

Rosa Hirvonen

Lievän aorttaläppäahtauman seuranta- ja hoitokäytännöt Tyks Sydänkeskuksessa

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Syyslukukausi 2023

Rosa Hirvonen

Lievän aorttaläppäahtauman seuranta- ja hoitokäytännöt Tyks Sydänkeskuksessa

Kliininen laitos

Syyslukukausi 2023

Vastuhenkilö: Professori Antti Saraste, Tyks Sydänkeskus

Aorttaläpän ahtauma on sydämen yleisin läppävika ja yleisin läppävika, joka vaatii kehittyneissä maissa operatiivista hoitoa. Aorttaläppäahtauma on etenevä tauti, ja sen prevalenssi kasvaa väestön ikääntyessä. Aorttaläppäahtauma aiheuttaa merkittävän taloudellisen taakan terveydenhuollolle, ja kustannukset lisääntyvät entisestään väestön ikääntyessä ja elinajanodotteen kasvaessa. Tässä opinnäytetyössä tutkittiin lievän aorttaläppäahtauman seuranta- ja hoitokäytäntöjä Turun yliopistollisen keskussairaalan Sydänkeskuksessa vuosina 2004–2020. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää lievän aorttaläppäahtauman seurantakäytäntöjä, aorttaläppäahtauman etenemistä, läppätoimenpiteeseen päätyneiden potilaiden taustatietoja sekä yleisimmät toimenpidemenetelmät.

Retrospektiivisen rekisteritutkimuksen aineistoon valittiin Tyks Sydänkeskuksessa vuosina 2004–2020 hoidettujen potilaiden joukosta soveltuvat henkilöt. Aineisto kerättiin potilasasiakirjamerkinnoista RedCap-ohjelmistoon. Tähän tutkimukseen valittiin kerätystä aineistosta potilaat, joilla ensimmäisessä sydämen ultraäänitutkimuksessa aorttaläppäahtauman vaikeusaste oli lievä. Potilaita, joilla oli mitraali- tai aorttaläppävuoto ensimmäisessä ultraäänitutkimuksessa, ei otettu mukaan tutkimukseen. Tutkimukseen valikoitui yhteensä 122 potilasta.

Potilaiden seuranta-aika Tyks Sydänkeskuksessa oli keskimäärin 6 vuotta, ja sinä aikana jokaiselle potilaalle tehtiin keskimäärin 5 sydämen ultraäänitutkimusta. Aorttaläppäahtauman vaikeusaste pysyi seuranta-aikana lieväksi vain 33,6 %:lla potilaista ja eteni 66,4 %:lla potilaista. Keskiasteiseksi ahtauma eteni 25,4 %:lla ja vaikea-asteiseksi 34,4 %:lla. Läppätoimenpide tehtiin 26,2 %:lle potilaista ja valtaosalla toimenpideindikaationa oli vaikea-asteinen ahtauma ja/tai oireinen ahtauma. Toimenpiteeseen päätyneiden potilaiden keski-ikä oli yli 75 vuotta ja toimenpidemenetelmänä oli TAVI 53,1 %:lla potilaista, kirurginen tekoläpän asennus 40,6 %:lla ja aorttaläpän valvuloplastia 6,3 %:lla.

Aorttaläppäahtauman etenemisnopeus vaihtelee, ja se havaittiin myös tässä tutkimuksessa. Säännöllinen seuranta lisää kustannuksia ja resursseja, mutta on kuitenkin tärkeässä asemassa aorttaläppäahtauman etenemisen havaitsemiseksi ja läppätoimenpiteen ajoittamiseksi. Kustannukset kuitenkin todennäköisesti lisääntyvät tulevaisuudessa entisestään väestön ikärakenteen muuttuessa, mikäli aorttaläppäahtauman kehittymistä ja etenemistä ei opita estämään. Pelkkä oirelähtöinen seuranta ei ole ratkaisu lisääntyviin kustannuksiin, sillä oireet eivät ole spesifejä aorttaläpän ahtaumalle eivätkä myöskään ainoa indikaatio läppätoimenpiteelle.

Asiasanat: aorttaläpän ahtauma, TAVI

Sisällys

1 Johdanto.....	1
2 Aorttaläppäahtaus.....	2
2.1 Patofysiologia.....	2
2.2 Diagnostiikka.....	3
2.3 Seuranta.....	4
2.4 Hoito.....	5
3 Aineisto ja menetelmät.....	7
4 Tulokset.....	8
4.1 Potilaiden esitiedot.....	8
4.2 Seuranta-aika.....	10
4.3 Aorttaläppäahtauksen kehitys.....	10
4.4 Läppätoimenpiteeseen päätyneet potilaat.....	11
4.5 Liitännäissairaudet ja muiden läppävikojen kehittyminen seuranta-aikana.....	14
5 Pohdinta.....	15
Lähteet.....	17

1 Johdanto

Aorttaläpän ahtauma on sydämen yleisin läppävika ja yleisin primaarinen läppävika, joka vaatii operatiivista hoitoa Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa (Vahanian ym. 2022).

Aorttaläppäahtauma on etenevä tauti, ja sen prevalenssi kasvaa väestön ikääntyessä erityisesti korkean tulotason maissa. Matalan tulotason maiden epidemiologiasta ei ole merkittävästi tietoa saatavilla. (Coffey ym. 2021.) Aorttaläppäahtauma kehittyy aorttaläpän jäykistymisen ja kalkkeutumisen kautta ja kyseessä on aktiivinen tulehdusprosessi.

Ahtauman kehittyttyä sen vaikeusaste myös yleensä etenee. (Saraste ym. 2023.)

Aorttaläppäahtauman prevalenssi alkaa kasvaa merkittävästi 65 vuoden iästä eteenpäin (Thoenes ym. 2018). Suomessa aorttaläpän skleroosia eli kalkkeutumista arvioidaan olevan yli puolella 80-vuotiaista ja vaikeusasteeltaan vähintään kohtalaista stenoosia eli ahtaumaa noin 4 %:lla 80-vuotiaista (Saraste ym. 2023).

Aorttaläpän ahtauma on suuri kansanterveydellinen taakka, ja se aiheuttaa myös merkittävän taloudellisen taakan terveydenhuollolle. Väestön ikääntyminen sekä elinajanodotteen kasvaminen lisäävät kustannuksia entisestään. Aorttaläppäahtauman etenemisen hidastamiseksi ei ole lääkehoitoa. Transkatetrinen aorttaläpän asennus (TAVI) ja kirurginen tekoläpän asennus ovat ainoat hoitomuodot, joilla voidaan vaikuttaa aorttaläppäahtauman oireisiin sekä ennusteeseen. Oikea-aikaisella läppätoimenpiteellä voidaan myös vaikuttaa kustannusten lisääntymiseen. (Lancellotti ym. 2018, Thoenes ym. 2018.)

