



Agencija za  
kvalitetu i  
akreditaciju  
u zdravstvu i  
socijalnoj skrbi

**Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj  
skrbi**

**Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije**

**Transkateterska implantacija aortne valvule (engl.  
Transcatheter Aortic Valve Implantation-TAVI): Procjena  
zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 01/2012.**

Veljača 2012. godine

Naziv: Transkateterska implantacija aortne valvule (engl. Transcatheter Aortic Valve Implantation-TAVI): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 01/2012.

Vrsta dokumenta: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA)

Autor: Mr. sc. Mirjana Huić, dr. med., Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, E. [mirjana.huic@aaz.hr](mailto:mirjana.huic@aaz.hr)

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

Agencija (Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije) preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik ovog dokumenta.

Dostupno na web stranici, <http://www.aaz.hr/main.php?ID=25>

*Citirati kao:* Huić M. Transkateterska implantacija aortne valvule (engl. Transcatheter Aortic Valve Implantation-TAVI): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 01/2012. Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije. Zagreb, veljača 2012.

**Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi**

Ul. kneza Branimira 183, 10000 Zagreb, Croatia

P. +385 1 640 7777, F. +385 1 640 7778, E. [aaz@aaz.hr](mailto:aaz@aaz.hr)

## Sadržaj

<b>Sažetak</b>	5
<b>I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj</b>	7
<b>II Procjena zdravstvene tehnologije i postupka „Transkateterska implantacija aortne valvule“, engl. TAVI</b>	9
1. Uvod i metode	9
2. Bolest u kojoj se primjenjuje nova zdravstvena tehnologija, transkateterska implantacija aortne valvule	11
2.1. Aortna stenoza	11
2.2. Liječenje aortne stenozе	12
2.3. Podatci o kiruškome liječenju aortne stenozе u Velikoj Britaniji i Škotskoj	13
2.4. Podatci o kiruškome liječenju aortne stenozе u Hrvatskoj	13
3. Opis nove zdravstvene tehnologije i postupka: Transkateterska implantacija aortne valvule (TAVI)	15
3.1. Transkateterska implantacija aortne valvule (engl. Transcatheter Aortic Valve Implantation – TAVI)	15
3.2. Medicinski proizvodi, odnosno modeli transkateterskih aortalnih proteza koji su trenutačno dostupni na tržištu	16
3.3. Medicinski proizvod <i>CoreValve sustav</i> , Medtronic	17
3.4. Medicinski proizvod za transfemoralni i transapikalni pristup, <i>Edwards Lifesciences</i>	19
3.4a Medicinski proizvod za TRANSFEMORALNI PRISTUP	19
3.4b Medicinski proizvod za TRANSAPIKALNI PRISTUP	23
3.5. Podatci o liječenju aortne stenozе transkateterskom implantacijom aortne valvule	27
4. Klinička učinkovitost i sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	28
4.1. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)	28
4.2. Nerandomizirana i opservacijska istraživanja	31
4.3. Broj TAVI procedura godišnje koji je potrebno učiniti kako bi se održala kompetentnost liječnika	32
5. Troškovi i ekonomske analize	32
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	32
5.2. Hrvatska: troškovi operativnog zahvata zamjene aortalnog zalistka umjetnom valvulom i transkateterske implantacije aortne valvule, TAVI	34
5.2a Troškovi operativnog zahvata zamjene aortalnog zalistka umjetnom valvulom	34
5.2b Troškovi transkateterske implantacije aortne valvule, TAVI	35
5.3. Sažetak belgijske analize troškovne učinkovitosti odnosno analize troška i probitaka, engl. CUA	36

6. Organizacijski, socijalni i etički aspekti	39
6.1. Plaćanje (povrat) troškova TAVI zahvata (engl. reimbursement)	39
6.2. Stajališta profesionalnih stručnih društava	41
6.3. Etički aspekti	43
7. Preporuke europskih institucija za procjenu zdravstvenih tehnologija 2011. godine	44
8. Zaključak i preporuke	46
9. Literatura	48
<b>Dodatak I</b> Ustroj, rezultati i kvaliteta dokaza randomiziranog kliničkog ispitivanja „PARTNER“, Kohorta B (Evidence table for Efficacy, Safety and Quality of life outcomes and GRADE table: THE PARTNER TRIAL-Placement of AoRTic TraNscathetER Valves Trial: <u>COHORT B</u> (Edwards SAPIEN™ Transcatheter Heart Valve))	50
<b>Dodatak II</b> Ustroj, rezultati i kvaliteta dokaza randomiziranog kliničkog ispitivanja „PARTNER“, Kohorta A (Evidence table for Efficacy and Safety outcomes and GRADE table: THE PARTNER TRIAL-Placement of AoRTic TraNscathetER Valves Trial: <u>COHORT A</u> (Edwards SAPIEN™ Transcatheter Heart Valve))	58
<b>Dodatak III</b> Registri kliničkih istraživanja: Intervencijska (RCT, nerandomizirana) i opservacijska istraživanja medicinskog proizvoda, transkateterskog sustava implantacije aortne valvule, u tijeku	64

## Sažetak

Temeljem rezultata randomiziranog kliničkog ispitivanja s TAVI Sapien® (Edwards Lifesciences) medicinskim proizvodom (PARTNER, Kohorta B), TAVI procedura pokazala se učinkovitom u liječenju bolesnika sa simptomima teške aortne stenoze koji su imali kontraindikaciju za operativni zahvat: liječenje je rezultiralo smanjenjem apsolutnog 1-godišnjeg mortaliteta od 20% (30.7% : 50.7%,  $p < 0.001$ ) u usporedbi sa standardnom terapijom.

Bilo je više vaskularnih komplikacija nego u standardnoj grupi (30.7% : 5% nakon 30 dana), značajno više moždanih udara, i nakon 30 dana (6.7% : 1.7%), i nakon 1. godine (10.6% : 4.5%). Bilo je značajno manje rehospitalizacija vezanih uz aortnu stenozu u TAVI grupi (22.3% nakon 1. godine) u usporedbi s bolesnicima na standardnoj terapiji (44.1% nakon 1. godine). Nakon 1. godine 74.8% preživjelih bolesnika nakon TAVI postupka imalo je blage ili je bilo bez kardijalnih simptoma (NYHA I i II), u usporedbi s 42% bolesnika na standardnoj terapiji. Navedeni rezultati ne odnose se na transapikalni pristup, jer su bolesnici liječeni samo transfemoralnim pristupom.

TAVI procedura dovela je do statistički značajnog poboljšanja kvalitete života već mjesec dana nakon intervencije te se očuvala i godinu dana nakon procedure (KCCQ upitnik,  $p < 0.001$ ). Ocjenjujući kvalitetu dokaza prema GRADE metodologiji prikazani rezultati ocijenjeni su kao srednje razine, a ne visoke razine dokaza zbog nekoliko važnih nedostataka.

Prema belgijskim preporukama trebalo bi dati prednost povratu troškova TAVI procedure za bolesnike inoperabilne radi anatomskih razloga. Dvije studije troškovne učinkovitosti (analiza troška i probitaka, engl. CUA) iz Velike Britanije i SAD-a navode TAVI proceduru kao troškovno učinkovitu.

Randomizirano kontrolirano ispitivanje s TAVI medicinskim proizvodom CoreValve® (Medtronic) je u tijeku.

Nema randomiziranih kontroliranih ispitivanja koja bi direktno usporedila oba TAVI medicinska proizvoda, Sapien® (Edwards Lifesciences) i CoreValve® (Medtronic). Temeljem rezultata opservacijskih istraživanja i mišljenja stručnjaka može se pretpostaviti da je klinička učinkovitost komparabilna, ali se u opservacijskim istraživanjima opisuje veća incidencija ugradnje elektrostimulatora srca kod TAVI medicinskog proizvoda CoreValve (20.8%, raspon 9.3-30.0%) nego kod Sapien TAVI medicinskog proizvoda (5.4%, raspon 0-10.1%). Ugradnja nakon operativnog zahvata iznosi 7.0% (raspon 3-11.8%). Podatci Belgijskog TAVI registra ukazuju na implantaciju elektrostimulatora kod 22% bolesnika s CoreValve, nasuprot 5% bolesnika kod Sapien TAVI medicinskog proizvoda.

Liječenje bolesnika TAVI procedurom, koji imaju visoki rizik za operativni zahvat, ali bez kontraindikacije za isti (kao u Kohorti A, PARTNER kliničkog ispitivanja), ili one s niskim operativnim rizikom, ne preporuča se radi mogućih ozbiljnih neželjenih događaja, visoke uspješnosti operativnog zahvata koji još uvijek predstavlja zlatni standard, te neprihvatljivo visokih troškova same procedure u odnosu na operativni zahvat (troškovno neučinkovita procedura).

U Hrvatskoj, odluku o liječenju bolesnika s kontraindikacijom za operativni zahvat i plaćanju troškova TAVI procedure trebalo bi donijeti na nacionalnoj razini, uz jasno određivanje bolničkih ustanova (s razvijenom invazivnom kardiologijom i kardiokirurgijom) koje će provoditi navedenu proceduru, uz osnivanje nacionalnog TAVI Registra i praćenje bolesnika. Odabir bolesnika mora učiniti multidisciplinarni tim koji uključuje intervencijskog kardiologa, kardijalnog kirurga i kardijalnog anesteziologa. S obzirom da se radi o tehnički zahtijevnoj proceduri trebaju je raditi samo timovi koji su prošli poseban trening i dobili iskustvo i vještine za navedenu metodu. Bolesnike treba jako dobro informirati o mogućim koristima i ozbiljnim rizicima, jer je TAVI procedura povezana sa značajno većom incidencijom ozbiljnih vaskularnih komplikacija i neuroloških neželjenih događaja. Bolesnici moraju potpisati informirani pristanak. Dugoročni učinak i komplikacije TAVI procedure nisu poznate.

# I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

## *Procjena zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj*

Procjena zdravstvenih tehnologija je multidisciplinarnan, stručan, nepristran, objektivan, temeljen na principima medicine utemeljene na dokazima, i transparentan proces procjene kliničke učinkovitosti i sigurnosti, uz ekonomsku analizu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija (*lijekova, medicinskih proizvoda, kirurških procedura, dijagnostičkih postupaka, kao i ostalih tehnologija s područja prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije*), u usporedbi s najboljom postojećom (tzv. zlatnim standardom) ili ukoliko takva ne postoji, s trenutačnom, uobičajenom praksom, uzimajući u obzir etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Osnovni cilj procjene zdravstvenih tehnologija davanje je nepristrane, stručne, objektivne i transparentne *preporuke* o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici, engl. *Evidence-based health care policy and decision-making*, dakle na razini Ministarstva zdravlja, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i uprava bolnica.

Procjena zdravstvene tehnologije može se odnositi na: procjenu jedne tehnologije za jednu indikaciju (engl. *Single Technology Assessment, STA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom, te na procjenu više tehnologija za jednu indikaciju ili jedne tehnologije za više indikacija (engl. *Multiple Technology Assessment, MTA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom.

Završni produkt procjene zdravstvenih tehnologija predstavlja pisani dokument koji sadržava slijedeće domene: opis zdravstvenog problema i njegovo liječenje, opis nove zdravstvene tehnologije, kliničku učinkovitost, sigurnost, troškove i ekonomsku evaluaciju, u usporedbi s dosad najboljom postojećom, uz etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

2007. godine Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite (*NN 107/2007., Članak 24.*) definirana je uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; “Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija,..... te osigurava bazu podataka vezano uz akreditiranje, unaprjeđivanje kvalitete zdravstvene zaštite, edukaciju i procjenjivanje medicinskih tehnologija....” (<http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/329378.html>). 6. listopada 2010. donesen je Plan i program mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite kojim se utvrđuje što sve obuhvaća procjena zdravstvenih tehnologija

(NN 114/2010.): uspostavu sustava za procjenu zdravstvenih tehnologija (lijekovi, medicinski proizvodi, zdravstveni postupci); određivanje pokazatelja za procjenu i uvođenje novih zdravstvenih tehnologija; davanje mišljenja Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu (u daljnjem tekstu: Agencija) u postupku provođenja javne nabave zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku provođenja javne nabave nove zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku javnog oglašavanja zdravstvene tehnologije koje mora biti sastavni dio oglasa o zdravstvenoj tehnologiji; davanje mišljenja Agencije Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (u daljnjem tekstu: HZZO) o zdravstvenoj tehnologiji za sve izvorne lijekove, medicinske proizvode i zdravstvene postupke za koje mišljenje Agencije zatraže povjerenstva i stručne službe HZZO (<http://narodne-novine.nn.hr/default.aspx>). Navedeni je na snazi do donošenja novog Plana i programa mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite.

Od 12. studenog 2011. godine, novim Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi, NN 124/11, [http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011\\_11\\_124\\_2472.html](http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011_11_124_2472.html), dodatno je definirana uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; „...provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija, vodi bazu podataka procijenjenih zdravstvenih tehnologija, uspostavlja sustav za procjenu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija, predlaže ministru nadležnom za zdravstvo pravilnik o procjeni zdravstvenih tehnologija, provodi trajnu edukaciju svih sudionika u procesu izrade procjene zdravstvenih tehnologija, surađuje s pravnim i fizičkim osobama na području procjene zdravstvenih tehnologija, ostvaruje međunarodnu suradnju na području procjene zdravstvenih tehnologija, osigurava bazu podataka vezano uz procjenjivanje medicinskih tehnologija.“

**Potpuni pravni okvir procesa procjene zdravstvenih tehnologija bit će određen budućim Pravilnikom o procjeni zdravstvenih tehnologija koji donosi ministar nadležan za zdravlje na prijedlog Agencije.**

U suradnji Odjela za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije i članova multidisciplinarnе Radne grupe za procjenu zdravstvenih tehnologija napisane su Hrvatske smjernice za procjenu zdravstvenih tehnologija, na engleskom jeziku „The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting” objavljene u veljači 2011. godine na web stranicama Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu, <http://www.aaz.hr/main.php?ID=21>. Navedene Smjernice dopunjavat će se, mijenjati i prilagođavati sukladno budućim promjenama zakonskog okvira za procjenu zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj, eventualnim znanstvenim metodološkim promjenama, kao i saznanjima i iskustvima tijekom praktičnog procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj.



## **II Procjena zdravstvene tehnologije i postupka „Transkateterska implantacija aortne valvule“, engl. TAVI**

### **1, Uvod i metode**

Temeljem zamolbe KBC Rijeka o potrebi procjene zdravstvene tehnologije „Transkateterska implantacija aortalne valvule“ (Klasa: 500-01/11-01/326, Ur.br: 2170-29/01-11/01) kao novog terapijskog zahvata koji bi se uveo na Zavod za kardiovaskularne bolesti Klinike za internu medicinu, u liječenju bolesnika s aornom stenozom, napose ranije „neoperabilnih“ bolesnika, Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije, pripremio je ovaj završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik. U privitku zamolbe dostavljen je popis medicinskog osoblja potrebnog za TAVI proceduru, procjena trajanja zahvata, materijal i procijenjeni troškovi, uz Kliničke smjernice za transkatetersku implantaciju aortalnog zalistka KBC Rijeka (autor dr. Plazonić, Pročelnik Odjela za intervencijsku kardiologiju, Zavod za kardiovaskularne bolesti, Klinika za Internu medicinu, KBC Rijeka), iz 2009. godine.

**Napominjemo kako je ova procjena i završni dokument procjene zdravstvene tehnologije pripremljen tijekom uspostave procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj, uz još uvijek nedostatan zakonski okvir (nije definiran Pravilnik za procjenu zdravstvenih tehnologija, a važeći pravilnici ne definiraju ulogu HTA u procesima donošenja odluka u zdravstvenoj politici, dok neki onemogućavaju dobivanje službenih podataka), nedostatak zaposlenika u Odjelu i nedostatna financijska sredstva.**

Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija, ukoliko postoje već objavljeni dokumenti procjene zdravstvenih tehnologija, bit će kritički procijenjeni, nadopunjeni novim spoznajama i prilagođeni na nacionalnu razinu.

Nedavno objavljeni dokumenti procjene zdravstvenih tehnologija, kao i kratka izvješća nacionalnih agencija za procjenu zdravstvenih tehnologija iz 2011. godine kritički su analizirani, nadopunjeni novim spoznajama i prilagođeni na nacionalnu razinu: *belgijski* (Neyt M et al. Health Technology Assessment. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): a Health Technology Assessment Update. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2011. KCE Reports 163C. D/2011/10.273/48); *austrijski* (Gottardi, R. Wild, C. 2011: Percutaneous aortic valve replacement (with a side note on hybrid operating rooms). Decision Support Document 18/Update 2011); *engleski* sustavni pregled (NICE. Interventional procedure overview of transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. April 2011, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11914/55669/55669.pdf>); *kanadski* („Transcatheter Aortic Valve Implementation for Aortic Stenosis: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines“, i

„Transcatheter Aortic Valve Implementation for Aortic Stenosis: Competency“, listopad 2011), kao i škotsko izvješće (Healthcare Improvement Scotland, kolovoz 2011.).

Znanstvene publikacije jedinog do sada završenog randomiziranog kliničkog ispitivanja tzv. „PARTNER TRIAL“, u kojem je korišten medicinski proizvod *Edwards SAPIENT™ Transcatheter Heart Valve*, kritički su analizirane sa strane Odjela, učinjene su tzv. „Evidence table“, procijenjen je rizik pristranosti (iskrivljena) Cochrane metodologijom, a kvaliteta dokaza procijenjena je po tzv. GRADE metodologiji (Dodatak I i II).

Randomizirano kontrolirano ispitivanje za medicinski proizvod *CoreValve sustav*, *Medtronic* je u tijeku (NCT01240902, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01240902>).

U svrhu dobivanja službenih podataka potrebnih za navedenu procjenu u Republici Hrvatskoj proslijeđeno je nekoliko dopisa ustanovama i stručnim društvima. Proslijeđen je dopis *Agenciji za lijekove i medicinske proizvode, HALMED-u* sa zamolbom dostave službene dokumentacije s podacima i detaljima o svim medicinskim proizvodima upisanim u Očevidnik medicinskih proizvoda Agencije za lijekove i medicinske proizvode, a koji se odnose na transkateterski implantacijski sustav aortalne valvule.

Proslijeđen je dopis *Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje, HZZO-u*, sa zamolbom dostave dolje navedenih podataka, u obliku kratkog upitnika, koji su nam neophodni za navedenu procjenu:

“Da li HZZO plaća troškove transkateterske implantacije aortne valvule, engl. TAVI?

Ako da, kolika je cijena procedure?

Kolika je cijena dva gore navedena medicinska proizvoda upisana u Očevidnik HALMED-a za navedenu proceduru?

Koliko je takvih zahvata napravljeno u Hrvatskoj i u kojim bolnicama?

Koliki se broj operativnih zahvata zamjene aortnog zalistka umjetnom valvulom godišnje napravi u Hrvatskoj, uz njihovu raspodjelu prema hrvatskim bolnicama koje vrše navedeni operativni zahvat?

