-ja nešto niža, 6.9%. Obrnut je nalaz za infarkt miokarda koji je zabilježen u 11% bolesnika TAVI skupine, dok je za kiruršku iznosio 8.2% (39).



Slika 10. Stopa smrtnosti bilo kojeg uzroka tijekom desetogodišnjeg razdoblja nakon zahvata.

Slika preuzeta s interneta: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/13/1116/7601592>

## 5 Rasprava

Aortalna stenoza rastući je javnozdravstveni problem s prevalencijom 3.4% kod osoba starijih od 75 godina. Zbog pozitivne korelacije starenja i aortalne stenoze te općenito gledajući na trend starenja svjetskog stanovništva, razmišljanja su da će broj slučajeva nastaviti rasti. S obzirom na loš ishod bolesti jednom kad nastupe simptomi srčanog zatajenja, boli u prsima i sinkopa, potreba za stalnim napretkom metoda liječenja djeluje kao jasna odluka. Jedino dugoročno rješenje u liječenju aortalne stenoze je zamjena aortalnog zaliska. Kirurška metoda zamjene aortalne valvule u praksi je od sredine prošlog stoljeća te je dugi niz godina bila jedini izbor intervencije za liječenje teške AS. To je omogućilo kirurzima stjecanje velikog iskustva te smanjenje stopa smrtnosti i rizika od teških komplikacija. Međutim, SAVR kao metoda liječenja aortalne stenoze nije se mogla primijeniti u svih bolesnika tako da su bolesnici s visokim perioperativnim rizikom često bili prepušteni palijativnoj skrbi. U ovih bolesnika pokušalo se s eksperimentalnom metodom, transkateterskom implantacijom. Iako je TAVI u kliničkoj praksi nešto više od 20 godina, ubrzo se nakon predstavljanja pokazao kao odličan izbor u bolesnika visokog i srednjeg perioperativnog rizika. Ipak, najveći broj bolesnika koji boluje od teške aortalne stenoze s prisutnim simptomima su relativno mlađe i zdravije osobe koji se svrstavaju u grupu niskog perioperativnog rizika.

Prateći europske i američke smjernice, studije koje su prikazane u ovom radu za cilj su postavile ispitivanje mogućnosti korištenja transkateterske implantacije u bolesnika niskog perioperativnog rizika. Prema ESC/EACTS smjernicama TAVI je indiciran u bolesnika starijih od 75 godina ili u bolesnika s visokim perioperativnim rizikom (STS-PROM/Euro SCORE II >8%), dok je prema ACC/AHA smjernicama dobna granica pomaknuta na 80 godina ili očekivano preživljenje nakon zahvata ne prelazi očekivano trajanje valvule. Uspoređujući klasični kirurški postupak s TAVI zahvatom, dolazimo do zaključka da obje metode imaju pozitivne i negativne strane. Glavna

prednost kirurške zamjene aortalne valvule je potpuna resekcija promijenjenog zaliska, koja osigurava optimalnu veličinu valvule i površinu otvora te tako smanjuje rizik paravalvularne regurgitacije. S posljednjom generacijom TAVI uređaja smanjio se taj glavni nedostatak, u odnosu na kiruršku zamjenu, na zanemariv postotak. Što se tiče hemodinamskih pokazatelja, TAVI je imao značajno niži transvalvularni gradijent tlaka dok se ejekcijska frakcija nije razlikovala između zahvata. Kirurška zamjena zaliska je također povezana s dužim boravkom u bolnici dok TAVI omogućava brži povratak svakodnevnim aktivnostima, manji rizik od novonastalih atrijskih fibrilacija, manje krvarenja te manje boli. Osim toga, pozitivne strane kirurške metode su manji rizik za reintervencijom i manja potreba za trajnim pacemakerom.

