



Odborné stanovisko České asociace intervenční kardiologie a České kardiologické společnosti

Provádění katetrizačních implantací aortální chlopně (TAVI) v České republice

Marian Branny¹, Martin Mates², Ivo Bernát³, Pavel Červinka⁴, David Horák⁵, Petr Kala⁶, Petr Kmoníček², Viktor Kočka⁷, Tomáš Kovárník⁸, Ladislav Peší⁹, Josef Štásek¹⁰, Ivo Varvařovský¹¹, Michael Želízko¹²

¹ Kardiologické oddělení Nemocnice Podlesí, Třinec ² Komplexní kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha ³ Kardiologické oddělení FN Plzeň ⁴ Kardiologická klinika, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem ⁵ Kardiologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec ⁶ Interní kardiologická klinika, FN Brno Bohunice ⁷ III. interní kardiologická klinika, FN Královské Vinohrady, Praha ⁸ II. interní klinika kardiologie a angiologie 1.LF UK a VFN, Praha ⁹ Kardiologické oddělení, Nemocnice České Budějovice ¹⁰ I. interní kardioangiologická klinika, FN Hradec Králové ¹¹ Kardiologické centrum Agel Pardubice ¹² Klinika kardiologie, IKEM Praha

Korespondenční adresa: MUDr. Marian Branny, Ph.D., Nemocnice Podlesí a.s. Konská 453, 739 61 Třinec E-mail: marian.branny@npo.agel.cz

Zveřejněno 30. října 2017

Toto odborné stanovisko reprezentuje názor České asociace intervenční kardiologie a bylo vytvořené v souladu s vědeckými a lékařskými poznatky dostupnými v době přípravy publikace. Cílem tohoto dokumentu je pomáhat lékařům při volbě nejlepšího diagnostického a léčebného postupu pro každého pacienta s daným onemocněním, přičemž je posuzován jak vliv na klinické výsledky, tak poměr přínosu a rizika daného postupu. Definitivní rozhodnutí týkající se konkrétního pacienta však musí učinit ošetřující lékař po konzultaci s pacientem a tento dokument v žádném případě nenahrazuje individuální odpovědnost každého lékaře. Obsah tohoto dokumentu byl publikován pouze pro nekomerční a edukační účely.

1. Úvod

Aortální stenóza (AS) je nejčastěji operovaná a katetrizačně intervenovaná chlopenní vada v dospělosti v Evropě a Severní Americe, její prevalence roste se zvyšujícím se věkem populace(1,2). Zatímco výskyt sklerózy aortální chlopně je častý - 25% u osob ve věku 65 let, v 75 letech stoupá na 48%, výskyt aortální stenózy je nižší a postihuje 4-5% osob nad 65 let(3,4). Prognóza symptomatické závažné aortální stenózy je nepříznivá – pouze 49,3 – 69% nemocných přežije 1 rok(5,6).

2. Obecné předpoklady

- a. Koncept „Heart teamu“ a specializovaných Center pro léčbu chlopenních vad
 - i. Hlavním cílem konceptu specializovaných Center pro léčbu chlopenních vad je poskytování vyšší kvality péče. Lze toho dosáhnout kombinací dostatečně velkého objemu a spektra procedur, specializovaného tréningu, kontinuálního vzdělávání a klinického zájmu. Jedním z nezbytně nutných předpokladů kvality péče v Centrech je přítomnost kardiochirurgického „back-up“. Požadavky na vybavení a organizaci Centra pro léčbu chlopenních vad shrnuje *tabulka 1*(7,8).