Läppätoimenpiteen valinta TAVIn ja kirurgisen tekoläpän asennuksen välillä tehdään potilaskohtaisesti. Ensimmäinen TAVI-toimenpide tehtiin 2002, ja viimeisen vuosikymmenen aikana toimenpidemenetelmän suosio on kasvanut ympäri maailmaa. TAVI onkin nykyään laaja-alaisessa käytössä sekä merkittävässä asemassa vaikean aorttaläppäahtauman hoidossa, sillä se on melko turvallinen toimenpide ja mahdollinen myös suurelle osalle monisairaista sekä iäkkäistä potilaista. (Mäkikallio ym. 2019.)

2 Aorttaläppäahtauma

2.1 Patofysiologia

Suurin osa aorttaläppäahtaumista johtuu normaalin kolmipurjeisen aorttaläpän kalkkeutumisesta. Osa johtuu kuitenkin synnynnäisen kaksipurjeisen läpän ahtaumisesta ja tällöin tauti ilmenee nuoremmalla iällä. Reumakuumeesta johtuva aorttaläpän ahtauma on nykyään erittäin harvinainen kehittyneissä maissa. (Otto ja Prendergast 2014.)

Aorttaläpän jäykistyessä endoteelivaurion ja tulehdusprosessin pohjalta sen virtausaukko pienentyy ja muodostuu virtauseste. Sydämen iskuilavuuden säilyttämiseksi virtaus kiihtyy ja systolisen virtauksen kesto pitenee. Samalla vasemman kammion systolinen paine kasvaa aiheuttaen painekuormituksen sekä vasemman kammion hypertrofiaa. Vasemman kammion systolisen paineen kasvu ja systolen keston piteneminen lisäävät myös sydänlihaksen hapenkulutusta. Samalla myös diastolen kesto lyhenee ja vasemman kammion diastolinen paine kasvaa, jolloin sydänlihaksen perfuusio vähenee. Muutokset voivat johtaa kehittyessään vasemman kammion toimintahäiriöön, sydänlihaksen iskemiaan ja sydämen vajaatoimintaan. (Saraste ym. 2023.)

Aorttaläpän ahtauminen on aktiivinen ja etenevä tulehdusprosessi, joka tapahtuu vähitellen jäykistymisen ja kalkkeutumisen kautta. Skleroosin eteneminen stenoosiksi tapahtuu keskimäärin vain 10–15 %:lle potilaista 2–5 vuoden aikana. Kuitenkin lievän stenoosin kehityttyä se etenee lähes kaikilla potilailla. (Otto ja Prendergast 2014.)

Cosmin ym. (2002) tekemässä retrospektiivisessä rekisteritutkimuksessa selvitettiin aorttaläpän skleroosin riskiä edetä aorttaläpän stenoosiksi. Seuranta-aikana 15,9 %:lle potilaista kehittyi aorttaläpän ahtauma, joka oli lievä 10,5 %:lla, keskivaikea 2,9 %:lla ja vaikea 2,5 %:lla potilaista. Skleroosin kehittyminen keskivaikeaksi tai vaikeaksi aorttaläpän ahtaumaksi kesti keskimäärin 7,4 vuotta. Aorttaläppäskleroosipotilaita verrattiin kontrolliryhmään, jossa vain 1 %:lle kehittyi lievä aorttaläpän ahtauma seuranta-aikana. Tutkimukseen otettujen potilaiden kardiovaskulaarisairauksien riskitekijät eivät olleet tiedossa, joten niiden vaikutusta kehittymiseen ei voitu arvioida. Sukupuolten välillä ei ollut merkittävää eroa tuloksissa. Sen sijaan korkea ikä ja mitraaliläpän annuluksen kalkkeutuminen olivat yhteydessä vaikea-asteisen aorttaläppäahtauman kehittymisen todennäköisyyteen.

Aorttaläppäahtauman etenemisnopeuteen ajatellaan vaikuttavan muun muassa ikä, korkea verenpaine, hyperkolesterolemia, sepelvaltimotauti ja tupakointi (Saraste ym. 2023). Kearney ym. (2013) tutkivat iäkkäiden potilaiden aorttaläppäahtauman etenemistä. Alkuvaiheessa lievä aorttaläppäahtauma todettiin 67 %:lla potilaista, keskivaikea 23 %:lla ja vaikea-asteinen 10 %:lla potilaista. Seuranta-aikana ($6,5 \pm 4$ vuotta) aorttaläppäahtauma eteni vaikea-asteiseksi 35 %:lla alkujaan lievistä ja 74 %:lla alkujaan keskivaikeista ahtaumista. Vuosittainen keskigradientin kasvu oli keskimäärin $5,0 \pm 5,2$ mmHg. Lievässä ahtaumassa keskigradientti kasvoi vuosittain keskimäärin $3,7 \pm 4,0$ mmHg, keskivaikeassa $6,4 \pm 5,1$ mmHg ja vaikeassa $10,2 \pm 7,7$ mmHg. Aorttaläppäahtauman etenemisnopeuteen ja hemodynaamiseen vaikeutumiseen vaikutti alkutilanteen aorttaläppäahtauman vaikeusasteen lisäksi vaikea munuaisten vajaatoiminta ja anemia.

2.2 Diagnostiikka

Aorttaläpän ahtauma voi olla vuosia oireeton etenkin lieväasteisena. Mahdollisia oireita ovat rasituksessa esiintyvä hengenahdistus sekä rintakipu ja synkopee. Oireiden ilmaannuttua kuolleisuus lisääntyy merkittävästi ja elinikäennuste on keskimäärin vain 2–3 vuotta. Lisäämällä potilaiden tietoisuutta aorttaläppäahtauman oireista, voidaan diagnoosiin päästä aiemmin ja tämän seurauksena parantaa ennustetta. Ongelmana on kuitenkin se, että edellä mainitut oireet eivät ole spesifejä aorttaläpän ahtaumalle. Esimerkiksi myös krooninen keuhkosairaus tai iskeeminen sydänsairaus voi aiheuttaa samankaltaista oirekuvaa. (Thoenes ym. 2018.)

Kliinisen tutkimuksen yhteydessä on mahdollista kuulla tyypillinen systolinen sivuääni. Sivuuäänien voimakkuus ei kuitenkaan aina korreloi ahtauman vaikeusasteen kanssa. Aorttaläppäahtauma ei aiheuta spesifejä EKG-muutoksia, mutta EKG:ssa voidaan huomata eteiskuormitukseen ja vasemman kammion hypertrofiaan viittaavia muutoksia. Keuhkojen röntgenkuva on yleensä normaali, mikäli potilaalla ei ole sydämen vajaatoimintaa. (Thoenes ym. 2018, Saraste ym. 2023.)

