

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Přednosta: prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA

**Stratifikace rizika pacientů s aortální stenózou léčených  
katetrizační náhradou aortální chlopně s využitím Growth**

**Differentiation Factor 15**

Disertační práce

Obor: vnitřní nemoci

MUDr. Martin Sluka

Školitel: prof. MUDr. Martin Hutyra, Ph.D., FESC

Olomouc 2022

## **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracoval samostatně pod vedením školitele prof. MUDr. Martina Hutery, Ph.D., FESC, a uvedl všechny použité literární a odborné zdroje a dodržoval zásady vědecké etiky.

V Olomouci dne 26. 1. 2022

MUDr. Martin Sluka

## **Poděkování**

Děkuji svému školiteli prof. MUDr. Martinu Hutýrovi, Ph.D., FESC za pečlivé vedení po dobu mého postgraduálního studia, cennou pomoc, připomínky, inspiraci a uvedení do metodologie vědecké práce. Děkuji RNDr. Tomáši Fürstovi, Ph.D. (Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky, Přírodovědecká fakulta, UP Olomouc) za statistické zpracování výsledků a MUDr. Pavle Petrové (Odd. klinické biochemie FN Olomouc) za upřesnění laboratorní metodologie. Dále děkuji vedení I. interní kliniky – kardiologické FN Olomouc – prof. MUDr. Miloši Táborskému, CSc., MBA, FESC, FACC a doc. MUDr. Petru Heincovi, Ph.D., FESC za umožnění podmínek pro zpracování této práce. Konečně děkuji také své partnerce a dětem za trpělivost a podporu.

## Obsah

|   |    |
|---|----|
| Seznam zkratk.....  | 6  |
| 1 Teoretický úvod .....                                   | 8  |
| 1.1 Aortální stenóza a její patofyziologie .....          | 8  |
| 1.2 Klinická manifestace a diagnostika .....              | 9  |
| 1.3 Terapie.....  | 15 |
| 1.4 Prognóza pacientů po TAVI a stratifikace rizika ..... | 23 |
| 2 Cíle práce .....  | 31 |
| 3 Soubor a metodika .....                                 | 32 |
| 3.1 Soubor pacientů .....                                 | 32 |
| 3.2 Klinické sledování a hodnocení .....                  | 33 |
| 3.3 Laboratorní vyšetření .....                           | 34 |
| 3.4 Statistické hodnocení .....                           | 34 |
| 3.5 Etický aspekt práce .....                             | 35 |
| 4 Výsledky.....   | 36 |
| 4.1 Základní charakteristika souboru .....                | 36 |
| 4.2 Procedurální parametry a výsledky .....               | 38 |
| 4.3 Analýza individuálních rizikových faktorů .....       | 41 |
| 4.4 Predikce závažných komplikací a mortality.....        | 42 |
| 5 Diskuze.....  | 47 |
| 5.1 Limitace .....  | 49 |
| 6 Závěry .....  | 50 |
| Literatura.....   | 51 |
| Souhrn práce .....  | 63 |

|  |    |
|--|----|
| Souhrn český.....                              | 63 |
| English summary.....                           | 64 |
| Seznamy .....                                  | 66 |
| Seznam schémat.....                            | 66 |
| Seznam tabulek .....                           | 66 |
| Seznam grafů .....                             | 66 |
| Seznam publikací a přednášek .....             | 67 |
| Publikace související s disertační prací ..... | 67 |
| Ostatní publikace .....                        | 69 |

## Seznam zkratek

|                    |   |
|--------------------|---|
| AS                 | aortální stenóza  |
| AV                 | atrioventrikulární  |
| AVA                | plocha aortálního ústí (aortic valve area)  |
| AVAi               | indexovaná plocha aortálního ústí (aortic valve area index)                           |
| AoV <sub>max</sub> | vrcholová rychlost aortálního ústí  |
| BMI                | body mass index   |
| BSA                | tělesná plocha (body surface area)  |
| CK – MB            | myokardiální izoenzym kreatinkinázy   |
| CMP                | cévní mozková příhoda   |
| CT                 | počítačová tomografie (computed tomography)   |
| CV                 | variační koeficient (coefficient of variation)  |
| EKG                | elektrokardiografické   |
| EROA               | plocha efektivního regurgitačního ústí (effective regurgitant orifice area)           |
| Fr                 | French (jednotka profilu katetru/cévký)   |
| GDF15              | Growth differentiation factor 15  |
| GFR                | glomerulární filtrace (glomerular filtration rate)                                    |
| Hb                 | hemoglobin  |
| Hs-cTnT            | vysoce senzitivní stanovení srdečního troponinu T (high sensitive cardiac troponin T) |
| ID                 | vnitřní průměr (internal diameter)  |
| KCH                | kardiochirurgický   |
| IM                 | infarkt myokardu  |
| ICHS               | ischemická choroba srdeční  |
| LogES              | logistické EuroSCORE – evropský kardiochirurgický skórovací systém                    |
| LVEF               | ejekční frakce levé komory (left ventricular ejection fraction)                       |
| MPG                | střední tlakový gradient (mean pressure gradient)                                     |
| NS                 | nevýznamný (not significant)  |

|                            |  |
|----------------------------|--|
| NT-proBNP                  | N terminální konec prohormonu mozkového natriuretického peptidu (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide)   |
| NYHA                       | New York Heart Association (odborná kardiologická společnost)  |
| OR                         | odds ratio (poměr šancí/rizik)   |
| PAD                        | perorální antidiabetika  |
| PVL                        | paravalvulární aortální regurgitace (paravalvular leak)  |
| ROC                        | Receiver Operating Characteristic (typ statistické analýzy)  |
| SAVR                       | chirurgická náhrada aortální chlopně (surgical aortic valve replacement)   |
| STS                        | Society of Thoracic Surgeons (odborná společnost hrudních chirurgů)  |
| STS-PROM                   | Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality syn. STS score (skórovací systém predikce mortality)  |
| SVi                        | systolic volume index (bez českého ekvivalentu)  |
| <sup>99m</sup> Tc-DPD scan | diphosfonátová scintigrafie  |
| TAVI                       | katetrizační implantace aortální chlopně (transcatheter aortic valve implantation), syn. TAVR (transcatheter aortic valve replacement – v americké nomenklatuře) |
| TF                         | transfemoral   |
| TIA                        | tranzitorní ischemická ataka   |
| VARC                       | Valve Academic Research Consortium (nezávislá výzkumná skupina se zaměřením na chlopenní vady)   |

# 1 Teoretický úvod

## 1.1 Aortální stenóza a její patofyziologie

Aortální stenóza (AS) je nejčastější chlopenní vadou u dospělých v průmyslově rozvinutých zemích (Evropa a Severní Amerika) vedoucí k chirurgické náhradě nebo katetrizační léčbě. Její prevalence má výrazně narůstající charakter v těsné závislosti na stoupající věk populace v těchto zemích<sup>1-3</sup>. Na rozdíl od rozvojových zemí, kde je nejčastější příčinou AS stále infekční endokarditida nebo revmatické postižení aortální chlopně, je nejvýznamnějším etiologickým faktorem AS v zemích s rozvinutou ekonomikou degenerativní postižení trikuspidální aortální chlopně na podkladě sklerotických změn. Další relativně častou příčinou AS je bikuspidální morfologie aortální chlopně. Bikuspidální aortální chlopeň je nejčastější vrozenou srdeční vadou v dospělosti s populačním výskytem v rozmezí 0,5-0,8 %<sup>4</sup>. Na rozdíl od postižení trikuspidální aortální chlopně, vede k nutnosti intervence na aortální chlopni u výrazně mladší věkové skupiny pacientů. Infekční etiologie AS ve formě přímého postižení chlopenních struktur při infekční endokarditidě nebo postižení nepřímého, v rámci revmatického onemocnění srdce, je v rozvinutých zemích výrazně vzácnější. Na základě dat z poloviny minulého desetiletí je zřejmý exponenciální nárůst výskytu AS v závislosti na věkové skupině – 0,2 % ve věku 50-59 let, 1,3 % ve věku 60-69 let, 3,9 % ve věku 70-79 let a 9,8 % ve věku 80-89 let<sup>5</sup>. Novější data na severské populaci dokladují prevalenci těžké AS 4,3 % ve věkové skupině starších 70 let<sup>6</sup>.

V rámci degenerativní etiologie postižení aortální chlopně dochází ke změnám a následnému vývoji kalcifikovaných nodulací v oblasti bazí chlopenních cípů s jejich postupnou progresí směrem k volným okrajům cípů se současnou narůstající rigiditou chlopenní tkáně. Na tomto patologickém procesu se podílí zvýšená proliferativní a zánětlivá aktivita se současnou infiltrací makrofágy a T-lymfocyty s narůstající akumulací lipidových částic, oxidační stres a zvýšená aktivita angiotensin-konvertujícího enzymu<sup>7</sup>. Hlavními rizikovými faktory tohoto procesu byly identifikovány věk, mužské pohlaví, vyšší body mass index (BMI), hypertenze



a metabolický syndrom, které jsou identické s rizikovými faktory aterosklerózy. Současně byla prokázána i korelace mezi AS a chronickou renální insuficiencí s poruchou metabolismu minerálů, vedoucí ke zvýšenému ukládání depozit kalcia<sup>8</sup>. Ve svém důsledku degenerativní změny aortální chlopně vedou k progresivnímu zužování samotného aortálního ústí s dlouhodobým tlakovým přetížáním levé komory srdeční. Následkem progredujícího vzestupu afterloadu dochází k narůstající koncentrické hypertrofii myokardu levé komory způsobené paralelní replikací sarkomer. Nárůst masy myokardu je doprovázen i postupným zmnožením intersticiálního vaziva urychlující ztrátu poddajnosti – compliance levé komory, jež má za následek progredující diastolickou dysfunkci levé komory. V další fázi, při pokračujícím nárůstu významně zvýšeného afterloadu, dochází k postupné poruše systolické funkce, nejprve reverzibilní, a v konečné fázi i systolické dysfunkci ireverzibilní. Významným faktorem, potenciálně vedoucím k dalšímu hemodynamickému zhoršení, je vznik fibrilace v důsledku absence síňového příspěvku v plnění levé komory, podobně jako u ostatních kardiálních stavů spojených s těžkou diastolickou dysfunkcí<sup>9</sup>.

## **1.2 Klinická manifestace a diagnostika**

AS je chlopenní vadou, jejíž klinická manifestace je závislá na mnoha faktorech. Je přímo závislá na závažnosti vady samotné. V případě lehké a střední závažnosti probíhá zcela asymptomaticky, event. i v případě vady těžké mohou být její symptomy po delší dobu mnohdy opomíjeny, případně maskovány jinými přidruženými chorobami. Mnoho pacientů je náhodně diagnostikováno v době, kdy AS probíhá zcela asymptomaticky, ve fázi lehké nebo středně závažné vady. Na druhou stranu není neobvyklé, že u zcela asymptomatického pacienta je těžká AS se současnou depresí systolické funkce diagnostikována náhodně při skrínigovém echokardiografickém vyšetření. Dalšími zásadními faktory ovlivňující klinickou manifestaci jsou nepochybně věk a fyzická aktivita každého individuálního pacienta, event. přítomnost dalších klinicky závažných komorbidit<sup>10</sup>.

Typickou první klinickou manifestací pacienta s těžkou AS je postupné snižování tolerance zátěže, únavnost a námahová dušnost, které s ohledem na přirozený průběh

tohoto onemocnění mají progresivní charakter. Jsou obrazem hemodynamických změn, ke kterým postupně dochází v důsledku narůstajícího afterloadu s narůstající hypertrofií levé komory a následné progresivní poruchy diastolické funkce spojené se zvýšením plicních tlaků levé komory a kongescí v plicním oběhu. Případně mohou být projevem nedostatečného zvýšení srdečního výdeje při zátěži v důsledku obstrukce aortálního ústí. V pozdějších fázích onemocnění se může AS manifestovat srdečním selháním nebo plicním edémem<sup>11</sup>. Dalším typickým symptomem je bolest na hrudi charakteru anginy pectoris. K anginózní bolesti dochází asi u 2/3 pacientů s AS, přičemž více než polovina těchto pacientů má současné významné koronární postižení. V těchto případech se jedná spíše o projev ischemické choroby srdeční (ICHS). U pacientů bez významné koronární aterosklerózy je příčinou anginózní bolesti kombinace zvýšené spotřeby kyslíku hypertrofickým myokardem, zhoršené koronární perfúze v důsledku hypertrofie myokardu a snížené difuze kyslíku na tkáňové úrovni při současné myofibróze. Zásadním modifikujícím faktorem může být i zkrácení trvání doby diastolického koronárního průtoku při tachykardii. Tyto etiologické faktory podílející se vzniku bolesti na hrudi se mohou vzájemně kombinovat<sup>11</sup>. Prognosticky nejzávažnějším příznakem těžké AS je synkopa. Typicky k ní dochází při zátěži v důsledku poklesu perfuzního tlaku mozkové cirkulace jako následek systémové vasodilatace při nedostatečném nebo chybějícím vzestupu srdečního výdeje. Alternativním mechanismem vzniku synkopy je neurogenní, zprostředkovaná mechanoreceptory, v reakci na zvýšení nitrokomorového tlaku při zátěži. Vzácnější klidová synkopa může vzniknout při paroxymu fibrilace síní a ním spojenou ztrátou síňového příspěvku, eventuálně při kompletní atrioventrikulární blokádě v důsledku mechanického porušení převodního systému masivními kalcifikacemi chlopních struktur<sup>11</sup>. Ve vzácných případech může být první manifestací AS u jinak zcela asymptomatických pacientů náhlá srdeční smrt. S ohledem na výrazně převažující podíl pacientů s degenerativní etiologií AS je typická jejich klinická manifestace mezi 70. – 80. rokem, v případě časnější degenerace nebo rychlejší progresse samozřejmě dříve<sup>12</sup>. V případě bikuspidální morfologie dochází, charakteristicky, k mnohem časnějším a rychlejším změnám s klinickými projevy v období mezi 50. – 60. rokem věku, případně i dříve. Klinická symptomatologie, prezentace pacientů a interpretace symptomů s tímto blíže souvisí, neboť s vyšším věkem bývá spojena jistě i vyšší

pravděpodobnost výskytu klinicky závažnějších komorbidit, které mohou typickou symptomatologii maskovat, případně může být v důsledku těchto komorbidit mylně interpretována. Klinická manifestace, ve formě typických symptomů, je zcela zásadním faktorem vedoucím k časně indikaci dalšího invazivního řešení AS ve formě chirurgické nebo katetrizační náhrady. V opačném případě je průměrná doba přežití bez náhrady chlopně 2–3 roky s vysokým rizikem náhlé srdeční smrti<sup>12</sup>.

Prvotní podezření na možnou přítomnost AS lze získat na základě auskultace srdečních ozev. Typicky je v případě této srdeční vady přítomen systolický ejekční (crescendo-decrescendo) šelest nad aortálním ústím, tedy v 2. mezižebří parasternálně vpravo. Typickou je propagace do karotid případně jugula. Maximální intenzity dosahuje na vrcholu systoly. Hlučnější šelest obvykle zvyšuje pravděpodobnost významné vady, nicméně senzitivita tohoto nálezu je nízká. Ostatní, v minulosti popisované, auskultační fenomény v době běžně dostupného echokardiografického vyšetření pozbývají klinického významu. Nicméně v rámci auskultačního vyšetření u pacientů s pokročilou AS mohou být patrné známky plicní kongesce. Podobně jako známky kongesce ve velkém oběhu, v rámci celkového fyzikálního vyšetření, nás mohou upozornit na pokročilost hemodynamických důsledků u pacientů se známou AS, nicméně specifická či senzitivita těchto nálezů ve vztahu k diagnostice vady je velmi nízká<sup>12</sup>.

Echokardiografie, dominantně transtorakální, je základní zobrazovací diagnostickou modalitou, nejen v diagnostice AS samotné, ale má klíčovou roli i v určení závažnosti AS. Kromě jiného nám poskytuje i další klinicky zásadní informace týkající se morfologických podrobností aortální chlopně, rozsahu a lokalizace kalcifikací, velikosti a funkce levé komory, přítomnosti další chlopní vady, přítomnosti a kvantifikace plicní hypertenze, případně dalších, prognosticky zásadních informací<sup>13,14</sup>. V současné době jsou za nevýznamnější echokardiografické parametry kvantifikace AS považovány střední tlakový gradient (MPG – mean pressure gradient), vrcholová rychlost aortálního ústí ( $AoV_{max}$ ) a plocha aortálního ústí, optimálně indexovaná ( $AVA/AVA_i$  – aortic valve area/aortic valve area index)<sup>15</sup>. Z klinického hlediska se neoptimálnějším parametrem závažnosti AS jeví plocha aortálního ústí, nicméně jeho kalkulace je z technického pohledu potenciálně zatížena větším množstvím limitací. V případě nejednoznačných výsledků je nutné využití i aditivních parametrů jako

závažnosti kalcifikací, systolické funkce levé komory (LVEF – left ventricular ejection fraction), hypertrofie levé komory, systolic volume indexu (SVi) a případně i dalších<sup>15</sup>. Z pohledu echokardiografického mohou tedy nastat 4 rozdílné situace<sup>16</sup>:

- **Vysokogradientová (high-gradient) aortální stenóza:**  $MPG \geq 40$  mmHg,  $AoV_{max} \geq 4,0$  m/s,  $AVA \leq 1,0$  cm<sup>2</sup>, případně  $AVA_i \leq 0,6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>. Těžká aortální stenóza může být potvrzena bez ohledu na systolickou funkci levé komory.
- **Nízkoprůtoková nízkogradientová aortální stenóza se sníženou ejekční frakcí levé komory (low-flow/low-gradient with reduced ejection fraction):**  $MPG < 40$  mmHg,  $AVA \leq 1,0$  cm<sup>2</sup>, případně  $AVA_i \leq 0,6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>,  $LVEF < 50$  %,  $SV_i \leq 35$  ml/m<sup>2</sup>. K odlišení skutečné těžké AS a pseudostenózy (zvětšení plochy ústí –  $AVA > 1$  cm<sup>2</sup> se vzestupem průtoku) je doporučena dobutaminová zátěžová echokardiografie, současně s aditivní informací o kontraktilní rezervě levé komory<sup>17</sup>.
- **Nízkoprůtoková nízkogradientová aortální stenóza se zachovalou systolickou funkcí levé komory (low-flow/low-gradient with preserved ejection fraction):**  $MPG < 40$  mmHg,  $AVA \leq 1,0$  cm<sup>2</sup>, případně  $AVA_i \leq 0,6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>,  $LVEF \geq 50$  %,  $SV_i \leq 35$  ml/m<sup>2</sup>. Tato situace vyžaduje důsledné zhodnocení symptomatologie, posouzení anamnézy – typicky se vyskytuje u hypertoniků s malou dutinou levé komory a výraznou hypertrofií, případně může být spojena se stavy s nízkým tepovým objemem (těžká mitrální/trikuspidální regurgitace, významná mitrální stenóza, systolická dysfunkce pravé komory...) <sup>15</sup>.  
Další aditivní informaci ke správnému zhodnocení závažnosti aortální stenózy v těchto případech může poskytnout stanovení kalciového skóre na základě počítačové tomografie (CT – computed tomography) srdce<sup>18,19</sup>.
- **Nízkogradientová aortální stenóza se zchovalým průtokem (normal-flow/low-gradient):**  $MPG < 40$  mmHg,  $AVA \leq 1,0$  cm<sup>2</sup>, případně  $AVA_i \leq 0,6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>,  $LVEF \geq 50$  %,  $SV_i > 35$  ml/m<sup>2</sup>. V těchto případech se nejčastěji jedná o pacienty pouze se středně významnou aortální stenózou<sup>20</sup>.