Kolika je cijena navedenog operativnog zahvata?

Kolika je cijena aornih umjetnih valvula odobrenih za navedeni operativni zahvat?”

Proslijeđeni su dopisi Predsjednicima *Hrvatskog kardiološkog društva i Hrvatskog društva za kardiotorakalnu kirurgiju i anesteziologiju* sa zamolbom za dostavom dolje navedenih podataka, u obliku kratkog upitnika, koji su nam neophodni za navedenu procjenu:

„Prema procjeni Vaših stručnih društava, koliko je bolesnika u Hrvatskoj s teškom aornom stenozom koji trebaju operativno liječenje?

Koliko njih je visoko rizičnih za operativni zahvat?

Koliko njih ima apsolutnu kontraindikaciju za operativni zahvat?

Koliko je, prema Vašim spoznajama, transkateterskih implantacija aortne valvule, engl. TAVI, napravljeno u Hrvatskoj i u kojim bolnicama?

Prema Vašim spoznajama, koliki se broj operativnih zahvata zamjene aortnog zaliska umjetnom valvulom godišnje napravi u Hrvatskoj, uz okvirnu raspodjelu prema hrvatskim bolnicama koje vrše navedeni operativni zahvat?

S obzirom na potrebe multidisciplinarnog tima za transkatetersku implantaciju aortne valvule, imaju li Vaša Stručna društva donesen zajednički dokument o navedenoj proceduri ili kliničke smjernice, kao što ih imaju neka međunarodna stručna društva?"

Naknadno su proslijeđeni dopisi i *Nositeljima upisa u Očevidnik medicinskih proizvoda Medic d.o.o i Bormiamed d.o.o*, s obzirom da su podatci u Očevidniku medicinskih proizvoda HALMED-a poslovna tajna.

## **2. Bolest u kojoj se primjenjuje nova zdravstvena tehnologija, transkateterska implantacija aortne valvule**

### **2.1. Aortna stenoza**

Aortna stenoza (AS) je suženje ušća aortnog zaliska koje predstavlja fiksnu zapreku protoku krvi tijekom sistoličkog istiskivanja krvi iz lijeve klijetke. S obzirom na etiologiju javlja se kao prirodna greška aortnog zaliska (kao što je bikuspidni aortni zalistik, subvalvularna i supralvalvularna aortna stenoza) ili stečena bolest (kao reumatska aortna stenoza koja je posljedica reumatskog vaskulitisa, kalcificirajuća kao najčešća stečena bolest srčanih zalistaka u starijoj životnoj dobi, i rijetko izazvana vegetacijama u sklopu infekcijskog endokarditisa ili ateromima u hiperlipidemiji). Tri puta češća je u muškaraca, a s obzirom na produženi životni vijek u razvijenim zemljama, sve se više dijagnosticira kalcificirajuća aortna stenoza. U istraživanju provedenom u 25 europskih zemalja (the Euro Heart Survey (EHS), od 1197 slučajeva aortne stenoze, 82% bile su degenerativne, 11% reumatske, a 1% uzrokovane endokarditisom.

Simptomi aortne stenoze javljaju se u kasnom tijeku bolesti, kada se razvije kritična aortna stenoza. Zaduha, bol u prsištu i sinkopa tri su glavna simptoma aortne stenoze. Djeca i adolescenti koji nemaju simptome, ali imaju elemente teške aortne stenoze, imaju bitno povećan rizik nagle smrti prije pojave tipičnih simptoma bolesti. Nakon pojave simptoma klinički tijek je ubrzan, a preživljavanje bez kirurškog liječenja iznosi od 2-5 godina. Prosječno očekivano trajanje života u bolesnika sa simptomima, ako se ne podvrgnu kirurškom liječenju, iznosi oko 3 godine; nakon pojave angine pectoris 5 godina; nakon prve sinkope 3 godine; a nakon pojave popuštanja lijeve klijetke (insuficijencija srca) manje od 2 godine. Podjela težine insuficijencije srca prema ograničenju stupnja tjelesne aktivnosti koja se najčešće rabi je podjela na četiri stupnja (I-IV) prema New York Heart Association-NYHA, gdje kod I. stupnja nema ograničenja

tjelesne aktivnosti, do IV. stupnja uz nemogućnost bilo kakve tjelesne aktivnosti, uz simptome u mirovanju. Ehokardiografija je ključna neinvazivna metoda za analizu i praćenje morfoloških i funkcijskih promjena u aortnoj stenozu, a uz kliničku sliku odlučujuća je pri odlučivanju o načinu i vrsti liječenja. Invazivna dijagnostika indicirana je uoči planiranog kirušskog zahvata, prvenstveno radi koronarografije (u oko 50% bolesnika s aortnom stenozom nalazi se i koronarna bolest). Ako je transvalvularni gradijent veći od 75 mmHg, odnosno aortna valvularna površina manja od 0.6 cm<sup>2</sup>, radi se o teškoj aortnoj stenozu.

## **2.2. Liječenje aortne stenozu**

*Kiruška zamjena zalistka umjetnim* predstavlja zlatni standard u liječenju takvih bolesnika.

*Medikamentno liječenje* ne može zamijeniti kiruško liječenje i primijenjuje se u prijeoperacijskom razdoblju u pripremi bolesnika za kiruški zahvat.

*Perkutana balonska valvuloplastika* (engl. Baloon Aortic Valvuloplasty, BAV) ima ograničenu primjenu kod odraslih bolesnika, jer predstavlja visoko rizičan palijativni zahvat, uz smrtnost zahvata koji iznosi 3-5%, hospitalni mortalitet 7-13%, uz samo privremeno kliničko poboljšanje jer se restenoza javlja kod 65-77% bolesnika u razdoblju 6 mjeseci nakon zahvata.

*Transkateterska implantacija aortalne valvule* (engl. *Transcatheter Aortic Valve Insertion – TAVI*) predstavlja novu zdravstvenu tehnologiju kojom se postavlja umjetna aortna valvula uz pomoć katetera, bez zaustavljanja rada srca.

### **„Zlatni standard“ u liječenju teške aortne stenozu - Kiruška zamjena zalistka umjetnim**

Kiruška zamjena zalistka umjetnim, koristeći stroj za izvantjelesni krvotok (aparat srce-pluća), predstavlja zlatni standard u liječenju takvih bolesnika s oko 60.000 operacija godišnje u Europi. Kiruška zamjena aortne valvule vrši se umjetnom mehaničkom ili biološkom (tkivnom) valvulom medijalnom sternotomijom uz privremeno kardiopulmonalno premoštenje. Mehaničke proteze su dugotrajnije, ali zahtijevaju trajnu antikoagulacijsku terapiju. Biološke proteze ne zahtijevaju dugotrajnu antikoagulacijsku terapiju, uz trajnost od 15-20 godina.

Indicirana je u bolesnika sa simptomima odnosno u bolesnika s nalazom teške aortne stenozu neovisno o kliničkoj slici. Indikacije za kiruški zahvat propisane su smjernicama europskih i američkih kardioloških strukovnih udruga. Poodmakla životna dob ne smatra se kontraindikacijom za operativni zahvat. Perioperacijska smrtnost iznosi oko 2-3%. Prema podacima studije Euro Heart Survey (EHS) postoperativna smrtnost (nakon 30 dana) kod kiruške zamjene zalistka umjetnim (a bez istovremenog aortokoronarnog

premoštenja) iznosila je 2.7%, dok je kod njihove kombinacije iznosila 4.3%, u bolesnika dobi 64±13 godine (raspon 20-92 godine).

Nakon kiruške zamjene aortne valvule umjetnim zalistkom, petogodišnje preživljenje prema literaturnim podacima iznosi oko 75%, a desetogodišnje oko 50%.

Postoje različiti čimbenici koji utječu na razinu kiruškog rizika, kao što je hitnost samog zahvata, komorbiditet, klinički status, opremljenost centra i iskustvo. Kiruško liječenje predstavlja visoki rizik za neke bolesnike, kao one starije od 80 godina, s prethodnim kardijalnim operacijama, KOBP, perifernim vaskularnim bolestima, prethodnim moždanim udarom s deficitom, oslabljenom funkcijom lijeve klijetke, bubrežnom insuficijencijom, dijabetesom i hipertenzijom, deformitetima toraksa. Procijenjuje se da je oko 1/3 starijih bolesnika s aortnom stenozom inoperabilna.

Dva najčešća alata za procjenu kiruškog rizika su European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) i Society of Thoracic Surgery (STS) score.

European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE),

[www.euroscore.org](http://www.euroscore.org), uveden je 1999. godine za procjenu smrtnosti prilikom kiruškog zahvata, a koristi se za procjenu rizika smrti kod svih kardiokiruških zahvata, ne samo za aortnu stenozu. Prema literaturnim podacima, EuroSCORE može precijeniti kiruški rizik kod bolesnika s najvišim rizikom,. To je i potvrđeno (Meyo Clinic) na seriji kardiokiruških bolesnika gdje je 30-dnevni mortalitet bio 5.8% za razliku od procijenjenog, koji je iznosio 23.6%.

Procjena rizika prema tzv. STS score može se naći na web stranici [www.sts.org](http://www.sts.org); STS risk score 10% ili veći predstavlja visoki kiruški rizik.

### **2.3. Podatci o kiruškom liječenju aortne stenozе u Velikoj Britaniji i Škotskoj**

Prema Registru kardijalne kirurgije u Velikoj Britaniji koji obuhvaća i bolesnike iz Škotske u razdoblju od 2004. – 2008. učinjeno je 17.797 kiruških zamjena aortne valvule, te 12.646 kiruških zamjena aortne valvule uz istovremeno kardiovaskularno premoštenje (engl. CABG). U Škotskoj je zabilježeno 867 kiruških zamjena aortne valvule.

### **2.4. Podatci o kiruškom liječenju aortne stenozе u Hrvatskoj**

*Podatci Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO)*

Odgovori na zatražena pitanja („Koliki se broj operativnih zahvata zamjene aortnog zalistka umjetnom valvulom godišnje napravi u Hrvatskoj, uz njihovu raspodjelu prema hrvatskim bolnicama koje vrše navedeni operativni zahvat?; Kolika je cijena navedenog operativnog zahvata?; Kolika je cijena aortnih umjetnih valvula odobrenih za navedeni operativni zahvat?“) obrazloženi su sa strane HZZO-a.

## **Broj postupaka zamjene zalistka aorte biološkom protezom i bolničke zdravstvene ustanove u RH**

Prema podacima HZZO-a, dobivenih 31. siječnja 2012. godine, provedenom analizom DTS računa koje su bolničke zdravstvene ustanove u RH ispostavile Zavodu u razdoblju siječanj - studeni 2011. godine, utvrđeno je ukupno 329 postupaka zamjene zalistka aorte biološkom protezom. Broj postupaka u bolničkim zdravstvenim ustanovama prikazan je u Tablici 1.

Tablica 2.1. Podatci HZZO-a temeljem analize DTS računa o broju postupaka zamjene zalistka aorte biološkom protezom, razdoblje siječanj - studeni 2011. godine

<b>Naziv bolničke zdravstvene ustanove u RH</b>	<b>Broj postupaka zamjene zalistka aorte biološkom protezom</b>
KBC Zagreb	<b>89</b>
KB Dubrava	<b>84</b>
KBC Split	<b>46</b>
SB Magdalena	<b>46</b>
KBC Rijeka	<b>39</b>
KBC Osijek	<b>25</b>
<b>Ukupno</b>	<b>329</b>

### *Podatci Stručnih društava Hrvatskog liječničkog zbora*

Dva stručna društva HLZ, Hrvatsko kardiološko društvo i Hrvatsko društvo za kardiotorakalnu kirurgiju i anesteziologiju, zamoljena su za odgovore na slijedeća pitanja:

„Prema procjeni Vaših stručnih društava, koliko je bolesnika u Hrvatskoj s teškom aortnom stenozom koji trebaju operativno liječenje?; Koliko njih je visoko rizičnih za operativni zahvat?; Koliko njih ima apsolutnu kontraindikaciju za operativni zahvat?; Prema Vašim spoznajama, koliki se broj operativnih zahvata zamjene aortnog zalistka umjetnom valvulom godišnje napravi u Hrvatskoj, uz okvirnu raspodjelu prema hrvatskim bolnicama koje vrše navedeni operativni zahvat?“

Do zaključena pripreme ovog izvješća odgovori nisu zaprimljeni.

### **3. Opis nove zdravstvene tehnologije: Transkateterska implantacija aortne valvule (engl. TAVI)**

#### **3.1. Transkateterska implantacija aortne valvule (engl. Transcatheter Aortic Valve Implantation – TAVI)**

Transkateterska implantacija aortne valvule (engl. Transcatheter Aortic Valve Insertion – TAVI) predstavlja novu zdravstvenu tehnologiju i postupak kojim se umjetna aortna valvula postavlja uz pomoć katetera, bez zaustavljanja rada srca.

Prva TAVI učinjena je 2002. godine.

Prema podacima TAVI Registra u Velikoj Britaniji u 2007. godini učinjeno je njih 67, u 2008. 272 postupaka, te 533 postupka u 2009. godini. TAVI se primjenjuje za visoko rizične bolesnike s teškom aortnom stenozom i apsolutnom kontraindikacijom za kirurški zahvat.

Na europskom tržištu nalaze se dva modela: Sapien® (Edwards Lifesciences) i CoreValve® (Medtronic), dok je samo jedan model odobren na američkom tržištu, Sapien® (Edwards Lifesciences), što je posljedica različitih regulatornih postupaka u Europi i SAD-u.

Trenutačno je u fazi razvoja još 20-tak modela.

Postoji nekoliko načina implantacije transkateterskih aortnih proteza, odnosno inačica navedene procedure, a najčešće se izvode dvije: 1) transfemoralna, kroz femoralnu arteriju (još se naziva i perkutana, endovaskularna, transluminalna) i 2) transapikalna (ili transventrikularna), provođenjem katetera između rebara kroz apeks srca u lijevi ventrikul (ukoliko je nemoguća transfemoralna, radi ateroskleroze ili malog kalibra krvne žile). Kao alternativni retrogradni pristup transfemoralnom pristupu koristi se arterija subklavija. Transkateterska implantacija aortne valvule transapikalnim pristupom izvodi se u općoj anesteziji, a neovisno o pristupu potrebni su i ehokardiografija i radiološke metode s kontrastnim sredstvom. Animacija postupka može se pogledati na web stranicama znanstvenog časopisa, N Engl J Med („Video-two videos showing fluoroscopy and animation of the TAVI procedure“,

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1008232>.

Potrebno je precizno mjerenje dijametra aortnog prstena pomoću transtorakalnog, transezofagealnog UZV-a te MSCT-a. Rotacijska angiografija može omogućiti trodimenzionalnu rekonstrukciju aortnog korijena i pomoći boljem pozicioniranju aortne proteze.

TAVI je skupa procedura koja zahtijeva multidisciplinarni tim i opremu.

### **3.2. Medicinski proizvodi, odnosno modeli transkateterskih aortalnih proteza koji su trenutno dostupni na tržištu**

#### ***Europa***

Od 2007. na europskom tržištu nalaze se dva modela medicinskog proizvoda za navedenu proceduru: Sapien® (Edwards Lifesciences) i CoreValve® (Medtronic), od kada je implantirano na tisuće od svakog navedenog medicinskog proizvoda.

#### ***SAD***

U SAD-u, sa strane Američke agencije za hranu i lijekove, FDA, 2. studenog 2011., odobreno je stavljanje na tržište medicinskog proizvoda Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve (THV), model 9000TFX, sizes 23 mm and 26 mm, za transfemoralni pristup, a nakon objavljenih rezultata prvog randomiziranog kontroliranog ispitivanja, tzv. „PARTNER trial, Cohort B“. Indicirana je za bolesnike s teškom simptomatskom aornom stenozom koji su sa strane kardijalnog kirurga ocijenjeni kao inoperabilni i u kojih postojeći komorbiditet ne isključuje očekivane povoljne učinke nakon navedene procedure.

Zaštićeno ime medicinskog proizvoda je Edwards Sapien Transcatheter Heart Valve model 9000TFX, 23 and 26 mm, and accessories (RetroFlex 3 delivery system, models 9120FS23 and 9120BC23, RetroFlex Ballon Catheter, models 9120BC20, and 9120BC23, Crimper, models 9100CR23 and 9100CR26.

Medicinski proizvod za TAVI proceduru, CoreValve® (Medtronic), nalazi se u fazi randomiziranog kliničkog ispitivanja, nakon čijeg će završetka FDA donijeti odluku o stavljanju istoga na američko tržište.

#### ***Republika Hrvatska***

U Hrvatskoj u Očevidniku medicinskih proizvoda Hrvatske Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) upisana su dva medicinska proizvoda za transkatetersku implantaciju aortalne valvule:

- 1) TAVI.TRANSAORTIC VALVULA IMPLANT SISTEM namjene implantacijski sistem transaortalne valvule, proizvođača Edwards Lifescience LLC, One Edwards Way, Irvine, SAD, klase rizika III- nositelj upisan je BORMIAMED d.o.o., Zagreb, Radnička cesta 55a;
- 2) MEDTRONIC COREVALVE SUSTAV namjene perkutana zamjenska bioproteza za aortalni zalistak, proizvođača Medtronic Inc., 710 Medtronic Parkway, Minneapolis, SAD, klasa rizika III- nositelj upisa je MEDIC do.o.o, Zagreb, Trg Dražena Petrovića 3/VI.



S obzirom da je Člankom 43. Pravilnika o bitnim zahtjevima, razvrstavanju, sustavu kvalitete, upisu u očevidnik proizvođača i očevidnik medicinskih proizvoda te ocjenjivanju sukladnosti medicinskih proizvoda (Narodne novine, br. 43/10.), propisano da se dokumentacija i sve informacije vezane uz medicinski proizvod smatraju poslovnom tajnom, osim podataka koji su upisani u Očevidnik medicinskih proizvoda Agencije i odnose se na zaštićeno ime, namjenu, podatke o razvrstavanju u klasu medicinskih proizvoda, naziv proizvođača i nositelja upisa u očevidnik, nismo mogli dobiti detaljnije informacije o navedenim proizvodima iz HALMED-a, te smo zatražili dodatnu dokumentaciju od Nositelja odobrenja u Hrvatskoj: opis i namjenu medicinskog proizvoda, te uputu za uporabu na hrvatskom i engleskom jeziku, kao i njihovu cijenu.

### 3.3. Medicinski proizvod *Core Valve sustav, Medtronic*

*Core Valve sustav, Medtronic* (podatci dostavljeni od Nositelja upisa u Očevidnik medicinskih proizvoda, MEDIC do.o.o, Zagreb, Trg Dražena Petrovića 3/VI)

Nositelj upisa u Očevidnik medicinskih proizvoda (MEDIC do.o.o, Zagreb, Trg Dražena Petrovića 3/VI) navodi cijenu Core Valve sustava od 148.000,00 kn bez PDV-a (obzirom da se radi o implantatu PDV se obračunava po stopi od 0%).