Tabulka 1

Doporučené požadavky na vybavení a organizaci specializovaného centra chlopenních vad

Požadavky
Multidisciplinární teamy kompetentní k provádění chlopenních náhrad, chirurgie aortálního oblouku, plastik trikuspidální a mitrální chlopně, katetrizačních intervencí na aortální a mitrální chlopni, stejně tak re-intervence a re-operace. „Heart team“ musí pravidelně pořádat indikační semináře a pracovat v souladu se standardy operačních a intervenčních technik.
Zobrazovací modalita, včetně 3D a zátěžového echa, peri-procedurálního transesofageálního echa (TEE), CT a MRI srdce.
Pravidelné konzultace s lékaři spádových nemocnic, ambulantními specialisty, intervenčními kardiology a chirurgy
Nemocniční zázemí a dostupnost servisu jiných kardiologů, internistů, intenzivistů a lékařů jiných odborností
Kontrola dat <ul style="list-style-type: none">• Interní audit zahrnující mortalitní data, komplikace, počet zachovných operací, jejich efektivitu a trvanlivost, počet re-operací, vše s minimální délkou sledování 1 rok• Výsledky dostupné k náhledu a k internímu a externímu posouzení• Účast v národních a Evropských registrech

3. Indikace pro náhradu chlopně

a. Symptomatická aortální stenóza

- i. Časná náhrada aortální chlopně je indikována u všech symptomatických nemocných se závažnou aortální stenózou z důvodu nepříznivé prognózy. Výjimkou jsou nemocní se závažným přidruženým onemocněním a předpokladem přežívání ≤ 1 rok a nemocní, jejichž celkový stav nedává naději, že náhrada chlopně zlepší kvalitu a délku života(5,9,10). Pokud nemocní se závažnou AS mají střední gradient $> 40\text{mmHg}$, všichni profitují z náhrady aortální chlopně, nezávisle na míře dysfunkce levé komory (LK). Management nemocných s nízko-gradientovou AS je podstatně složitější.
- ii. U nemocných s nízko-gradientovou aortální stenózou, s nízkým průtokem a sníženou ejekční frakcí levé komory (EF LK), je nutno závažnost AS potvrdit zátěžovým testem. Podstatou zátěžového testu je zvýšení průtoku na aortální chlopní. Pokud zátěžový test vede k nárůstu středního gradientu $>40\text{mmHg}$, indexovaná plocha aortální chlopně (aortic valve area indexed –AVAi) zůstane $<0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$. jedná se o průkaz pravé aortální stenózy(11) a náhrada chlopně je indikována. Implantace chlopně je rovněž indikována v případě průkazu kontraktilní rezervy LK, při současném vzestup středního gradientu $>30\text{mmHg}$ a nezměněné AVAi ($<0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$). Snížená EF LK je často průvodním jevem nízko-gradientové AS. Je-li snížená EF LK důsledkem AS, dojde k jejímu zlepšení po intervenci(12). Na druhou stranu je-li příčinou snížené EF LK jizva po infarktu či kardiomyopatie, zlepšení EF LK je nejisté.
- iii. Nemocní s nízko-gradientovou AS, s nízkým průtokem aortálním ústím a zachovalou EF LK jsou nejsložitějším indikační skupinou. Data týkající se přirozeného průběhu nemoci, výsledků katetrizační či chirurgické léčby chlopně jsou kontroverzní(13,14). Intervence na chlopní je indikována pouze u symptomatických nemocných, u nichž další vyšetření potvrdí závažnou AS (*tabulka 2*)

Kriteria zvyšující pravděpodobnost závažné aortální stenózy u nemocných s AVA<1,0cm² a středním gradientem <40mmHg při zachovalé funkci levé komory

Kriteria	
Klinická kritéria	<ul style="list-style-type: none"> • Klinické symptomy s vyloučením jiných příčin • Věk >70let
Zobrazovací metody – kvalitativní parametry	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertrofie LK
Zobrazovací metody – kvantitativní parametry	<ul style="list-style-type: none"> • Střední gradient 30-40mmHg
	<ul style="list-style-type: none"> • AVAi ≤ 0,8cm²
	<ul style="list-style-type: none"> • Nízký průtok (SVi < 35ml/m²) potvrzený jinou technikou než TTE (3D TEE, MSCT, MR anebo invazivně)
	<ul style="list-style-type: none"> • Kalciové skóre dle MS CT • Závažná AS velmi pravděpodobná: muži ≥ 3000, ženy ≥ 1600 • Závažná AS pravděpodobná: muži ≥ 2000, ženy ≥ 1200 • Závažná AS málo pravděpodobná: muži ≥ 2000, ženy ≥ 1200