Jak již bylo zmíněnou výše, v některých specifických situacích hraje nezastupitelnou roli dobutaminová zátěžová echokardiografie s použitím nízkých dávek dobutaminu, zejména v případě pacientů s nízkoprůtokovou AS ke zhodnocení závažnosti stenózy – diferenciaci mezi těžkou stenózou a tzv. pseudostenózou. Při pseudostenóze, v průběhu standardního echokardiografického vyšetření, vychází AVA falešně nízká, v důsledku malého otevření aortálního ústí při sníženém transaortálním průtoku. Z prognostického hlediska je důležitá i současně získaná informace o kontraktilní rezervě levé komory v případě těžké systolické dysfunkce<sup>17</sup>.

Role jícnové echokardiografie ve vyšetřovacím algoritmu pacientů s AS je spíše okrajová z důvodu suboptimálního úhlu zobrazení aortální chlopně, vzhledem k pozici jícnové sondy. Nicméně může být využita u pacientů extrémně obtížně vyšetřitelných transtorakální echokardiografií. Přináší další důležité klinické informace v případech zobrazení a vyšetření při současné kombinaci s jinými přidruženými chlopenními vadami s ohledem k volbě dalšího managementu těchto pacientů<sup>15</sup>. Případně může být využita k současné navigaci některých typů katetrizačních intervencí na aortální chlopni.

Srdeční katetrizace byla před plným rozvojem echokardiografie první spolehlivou metodou používanou k diagnostice a kvantifikaci AS na základě přímého měření tlaků mezi levou komorou a aortou (peak to peak gradient) a současně umožňuje i kalkulaci plochy ústí – AVA pomocí Gorlinovy rovnice. S ohledem na dostupnost, neinvazivnost a snadnou opakovatelnost echokardiografického vyšetření se srdeční katetrizace v rámci rutinní diagnostiky AS prakticky nepoužívá. Přímé měření transaortálního gradientu – systolického i end-diastolického je využíváno pouze v průběhu katetrizační náhrady aortální chlopně, před a po výkonu k verifikace výsledku samotné intervence. Nicméně srdeční katetrizace má stále nezastupitelnou roli v rámci diagnostiky pacientů s AS ve formě selektivní koronarografie. Ta je indikována u pacientů s plánovaným operačním/katetrizačním řešením AS, a to u mužů nad 40 let věku a u žen nad 45 let věku, případně mladších na základě individuálního zhodnocení jejich rizika, zejména při zhodnocení kumulace rizikových faktorů koronární aterosklerózy<sup>16</sup>. Další zobrazovací modalitou používanou ve specifických situacích v rámci diagnostiky aortální stenózy je multidetektorové CT. V obecné rovině je doporučeno jeho využití

ke stanovení kalciového skóre u pacientů k upřesnění závažnosti AS, tam kde echokardiografické vyšetření i přes použití všech jeho možností neposkytuje jednoznačný závěr<sup>18,19</sup>. Další jednoznačnou indikací je posouzení morfologie ascendentní aorty, zejména u pacientů s bikuspidální AS, ale i u pacientů s podezřením na patologii ascendentní aorty (dilatace, kalcifikace) a trikuspidální AS. Nezastupitelnou roli hraje v rámci diagnostického algoritmu u velké skupiny pacientů s plánovanou katetrizační náhradou aortální chlopně. Poskytuje velmi zásadní informace týkající se detailní morfologie a velikosti chlopně samotné, rozsahu a distribuce kalcia, odstupu koronárních tepen a s tím spojeného rizika jejich obstrukce, volby optimální projekce pro implantaci chlopně a v neposlední řadě i možnosti volby optimálního cévního přístupu<sup>16</sup>. V poslední době byla zahájena odborná debata, zda CT angiografie srdce a aorty by neměla být rutinním vyšetřením u všech pacientů s těžkou AS s plánovaným řešením této vady, tedy i u těch, kteří jsou referováni k chirurgické náhradě. V tuto chvíli není tento postup jednoznačně doporučen, ani nejsou dostupná žádná data.

V rámci diagnostiky těžké AS je využití dalších zobrazovacích metod spíše okrajové, ale na základě jednoznačných dat z posledních let je u každého pacienta s těžkou AS vhodné posoudit riziko současného výskytu amyloidózy, zejména transthyretinového typu, která se v této populaci vyskytuje u 9-15 % starších nemocných<sup>21</sup>. Magnetická resonance srdce se zhodnocením pozdního sycení gadoliniem (late enhancement) je velmi efektivní v posouzení detailní struktury myokardu a v detekci časných stadií amyloidózy, nicméně neumí rozlišit její jednotlivé typy<sup>22</sup>. Suverénní v diagnostice tohoto typu amyloidózy je provedení diphosfonátové scintigrafie myokardu (<sup>99m</sup>Tc-DPD scan), zejména s ohledem na možnost specifické léčby, ovlivňující prognózu pacientů<sup>23</sup>.

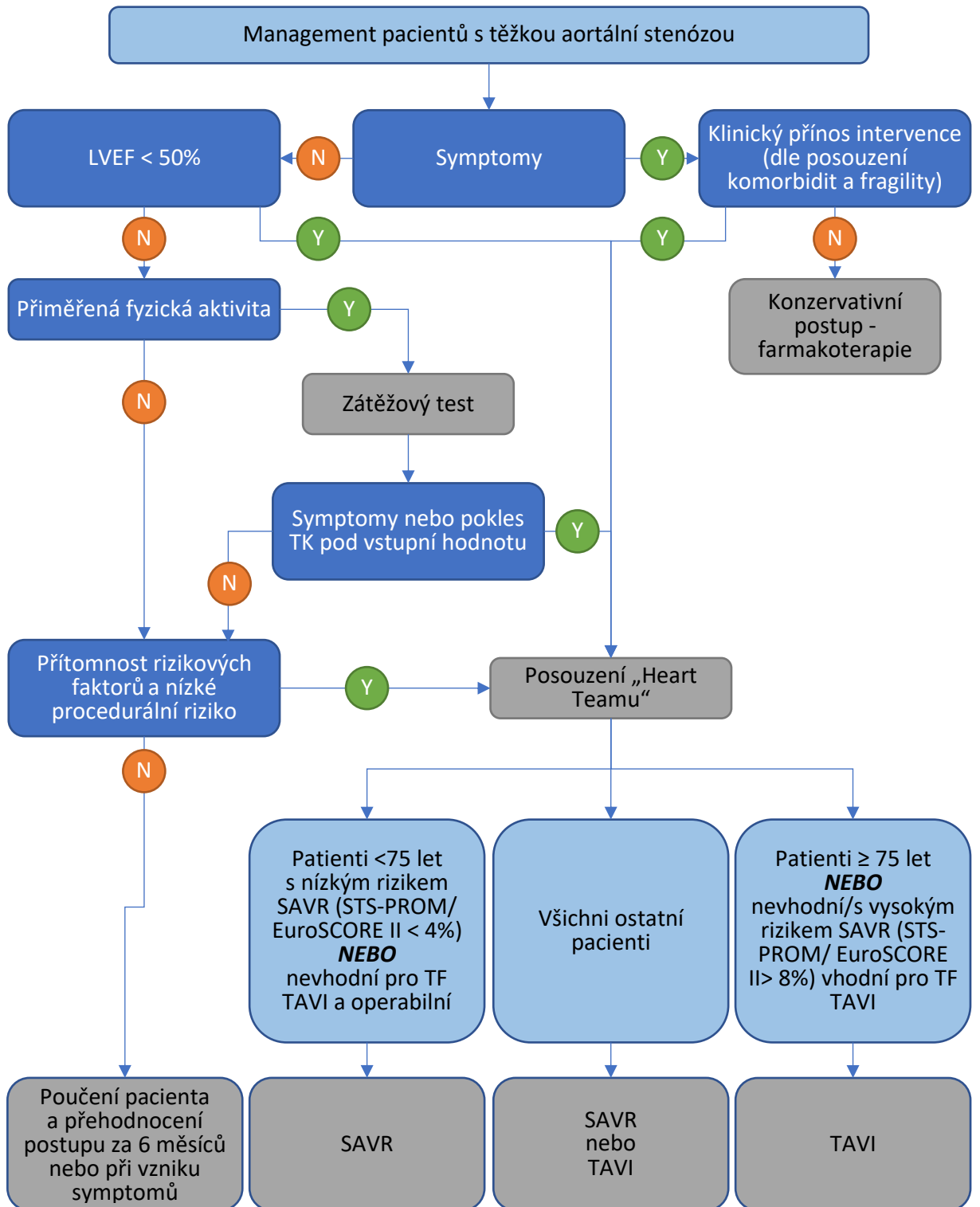
Role dalších vyšetřovacích metod u pacientů s AS je spíše aditivní. Zátěžová ergometrie se uplatňuje u asymptomatických, případně zdánlivě asymptomatických pacientů z důvodů rizikové stratifikace a indikace časného řešení těžké AS v případech nutné objektivizace symptomů, případně patologické reakce krevního tlaku na zátěž<sup>24</sup>. Použití laboratorních testů je vyhrazeno ke skrínigové rizikové stratifikaci pacientů s AS vzhledem k volbě optimální léčebné strategie, zejména s ohledem na přítomnost a závažnost ostatních komorbidit. Pouze stanovení hladiny

natriuretického peptidu sehrává jistou specifickou roli k identifikaci vysoce rizikových jedinců s asymptomatickou těžkou aortální stenózou, kteří by mohli profitovat z časně intervence. Naopak, jeho nízká hladina je prokázaným prediktorem dobré prognózy<sup>25,26</sup>. Lze jej samozřejmě rutinně použít i u ostatních pacientů s aortální stenózou k vyloučení kardiální etiologie dušnosti v rámci její diferenciální diagnostiky.

### 1.3 Terapie

Jedinou efektivní terapeutickou možností u pacientů s AS je eliminace obstrukce v oblasti aortálního ústí. Historicky první terapeutickou metodou je chirurgická náhrada aortální chlopně (SAVR – surgical aortic valve replacement) s použitím mechanické chlopní náhrady, později bylo do klinické praxe zaváděno použití biologické chlopní náhrady. Alternativou tohoto postupu, u stále větší skupiny pacientů, je katetrizační implantace aortální chlopně (TAVI – transcatheter aortic valve implantation, synonymum TAVR – transcatheter aortic valve replacement v americké nomenklatuře)<sup>16</sup>. Strategie indikace intervence pro AS je sumarizována ve **schématu č. 1**. Největší limitací tohoto schématu je skutečnost, že léčba AS je nejprogresivněji se rozvíjejícím léčebným postupem v rámci terapie chlopních vad a s tím souvisí i možná zpožděná implementace nejrecentnějších dat v rámci doporučených postupů.

Schéma č. 1 Strategie indikace intervence pro těžkou aortální stenózou (převzato a upraveno podle<sup>16)</sup>)



TK = tlak krevní; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation – evropský skórovací systém určený pacientům podstupujících kardiochirurgický výkon; EF LK = ejekční frakce levé komory; SAVR= surgical aortic valve replacement –



*chirurgická náhrada aortální chlopně; STS-PROM = Society of Thoracic Surgeons score – americký skórovací systém predikce mortality u pacientů podstupujících kardiochirurgický výkon; TAVI = transcatheter aortic valve implantation - katetrizační implantace aortální chlopně; TF = transfemorální.*

Nepříznivá prognóza neléčených pacientů s těžkou symptomatickou AS je všeobecně známá<sup>11</sup> a je srovnatelná s nepříznivým průběhem maligních onkologických onemocnění. Proto je časná intervence aortální chlopně plně doporučena u všech symptomatických pacientů s výjimkou těch, kde tento management není spojen se zlepšením kvality života nebo prognózy, případně těch, s předpokládaným přežitím méně než 1 rok při zohlednění kombinace celkového stavu, věku a ostatních závažných komorbidit. Intervence je indikována u všech symptomatických pacientů s těžkou vysokogradentovou AS, bez ohledu na ejekční frakci levé komory<sup>16</sup>.

Přístup k léčbě pacientů s nízkogradentovou AS je mnohem komplikovanější. Zlepšení systolické funkce LK lze očekávat u pacientů, kde je její snížení z větší části způsobeno zvýšením afterloadu. U pacientů s jinou etiologií systolické dysfunkce levé komory, kardiomyopatií nebo ischemickou chorobou srdeční (ICHS), je zlepšení systolické funkce nejisté nebo méně výrazné. U těchto pacientů je indikováno provedení zátěžové dobutaminové echokardiografie k odlišení možné pseudostenózy v důsledku nízkého srdečního výdeje. Chybějící kontraktilní rezerva či naopak její průkaz u pacientů s těžkou AS a systolickou dysfunkcí neovlivňují prognózu pacientů léčených SAVR i TAVI, nicméně absence kontraktilní rezervy je významným prediktorem procedurální mortality<sup>27-29</sup>. V případě nízkoprůtokové nízkogradentové AS u pacientů se zachovalou systolickou funkcí levé komory by měla být intervence na aortální chlopni zvažována pouze u pacientů s jednoznačnou obstrukcí aortální chlopně při současném výskytu klinické symptomatologie<sup>16</sup>, zejména při zohlednění ne zcela jednoznačných výsledků v případě SAVR nebo TAVI<sup>30-31</sup>.

Zcela asymptomatictí pacienti a těžkou AS mají být, podle současných doporučení, indikováni k intervenční terapii (SAVR nebo TAVI) v případě současné těžké systolické dysfunkce nebo rozvoje symptomů v průběhu zátěžového testu<sup>16</sup>. Chirurgická, resp. katetrizační terapie asymptomatických pacientů s těžkou aortální stenózou

a zachovalou systolickou funkcí levé komory vyžaduje důsledná zhodnocení všech potenciálních prediktorů časného rozvoje klinické symptomatologie, za které jsou považovány: věk, přítomnost rizikových faktorů aterosklerózy, výrazné kalcifikace aortální chlopně, vysoká vrcholová rychlost transaortálního průtoku, rychlost progresse aortální stenózy, vzestup středního gradientu  $> 20$  mmHg, výrazná hypertrofie LK, známky abnormální longitudinální kontrakce, známky plicní hypertenze bez jiné příčiny, elevace natriuretických peptidů, případně troponinu při absenci koronární aterosklerózy<sup>16</sup>.

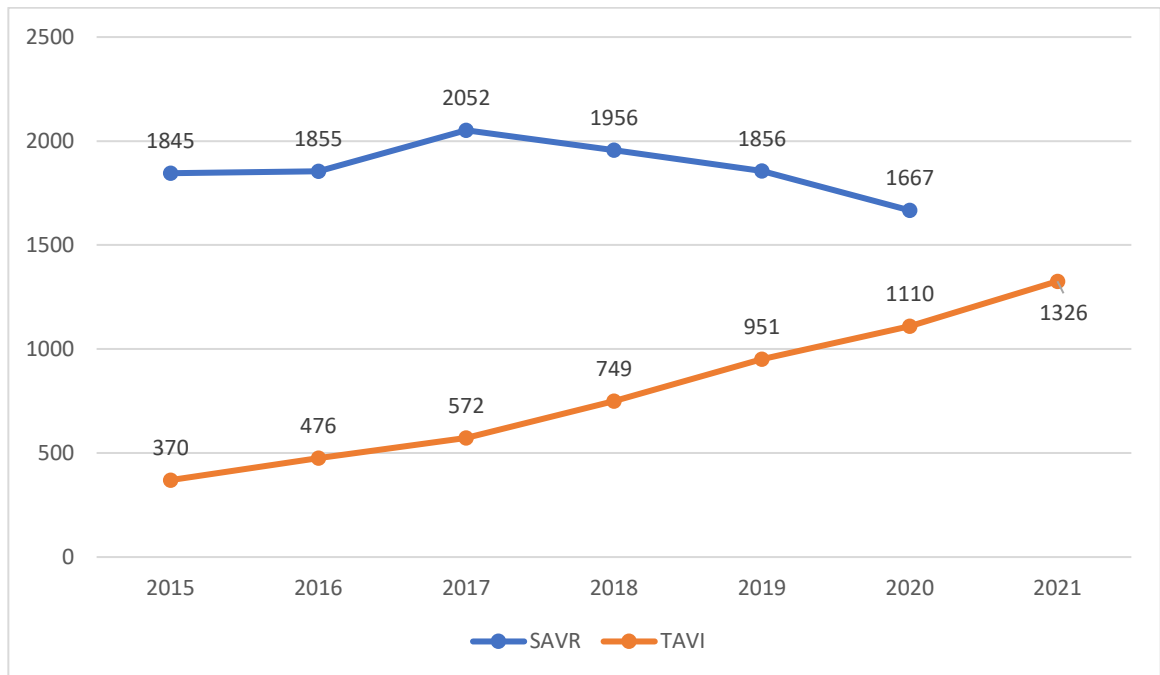
Za faktory nepříznivé prognózy jsou považovány:

- těsná aortální stenóza definovaná transaortální rychlostí  $V_{\max} > 5,0$  m/s<sup>32-33</sup>
- progresse aortální stenózy  $V_{\max} \geq 0,3$  m/s/rok za přítomnosti těžkých kalcifikací aortální chlopně<sup>34-35</sup>
- významné zvýšení mozkového natriuretického peptidu  $> 3$ násobek fyziologické hodnoty pro daný věk a pohlaví při opakovaném stanovení a bez jiné zjevné příčiny<sup>26,36</sup>

V případě výskytu alespoň jednoho z uvedených faktorů a nízkého periprocedurálního rizika by mělo být zváženo časné intervenční řešení. V opačném případě by mělo být postupováno konzervativně s časnou klinickou kontrolou s odstupem 6 měsíců, případně ihned při vzniku klinické symptomatologie s následnou revizí terapeutického plánu – strategie „watchful waiting“ (viz **schéma č. 1**). Nicméně v současné době máme k dispozici relativně významná data podporující časnou intervenci asymptomatických pacientů s těžkou AS a zachovalou systolickou funkcí LK ve formě metaanalýzy hodnotící soubor zahrnující několik tisíc pacientů, navíc podpořené výsledky studie AVATAR, prokazující jasný klinický benefit spojený se zlepšením mortality i morbidity a s redukcí hospitalizací pro srdeční selhání ve skupině pacientů řešených časným operačním řešením<sup>37,38</sup>. V rámci takto publikovaných dat bylo největšího klinického benefitu dosaženo u mužů, pacientů s hypertenzí a diabetem. V nejbližší době lze očekávat výsledky dalších studií věnující se problematice časné indikace této skupiny pacientů k TAVI (studie EARLY-TAVR, EVE-TAVI), SAVR (studie ESTIMATE), případně srovnávající časnou indikaci k TAVI i SAVR a konzervativní postup (studie EVoLVED).