Klinička bolnica Dubrava i Magdalena Klinika za kardiovaskularne bolesti su do sada jedine bolničke ustanove u kojima se ovaj sustav ugrađivao.

#### **Iz Upute za upotrebu na hrvatskom jeziku:**

Medicinski proizvod sastoji se od **perkutanog aortnog zalistka (bioproteze), sustava za uvođenje katetera (kateter), te sustava za potiskivanje u kateter.**

Uvođenju katetera **obvezno prethodi balonska valvuloplastika prirodnog aortnog zaliska**, što omogućava postavljanje bioproteze. Ovaj postupak smije se obavljati samo kada je moguće odmah izvršiti hitni kirurški zahvat na aortnom zalistku.

**Bioproteza** je namijenjena zamjeni prirodnog srčanog zalistka bez otvorene operacije srca te bez posljedičnog kirurškog uklanjanja nefunkcionalnog prirodnog zaliska.

Konstrukcija je izgrađena od nitinola, višerazinskog i samorastezljivog materijala nepropusnog za zračenje. **Bioproteza je izrađena od prišivenih listića zalistaka i ruba jednoslojnog *svinjskog* perikarda što čini konstrukciju od tri listića.**

Bioproteza je dostupna u rasponu promjera prstena aortnih zalistaka i ascendentne aorte:

Referentni broj	Veličina	Promjer prstena aortnog zalistka	Promjer ascendentne aorte
MCS-P3-640	26 mm	20 mm-23 mm	≤ 40 mm
MCS-P3-943	29 mm	23 mm-27 mm	≤ 43 mm
MCS-P3-3143	31 mm	26 mm-29 mm	≤ 43 mm

### **Sustav za uvođenje katetera (kateter)**

Kateter je kompatibilan sa žicom vodilicom dužine 0,889 mm (0,035 inča). Postoje 2 različita modela katetera; sa slojem za stabilizaciju AccuTrak (model DCS-C4-18 FR) i bez sloja za stabilizaciju (model DCS-C3-18 FR).

**Sustav za potiskivanje u kateter (CLS)** komprimira bioprotezu u kateter.

### **Indikacija**

Navedeni sustav indiciran je za bolesnike sa simptomatskom stenozom prirodnog aortnog zalistka zbog kojeg je potrebna zamjena zaliska te femoralnim ili subklavijskim/aksilarnim pristupnim žilama s promjerima  $\geq 6$  mm i anatomskim dimenzijama kao gore navedeno.

**Kontraindikacije** su: poznata preosjetljivost ili druge kontraindikacije za uzimanje aspirina, heparina, tiklopidina, klopidogrela, nitinola ili preosjetljivost na kontrastno sredstvo koje nije moguće suzbiti lijekovima, sepsa, uključujući aktivni endokarditis, nedavni infarkt miokarda (u zadnjih 30 dana), tromb u lijevom ventrikulu ili atriju potvrđen ehokardiografski, nekontrolirana atrijska fibrilacija, insuficijencija mitralnog ili trikuspidalnog zaliska > II stupnja, prethodna zamjena aortnog zalistka (mehanički zalistak ili bioprostetički zalistak sa stentom), progresivni ili nedavni CVI, hemoragijska dijateza ili koagulopatija ili bolesnikovo odbijanje transfuzije, progresivna bolest s očekivanim životnim vijekom < 1 godine, klirens kreatinina <20 ml/min, aktivni gastritis ili ulkusna bolest, trudnoća, bolesnici s vaskularnim stanjima koja onemogućavaju uvođenje i endovaskularni pristup aortnom zalistku, bolesti kod kojih dolazi do simptomatskog suženja >70% karotidnih ili vertebralnih arterija ili aneurizma abdominalne ili torakalne aorte.

### **Individualizacija liječenja**

Opisane rizike i pogodnosti treba pažljivo razmotriti za svakog bolesnika prije upotrebe sustava Medtronic CoreValve. Treba razmotriti rizik dugotrajne antikoagulacijske i/ili antitrombocitne terapije.

### **Mogući neželjeni događaji**

Mogući neželjeni događaji koje je moguće povezati s upotrebom sustava Medtronic CoreValve su između ostalih: komplikacije na mjestu uvođenja (bol, krvarenje, hematoma, pseudoaneurizma), akutno začepljenje srčanih krvnih žila, akutni infarkt miokarda, alergijska reakcija na antritrombocitnu terapiju ili kontrastno sredstvo, oštećenje ascendentne aorte, poremećaji provodnog sustava srca (AV blok, blok lijevog agranka Hissova snopa, asistolija), smrt, embolizacija, hitna balonska valvuloplastika, hitna perkutana koronarna intervencija, hitan kirurški zahvat (zamjena srčanog zalistka, koronarna prenosnica), krvarenje koje zahtijeva transfuziju, hipotenzija ili hipertenzija, infekcije, ishemija miokarda, insuficijencija mitralnog zalistka, nestrukturane disfunkcije (propuštanje, insuficijencija, stenoza), perforacija miokarda ili krvne žile, moždani udar, tromboza, tamponada srca, disekcija ili spazam žile, ventrikularne aritmije.

**Potrebni materijali za navedeni postupak, a koji nisu uključeni u sustav Medtronic CoreValve** su: sterilna fiziološka otopina, posuda za ispiranje (3 komada) i posuda za punjenje (1 komad), sterilna štrcaljka od 10 ml (10 cm<sup>3</sup>), dodatna žica vodilica minimalne duljine 0,889 mm (0,035 inča) x 240 cm, balon za valvuloplastiku, standardni materijali.

Implantaciju sustava CoreValve Medtronic **smiju obavljati samo liječnici koji su prošli obuku** za CoreValve.

### **3.4. Medicinski proizvod za transfemoralni i transapikalni pristup, *Edwards Lifesciences***

*Edwards NovaFlex Transfemoral Delivery System i Edwards Ascendra 2 Transapical Delivery System (Edwards Lifesciences)* (podatci dostavljeni od Nositelja upisa u Očevidnik medicinskih proizvoda, BORMIAMED d.o.o., Zagreb, Radnička cesta 55a)

#### **3.4a Medicinski proizvod za TRANSFEMORALNI PRISTUP** (Sustav od 23 mm-9355NF23 i Sustav od 26 mm-9355NF26)

**Edwards SAPIENT XT bioproteza (eng. THV), NovaFlex+ sustav za uvođenje i dodatci** namijenjeni su pacijentima sa simptomatskom kalcificiranom aortnom stenozom (područje aortne valvule <1,0 cm<sup>2</sup>) kod kojih je potrebna zamjena aortne valvule (engl. AVR), te koji imaju procijenjen operativni/proceduralni rizik smrtnosti  $\geq 15\%$ . Još uvijek nije utvrđena dugotrajna izdržljivost bioproteze, preporuča se pažljivo i neprekidno medicinsko praćenje, radi procjene rada umjetnog zaliska. Postupak se treba izvoditi pod fluoroskopskom kontrolom.

Implantaciju smiju obavljati samo liječnici koji su prošli obuku tvrtke Edwards Lifescience. Liječnik koji provodi implantaciju mora biti iskusan s balonskom aortnom valvuloplastikom.

**Medicinski proizvod NovaFlex+ transfemoralni komplet** sastoji se od: **Edwards SAPIENT XT transkateterska srčana valvula, NovaFlex+ sustav za uvođenje** (uključuje Qualcrimp pribor za stezanje, 93300QC i dvodijelni zaustavljač stezanja), **Edwardsov proširivi komplet za uvođenje katetera, Komplet retroflex dilatatora, Edwardsov transfemoralni kateter s balonom, Kliješta za „krimpanje“, Atrion QL2530 uređaj za napuhavanje.**

<b>Edwards SAPIENT XT transkateterska srčana valvula</b>	9300TFX (23 mm)	9300TFX (26 mm)
<b>NovaFlex+ sustav za uvođenje</b> (uključuje Qualcrimp pribor za stezanje,	9355NF23	9355NF26

93300QC i dvodijelni zaustavljač stezanja)		
<b>Edwardsov proširivi komplet za uvođenje katetera</b>	916ES23	918ES26
<b>Komplet retroflex dilatatora</b>	9100DKS	9100DKS
<b>Edwardsov transfemoralni kateter s balonom</b>	9350BC20	9350BC23
<b>Kliješta za „krimpanje“</b>	9350CR	9350CR
<b>Atrion QL2530 uređaj za napuhavanje</b>	96402	96402

### **Edwards SAPIENT XT transkateterska srčana valvula**

**Edwards SAPIENT XT transkateterska srčana valvula (bioproteza, engl. THV) sastoji se od radiološki nepropusnog okvira od kobalt-kroma koji se može proširiti balonom, trikuspidne valvule iz *govedeg* perikarda i polietilen tereftalat materijala.** Bioproteza je predviđena za implantaciju u prirodnom opsegu veličine prestena u usporedbi sa sljedećim mjerenjima transezofagealne ehokardiografije:

<b>Veličina prstena prorodnog zaliska</b>	<b>Veličina bioproteze</b>
18-22 mm	23 mm
21-25 mm	26 mm

### **NovaFlex+ sustav za uvođenje**

Sadrži ručku koja sadrži Flex kotačić radi artikulacije Flex katetera, zakošeni vrh na distalnom kraju sustava za uvođenje koji olakšava prijelaz preko native valvule i balonski kateter za postavljanje bioproteze. Ručka sadrži Flex indikator položaja katetera koji pokazuje je li Flex kateter spojen ili ne, kotačić za poravnanje bioproteze tijekom poravnanja valvule, gumb za pritiskanje/otpuštanje koji omogućuje pokretljivost među položajima ručke i priključak za ispiranje Flex katetera. Sonda se nalazi unutar lumena vodilice sustava za uvođenje. Kateter s balonom sadrži radiološki nepropusne oznake za poravnanje valvula koje određuju položaj poravnanja valvule i radnu duljinu balona.

<b>Model</b>	<b>Nominalni promjer balona</b>	<b>Nominalni volumen napuhavanja</b>	<b>Nazivni volumen pucanja (RBP)</b>
9355NF23	23 mm	17 ml	7 atm (709 kPa)
9355NF26	26 mm	22 ml	7 atm (709 kPa)

### **Pribor za stezanje**

Pribor za stezanje Qualcrimp (pakiran s NovaFlex+sustavom za uvođenje) koristi se tijekom stezanja bioproteze.

### **Edwardsov proširivi komplet za uvođenje katetera**

Sadrži proširivi omotač koji osigurava pristup u ciljano žili uz održavanje hemostaze i privremeno povećava svoj promjer kako bi se omogućio prolaz elemenata; uvodnik s hidrofilnim premazom, koji olakšava ulaz i praćenje omotača unutar krvne žile; uvlačač koji se može koristiti kao pomoć pri uvlačenju uređaja u omotač i koji se može ukloniti kako bi se iskoristila cijela radna duljina umetnutog uređaja.

Predviđen je za uvođenje intervencijskih uređaja u vaskularni sustav; kontraindiciran je na vijugavim ili kalcificiranim žilama koje mogu onemogućiti sigurni ulaz uvodnika i omotača.

Edwardsov proširivi omotač mora se koristiti s kompatibilnom žicom vodilicom od 0.89 mm (0,035 inča) kako ne bi došlo do ozljeđivanja žile.

Mogući štetni događaji: komplikacije povezane sa standardnom kateterizacijom i uporabom angiografije uključuju, ali nisu ograničene na alergijske reakcije na anesteziju ili kontrastni medij, ozljede koje podrazumijevaju perforaciju ili resekciju krvnih žila, ozljede na mjestu uvođenja, trombozu, formiranje embolije i otkidanje plaka koje može rezultirati opstrukcijom distalne krvne žile, ishemijom i/ili smrću.

**Komplet RetroFlex dilatatora** sadrži set zakošenih dilatatora s hidrofilnim premazom koji se koriste za rastezanje arterija.

### **Edwardsov transfemoralni kateter s balonom**

#### **Kliješta za „krimpanje“**

Služe za smanjivanje promjera bioproteze kako bi se postavila na sustav za uvođenje; sastoje se od mehanizma za kompresiju koji se zatvara pomoću ručke na kućištu.

#### **Atrion QL2530 uređaj za napuhavanje**

Koristi se tijekom predilatacije nativne valvule i ugradnje bioproteze.

### **Potrebna oprema za navedenu proceduru:**

Standardna laboratorijska oprema za srčanu kateterizaciju;

Fluoroskopija (fiksni, mobilni ili polumobilni fluoroskopski sustavi prikladni za uporabu pri perkutanom koronarnim intervencijama);

Transezofagealni ili transtorakalni ehokardiograf;

Duljina razmjene 0,89 mm (0,035 inča) izuzetno čvrsta žica vodilica;

Srčani stimulator (PM) i njegova elektroda;

NovaFlex+ transfemoralni komplet: Edwards Sapien TX bioproteza, NovaFlex+ sustav za uvođenje, Edwardsov proširivi komplet za uvođenje katetera, Komplet RetroFlex dilatatora, Edwardsov transfemoralni kateter s balonom ili nadomjesni, Kliješta za krimpanje, Atrion QL2530 uređaj za napuhavanje (x2);

Sterilni umivaonici za ispiranje, sterilna fiziološka otopina, sterilna heparinizirana slana otopina i razrijeđeni kontrastni medij koji ne propušta zračenje (15:85 umjereno do slana otopina);

Sterilni stol za bioprotezu i pripremu uređaja;

Štrcaljka od 20 ml ili veća;

Štrcaljka od 50 ml ili veća;

Visokotlačni trokraki zaustavni ventil (2x).

Potrebno je obaviti supraaortalni angiogram s projekcijom prirodne aortne valvule okomito na zaslon, procijeniti udaljenost ušća lijeve i desne koronarne arterije od aortnog prstena obzirom na visinu protetičkog okvira bioproteze, umetnuti elektrodu srčanog stimulatora (PM) dok se njezin distalni kraj ne smjesti u desni ventrikul, namjestiti parametre stimulacije, uz provjeru stimulacije.

### **Predilatacija prirodnog zalistka i uvođenje bioproteze**

Predilatacija prirodne valvule i uvođenje prostetičke valvule moraju se izvoditi pod djelovanjem lokalne/ili opće anestezije s hemodinamskim monitoriranjem u laboratoriju za kateterizaciju/hibridnoj operacijskoj dvorani s fluoroskopskim i ehokardiografskim mogućnostima snimanja.

Detaljan postupak uvođenja bioproteze prikazan je u uputi.

Nakon implantacije potrebno je unijeti sve tražene podatke u Obrazac za registraciju pacijenta koji se nalazi u pakiranju svake bioproteze.

### **Kontraindikacije:**

Uporaba Edwards SAPIENT XT bioproteze s NovaFlex+ sustavom za uvođenje i dodatcima kontraindicirana je u bolesnika s kongenitalnom unikuspidnom ili kongenitalnom bikuspidnom aortnom valvulom, nekalcificiranom aortnom valvulom, nevalvularnom aortnom stenozom, predominantnom aortnom regurgitacijom >3+, dokazom o postojanju intrakardijalne mase, tromba ili vegetacije, teškom ventrikularnom disfunkcijom s EF <20%, već postojećom prostetičkom srčanom valvulom na mjestu aorte, teškom (većom od 3+) miralnom insuficijencijom, hipertrofičnom kardiomiopatijom s ili bez opstrukcije, aktivnim bakterijskim endokarditisom ili drugim aktivnim infekcijama, nestabilnom anginom povezanom s bolešću koronarnih arterija, nesposobnošću tolerancije antikoagulacijske/antitrombocitne terapije, preosjetljivost na kontrastni medij, teškom bubrežnom insuficijencijom, teškom torzijom ili bolešću aorte koja uključuje aneurizmu abdominalne ili torakalne aorte, svojstvima ileofemoralnih krvnih žila radi kojih bi se isključivalo sigurno postavljanje uvodnica kao što je teška opstruktivna kalcifikacija ili teška torzija, primjetnim ateromom femoralne i ilijačne krvne žile, ileofemoralnim krvnim žilama <6 mm za sustav od 23 mm ili <6,5 mm za sustav od 26 mm.

### **Mogući štetni događaji:**

Komplikacije povezane sa standardnom srčanom kateterizacijom, balonskom aortnom valvuloplastikom i uporabom anestetika uključuju, ali se ne ograničavaju na abnormalne laboratorijske nalaze, alergijske reakcije na anesteziju ili kontrastni medij, anemiju, anginu, aritmiju, šum srca, krvarenje, ozljede kardiovaskularnog sustava uključujući perforaciju ili disekciju krvnih žila, ventrikula, miokardijskih ili valvularnih struktura zbog čega može biti potrebna intervencija, ozljedu provodnog sustava, koja može zahtijevati postavljanje trajnog srčanog stimulatora, smrt, embolizaciju koja uključuje

zrak, kalcificirani valvularni materijal ili tromb, netoleranciju na vježbe ili slabost, femoralnu AV fistulu ili pseudoaneurizmu, zastoj rada srca, hematom, krvarenje koje zahtijeva transfuziju ili intervenciju, hipertenziju/hipotenziju, infekciju, uključujući sepsu i endokarditis, upalu, infarkt miokarda, bol ili promjene na mjestu ugradnje, paralizu, perikardijalni izljev krvi/tamponada, trajnu onesposobljenost, pleuralnu efuziju, plućni edem, bubrežnu insuficijenciju, ponovnu operaciju, restenozu, retroperitonealno krvarenje, moždani udar/prolazni ishemički napad, sinkopu, perifernu sustavnu ishemiju/oštećenje živaca.

Pored navedenih, dodatni potencijalni rizici specifično vezani uz postavljanje aortne valvule i bioprotetičkih srčanih valvula uključuju, ali nisu ograničeni na slijedeće: zatajenje srca/niski minutni volumen, srčani zastoj, kardiogeni šok, zapriječen koronarni protok/narušavanje transvalvularnog protoka, propadanje uređaja, eksplantaciju uređaja, embolizaciju uređaja, migraciju ili nepravilno postavljanje uređaja zbog čega može biti potrebna intervencija, trombozu uređaja što može zahtijevati intervenciju, hitnu operaciju srca, endokarditis, hemolizu, krvarenje, ozljede na mjestu venoznog ili arterijskog pristupa koje povlače korektivni kirurški zahvat, ponovna operacija koja se ne smatra hitnom, nestrukturna disfunkcija, transvalvularno ili paravalvularno propuštanje, strukturalno propadanje valvule (trošenje, rascjep, kalcifikacija, kidanje trikuspidnog tkiva/kidanje s mjesta postavljanja stenta, uvlačenje trikuspidnog tkiva, razdvajanje komponenti prostetičke valvule po šavu, ruptura korde tendineje srčane valvule, zadebljanje, stenozu ili drugo), valvularnu regurgitaciju, stenozu valvule, valvularnu trombozu.