Aorttaläppäahtauman diagnoosi perustuu sydämen ultraäänitutkimukseen eikä kajoavia tutkimuksia yleensä tarvita. Sydämen ultraäänitutkimuksessa havaitaan aorttaläpän kalkkeutuminen ja rajoittunut liikkuvuus. Lisäksi määritetään virtausaukon pinta-ala, painegradientti, vasemman kammion koko, seinämäpaksuudet ja ejektiofraktio. Sydämen ultraäänitutkimuksessa luokitellaan myös ahtauman hemodynaaminen vaikeusaste huippugradientin, keskimääräisen systolisen painegradientin ja läpän virtausaukon avulla. (Vahanian ym. 2022, Saraste ym. 2023.) Mikäli ejektiofraktio on

normaali, keskigradientti kuvastaa hyvin ahtauman hemodynaamista vaikeusastetta. Lievässä aorttaläppäahtaumassa keskigradientti on hemodynaamisen luokittelun perusteella alle 25 mmHg, kohtalaisessa 25–40 mmHg ja vaikea-asteisessa yli 40 mmHg. (Saraste ym. 2023.)

2.3 Seuranta

Aorttaläppäahtauman etenemistä ei pystytä estämään tai hidastamaan lääkehoidolla. Kuitenkin kardiovaskulaarisairauksien riskitekijöiden hyvä hoito on tärkeää. Säännöllistä seuranta suositellaan, ja siihen kuuluu sydämen ultraäänitutkimuksen lisäksi suorituskyvyn arviointi ja kliininen tutkimus. (Airaksinen 2021.)

Oireettomassa aorttaläpän ahtaumassa kuolleisuus ei ole merkittävästi lisääntynyt, ja vuosittainen äkkikuoleman riski säännöllisessä seurannassa on 0,25–1,7 %. Kuitenkin oireiden ilmaannuttua kuolleisuus lisääntyy 30 % vuosittain ollen kahden vuoden aikana yli 50 %, mikäli tekoläppää ei asenneta oikea-aikaisesti. Aorttaläpän ahtauma lisää kuolleisuutta myös sydäninfarktiin ja aivohalvaukseen. Potilailla, joilla on vaikea-asteinen oireeton ahtauma (V_{max} vähintään 5 m/s tai EF alle 60 %), on lisääntynyt kuolemanriski myös onnistuneen läppätoimenpiteen jälkeen. (Otto ja Prendergast 2014, Lancellotti ym. 2018.)

Eurooppalainen hoitosuositus suosittelee myös oireettomien potilaiden säännöllistä seuranta, sillä taudin etenemisnopeus vaihtelee. Oireettomilla potilailla seuranta suositellaan lievissä tapauksissa 2–3 vuoden välein, kohtalaisissa vähintään vuosittain ja vaikea-asteisissa vähintään 6 kuukauden välein. (Vahanian ym. 2022.) Kohtalaisessa ahtaumassa tiheämpi seuranta on myös perusteltua, mikäli V_{max} on vähintään 3,0 m/s tai ejektiofraktio on alle 60 % (Lancellotti ym. 2018). Yhdysvaltalainen hoitosuositus suosittelee hieman harvempaa seuranta kuin eurooppalainen. Lievissä tapauksissa seuranta suositellaan 3–5 vuoden välein, keskivaikeissa 1–2 vuoden välein ja vaikea-asteisissa 6–12 kuukauden välein. (Inanc ym. 2023.)

2.4 Hoito

Ahtautunut aorttaläppä korvataan tekoläpällä, joka asennetaan joko avosydänkirurgisesti tai katettrin avulla (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI). Valinta näiden välillä tehdään potilaskohtaisesti ja siinä huomioidaan ikä, elinajanodote, liittämissairaudet, anatomiset ja toimenpiteelliset ominaisuudet, toimenpiteeseen liittyvät riskit ja odotettavissa olevat vaikutukset sekä läppäproteesin kestävyys. (Vahanian ym. 2022.)

Tekoläpän asentaminen on aiheellinen aiheellinen oireisille potilaille, kun aorttaläppäahtauma on hemodynaamisesti vaikea-asteinen. Tekoläpän asennus on myös aiheellinen, mikäli ejektiofraktio on alle 50 %. Oireettomilla potilailla voidaan myös harkita tekoläpän asentamista, mikäli ahtauman aste on merkittävä, on viitettä ahtauman nopeasta etenemisestä tai natriureettiset peptidit ovat toistuvasti voimakkaasti koholla. Tekoläpän asennusta voidaan myös harkita kohtalaisessa ahtaumassa muun sydänleikkauksen yhteydessä. Lievässä ahtaumassa tekoläpän asennusta muun sydänleikkauksen yhteydessä voidaan harkita, mikäli aorttaläppä on merkittävästi kalkkeutunut. Ennen tekoläpän asennusta potilaille tehdään angiografia sepelvaltimotilanteen ja mahdollisen revaskularisaatiotarpeen selvittämiseksi. (Vahanian ym. 2022, Saraste ym. 2023.)

Hoitolinjan valinta seurannan ja läppätoimenpiteen välillä vaikea-asteisessa, oireettomassa aorttaläppäahtaumassa on ollut viime aikoina keskustelun aiheena (Lancellotti ym. 2018). Aikainen läppätoimenpide toimenpideriskin ollessa vielä matala vähentää sydänlihaksen fibroosin kehittymistä sekä äkkikuolemariskiä. Äkkikuoleman riski on kuitenkin pieni oireettomilla potilailla, ja liian varhainen läppätoimenpide voi aiheuttaa ennenaikaisen leikkauskuoleman sekä tekoläppään liittyviä komplikaatioita. (Saraste ym. 2023.) Kuitenkin aikaisin asennettu tekoläppä saattaa parantaa vaikea-asteisen ja oireettoman aorttaläppäahtauman ennustetta. Tämän takia yhdysvaltalainen ja eurooppalainen hoitosuositus suosittelee läppätoimenpidettä, mikäli ejektiofraktio on alle 50 % tai sydänleikkaus tehdään toisesta syystä. (Lancellotti ym. 2018, Inanc ym. 2023, Saraste ym. 2023.)

Eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaan TAVI on ensisijainen toimenpide suuren leikkausriskin potilaille sekä yli 75-vuotiaille leikkausriskistä riippumatta. Kirurginen tekoläpän asennus on puolestaan ensisijainen nuorille potilaille, pienen leikkausriskin potilaille, bikuspisen aorttaläpän ahtaumassa ja pitkässä elinajanodotteessa. Kirurgista tekoläpän

asennusta voidaan myös harkita muun toimenpiteen yhteydessä kuten esimerkiksi sepelvaltimoiden ohitusleikkauksessa. (Vahanian ym. 2022, Saraste ym. 2023.)