- iv. Nemocní s nízko-gradientovou AS a normálním průtokem aortální chlopní nejsou indikováni k intervenci z důvodu absence závažné AS(15,16).

b. Asymptomatická aortální stenóza

- i. Management asymptomatické AS je kontroverzní(3,9,17,18). Důvodem je inkonzistence dat. Na jedné straně jsou starší práce, které neprokázaly prospěšnost časně intervence na chlopní(3,9,17,18). Na druhou stranu existují recentní studie prokazující zásadní zlepšení výsledků u nemocných, kteří se podrobili SAVR, oproti konzervativní léčbě(19)
- ii. TAVI byla studována u symptomatické AS starších nemocných se zvýšeným chirurgickým rizikem. Z důvodu absence dat TAVI není doporučována u nemocných s asymptomatickou AS.
- iii. U asymptomatických nemocných s dysfunkcí LK v důsledku aortální stenózy (nikoliv z jiných příčin) a nemocných, kterým vzniknou symptomy AS v průběhu zátěžového testu je indikována chirurgická náhrada aortální chlopně (20)
- iv. Asymptomatické nemocné se zachovalou funkcí LK, kteří zároveň mají přítomen jeden z níže uvedených nálezů, jsou indikováni k SAVR. Podmínkou je nízké riziko operace.
1. Kritická aortální stenóza definována Vmax >5,5m/s anebo s AVAi <0,3cm²/m² (9,17)
 2. Těžce kalcifikovaná aortální chlopně s progresí Vmax >0,3m/s/rok(9)

3. Výrazně zvýšená hodnota BNP při opakovaném měření s vyloučením jiných příčin, než aortální stenóza(13,21)
 4. Závažná plicní hypertenze, definována klidovým systolicým tlakem v plicnici >60mmHg (měřeným invazivně), nevysvětlitelná jinou patologií
 - v. Management ostatních nemocných s asymptomatickou AS je sporný z důvodu absence dat, které by prokázaly benefit náhrady aortální chlopně oproti konzervativní léčbě(9,22).
 - vi. nemocní s asymptomatickou aortální stenózou mají být edukováni o významu sledování vady a nutnosti reportování vzniku symptomů.
 - vii. Vyšetření asymptomatických nemocných za účelem zjištění výskytu symptomů anebo progresu echokardiografických parametrů má být nejméně jednou za 6 měsíců
- c. Čistá závažná aortální regurgitace**
- i. TAVI je technicky proveditelná u selektovaných nemocných(23). Indikujeme ji u symptomatických pacientů s extrémním rizikem SAVR. Doporučení je v souladu s běžnou medicínskou praxí, dosud nejsou dostupná data s randomizovaných studií

4. Stratifikace rizika

- a. Stratifikace rizika je používáno u všech druhů intervencí a je vyžadováno pro porovnání rizika intervenční léčby oproti riziku vyplývajícímu z přirozeného průběhu nemoci. Stratifikace rizika je pomocným nástrojem „Heart teamu“ při rozhodování o indikaci a výběru způsobu intervence. Nejčastěji používanými skórovacími systémy jsou: EuroSCORE I logistické, EuroSCORE II a Society of Thoracic Surgeons (STS) skóre(24,25). EuroSCORE I logistické nadhodnocuje operační mortalitu, je však nadále používáno ke srovnání a výběru způsobu intervence, protože bylo použito ve většině dosud provedených klíčových studiích a registrech.
- b. Všechny uvedené skórovací systémy mají limitaci v nedostatečném zhodnocení závažnosti onemocnění, nezohledňují velké rizikové faktory jako křehkost, porcelánová aorta, následky po radioterapii hrudníku apod.
- c. Z výše uvedeného důvodu je číselná hodnota skórovacího systému pouze jedním z mnoha pomocných nástrojů „Heart teamu“ při rozhodování o způsobu intervence. Biologický věk a křehkost pacienta mají zásadní význam pro indikaci a výběr způsobu intervence. Mohou být rovněž důvodem pro kontraindikaci intervence na aortální chlopni.