### **3.4b Medicinski proizvod za TRANSAPIKALNI PRISTUP**

Uvođenje transkateterskog srčanog zalistka smije izvesti samo liječnik koji je prošao obuku Edwards Lifescienza.

Ascendra komplet za transapikalni pristup, indiciran je za uporabu kod pacijenata s teškom kalcificiranom aortnom stenozom koja zahtijeva zamjenu aortnog zalistka s procijenjenim rizikom operativne/proceduralne smrtnosti od  $\geq 15\%$  kao što je procijenjeno alatom za procjenu rizika poput Logistic EuroSCORE ili STS-PROM.

Korištenje EDWARDS SAPIENT XT bioproteze s Ascendra sustavom za uvođenje i priborom **kontraindicirani** su kod bolesnika s kongenitalnim unikuspidalnim ili kongenitalnim bikuspidalnim aortnim zalistkom, dokazom o postojanju intrakardijalne mase, tromba ili vegetacije, aktivnom infekcijom ili endokarditisom, nesposobnošću tolerancije antikoagulacijske /antitrombocitne terapije.

Nepropisno određivanje bioproteze može dovesti do propuštanja, migracije, embolije ili ruptуре prstena. Još uvijek nije utvrđena dugotrajna izdržljivost bioproteze, preporuča se pažljivo i neprekidno medicinsko praćenje, radi procjene rada zaliska.

## Medicinski proizvod Ascendra komplet za transapikalni pristup - Sustav od 29 mm 9350AS129

<b>Transkateterski srčani zalistak</b>	
Transkateterski srčani zalistak Edwards SAPIENT XT	<b>9300TFX (29 mm)</b>
<b>Ascendra sustav za uvođenje</b>	
Ascendra komplet omotača za uvodnike	<b>9100IS</b>
Ascendra kateter s balonom	<b>9350BCL29</b>
<b>Kateter za preddilataciju</b>	
Ascendra kateter s balonom za aortnu valvuloplastiku	<b>9100BAVC (20 mm)</b>
<b>Pribor</b>	
Stezač	<b>9350CR</b>
Atrion QL2530 uređaj za napuhavanje	<b>96402 (25 ml)</b>
Atrion QL4015 uređaj za napuhavanje	<b>96313 (40 ml)</b>

### Opis medicinskog proizvoda

#### Transkateterski srčani zalistak Edwards SAPIENT XT

Bioproteza se sastoji od radiološki nepropusnog, kobalt-krom okvira koji se može proširiti balonom, trikuspidne valvule iz *govedeg* perikarda i polietilen tereftalat (PET) materijala. Predviđen je za implantaciju u prirodnom opsegu veličine prstena u usporedbi sa sljedećim mjerenjima transezofagealne ehokardiografije (TEE):

<b>Veličina prstena prirodnog zaliska</b>	<b>Veličina bioproteze</b>
24-27 mm	29 mm

#### Ascendra komplet omotača za uvodnike

Ascendra omotač uvodnika ima marker neproziran za zračenje, za vizualizaciju vrha omotača i oznake dubine, koje nisu neprozirne za zračenje, na distalnom tijelu omotača. Proksimalni kraj Ascendra omotača uvodnika sadrži bočni otvor i tri hemostazna zaliska. Dilator se isporučuje s Ascendra omotačem za uvodnik. Dilator ima oznaku neprozirnu za zračenje na distalnom kraju gdje započinje suženje.

#### Ascendra kateter s balonom

Ascendra sustav katetera s balonom sastoji se od katetera s balonom i uvodnika. Dvije trake koje su neprozirne za zračenje na tijelu katetera definiraju položaj na balonu u kojemu se mora stegnuti bioproteza i osigurati vizualizacija balona. Kateter ima mehanizam za skretanje koji služi za upravljanje balonom. Uvodnik omogućava postavljanje stegnute bioproteze kroz hemostazne zalistke. Zatvarač se također pakira s Ascendra kateterom s balonom i koristi se sa stezačem.

**Ascendra kateter s balonom za aortnu valvuloplastiku**, upute za korištenje Ascendra model 9100BAVC.



### **Stezač i zatvarač**

Stezač je uređaj za kompresiju, koji nije u dodiru s pacijentom koji smanjuje ukupni promjer bioproteze s njezine proširene veličine na njenu stegnutu (montiranu) veličinu, učinkovito montirajući bioprotezu na njen kateter s balonom. Stezač se sastoji od kućišta i plastičnog mehanizma za kompresiju koji stvara otvor koji se zatvara pomoću ručke na kućištu. Zatvarač (dolazi s Ascendra kateterom s balonom) se umeće u stezač za vrijeme stezanja bioproteze. Zatvarač ima i mjerač balona koji služi za provjeru promjera balona katetera u napuhanom stanju.

### **Uređaji za napuhavanje Atrion**

Uređaji za napuhavanje Atrion QL2530 koriste se za vrijeme predilatacije prirodne valvule i uređaja za napuhavanje Atrion QL4015 koji se koristi pri postavljanju bioproteze.

### **Potrebna oprema:**

Laboratoriju za kateterizaciju/hibridna operacijska dvorana;

Oprema za standardnu kardiološku kateterizaciju i pribor te pristup standardnoj opremi i priboru za operacije;

Fluoroskopija (fiksni, mobilni ili polumobilni fluoroskopski sustavi prikladni za uporabu pri perkutanim koronarnim intervencijama);

Transezofagealni ili transtorakalni ehokardiograf;

180 cm ili 260 cm x 0,89 mm (0,035 inča) kruta ili posebno kruta žica vodilica i zamjenska duljine 0,89 mm posebno kruta žica vodilica;

Srčani stimulator (PM) i elektrode za stimuliranje;

Ascendra komplet za transapikalni pristup: Edwards Sapiient XT bioproteza, Ascendra kateter s balonom, Ascendra komplet omotača za uvednike, Ascendra kateter s balonom za aortnu valvuloplastiku (20 mm), Stezač, Uređaji za napuhavanje Atrion (2x);

Sterilni umivaonici za ispiranje, sterilna fiziološka otopina, sterilna heparinizirana slana otopina i razrijeđeni kontrastni medij koji ne propušta zračenje (15:85 umjereno do slana otopina);

Sterilni stol za bioprotezu i pripremu uređaja;

Štrcaljka od 50 ml ili veća s luer bravom;

Visokotlačna trosmjerna slavina.

### **Predilatacija prirodnog zalistka i uvođenje bioproteze**

Predilatacija prirodne valvule i uvođenje prostetičke valvule moraju se izvoditi pod djelovanjem opće anestezije s hemodinamskim praćenjem u laboratoriju za kateterizaciju/hibridnoj operacijskoj dvorani s fluoroskopskim i ehokardiografskim mogućnostima snimanja.

Upotreba kardiopulmonalnog premoštenja (aparata srce-pluća) nije potrebna, ali mora biti u pripremi ukoliko zatreba.

Detaljan postupak apikalnog pristupa, predilatacije prirodnog zalistka i uvođenja bioproteze prikazan je u uputi proizvođača. Potrebno je postupati pažljivo kako bi se izbjeglo oštećenje mekog tkiva, srca, aorte, prirodnog zalistka ili stijenke klijetke tijekom umetanja, pozicioniranja i uklanjanja uređaja. Vrh srca pristupa se kroz prednju minitorakotomiju u prostoru između 5. ili 6. rebra. Aortnom zalistku prisupa se koristeći standardne transapikalne tehnike.

Za potvrdu položaja i mjera prostetičke valvule potrebno je izmjeriti hemodinamske parametre. Obaviti supraaortni angiogram radi procjene rada uređaja i koronarnu prohodnost, izmjeriti i zabilježiti transvalvularne gradijente tlaka, procijeniti prilagođenost zalistka, odstraniti sve uređaje i zatvoriti pristupno mjesto.

Nakon implantacije potrebno je unijeti sve tražene podatke u Obrazac za registar pacijenta koji se nalazi u pakiranju svake bioproteze.

### **Mogući štetni događaji**

Komplikacije vezane sa standardnom srčanom kateterizacijom, balonskom aortnom valvuloplastikom (BAV) i uporabom anestetika uključuju, ali ne ograničavaju na: abnormalne laboratorijske nalaze, smrt, šum srca, krvarenje, ozljede kardiovaskularnog sustava uključujući perforaciju ili disekciju krvnih žila, ventrikula, miokarda ili valvularnih struktura zbog čega može biti potrebna operacija, infarkt miokarda, anginu, sinkopa, moždani udar/prolazni ishemički napad ili neurološke promjene, zračna embolija, trombembolija, zastoj rada srca, krvarenje koje zahtijeva transfuziju ili intervenciju, hematoma, anemiju uključujući hemolitičku, hipertenziju/hipotenziju, bubrežnu insuficijenciju, reoperaciju, alergijske reakcije na anesteziju ili kontrastni medij, aritmiju, šum srca, ozljedu provodnog sustava, koja može zahtijevati postavljanje trajnog srčanog elektrostimulatora, netoleranciju na vježbe ili slabost, AV fistulu, infekciju, uključujući sepsu i endokarditis, upalu, bol ili promjene na mjestu ugradnje, paralizu, perikardijalni izljev /tamponada, trajnu onesposobljenost, pleuralnu efuziju, plućni edem, bubrežni zastoj, ponovnu operaciju, restenozu, neravnotežu elektrolita, smetnje s papilarnim mišićima i/ili funkcijom mitralnog zalistka od sustava za uvođenje ili pogrešno postavljene žice vodilice, razderotina zalistka ili trauma.

Pored navedenih rizika, dodatni potencijalni rizici specifično vezani uz postavljanje aortnog zalistka i bioprotetičkog srčanog zalistka uključuju, ali nisu ograničeni na slijedeće: zatajenje srca/niski minutni volumen, srčani zastoj, kardiogeni šok, zapriječen koronarni protok/narušavanje transvalvularnog protoka, propadanje uređaja, eksplantaciju uređaja, embolizaciju uređaja, migraciju ili nepravilno postavljanje uređaja zbog čega može biti potrebna intervencija, trombozu uređaja što može zahtijevati intervenciju, hitnu operaciju srca, hemolizu, krvarenje, ozljede na mjestu venoznog ili arterijskog pristupa koje povlače korektivni kirurški zahvat, ponovna operacija koja se ne smatra hitnom, nestrukturalna disfunkcija, transvalvularno ili paravalvularno propuštanje, strukturalno propadanje valvule (trošenje, rascjep, kalcifikacija, kidanje trikuspidnog tkiva/kidanje s mjesta postavljanja stenta, uvlačenje trikuspidnog tkiva, razdvajanje komponenti prostetičke valvule po šavu, ruptura korde tendineje srčane valvule, zadebljanje, stenozu

ili drugo), valvularnu regurgitaciju, stenozu valvule, valvularnu trombozu, ozljede na mjestu srčanog pristupa za koji je potrebna intervencija pa i kirurški zahvat.

### **3.5. Podatci o liječenju aortne stenozе transkateterskom implantacijom aortne valvule**

#### ***Hrvatska***

##### *Podatci Nositelja upisa u Očevidnik medicinskih proizvoda*

Prema podacima Nositelja upisa u Očevidnik medicinskih proizvoda (MEDIC do.o.o, Zagreb, Trg Dražena Petrovića 3/VI) Klinička bolnica Dubrava i Magdalena Klinika za kardiovaskularne bolesti su do sada jedine bolničke ustanove u kojima se CoreValve sustav ugrađivao.

Nema takvih podataka sa strane Nositelja upisa Edwards Sapien sustava u Očevidnik medicinskih proizvoda.

##### *Podatci HZZO-a*

Prema saznanjima Zavoda, postupak transkateterske implantacije aortne valvule provode KB Dubrava i „Magdalena“- klinika za kardiovaskularne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku.

##### *Podatci Stručnih društava Hrvatskog liječničkog zbora*

Dva stručna društva HLZ, Hrvatsko kardiološko društvo i Hrvatsko društvo za kardiotorakalnu kirurgiju i anesteziologiju, zamoljena su za dostavom određenih podataka, ali do zaključena pripreme ovog izvješća navedeni nisu zaprimljeni.

#### ***Velika Britanija***

Prema podacima **TAVI Registra** u Velikoj Britaniji učinjeno je njih 67 u 2007. godini, 272 u 2008., te 533 u 2009. godini. Dakle zabilježene su 862 TAVI procedure u Engleskoj od siječnja 2007. do prosinca 2009. Škotska nema TAVI centara, a mali broj bolesnika upućuje se na TAVI proceduru u Veliku Britaniju. U Škotskoj se procjenjuje potreba za oko 80 TAVI procedura godišnje.

#### ***Belgija***

U Belgiji postoje 22 centra koja koriste navedenu proceduru koristeći isključivo jedan od dva trenutačno dostupna medicinska proizvoda na tržištu.

Prema podacima belgijskog TAVI Registra ukupno je do travnja 2010. godine liječeno 328 bolesnika u 15 centara. Vrijeme praćenja nije navedeno. Osam centara implantiralo je CoreValve transfemoralnim ili subklavijskim pristupom kod 141 bolesnika, a 7 centara Sapien bioprotezu kod 187 bolesnika (kod njih 99 transfemoralnim i kod njih 88 transapikalnim pristupom). Mortalitet nakon 30 dana s transfemoralnim Sapien

medicinskim proizvodom bio je 6% (u 99 bolesnika od ukupno 328 TAVI bolesnika). U svibnju 2011. novi podatci Belgijskog TAVI registra prikazani su na EuroPCR 2011 konferenciji: fransfemoralnim pristupom Sapien medicinskog proizvoda liječeno je 173 bolesnika od ukupno 600 TAVI bolesnika. Kaplan-Meier krivulje ukazuju na nepromijenjeni (6%) 30-dnevni mortalitet. Prema procjenama između travnja 2010. i svibnja 2011. godine izvršeno je oko 270 TAVI procedura u Belgiji.

#### **4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života**

##### **4.1. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)**

*Kliničko ispitivanje „PARTNER“, engl. THE PARTNER TRIAL-Placement of AoRTic TraNscathetER Valves Trial: COHORT A, COHORT B (on medical device: Edwards SAPIEN™ Transcatheter Heart Valve): Ustroj istraživanja i rezultati kliničke učinkovitosti, sigurnosti i kvalitete života*

„PARTNER“ (THE PARTNER TRIAL-Placement of AoRTic TraNscathetER Valves Trial) randomizirano kliničko ispitivanje provedeno je na traženje i pod kontrolom FDA, a radi davanja dozvole za stavljanje na američko tržište medicinskog proizvoda Sapien bioproteze i sustava za TAVI.

Provedena je multicentrična, otvorena, randomizirana studija sponzorirana sa strane Edwards Lifescience, LLC, u 25 centara (21 u SAD, tri u Kanadi i jedan centar u Njemačkoj).

Pogodni za studiju bili su bolesnici sa simptomatskom teškom aortnom stenozom kao kandidati za operativni zahvat zamjene aortne valvule. Nakon provedenog probira podijeljeni su u dvije skupine: Kohortu A i Kohortu B. Kohorta A sadržavala je visoko rizične bolesnike za operativni zahvat, s barem 10% rizikom prema STS ljestici, ili barem 15% rizikom radi drugih ozbiljnih problema koji nisu uključeni u alat za procjenu rizika tzv. STS score.

Kohorta B uključila je inoperabilne bolesnike, ocijenjene s barem dva kardiokirurga, ili radi anatomskih razloga (npr. malformacije prsnog koša, prijašnje operacije prsnog koša, „porculanske aorte“) ili radi komorbiditeta (drugih ozbiljnih teških bolesti).

U Kohorti A koristila su se oba TAVI pristupa; transfemoralni i transapikalni. U Kohorti B korišten je samo transfemoralni TAVI pristup.

U Kohorti A bolesnici su randomizirani u dvije grupe, bolesnici za operativni zahvat (N=351) i bolesnici za TAVI proceduru (N=348) (korištena su oba pristupa zajedno u analizi ukupnog mortaliteta u usporedbi s operativnim zahvatom, 244 bolesnika transfemoralnim pristupom, 104 bolesnika transapikalnim pristupom).

U Kohorti B bolesnici su randomizirani u dvije grupe, bolesnici za TAVI proceduru (korišten je samo transfemoralni pristup (N=179) odlukom sponzora, iako su oba pristupa bila originalno zatražena od FDA) i grupu bolesnika na standardnoj terapiji, N=179 (farmakoterapija koja je u većine, njih 83.8%, nadopunjena i balonskom valvuloplastikom).

Glavne značajke i rezultati kliničkog ispitivanja kao i kvaliteta dokaza prikazani su u Dodatku I i II.

#### *Klinička učinkovitost i sigurnost*

U Kohorti A, nije bilo statistički značajne razike u mortalitetu nakon 30 dana, te mortalitetu nakon 1. godine između intervencijske i kontrolne skupine bolesnika. Bilo je značajno više vaskularnih komplikacija nakon TAVI procedure, značajno više moždanog udara (i nakon 30 dana i nakon 1. godine), ali značajno više krvarenja nakon operativnog zahvata. Broj rehospitalizacija bio je približno jednak, a srčana funkcija bolja nakon 30 dana u TAVI grupi, ali bez razlike nakon 6 mjeseci i 1. godine.

U Kohorti B liječenje TAVI procedurom rezultiralo je smanjenjem apsolutnog 1-godišnjeg mortaliteta od 20% (30.7% : 50.7%,  $p < 0.001$ ) u usporedbi sa standardnom terapijom. Bilo je više vaskularnih komplikacija nego u standardnoj grupi (30.7% : 5% nakon 30 dana), značajno više moždanih udara, i nakon 30 dana (6.7% : 1.7%), i nakon 1. godine (10.6% : 4.5%). Bilo je značajno manje rehospitalizacija vezanih uz aortnu stenozu u TAVI grupi (22.3% nakon 1. godine) u usporedbi s bolesnicima na standardnoj terapiji (44.1% nakon 1. godine). Nakon 1. godine 74.8% preživjelih bolesnika nakon TAVI postupka imalo je malo ili je bilo bez kardijalnih simptoma (NYHA I i II), u usporedbi s 42% bolesnika na standardnoj terapiji.

Nakon što je završeno uvršenje bolesnika u Kohortu B u ožujku 2009. godine, FDA dao je dozvolu centrima za daljnje liječenje novih bolesnika sukladno protokolu, pa je tako uvršteno i randomizirano dodatnih 90 bolesnika između ožujka i kolovoza 2009. godine. Navedeno produženje ispitivanja nazvano je „Continued Access study“. U navedenoj grupi nađen je veći apsolutni 1-godišnji mortalitet od 12.7% u TAVI grupi u odnosu na kontrolnu skupinu na standardnoj terapiji.

Prema podacima belgijskog KCE centra koji je dobio rezultate analize podgrupa bolesnika, usporedbu mortaliteta kod bolesnika koji su bili inoperabilni radi anatomskih razloga i onih inoperabilnih radi medicinskih razloga, smanjenje ukupnog mortaliteta nakon 1. godine bilo je 27.9% u inoperabilnih radi anatomskih razloga prema 17% smanjenju onih inoperabilnih radi medicinskih razloga.