Yhdysvaltalainen hoitosuositus puolestaan suosittelee kirurgista tekoläpän asennusta alle 65-vuotiaille tai mikäli elinajanodote on yli 20 vuotta. Yhdysvaltalaisen suosituksen mukaan TAVI-toimenpide on ensisijainen toimenpide vasta yli 80-vuotiaille leikkausriskistä riippumatta. Hoitosuositusten välillä on myös eroa korkean leikkausriskin potilaiden kohdalla, mikäli TAVIa ei voi tehdä reisivaltimon kautta. Yhdysvaltalainen hoitosuositus suosittelee näissä tapauksissa palliatiiviseen hoitoon siirtymistä, kun taas eurooppalainen hoitosuositus suosittelee TAVI-toimenpiteen tekemistä vaihtoehtoista reittiä käyttäen. (Inanc ym. 2023.)

Suurin osa potilaista, joille tehdään TAVI-toimenpide, toipuvat nopeasti ja kotiutuvat nopeasti toimenpiteen jälkeen (Vahanian ym. 2022). UK TAVI trial investigators Toff ym. (2022) vertasivat TAVI-toimenpiteen ja kirurgisen tekoläpän asennuksen kuolleisuutta ja komplikaatioita kohtalaisen leikkausriskin potilailla. Potilaiden keski-ikä oli 81 vuotta ja heillä oli oireinen aorttaläpän ahtauma sekä kohtalainen leikkausriski. 30 päivää toimenpiteiden jälkeen ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa kuolleisuudessa. TAVI-ryhmässä oli merkittävästi vähemmän suuria vuotokomplikaatioita kuin kirurgisessa ryhmässä ja enemmän vaskulaarikomplikaatioita kuin kirurgisessa ryhmässä. Vuoden kohdalla ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa kuolleisuudessa, aivoverenkiertohäiriöissä, sydäninfarkteissa, hemodynaamisissa tuloksissa, oireiden lieventymisessä tai uusintaoperaatioiden määrässä. TAVI-ryhmässä oli enemmän vaskulaarikomplikaatioita, kun taas kirurgisessa ryhmässä enemmän isoja vuotokomplikaatioita. TAVI-ryhmässä oli myös enemmän lieviä ja keskivaikeita aorttaläpän vuotoja. Tutkimuksen johtopäätöksenä oli, että yli 70-vuotiailla potilailla, joilla on vaikea-asteinen ja oireinen aorttaläpän ahtauma sekä kohtalainen leikkausriski, läppätoimenpiteiden välillä ei ole merkittävää eroa vuoden kuolleisuuteen. TAVI on kuitenkin vähemmän invasiivinen toimenpide, joten toipuminen on nopeampaa. Lisäksi sairaalahoitajakso TAVI-toimenpiteen jälkeen on merkittävästi lyhyempi kuin kirurgisessa läppäleikkauksessa, ja tehohoidon tarvetta ei yleensä ole.

3 Aineisto ja menetelmät

Retrospektiivisen rekisteritutkimuksen aineistona käytettiin laajempaa HeartValveSurvey-tutkimusta varten kerättyä aineistoa soveltuvien osien. Tutkimukseen soveltuvat henkilöt on seulottu Tyks Sydänkeskuksessa 2004–2020 hoidettujen potilaiden joukosta diagnoosikoodien, sisäänottokriteerien ja poissulkukriteerien perusteella. Tutkimus on saanut luvan Varsinais-Suomen Sairaanhoidopiiriltä. Aineiston keräämiseen on käytetty sähköistä sairauskertomusta ja RedCap-ohjelmistoa.

Sisäänottokriteereihin kuuluivat yli 18 vuoden ikä ja vähintään kaksi sydämen ultraäänitutkimusta lausuntoineen seurantajakson aikana. Poissulkukriteereihin kuuluivat aiempi läppätoimenpide, endokardiitin aiheuttama läppävika ja alle kaksi sydämen ultraäänitutkimusta seurantajakson aikana tai ennen mahdollista läppätoimenpidettä.

Aineistoa varten potilaista kerättiin esitietojen osalta sukupuoli, syntymävuosi, pituus, paino, lääkehoito, kardiovaskulaarisairaudet, krea ja proBNP. Ensimmäisestä ja viimeisestä sydämen ultraäänitutkimuksesta kerättiin NYHA-luokitus, läppäviat ja niiden vaikeusaste, ejektiofraktio ja tarkempia numeerisia parametreja muun muassa vasemman eteisen sekä kammion mitat sekä systolessa että diastoleissa, pulmonaalipaine ja aorttaläppäahtauman keskgradientti. Potilaita seurattiin potilasasiakirjamerkintöjen perusteella joko mahdolliseen läppätoimenpiteeseen tai kuolemaan saakka. Seuranta-ajalta kerättiin tehtyjen sydämen ultraäänitutkimusten määrä ja mahdollinen tehty läppätoimenpide.

Potilasasiakirjamerkintöjen perusteella selvitettiin myös seuranta-aikana mahdollinen kuolema, sydäninfarkti, uusi eteisvärinä tai aivoverenkiertohäiriö.

Tähän tutkimukseen valittiin kerätystä aineistosta potilaat, joilla ensimmäisessä ECHO:ssa aorttastenoosin vaikeusaste oli lievä. Potilaita, joilla oli ensimmäisessä ECHO:ssa lievän aorttastenoosin lisäksi myös mitraali- tai aorttaläppävuoto, ei otettu mukaan tutkimukseen. Kerätyn datan analysointiin on käytetty IBM SPSS tilasto-ohjelmaa.

Tulosten analysoinnissa keskityttiin erityisesti ECHO-seurannan keston, lievän aorttaläppäahtauman mahdolliseen etenemiseen ja aorttaläppäahtauman vuoksi tehtyihin toimenpiteisiin. Tavoitteena oli selvittää lievän aorttaläppäahtauman seurantakäytäntöjä, aorttaläppäahtauman etenemistä ja läppätoimenpiteeseen päätyneiden potilaiden taustatietoja.

4 Tulokset

4.1 Potilaiden esitiedot

Tutkimukseen valikoitui yhteensä 122 potilasta, joista 60 % oli miehiä (n=73) ja 40 % naisia (n=49). Miesten ikä seurannan alkaessa oli keskimäärin 73 vuotta (SD 7,30, vaihteluväli 55–86 vuotta) ja naisten 77 vuotta (SD 8,29, vaihteluväli 44–92 vuotta). (Taulukko 1).

Taulukko 1: Sukupuolijakauma ja ikä seurannan alussa

Sukupuoli	Keskiarvo	N	Keskihajonta	Minimi	Maksimi
Nainen	77,41	49	8,291	44	92
Mies	72,88	73	7,303	55	86
Yhteensä	74,70	122	7,999	44	92

Potilaiden BMI:n keskiarvo seurannan alussa oli 28,8 kg/m² (SD 5,3, vaihteluväli 18,2–41,0 kg/m²). Laboratorikokeissa potilaiden krea oli keskiarvoltaan 88 µmol/l (n=44, SD 21, vaihteluväli 43–132 µmol/l). ProBNP oli keskiarvoltaan 466 ng/l (n=36, SD 500, vaihteluväli 50–1600 ng/l). (Taulukko 2).