Rozvoj TAVI v posledním desetiletí jako alternativy k SAVR vedlo k zásadnímu a progresivnímu nárůstu počtu pacientů léčených pro AS, vč. České republiky (**graf č. 1 a 2**).

**Graf č. 1 Vývoj počtu SAVR a TAVI v České republice** (Zdroj: Národní registr kardiochirurgických výkonů a reference pracovišť provádějící TAVI v České republice)

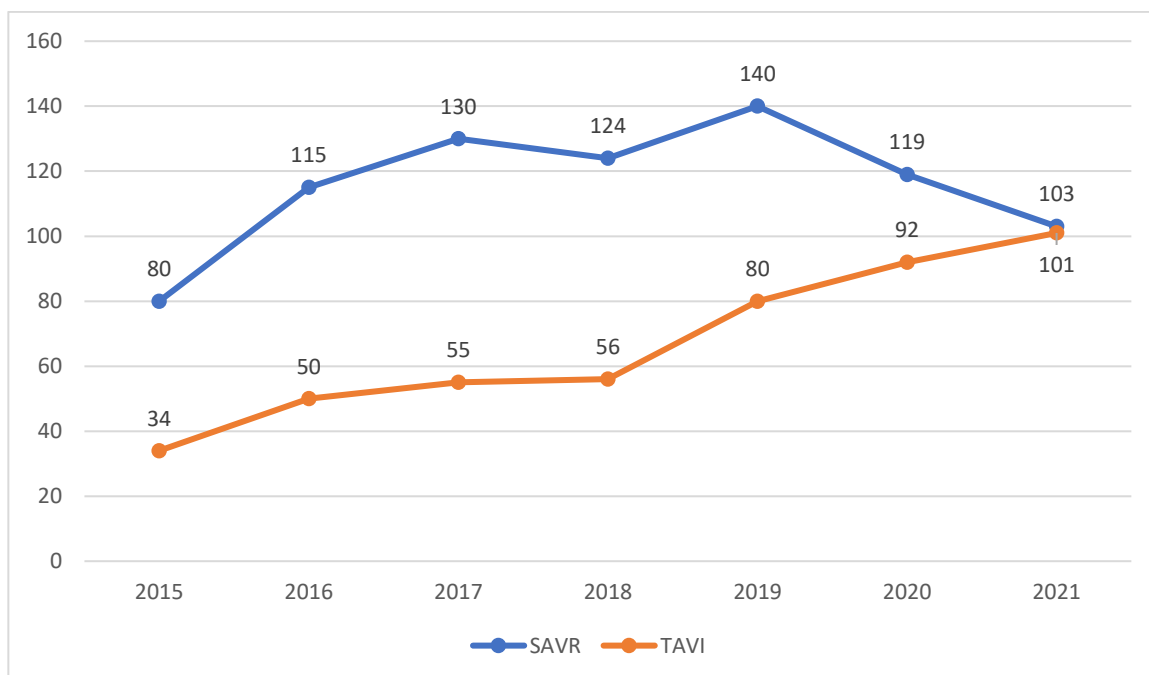


*SAVR – chirurgická náhrada aortální chlopně bioprotézou*

*TAVI – katetrizační implantace aortální chlopně*

*Počty kardiochirurgických výkonů pro rok 2021 v době publikace nedostupné*

**Graf č. 2 Vývoj počtů SAVR a TAVI ve Fakultní nemocnici Olomouc** (Zdroj: Data Kardiochirurgické a I.interní kliniky – kardiologické Fakultní nemocnice Olomouc)



*SAVR – chirurgická náhrada aortální chlopně bioprotézou*

*TAVI – katetrizační implantace aortální chlopně*

Máme k dispozici data z mnoha velkých studií srovnávající TAVI a SAVR s použitím biologických chlopních náhrad (bioprotéz) v rámci skupin pacientů s různým stupněm chirurgického rizika. Tato randomizovaná data jsou dostupná pro všechny rizikové skupiny, i když s rozdílnou dobou sledování. Všeobecně akceptovanými a prakticky výhradně používanými nástroji pro rizikovou stratifikaci pacientů s AS jsou chirurgické skórovací systémy – EuroSCORE II a STS (Society of Thoracic Surgeons) score; v minulosti bylo používáno i logistické EuroSCORE<sup>39,40</sup>. Pro pacienty spadajících, na základě těchto skórovacích systémů, do skupiny extrémního rizika je jednoznačně výhodnější léčebnou strategií TAVI<sup>41</sup>. V případě pacientů ve vysokém chirurgickém riziku je TAVI minimálně srovnatelnou léčebnou strategií, a to i z pohledu střednědobého horizontu hodnocení<sup>42,43</sup>. Podobná data máme dostupná i pro pacienty se středním chirurgickým rizikem. I pro tuto podskupinu pacientů s AS je její řešení pomocí TAVI plně srovnatelnou léčebnou metodou i při několikaletém sledování z pohledu mortality či výskytu cerebrovaskulárních příhod<sup>44–47</sup>. Jako

poslední, byly publikované studie zařazující pacienty s nízkým chirurgickým rizikem; PARTNER 3 a Evolut Low Risk s 2letou dobou sledování. S velkou převahou se jednalo o muže ve vyšší věkové skupině a byly u nich opět prokázány srovnatelné výsledky pro oba terapeutické přístupy<sup>48-50</sup>. Všeobecně platí, že v případě hodnocení výskytu dalších závažných příhod se tyto léčebné strategie liší. Po TAVI bylo prokázáno významně vyšší riziko implantace trvalého kardiostimulačního systému, výskytu cévních komplikací nebo paravalvulární aortální regurgitace, naopak při SAVR se významně zvyšovalo riziko závažných krvácivých komplikací, výskytu akutního postižení ledvin nebo supraventrikulárních arytmií, ve formě fibrilace síní. V závislosti na pokračujícím vývoji TAVI technologie dochází k významnému poklesu zmiňovaných komplikací po TAVI<sup>49,50</sup>. Nicméně tato data jsou aplikovatelná pouze pro pacienty s trikuspidální AS, neboť do těchto velkých multicentrických studií nebyli zařazováni pacienti s bikuspidální AS. Pacienti s bikuspidální AS jsou celkově mladší a v současné době nemáme k dispozici randomizovaná data, týkající se této podskupiny pacientů srovnávající SAVR a TAVI. Nicméně, data z recentně publikovaných velkých registrů, prokazují velmi slibné výsledky i pro tuto podskupinu pacientů s AS léčených pomocí TAVI<sup>51,52</sup>. Faktorem, který nejvýznamněji limituje další rozšíření indikací TAVI, zejména do skupiny pacientů s nízkým chirurgickým rizikem a do mladších věkových skupin, jsou nedostupná data, týkající se dlouhodobé trvanlivosti TAVI systémů a jejich odolnosti vůči degeneraci v dlouhodobém časovém horizontu. Běžně používané chirurgické bioprotézy těmito daty disponují a jejich trvanlivost je dostatečně prokázána pro období přesahující horizont 10 let<sup>53</sup>. Naopak v případě komerčně dostupných TAVI systémů máme pouze limitovaná data. V případě pacientů ve vysokém chirurgickém riziku dosahující maximálně 10 let<sup>54</sup> a pro středně rizikovou skupinu 8 let<sup>55</sup>. I když přímé srovnání chirurgických bioprotéz s katetrizačně implantovaným systémem Sapien 3<sup>TM</sup> prokázalo identické riziko degenerativního postižení při srovnatelné době sledování, ale v kratším časovém horizontu<sup>56</sup>. Další neopomenutelnou skutečností z pohledu terapie AS, je prokázaná vyšší mortalita u žen, interpretovaná pozdní diagnostikou a s ní spojenou opožděnou indikací k definitivnímu řešení<sup>57,58</sup>. Na základě dostupných subanalýz velkých studií, srovnávajících TAVI a SAVR, včetně publikované meta-analýzy, je u žen významně vyšší mortalitní a klinický benefit, oproti mužům, v případě léčby pomocí TAVI<sup>59</sup>. Definitivní

odpověď by nám měla dát právě probíhající, první genderově zaměřená, studie srovnávající TAVI a SAVR u žen; RHEIA. Finální rozhodnutí zaměřené na optimální typ intervence by mělo v případě mladších a nízké rizikových pacientů, s ohledem na diskutovanou problematiku, preferovat chirurgickou náhradu. Naopak, v případě pacientů s prohibitivním nebo vysokým chirurgickým rizikem, případně u starších 75 let je preference TAVI<sup>16</sup>. Takovéto rozhodnutí by mělo být přísně individualizováno na základě diskuze v tzv. „Heart Teamu“; odborné skupině kardiologů a kardiochirurgů, plně orientované na tuto problematiku s respektem k individuální charakteristice každého pacienta podle **tabulky č. 1**.

**Tabulka č. 1 Klinické, anatomické a procedurální faktory ovlivňující volbu optimálního způsobu řešení těžké aortální stenózy (upraveno podle<sup>16</sup>)**

|  | Preference TAVI | Preference SAVR |
|--|-----------------|-----------------|
| <b>Klinické faktory</b>  |                 |                 |
| Nižší chirurgické riziko                                       | –               | +               |
| Vyšší chirurgické riziko                                       | +               | –               |
| Nižší věk <sup>a</sup>   | –               | +               |
| Vyšší věk <sup>a</sup>   | +               | –               |
| Předchozí kardiochirurgický výkon                              | +               | –               |
| Vyšší křehkost (frailty) <sup>b</sup>                          | +               | –               |
| Aktivní endokarditida, příp. podezření                         | –               | +               |
| <b>Anatomické/procedurální faktory</b>                         |                 |                 |
| TAVI transfemorálně  | +               | –               |
| TAVI alternativním přístupem                                   | – <sup>c</sup>  | + <sup>c</sup>  |
| Anamnéza radioterapie hrudníku                                 | +               | –               |
| Porcelánová aorta  | +               | –               |
| Riziko těžkého „patient prosthesis mismatch“                   | +               | –               |
| Těžká deformita hrudníku                                       | +               | –               |
| Bikuspidální AS  | –               | +               |
| Anatomie aortální chlopně nevhodná k TAVI <sup>d</sup>         | –               | +               |
| Trombus levé komory nebo v aortě                               | –               | +               |
| <b>Přidružené kardiální stavy vyžadující intervenci</b>        |                 |                 |
| Významná ICHS vyžadující chirurg. revaskularizaci <sup>e</sup> | –               | +               |
| Těžká primární mitrální regurgitace                            | –               | +               |
| Těžká trikuspidální vada                                       | –               | +               |
| Významná dilatace ascendentní aorty                            | –               | +               |
| Hypertrofie septa vyžadující myektomii                         | –               | +               |

<sup>a</sup> Zhodnocení biologického věku v závislosti na individuálních okolnostech

<sup>b</sup> Definovaná  $\geq 2$  body dle Katz indexu<sup>60</sup>

<sup>c</sup> V případě prohibitivního chirurgického rizika TAVI alternativním přístupem preferována

<sup>d</sup> Velikost prstence aortální mimo rozmezí pro TAVI, příp. riziko obstrukce odstupu koronárních tepen při jejich nízkém odstupu

<sup>e</sup> Dle platných doporučení Evropské kardiologické společnosti<sup>61</sup>

*TAVI – katetrizační implantace aortální chlopně (transcatheter aortic valve implantation), SAVR – chirurgická náhrada aortální chlopně (surgical aortic valve replacement), AS – aortální stenóza, ICHS – ischemická choroba srdeční*

Chirurgická léčba AS nabízí kromě implantace biologické náhrady i jiné možnosti řešení, zejména použití mechanické chlopní náhrady, která byla prvním způsobem řešení aortální vady již v roce 1960<sup>62</sup>. Nicméně, cílová skupina pro indikaci mechanické chlopní náhrady se ve srovnání s pacienty vhodnými pro bioprotézu liší, zejména věkově. Navíc implantace mechanické chlopní protézy vyžaduje trvalou antikoagulační léčbu antagonisty vitamínu K, která je zatížena kumulativním 1-2% roční rizikem krvácivých a trombotických komplikací<sup>63,64</sup>. Další možnosti chirurgické léčby pro AS je náhrada aortální chlopně homograftem, případně Rossova operace. Tyto jsou využívány pouze ve velmi specifických indikacích, a navíc nejsou rutinně prováděny všemi kardiochirurgickými pracovišti.

Farmakologická terapie může pouze částečně ovlivnit symptomy pacientů s těžkou AS, nezlepšuje jejich prognózu a nedokáže ovlivnit přirozenou progresi tohoto onemocnění<sup>16,65</sup>. Podobně i balónková valvuloplastika aortální chlopně není adekvátní alternativou náhrady aortální chlopně. Jedinou, v současné době, akceptovanou indikací této intervenční metody je snaha o přechodnou oběhovou stabilizaci pacienta s kritickou AS v rámci přípravy před definitivním řešením pomocí SAVR nebo TAVI<sup>16</sup>.

#### **1.4 Prognóza pacientů po TAVI a stratifikace rizika**

Přes pokračující vývoj TAVI systémů i techniky provádění výkonů za účelem zlepšení bezpečnosti této terapeutické metody, je mortalita pacientů po TAVI, podobně jako výskyt závažných nežádoucích příhod, významná<sup>44,45</sup>. Standardizované hodnocení

rizika mortality i výskytu klinicky závažných příhod po TAVI je důležitým nástrojem dalšího rozvoje této léčebné metody u pacientů s těžkou AS. Z důvodů dostatečně obsáhlé a standardizované definice těchto příhod a krátko- i dlouhodobé prognostické stratifikace u pacientů po TAVI, byla do klinické praxe zavedena VARC-2 (Valve Academic Research Consortium) definice<sup>66</sup> viz **tabulka č. 2**. Recentně byla navíc publikována aktualizovaná VARC-3 definice této výzkumné skupiny, lépe reflektující potřeby dalšího rozvoje této léčebné metody<sup>67</sup>.