5. Výběr způsobu intervence

- a. Výběr způsobu intervence na aortální chlopni, TAVI anebo chirurgická AVR (SAVR), je plně v kompetenci „Heart teamu“. Výsledné rozhodnutí „Heart teamu“ je výslednicí zhodnocení kardiálního a nekardiálního stavu pacienta, rizika chirurgické operace v závislosti na skórovacím systému, proveditelnosti TAVI, zkušenosti týmu a jeho výsledků. Aspekty, které podmiňují rozhodování „Heart teamu“, jsou uvedeny v *tabulce 3*. Indikace a výběr způsobu intervence shrnuje *tabulka 3*.
- b. Data z velkých randomizovaných studií a registrů ukazují, že:
 - i. TAVI je lepší než medikamentózní terapie u nemocných s extrémním chirurgickým rizikem(5)
 - ii. TAVI je stejně efektivní anebo lepší než SAVR u starších nemocných s vysokým rizikem chirurgie(26,27)
 - iii. TAVI je stejně dobrá anebo lepší než SAVR, u nemocných se středním rizikem chirurgie, když je možný transfemorální přístup (28–32)
- c. Ve dvou velkých randomizovaných studiích se středním rizikem byl průměrný věk pacientů 82 a 80 let, průměrné STS skóre bylo 5,8% a 4,5%, mnoho pacientů mělo vysoký index křehkosti(29,32). Výsledky těchto studií mohou být proto aplikovány pouze na srovnatelné skupiny pacientů. Celkově výskyt vaskulárních komplikací, implantací kardiostimulátorů a paravalvulárních leaků byl vyšší u TAVI(31,32). Na druhé straně závažné krvácení, akutní selhání ledvin a výskyt fibrilace síní byl častěji pozorován u SAVR. Nebyl rozdíl mezi oběma metodami ve výskytu cévních mozkových příhod(31,32).
- d. Data o TAVI u nemocných < 75 let a s nízkým chirurgickým rizikem jsou limitována, proto SAVR je u těchto nemocných hlavní metodou léčby.

6. Speciální skupiny pacientů

- a. Kombinace SAVR a aortokoronárního bypassu (AKB) v jedné době je rizikovější, než izolovaná SAVR. Na druhé straně odložená SAVR po prodělaném AKB je rovněž zatížena signifikantně vyšším rizikem. Data z retrospektivních analýz ukazují, že nemocní, kteří jsou indikováni k AKB a zároveň mají středně významnou aortální stenózu, výrazně profitují z kombinované operace AKB a SAVR
- b. Nemocným se závažnou AS a difúzní formou koronární nemoci, která není technicky schůdná k revaskularizaci, by neměla být odepřena možnost podstoupit TAVI anebo SAVR
- c. Nemocní s nízkým rizikem a věkem <75 let jsou v současné době primárně kandidáty chirurgické léčby z důvodu absence dat z TAVI léčby. Mladší věk je také spojen s častějším výskytem bikuspidních chlopní, které nikdy nebyly zahrnuty do velkých studií. Zkušenosti s TAVI u bikuspidních chlopní jsou omezené, v menších studiích byly sporadicky reportovány horší výsledky intervencí, než u trikuspidálních chlopní(23)
- d. Mitrální regurgitace, která doprovází závažnou AS může být nadhodnocena zvýšeným tlakem v levé komoře. V případě absence patologie cípů a dilatace

prstence mitrální chlopně, navíc je-li zachována neporušená geometrie levé komory, chirurgická intervence na mitrální chlopni není nutná. Může dojít ke zmírnění závažnosti mitrální vady po úspěšné intervenci na aortální chlopni.