#### *Kvaliteta života*

Rezultati mjerenja kvalitete života kao jednog od kliničkih ishoda praćenih u „PARTNER“ kliničkom ispitivanju, objavljeno je za bolesnike Kohorte B. Mjerenje

kvalitete života provedeno je dvama upitnicima, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire KCCQ i upitnikom Short Form-12 General Health Survey SF-12, na početku ispitivanja, te 1, 6, i 12 mjeseci nakon intervencije. TAVI procedura dovela je do statistički značajnog poboljšanja kvalitete života već mjesec dana nakon intervencije te se očuvala i godinu dana nakon procedure (KCCQ upitnik,  $p < 0.001$ ). Dvanaest mjeseci nakon TAVI procedure fizički i mentalni ukupni bodovi SF-12 upitnika bili su statistički značajno bolji nego u skupini bolesnika koja je imala standardno liječenje ( $p < 0.001$ ).

#### *Procijena kvalitete dokaza*

Ocijenjujući kvalitetu dokaza prema GRADE metodologiji (Tablica 2., Dodatak I i II) prikazani rezultati obje kohorte ocijenjeni su kao srednje razine, a ne visoke razine dokaza zbog nekoliko važnih razloga. U Kohorti B kontrolna skupina primila je nekoliko različitih vrsta liječenja, dakle ne može se govoriti o „standardnoj terapiji“. Čak njih 83.8% liječeno je balonskom valvuloplastikom, koja prema kliničkim smjernicama temeljenim na dokazima ne predstavlja „zlatni standard“, već samo palijativno liječenje povezano s visokim rizikom nastanka ozbiljnih neželjenih događaja. Samo mali broj bolesnika ove skupine dobio je isključivo farmakološko liječenje. Kontrolna skupina se statistički značajno razlikovala po većoj zastupljenosti bolesnika s lošijim rezultatima alata za procjenu rizika „Logistic EuroSCORE“, uz značajniji komorbiditet (kronična opstruktivna bolest pluća i fibrilacija atrijske). Neočekivani rezultati produžetka studije tzv. Continued Access study u suprotnosti su s rezultatima primarnog kliničkog ispitivanja, te kao takvi pobuđuju sumnju. Rezultati mjerenja kvalitete života nakon 12 mjeseci od intervencije bili su dostupni samo za 61% bolesnika randomiziranih za TAVI proceduru, te samo 39% bolesnika randomiziranih u kontrolnu skupinu na standardnoj terapiji. U Kohorti A bolesnici s transapikalnim pristupom imali su statistički značajno veći udio prethodnih aortokoronarnih premoštenja, cerebrovaskularnih bolesti, perifernih vaskularnih bolesti, unatoč sličnom „STS score“. U ispitivanju je bilo puno bolesnika koji su povučeni iz ispitivanja ili onih koji su prešli na TAVI proceduru iako su bili randomizirani za kirurško liječenje, a oko 5% onih koji su bili randomizirani za TAVI proceduru zapravo je nisu dobili. Kiričko ispitivanje nije imalo dovoljnu statističku snagu za dobivanje zaključaka u podgrupama bolesnika, onih s transapikalnim i onih s transfemoralnim pristupom. Ispitivanje je provedeno u centrima koji nisu imali prethodna iskustva s TAVI postupkom.

30-dnevni mortalitet nakon transfemoralnog TAVI pristupa je najniži ikada dobiven u ispitivanjima s TAVI postupkom (3.7% u Kohorti A, 6.4% u Kohorti B, te 4.8% u obje Kohorte). To je neočekivani rezultat s obzirom da 19 od 21 centra u SAD-u nisu imali prethodnog iskustva s TAVI postupkom. Podatci FRANCE-2 Registra (2010/2011), timovi s iskustvom opisuju 7.8% 30-dnevni mortalitet nakon transfemoralnog pristupa. Belgijski registar objavio je 6.0% 30-dnevni mortalitet, a bolesnici su čak bili manje bolesni nego u Kohorti A ili Kohorti B „PARTNER“ kliničkog ispitivanja.

## 4.2. Nerandomizirana i opservacijska istraživanja

### *Učinkovitost*

Prema podacima međunarodnih TAVI Registara uspjeh samog postupka je od 87.3%-98.2% kod retrogradnog pristupa te 87.5%-98.3% kod transapikalnog pristupa. U Velikoj Britaniji analiza podataka TAVI Registra ukazala je na 98.8% uspjeh postupka za Edwards SAPEN i CoreValve medicinski proizvod kod retrogradnog i ostalih pristupa. Vrijeme hospitalizacije iznosilo je od 7-17 dana u studijama prikaza slučajeva iz Europe i Kanade. Podatci SOURCE Registra iz 10 Europskih država ukazuju na prosječno trajanje hospitalizacije 9.5 dana (raspon 5.2 do 12.9) kod transfemoralnog pristupa te 11.4 dana (5.2-12.9) kod transapikalnog pristupa. Prosječno trajanje hospitalizacije u jedinicama intenzivne skrbi iznosilo je 2.8 dana te 3.5 dana. Mortalitet nakon prve godine iznosi od 20%-35% kod transfemoralnog pristupa, te 34%-45.3% kod transapikalnog pristupa. Podatci TAVI Registra iz Velike Britanije govore o 82.4% jednogodišnjem preživljenju kod transfemoralnog pristupa, uz dvogodišnje preživljenje od 78.3%, uz 75.5% i 66.5% preživljenje kod ostalih pristupa ( $p=0.017$ ). Najduže praćenje slučajeva iz kanadskog centra ukazuje na 61% trogodišnje preživljenje kod visokorizičnih bolesnika koji nisu bili pogodni za kirurški zahvat uz TAVI transfemoralnim ili transapikalnim pristupom koji su preživjeli više od 30 dana ( $n=70$ ), i 58% trogodišnje preživljenje kohorte s transapikalnim pristupom ( $n=71$ ). Četiri studije prikaza slučajeva koje su koristile različite instrumente za mjerenje kvalitete života ukazale su na statistički značajno poboljšanje u nekim domenama kvalitete života, ali bez kontrolne skupine, pa se uočeno poboljšanje ne može direktno usporediti s kirurškim ili farmakološkim liječenjem.

### *Sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji)*

Podatci međunarodnih TAVI Registara te prikaza slučajeva ukazuju na 30-dnevni mortalitet od 6.4%-25%, s višim mortalitetom tijekom same procedure kod transapikalnog pristupa u usporedbi s transfemoralnim pristupom. Podatci Registra Velike Britanije ukazuju na 94.8% preživljenje nakon 30 dana u grupi bolesnika s transfemoralnim pristupom koji su imali srednju vrijednost EuroSCORE od 20.3% u usporedbi s 89.1% preživljenjem i srednjom vrijednošću EuroSCORE od 24.5% u grupi bolesnika s ostalim pristupima ( $p<0.01$ ). Vaskularne komplikacije javljaju se češće kod transfemoralnog pristupa s incidencijom od 10%-15%, uz moždani udar od 3%-10% bolesnika. Implantaciju elektrostimulatora srca trebalo je 7% bolesnika kod Edwards SAPIENT i 26% bolesnika s Medtronic CoreValve, a slični podatci dolaze i iz ostalih Registara. Nekoliko studija objavilo je rezultate trajanja implantirane valvule dulje od jedne godine: serija bolesnika iz Kanade ( $n=70$ ) uz srednju vrijednost praćenja od 3.7 godina (interkvartilni raspon od 3.4 do 4.3) nije ukazala na strukturno oštećenje Edwards SAPIEN valvule tri godine nakon implantacije.

### **4.3. Broj TAVI procedura godišnje koji je potrebno učiniti kako bi se održala kompetentnost liječnika**

Prema kanadskom izvješću (CADTH) iz listopada 2011. godine „Transcatheter Aortic Valve Implementation for Aortic Stenosis: Competency“ nema objavljenih istraživanja i rezultata temeljenih na dokazima koji bi jasno ukazali broj TAVI procedura koji je potrebno učiniti godišnje kako bi se održala kompetentnost liječnika.

## **5. Troškovi i ekonomske analize**

### **5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu**

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA, Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA, Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina.

U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, eng. *CEA* ili analiza troška i probitaka, engl. *CUA*), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. *Budget Impact Analysis, BIA*.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za njihovu izradu, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije.

Prema dolje navedenom, vidljivo je kako je u Hrvatskoj iznimno teško doći do pravih službenih podataka potrebnih za izradu navedenih analiza.

Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

*Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA)*

CEA se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutno



primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje CEA odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod (učinak) intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}}$$

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (ICER) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim ICER-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata CEA korisiti tzv. granicu isplativosti. U praktičnom smislu, ICER se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}} < v$$

gdje  $v$  označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom. U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

#### *Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)*

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year).

QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$$

## 5.2. Hrvatska: troškovi operativnog zahvata zamjene aortnog zalistka umjetnom valvulom i transkateterske implantacije aortne valvule, TAVI

### 5.2a Troškovi operativnog zahvata zamjene aortnog zalistka umjetnom valvulom

#### *Podatci Stručnih društava Hrvatskog liječničkog zbora*

Do zaključena pripreme ovog izvješća odgovori dva stručna društva HLZ-a, Hrvatsko kardiološko društvo i Hrvatsko društvo za kardiotorakalnu kirurgiju i anesteziologiju, o broju bolesnika u Hrvatskoj s teškom aortnom stenozom koji trebaju operativno liječenje, o broju visoko rizičnih bolesnika za operativni zahvat kao i broju bolesnika s kontraindikacijom za operativni zahvat, nisu zaprimljeni.

#### *Podatci Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO)*

Prema podacima HZZO-a, dobivenih 31. siječnja 2012. godine, provedenom analizom DTS računa koje su bolničke zdravstvene ustanove u RH ispostavile Zavodu u razdoblju siječanj - studeni 2011. godine utvrđeno je ukupno **329 postupaka** zamjene zalistka aorte biološkom valvulom.

Cijena postupka zamjene zalistka aorte biološkom protezom

Cijena DTS kategorije za fakturirani predmetni postupak (cijena uključuje sam postupak, ugradbeni i potrošni material) iznosi 100.072,05 kn, odnosno 110.079,26 kn ukoliko je u istoj epizodi učinjena i invazivna dijagnostika.

Postupak	Cijena DTS kategorije (uključuje postupak, ugradbeni i potrošni material) u HRK
Bez invazivne dijagnostike	100.072,05
S invazivnom dijagnostikom	110.079,26

Cijena aortnih umjetnih valvula

Prema navodima HZZO-a cijene aortnih umjetnih valvula su različite, svaka bolnica vrši nabavu za svoje potrebe jer u hrvatskom zdravstvenom sustavu ne postoji centralizirana nabava potrošnog i ugradbenog materijala.

Ako se temeljem ukupnog broja postupaka zamjene zalistka aorte biološkom protezom (**329 postupaka** u 2011. godini) izvrši *izračun uz cijenu DTS kategorije (uključuje postupak, ugradbeni i potrošni materijal) bez invazivne dijagnostike (100.072,05 HRK, odnosno 13.342,94 EUR)*, dobije se trošak od **32.923.704,45 HRK**, odnosno **4.389.827,26 EUR godišnje**.

Izračun uz cijenu DTS kategorije s invazivnom dijagnostikom (110.079,26 HRK, odnosno 14.677,23 EUR) iznosi **36.216.076,54 HRK** odnosno **4.828.810,20 EUR** godišnje.

## 5.2b Troškovi transkateterske implantacije aortne valvule, TAVI

Dva stručna društva HLZ, Hrvatsko kardiološko društvo i Hrvatsko društvo za kardiotorakalnu kirurgiju i anesteziologiju, zamoljena su za dostavom određenih podataka, ali do zaključena pripreme ovog izvješća navedeni nisu zaprimljeni.

Prema saznanjima HZZO-a, postupak transkateterske implantacije aortne valvule provode KB Dubrava i „Magdalena“- klinika za kardiovaskularne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku. Broj učinjenih zahvata nije dostavljen.

Prema podacima HZZO-a cijena transkateterske aortne valvule CoreValve iznosi 148.000,00 kn, a cijena pomoćnog materijala koji se koristi pri implantaciji iznosi 24.000-25.000,00 kn (ukupno 172.000,00-173.000,00 HRK, odnosno oko 23.000 EUR) (Tablica 5.1.).

Tablica 5.1. Podatci HZZO-a o cijeni transkateterske aortne valvule CoreValve i pomoćnog materijala koji se koristi pri implantaciji

	Cijena u HRK
Transkateterska aortna valvula CoreValve	148.000,00
Pomoćni materijal koji se koristi pri implantaciji	24.000,00-25.000,00
Ukupno	172.000,00-173.000,00

Prema Dopisu KBC Rijeka ukupni troškovi TAVI medicinskog proizvoda te dodatnog materijala iznose 194.957,33 HRK, odnosno oko 26.000 EUR (navedena cijena medicinskog proizvoda iznosi 173.900,00 HRK, a preostalog potrebnog materijala 21.057,33 HRK).

Također prema Dopisu KBC Rijeka navodi se potreban Medicinski kadar za TAVI (dva interventna kardiologa, ultrazvučni operater, anesteziolog, kardijalni kirurg „stand by“, dvije kardiološke sestre instrumentarke, ing. medicinske radiologije, anesteziološka sestra instrumentarka, kiruška sestra instrumentarka, perfuzionist „stand by“, intervencijski kardiolog i sestra instrumentarka za pripremu valvule). Procjena trajanja zahvata u početnom periodu je četiri sata, a rutinskog rada dva sata.

Budući da nisu dobiveni traženi službeni podatci, procjena godišnjeg broja bolesnika za TAVI proceduru učinjena je na dva načina: iz perspektive „PARTNER“ kliničkog ispitivanja, gdje je od ukupnog broja bolesnika sa simptomima teške aortne stenoze samo njih 12% bilo inoperabilno, te pogodno za Kohortu B (u Hrvatskoj bi tada broj bio 45), te

iz perspektive učinjenih operativnih zahvata 2011. godine, uz literaturne podatke o 1/3 inoperabilnih starijih bolesnika (u Hrvatskoj bi tada godišnji broj bolesnika za TAVI proceduru iznosio 162).

U Tablici 5.2. prikazane su procjene broja bolesnika za TAVI proceduru godišnje (bolesnici s kontraindikacijom za operativni zahvat) u nekoliko različitih država Europe i Kanade.

Tablica 5.2. Procjena broja bolesnika za TAVI proceduru godišnje (bolesnici s kontraindikacijom za operativni zahvat)

Država (~ broj stanovnika)	Procjena broja bolesnika za TAVI proceduru godišnje
Belgija (10.4 milijuna)	250
Gornja Austrija (1.3 milijuna)	30
Kanada (32.5 milijuna)	200-300
Francuska (61.3 milijuna)	600
Škotska (5.2 milijuna)	80
Hrvatska (4.3 milijuna)	45-162

Ako se temeljem procjene godišnjeg ukupnog broja TAVI postupaka izvrši *izračun uz cijenu TAVI medicinskog proizvoda CoreValve Medtronic dobivenu sa strane HZZO-a (148.000,00 HRK, oko 19.700 EUR) i pomoćnog materijala koji se koristi pri implantaciji (25.000,00 HRK), dakle ukupno 173.000,00 HRK, odnosno oko 23.000 EUR, pri godišnjem broju od 45 bolesnika, troškovi bi iznosili 7.787.000,00 HRK godišnje, odnosno 1.038.000,00 EUR), a uz godišnji broj bolesnika od 162 troškovi bi iznosili 28.026.000,00 HRK odnosno 3.736.800,00 EUR godišnje* (izračun je napravljen prema tečaju 1 EUR=7.5 HRK).

### 5.3. Sažetak belgijske analize troškovne učinkovitosti odnosno analize troška i probitaka, engl. Cost-utility analysis, CUA

CUA analiza učinjena je na temelju rezultata kliničkog ispitivanja PARTNER, uz prilagodbu na nacionalnu belgijsku razinu, koristeći Markovljevi model, direktne troškove uz perspektivu državnog nositelja zdravstvenog osiguranja, vremenski horizont doživotni i trogodišnji, diskontiranje od 3% troškova i učinaka, te probabilističku analizu osjetljivosti rezultata.

#### Bolesnici visokog rizika za kardiokirurški zahvat (kao u PARTNER kliničkom ispitivanju, Kohorta A)

S obzirom da TAVI procedura nije bolja, ali je značajno skuplja od kirurške zamjene aortne valvule (**43.600 EUR za TAVI proceduru, uključujući 18.000 EUR za Sapien**

**valvulu, prema kiruškoj zamjeni aortne valvule čiji troškovi iznose 23.700 EUR),** čak i kada se uzme nesignifikantna razlika u 30-dnevnom i jednogodišnjem mortalitetu, **omjer razlike između troškova i probitaka dvije intervencije, engl. Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER, iznosi više od 750.000 EUR/ QALY** (incremental cost, IC:20400 EUR; incremental effect, IE: 0,03 QALY).

Ukoliko se cijena TAVI medicinskog proizvoda snizi s 18.000 EUR na 10.000 EUR, tada ICER iznosi 450.000 EUR.

Temeljem znanstvenih dokaza neadekvatno je razmatrati povrat troškova TAVI procedure za bolesnike kao u Kohorti A, dakle onih bolesnika koji nemaju kontraindikaciju za kiruški zahvat i mogu isti podnijeti. Pozitivna odluka o povratu troškova imala bi posljedicu neučinkovite uporabe postojećih limitiranih financijskih okvira.

### **Bolesnici s kontraindikacijom za kiruški zahvat (kao u PARTNER kliničkom ispitivanju, Kohorta B)**

Temeljem objavljenih podataka bolesnika Kohorte B, **uz doživotnu** ekstrapolaciju, dodatni omjer cijene i probitaka liječenja, **ICER iznosi 37.400 EUR/QALY** (IC:34.600 EUR; IE:0.92 QALY). Snižanjem TAVI medicinskog proizvoda s 18.000 EUR na 10.000 EUR, tada ICER iznosi oko 30.000 EUR/QALY.

Temeljem dodatnih podataka iz FDA analize, **uz trogodišnju** ekstrapolaciju, dodatni omjer razlike cijene i probitaka liječenja, **ICER, raste na 70.000 EUR/QALY** (IC:33.500 EUR; IE:0.47 QALY).

Ako se u obzir uzme **populacija iz „PARTNER“ Kohorte B i bolesnika u tzv. „Continued Access trial“, uz doživotnu** ekstrapolaciju, **ICER iznosi 44.900 EUR/QALY** (IC:33200EUR; IE:0.74 QALY) (Tablica 5.3.).

Budući da je opisana i podgrupa bolesnika, inoperabilnih radi anatomskih razloga, koji imaju veće smanjenje smrtnosti nego podgrupa bolesnika inoperabilnih radi komorbiditeta, njihov ICER je oko 11.000 EUR manji, za razliku od oko 5.000 EUR većeg ICER u podgrupi bolesnika inoperabilnih radi komorbiditeta, u odnosu na cjelovitu grupu.