Na temelju rezultata provedenih studija koji uspoređuju transkatetersku implantaciju aortalnog zaliska i kiruršku metodu u bolesnika niskog perioperativnog rizika, započela je praksa primjene TAVI-ja kod niskorizičnih bolesnika čime se nadilaze postojeće smjernice. Iako su rezultati istraživanja pokazali obećavajuće rezultate, bitno je ukazati na nedostatke koji su zabilježeni kod ovih studija. Za početak, Evolut Low Risk i PARTNER 3 studija bile su financirane od proizvođača čije su valvule koristili pa postavlja pitanje objektivnosti ovih studija. Osim toga, mnogi centri koriste valvule različitih proizvođača pa rezultati nisu u potpunosti primjenjivi u njih. Nadalje, studije su još u fazi praćenja te nam, osim NOTION studije, ne nude dugoročnu usporedbu. U fazi prikupljanja podataka je i NOTION-2 studija, koja je proširila kriterije za uključenost na bolesnike mlađe od 75 godina te primjenu TAVI-ja za liječenje aortalne stenoze bikuspidalne valvule.

Opisane studije su prikazale važne dokaze za primjenu TAVI-ja u niskorizičnih bolesnika. Zabilježene su niže stope smrtnosti i moždanog udara u odnosu na SAVR te su prethodni nedostaci poput PVL i značajne vaskularne komplikacije, svedene na razinu kirurške metode. Konstantnim



razvitkom ove metode te usavršavanja umjetnih valvula, postavlja se pitanje može li TAVI u budućnosti potpuno zamijeniti kiruršku metodu.

## **6 Zaključak**

Porastom prevalencije aortalne stenoze na svjetskoj razini, TAVI se od početka pokazao kao uspješna metoda liječenja neoperabilnih bolesnika. Brži oporavak nakon zahvata i kraće vrijeme izvođenja zahvata, minimalna invazivnost te manji rizik od značajnih komplikacija dovele su do toga da je TAVI sve češće prihvaćen od strane bolesnika u odnosu na kiruršku metodu. Prema dostupnim informacijama, u S. Americi je broj transkateterskih implantacija aortalnog zaliska nadmašio ukupan broj kirurških zahvata kod bolesnika svih rizičnih skupina.

Kao najveći nedostaci TAVI zahvata navode se veća potreba za ugradnjom trajnog elektrostimulatora srca i postojanje blage paravalvularne regurgitacije koje dokazano nemaju utjecaja na preživljenje. Prikazane studije su pokazale dobre rezultate uspoređujući smrtnost i incidenciju moždanog udara između dviju metoda liječenja. Desetljeća iskustva i učenja dovela su do smanjenja rizika teških komplikacija i smrtnosti tijekom kirurške metode, a zadovoljavaju činjenice da se TAVI-jem taj postotak uspio smanjiti još niže. Osvrnuvši se na smrtnost i moždani udar, transkateterska implantacija aortalnog zaliska pokazuje bolje rezultate u odnosu na kiruršku. U ovom radu predstavljen je TAVI kao potencijalna mogućnost liječenja bolesnika niskog perioperativnog rizika. Iako europske i američke smjernice još uvijek ne priznaju TAVI kao izbor liječenja bolesnika s niskim perioperativnim rizikom, u tijeku su randomizirane studije koje bi mogle promijeniti mišljenja.

## 7 Sažetak

Aortalna stenoza je suženje aortalne valvule uslijed promjena na listovima aortalnog zaliska, a koja posljedično dovodi do otežanog sistoličkog pražnjenja lijeve klijetke. Razlikujemo tri primarna uzroka aortalne stenoze, a to su kongenitalno abnormalna valvula, kalcificirana aortalna valvula i reumatska bolest aortalne valvule. Kada nastupe simptomi zaduhe, grudne boli i sinkope, prognoza je loša. Zamjena aortalnog zaliska je jedina dugoročna terapijska opcija, a izvodi se kirurškom operacijom ili transkateterskom implantacijom aortalnog zaliska (TAVI). Prema trenutačnim američkim i europskim smjernicama dozvoljava se upotreba TAVI kod bolesnika visokog perioperativnog rizika. Budući da je prevalencija aortalne stenoze u stalnom porastu, razmatra se mogućnost uvođenja transkateterske implantacije aortalnog zaliska kao opcije za liječenje bolesnika niskog perioperativnog rizika. U tijeku su randomizirane studije koje bi trebale postaviti temelje za nove smjernice.