Tabulka 3.

Klinické aspekty zvažované skupinou „Heart team“ při rozhodování o výběru způsobu intervence katetrizační implantací (TAVI) a chirurgickou náhradou (SAVR) u nemocných s vyšším a středním rizikem

	TAVI lepší	SAVR lepší
Klinická charakteristika		
STS/ EuroSCORE II <4%/ logistické EuroSCORE I <10%		+
STS/ EuroSCORE II ≥4%/ logistické EuroSCORE I ≥10%	+	
Přítomnost závažné komorbidity (nezohledněné ve skórovacím systému)	+	
Věk <75 let		+
Věk ≥75 let	+	
Předchozí kardiochirurgická operace	+	
Křehkost	+	
Omezená mobilita a okolnosti ovlivňující rehabilitaci po intervenci	+	
Suspektní endokarditida		+
Anatomické a technické aspekty		
Trans-femorální přístup technicky schůdný	+	
Trans-femorální přístup technicky neschůdný		+
Předchozí radioterapie hrudníku	+	
Porcelánová aorta	+	
Přítomnost funkčních žilních/tepenných graftů po CABG	+	
Očekávaná „patient-prosthesis mismatch“	+	
Závažné deformace hrudníku při skolióze	+	
Nízký odstup koronárních tepen od prstence aortální chlopně		+
Velikost aortálního prstence mimo rozsah TAVI		+
Nepříznivá anatomie aortálního kořene pro TAVI		+
Nepříznivá morfologie chlopně pro TAVI (extrémní kalcifikace)		+
Přítomnost trombů v aortě anebo levé komoře		+
Jiná onemocnění srdce vyžadující další intervenci		
Koronární nemoc vyžadující aortokoronární by-pass		+
Závažná primární mitrální chlopenní vada		+
Závažná trikuspidální chlopenní vada		+
Aneurysma ascendentní aorty		+
Excesivní septální hypertrofie vyžadující myektomii		+

- e. U nemocných se selhanou chirurgickou bioprotézou a vyšším operačním rizikem je katetrizační „valve-in-valve“ implantace jednou z možností léčby. Větší zkušenosti jsou s implantací do aortální pozice, u mitrální a trikuspidální chlopně („valve-in-valve“ anebo „valve-in ring“) máme limitovaná data(33,34). „Heart team“ je plně zodpovědný za výběr optimálního způsobu léčby pro každého individuálního pacienta se selhanou chirurgickou bioprotézou.

7. Antitrombotická léčba po náhradě chlopně

- a. Po TAVI je běžnou klinickou praxí časné podávání duální protidestičkové léčby, následované dlouhodobým podáváním jednoho protidestičkového léku u osob, které nemají indikaci k antikoagulační léčbě. Nejčastěji je podávána kyselina acetylosalicylová v kombinaci s tienopyridiny po dobu prvních 3 měsíců. Limitací uvedeného postupu je absence dat prokazujících prospěšnost léčby. Recentně publikovaná data ukazují, že monoterapie jedním protidestičkovým lékem po TAVI může být bezpečnější a přitom stejně efektivní jako duální léčba(35). Observační studie prokázaly, že antikoagulační terapie dokáže významně snížit výskyt subklinické trombózy chlopně ve srovnání s duální antiagregační léčbou(36).
- b. U nemocných s indikací k dlouhodobé antikoagulační léčbě, jsou lékem volby antagonisté vitamínu K. Kombinace antagonistů vitamínu K a jednoho protidestičkového léku v časně fázi po TAVI je běžná, měla by být pečlivě zvažována s ohledem na vyšší riziko krvácení. „Triple therapy“ antagonisty vitamínu K a dvou antiagregačních léků bychom se měli vyvarovat z důvodu vysokého rizika krvácivých komplikací(36)

8. Reference

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):e85-151.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet Lond Engl*. 2006 Sep 16;368(9540):1005–11.
3. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective Study of Asymptomatic Valvular Aortic Stenosis: Clinical, Echocardiographic, and Exercise Predictors of Outcome. *Circulation*. 1997 May 6;95(9):2262–70.
4. Otto CM. Calcific Aortic Stenosis — Time to Look More Closely at the Valve. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1395–8.
5. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597–607.