Prema belgijskim preporukama trebalo bi dati prednost povratu troškova TAVI procedure upravo za bolesnike inoperabilne radi anatomskih razloga. U Belgiji bi takvih bolesnika bilo 10% onih s TAVI procedurom, dakle oko 25-30 bolesnika godišnje. U praksi bi takva procedura u Belgiji trebala biti ograničena na 1-2 centra s velikim praktičnim iskustvom kradijalne kirurgije i interventne kardiologije. Kao jedan od kriterija za izbor centara preporuča se kombinacija već postojećeg iskustva s TAVI procedurom u kombinaciji s brojem godišnjih kiruških zamjena aortalne valvule. Kao donja granica to bi značilo 100 bolesnika godišnje. 2008. godine u Belgiji su bila dva takva centra koja godišnje učine bar 100 kiruških zamjena aortalne valvule.

Watt i suradnici, 2012. godine, koristeći Markovljev model, rezultate kliničkog ispitivanja PARTNER, Kohorte B, direktne troškove uz perspektivu državnog nositelja zdravstvenog osiguranja Velike Britanije, vremenski horizont od 10 godina, diskontiranje od 3.5% troškova i učinaka, te probabilističku i determinističku analizu osjetljivosti rezultata, prikazali su dodatni omjer cijene i probitaka liječenja, **ICER od 16.100 GBP, odnosno oko 19.427 EUR/QALY** (uz IC od 25.200 GBP; većina tih troškova odnosi se na TAVI proceduru, 19.000 GBP (oko 23.000 EUR), te liječenje u jedinici intenzivne skrbi, 2500 GBP) (Tablica 5.3.).

Studija iz SAD-a, Reynoldsa i suradnika, iz 2012. godine, analiza troškovne učinkovitosti iz PARTNER kliničkog ispitivanja, Kohorte B, opisuju dodatni omjer cijene i probitaka liječenja, **ICER od 61.889 \$/QALY, odnosno 47.860 EUR/QALY** (Tablica 5.3.).

Tablica 5.3. Dodatni omjer cijene i probitaka liječenja, ICER (Neyt i sur., Watt i sur., Reynolds i sur.)

Autori studija (bolesnici kao u PARTNER kliničkom ispitivanju, Kohorta B)	ICER (dodatni omjer cijene i probitaka liječenja)
Neyt i sur. KCE Reports 163C. 2011.	<b>37.400 EUR/QALY (44.900 EUR/QALY)</b>
Watt i sur. Heart. 2012.	<b>19.427 EUR/QALY</b>
Reynolds i sur. Circulation. 2012.	<b>47.860 EUR/QALY</b>

U NICE-u, UK, upravo je u tijeku nova procjena zdravstvene tehnologije i preporuka, nakon objavljenih rezultata prvog RCT-a, uz izradu ekonomske analize troška i učinkovitosti, engl.CEA (uzimajući u obzir bolesnike kod kojih je kontraindiciran operativni zahvat, „Cost-effectiveness of TAVI for Aortic Stenosis in patients who cannot undergo surgery“).

## **6. Organizacijski, socijalni i etički aspekti**

### **6.1. Plaćanje (povrat) troškova TAVI zahvata (engl. reimbursement)**

Plaćanje troškova TAVI zahvata vrlo je različito gledajući s međunarodne perspektive. U nekim zemljama troškovi se ne podmiruju (Škotska, Australija), u drugima postoji uvjetno plaćanje, kao u Austriji, Kanadi i Španjolskoj. U Njemačkoj, Litvi i Švicarskoj troškovi su plaćeni bez posebnih uvjeta. U drugim zemljama upravo se odvija rasprava trebaju li troškovi biti plaćeni sa strane ustanova zdravstvenih osiguranja ili ne.

#### **Povrat troškova za TAVI proceduru (tzv. reimbursement) - međunarodni prikaz**

##### Australia

Ne postoji odobrenje za navedenu proceduru u Australiji, ali je moguće dobiti putem posebnog odobrenja ili kroz kliničko ispitivanje.

##### Austrija

Do 2012. godine nije bilo povrata troškova za navedenu proceduru. Od 2012. godine plaćanje troškova bit će uvjetno, oko 27.000 EUR, do 2015. godine kada će se učiniti ponovna procjena.

##### Belgija

Donošenje odluke o povratu troškova TAVI procedure je u tijeku. Cijena TAVI proizvoda Sapien iznosi 18.000 EUR, TAVI procedure (uključujući medicinski proizvod) 43.600 EUR, a trošak kirurške zamjene aortne valvule oko 23.700 EUR.

##### Kanada

Medtronic CoreValve nema registracijsku dozvolu za tržište u Kanadi. Može biti dostupna pod nadzorom i posebnim odobrenjem Ministarstva zdravlja (MZ) za medicinske proizvode, za bolesnike kod kojih je standardna terapija neučinkovita, nedostupna ili nepogodna, kao i za hitne slučajeve.

The Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve 22. lipnja 2011. dobila je odobrenje za tržište od kanadskog Ministarstva zdravlja, a prije toga je bila dostupna samo u posebnim slučajevima, kao gore navedeno. Cijena ovog TAVI proizvoda iznosi 20.000 Kanadskih dolara (oko 14.400 EUR).

Provincija Quebec: MZ je preporučilo maksimalan broj od 300 TAVI za navedenu provinciju koja ima oko 8 milijuna stanovnika.

Provincija Alberta: Odluka o plaćanju troškova putem javnog fonda, odlučit će koji će medicinski proizvod biti dostupan za bolesnike.

##### Litva

Prva TAVI učinjena je 2009. godine. U prvoj polovici 2011. godine učinjene su tri TAVI procedure. Potpuni povrat troškova sa strane nacionalnog zavoda za zdravstveno osiguranje pod Ministarstvom zdravlja.

#### Nizozemska

U tijeku je rasprava o uvjetima za povrat troškova sukladno rezultatima "PARTNER" kliničkog ispitivanja.

#### Njemačka

Od 2010. godine njemačke bolnice imaju pravo na povrat troškova za TAVI, koji su dva puta veći (36.000 EUR) od kiruškog zahvata (oko 17.500 EUR).

#### SAD

Samo jedan model odobren je na američkom tržištu, Sapien® (Edwards Lifesciences) za bolesnike kao u PARTNER Cohorti B.

#### Škotska

Ne postoji rutinski povrat troškova za TAVI proceduru, nema TAVI centara, a mali broj bolesnika upućuje se na TAVI proceduru u Veliku Britaniju.

#### Španjolska

Oba medicinska proizvoda odobrena su putem posebnih uvjeta, tzv. "conditional coverage" sheme u lipnju 2008. godine za liječenje bolesnika starijih od 75 godina čiji komorbiditet onemogućava kiruški zahvat (visoko rizični bolesnici). Obvezno je praćenje bolesnika putem Registra.

#### Švicarska

TAVI procedura je plaćena bez ikakvih ograničenja.

#### Velika Britanija

Troškovi procedure iznose oko 18.000 GBP (odnosno ~162.000,00 HRK tj. 21.600 EUR). Plaćanje troškova pod posebnim uvjetima, iz etičkih razloga, u tijeku je nova procjena zdravstvene tehnologije.

1 GBP=9.03 HRK

Na primjeru Njemačke pokazano je prekomjerno korištenje navedene tehnike, koje može rezultirati u čak lošijim rezultatima (kod bolesnika visokog rizika ili niskog rizika za operativni zahvat), uz izrazito nepotrebno trošenje financijskih sredstava.

Iako su u Njemačkoj troškovi TAVI gotovo dva puta veći nego kiruškog zahvata (36.000 EUR : ~17.500 EUR), TAVI procedura postala je financijski interesantna bolnicama.

U 2010. godini oko 25% svih zamjena aortne valvule bilo je učinjeno TAVI procedurom. Oko 100 bolnica u Njemačkoj radi TAVI proceduru.

Njemačko stručno društvo, The German Society of Cardiovascular and Thoracic Surgeons (DGTHG,) osnovalo je Nacionalni registar za praćenje TAVI procedure, <http://www.aortenklappenregister.de> (na njemačkom jeziku). Budući da podatci nisu kompletni, rezultate je teško interpretirati. 2010. godine registrirano je 3629 TAVI procedura, uz mortalitet oko 7.7%. Mnogo bolesnika dobilo je TAVI proceduru, iako su mogli podnijeti kiruški zahvat. S obzirom da je smrtnost kiruškog zahvata samo 3%, navedeno širenje indikacije može bolesnike staviti u nepotrebni rizik.



Zato su 2009. njemačka stručna društva, German Cardiac Society i German Society of Thorax, Heart and Vessel Surgery (DGTHG) izdali priopćenje koje se može naći na web stranicima na njemačkom jeziku, uz sažetak na engleskom jeziku, [http://www.aortenklappenregister.de/images/pdf/2009-06\\_aortenklappen.pdf](http://www.aortenklappenregister.de/images/pdf/2009-06_aortenklappen.pdf), u kojem jasno navode indikacije za TAVI postupak.

## **6.2. Stajališta profesionalnih stručnih društava**

Navode se stajališta stručnih društava iz SAD-a i Belgije, nakon objavljivanja rezultata PARTNER kliničkog ispitivanja. Također navode se dva dokumenta iz 2008. godine: europsko stajalište te dokument britanskih stručnih društava, te stajalište dva njemačka stručna društva iz 2009. godine. Do zaključenja pripreme ovog izvješća stajališta dva hrvatska stručna društva nisu zaprimljena.

### *SAD Konsenzus dokument*

On-line dokument: The American College of Cardiology Foundation and the Society of Thoracic Surgeons, 27. lipnja 2011.:

Dostupnost i plaćanje troškova TAVI procedure treba biti ograničeno na centre izvrsnosti, postavljeno sa strane multidisciplinarnog tima koristeći standardizirane protokole. Za postmarketinško praćenje, mjerenje ishoda i istraživanja komparativne učinkovitosti potrebno je osnivanje TAVI Registra. Trenutačno procedura treba biti ograničena na populaciju kao u PARTNER kliničkom ispitivanju, Kohorti B, dakle onih bolesnika s kontraindikacijom za operativni zahvat. Stručnjaci su uočili kako je 30-dnevni mortalitet u kliničkom ispitivanju manji nego onaj u Europskim registrima, i pitaju se je li moguće ponoviti tako uspješne rezultate u tzv. stvarnoj svakodnevnoj praksi nakon stavljanja medicinskog proizvoda na tržište. U SAD-u je dozvoljena navedena procedura samo u onim centrima koji su sudjelovali u kliničkom ispitivanju, i onima koji sudjeluju u kliničkom ispitivanju s Medtronic's CoreValve®. Kao što je navedeno, FDA je odobrio stavljanje na tržište The Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve (THV), model 9000TFX, 23 mm i 26 mm, za transfemoralni pristup, a nakon objavljenih rezultata prvog randomiziranog kontroliranog ispitivanja, tzv. „PARTNER trial, Cohort B“. Indicirana je za bolesnike s teškom simptomatskom aortnom stenozom koji su sa strane kardijalnog kirurga ocijenjeni kao inoperabilni i u kojih postojeći komorbiditet ne isključuje očekivane povoljne učinke nakon navedene procedure.

### *Stajalište kardijalnih kirurga Belgije*

The BACTS, the Belgian Association for Cardio-Thoracic Surgery, 9. prosinca 2010.: Preporuka je da kardijalni centri koji žele raditi TAVI proceduru trebaju imati barem 100 bolesnika godišnje koji idu na operativni zahvat na aortnoj valvuli. Za svakog bolesnika koji treba TAVI proceduru potrebno je dopuštenje neovisnog kardiologa i kardiokirurga, dakle neovisnih od TAVI tima. Pacijenti kod kojih bi se radio navedeni zahvat su oni kod

kojih je kontraindiciran kardiokirurški zahvat i/ili s vrijednostima logistic EuroSCORE >20% i STS-score >10%. S druge strane pak navode njihovu prepoznatu nedostatnu valjanost u procjeni rizika smrti u toj visoko rizičnoj skupini. Navode i visoke troškove samog medicinskog proizvoda.

#### *Stajalište europskih stručnih društava*

The European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) on PAV implantation for patients with AS, 2008. godine:

Navedena stručna društva donijela su dokument u kojem navode hemodinamsko i kliničko poboljšanje do dvije godine kod bolesnika s teškom simptomatskom aortnom stenozom visokog rizika ili s kontraindikacijom za kirurški zahvat. Naveli su pitanja sigurnosti i trajanja medicinskog proizvoda na dulji rok. Preporuka je da se TAVI procedura primjenjuje samo kod visoko rizičnih bolesnika ili onih s kontraindikacijom za kirurški zahvat, uz pažljivo praćenje kako bi se izbjeglo nekontrolirano širenje i primjena navedene tehnike, u ograničenom broju centara s velikim brojem takvih bolesnika.

#### *Stajalište britanskih stručnih društava*

The British Cardiovascular Intervention Society (BCIS) and the Society of Cardiothoracic Surgeons (SCTS), 2008.:

Stajalište britanskih stručnih društava, The British Cardiovascular Intervention Society (BCIS) and the Society of Cardiothoracic Surgeons (SCTS) dostupno je na web stranicama.

Svakako treba izbjeći navedenu proceduru u centrima s nedovoljnim brojem bolesnika. Kao racionalan broj bolesnika s indikacijom za TAVI proceduru navodi se minimalni broj od 24 bolesnika godišnje po centru, ali uzimajući u obzir tzv. krivulju učenja liječnika i potrebnu infrastrukturu, optimalan broj bolesnika smatra se više od 50 godišnje po centru.

#### *Stajalište njemačkih stručnih društava*

German Cardiac Society i German Society of Thorax, Heart and Vessel Surgery (DGTHG), 2009.:

2009. godine dva njemačka stručna društva, German Cardiac Society i German Society of Thorax, Heart and Vessel Surgery (DGTHG) izdala su priopćenje koje se može naći na web stranicama na njemačkom jeziku, uz sažetak na engleskom jeziku, [http://www.aortenklappenregister.de/images/pdf/2009-06\\_aortenklappen.pdf](http://www.aortenklappenregister.de/images/pdf/2009-06_aortenklappen.pdf), u kojem jasno navode indikacije za TAVI postupak: bolesnici koji ne mogu ići na operativni zahvat (radi malformacija prsnog koša, porculanske aorte i sl.) ili bolesnici stariji od 75 godina u kombinaciji s bodovima STS score (Society of Thoracic Surgeons) većim od 10, ali ne

većim od 20, ili logistic EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) većim od 20, ali ne većim od 40.

Ne preporuča se ili je kontraindicirana kod bolesnika s većim bodovima STS score ili EuroSCORE, kod bolesnika s očekivanim trajanjem života manjim od godinu dana, bolesnika s aortnom insuficijencijom većom od II stupnja, ili bolesnika s dijametrom valvule <18 mm ili >27 mm. Prosječni 30-dnevni mortalitet je oko 10%.

Navedenu proceduru trebaju zajedno izvoditi kardiolog i kardijalni kirurg u hibridnoj operacijskoj dvorani ili kardiološkom intervencijskom laboratoriju nakon intenzivnog programa obuke. Liječenje komplikacija zahtijeva iskustvo obje discipline. Potrebna je registracija u Registru (<http://www.herzinfarktforschung.de/Projekte/RegisterN/Aortenklappenregister.html>).

#### *Stajalište hrvatskih stručnih društava*

Dva hrvatska stručna društva HLZ-a, Hrvatsko kardiološko društvo i Hrvatsko društvo za kardiotorakalnu kirurgiju i anesteziologiju, zamoljena su za dostavom određenih podataka, ali do zaključena pripreme ovog izvješća navedeni nisu zaprimljeni.

### **6.3. Etički aspekti**

Literaturni podatci jasno pokazuju kako je nakon pojave simptoma aortne stenoze klinički tijek ubrzan, a preživljavanje bez kiruškog liječenja iznosi od 2-5 godina. Prosječno očekivano trajanje života u bolesnika sa simptomima, ako se ne podvrgnu kiruškom liječenju, iznosi oko 3 godine; nakon pojave angine pektoris 5 godina; nakon prve sinkope 3 godine; a nakon pojave popuštanja lijeve klijetke (insuficijencija srca) manje od 2 godine.

NICE, UK (NICE 2008 TAVI for aortic stenosis) 2008. godine u svojim preporukama o ograničenom uvođenju navedene procedure navodi upravo etičke razloge za njenu primjenu kod visoko rizičnih bolesnika za operativni zahvat ili kod kojih je kontraindiciran operativni zahvat, a radi same bolesti imaju izrazito lošu prognozu s kratkim očekivanim trajanjem života nakon pojave prvih simptoma.

## **7. Preporuke europskih institucija za procjenu zdravstvenih tehnologija 2011. godine**

### **KCE, Belgija, listopad 2011.**

Za razliku od potpuno negativne preporuke 2008. godine radi nedostatka relevantnih dokaza o učinkovitosti i upitne sigurnosti, 2011. godine, nakon kritičke analize PARTNER kliničkog ispitivanja te analize troškova i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis) KCE dao je slijedeće preporuke:

Bolesnici s teškom simptomatskom aortnom stenozom i ozbiljnim komorbiditetom kod kojih se očekuju povoljni učinci korekcije aortne stenozе, trebali bi biti liječeni primarno operativnim zahvatom, usprkos visokog rizika.

Za bolesnike s teškom simptomatskom aortnom stenozom, kod kojih se očekuju povoljni učinci korekcije aortne stenozе i koji su inoperabilni radi anatomskih razloga, prema procjeni kardijalnog kirurga neovisnog od tima liječnika koji liječi bolesnika, pogodni su za TAVI proceduru i plaćanje troškova iste, ukoliko su nadležni spremni platiti njenu relativno visoku cijenu.

Za bolesnike s teškom simptomatskom aortnom stenozom, ozbiljnim komorbiditetom koji su inoperabilni radi medicinskih razloga nisu pogodni za plaćanje troškova TAVI procedure.

TAVI procedura trebala bi biti ograničena na 1-2 belgijska centra.

Treba osigurati dodatne regulatorne mjere i praćenje bolesnika putem registra. Nije moguće dati mišljenje za plaćanje troškova TAVI procedure transapikalnim putem, ili za sustav CoreValve jer PARTNER kliničko ispitivanje nije dalo odgovor za učinkovitost i sigurnost transapikalnog pristupa kod inoperabilnih bolesnika, kao niti podatke za CoreValve TAVI medicinski proizvod.