**Ključne riječi:** aortalna stenoza, terapijska opcija, transkateterska implantacija aortalnog zaliska, smjernice

## 8 Summary

Aortic stenosis is a narrowing of the aortic valve caused by changes in the leaflets of the aortic valve, which consequently leads to difficulty in systolic emptying of the left ventricle. We distinguish three primary causes of aortic stenosis, namely congenitally abnormal valve, calcified aortic valve and rheumatic aortic valve diseases. When symptoms of shortness of breath, chest pain and syncope occur, the prognosis is poor. Aortic valve replacement is the only long-term therapeutic option, and it is performed by surgery or transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Current American and European guidelines allow the use of TAVI in patients with high perioperative risk. Since the prevalence of aortic stenosis is constantly increasing, the possibility of introducing transcatheter aortic valve implantation as an option for the treatment of patients with low perioperative risk is being considered. Randomized studies are underway that should lay the groundwork for new guidelines.

**Key words:** aortic stenosis, therapeutic option, transcatheter aortic valve implantation, guidelines

## 9 Literatura

1. Pujari SH, Agasthi P. Aortic Stenosis. [Ažurirano 16.4.2023, citirano 10.6.2024.]. In: StatPearls[Internet]. TreasureIsland (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557628/>
2. Boskovski MT, Gleason TG. Current Therapeutic Options in Aortic Stenosis. *Circulation Research*. 2021 Apr 30 [citirano 14.5.2024.];128(9):1398–417.
3. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Naklada ljevak; 2008.
4. Pellikka PA, MD. Natural history, epidemiology, and prognosis of aortic stenosis. U: UpToDate, Otto CM ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2024 [citirano 14.5.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
5. Yuan SM, Jing H. The bicuspid aortic valve and related disorders. *Sao Paulo Medical Journal*. 2010;128(5):296–301.
6. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC. Congenitally Bicuspid Aortic Valves: A Surgical Pathology Study of 542 Cases (1991 Through 1996) and a Literature Review of 2,715 Additional Cases. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 1999 Jan [citirano 16.5.2024.];74(1):14–26. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9987528/>
7. Braverman AC. Aortic involvement in patients with a bicuspid aortic valve. *Heart* [Internet]. 2011 Mar 15 [citirano 18.5.2024.];97(6):506–13. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21339321/>
8. Bocchi EA, Guimaraes G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. *Heart* [Internet]. 2008 Nov 25 [citirano 18.5.2024.];95(3):181–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18977804/>
9. World Heart Federation. Announcing the new WHF Guidelines for the Echocardiographic Diagnosis of Rheumatic Heart Disease - World Heart Federation [Internet]. World Heart Federation. 2024. Dostupno na: <https://world-heart-federation.org/news/announcing-the-new-whf-guidelines-for-the-echocardiographic-diagnosis-of-rheumatic-heart-disease/>
10. Jung B. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*. 2003 Jul;24(13):1231–43. Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00201-X](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00201-X)
11. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2015 Aug 1;66(5):561–77. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.066>

12. Rahimi K, Mohseni H, Kiran A, Tran J, Nazarzadeh M, Rahimian F, et al. Elevated blood pressure and risk of aortic valve disease: a cohort analysis of 5.4 million UK adults. *European Heart Journal*. 2018 Oct 14;39(39):3596–603.
13. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study. *Heart* [Internet]. 2012 Sep 2;99(6):396–400. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22942293/>
14. Otto CM, MD. Clinical manifestations and diagnosis of aortic stenosis in adults. U: UpToDate, Pellikka PA ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2024 [citirano 7.5.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
15. Munt B, Legget ME, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Fujioka M, Otto CM. Physical examination in valvular aortic stenosis: Correlation with stenosis severity and prediction of clinical outcome. *American Heart Journal/the American Heart Journal* [Internet]. 1999 Feb 1;137(2):298–306. Dostupno na: <https://doi.org/10.1053/hj.1999.v137.95496>
16. Constant J. *Essentials of Bedside Cardiology*. Essentials of Bedside Cardiology. 2002.
17. Siliste R-NS. Physical examination in aortic valve disease: do we still need it in the modern era? [Internet]. Dostupno na: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-18/physical-examination-in-aortic-valve-disease-do-we-still-need-it-in-the-modern>
18. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021 Feb;77(4):e25–197.
19. Otto CM, MD. Medical management of asymptomatic aortic stenosis in adults. U: UpToDate, Pellikka PA ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2024 [citirano 23.5.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
20. Michael Pignone, Christopher P Cannon. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering therapy in the primary prevention of cardiovascular disease. UpToDate. 2024 [citirano 23.5.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
21. Kang TS, Park S. Antihypertensive treatment in severe aortic stenosis. *Journal of Cardiovascular Imaging* [Internet]. 2018 Jan 1;26(2):45. Dostupno na: <https://doi.org/10.4250/jcvi.2018.26.e9>
22. Eugène M, Urena M, Abtan J, Carrasco J-L, Ghodbane W, Nataf P, et al. Effectiveness of rescue percutaneous balloon aortic valvuloplasty in patients with severe aortic stenosis and acute heart failure. *the American Journal of Cardiology* [Internet]. 2018 Mar 1;121(6):746–50. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.11.048>
23. Catherine M Otto, Gabriel S Aldea. Estimating the risk of valvular procedures. UpToDate. 2024 [citirano 25.5.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