**Tabulka č. 2 VARC-2 definice klinických příhod (převzato a upraveno dle<sup>66</sup>)**

| Příhoda  | Definice   |
|--|--|
| <b>Celková mortalita</b><br>- kardiální<br><br>- nekardiální   | - pravděpodobně kardiální etiologie (IM, tamponáda srdeční)<br>- nekoronární cévní příčiny (plicní embolie, ruptura aneurysmatu aorty, disekce aorty...)<br>- v souvislosti s výkonem, jeho komplikacemi nebo v důsledku léčby jeho komplikací<br>- v souvislosti se strukturální nebo nestrukturální chlopenní dysfunkcí<br>- náhlé úmrtí<br>- úmrtí z nejasné příčiny<br><br>- úmrtí, jehož příčina je jednoznačně nekardiální (malignita, trauma...)  |
| <b>Infarkt myokardu</b><br>- periprocedurální (< 72 hod po výkonu)<br><br>- spontánní (>72 hod po výkonu)                                | - nově vzniklé symptomy (bolesti na hrudi, dušnost) nebo známky ischemie (EKG změny, komorové arytmie, zhoršení srdečního selhání, hemodynamická nestabilita, dokumentovaná porucha kinetiky)<br>- vzestup kardiálních biomarkerů – troponin >15násobek horního referenčního limitu nebo preferenčně CK-MB >5násobek horního referenčního limitu, případě zvýšených bazálních hodnot min. 50% vzestup<br><br>- vzestup kardiálních biomarkerů (preferenčně troponinu) nad 99 percentil horní referenční meze a současný výskyt alespoň jedné klinické známky ischemie:<br>- typické symptomy<br>- EKG změny (dynamické změny ST úseku nebo nově vzniklá blokáda levého Tawarova raménka)<br>- nový vývoj patologického Q kmitu<br>- nově zjištěná porucha kinetiky |
| <b>Cévní mozková příhoda a tranzitorní ischemická ataka</b><br><br>- invalidizující (disabling)<br><br>- neinvalidizující (nondisabling) | - akutní epizoda fokálního nebo globálního neurologického deficitu, potvrzená neurologem/neurochirurgem nebo zobrazovací metodou (CT/magnetickou rezonancí)<br>- CMP – trvající > 24 hod, příp. < 24 hod s prokázaným mozkovým krvácením nebo infarktem dle CT/magnetické rezonance nebo je příčinou smrti<br>- TIA < 24 hod a bez průkazu krvácení nebo mozkového infarktu<br><br>- modifikovaná Rankinova škála $\geq 2$ po 90 dnech, nebo zvýšení alespoň o 1 proti bazální hodnotě před příhodou<br><br>- modifikovaná Rankinova škála < 2 po 90 dnech   |

| Příhoda  | Definice  |
|--|---|
| <b>Krvácení</b><br>- život ohrožující/<br><b>fatální</b><br><br>- <b>závažné</b><br><b>(major)</b><br><br>- <b>nezávažné</b><br><b>(minor)</b> | - fatální krvácení<br>- krvácení do kritických orgánů (intrakraniální, intraspinální, nitrooční, intramuskulární s compartment syndromem)<br>- krvácení spojené s hypovolemickým šokem nebo těžkou hypotenzí, vyžadující podání vasopresorů nebo operační řešení<br>- pokles Hb > 50 g/l nebo podání > 4 jednotek erymasy/plné krve<br><br>- krvácení spojená s poklesem Hb > 30 g/l nebo s podáním 2-3 jednotek erymasy/plné krve nespĺňující kritéria život ohrožující příhody<br><br>- jakékoliv klinicky relevantní krvácení, nespĺňující kritéria pro fatální, život ohrožující nebo závažné (hematom třísla...)   |
| <b>Akutní poškození ledvin</b><br>- <b>1. stupně</b><br><br>- <b>2. stupně</b><br><br>- <b>3. stupně</b>                                       | - vzestup kreatininu na 150–199 % vstupních hodnot, příp. o 26,4 $\mu\text{mol/l}$ nebo<br>- diuréza <0,5 ml/kg/h trvající >6 ale <12 hodin<br><br>- vzestup kreatininu na 200–299 % vstupních hodnot nebo<br>- diuréza <0,5 ml/kg/h trvající >12 ale <24 hodin<br><br>- vzestup kreatininu nad 300 % vstupních hodnot nebo >354 $\mu\text{mol/l}$ s akutním vzestupem alespoň o 44 $\mu\text{mol/l}$ nebo<br>- diuréza <0,3 ml/kg/h trvající >24 hod nebo anurie >12 hod   |
| <b>Cévní komplikace</b><br>- <b>závažné</b><br><b>(major)</b><br><br>- <b>nezávažné</b><br><b>(minor)</b>                                      | - aortální disekce nebo ruptura, perforace levé komory, nově vzniklé aneurysma/pseudoaneurysma<br>- cévní poškození v místě cévní vstupu (disekce, perforace, stenóza, selhání uzavíracího instrumentaria...) vedoucí k fatálnímu, život ohrožujícímu nebo závažnému krvácení, viscerální ischemii, příp. neurologickému deficit<br>- distální embolizace vyžadující chirurgické řešení nebo, která je příčinou amputace nebo trvalého orgánového poškození<br>- nutná endovaskulární/chirurgická intervence, která je příčinou úmrtí, závažného krvácení, viscerální ischemie nebo neurologického deficit<br>- nově vzniklá ipsilaterální ischemie diagnostikovaná na základě symptom, klinického vyšetření nebo průkazu sníženého nebo chybějícího distálního průtoku<br>- chirurgická intervence pro nervové poškození v místě cévního vstupu<br><br>- veškeré cévní komplikace, případně nutnost endovaskulární/cévní intervence nespĺňující kritéria pro závažné |

| Příhoda  | Definice  |
|--|---|
| <b>Převodní poruchy a arytmie (vstupní převodní abnormalita, paroxysmální fibrilace/flutter síní nebo přítomnost kardiostimulátoru má být dokumentována)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- převodní poruchy ve vztahu k implantaci nebo zhoršené (nově vzniklá nebo zhoršená AV blokáda, raménková blokáda...) vč. poruch vyžadující implantaci kardiostimulátoru</li> <li>- perzistující nebo přechodná AV blokáda vyššího stupně</li> <li>- nově implantovaný kardiostimulátor se specifikací indikace a času od výkonu (TAVI)</li> <li>- nově vzniklá fibrilace/flutter síní</li> <li>- každá nově vzniklá arytmie spojená s hemodynamickou nestabilitou nebo vyžadující terapii</li> </ul>  |
| <b>Další komplikace spojené s TAVI</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- konverze ke kardiochirurgickému výkonu</li> <li>- neplánované použití extrakorporálního oběhu</li> <li>- koronární obstrukce</li> <li>- perforace septa levé komory</li> <li>- poškození struktur mitrální chlopně nebo její dysfunkce</li> <li>- srdeční tamponáda</li> <li>- endokarditida</li> <li>- trombóza TAVI chlopně</li> <li>- malpozice TAVI chlopně</li> <li>- nutnost použití 2. chlopně – „TAVI in TAVI“</li> </ul>  |
| <b>Dysfunkce chlopní protězy - stenóza</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- lehká (<math>AoV_{max}</math> 3-4 m/s, MPG 20-40 mmHg, AVA 1,1-0,8 cm<sup>2</sup> pro BSA <math>\geq 1,6</math> m<sup>2</sup> nebo 0,9-0,6 cm<sup>2</sup> pro BSA <math>&lt; 1,6</math> m<sup>2</sup>)</li> <li>- střední/těžká (<math>AoV_{max}</math> <math>&gt; 4</math> m/s, MPG <math>&gt; 40</math> mmHg, AVA <math>&lt; 0,8</math> cm<sup>2</sup> pro BSA <math>\geq 1,6</math> m<sup>2</sup> nebo AVA <math>&lt; 0,6</math> cm<sup>2</sup> pro BSA <math>&lt; 1,6</math> m<sup>2</sup>)</li> </ul>                                       |
| <b>- regurgitace</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- lehká (reverzní tok v desc. aortě nepřítomný/naznačený, EROA 0,10 cm<sup>2</sup>, regurgitační frakce <math>&lt; 30</math> %...)</li> <li>- střední (reverzní tok v desc. aortě středně významný, EROA 0,10 – 0,29 cm<sup>2</sup>, regurgitační frakce 30-49 %)</li> <li>- těžká (výrazný holodiastolický reverzní tok v desc. aortě, EROA <math>\geq 30</math> cm<sup>2</sup>, regurgitační frakce <math>\geq 50</math> %)</li> </ul>   |
| <b>- prosthesis patient mismatch</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- nevýznamný (<math>&gt; 0,85</math> cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> při BMI <math>&lt; 30</math>, <math>&gt; 0,70</math> cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> při BMI <math>\geq 30</math>)</li> <li>- střední (0,85 – 0,65 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> při BMI <math>&lt; 30</math>, 0,70-0,60 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> při BMI <math>\geq 30</math>)</li> <li>- těžký (<math>&lt; 0,65</math> cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> při BMI <math>&lt; 30</math>, <math>&lt; 0,60</math> cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> při BMI <math>\geq 30</math>)</li> </ul> |

*IM – infarkt myokardu, CK-MB – myokardiální izoenzym kreatinkinázy, EKG – elektrokardiografické, CMP – cévní mozková příhoda, TIA – tranzitorní ischemická ataka, Hb – hemoglobin, AV – atrioventrikulární, BSA – tělesná plocha (body surface area), EROA – efektivní plocha regurgitačního ústí (effective regurgitant orifice area)*

Výskyt sledovaných nežádoucích příhod a prognóza pacientů po TAVI je závislá na rizikovém profilu studované populace. Z tohoto důvodu nejsou získaná data plně aplikovatelná na celou populaci pacientů léčených TAVI. Pro primární rizikovou stratifikaci jsou stále nejčastěji používány chirurgické rizikové skórovací systémy jako STS score nebo EuroSCORE II<sup>39,40</sup>, i když jejich využitelnost, specificky, u TAVI populace není podpořena zcela jednoznačnými daty<sup>68-70</sup>. Tyto výsledky reflektují skutečnost, že tyto skórovací systémy byly primárně definovány pro kardiochirurgicky léčené pacienty, přičemž charakteristika těchto výkonů i s tím spojená rizika se mohou významně lišit. I přes tyto limitace, a zejména z důvodu možnosti přímého srovnávání TAVI a SAVR u definovaných rizikových skupin v rámci studií, je tato stratifikace akceptována a používána.

Na základě takto definovaného rizika je u skupiny pacientů v extrémní/prohibitivním riziku jednoletá, resp. pětiletá mortalita 30,7 % resp. 71,8 % v případě léčby pomocí TAVI. V této studii se jednalo pouze o pacienty neakceptované k SAVR, tedy kontrolní skupina byla léčena konzervativně, případně balonkovou valvuloplastikou<sup>42</sup>. U vysoce rizikových pacientů se pohybuje 1letá celková mortalita v rozmezí 15-25 % a 5letá celková mortalita v rozmezí 55-68 % v závislosti na designu studie, používající různé TAVI systémy<sup>42,71</sup>. Pro pacienty se středním chirurgickým rizikem, definovaným STS score 4-8 %, je na základě velkých randomizovaných studií udávaná 2letá celková mortalita 13-20 %, přičemž 5letá celková mortalita, v případě transfemorálního přístupu, byla kolem 45 %<sup>45,47</sup>. S ohledem na zásadní rozdíly mezi skupinami ve středním a vyšším riziku a skupinou pacientů s nízkým chirurgickým rizikem, a také s ohledem na výrazně nižší předpokládanou četnost sledovaných příhod, byly studie u pacientů s nízkým rizikem primárně zaměřeny na sledování výskytu kompozitního endpointu, zahrnujícího celkovou mortalitu a limitující cévní mozkovou příhodu. V takto designovaných studiích byla celková roční i 2letá mortalita menší než 3 % u pacientů léčených TAVI.<sup>49,72</sup> Z pohledu běžné klinické praxe, velmi cenné informace jsou dostupné na základě výsledků a dlouhodobějšího sledování studie NOTION, srovnávající TAVI a SAVR u rizikově neselektovaných pacientů, tzv. „all comers“ vhodných k terapii oběma způsoby. Převažovali pacienti v nízkém a středním riziku. U takto definované kohorty byla prokázána celková mortalita v 1 roce 4,9 %, 5 letech 27,6 % a po 8 letech 51,8 %<sup>55,73,74</sup>. Všeobecně platí, že ve všech rizikových skupinách

a v případě dlouhodobějšího sledování jsou mortalitní data plně srovnatelná a bez staticky významného rozdílu pro obě populace, tedy léčené pomocí TAVI i SAVR.

K upřesnění rizikové stratifikace založené na klinických ukazatelích je často doporučováno zhodnocení „křehkosti“ – frailty score<sup>75,76</sup>. Využití této metody u pacientů před TAVI je i schválena v současných doporučeních<sup>16</sup>. V současné době je k dispozici relativně velké množství různých skórovacích systémů, využívající různé klinické parametry, což je současně největší limitací tohoto přístupu z pohledu jeho širšího využití v běžné klinické praxi. Data z recentně publikovaných meta-analýz ukazují, že pro větší klinické rozšíření tohoto konceptu, bude nutná jeho další modifikace a standardizace, kombinující různé klinické parametry, zaměřené na konzistentnější schopnost rizikové stratifikace<sup>77,78</sup>.

Další vhodnou alternativou ke zlepšení rizikové stratifikace a predikce některých nežádoucích komplikací mohou být informace získané v rámci stanovení hladin některých cirkulující biomarkerů. Biomarkery jsou objektivně měřitelné biologické parametry a zjistitelné indikátory biologických procesů, fyziologických nebo patologických. Současně mohou být potenciálně využity jako indikátory diagnózy nebo pro stratifikace rizika<sup>79</sup>. Kvalitní biomarker by měl poskytovat aditivní informaci ve srovnání s ostatními dostupnými klinickými parametry, s možností přesného a reprodukovatelného měření. Tyto informace by měly vést ke zlepšení péče a jeho stanovení by mělo být ekonomicky únosné<sup>80</sup>. Cirkulující biomarkery, obecně používané v kardiologii, mohou být klasifikovány na základě patofyziologických mechanismů na markery zánětu, ischemie nebo nekrózy<sup>81</sup>.

Srdeční troponiny (Troponin I a T) jsou součástí struktury sarkomery myokardu podílející se na regulaci kontrakce srdečního svalu. Není jednoznačně prokázáno, zda je vyplavení, tedy detekce srdečních troponinů, spojeno pouze s nekrózou kardiomyocytů, nebo k němu může dojít v rámci ireverzibilního poškození myokardu<sup>82</sup>.

Prognostická role srdečních troponinů u pacientů léčených TAVI není jednoznačně stanovena. Výrazné dynamické změny hladin vysoce senzitivního stanovení srdečního troponinu T (Hs-cTnT) mohou být spojeny se zhoršenou prognózou pacientů po TAVI na základě dat z menších studií<sup>83,84</sup>.

Podobný diagnostický a prognostický potenciál u pacientů léčených TAVI byl nalezen v případě významného kolísání periprocedurálních hladin N-terminálního konce

prohormonu mozkového natriuretického peptidu (NT-proBNP)<sup>84,85</sup>. Naopak prognostická hodnota vysokých basálních hodnot NT-proBNP je nejednoznačná<sup>84,86</sup>. NT-proBNP patří mezi cirkulující indikátor hladiny mozkového natriuretického peptidu, který je produkován v reakci na zvýšené napětí kardiomyocytů při vzestupu tlakového nebo objemového přetížení<sup>87</sup>.

Growth differentiation factor 15 (GDF15) je biomarker s prokázanou schopností predikce zhoršené prognózy u některých kardiálních stavů, zejména u pacientů se srdečním selháním nebo akutním koronárním syndromem<sup>88,89</sup>. GDF15 je cytokin náležící do skupiny transformujících růstových faktorů, k jehož zvýšenému vyplavování dochází v důsledku tkáňového poškození, apoptózy nebo zánětlivé odpovědi v různých tkáních, včetně myokardu<sup>90</sup>. U pacientů po proběhlém akutním koronárním syndromu je také prokázaná jeho schopnost stratifikovat pacienty s vyšším rizikem krvácení<sup>91,92</sup>. Podobně i u pacientů s fibrilací síní je nezávislým prediktorem krvácivých komplikací a bylo verifikováno jeho použití v roli aditivního markeru ve skórovacím schématu lépe predikujícím individuální riziko krvácení při léčbě perorálními antikoagulancii ve srovnání se standardně používanými schématy<sup>93</sup>. V případě pacientů s AS mohou být zvýšené hladiny GDF15 indikátorem funkčních a strukturálních změn myokardu v důsledku tlakového přetížení. Mohou také souviset se systémovými změnami spojenými se zvýšenou „křehkostí“ (frailty)<sup>94</sup>. U pacientů po TAVI koreluje zvýšená hladina GDF15 s nedostatečnou reverzní remodelací a zvýšenou mortalitou. Jeho aditivní funkce spočívá zejména ve zlepšení predikce rizika úmrtí při jeho vzájemné kombinaci s chirurgickými skórovacími systémy – STS score a EuroSCORE II<sup>95–97</sup>. Naopak, v současné době nejsou k dispozici žádná data poskytující informace o roli GDF15 v predikci krvácivých komplikací u pacientů s AS léčených TAVI.

## 2 Cíle práce

**Hypotéza:** U populace pacientů s aortální stenózou léčených katetrizační náhradou aortální chlopně poskytne GDF15 v předpovědi střednědobé prognózy lepší prediktivní informace než STS score. Současně, u identické populace, může být použit k predikci zvýšeného rizika krvácivých komplikací.

**Hlavní cíl práce:** Stanovení nezávislé prognostické schopnosti GDF15 v predikci celkové mortality a jeho prediktivní schopnosti ve stratifikaci rizika dalších závažných příhod, zejména krvácivých, u pacientů s AS léčených TAVI ve srovnání s ostatními klinickými a laboratorními parametry.

### **Vedlejší cíle:**

- Stanovení prognostické síly modelu využívající kombinace GDF15 a STS score k prognostické rizikové stratifikaci
- Ověření potenciální aditivní role vzájemné kombinace GDF15 a STS score v predikci dalších závažných příhod, zejména krvácivých komplikací

## 3 Soubor a metodika

### 3.1 Soubor pacientů

Tato práce byla koncipována jako prospektivní observační studie prováděná v jednom centru. Do této studie bylo zařazeno 88 konsekutivních pacientů s těžkou symptomatickou AS léčených TAVI v průběhu 11 měsíců, od prosince 2019 do října 2020. Nebylo uplatněno žádné vylučovací kritérium. Všichni zařazení měli potvrzenou diagnózu těžké AS transtorakální echokardiografií; u pacientů se suspekci na nízkoprůtokovou nízkogradientovou AS byla provedena dobutaminová echokardiografie k vyloučení pseudostenózy. Koronarografie byla provedena jako součást vyšetřovacího algoritmu a pacienti se závažným koronárním postižením byli léčeni koronární angioplastikou minimálně 3-4 týdny před plánovanou TAVI. U všech pacientů byly provedeny, v rámci rutinního zobrazovacího vyšetření, CT angiografie srdce, aorty a pánevního řečiště a duplexní ultrazvuk karotid. Indikace k TAVI byla schválena v rámci „Heart Teamu“ sestávajícího ze dvou intervenčních kardiologů a dvou kardiochirurgů v souhlase s odborným stanoviskem České kardiologické společnosti. Preprocedurálně byl pořízen elektrokardiografický záznam a byly provedeny odběry ke stanovení biochemických a hematologických parametrů.

V rámci této studie byly použity 3 TAVI systémy; Portico™ (Abbott Cardiovascular, Plymouth, USA) a Sapien XT™, případně Sapien3™ (Edwards Lifesciences, Irvine, USA). Chlopeň Portico™ je samoexpandibilní TAVI systém sestávající z nitinolového stentu a chlopně samotné, z hovězího perikardu. Je určena k implantaci transfemorální a subklaviální cestou. Je dostupná ve velikostech 23-, 25-, 27- a 29-mm velikostech.