6. Bach DS. Prevalence and characteristics of unoperated patients with severe aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2011 May;20(3):284–91.
7. Chambers JB, Prendergast B, Iung B, Rosenhek R, Zamorano JL, Piérard LA, et al. Standards defining a 'Heart Valve Centre': ESC Working Group on Valvular Heart Disease and European Association for Cardiothoracic Surgery Viewpoint. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Sep 1;52(3):418–24.
8. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart diseaseThe Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* [Internet]. [cited 2017 Sep 16]; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/doi/10.1093/eurheartj/ehx391/4095039/2017-ESC-EACTS-Guidelines-for-the-management-of>
9. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2000 Aug 31;343(9):611–7.
10. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O'Brien SM, Ailawadi G, et al. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg.* 2015 Jan;99(1):55–61.
11. Monin J-L, Quéré J-P, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation.* 2003 Jul 22;108(3):319–24.
12. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, Guéret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2009 May 19;53(20):1865–73.
13. Clavel M-A, 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 Oct 2;60(14):1259–67.
14. Jander N, Minners J, Holme I, Gerdtz E, Boman K, Brudi P, et al. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation.* 2011 Mar 1;123(8):887–95.
15. Mehrotra P, Jansen K, Flynn AW, Tan TC, Elmariah S, Picard MH, et al. Differential left ventricular remodelling and longitudinal function distinguishes low flow from normal-flow preserved ejection fraction low-gradient severe aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2013 Jul;34(25):1906–14.
16. Tribouilloy C, Rusinaru D, Maréchaux S, Castel A-L, Debry N, Maizel J, 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 Jan 6;65(1):55–66.
17. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation.* 2010 Jan 5;121(1):151–6.
18. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation.* 2005 Jun 21;111(24):3290–5.
19. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, et al. Initial Surgical Versus Conservative Strategies in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Dec 29;66(25):2827–38.
20. 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 Oct 1;104(7):972–7.

21. Bergler-Klein J, Klar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation*. 2004 May 18;109(19):2302–8.
22. Généreux P, Stone GW, O’Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, et al. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 17;67(19):2263–88.
23. Roy DA, Schaefer U, Guetta V, Hildick-Smith D, Möllmann H, Dumonteil N, et al. Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 16;61(15):1577–84.
24. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Sep 1;46(3):400–8.
25. Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J*. 2013 Jan;34(1):22–9.
26. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2011 erven;364(23):2187–98.
27. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015 Jun 20;385(9986):2477–84.
28. Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, 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 May 26;65(20):2184–94.
29. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1609–20.
30. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet Lond Engl*. 2016 May 28;387(10034):2218–25.
31. Siontis GCM, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016 Dec 14;37(47):3503–12.
32. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017 06;376(14):1321–31.
33. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, Pasic M, Waksman R, Kodali S, et al. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA*. 2014 Jul;312(2):162–70.
34. Ye J, Cheung A, Yamashita M, Wood D, Peng D, Gao M, et al. Transcatheter Aortic and Mitral Valve-in-Valve Implantation for Failed Surgical Bioprosthetic Valves: An 8-Year Single-Center Experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Nov;8(13):1735–44.
35. Hassell MECJ, Hildick-Smith D, Durand E, Kikkert WJ, Wiegerinck EMA, Stabile E, et al. Antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2015 Jul 15;101(14):1118–25.
36. Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, Backer OD, Berman D, Kofoed KF, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *The Lancet*. 2017 Jun 17;389(10087):2383–92.