Taulukko 2: Esitiedot

		Pituus (cm)	Paino (kg)	BMI	Krea	ProBNP (ng/L)
N	Validi	67	32	34	44	36
	Puuttuvat	55	90	88	78	86
Keskiarvo		172,896	85,531	28,7561	87,77	466,44
Keskihajonta		8,9089	22,7851	5,29233	21,084	500,379
Minimi		150,0	42,0	18,18	43	50
Maksimi		194,0	130,0	41,03	132	1600

Seurannan alkaessa 44,3 % (n=54) sairasti verenpainetautia. Sepelvaltimotautia sairasti 11,5 % (n=14) potilaista. Eteisvärinä oli todettu 5,7 %:lla potilaista (n=7). Diabetesta sairasti 20,5 % (n=25) potilaista, joista 32 % (n=8) oli insuliinihoitoisia. 6,6 % (n=8) oli sairastanut aivoverenkiertohäiriön ja 4,9 % (n=6) sydäninfarktin ennen seurannan alkamista. Seurannan alkaessa kukaan ei ollut sairastanut edeltävästi endokardiittia. Mitään edellä mainittuja sairauksia ei ollut todettu 24,6 %:lla (n=30) potilaista seurannan alkaessa.

Seurannan alkaessa ACE-estäjä tai ATR-salpaaja oli käytössä 45,9 %:lla (n=56) potilaista. Beetasalpaaja oli käytössä 30,3 %:lla (n=37) potilaista ja kalkkisalpaaja 21,3 %:lla (n=26) potilaista. Diureetti kuului 23,8 % (n=29) lääkitykseen. ASA oli käytössä 33,6 %:lla (n=41) potilaista, antikoagulantti 6,6 %:lla (n=8) ja muu antitrombootti 4,1 %:lla (n=5). Mitään edellä mainittuja lääkityksiä ei ollut käytössä 27,9 %:lla (n=34) potilaista. Puolestaan 6,6 %:lla (n=8) potilaista lääkitys ei ollut tiedossa seurannan alkaessa. (Taulukko 3).

Taulukko 3: Potilaiden lääkitys seurannan alkaessa

Lääkehoito	N	Prosenttiosuus
ACE-estäjä/ATR-salpaaja	56	45.9 %
Beetasalpaaja	37	30.3 %
Kalkkisalpaaja	26	21.3 %
Diureetti	29	23.8 %
ASA	41	33.6 %
Antikoagulantti	8	6.6 %
Muu antitrombootti kuin ASA	5	4.1 %
Ei edellä mainittuja	34	27.9 %
Ei tiedossa	8	6.6 %

4.2 Seuranta-aika

ECHO-seurannan kesto oli keskiarvoltaan 6 vuotta (SD 3,1, vaihteluväli 1–15 vuotta) ja sinä aikana 80,3 %:lle (n=98) potilaista tehtiin useampi kuin kaksi ECHOa. (Taulukko 4). ECHO:ja tehtiin keskimäärin 5 seuranta-aikana.

Taulukko 4: Seurannan aikana tehdyt ECHOt

		Lukumäärä	Prosenttiosuus	Validoitu Prosenttiosuus	Kumulatiivinen Prosenttiosuus
Validi	3	34	27,9	34,7	34,7
	4	17	13,9	17,3	52,0
	5	19	15,6	19,4	71,4
	6	9	7,4	9,2	80,6
	7	6	4,9	6,1	86,7
	8	5	4,1	5,1	91,8
	9	2	1,6	2,0	93,9
	10	3	2,5	3,1	96,9
	12	2	1,6	2,0	99,0
	16	1	,8	1,0	100,0
	Yhteensä		98	80,3	100,0
Vain 2	ECHOa	24	19,7		
Yhteensä		122	100,0		

4.3 Aorttaläppäahtauman kehitys

Ensimmäisessä ECHO:ssa potilaiden (n=63) aorttaläppäahtauman keskigradietti oli keskiarvoltaan 14,08 mmHg (SD 4,00, vaihteluväli 6,00–25,00 mmHg). Viimeisessä ECHO:ssa potilaiden (n=106) keskigradietti oli keskiarvoltaan 29,80 mmHg (SD 15,05, vaihteluväli 6,00–60,00 mmHg) ja 30,2 %:lla (n=32) keskigradietti oli yli 40 mmHg. (Taulukko 5). Keskigradientin keskiarvo kasvoi ensimmäisen ja viimeisen ECHO:n välillä 15,72 mmHg eli 112 %.

Viimeisessä ECHO:ssa 33,6 %:lla (n=41) potilaista aorttaläpän ahtauman vaikeusaste oli pysynyt ennallaan eli lievänä. Aorttaläpän ahtauma oli edennyt keskivaikeaksi 25,4 %:lla (n=31) potilaista ja vaikea-asteiseksi 34,4 %:lla (n=42) potilaista. (Taulukko 6).

Taulukko 5: Aorttaläppäahtauman keskigradietti

		Keskigradietti 1. ECHO:ssa	Keskigradietti viimeisessä ECHO:ssa
N	Validi	63	106
	Puuttuvat	59	16
Keskiarvo		14,0794	29,8019
Keskihajonta		4,00524	15,04686
Minimi		6,00	6,00
Maksimi		25,00	60,00

Taulukko 6: Aorttastenoosin vaikeusaste viimeisessä ECHO:ssa

		Lukumäärä	Prosenttiosuus	Validoitu Prosenttiosuus	Kumulatiivinen Prosenttiosuus
Validi	Lievä	41	33,6	33,6	33,6
	Lievä-Keskivaikea	3	2,5	2,5	36,1
	Keskivaikea	31	25,4	25,4	61,5
	Keskivaikea-Vaikea	5	4,1	4,1	65,6
	Vaikea	42	34,4	34,4	100,0
	Yhteensä	122	100,0	100,0	

4.4 Läppätoimenpiteeseen päätyneet potilaat

26,2 %:lle (n=32) potilaista tehtiin läppätoimenpide. Toimenpiteeseen päätyneistä potilaista 59,4 % (n=19) oli miehiä ja 40,6 % (n=13) naisia. Miehillä toimenpide tehtiin keskimäärin 78-vuotiaana (SD 7,25, vaihteluväli 62–88 vuotta) ja naisille 81-vuotiaana (SD 6,17, vaihteluväli 66–87 vuotta). (Taulukko 7).