### **LBI-HTA, Austrija, ožujak 2011.**

Za razliku od negativne preporuke dane Ministarstvu zdravlja 2010. godine, kada navedena procedura nije preporučena za uvođenje u zdravstveni sustav i povrat troškova u Austriji, radi nedostatka relevantnih dokaza o učinkovitosti i sigurnosti, 2011. učinjen je novi sustavni pregled znanstvene literature te je donesena tzv. pozitivna preporuka s ograničenjem, koja bi zaustavila nekontrolirano širenje u austrijskom sustavu zdravstva: uvrštenje samo pod posebnim uvjetima, dakle samo onim centrima koji imaju razvijenu invazivnu kardiologiju i kardiokirurgiju, obvezno postavljanje Registra takvih bolesnika uz dugotrajno praćenje, uvjetno plaćanje troškova navedene procedure tijekom 3 godine, uz reevaluaciju 2015. godine.

### **NICE, Velika Britanija, 2008**

NICE (NICE 2008 TAVI for aortic stenosis) u svojim preporukama o ograničenom uvođenju navedene procedure navodi upravo etičke razloge za njenu primjenu kod visoko rizičnih bolesnika za operativni zahvat ili kod kojih je kontraindiciran operativni zahvat, a radi same bolesti imaju izrazito lošu prognozu s kratkim očekivanim trajanjem života nakon pojave prvih simptoma. Zato se navode posebni uvjeti i okolnosti kada se navedena procedura može primijeniti, a bolesnike svakako treba jako dobro informirati o mogućim koristima i ozbiljnim rizicima. Odabir bolesnika mora učiniti multidisciplinarni tim koji uključuje intervencijskog kardiologa, kardijalnog kirurga i kardijalnog anesteziologa. S obzirom da se radi o tehnički zahtijevnoj proceduri trebaju je raditi samo timovi koji su prošli poseban trening i dobili iskustvo i vještine potrebne u intervencijskoj kardiologiji. Jedinice koje rade navedenu proceduru trebaju biti ograničene na one koji imaju mogućnost hitnog operativnog zahvata, dakle kardijalne i vaskularne kirurge za liječenje mogućih komplikacija. Također je obavezan upis bolesnika u Registar.

U NICE-u je upravo u tijeku nova procjena zdravstvene tehnologije i preporuka, nakon objavljenih rezultata prvog RCT-a, uz izradu ekonomske analize troška i učinkovitosti, engl. CEA (uzimajući u obzir bolesnike kod kojih je kontraindiciran operativni zahvat, „Cost-effectiveness of TAVI for Aortic Stenosis in patients who cannot undergo surgery“).

### **CADTH, Kanada, listopad 2011.**

TAVI predstavlja alternativni zahvat bolesnicima s teškom aortalnom stenozom, kod kojih je kontraindiciran kirurški zahvat, sa značajnim kliničkim učincima. Naglašava se kako dugoročni učinak i komplikacije nisu poznate. Potreban je striktan odabir bolesnika te multidisciplinarni tim za uspjeh same procedure.

### **Healthcare Improvement Scotland, Škotska, kolovoz 2011.**

Prema literaturnim podacima PARTNER Cohorte B, TAVI značajno smanjuje jednogodišnji mortalitet bilo kojeg uzroka u usporedbi sa standardnim liječenjem kod bolesnika koji imaju kontraindikaciju za kirurški zahvat. TAVI je povezan sa značajno većom incidencijom ozbiljnih vaskularnih komplikacija i neuroloških neželjenih događaja. Nema dovoljno publiciranih podataka o kliničkim ishodima TAVI procedure nakon prve godine praćenja. Odabir bolesnika za TAVI proceduru treba biti sa strane multidisciplinarnog tima stručnjaka.

## **8. Zaključak i preporuke**

Aortna stenoza (AS) je suženje ušća aortnog zaliska, a javlja se najčešće kao stečena kalcificirajuća bolest srčanih zalistaka u starijoj životnoj dobi. Nakon pojave simptoma klinički tijek je ubrzan, a preživljavanje bez kiruškog liječenja iznosi 2-5 godina. Kiruška zamjena zalistka umjetnim predstavlja zlatni standard u liječenju takvih bolesnika. Indicirana je u bolesnika sa simptomima odnosno u bolesnika s nalazom teške aortne stenoze neovisno o kliničkoj slici. Perioperacijska smrtnost iznosi oko 2-3%.

Transkateterska implantacija aortne valvule (engl. Transcatheter Aortic Valve Insertion – TAVI) predstavlja novu zdravstvenu tehnologiju i proceduru kojom se postavlja umjetna aortna valvula uz pomoć katetera, bez zaustavljanja rada srca.

Primjenjuje se za visoko rizične bolesnike s teškom aortnom stenozom i apsolutnom kontraindikacijom za kiruški zahvat. Na europskom tržištu nalaze se dva modela: Sapien® (Edwards Lifesciences) i CoreValve® (Medtronic), dok je samo jedan model odobren na američkom tržištu, Sapien® (Edwards Lifesciences). Postoji nekoliko načina implantacije transkateterskih aortnih proteza, odnosno inačica navedene procedure, a najčešće se izvode dvije: 1) transfemoralna, kroz femoralnu arteriju i 2) transapikalna (ili transventrikularna), ukoliko je nemoguća transfemoralna, radi ateroskleroze, turtuoziteta ili malog kalibra krvne žile. Sama procedura traje oko 4 sata, zahtijeva multidisciplinarni tim, uz primjenu anestezije, kontrastnog sredstva i transezofagijskog ultrazvuka.

TAVI procedura pokazala se učinkovitom u liječenju bolesnika sa simptomima teške aortne stenoze koji su imali kontraindikaciju za operativni zahvat: liječenje TAVI procedurom rezultiralo je smanjenjem apsolutnog 1-godišnjeg mortaliteta od 20% (30.7% : 50.7%,  $p < 0.001$ ) u usporedbi sa standardnom terapijom. Bilo je više vaskularnih komplikacija nego u standardnoj grupi (30.7% : 5% nakon 30 dana), značajno više moždanih udara, i nakon 30 dana (6.7% : 1.7%), i nakon 1. godine (10.6% : 4.5%). Bilo je značajno manje rehospitalizacija vezanih uz aortnu stenozu u TAVI grupi (22.3% nakon 1. godine) u usporedbi s bolesnicima na standardnoj terapiji (44.1% nakon 1. godine). Nakon 1. godine 74.8% preživjelih bolesnika nakon TAVI postupka imalo je blage ili je bilo bez kardijalnih simptoma (NYHA I i II), u usporedbi s 42% bolesnika na standardnoj terapiji. Navedeni rezultati ne odnose se na transapikalni pristup, jer su bolesnici liječeni samo transfemoralnim pristupom.

TAVI procedura dovela je do statistički značajnog poboljšanja kvalitete života već mjesec dana nakon intervencije te se očuvala i godinu dana nakon procedure (KCCQ upitnik,  $p < 0.001$ ). Dvanaest mjeseci nakon TAVI procedure fizički i mentalni ukupni bodovi SF-12 upitnika bili su statistički značajno bolji nego u skupini bolesnika koja je imala standardno liječenje ( $p < 0.001$ ). Ocjenjujući kvalitetu dokaza prema GRADE metodologiji prikazani rezultati ocijenjeni su kao srednje razine, a ne visoke razine dokaza zbog nekoliko važnih nedostataka.

Prema belgijskim preporukama trebalo bi dati prednost povratu troškova TAVI procedure upravo za bolesnike inoperabilne radi anatomskih razloga. U Belgiji bi takvih bolesnika bilo 10% onih s TAVI procedurom, dakle oko 25-30 bolesnika godišnje. U praksi bi takva procedura u Belgiji trebala biti ograničena na 1-2 centra s velikim praktičnim iskustvom kradijalne kirurgije i interventne kardiologije. Kao jedan od kriterija za izbor centara preporuča se kombinacija već postojećeg iskustva s TAVI procedurom u kombinaciji s brojem godišnjih kirurških zamjena aortalne valvule. Kao donja granica navodi se 100 bolesnika godišnje. Dvije studije troškovne učinkovitosti iz Velike Britanije i SAD-a navode TAVI proceduru kao troškovno učinkovitu.

Randomizirano kontrolirano ispitivanje s TAVI medicinskim proizvodom CoreValve® (Medtronic) je u tijeku.

Nema randomiziranih kontroliranih ispitivanja koja bi direktno usporedila oba TAVI medicinska proizvoda, Sapien® (Edwards Lifesciences) i CoreValve® (Medtronic). Temeljem rezultata opservacijskih istraživanja i mišljenja stručnjaka može se pretpostaviti da je klinička učinkovitost komparabilna, ali se u opservacijskim istraživanjima opisuje veća incidencija ugradnje elektrostimulatora srca kod TAVI medicinskog proizvoda CoreValve (20.8%, raspon 9.3-30.0%) nego kod Sapien TAVI medicinskog proizvoda (5.4%, raspon 0-10.1%). Ugradnja nakon operativnog zahvata iznosi 7.0% (raspon 3-11.8%). Podatci Belgijskog TAVI registra ukazuju na implantaciju elektrostimulatora kod 22% bolesnika s CoreValve, nasuprot 5% kod Sapien TAVI medicinskog proizvoda.

Liječenje bolesnika TAVI procedurom, koji imaju visoki rizik za operativni zahvat, ali bez kontraindikacije za isti, ili one s niskim operativnim rizikom, ne preporuča se radi mogućih ozbiljnih neželjenih događaja, visoke uspješnosti operativnog zahvata koji još uvijek predstavlja zlatni standard, te neprihvatljivo visokih troškova same procedure u odnosu na operativni zahvat.

Budući da nisu dobiveni traženi službeni podatci, procjena godišnjeg broja bolesnika za TAVI proceduru u Hrvatskoj učinjena je na dva načina: iz perspektive „PARTNER“ kliničkog ispitivanja, gdje je od ukupnog broja bolesnika sa simptomima teške aortne stenoze samo njih 12% bilo inoperabilno, te pogodno za Kohortu B (u Hrvatskoj bi tada broj bio 45), te iz perspektive učinjenih operativnih zahvata 2011. godine, uz literaturne podatke o 1/3 inoperabilnih starijih bolesnika (u Hrvatskoj bi tada godišnji broj bolesnika za TAVI proceduru iznosio 162).

Ako se temeljem procjene godišnjeg ukupnog broja TAVI postupaka izvrši *izračun samo uz cijenu TAVI medicinskog proizvoda CoreValve Medtronic dobivenu sa strane HZZO-a (148.000,00 HRK, oko 19.700 EUR) i pomoćnog materijala koji se koristi pri implantaciji (25.000,00 HRK), dakle ukupno 173.000,00 HRK, odnosno oko 23.000 EUR,*

pri godišnjem broju od 45 bolesnika, troškovi bi iznosili 7.787.000,00 HRK godišnje, odnosno 1.038.000,00 EUR, a uz broj bolesnika od 162, troškovi bi iznosili 28.026.000,00 HRK odnosno 3.736.800,00 EUR godišnje (izračun je napravljen prema tečaju 1 EUR=7.5 HRK). Naglašavamo da se navedeni troškovi odnose samo na TAVI medicinski proizvod CoreValve Medtronic i pomoćni materijal.

Odluku o liječenju bolesnika s kontradikacijom za operativni zahvat i plaćanju troškova TAVI procedure treba donijeti na nacionalnoj razini, uz jasno određivanje bolničkih ustanova (s razvijenom invazivnom kardiologijom i kardiokirurgijom) koje će provoditi navedenu proceduru, uz osnivanje nacionalnog TAVI Registra i praćenje bolesnika. Odabir bolesnika mora učiniti multidisciplinarni tim koji uključuje intervencijskog kardiologa, kardijalnog kirurga i kardijalnog anesteziologa. S obzirom da se radi o tehnički zahtijevnoj proceduri trebaju je raditi samo timovi koji su prošli poseban trening i dobili iskustvo i vještine potrebne u intervencijskoj kardiologiji. Bolesnike treba jako dobro informirati o mogućim koristima i ozbiljnim rizicima, jer je TAVI povezan sa značajno većom incidencijom ozbiljnih vaskularnih komplikacija i neuroloških neželjenih događaja. Bolesnici moraju potpisati informirani pristanak. Dugoročni učinak i komplikacije nisu poznate

## **9. Literatura**

1. Neyt M, Van Brabant H, Van de Sande S, Devriese S. Health Technology Assessment. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): a Health Technology Assessment Update. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2011. KCE Reports 163C. D/2011/10.273/48
2. Gottardi, R. Wild, C. Percutaneous aortic valve replacement (with a side note on hybrid operating rooms). Decision Support Document 18/Update 2011.
3. Interventional procedure overview of transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11914/55669/55669.pdf>.
4. Transcatheter Aortic Valve Implementation for Aortic Stenosis: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines. Canada: CADTH. Rapid Response Report, October 2011.
5. Transcatheter Aortic Valve Implementation for Aortic Stenosis: Competency. Canada: CADTH. Rapid Response Report, October 2011.
6. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for severe symptomatic aortic stenosis in adults. Healthcare Improvement Scotland, August 2011.
7. 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;363:1597-607. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1008232>
8. 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;364:2187-98.



9. Reynolds M R, Magnuson EA, Lei Y, Leon MB, Smith CR, Svensson LG et al. Health-Related Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Inoperable Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2011;124:1964-72.
10. Higgins J, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Oxman AD, Savovic J et al. The Cochrane Collaborations tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011; 343:d5928
11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-6
12. Interna medicina. Božidar Vrhovac i sur. 3 promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak, 2003.
13. Bolesti srčanih zalistaka. Jure Mirat, Vedran Čorić (ur.). Nakladni zavod Globus. Zagreb, 2011.
14. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, 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;24:1231-43.
15. Hulstaert F, Neyt M, Vinck I, Stordeur S, Huić M, Sauerland S, Kuijpers MR, Abrishami P, Vondeling H, Van Brabandt H. The pre-market clinical evaluation of innovative high-risk medical devices. Health Services Research (HSR). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2011. KCE Report 158C. D/2011/10.273/31.
16. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. London: National Institute for Clinical Excellence; 2008 (NICE interventional procedure guidance 266). Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/IPG266Guidance.pdf>
17. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefevre T, Treede H, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*. 2011;124:425-33.
18. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: Early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur. Heart J*. 2011;32:191-7.
19. Bosmans J. Results of the Belgian TAVI Registry. Paris; 2011. Available from: <http://www.pconline.com/Lectures/2011/Procedural-30-day-6-month-and-1-yearoutcome-following-CoreValve-or-Edwards-TAVI-results-of-the-Belgian-Registry>
20. Kennell L Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve Model 9000 and RetroFlex 3 Delivery System. FDA Review of P100041. [FDA;2011 Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/CirculatorySystemDevicesPanel/UCM264205.pdf>.
21. FDA. Meeting Materials of the Circulatory System Devices Panel. July 20, 2011.
22. Van Brabandt H, Neyt M. Safety of percutaneous aortic valve insertion. A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2009;9:45.
23. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol*.55(11):1080-90.
24. Watt M, Mealing S, Eaton J, Piazza N, Moat N, Brasseur P et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement in patients ineligible for conventional aortic valve replacement. *Heart*. 2012;98:370-76.
25. Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Lei Y, Walczak J, Kodali SK et al. Cost Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement compared with standard care among inoperable patients with severe aortic stenosis: results from the PARTNER Trial (Cohort B). *Circulation*. 2012. Feb 3. Epub ahead of print.

## Dodatak I. Ustroj, rezultati i kvaliteta dokaza randomiziranog kliničkog ispitivanja „PARTNER“, Kohorta B

**Table 1. Evidence table for Efficacy, Safety and Quality of life outcomes: THE PARTNER TRIAL-Placement of AoRTic TraNscathetER Valves Trial: COHORT B (Edwards SAPIEN™ Transcatheter Heart Valve)**

<b>Medical devices</b>	The Edwards SAPIEN heart-valve system (Edwards Lifesciences); transfemoral access
<b>Author, year, reference number; Study title</b>	Leon MB et al. N Engl J Med. 2010;363:1597-1607, for <b>Efficacy and Safety clinical outcomes, Cohort B</b> “Transcatheter Aortic-valve Implantation for Aortic Stenosis in patients Who Cannot Undergo Surgery”
<b>Author, year, reference number; Study title</b>	Reynolds MR et al. Circulation 2011;124:1964-72, for <b>Quality of life outcome, Cohort B</b> “Health-Related Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Inoperable Patients With Severe Aortic Stenosis”
<b>Registration number</b>	NCT00530894
<b><i>Study characteristics</i></b>	
<b>Study design</b>	RCT
<b>Randomization</b>	“Patient were randomly assigned with the use of a computer-generated scheme, blocked separately at each participating site and for each of the trial cohorts”
<b>Allocation concealment</b>	Not reported
<b>Blinding</b>	Not reported in article (in Register: Open label)
<b>Control</b>	Medical management and/or balloon aortic valvuloplasty (83.8%)
<b>Assignment</b>	Parallel
<b>Number of arms</b>	Two arms
<b>Endpoint</b>	Efficacy and safety
<b>Center</b>	Multicenter (21 sites, 17 in the US)
<b>Country of recruitment</b>	USA, Canada, Germany
<b>Sponsor</b>	Edwards Lifesciences, LLC
<b>Ethics Committee Approval</b>	Yes
<b><i>Aim of the study</i></b>	
	From Register and published Protocol (in Appendix of the published article): To determine the safety and effectiveness of the device and delivery systems (transfemoral and transapical) in high risk, symptomatic patients with severe aortic stenosis
<b><i>Study characteristics</i></b>	
<b>Study methodology</b>	A prospective, randomized-controlled, multi-center pivotal trial;the safety and effectiveness of the Edwards SAPIEN™ Transcatheter Heart Valve (formerly known as the Cribier-Edwards Aortic Bioprosthesis), via transfemoral and transapical delivery, in a stratified population of high risk patients. An initial stratification based on operability for aortic valve replacement surgery (AVR) was followed by determination of vascular access for transfemoral delivery. Those not meeting criteria for transfemoral delivery were candidates for transapical delivery.