Chlopně Sapien XT™ a Sapien3™ (S3) jsou obě balónexpandibilní s nízkým stentem a chlopní samotnou, také z hovězího perikardu. Chlopeň S3™ je navíc vybavena, ve srovnání se Sapien XT™, zevní manžetou minimalizující riziko rozvoje paravalvulární aortální regurgitace po implantaci. Obě jsou dostupné ve velikostech 20-, 23-, 26-, 29-mm. Jejich implantace je možná transfemorálním, transaortálním a transapikálním přístupem. V rámci celé této studie byli všichni pacienti léčeni transfemorálním



přístupem. Individuální volba použitého TAVI systému pro konkrétního pacienta respektovala lokální pravidla při zohlednění individuální velikosti a morfologie nativní aortální chlopně každého jedince. Všichni pacienti s bikuspidální chlopní byli indikováni k implantaci chlopní Sapien XT™ nebo S3™. Všichni pacienti s trikuspidální AS byli v první fázi zvažováni, na základě analýzy CT angiografie, k implantaci systému Portico™ a pouze ti, kteří velikostí nativní aortální chlopně, překračovali velikostní rozmezí vhodné pro chlopně Portico™, byli selektováni pro implantaci chlopní Sapien XT™ nebo S3™. Od konce února 2020 se stal komerčně dostupným nový zaváděcí systém FlexNav™ pro Portico™ s integrovaným zavaděčem, což vedlo ke snížení zaváděcího profilu této chlopně; z 18 na 14 French (Fr) pro Portico™ 23 a 25, resp. z 19 na 15 Fr pro Portico 27 a 29. Proto, u všech pacientů léčených implantací systému Portico™ od 29. února 2020 byl použit tento nový zaváděcí systém.

### 3.2 Klinické sledování a hodnocení

U všech pacientů byly zaznamenány anamnestické údaje a aktuální klinická data. Ke zhodnocení detailů průběhu samotného výkonu TAVI byla použita klasifikace příhod podle VARC-2 definice. Podobně i další průběhu hospitalizace, včetně závažných nežádoucích příhod byly hodnoceny v soulase s touto definicí. VARC-2 klasifikace byla použita i k hodnocení klinicky relevantní příhod v průběhu celého sledovacího období.

Kromě sledování výskytu jednotlivých příhod samostatně, byly z důvodu statistické analýzy a ověření klinicky použitelného prediktivního modelu v rámci rizikové stratifikace, definovány 3 rozdílné kompozitní endpointy: (1) **Celkový VARC-2 endpoint** (zahrnující všechny možné sledované příhody dle VARC-2 definice v naší kohortě – úmrtí ze všech příčin, cévní mozková příhoda, cévní komplikace, krvácení, akutní poškození ledvin, implantace kardiostimulátoru) a při zohlednění patofyziologických mechanismů dva specifitější: (2) **Strukturální endpoint** (cévní komplikace, cévní mozková příhoda, implantace kardiostimulátoru), potenciálně související s přímou mechanickou interakcí mezi anatomickými strukturami pacienta a součástí TAVI systému, a (3) **Systémový endpoint** (úmrtí ze všech příčin, krvácení,

akutní poškození ledvin) mající potenciální kauzální souvislost se systémovými patologickými procesy. S ohledem na prospektivní charakter této studie byla zachována klasifikace vycházející z VARC-2 definice i přes skutečnost, že byla recentně publikována aktualizována VARC-3 definice.<sup>67</sup>

### **3.3 Laboratorní vyšetření**

U všech pacientů byl proveden standardní odběr venózní krve v časovém intervalu do 24 hodin před plánovanou TAVI. Vzorky byly ihned odeslány ke zpracování, jehož součástí bylo, kromě běžných biochemických parametrů, i stanovení hladin NT-proBNP, Hs-cTnT a GDF15. Všechny laboratorní analýzy byly provedeny v certifikované laboratoři Fakultní nemocnice Olomouc.

Sérové hladiny GDF15 byly stanovovány s použitím elektroluminiscenční imunoanalýzy (Elecsys™ proBNP gen 2, Cobas™ 6000 e601, Roche Diagnostics, Mannheim, Německo). Sérové hladiny NT-proBNP byly měřeny elektroluminiscenční imunoanalýzou (Elecsys™ proBNP gen 2, Cobas™ 8000 e602, Roche Diagnostics). S dolní mezí detekce 5 ng/l, intra-assay variačním koeficientem (CV – coefficient of variation) <1,8 %, a interassay CV <3,1 %.

Hs-cTnT byl měřen s využitím elektroluminiscenční imunoanalýzy (Elecsys™ Troponin T, Cobas™ 8000 e602, Roche Diagnostics). Dolní mez detekce byla 5 ng/l, CV při hodnotě 13 ng/l na úrovni 10 %, intra-assay CV <4,8 %, a interassay CV <5,2 %. Horní referenční limit na úrovni 14 ng/l.

### **3.4 Statistické hodnocení**

K posouzení vztahu mezi výskytem sledované skutečnosti (např. celkovým VARC-2 outcomem) a spojitými parametry (např. hladinou GDF15) byl použit Kruskal-Wallisův test. Kruskal-Wallisův test (nebo jednofaktorová neparametrická ANOVA) je neparametrická statistická metoda testování, zda vzorky pocházejí z identické distribuce (distribuční shoda). Vyžaduje předpoklad normality. K posouzení vztahů

mezi výskytem sledované skutečnosti a diskrétními parametry (přítomnost diabetu) byl použit chí-kvadrát test v kontingenční tabulce. V případě nedostatečného počtu pacientů ve skupinách byl použit Fisherův exaktní test. Ke statistickému zpracování dat byl použit software MATLAB™, Statistics Toolbox, verze 7.5.0.342 (R2007b). Pro predikční modely byly použity standardní logistické regresní modely. Pro srovnání několika modelů byla použita ROC (receiver operating characteristic) analýza.

### **3.5 Etický aspekt práce**

Studie byla prováděna ve shodě s etickými principy biomedicínského výzkumu. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s využitím anonymizovaných laboratorních a klinických výsledků. V souvislosti s touto studií nedošlo ke změně diagnostických a terapeutických postupů nad rámec běžné klinické praxe na našem pracovišti.

## **4 Výsledky**

### **4.1 Základní charakteristika souboru**

Základní popisná charakteristika souboru pacientů zařazených do studie je uvedena v **tabulce č. 3**.

Tabulka č. 3 Základní charakteristika souboru

|  | <b>Celkový soubor<br/>(n = 88)</b> | <b>Samoexpandibilní<br/>TAVI<br/>(n = 66)</b> | <b>Balónexpandibilní<br/>TAVI<br/>(n = 22)</b> |
|--|------------------------------------|---|--|
| <b>Věk (rok)</b>   | 81                                 | 82  | 78   |
| <b>Ženy</b>  | 46 (52,3 %)                        | 43 (65,2 %)                                   | 3 (13,6 %)                                     |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>  | 28,3                               | 27,7  | 30,2   |
| <b>NYHA klasifikace</b>  |                                    |   |  |
| <b>I</b>   | 0                                  | 0   | 0  |
| <b>II</b>  | 17 (19,9 %)                        | 11 (16,4 %)                                   | 6 (27,3 %)                                     |
| <b>III</b>   | 71 (80,1 %)                        | 55 (83,3 %)                                   | 16 (72,7 %)                                    |
| <b>IV</b>  | 0                                  | 0   | 0  |
| <b>STS score (medián)</b>  | 3,6 %                              | 3,6 %   | 3,6 %  |
| <b>&lt;4 %</b>   | 48 (54,5 %)                        | 34 (51,5 %)                                   | 14 (63,6 %)                                    |
| <b>4-8 %</b>   | 35 (39,8 %)                        | 27 (40,9 %)                                   | 8 (36,4 %)                                     |
| <b>&gt;8 %</b>   | 5 (5,7 %)                          | 5 (7,5 %)                                     | 0  |
| <b>LogES (medián)</b>  | 15,4 %                             | 16,0 %  | 11,1 %   |
| <b>≤15 %</b>   | 42 (47,7 %)                        | 29 (43,9 %)                                   | 13 (59,1 %)                                    |
| <b>&gt;15 %</b>  | 46 (52,3 %)                        | 37 (56,1 %)                                   | 9 (40,9 %)                                     |
| <b>Anamnéza ICHS</b>   | 53 (60,2 %)                        | 42 (63,6 %)                                   | 11 (50,0 %)                                    |
| <b>Předchozí KCH výkon</b>   | 19 (21,6 %)                        | 16 (24,2 %)                                   | 3 (13,6 %)                                     |
| <b>Fibrilace síní</b>  | 41 (46,6 %)                        | 33 (50,0 %)                                   | 8 (36,4 %)                                     |
| <b>Diabetes mellitus</b>   | 44 (50,0 %)                        | 35 (53,0 %)                                   | 9 (40,9 %)                                     |
| <b>léčený dietou</b>   | 5 (5,7 %)                          | 2 (3,0 %)                                     | 3 (13,6 %)                                     |
| <b>léčený PAD</b>  | 26 (29,5 %)                        | 25 (37,9 %)                                   | 1 (4,6 %)                                      |
| <b>léčený inzulínem</b>  | 13 (14,8 %)                        | 8 (12,1 %)                                    | 5 (22,7 %)                                     |
| <b>Srdeční selhání</b>   | 33 (37,5 %)                        | 27 (40,9 %)                                   | 6 (27,3 %)                                     |
| <b>Plicní hypertenze</b>   | 34 (38,6 %)                        | 26 (39,4 %)                                   | 8 (36,4 %)                                     |
| <b>Nekardiální manifestace<br/>aterosklerózy vč. cerebrovaskulární</b> | 26 (29,5 %)                        | 18 (27,3 %)                                   | 8 (36,4 %)                                     |
| <b>Chronická renální insuficience</b>                                  | 19 (21,6 %)                        | 16 (24,2 %)                                   | 3 (13,6 %)                                     |
| <b>LVEF (medián)</b>   | 55 %                               | 60 %  | 55 %   |
| <b>&lt;35 %</b>  | 7 (8,0 %)                          | 5 (7,6 %)                                     | 2 (9,1 %)                                      |
| <b>35-50 %</b>   | 22 (25,0 %)                        | 15 (22,7 %)                                   | 7 (31,8 %)                                     |
| <b>&gt;50 %</b>  | 59 (67,0 %)                        | 46 (69,7 %)                                   | 13 (59,1 %)                                    |

BMI – body mass index, NYHA – New York Heart Association, STS – Society of Thoracic Surgeons, LogES – logistic EuroSCORE, ICHS – ischemická choroba srdeční, KCH – kardiochirurgický, PAD – perorální antidiabetika, LVEF – ejekční frakce levé komory (left ventricular ejection fraction)

Ve studii bylo hodnoceno celkově 88 konsekutivních pacientů s mediánem věku 81 let (rozmezí 45-90 let) podstupujících TAVI pro těžkou symptomatickou AS. Střední délka

sledování byla 307 dní (rozmezí 161-486 dní). Celková doba sledování byla ovlivněna pandemií COVID 19, neboť TAVI program musel z těchto důvodů v naší nemocnici na 2 měsíce zcela přerušeno. Jen těsnou nadpoloviční většinu našeho souboru představovaly ženy, střední hodnota BMI byla 28,3 (rozmezí 19,9-49,0). Většina pacientů v našem souboru, z pohledu funkční klasifikace, spadala do třetí třídy New York Heart Association klasifikace. Téměř polovina zařazených měla chronickou fibrilaci síní; 60 % pacientů měla prokázanou významnou koronární nemoc a přes 20 % prodělala předchozí kardiochirurgický výkon. Padesát procent pacientů ve studii bylo diabetiky, přičemž téměř třetina z nich byla léčena inzulínem. Téměř 40 % subjektů udávalo, anamnesticky, městnavé srdeční selhání a u téměř identického počtu pacientů byla zjištěna plicní hypertenze, definovaná odhadovaným systolickým tlakem v plicnici >50 mmHg. U jedné třetiny subjektů byla známa redukováná systolická funkce levé komory (LVEF – left ventricular ejection fraction), těžká systolická dysfunkce byla diagnostikována v 8% celé kohorty. Těsně přes 20 % pacientů mělo chronickou renální insuficienci definovanou na základě odhadované glomerulární filtrace <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Hodnota mediánu STS score byla v celé kohortě 3,6 % (distribuce dle rizikových skupin STS <4 % u 54,5 %, 4-8 % u 39,8 % a >8 % u 5,7 % subjektů) a hodnota mediánu log. EuroSCORE byla 15,4 %. Střední hodnota NT-proBNP před TAVI byla 1194 ng/l (rozmezí 112,4-21407 ng/l a medián preprocedurální hladiny GDF15 byla 3370 pg/ml (rozmezí 1373-20000 pg/ml).

## 4.2 Procedurální parametry a výsledky

Technické a procedurální parametry TAVI jsou uvedeny v **tabulce č. 4**.

**Tabulka č. 4 Přehled technických a procedurálních parametrů TAVI**

|  | <b>Celkový soubor<br/>(n = 88)</b> | <b>Samoxpandibilní<br/>(n = 66)</b> | <b>Balónexpandibilní<br/>(n = 22)</b> |
|--|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Trvání výkonu (min.)</b>                | 52                                 | 54                                  | 46                                    |
| <b>Spotřeba kontrastní látky (ml)</b>      | 90                                 | 90                                  | 92                                    |
| <b>Zaváděcí profil<br/>(ID ekvivalent)</b> |                                    |                                     |                                       |
| <b>14 Fr</b>                               | 12 (13,6 %)                        | 10 (15,1 %)                         | 2 (9,1 %)                             |
| <b>15 Fr</b>                               | 39 (44,3 %)                        | 39 (59,1 %)                         | –                                     |
| <b>16 Fr</b>                               | 7 (8,0 %)                          | –                                   | 7 (31,8 %)                            |
| <b>18 Fr</b>                               | 9 (10,2 %)                         | 6 (9,1 %)                           | 3 (13,6 %)                            |
| <b>19 Fr</b>                               | 11 (12,5 %)                        | 11 (16,7 %)                         | –                                     |
| <b>20 Fr</b>                               | 10 (11,4 %)                        | –                                   | 10 (45,5 %)                           |
| <b>Postdilatace</b>                        | 7 (8,0 %)                          | 6 (9,1 %)                           | 1 (4,6 %)                             |
| <b>PVL &gt;2</b>                           | 4 (4,6 %)                          | 4 (6,1 %)                           | 0                                     |

*ID – vnitřní průměr (internal diameter), Fr – French (jednotka), PVL – paravalvulární aortální regurgitace*

V rámci všech TAVI výkonů byl nejčastěji používaný profil zaváděcího systému 15 French (Fr). Střední hodnota objemu použité kontrastní látky v celém souboru dosáhla 90 ml na jeden výkon. Pouze u malé části výkonů byla nutná postdilatace implantované chlopně i přes skutečnost, že samoexpandibilní systém byl použit u většiny pacientů. U všech pacientů léčených TAVI v našem centru je systematicky používána balónková predilatace nativní aortální chlopně v případě použití samoexpandibilního TAVI systému. V rámci řešení AS pomocí TAVI nebylo při žádném z výkonů nutné implantovat druhou chlopně („TAVI in TAVI“). V rámci postprocedurálního hodnocení závažnosti paravalvulární regurgitace byla u většiny pacientů zachycena žádná nebo nevýznamná regurgitace.

Sumární výskyt všech pozorovaných příhod klasifikovaných podle VARC-2 definice, včetně kompozitních endpointů a jejich vztah ke GDF15 je uveden v **tabulce č. 5**.

**Tabulka č. 5 Souhrn výskytu příhod a endpointů**

|                                     | <b>Celkový soubor<br/>(n=88)</b> | <b>p-hodnota</b> |
|-------------------------------------|----------------------------------|------------------|
| <b>Celková mortalita</b>            | 9 (10,2 %)                       | 0,0006           |
| <b>CMP</b>                          | 3 (3,4 %)                        | NS               |
| <b>Krvácení - celkově</b>           | 11 (12,5 %)                      | 0,0416           |
| - závažná                           | 7                                | –                |
| - nezávažná                         | 4                                | –                |
| <b>Cévní komplikace - celkově</b>   | 10 (11,4 %)                      | NS               |
| - závažné                           | 4                                | –                |
| - nezávažné                         | 6                                | –                |
| <b>Akutní poškození ledvin</b>      | 5 (5,7 %)                        | 0,0399           |
| <b>Implantace kardiostimulátoru</b> | 10 (11,4 %)                      | NS               |
| <b>Celkový VARC2 endpoint</b>       | 36 (40,9 %)                      | 0,0016           |
| <b>Systémový endpoint</b>           | 23 (26,1 %)                      | <0,0001          |
| <b>Strukturální endpoint</b>        | 23 (26,1 %)                      | NS               |

P-hodnota v posledním sloupci je vztažena k rozdílu hladin GDF15 mezi skupinou, u které se sledovaný endpoint vyskytl a skupinou, u které nebyl sledovaný endpoint zaznamenán. P-hodnota nebyla samostatně kalkulována pro závažná a nezávažná krvácení, respektive závažné a nezávažné cévní komplikace.

Závažná = major, nezávažná = minor dle VARC-2 definice.

*CMP-cévní mozková příhoda, NS–nevýznamné*

V naší kohortě nebylo zaznamenáno žádné úmrtí v prvních 30 dnech po výkonu, tedy prezentovaná data vyjadřují celkovou mortalitu v průběhu celého období sledování.

Všechny cévní mozkové příhody byly neinvalidizující („non-disabling“ dle VARC-2) s dobrou regresí ještě v průběhu hospitalizace a bez zaznamenaných neurologických následků v dalším průběhu sledování. Nebyla zaznamenána žádná život ohrožující krvácivá komplikace. Většina cévních komplikací v našem souboru byla nezávažná na základě VARC-2 definice. Všichni pacienti s projevy akutního poškození ledvin byli léčeni konzervativně, bez nutnosti dialyzační terapie.



### 4.3 Analýza individuálních rizikových faktorů

Vzájemný vztah mezi jednotlivými prediktory a celkovým VARC-2, systémovým a strukturálním endpointy byl hodnocen pomocí jednorozměrné analýzy. **Tabulka č. 6** udává výsledky této jednorozměrné analýzy.