Taulukko 7: Läppätoimenpiteeseen päätyneiden potilaiden ikä- ja sukupuolijakauma

Sukupuoli	N	Prosenttiosuus	Keskiarvo (ikä)	Keskihajonta	Minimi	Maksimi
Nainen	13	40,6%	80,77	6,166	66	87
Mies	19	59,4%	77,68	7,250	62	88
Yhteensä	32	100,0%	78,94	6,900	62	88

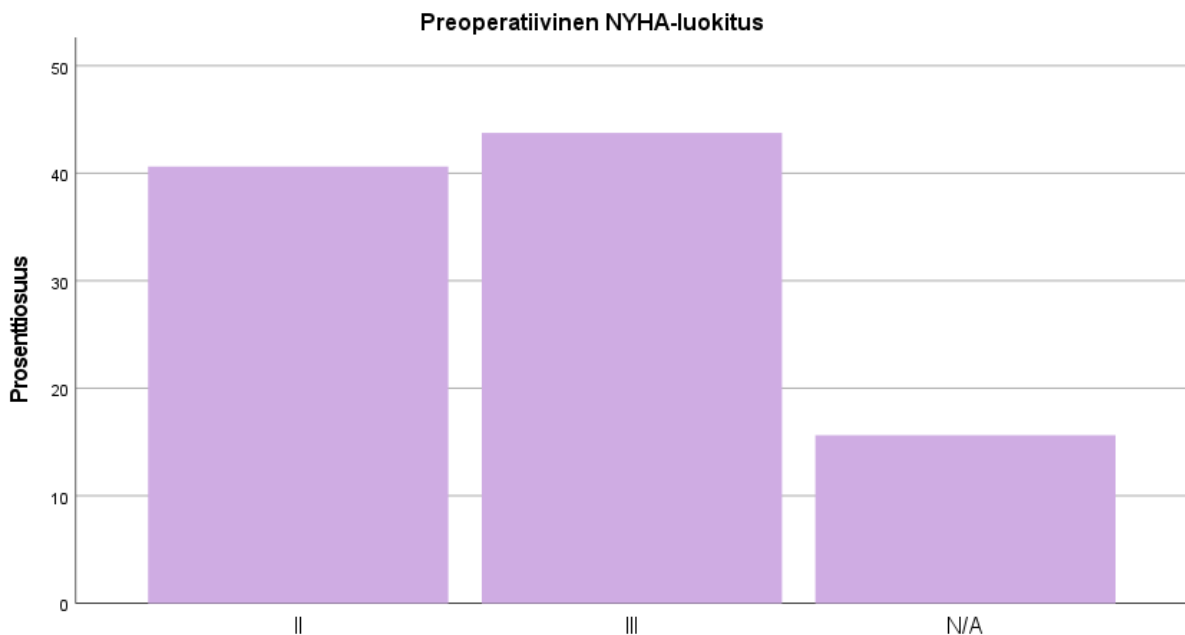
Läppätoimenpiteeseen päätyneistä potilaista 40,6 %:lla (n=13) oireet olivat NYHA II tasoisia ja 43,8 %:lla (n=14) NYHA III tasoisia. NYHA-luokitus ei ollut tiedossa 15,6 %:lla (n=5) potilaista. (Kuvaaja 1). Euroscore 2 oli tiedossa 25 %:lla (n=8) potilaista ja sen keskiarvo oli 4,7 % (SD 3.03, vaihteluväli 0.92–9.0 %). Toimenpide onnistui 94 %:lla (n=30) potilaista. 6

%:lla (n=2) potilasta, joille oli asennettu tekoläppä kirurgisesti, kuoli toimenpiteen jälkeen 7 vuorokauden sisällä.

TAVI-toimenpide tehtiin 53,1 %:lle (n=17) potilaista. Aorttaläpän valvuloplastia tehtiin 6,3 %:lle (n=2) potilaista. Tekoläppä asennettiin kirurgisesti 40,6 %:lle (n=13) potilaista ja heistä 69,2 %:lle (n=7) se tehtiin toisen toimenpiteen yhteydessä. Sepelvaltimoiden ohitusleikkaus oli yleisin toimenpide, minkä yhteydessä tekoläppä asennettiin ja se tehtiin 46,2 %:lle (n=6) potilaista.

13 %:lle (n=4) potilaista toimenpide tehtiin keskivaikean aorttaläppäahtauman takia, 3 %:lle (n=1) potilaista keskivaikean/vaikean ahtauman takia ja 84 %:lle (n=27) potilaista vaikean ahtauman takia. (Taulukko 8). 63 %:lla (n=20) toimenpiteeseen päätyneistä potilaista ejektiofraktio oli viimeisessä ECHO:ssa > 60 %. 18,8 %:lla (n=6) potilaista ejektiofraktio oli viimeisessä ECHO:ssa < 50 %. (Kuvaaja 2).

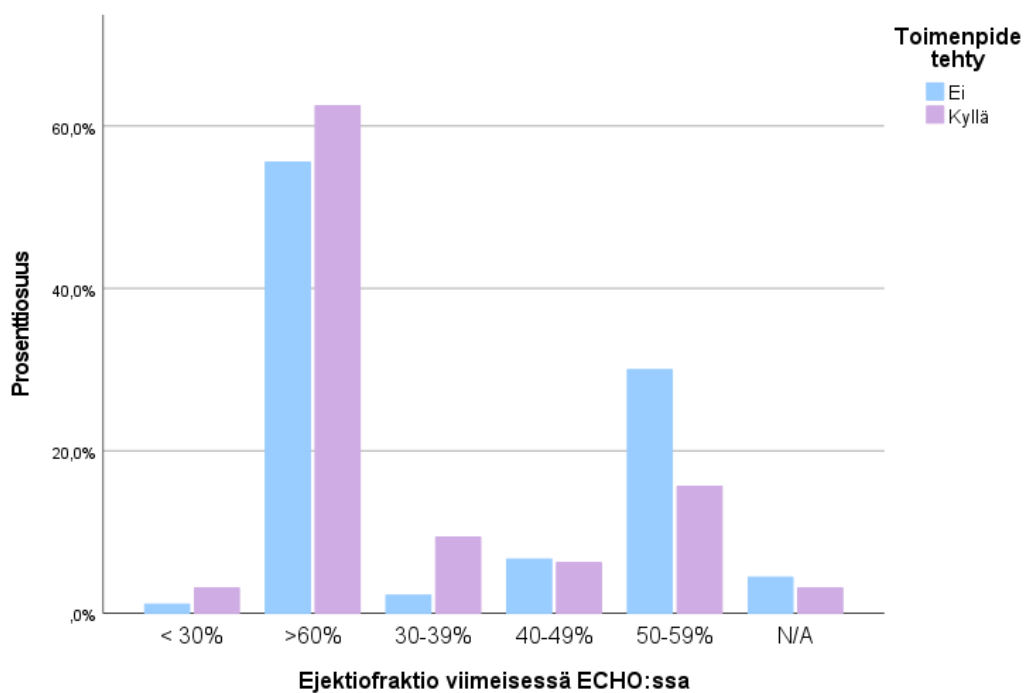
Kuvaaja 1: Preoperatiivinen NYHA-luokitus