24. Kvesić A, Stanec Z, Gilja I, Vučkov Š, Brekalo Z, Bakula B et al. Kirurgija. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
25. Ramlawi B, Ramchandani M, Reardon MJ. Surgical Approaches to Aortic Valve Replacement and Repair—Insights and Challenges. *Interventional Cardiology* [Internet]. 2011 Jan 1;9(1):32. Dostupno na: <https://doi.org/10.15420/icr.2011.9.1.32>
26. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves. *Circulation* [Internet]. 2009 Feb 24;119(7):1034–48. Dostupno na: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.778886>
27. Fröhlich GM, Lansky AJ, Webb J, Roffi M, Toggweiler S, Reinthaler M, et al. Local versus general anesthesia for transcatheter aortic valve implantation (TAVR) – systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* [Internet]. 2014 Mar 10;12(1). Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-41>
28. Dalby M, Panoulas V, MD. Transcatheter aortic valve implantation: Complications. U: UpToDate, Brecker SJD ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2024 [citirano 22.5.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
29. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine/the New England Journal of Medicine* [Internet]. 2011 Jun 9;364(23):2187–98. Dostupno na: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1103510>
30. Kalogeras K, Ruparelia N, Kabir T, Jabbour R, Naganuma T, Vavuranakis M, et al. Comparison of the self-expanding Evolut-PRO transcatheter aortic valve to its predecessor Evolut-R in the real world multicenter ATLAS registry. *International Journal of Cardiology* [Internet]. 2020b Jul 1;310:120–5.  
  
Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.02.070>
31. Pislaru S, M Connolly H. Bioprosthetic valve thrombosis, thromboembolism, and obstruction: Management. UpToDate. 2024; [citirano 26.5.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
32. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2022 Feb 12;43(7):561–632.
33. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2019 May 2;380(18):1695–705.
34. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Pibarot P, Hahn RT, Genereux P, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Low-Risk Patients at Five Years. *New England Journal of Medicine*. 2023 Nov 23;389(21):1949–60.

35. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2019 May 2;380(18):1706–15.
36. Seiffert M, Walther T, Hamm C, Falk V, Frey N, Thiele H, et al. The DEDICATE trial. *European Heart Journal* [Internet]. 2019 Jan 21;40(4):331–3. Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy851>
37. Kaplan EF, Strobel RJ, Young AM, et al. Cardiac surgery outcomes during the COVID-19 pandemic worsened across all socioeconomic statuses. *Ann Thorac Surg* 2023;115:1511-1518.
38. Williams M, Kodali SK, Hahn RT, et al. Sex-related differences in outcomes after transcatheter or surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis: insights from the PARTNER trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1522-1528.
39. Thyregod HGH, Jørgensen TH, Ihlemann N, Steinbrüchel DA, Nissen H, Kjeldsen BJ, et al. Transcatheter or surgical aortic valve implantation: 10-year outcomes of the NOTION trial. *European Heart Journal* [Internet]. 2024 Feb 7; Dostupno na: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae043>

## **10 Životopis**

Adrian Pranić rođen je 7.7.1995. u Oldenburgu u Njemačkoj. Pohađao je Osnovnu školu Ivana Gorana Kovačića u Starom Petrovom Selu. Nakon završene osnovne škole upisuje Gimnaziju Nova Gradiška te potom Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom Sveučilišta fakultetu u Rijeci.