**Tabulka č. 6 Jednorozměrná analýza vzájemného vztahu mezi prediktory a kompozitními endpointy**

| Prediktor                       | Celkový VARC2 |         | p             | Systémový |         | p                 | Strukturální |         | p             |
|---------------------------------|---------------|---------|---------------|-----------|---------|-------------------|--------------|---------|---------------|
|                                 | 0             | 1       |               | 0         | 1       |                   | 0            | 1       |               |
| Věk (rok)                       | 80,00         | 82,50   | 0,4289        | 80,00     | 84,00   | 0,0662            | 82,00        | 79,00   | 0,0669        |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )        | 28,60         | 28,10   | 0,8591        | 28,40     | 28,65   | 0,8720            | 28,15        | 29,50   | 0,1122        |
| LogES                           | 13,35         | 16,85   | 0,2644        | 14,00     | 16,30   | 0,5215            | 15,60        | 15,70   | 0,6014        |
| STS score                       | 3,34          | 5,11    | <b>0,0064</b> | 3,51      | 5,52    | <b>0,0013</b>     | 3,63         | 3,67    | 0,9357        |
| GDF15 (pg/ml)                   | 2986,00       | 4436,00 | <b>0,0016</b> | 2980,00   | 5127,00 | <b>&lt;0,0001</b> | 3205,00      | 3775,00 | 0,7182        |
| NT-proBNP (ng/l)                | 1206,00       | 1142,00 | 0,7433        | 1193,50   | 1382,00 | 0,6896            | 1545,00      | 589,20  | <b>0,0231</b> |
| Hs-cTnT (ng/l)                  | 22,50         | 30,00   | <b>0,0251</b> | 25,00     | 27,00   | 0,1516            | 25,00        | 27,00   | 0,3455        |
| GFR (ml/s/1.73 m <sup>2</sup> ) | 1,15          | 1,13    | 0,2553        | 1,15      | 0,95    | 0,1273            | 1,10         | 1,26    | 0,4674        |
| Kreatinin (μmol/l)              | 76,50         | 84,50   | 0,1664        | 78,00     | 81,00   | 0,2169            | 78,00        | 81,00   | 0,9886        |
| Kontrastní látka (ml)           | 90,00         | 100,00  | 0,5300        | 90,00     | 100,00  | 0,2139            | 90,00        | 90,00   | 0,7199        |
| LVEF (%)                        | 55,00         | 60,00   | <b>0,0460</b> | 55,00     | 60,00   | <b>0,0506</b>     | 55,00        | 60,00   | 0,2368        |
| Profil zavaděče (Fr)            | 15,00         | 15,00   | 0,3332        | 15,00     | 15,00   | 0,5295            | 15,00        | 16,00   | 0,1579        |

0 indikuje skupinu, u které nebyl daný endpoint zaznamenán

1 indikuje skupinu, u které byl daný endpoint zaznamenán

Hodnoty v tabulce udávají střední hodnoty parametru pro příslušnou skupinu. Je uváděna p-hodnota Kruskal-Wallisova testu.

*GFR – odhadovaná hodnota glomerulární filtrace, profil zavaděče – profil zaváděcího systému (ekvivalent vnitřního diametru), LVEF – ejekční frakce levé komory (left ventricular ejection fraction)*

Na základě jednorozměrné analýzy byla zaznamenána statisticky významná závislost celkového VARC-2 endpointu na STS score a GDF15 (p=0,0016 pro GDF15; p=0,0064 pro STS score). Podobně i pro systémový endpoint byly identifikovány statisticky významné prediktory; GDF15 (p<0,0001) a STS score (p=0,0013). Dalším statisticky významným prediktorem celkového VARC-2 a systémového endpointu byla LVEF, ale tento vztah byl paradoxní. Ti, u kterých byl buď celkový VARC-2, nebo systémový endpoint zaznamenán, měli vyšší LVEF ve srovnání se skupinami, ve kterých nebyli zmíněné endpointy pozorovány (p=0,046 pro celkový VARC-2 endpoint; p=0,0506 pro

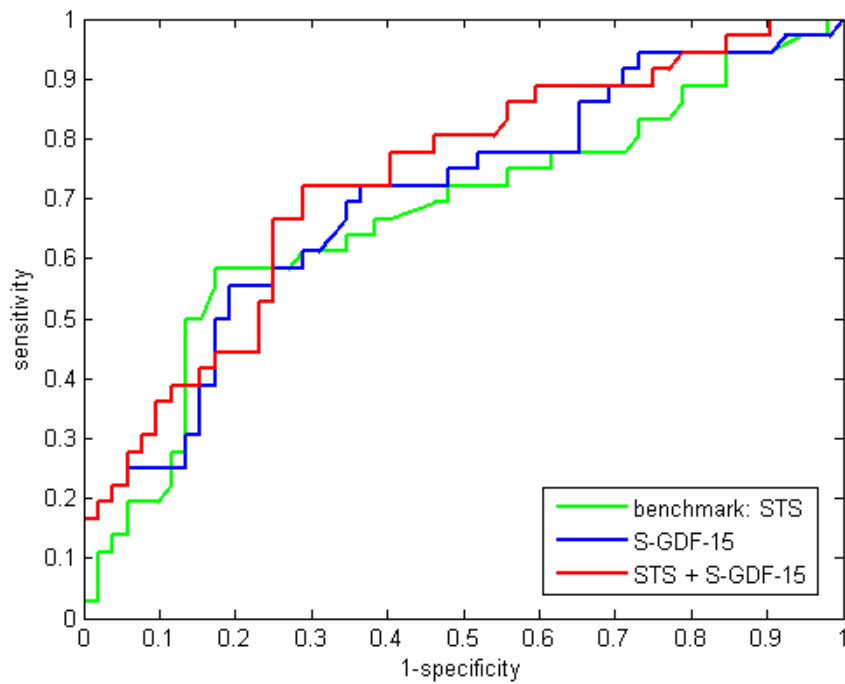
systémový endpoint). Ve skutečnosti, ale byl rozdíl absolutních číselných hodnot velmi malý (60 vs. 55 %) pro oba kompozitní endpointy. V rámci naší kohorty nebyl nalezen žádný klinicky relevantní statisticky významný faktor strukturálního endpointu.

#### 4.4 Predikce závažných komplikací a mortality

Dalším cílem bylo nalezení nejlepšího prediktoru mortality a jednotlivých kompozitních endpointů, tedy celkového VARC-2, systémového a strukturálního. K tomuto účelu byla použita standardní vícerozměrná logistická regresní analýza. Jako benchmark bylo použito STS score. Byla testována prediktivní hodnota každého modelu srovnáním jeho ROC křivky s ROC křivkou logistického modelu obsahující pouze STS score.

Pro celkový VARC-2 endpoint je STS score významným prediktorem ( $p=0,007$ ), korespondující odds ratio (OR) je 1,37 (vzestup o 1,0 hodnoty STS score je spojeno s 1,37krát vyšším rizikem výskytu celkového VARC-2 endpointu). Hladina GDF15 je také významný prediktor celkového VARC-2 endpointu ( $p=0,005$ ), OR v závislosti na vzestupu hladiny GDF15 o 1000 pg/ml je 1,3. Predikce pomocí GDF15 vyznívá nepatrně lépe (modrá křivka v **grafu č. 3**) než predikce pomocí STS score (zelená křivka v **grafu č. 3**). V případě kombinace STS score a GDF15 ve vícerozměrném logistickém regresním modelu se stává STS score nevýznamným ( $p=0,08$ ), GDF15 zůstává významný ( $p=0,02$ ), ale efektivní velikost GDF15 mírně klesá (OR=1,22 pro vzestup hladiny GDF15 o 1000 pg/l, červená křivka v **grafu č. 3**).

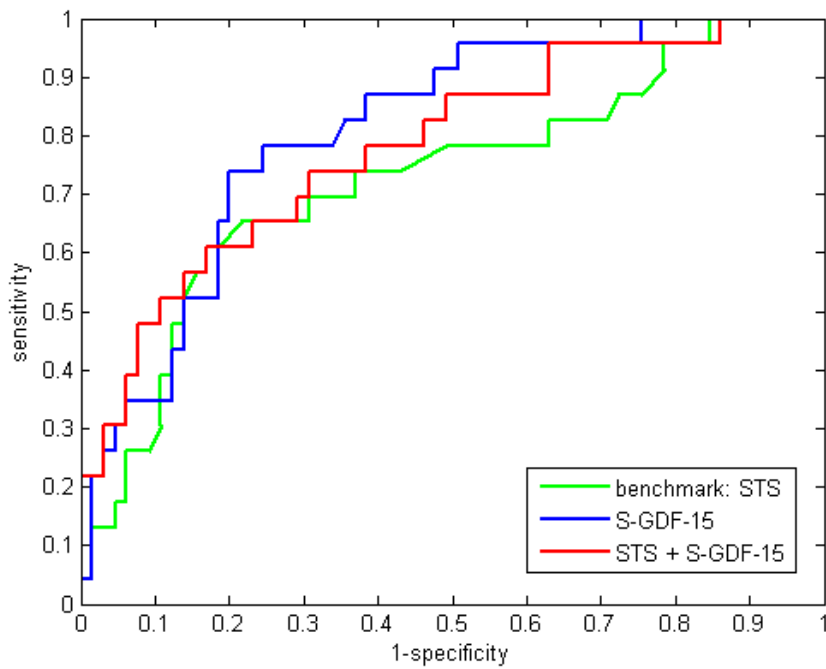
**Graf č. 3 Srovnání tři logistických modelů predikujících celkový VARC-2 endpoint**



STS score je významným prediktorem ( $p=0,002$ ) systémového endpointu s odpovídajícím OR 1,47 (zelená ROC křivka v **grafu č. 4**). GDF 15 je také významný prediktor ( $p=0,001$ ) systémového endpointu, OR vzestupu GDF15 o 1000 pg/ml je 1,4 (modrá křivka v **grafu č. 4**). V případě systémového endpointu kombinace STS score a GDF15 netvoří lepší prediktivní model (viz červená křivka v **grafu č. 4**).

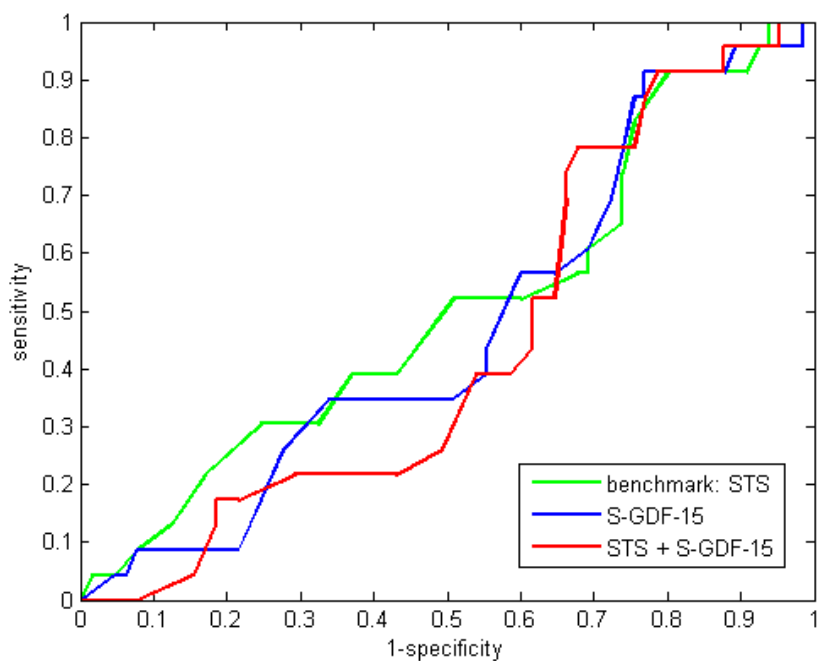
**Graf č. 4 Srovnání tří logistických modelů predikce systémového endpointu.**

Predikce s využitím GDF15 překonává zbývající 2 modely.



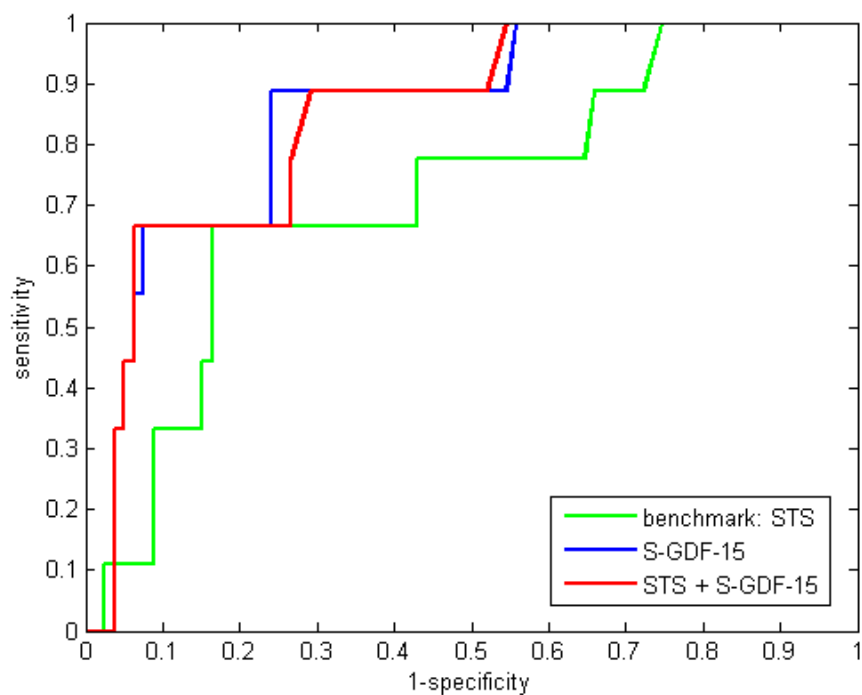
V případě strukturálního endpointu ani STS score, ani GDF15 nejsou významnými prediktory. Žádný ze tří testovaných modelů statisticky nepřevyšuje náhodný výskyt, proto je ROC analýza zcela bezvýznamná (graf č. 5).

**Graf č. 5 Srovnání tři logistických modelů pro strukturální endpoint.** Žádný z nich není významný a nemá tedy žádnou prediktivní hodnotu.



STS score není významným prediktorem mortality ( $p=0,07$ ;  $OR=1,27$ ). Naopak, GDF15 je významný v predikci mortality ( $p=0,003$ ), OR odpovídající vzestupu hladiny GDF15 o 1000 pg/ml je 1,22 (modrá křivka v grafu č. 6). Kombinace obou prediktorů nevytváří výhodnější model; veškerá prediktivní hodnota je tvořena GDF15.

**Graf č. 6 Srovnání tří logistických modelů v predikci celkové mortality. GDF15 je v tomto případě výborným prediktorem.**



## 5 Diskuze

V posledním desetiletí je patrný progresivní a pokračující rozvoj TAVI v rámci léčby pacientů s těžkou symptomatickou AS ve všech zemích s rozvinutou ekonomikou, vč. ČR (**graf č. 1 a 2**). V průběhu tohoto období bylo prokázáno, že TAVI je efektivní i bezpečnou alternativou k SAVR s použitím bioprotézy, v závislosti na rizikové stratifikaci. Pro některé rizikové skupiny pacientů je TAVI terapeutickou metodou volby<sup>16</sup>. S ohledem na tyto skutečnosti dochází k dalšímu rozšíření indikací TAVI do skupin pacientů ve středním a nízkém chirurgickém riziku<sup>16,98</sup>. I přes pokračující vývoj celé technologie, včetně specifických postupů v rámci výkonu samotného, je mortalita a výskyt závažných příhod po TAVI na významné úrovni, zejména ve skupinách pacientů ve vyšším chirurgickém riziku<sup>99</sup>. Příčina je jistě multifaktoriální, nicméně, efektivní a klinicky aplikovatelná riziková stratifikace je jedním z účinných nástrojů ke snížení výskytu závažných klinických příhod a redukci mortality po TAVI.

Tato práce prospektivně analyzovala 88 pacientů léčených TAVI transfemorálním přístupem s cílem ověření prediktivní schopnosti cirkulujícího biomarkeru GDF15 v rámci rizikové stratifikace, srovnávala jeho účinnost s různými běžně dostupnými klinickými faktory, cirkulujícími biomarkery a chirurgickými rizikovými skórovacími systémy. Prakticky univerzálně používanými nástroji rizikové stratifikace u pacientů před TAVI jsou chirurgické rizikové skórovací systémy; STS score nebo EuroScore II. Dostupná data hodnotící prediktivní schopnost těchto skórovacích systémů v rámci rizikové stratifikace u TAVI populace nejsou zcela konzistentní<sup>100–102</sup>. V soulase s těmito daty, byla v této studii pozorována významné korelace mezi STS score a závažnými příhodami po TAVI v podobě kompozitních endpointů (celkový VARC-2 endpoint, systémový endpoint), ale nebyla prokázána významná korelace s celkovou mortalitou. Data hodnotící logistické EuroSCORE neprokázala žádný vztah k výskytu závažných příhod, ani k celkové mortalitě. Z pohledu těchto dat bude nutná další modifikace a optimalizace klinických skórovacích systémů za účelem zlepšení jejich prediktivní schopnosti v rámci stratifikace rizika, specificky u TAVI populace. Potenciální klinické parametry pro zlepšení rizikové stratifikace byly již identifikovány:

BMI, plicní hypertenze, hodnota středního gradientu aortální chlopně nebo rozměr levé síně<sup>103,104</sup>. V rámci hodnocení ostatních individuálních rizikových faktorů této studie byl identifikován pouze jeden parametr – LVEF. Statistická významnost jeho korelace s výskytem celkového VARC-2 a systémového endpointu byla hraniční ( $p=0,046$  resp.  $p=0,0506$ ). Navíc se jednalo o korelaci inverzní/paradoxní, tedy skupiny pacientů, u kterých k oběma sledovaným endpointům došlo, měli vyšší LVEF. Při podrobnějším pohledu byl rozdíl absolutních číselných hodnot velmi malý (60 vs. 55 %) u obou endpointů, a navíc obě číselné hodnoty nepřekračují rozmezí pro zachovalou systolickou funkci levé komory. Z tohoto pohledu není tento náález klinicky relevantní. Dalším možným nástrojem rizikové stratifikace, založeným na klinických parametrech, je hodnocení „křehkosti“ – frailty skóre. I přes to, že jeho použití má oporu v současných doporučeních<sup>16</sup>, meta-analýzy hodnotící jeho prediktivní schopnosti prokazují protichůdné výsledky<sup>77,78</sup>. Největším nedostatkem tohoto konceptu je možnost použití různých skórovacích systémů<sup>60,75,76</sup>, používající rozmanité klinické i laboratorní parametry, a tedy jeho chybějící standardizace. Z těchto důvodů nebyl žádný z dostupných skórovacích systémů „křehkosti“ v této práci použit. Různé cirkulující biomarker byly testovány s cílem verifikace jejich účinnosti v rámci rizikové stratifikace u TAVI populace<sup>81</sup>. Periprocedurální významné dynamické kolísání hladin Hs-cTnT and NT-proBNP bylo spojeno s horší prognózou po TAVI v menších studiích<sup>83-85</sup>. Tato strategie však nemůže být využita pro preprocedurální rizikovou stratifikaci. Data týkající se zvýšených bazálních hodnot NT-proBNP jsou nejednoznačná<sup>86,105</sup>. Tato práce neprokázala žádný vztah mezi bazální hladinou NT-proBNP a celkovou mortalitou, příp. výskytem dalších závažných příhod. Pro GDF15 jsou dostupná data prokazující jeho potenciální účinnost pro predikci mortality po TAVI<sup>95-97</sup>. Jeho nejvýznamnějšího prognostického efektu bylo dosaženo při kombinaci s chirurgickými rizikovými skórovacími systémy<sup>95,97</sup>. Žádná ze studií doposud nehodnotila roli GDF15 v predikci výskytu dalších závažných příhod v souvislosti s TAVI, jako např. krvácivých komplikací nebo akutního poškození ledvin. Tato studie prokázala výbornou prediktivní hodnotu GDF15 pro celkovou mortalitu. Tento náález je v soulase s daty z dostupných studií. V rámci této analýzy byla poprvé definována potenciální role GDF15 v predikci dalších závažných příhod po TAVI (krvácivé komplikace, akutní postižení ledvin), zejména na základě prokázaného



statisticky významného vztahu zvýšených hladin GDF15 a výskytu systémového endpointu. Tato statisticky významná korelace byla v naší kohortě nalezena nejen pro kompozitní endpoint, ale také pro jeho samostatné komponenty. Tento nálezn je v soulase s prokázanou schopností GDF15 predikce rizika krváčení i u jiných kardiálních stavů<sup>91–93</sup>. Na rozdíl od dostupných dat<sup>95,97</sup> nebyla v této studii prokázána přídatná hodnota kombinace GDF15 s STS score v rámci modelu predikce mortality. Možnou příčinou takového zjištění může být výrazně nižší celková mortalita v této kohortě ve srovnání s celkovou mortalitou ve studii zaměřené na podobnou problematiku<sup>97</sup>.