Taulukko 8: Aorttastenoosin vaikeusaste viimeisessä ECHO:ssa ja toimenpide

		Toimenpide tehty		Yhteensä
		Ei	Kyllä	
Aorttastenoosin vaikeusaste	Lievä	41	0	41
	Lievä-Keskivaikea	3	0	3
	Keskivaikea	27	4	31
	Keskivaikea-Vaikea	4	1	5
	Vaikea	15	27	42
Yhteensä		90	32	122

Kuvaaja 2: Ejektiofraktio viimeisessä ECHO:ssa ja toimenpide



4.5 Liitännäissairaudet ja muiden läppävikojen kehittyminen seuranta-aikana

6,6 % (n=8) potilaista sairasti sydäninfarktin seuranta-aikana. (Taulukko 9). Pallolaajennus tehtiin 14,8 %:lle (n=18) potilaista. Sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tehtiin 4,9 %:lle (n=6) potilaista. Uusi eteisvärinä todettiin 22,1 %:lla (n=27) potilaista. Aivoverenkiertohäiriön sairasti 5,7 % (n=7) potilaista. (Taulukko 6). Potilaista 33,6 % (n=41) kuoli seuranta-aikana ja kuolinpäivä oli tiedossa 32,0 %:lla (n=39) potilaista. 39 potilaasta naisia oli 38,5 % (n=15) ja miehiä 61,5 % (n=24). Naiset elivät keskimäärin 87-vuotiaiksi (vaihteluväli 79–94 vuotta) ja miehet 81-vuotiaiksi (vaihteluväli 64–94 vuotta).

Taulukko 9: Seuranta-aikana sydäninfarkti, uusi eteisvärinä tai aivoverenkiertohäiriö

		Lukumäärä	Prosenttiosuus
Sydäninfarkti	Ei	114	93,4
	Kyllä	8	6,6
Eteisvärinä	Ei	95	77,9
	Kyllä	27	22,1
Aivoverenkiertohäiriö	Ei	115	94,3
	Kyllä	7	5,7
	Yhteensä	122	100,0

Viimeisessä ECHO:ssa 32 %:lla potilaista (n=39) oli uusi mitraalivuoto. Mitraalivuoto oli vaikeusasteeltaan lievä 79,5 %:lla (n=31), lievä-keskivaikea 12,8 %:lla (n=5) ja keskivaikea 2,6 %:lla (n=1) potilaista. Vaikeusaste ei ollut tiedossa 5,1 %:lla (n=2) potilaista. Uusi aorttaläpän vuoto oli kehittynyt 36,1 %:lle potilaista (n=44). Aorttaläpän vuoto oli vaikeusasteeltaan lievä 84,1 %:lla (n=37), lievä-keskivaikea 2,3 %:lla (n=1) ja keskivaikea 13,6 %:lla (n=6) potilaista. Viimeisessä ECHO:ssa 1,6 %:lla (n=2) potilaista oli keskivaikea tai vaikea-asteinen trikuspidaalivuoto.

5 Pohdinta

Kuten aiemmin jo mainittu, aorttaläppäahtauman etenemisnopeus vaihtelee paljon ja seurantasuosituksilla on eroja eri maanosien välillä. Myös hoitokäytännöt päivittyvät jatkuvasti. Aorttaläppäahtauman etenemisnopeuden havaittiin myös vaihtelevan tässä tutkimuksessa. Tyks Sydänkeskuksessa potilaiden seuranta-aika vaihteli 1–15 vuoden välillä ollen keskimäärin 6 vuotta ja sinä aikana tehtiin keskimäärin 5 sydämen ultraäänitutkimusta. Aorttaläppäahtauman vaikeusaste seuranta-aikana pysyi lievänä vain 33,6 %:lla potilaista ja eteni 66,4 %:lla potilaista. Keskivaikeaksi ahtauma eteni 25,4 %:lla ja vaikea-asteiseksi 34,4 %:lla. Huomioitavaa on myös se, että 33,6 % potilaista kuoli seuranta-aikana. Nämä tulokset vastaavat varsin hyvin aiempien tutkimusten löydöksiä aorttaläppäahtauman etenemisestä.

Läppätoimenpide tehtiin 26,2 %:lle potilaista ja sekä miesten että naisten keski-ikä oli toimenpiteen tekohetkellä yli 75 vuotta. TAVI tehtiin 53,1 %:lle potilaista, kirurginen tekoläpän asennus 40,6 %:lle ja aorttaläpän valvuloplastia 6,3 %:lle. Kirurgisista tekoläpän asennuksista suuri osa, 69,2 %, tehtiin toisen sydäntoimenpiteen yhteydessä. Toimenpide tehtiin pääsääntöisesti vaikean aorttaläppäahtauman takia ja 84,4 %:lla potilaista oli joko NYHA II tai NYHA III tasoisia oireita. Ejektiofraktio oli suurella osalla toimenpidehetkellä säilynyt normaalina ja vain 18,8 %:lla ejektiofraktio oli alle 50 %.

Näyttää siltä, että saadut tulokset ovat melko yhtenäiset eurooppalaisen hoitosuosituksen kanssa. Valtaosalla tämän tutkimuksen potilaista toimenpideindikaatioina olivat vaikea-asteinen ahtauma ja/tai oireet. Eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaan (Vahanian ym. 2022) TAVI on ensisijainen toimenpide yli 75-vuotiaille potilaille ja se oli yleisin aorttaläppäahtauman vuoksi tehty toimenpide myös tässä tutkimuksessa. Myös kirurgisia tekoläpän asennuksia tehtiin prosentuaalisesti melko paljon, mutta suurin osa tehtiin toisen toimenpiteen yhteydessä ja toisaalta myös osa läppätoimenpiteeseen päätyneistä potilaista oli alle 75-vuotiaita. Valvuloplastia tehtiin vain muutamalle tutkimuksen potilaalle ja sitä käytetäänkin nykyään vain erikoistilanteissa lyhytkestoisten tulosten takia (Saraste ym. 2023).

Suomessa TAVI kuitenkin ohitti kirurgisen tekoläpän asennuksen vasta vuonna 2016 ja sen yleistymisen on lisännyt vaikea-asteisen aorttaläppäahtauman invasiivista hoitoa. TAVI-toimenpiteiden potilaat ovat keskimäärin iäkkäämpiä ja monisairaampia, mutta komplikaatiot ovat vähentyneet teknologian ja toimenpidemenetelmien kehittyessä (Mäkikallio ym. 2019.) Nyt tehdyn tutkimuksen potilasmateriaali on melko rajattu ja potilaat ovat olleet seurannassa Tyksissä 2004–2020 välillä, joten näillä on varmasti vaikutusta saatuihin tuloksiin erityisesti toimenpidemenetelmien osalta.