## 5.1 Limitace

Hlavní limitací této studie je malá velikost hodnoceného vzorku pacientů. Tato skutečnost byla částečně způsobena pandemickou situací v důsledku COVID-19, kdy program TAVI v našem centru musel být v důsledku opatření na dva měsíce zcela přerušen. Tím byla ovlivněna i celková délka sledování, zejména u pacientů zařazených v pozdější fázi studie. Studie byla omezena pouze na jedno centrum zařazující pacienty. Dalším faktorem ovlivňujícím potenciálně statistickou hodnotu je nižší celková mortalita pozorovaná v naší kohortě ve srovnání s mortalitou ve studiích věnující se podobné problematice.

Z těchto důvodů bude pro další integraci prediktivního modelu založeného na GDF15 v rizikové stratifikaci pacientů před TAVI potřebné jeho další ověření, optimálně, v podobě multicentrického projektu.

## 6 Závěry

V této práci bylo prokázáno, že v hodnocení střednědobé celkové mortality po TAVI je GDF15 velmi efektivním prediktorem s prokázanou statistickou významností tohoto prediktivního modelu ve srovnání s ostatními klinickými a laboratorními faktory, včetně běžně používaných chirurgických skórovacích systémů.

Tato studie je první, která prokázala možný prediktivní význam GDF15 ve stratifikaci rizika krvácivých komplikací a akutního poškození ledvin u pacientů po TAVI.

Nebyla současně prokázána přídatná hodnota kombinace STS score a GDF15 v predikci celkové mortality, ani pro rizikovou stratifikaci rizika krvácení a akutního poškození ledvin po TAVI.

## Literatura

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-1243. doi:10.1016/s0195-668x(03)00201-x
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-1011. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8
3. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017. *Circulation*. 2020;141(21):1670-1680. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043391
4. Coffey S, Cairns BJ, Iung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart*. 2016;102(1):75-85. doi:10.1136/heartjnl-2014-307020
5. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, 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*. 2013;62(11):1002-1012. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.015
6. Danielsen R, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V. The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: the AGES-Reykjavík study. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):916-922. doi:10.1016/j.ijcard.2014.08.053
7. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90(2):844-853. doi:10.1161/01.cir.90.2.844
8. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630-634. doi:10.1016/s0735-1097(96)00563-3

9. Buttrick P, Scheuer J. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation*. 1992;86(4):1336-1338. doi:10.1161/01.cir.86.4.1336
10. Carabello BA. Introduction to aortic stenosis. *Circ Res*. 2013;113(2):179-185. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.300156
11. Selzer A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Engl J Med*. 1987;317(2):91-98. doi:10.1056/NEJM198707093170206
12. Wilke I, Borosch J, Pecha S, et al. Age-dependent clinical and echocardiographic manifestations of aortic stenosis in an unselected, non-biased cohort. *Cardiovasc Diagn TheR*. 2019;9(Suppl 2):S238-S246. doi:10.21037/cdt.2019.09.13
13. Prihadi EA, Vollema EM, Ng ACT, Ajmone Marsan N, Bax JJ, Delgado V. Determinants and prognostic implications of left ventricular mechanical dispersion in aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(7):740-748. doi:10.1093/ehjci/jez004
14. Tastet L, Tribouilloy C, Maréchaux S, et al. Staging Cardiac Damage in Patients With Asymptomatic Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(4):550-563. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.065
15. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):372-392. doi:10.1016/j.echo.2017.02.009
16. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2021 Aug 28;ehab395. Online ahead of print. doi:10.1093/eurheartj/ehab395
17. Annabi MS, Touboul E, Dahou A, et al. Dobutamine Stress Echocardiography for Management of Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(5):475-485. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.052
18. Cueff C, Serfaty JM, Cimadevilla C, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients

- with low ejection fraction. *Heart*. 2011;97(9):721-726. doi:10.1136/hrt.2010.198853
19. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2329-2338. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1621
  20. Tribouilloy C, Rusinaru D, Maréchaux S, et al. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(1):55-66. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.080
  21. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, et al. Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J American Coll Cardiol*. 2021;77(2):128-139. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.006
  22. Aiglová R, Táborský M, Flodrová P, Schee A. (Transthyretin amyloidosis). *Cor et Vasa*. 2020;62(3):267-271. doi:10.33678/cor.2020.019
  23. Sin-Ying Ho J, Kor Q, Kong WK, et al. Prevalence and outcomes of concomitant cardiac amyloidosis and aortic stenosis: A systematic review and meta-analysis. *Hellenic J Cardiol*. 2021 Nov 29;S1109-9666(21)00181-0. Online ahead of print. doi:10.1016/j.hjc.2021.11.001
  24. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2009;104(7):972-977. doi:10.1016/j.amjcard.2009.05.044
  25. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation*. 2004;109(19):2302-2308. doi:10.1161/01.CIR.0000126825.50903.18
  26. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):2016-2025. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.581
  27. Sato K, Sankaramangalam K, Kandregula K, et al. Contemporary Outcomes in Low-Gradient Aortic Stenosis Patients Who Underwent Dobutamine Stress Echocardiography. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(6):e011168. doi:10.1161/JAHA.118.011168

28. Maes F, Lerakis S, Barbosa Ribeiro H, et al. Outcomes From Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis and Left Ventricular Ejection Fraction Less Than 30%: A Substudy From the TOPAS-TAVI Registry. *JAMA Cardiol.* 2019;4(1):64-70. doi:10.1001/jamacardio.2018.4320
29. Levy F, Laurent M, Monin JL, et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(15):1466-1472. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.067
30. Jander N, Minners J, Holme I, et al. Outcome of patients with low-gradient “severe” aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation.* 2011;123(8):887-895. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983510
31. Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Sénéchal M, Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(14):1259-1267. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.054
32. Bohbot Y, Kowalski C, Rusinaru D, Ringle A, Marechaux S, Tribouilloy C. Impact of Mean Transaortic Pressure Gradient on Long-Term Outcome in Patients With Severe Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6). doi:10.1161/JAHA.117.005850
33. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, et al. Outcomes of Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis Followed Up in Heart Valve Clinics. *JAMA Cardiol.* 2018;3(11):1060-1068. doi:10.1001/jamacardio.2018.3152
34. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2000;343(9):611-617. doi:10.1056/NEJM200008313430903
35. Pawade T, Clavel MA, Tribouilloy C, et al. Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients With Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(3):e007146. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.007146
36. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis:

- results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(12):1202-1213. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.066
37. Kumar A, Majmundar M, Doshi R, et al. Meta-Analysis of Early Intervention Versus Conservative Management for Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *Am J Cardiol.* 2021;138:85-91. doi:10.1016/j.amjcard.2020.10.013
  38. Banovic M, Putnik S, Penicka M, et al. Aortic Valve ReplAcemenT versus Conservative Treatment in Asymptomatic SeveRe Aortic Stenosis: The AVATAR Trial. *Circulation.* 2021 Nov 13. Online ahead of print. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057639
  39. Puskas JD, Kilgo PD, Thourani VH, et al. The society of thoracic surgeons 30-day predicted risk of mortality score also predicts long-term survival. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(1):26-33; discussion 33-5. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.07.086
  40. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-745. doi:10.1093/ejcts/ezs043
  41. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine.* 2010;363(17):1597-1607. doi:10.1056/NEJMoa1008232
  42. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, 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. *Lancet.* 2015;385(9986):2477-2484. doi:10.1016/S0140-6736(15)60308-7
  43. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, et al. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(22):2565-2574. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.506
  44. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet.* 2016;387(10034):2218-2225. doi:10.1016/S0140-6736(16)30073-3
  45. Reardon MJ, van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1321-1331. doi:10.1056/NEJMoa1700456

46. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jørgensen TH, et al. Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) Randomized Clinical Trial in Lower Surgical Risk Patients. *Circulation*. 2019 Feb 1. Online ahead of print. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036606
47. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020;382(9):799-809. doi:10.1056/NEJMoa1910555
48. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1706-1715. doi:10.1056/NEJMoa1816885
49. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, et al. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(9):1149-1161. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.052
50. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(38):3143-3153. doi:10.1093/eurheartj/ehz275
51. Halim SA, Edwards FH, Dai D, et al. Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Bicuspid Aortic Valve Disease: A Report From the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circulation*. 2020;141(13):1071-1079. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040333
52. Forrest JK, Kaple RK, Ramlawi B, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Bicuspid Versus Tricuspid Aortic Valves From the STS/ACC TVT Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(15):1749-1759. doi:10.1016/j.jcin.2020.03.022
53. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, et al. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(4):1239-1247. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.10.070
54. Sathananthan J, Lauck S, Polderman J, et al. Ten year follow-up of high-risk patients treated during the early experience with transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97(3):E431-E437. doi:10.1002/ccd.29124



55. Jørgensen TH, Thyregod HGH, Ihlemann N, et al. Eight-year outcomes for patients with aortic valve stenosis at low surgical risk randomized to transcatheter vs. surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2021;42(30):2912-2919. doi:10.1093/eurheartj/ehab375
56. Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA, et al. Structural Deterioration of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Bioprostheses in the PARTNER-2 Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(16):1830-1843. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.049
57. Côté N, Clavel MA. Sex Differences in the Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Aortic Stenosis. *Cardiol Clin.* 2020;38(1):129-138. doi:10.1016/j.ccl.2019.09.008
58. Tribouilloy C, Bohbot Y, Rusinaru D, et al. Excess Mortality and Undertreatment of Women With Severe Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(1):e018816. doi:10.1161/JAHA.120.018816
59. Panoulas VF, Francis DP, Ruparelia N, et al. Female-specific survival advantage from transcatheter aortic valve implantation over surgical aortic valve replacement: Meta-analysis of the gender subgroups of randomised controlled trials including 3758 patients. *Int J Cardiol.* 2018;250:66-72. doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.047
60. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc.* 1983;31(12):721-727. doi:10.1111/j.1532-5415.1983.tb03391.x
61. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
62. HARKEN DE, SOROFF HS, TAYLOR WJ, LEFEMINE AA, GUPTA SK, LUNZER S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1960;40:744-762.
63. Poli D, Antonucci E, Pengo V, et al. Mechanical prosthetic heart valves: Quality of anticoagulation and thromboembolic risk. The observational multicenter PLECTRUM study. *Int J Cardiol.* 2018;267:68-73. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.042

64. Zhang H, Dong Y, Ao X, Zhu D, Dong L. Optimal oral anticoagulant therapy in Chinese patients with mechanical heart valves. *Eur J Pharm Sci.* 2020;144:105202. doi:10.1016/j.ejps.2019.105202
65. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1343-1356. doi:10.1056/NEJMoa0804602
66. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42(5):S45-60. doi:10.1093/ejcts/ezs533
67. VARC-3 WRITING COMMITTEE, Généreux P, Piazza N, et al. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *Eur Heart J.* 2021;42(19):1825-1857. doi:10.1093/eurheartj/ehaa799
68. Ludman PF, Moat N, de Belder MA, et al. Transcatheter aortic valve implantation in the United Kingdom: temporal trends, predictors of outcome, and 6-year follow-up: a report from the UK Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Registry, 2007 to 2012. *Circulation.* 2015;131(13):1181-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013947
69. Halkin A, Steinvil A, Witberg G, et al. Mortality prediction following transcatheter aortic valve replacement: A quantitative comparison of risk scores derived from populations treated with either surgical or percutaneous aortic valve replacement. The Israeli TAVR Registry Risk Model Accuracy Assessment (IRRMA) study. *Int J Cardiol.* 2016;215:227-31. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.038
70. Ishizu K, Shirai S, Isotani A, et al. Long-Term Prognostic Value of the Society of Thoracic Surgery Risk Score in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation (From the OCEAN-TAVI Registry). *Am J Cardiol.* 2021;149:86-94. doi:10.1016/j.amjcard.2021.03.027
71. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, et al. 5-Year Outcomes of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(22):2687-2696. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2146

72. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *New Engl J Med.* 2019;380(18):1706-1715. doi:10.1056/NEJMoa1816885
73. Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(20):2184-2194. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.014
74. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jørgensen TH, et al. Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) Randomized Clinical Trial in Lower Surgical Risk Patients. *Circulation.* 2019 Feb 1. Online ahead of print. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036606
75. Rogers T, Alraies MC, Moussa Pacha H, et al. Clinical Frailty as an Outcome Predictor After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2018;121(7):850-855. doi:10.1016/j.amjcard.2017.12.035
76. Shimura T, Yamamoto M, Kano S, et al. Impact of the Clinical Frailty Scale on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation.* 2017;135(21):2013-2024. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025630
77. Li Z, Dawson E, Moodie J, et al. Measurement and prognosis of frail patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open.* 2021;11(3):040459. doi:10.1136/bmjopen-2020-040459
78. van Mourik MS, Velu JF, Lanting VR, et al. Preoperative frailty parameters as predictors for outcomes after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Neth Heart j.* 2020;28(5):280-292. doi:10.1007/s12471-020-01379-0
79. Cazzola M, Novelli G. Biomarkers in COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23(6):493-500. doi:10.1016/j.pupt.2010.05.001
80. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2007;115(13):e356-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182882

81. Richards AM. Future biomarkers in cardiology: my favourites. *Eur Heart J*. 2018;20(suppl\_G):G37-G44. doi:10.1093/eurheartj/suy023
82. Mueller M, Vafaie M, Biener M, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac Troponin T. *Circulation Journal*. 2013;77(7):1653-1661. doi:10.1253/circj.CJ-13-0706
83. Akodad M, Spaziano M, Chevalier B, et al. Prognostic Impact of Pre-Transcatheter and Post-Transcatheter Aortic Valve Intervention Troponin: A Large Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(6):e011111. doi:10.1161/JAHA.118.011111
84. Oury C, Nchimi A, Lancellotti P, Bergler-Klein J. Can Blood Biomarkers Help Predicting Outcome in Transcatheter Aortic Valve Implantation? *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:31. doi:10.3389/fcvm.2018.00031
85. Seoudy H, Frank J, Neu M, et al. Periprocedural Changes of NT-proBNP Are Associated With Survival After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(3):010876. doi:10.1161/JAHA.118.010876
86. Pfister R, Wahlers T, Baer FM, Scherner M, Strauch J, Erdmann E. Utility of NT-pro-BNP in patients undergoing transapical aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(5):301-307. doi:10.1007/s00392-010-0118-x
87. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J heart Fail*. 2004;6(3):257-260. doi:10.1016/j.ejheart.2003.12.015
88. Anand IS, Kempf T, Rector TS, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation*. 2010;122(14):1387-95. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928846
89. Wollert KC, Kempf T, Peter T, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;115(8):962-71. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650846
90. Emmerson PJ, Duffin KL, Chintharlapalli S, Wu X. GDF15 and Growth Control. *Front Physiol*. 2018;9:1712. doi:10.3389/fphys.2018.01712
91. Hagström E, James SK, Bertilsson M, et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute

- coronary syndromes: results from the PLATO study. *Eur Heart J*. 2016;37(16):1325-1333. doi:10.1093/eurheartj/ehv491
92. Lindholm D, Hagström E, James SK, et al. Growth Differentiation Factor 15 at 1 Month After an Acute Coronary Syndrome Is Associated With Increased Risk of Major Bleeding. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(4):e005580. doi:10.1161/JAHA.117.005580
  93. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016;387(10035):2302-2311. doi:10.1016/S0140-6736(16)00741-8
  94. Fabiani I, Santoni T, Angelillis M, et al. Growth Differentiation Factor 15 in Severe Aortic Valve Stenosis: Relationship with Left Ventricular Remodeling and Frailty. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(9):2998. doi:10.3390/jcm9092998
  95. Sinning JM, Wollert KC, Sedaghat A, et al. Risk scores and biomarkers for the prediction of 1-year outcome after transcatheter aortic valve replacement. *American heart journal*. 2015;170(4):821-829. doi:10.1016/j.ahj.2015.07.003
  96. Kim JB, Kobayashi Y, Moneghetti KJ, et al. GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15) Is Associated With Lack of Ventricular Recovery and Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(12):e005594. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005594
  97. Krau NC, Lünstedt NS, Freitag-Wolf S, et al. Elevated growth differentiation factor 15 levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(9):945-55. doi:10.1002/ejhf.318
  98. Fang F, Tang J, Zhao Y, He J, Xu P, Faramand A. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients at low and intermediate risk: A risk specific meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*. 2019;14(9):e0221922. doi:10.1371/journal.pone.0221922
  99. Ludman PF. UK TAVI registry. *Heart (British Cardiac Society)*. 2019;105(Suppl 2):s2-s5. doi:10.1136/heartjnl-2018-313510
  100. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J*

- Cardiothorac Surg. 2014;46(3):400-408; discussion 408.  
doi:10.1093/ejcts/ezu033
101. Kofler M, Reinstadler SJ, Stastny L, et al. EuroSCORE II and the STS score are more accurate in transapical than in transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;26(3):413-419. doi:10.1093/icvts/ivx343
  102. Piazza N, Wenaweser P, van Gameren M, et al. Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving system--a Bern-Rotterdam Study. *Am Heart J.* 2010;159(2):323-329. doi:10.1016/j.ahj.2009.11.026
  103. Seiffert M, Sinning JM, Meyer A, et al. Development of a risk score for outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(8):631-640. doi:10.1007/s00392-014-0692-4
  104. Gotzmann M, Thiessen A, Lindstaedt M, Mügge A, Ewers A. Left Atrial Diameter, Aortic Mean Gradient, and Hemoglobin for Risk Stratification in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Clin Cardiol.* 2013;36(4):228-234. doi:10.1002/clc.22100
  105. Koskinas KC, O'Sullivan CJ, Heg D, et al. Effect of B-type natriuretic peptides on long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2015;116(10):1560-1565. doi:10.1016/j.amjcard.2015.08.016

## Souhrn práce

### Souhrn český

**Úvod:** Mortalita a výskyt závažných klinických příhod u pacientů s těžkou symptomatickou aortální stenózou (AS) léčených katetrizační implantací aortální chlopně (TAVI) zůstávají, i přes pokračující vývoj této metody, významné. Nejčastěji používaným nástrojem rizikové stratifikace u TAVI populace jsou chirurgické rizikové skórovací systémy; STS score a EuroSCORE II, i přes ne zcela konzistentními výsledky. Growth differentiation factor 15 (GDF15) prokázal svou prediktivní hodnotu u různých kardiálních stavů. Cílem této prospektivní studie bylo ověření nezávislé prognostické síly GDF15 v predikci celkové mortality a jeho prediktivní schopnosti ve stratifikaci rizika dalších závažných příhod, zejména krvácivých, u pacientů s AS léčených TAVI ve srovnání s ostatními klinickými a laboratorními parametry.