Italialaisessa tutkimuksessa selvitettiin aorttaläppäahtauman aiheuttamia kustannuksia terveydenhuollolle ja tultiin johtopäätökseen, että suuri osa aorttaläppäahtauman aiheuttamista kustannuksista painottuvat hoitoon ja seurantaan ennen tekoläpän asennusta. (Veronesi ym. 2015.) Säännöllinen seuranta aiheuttaa kustannuksia ja vaatii paljon resursseja, mutta on kuitenkin keskeisessä asemassa ahtauman etenemisen havaitsemiseksi ja läppätoimenpiteen ajoittamiseksi. Aorttaläppäahtauman aiheuttamat oireet eivät ole ainoa toimenpideindikaatio tekoläpän asennukselle ja oireet eivät myöskään ole spesifejä aorttaläpän ahtaumalla. Osa potilaista voi myös suorituskyvyn heikentyessä vähentää päivittäistä aktiivisuuttaan ja liikuntaa tiedostamatta tai tietoisesti. Näin ollen esimerkiksi pelkkä oirelähtöinen seuranta ei ole ratkaisu lisääntyviin kustannuksiin.

Seuranta- ja hoitomenetelmiä tullaan varmasti vielä kehittämään lähitulevaisuudessa. TAVI:in liittyen on tehty viime aikoina paljon erilaisia tutkimuksia potilasmateriaalin, komplikaatioiden ja kustannustehokkuuden osalta. Myös aorttaläppäahtauman kehittymisen ja etenemisen osalta on tehty patofysiologiaan liittyviä geneettisiä ja molekulaarisia tutkimuksia. Vielä ei kuitenkaan tiedetä, että miten aorttaläppäahtauman aktiivinen tulehdusprosessi saadaan estettyä tai pysäytettyä. Väestön ikärakenteen muuttuessa aorttaläppäahtauman aiheuttamat kustannukset todennäköisesti lisääntyvät tulevaisuudessa entisestään, mikäli ahtauman kehittymistä ja etenemistä ei pystytä estämään.

Lähteet

Airaksinen J, Aorttastenoosi; Lääkäriin käsikirja; 7/2021

Coffey S, Roberts-Thomson R, Brown A, Carapetis J, Chen M, Enriquez-Sarano M, Zühlke L, Prendergast BD. Global epidemiology of valvular heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Dec;18(12):853-864. doi: 10.1038/s41569-021-00570-z. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34172950.

Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, Applebaum RM, Kronzon I. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med.* 2002 Nov 11;162(20):2345-7. doi: 10.1001/archinte.162.20.2345. PMID: 12418948.

Inanc IH, Cilingiroglu M, Iliescu C, Ninos V, Matar F, Ates I, Toutouzas K, Hermiller J, Marmagkiolis K. Comparison of American and European Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Cardiovasc Revasc Med.* 2023 Feb;47:76-85. doi: 10.1016/j.carrev.2022.10.005. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36270966.

Kearney LG, Ord M, Buxton BF, Matalanis G, Patel SK, Burrell LM, Srivastava PM. Progression of aortic stenosis in elderly patients over long-term follow up. *Int J Cardiol.* 2013 Aug 20;167(4):1226-31. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.139. Epub 2012 Apr 5. PMID: 22483251.

Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Clavel MA, Donal E, Vannan MA, Chambers J, Rosenhek R, Habib G, Lloyd G, Nistri S, Garbi M, Marchetta S, Fattouch K, Coisne A, Montaigne D, Modine T, Davin L, Gach O, Radermecker M, Liu S, Gillam L, Rossi A, Galli E, Ilardi F, Tastet L, Capoulade R, Zilberszac R, Vollema EM, Delgado V, Cosyns B, Lafitte S, Bernard A, Pierard LA, Bax JJ, Pibarot P, Oury C. Outcomes of Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis Followed Up in Heart Valve Clinics. *JAMA Cardiol.* 2018 Nov 1;3(11):1060-1068. doi: 10.1001/jamacardio.2018.3152. PMID: 30285058; PMCID: PMC6583052.

Mäkikallio T, Jalava MP, Husso A, Virtanen M, Laakso T, Ahvenvaara T, Tauriainen T, Maaranen P, Kinnunen EM, Dahlbacka S, Jaakkola J, Airaksinen J, Anttila V, Savontaus M, Laine M, Juvonen T, Valtola A, Raivio P, Eskola M, Niemelä M, Biancari F. Ten-year

experience with transcatheter and surgical aortic valve replacement in Finland. *Ann Med.* 2019 May-Jun;51(3-4):270-279. <https://doi.org/10.1080/07853890.2019.1614657> PMID: 31112060 PMCID: PMC7880078

Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med.* 2014 Aug 21;371(8):744-56. doi: 10.1056/NEJMra1313875. PMID: 25140960.

Saraste, Laine, Kupari. Aorttälöpän ahtauma. Kirjassa Airaksinen J, Aalto-Setälä K, Hartikainen J, Huikuri H, Laine M, Lommi J, Raatikainen P, Saraste A (toim.). *Kardiologia.* Kustannus Oy Duodecim 2023

Thoenes M, Bramlage P, Zamorano P, Messika-Zeitoun D, Wendt D, Kasel M, Kurucova J, Steeds RP. Patient screening for early detection of aortic stenosis (AS)-review of current practice and future perspectives. *J Thorac Dis.* 2018 Sep;10(9):5584-5594. doi: 10.21037/jtd.2018.09.02. PMID: 30416809; PMCID: PMC6196210.

UK TAVI Trial Investigators; Toff WD, Hildick-Smith D, Kovac J, Mullen MJ, Wendler O, Mansouri A, Rombach I, Abrams KR, Conroy SP, Flather MD, Gray AM, MacCarthy P, Monaghan MJ, Prendergast B, Ray S, Young CP, Crossman DC, Cleland JGF, de Belder MA, Ludman PF, Jones S, Densem CG, Tsui S, Kuduvalli M, Mills JD, Banning AP, Sayeed R, Hasan R, Fraser DGW, Trivedi U, Davies SW, Duncan A, Curzen N, Ohri SK, Malkin CJ, Kaul P, Muir DF, Owens WA, Uren NG, Pessotto R, Kennon S, Awad WI, Khogali SS, Matuszewski M, Edwards RJ, Ramesh BC, Dalby M, Raja SG, Mariscalco G, Lloyd C, Cox ID, Redwood SR, Gunning MG, Ridley PD. Effect of Transcatheter Aortic Valve Implantation vs Surgical Aortic Valve Replacement on All-Cause Mortality in Patients With Aortic Stenosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 May 17;327(19):1875-1887. doi: 10.1001/jama.2022.5776. PMID: 35579641; PMCID: PMC9115619.

Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F ym. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43:561-632 doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022 Feb 18;: PMID: 34453165.

Veronesi C, Beccagutti G, Corbo M, et al. Cost Of Illness In Aortic Stenosis Patients. *Value Health* 2015;18:A386. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.843>