**Metody:** Do této prospektivní studie bylo zařazeno 88 konsekutivních pacientů s těžkou symptomatickou AS léčenou TAVI. Klinické parametry byly zaznamenány a krevní vzorky na stanovení laboratorních parametrů byly odebrány v časovém období do 24 hodin před TAVI. Všechny relevantní klinické příhody podle Valve Academic Research Consortium-2 definice byly zaznamenávány v průběhu celého sledovacího období v rozmezí 161-486 dní.

**Výsledky:** Studijní skupina zahrnovala 52,3 % žen. Medián věku pacientů zařazených do studie byl 81 let; střední hodnoty STS score a logistického EuroSCORE byly 3,6 %, respektive 15,4 %. Celková mortalita v průběhu celého sledovacího období byla 10,2 %; nebylo zaznamenáno žádné úmrtí v průběhu prvních 30 dní po TAVI. Jednorozměrná analýza prokázala statisticky významný vztah mezi GDF15 a mortalitou ( $p=0,0006$ ), krvácivými komplikacemi ( $p=0,0416$ ) a akutním poškozením ledvin ( $p=0,0399$ ). Standardním vícerozměrným logistickým regresním modelem bylo prokázáno, že GDF15 jediným významným prediktorem mortality ( $p=0,003$ ); odds ratio odpovídající vzestupu hladiny GDF15 o 1000 pg/ml bylo 1,22. V rámci vícerozměrné logistické regresní analýzy nebyla prokázána aditivní hodnota prediktivního modelu kombinujícího GDF15 s STS score.

**Závěry:** Preprocedurální zvýšené hladiny GDF15 jsou významným a nezávislým prediktivním faktorem zvýšené střednědobé celkové mortality ve skupině léčených TAVI. Současně byla prokázána možná prediktivní hodnota GDF15 ve stratifikaci rizika dalších závažných příhod jako krvácivých komplikací nebo akutního poškození ledvin u pacientů po TAVI.

## English summary

**Introduction:** Despite continuous development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI), mortality remains significant and so does the occurrence of serious clinical events associated with TAVI. The risk stratification tools most widely used in TAVI population are surgical risk scores such as the Society of Thoracic Surgeons (STS) score and EuroSCORE II, although their value is not always consistent. Growth differentiation factor 15 (GDF15) has shown potential predictive value in various cardiac conditions. The aim of this study was to investigate the independent prognostic power of GDF15 for predicting the risk of mortality and its predictive value for other clinical events such as bleeding in comparison with various clinical and laboratory parameters in patients following TAVI.

**Methods:** This prospective single-center registry enrolled 88 consecutive patients with severe symptomatic aortic stenosis treated with TAVI. Clinical parameters were collected and blood samples for biomarker measurements including GDF15 were obtained within 24 hours before TAVI. All relevant clinical outcomes according to the Valve Academic Research Consortium-2 were collected over a mean follow-up period of 307 days (range, 161-486 days).

**Results:** The study cohort included 52.3% of females. The mean age of study participants was 81 years; the mean STS score and logistic EuroSCORE were 3.6% and 15.4%, respectively. The overall mortality over the entire follow-up period was 10.2%; no death was observed within the first 30 days following TAVI. Univariate analysis showed significant associations between GDF15 and mortality ( $p=0.0006$ ), bleeding ( $p=0.0416$ ) and acute kidney injury ( $p=0.0399$ ). A standard multivariate logistic regression model showed GDF15 as the only significant predictor of mortality ( $p=0.003$ ); the odds ratio corresponding to an increase in GDF15 of 1000 pg/ml was 1.22. However, incremental predictive value was not observed when GDF15 was combined with the STS score in this predictive model.



**Conclusions:** Preprocedural elevated GDF15 levels are a significant and independent predictive factor of increased mid-term mortality and demonstrate potential predictive value in predicting adverse clinical outcomes such as bleeding or acute kidney injury risk in TAVI population.

## Seznamy

### Seznam schémat

|   |    |
|---|----|
| Schéma č. 1 Strategie indikace intervence pro těžkou aortální stenózu ..... | 16 |
|---|----|

### Seznam tabulek

|  |    |
|--|----|
| Tabulka č. 1 Klinické, anatomické a procedurální faktory ovlivňující volbu optimálního způsobu řešení těžké aortální stenózy ..... | 22 |
| Tabulka č. 2 VARC-2 definice klinických příhod .....   | 25 |
| Tabulka č. 3 Základní charakteristika souboru .....  | 37 |
| Tabulka č. 4 Přehled technických a procedurálních parametrů TAVI.....  | 39 |
| Tabulka č. 5 Souhrn výskytu příhod a endpointů .....   | 40 |
| Tabulka č. 6 Jednorozměrná analýza vzájemného vztahu mezi prediktory a kompozitními endpointy.....                                 | 41 |

### Seznam grafů

|  |    |
|--|----|
| Graf č. 1 Vývoj počtu SAVR a TAVI v České republice .....                              | 19 |
| Graf č. 2 Vývoj počtů SAVR a TAVI ve Fakultní nemocnici Olomouc.....                   | 20 |
| Graf č. 3 Srovnání tří logistických modelů predikujících celkový VARC-2 endpoint ..... | 43 |
| Graf č. 4 Srovnání tří logistických modelů predikce systémového endpointu .....        | 44 |
| Graf č. 5 Srovnání tří logistických modelů pro strukturální endpoint.....              | 45 |
| Graf č. 6 Srovnání tří logistických modelů v predikci celkové mortality .....          | 46 |

## Seznam publikací a přednášek

### Publikace související s disertační prací

#### *a) Původní vědecké publikace in extenso v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF*

**Sluka M**, Hutyra M, Nykl R, Ostransky J, Fürst T, Petrova P, Precek J, Hudec S, Taborsky M. Risk stratification using Growth Differentiation Factor 15 in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2022. ISSN 1213-8118, eISSN 1804-7521 - přijato k publikaci. **IF 1,245**

#### *b) Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech*

Ostransky J, **Sluka M**, Richter M, Hutyra M, Maderova K, Lonsky V. Our experience with percutaneous aortic valve implantation (TAVI). Cor Vasa. 2011;53(6-7):322-327. doi: 10.33678/cor.2011.081.

**Sluka M**, Ostransky J, Spacek M. Challenging TAVI imaging case with Portico valve. Cor Vasa. 2017;59:e65–e67. doi: 10.1016/j.crvasa.2017.01.013

#### *c) Přehledné/souborné vědecké práce v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF*

Nykl R, Precek J, **Sluka M**, Hudec S, Richter D, Heinc P, Taborsky M. Interventional prevention of paradoxical embolism as the gold standard: End of discussion? Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc. 2021;165(3):241-248. doi: 10.5507/bp.2021.036. **IF 1,245**

Nykl R, Precek J, Spacek M, **Sluka M**, Hudec S, Heinc P, Taborsky M. Pseudoaneurysm as a rare very late complication of transradial cardiac catheterization. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc. 2021;165(4):452-453. doi: 10.5507/bp.2020.027. **IF 1,245**

#### *d) Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech*

–

***e) Kapitoly v monografiích***

–

***f) Publikovaná abstrakta***

**Sluka M.** TAVI pomocí systému Portico – “iniciální single-center” zkušenost. Presentováno - XXV. výroční sjezd České kardiologické společnosti 7.-10.5.2016

**Sluka M.** TAVI u pacientů s výrazně eliptickým anulem řešeným samoexpandabilním systémem. Presentováno - XXVI. výroční sjezd České kardiologické společnosti 6.-9.5.2018

***g) Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech***

**Sluka M.** Správnou indikací k optimálnímu výsledku TAVI. Presentováno - Prague Intervention XI 31.5.2017

**Sluka M.** My nightmare during TAVI – TF approach. Presentováno - TAVI Today – Annual TAVI implanters meeting Praha, 24.11.2017

**Sluka M.** TAVI Challenges and Complication – Case report presentation. Presentováno - THT Poland Annual meeting, Varšava, 1.3.2018

**Sluka M.** Challenging TAVI Imaging Case with Portico Valve. Presentováno - BIT's 9th Annual International Congress of Cardiology 2017, Singapore, 17.11.2017

**Sluka M.** The Clinic's experience in the implantation of the Portico transcatheter valves. Presentováno - Progress in Cardiology and Cardiovascular Surgery, Cluj, 18.5.2018

**Sluka M.** Bicuspid aortic valve implantation with Sapien3. Presentováno - THT Poland Annual meeting 2019, Katowice, 7.-8.3.2019

**Sluka M.** Bicuspid aortic valve treatment. Presentováno - TAVI Today – TAVI implanters Annual meeting Praha, 29.3.2019

**Sluka M.** Strukturální intervence – TAVI – co říká kardiolog. Presentováno - XXVII. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 12.-15.5.2019

**Sluka M.** Interaktivní kvíz: Kazuistika intervenční kardiologie 1. Presentováno - XXVII. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 12.-15.5.2019

**Sluka M.** Large aortic anulus, do we have an option? Presentováno - THT Poland Annual meeting 2020, Varšava, 27.-28.2.2020

## Ostatní publikace

### *a) Původní vědecké publikace in extenso v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF*

Kaska M, Grosmanová T, Havel E, Hyspler R, Petrová Z, Brtko M, Bares P, Bares D, Schusterová B, Pyszková L, Tosnerová V, **Sluka M**. The impact and safety of preoperative oral or intravenous carbohydrate administration versus fasting in colorectal surgery-- a randomized controlled trial. Wien Klin Wochenschr. 2010 Jan;122(1-2):23-30. doi: 10.1007/s00508-009-1291-7. **IF 0,855**

Hutyra M, Skala T, Marek D, Nemeč P, **Sluka M**, Ostransky J, Richter M, Lukl J. Acute severe mitral regurgitation with cardiogenic shock caused by two-step complete anterior papillary muscle rupture during acute myocardial infarction. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2006 Nov;150(2):293-7. doi: 10.5507/bp.2006.045. **IF 0,473**

Gwozdziwicz M, **Sluka M**, Richter M. Arterial coronary revascularization failure as a result of coronary vasospasm. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Mar;135(3):693-4. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.11.029. **IF 2,213**

Wassef N, Rizkalla E, Shaukat N, **Sluka M**. HACEK-induced endocarditis. BMJ Case Rep. 2013 May 15;2013:bcr2012007359. doi: 10.1136/bcr-2012-007359. **IF 0,197**

Richter D, **Sluka M**, Vindis D, Ostransky J, Taborsky M. Symptomatic in-stent restenosis due to complete stent fracture treated with drug coated balloon. Minerva Cardioangiol. 2016 Dec;64(6):709-11. **IF 0,695**

Simek M, **Sluka M**, Gwozdziwicz M. Percutaneous aspiration of calcium debris resulting in coronary artery occlusion after aortic valve replacement. Eur J Cardiothorac Surg. 2018 Oct 1;54(4):793. doi: 10.1093/ejcts/ezy124. **IF 3,504**

Tousek P, Staskova K, Mala A, **Sluka M**, Vodzinska A, Jancar R, Maluskova D, Jarkovsky J, Widimsky P. Incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndrome with and without ongoing myocardial ischaemia: results from the CZECH-3 registry. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2019 Dec;8(8):687-694. doi: 10.1177/2048872617720929. **IF 3,813**

Hudec S, Hutyra M, Precek J, Latal J, Nykl R, Spacek M, **Sluka M**, Sanak D, Tudos Z, Navratil K, Pavlu L, Taborsky M. Acute myocardial infarction, intraventricular thrombus and risk of

systemic embolism. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2020 Mar;164(1):34-42. doi: 10.5507/bp.2020.001. **IF 1,0**

**b) Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech**

Štípal R, Ostřanský J, Richter D, **Sluka M**, Skvarilova M, Zaoral M, Taborsky M. Radiační zátěž katetrizujícího při koronarografii a koronární intervenci: srovnání levostranného radiálního a femorálního přístupu. Cor Vasa. 2011;53:318-321. doi: 10.33678/cor.2011.080.

**Sluka M**, Ostřanský J, Richter D, Táborský M. Paradoxní embolizace do koronárních tepen – neobvyklá příčina akutního infarktu myokardu. Cor Vasa. 2011;53:385–388. doi: 10.33678/cor.2011.093.

**Sluka M**. Použití excimer laser atherectomie při koronární angioplastice. Interv Akut Kardiol 2016; 15(2): 77-80.

Widimsky P, Tousek P, Tousek F, **Sluka M**, Vodzinska A, Kupkova P, Hutrya M, Jarkovsky j, on behalf of the CZECH-3 and ORTHO-II investigators. Barriers in the implementation of guidelines for acute coronary syndromes. Focus on antiplatelet therapy. Cor Vasa. 2017;59(3):e240–e245. <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2016.12.002>.

Sovova M, Sovova E, **Sluka M**, Kaminek M, Kocher M, Ozana J. Complicated course of anomalous origin of right coronary artery in the left sinus of Valsalva in a professional ice hockey player. A case report. Cor Vasa. 2020;62(4):431-434. doi: 10.33678/cor.2020.075.

**c) Přehledné/souborné vědecké práce v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF**

Spacek M, Zemanek D, Hutrya M, **Sluka M**, Taborsky M. Vulnerable atherosclerotic plaque - a review of current concepts and advanced imaging. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2018 Mar;162(1):10-17. doi: 10.5507/bp.2018.004. **IF 1,807**

**d) Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých**

**Sluka M**. Bolesti na hrudníku – pohled kardiologa. Posgraduální medicína 2018;20(4): 20-25

***e) Kapitoly v monografiích***

**Sluka M.** Chronické koronární syndromy. In: Taborsky M, Kautzner J, Linhart A, Hatala R, Goncalvesova E, Hlivak P, editors. Kardiologie. Prague: Grada Publishing; 2021. 445-466. ISBN 978-80-271-1997-4

***f) Publikovaná abstrakta***

Ali T, **Sluka M**, Hetherington SL, Farooq M, Hogrefe K, Nishtar SS, Shaukat N, Ehtisham J. Use of rotational atherectomy and ELCA (RASER) in complex coronary lesions in a non-surgical centre—procedural success, safety and outcomes: A-080. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2014; 83: S1-S247. <https://doi.org/10.1002/ccd.25491>. **IF 1,82**

Ali T, **Sluka M**, Hetherington SL, Farooq M, Hogrefe K, Nishtar SS, Shaukat N, Ehtisham J. Use of Excimer Laser Coronary Atherectomy (ELCA) in complex coronary lesions in a non-surgical centre—procedural success, safety and outcome: B-001. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2014; 83: S1-S247. <https://doi.org/10.1002/ccd.25491>. **IF 1,82**

Sadarmin P, **Sluka M**, Ali T, Ehtisham J, Hogrefe K, Hetherington SL, Farooq M, Nishtar SS, Cullen J, Safwan K, El-Din MH, Shaukat N. District General Hospital Experience of Rotational Atherectomy in the United Kingdom. Heart. 2015, 101 (Suppl 4) A69; doi: 10.1136/heartjnl-2015-308066.121. **IF 6,143**

**Sluka M.** Redukce protidestičkové léčby po perkutánní koronární angioplastice u pacientů vyžadujících dlouhodobou perorální antikoagulaci. Prezentováno - XXIV. výroční sjezd České kardiologické společnosti 15.-18.5.2016

Simek M, Zuscich O, Barshackyi A, **Sluka M**, Klementova O, Fiala H, Troubil M, Chudoba A, Langova K, Lonsky V. Preliminary result of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR) program in University Hospital Olomouc EuroELSO 2020 Abstracts. Perfusion. 2020;35(1\_suppl):93-282. doi:10.1177/0267659120909723. **IF 1,644**

***g) Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech***

**Sluka M.** Left Pulmonary Vein Occlusion Following Pulmonary Vein Isolation For Atrial Fibrillation. Prezentováno - Congress of European Society of Cardiology, Paris, 31.8.-4.9.2019

**Sluka M.** ESC 2019 guidelines - chronické koronární syndromy. Prezentováno - České kardiologické dny 2019, Praha, 26.11.2019

**Sluka M.** MitraClip. Presentováno - XXIX. Výroční sjezd České kardiologické společnosti,  
Praha, 14.5.2021