	<p>Patients who are considered high surgical risk and eligible for transfemoral access were stratified into Cohort A and randomized to treatment (transfemoral AVR) or control (surgical AVR).</p> <p>Patients who are considered high risk and not eligible for transfemoral access were stratified into Cohort A and randomized to treatment (transapical AVR) or control (surgical AVR).</p> <p>Those patients who are considered non-surgical candidates were stratified into Cohort B and randomized to treatment (transfemoral AVR) or control (medical management).</p> <p>Those who are non-operable and assigned to Cohort B but are not eligible for transfemoral delivery were not eligible for randomization into the trial.</p> <p>Cohort A – High risk surgery patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (treatment) via transfemoral or transapical delivery vs. surgical aortic valve replacement (control).</p> <p>Cohort B – Non-surgical patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (treatment) via transfemoral delivery vs. best medical management (control).</p> <p>For Quality of life sub-study:  Health status, which includes symptoms, functional status, and quality of life was evaluated with standardized written questionnaires at baseline and 1, 6, and 12 months after randomization. The baseline questionnaires were administered before randomization. Follow-up questionnaires were administered during in-person visits to the enrolling centers or by mail. Linguistically and culturally validated translations of the original questionnaires were provided to non-English speakers enrolled at 4 non-US sites (1 in Germany and 3 in Canada).</p> <p>Disease-specific health status was assessed from the patient’s perspective with the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). The KCCQ consists of 23 questions addressing 5 health domains pertaining to heart failure: symptoms, physical limitation, social limitation, self-efficacy, and quality of life.</p> <p>Generic health status was evaluated with the Medical Outcomes Study Short-Form 12 (SF-12) Health Survey. The SF-12 was derived from the original SF-36 health survey by selecting those items having the greatest explanatory power. The physical and mental summary scores for the SF-12 have been shown to correlate highly with the same summary scores from the SF-36.</p>
<b>Intervention</b>	<b>TAVI procedure via transfemoral delivery</b>
<b>Comparator</b>	Medical management and/or balloon aortic valvuloplasty
<b>Study period</b>	Enrollment from May 2007 and March 2009, follow up at least 1 year (median 1.6 y, max 2.8 y)
<b>Inclusion criteria</b>	<p>Severe aortic stenosis and cardiac symptoms for whom conventional surgery to replace the aortic valve was associated with high risk.</p> <p>Severe aortic stenosis was defined as an aortic-valve area of less than 0.8 cm<sup>2</sup>, a mean aortic-valve gradient of 40 mm Hg or more, or a peak aortic-jet velocity of 4.0 m per second or more. All the patients had New York Heart Association (NYHA) class II, III, or IV symptoms. Patients were divided into two cohorts: those who were considered to be candidates for surgery despite the fact that they were at high surgical risk, as defined by a Society of Thoracic Surgeons (STS) risk score of 10% or higher<sup>35</sup> (on a scale of 0% to 100%, with higher scores indicating greater surgical risk) or by the presence of coexisting conditions that would be associated with a predicted risk of death by 30 days after surgery of 15% or higher, and those who were not considered to be suitable candidates for surgery because they had coexisting conditions that would be associated with a predicted probability of 50% or more of either death by 30 days after surgery or a serious irreversible condition. At least two surgeon investigators had to agree that the patient was not a suitable candidate for surgery.</p>

<b>Exclusion criteria</b>	A bicuspid or noncalcified aortic valve, acute myocardial infarction, substantial coronary artery disease requiring revascularization, a left ventricular ejection fraction of less than 20%, a diameter of the aortic annulus of less than 18 mm or more than 25 mm, severe (>3+) mitral or aortic regurgitation, a transient ischemic attack or stroke within the previous 6 months, and severe renal insufficiency. The complete list of inclusion and exclusion criteria is provided in Table 1 in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at NEJM.org.
<b>Follow up (median, range)</b>	1 year (median 1.6 y, max 2.8 y)
<b><i>Patient characteristics</i></b>	TAVI vs Standard therapy
<b>Age of patients</b>	83.1±8.6 vs 83.2±8.3; p=0.95
<b>STS score</b>	11.2±5.8 vs 12.1±6.1; p=0.14
<b>Logistic EuroSCORE</b>	26.4±17.2 vs 30.4±19.1; <b>p=0.04</b>
<b>COPD</b>	74 vs 94; <b>p=0.04</b>
<b>AF</b>	28 vs 39; <b>p=0.04</b>
<b>Extensively calcified aorta</b>	34 vs 20; <b>p=0.05</b>
<b>NYHA class</b>	
<b>II</b>	14 vs 11
<b>III or IV</b>	165 vs 168
<b>Coronary artery disease</b>	121 vs 133; p=0.20
<b>Chest wall deformity</b>	15 vs 9; p=0.29
<b>Deleterious effects of chest-wall irradiation</b>	16 vs 15; p=1.00
<b>Aortic-valve area-cm<sup>2</sup></b>	0.6±0.2 vs 0.6±0.2; p=0.97
<b>Mean aortic valve gradient, mmHg</b>	44.5±15.7 vs 43.0±15.3; p=0.39
<b><i>Medical Devices characteristics</i></b>	The Edwards SAPIEN heart-valve system (Edwards Lifesciences) consists of a trileaflet bovine pericardial valve and a balloon-expandable, stainless steel support frame
<b><i>Procedure characteristics</i></b>	The TAVI procedure was performed in a sterile environment (catheterization laboratory or operating room), with the patient under general anesthesia; the procedure was performed with the use of transesophageal echocardiography. A standard balloon aortic valvuloplasty was performed, followed by transfemoral insertion of either a 22- or 24-French sheath, depending on the selected size of the valve (23 mm or 26 mm). The bioprosthetic heart valve, crimped onto a balloon catheter, was advanced across the native aortic valve. During rapid right ventricular pacing, balloon inflation of the crimped heart valve and support frame simultaneously deployed the bioprosthetic valve and expanded the frame, which was secured to the underlying aortic-valve annulus and leaflets. Adjunctive pharmacologic therapy included heparin during the procedure and dual antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel) for 6 months after the procedure.
<b><i>Outcomes</i></b>	
<b>Primary</b>	The rate of death from any cause over the duration of the trial during the index hospitalization; at 30 days, 6 months, and 1 year; and yearly thereafter
<b>Co primary</b>	The rate of a hierarchical composite of the time to death from any cause or the time to

	the first occurrence of repeat hospitalization (after the index procedure) due to valve-related or procedure related clinical deterioration during the index hospitalization
<b>Secondary</b>	<p>The rate of death from cardiovascular causes, NYHA functional class, the rate of repeat hospitalization due to valve-related or procedure related clinical deterioration, the distance covered during a 6-minute walk test, valve performance (assessed by echocardiography), and the rates of myocardial infarction, stroke, acute kidney injury, vascular complications, and bleeding during the index hospitalization; at 30 days, 6 months, and 1 year; and yearly thereafter</p> <p>From Protocol: 1) Functional improvement from baseline as measured per a) NYHA functional classification, b) effective orifice area (EOA) and c) six minute walk test at 30 days, six months and one year; 2) Freedom from MACCE at 30 days, 6 and 12 months. MACCE definition includes death, MI, stroke and renal failure; 3) Total hospital days from the index procedure or randomization into control arm for medical management patients to one year post procedure or randomization; 4) Improved Quality of Life (QOL) from baseline at 30 days, 6 and 12 months; 5) Improved valve function demonstrated by a responder analysis showing the percentage of patients in each treatment group who have a greater than 50% improvement in AVA at 30 days, six months and one year</p>
<b>Safety (AE) yes/no</b>	Yes (additional safety variables: an expanded safety composite event including death, MI, stroke, aortic valve reintervention, recurrent hospitalization and procedure access complications (unplanned surgical vascular conduit, unplanned vascular grafting intervention, repair of thoracic or abdominal aorta, or access wound infection) at 30 days, 6 and 12 months
<b>Flow of patients</b>	Randomized n=358; TAVI n=179 vs Standard medical therapy n=179
<b>No of patients</b>	N=358 (12% of the 3105 screened )
<b>No of randomized</b>	N=358
<b>Allocated per arms</b>	TAVI n=179 vs Standard medical therapy n=179
<b>Received int. per arms</b>	<p><b>TAVI</b> n=173 (6 (3.4%) did not receive a transcatheter heart valve (2 patients died before the scheduled implantation, transfemoral access was unsuccessful in 2 patients, and the intraprocedural annulus measurement was too large in 2 patients)</p> <p><b>Standard medical therapy</b> (12 of the patients who were assigned to standard therapy (6.7%) underwent aortic-valve replacement, 5 (2.8%) underwent placement of a conduit from the left ventricular apex to the descending aorta plus aortic valve replacement, and 4 (2.2%) underwent TAVI at a nonparticipating site outside the United States. The 1-year rates of death among patients in the standard-therapy group who underwent aortic valve replacement, conduit plus aortic-valve replacement, or TAVI at a nonparticipating site outside the United States were 33%, 80%, and 0%, respectively.</p>
<b>Analysed per arms</b>	Standard medical therapy n=179 vs TAVI n=179
<b>Statistical analysis for Efficacy and Safety</b>	Intention to treat (ITT)
<b>Efficacy and Safety results</b>	TAVI (n=179) vs Standard therapy (n=179)
<b>Clinical outcomes</b>	

	<b>30 days</b> , number of patients	<b>1 year</b> , number of patients
<b>Death from any cause</b>	9 vs 5; p=0.41	55 vs 89; HR 0.55, 95% CI 0.40-0.74, <b>p&lt;0.001</b>
<b>Death from any cause and Repeat hospitalization</b>	19 vs 22; p=0.74	76 vs 126; HR 0.46, 95% CI 0.35-0.59, <b>p&lt;0.001</b>
<b>Death from cardiovascular cause</b>	8 vs 3; p=0.22	35 vs 75; HR 0.39, 95% CI 0.27-0.56, <b>p&lt;0.001</b>
<b>Repeat hospitalization</b>	10 vs 18; p=0.17	40 vs 79; <b>p&lt;0.001</b>
<b>Symptoms status according NYHA class (NYHA class I or II)</b>	p<0.001	74.8% vs 42.0%; p<0.001
<b>Stroke or TIA</b>	12 vs 3; <b>p=0.03</b>	19 vs 8; <b>p=0.04</b>
<b>Major strokes</b>	9 vs 2; p=0.06	14 vs 7; p=0.18
<b>Death from any cause or major stroke</b>	15 vs 7; p=0.12	59 vs 90; HR 0.58, 95% CI 0.43-0.78, <b>p=0.001</b>
<b>Vascular complication All</b>	55 vs 9; <b>p&lt;0.001</b>	58 vs 13; <b>p&lt;0.001</b>
<b>Major</b>	29 vs 2; <b>p&lt;0.001</b>	30 vs 4; <b>p&lt;0.001</b>
<b>Major bleeding</b>	30 vs 7; <b>p&lt;0.001</b>	40 vs 20; <b>p=0.007</b>
<b>MI</b>	0 vs 0	1 vs 1; p=1.00
<b>Acute kidney injury</b>		
<b>Creatinine &gt;265 µmol/l</b>	0 vs 1; p=1.00	2 vs 5; p=0.45
<b>Renal-replacement th</b>	2 vs 3; p=1.00	3 vs 6; p=0.50
<b>Endocarditis</b>	0 vs 0	2 vs 1; p=0.31
<b>New atrial fibrillation</b>	1 vs 2; p=1.00	1 vs 3; p=0.62

<b>New pacemaker</b>	6 vs 9; p=0.60		8 vs 14; p=0.27				
<b>Repeat TAVI</b>	3 vs NA (three patients underwent a repeat TAVI within 24 hours after the index TAVI procedure)		NA				
<b>ECHO findings (baseline vs 1 months and 1 year)</b>							
<b>Mean aortic-valve area</b>	TAVI group 0.6 ± 0.2 vs 1.5 ± 0.4, <b>p&lt;0.001</b>		TAVI group 0.6 ± 0.2 vs 1.6 ± 0.5; <b>p&lt;0.001</b>				
<b>Mean aortic-valve gradient</b>	TAVI group 44.7 ± 15.4 vs 11.4 ± 7.0; <b>p&lt;0.001</b>		TAVI group 44.7 ± 15.4 vs 13.2 ± 11.2; <b>p&lt;0.001</b>				
<b>Aortic regurgitation Paravalvular</b>	TAVI group Mild; n=104 (68%) Moderate or severe; n=18 (11.8%)		TAVI group Mild; n=58 (59%) Moderate or severe; n=11 (10.5%)				
<b>Aortic regurgitation Transvalvular</b>	TAVI group Mild; n=101 (67%) Moderate or severe; n=2 (1.3%)		TAVI group Mild; n=61 (62%) Moderate or severe; n=4 (4.2%)				
<b>Quality of Life</b>							
	<i>Within-Group comparison</i>						
<b>KCCQ overall summary score</b>	<b>Baseline</b> (before randomization)	<b>1 month</b>		<b>6 months</b>		<b>12 months</b> (109/70 due to high mortality rate)	
	<b>35±20</b>	<b>TAVR</b> 61.6±26.2	<b>Control</b> 49.2±24.3	<b>TAVR</b> 70.7±23.0	<b>Control</b> 50.5±26.1	<b>TAVR</b> 69.4±25.3	<b>Control</b> 47.0±24.6
<b>Mean difference from baseline with 95%CI and p value</b>		24.8 (20.2 to 29.3) <b>p&lt;0.001</b>	10.4 (6.0 to 14.8) <b>p&lt;0.001</b>	33.5 (28.9 to 38.1) <b>p&lt;0.001</b>	11.7 (6.1 to 17.2) <b>p&lt;0.001</b>	31.8 (26.4 to 37.2) <b>p&lt;0.001</b>	4.1 (-2.2 to 10.5) P=0.20
<b>SF-12 physical summary score</b>	<b>28±7</b>	<b>TAVR</b> 34.6±10.3	<b>Control</b> 30.2±7.3	<b>TAVR</b> 36.0±10.6	<b>Control</b> 30.5±8.2	<b>TAVR</b> 34.9±11.1	<b>Control</b> 29.7±8.5
<b>Mean difference from baseline with 95%CI and p value</b>		6.3 (4.4 to 8.2) <b>p&lt;0.001</b>	2.0 (0.6 to 3.4) <b>p=0.006</b>	7.7 (5.4 to 9.9) <b>p&lt;0.001</b>	2.9 (0.7 to 5.0) <b>p=0.01</b>	6.6 (4.3 to 8.9) <b>p&lt;0.001</b>	2.0 (-0.5 to 4.6) p=0.11
<b>SF-12 mental summary score</b>		47.9±11.0	48.5±10.9	36.0±10.6	46.7±11.8	53.3±10.0	46.6±11.7
<b>Mean difference from baseline with 95%CI and p value</b>		2.8 (0.2 to 5.4) <b>p=0.03</b>	2.0 (-0.1 to 4.1) p=0.06	5.9 (3.5 to 8.3) <b>p&lt;0.001</b>	2.1 (-0.6 to 4.8) p=0.13	7.0 (4.2 to 9.7) <b>p&lt;0.001</b>	1.0 (-2.2 to 4.1) p=0.53

	<i>Between-Group comparisons (TAVI vs Control)</i>		
<i>KCCQ overall summary score</i>	<b>1 month</b>	<b>6 months</b>	<b>12 months</b>
<b>Between group difference with 95% CI and p value</b>	13.3 (7.6 to 19.0) <b>p&lt;0.001</b>	20.8 (14.7 to 27.0) <b>p&lt;0.001</b>	26.0 (18.7 to 33.3) <b>p&lt;0.001</b>
<i>SF-12 physical summary score</i>			
<b>Between group difference with 95% CI and p value</b>	4.5 (2.5 to 6.6) <b>P&lt;0.001</b>	5.5 (3.0-7.9) <b>p&lt;0.001</b>	5.7 ( 2.8-8.5) <b>p&lt;0.001</b>
<i>SF-12 mental summary score</i>			
<b>Between group difference with 95% CI and p value</b>	0.6 (-1.6 to 2.6) P=0.61	3.2 (1.1 to 5.3) <b>p=0.003</b>	6.4 (3.5 to 9.4) <b>p&lt;0.001</b>
<i>Author Disclosure (Conflict of interest)</i>	Edwards Lifesciences, LLC		



**Table 2. GRADE table for Efficacy, Safety and Quality of life outcomes at 1 year (Leon et al. 2010, Reynolds et al. 2011): THE PARTNER TRIAL-Placement of AoRTic TraNscathetER Valves Trial: COHORT B (Edwards SAPIEN™ Transcatheter Heart Valve)**

<b>Outcomes at 1 year; No of Studies/Patients (per arms)</b>	<b>Study Design</b>	<b>Study limitations (risk of bias)</b>	<b>Indirectness of evidence</b>	<b>Inconsistency of results</b>	<b>Imprecision of results</b>	<b>Publication or Reporting bias</b>	<b>GRADE level of quality</b>
<b>Death from any cause;</b> 1/358 (179/179)	RCT	Serious, -1	No	No	55 vs 89; HR 0.55, 95% CI 0.40-0.74, <b>p&lt;0.001</b>	No	<b>Moderate</b>
<b>Death from any cause and Repeat hospitalization;</b> 1/358 (179/179)	RCT	Serious, -1	No	No	76 vs 126; HR 0.46, 95% CI 0.35-0.59, <b>p&lt;0.001</b>	No	<b>Moderate</b>
<b>Stroke or TIA;</b> 1/358 (179/179)	RCT	Serious, -1	No	No	19 vs 8; <b>p=0.04</b>	No	<b>Moderate</b>
<b>All Vascular complication;</b> 1/358 (179/179)	RCT	Serious, -1	No	No	58 vs 13; <b>p&lt;0.001</b>	No	<b>Moderate</b>
<b>Major Vascular complication;</b> 1/358 (179/179)	RCT	Serious, -1	No	No	30 vs 4; <b>p&lt;0.001</b>	No	<b>Moderate</b>
<b>Major bleeding;</b> 1/358 (179/179)	RCT	Serious, -1	No	No	40 vs 20; <b>p=0.007</b>	No	<b>Moderate</b>
<b>KCCQ overall summary score at 1 year</b> (between group difference with 95% CI and p value) 1/358 (179/179) At 1 year: 109/70 due to high mortality rate	RCT	Serious, -1	No	No	26.0 (18.7 to 33.3) <b>p&lt;0.001</b>	No	<b>Moderate</b>

## Dodatak II. Ustroj, rezultati i kvaliteta dokaza randomiziranog kliničkog ispitivanja „PARTNER“, Kohorta A

**Table 1. Evidence table for Efficacy and Safety outcomes of THE PARTNER TRIAL-Placement of AoRTic TraNscathetER Valves Trial: COHORT A (Edwards SAPIEN™ Transcatheter Heart Valve)**

<b>Medical devices</b>	<b>The Edwards SAPIEN heart-valve system (Edwards Lifesciences); transfemoral and transapical access</b>
<b>Author, year, reference number; Study title</b>	<b>Smith CR et al. N Engl J Med. 2011;364:2187-98, Cohort A</b> “Transcatheter versus Surgical Aortic-valve Replacement in High-Risk Patients”
<b>Registration number</b>	NCT00530894
<b><i>Study characteristics</i></b>	
<b>Study design</b>	RCT
<b>Randomization</b>	“...use of computer-generated randomized blocks at each site and for each subgroup, patients in the two cohorts were then randomly assigned to undergo either transcatheter replacement (348 patients) or surgical replacement (351 patients)”
<b>Allocation concealment</b>	Not reported
<b>Blinding</b>	Not reported in article (in Register: Open label)
<b>Control</b>	Conventional surgical aortic-valve repair
<b>Assignment</b>	Parallel
<b>Number of arms</b>	Two arms
<b>Endpoint</b>	Efficacy and safety
<b>Center</b>	Multicenter (25 sites, 22 in the US, 2 in Canada, 1 in Germany)
<b>Country of recruitment</b>	USA, Canada, Germany
<b>Sponsor</b>	Edwards Lifesciences, LLC
<b>Ethics Committee Approval</b>	Yes
<b><i>Aim of the study</i></b>	
	From Register and published Protocol (in Appendix of the published article): to determine the safety and effectiveness of the Edwards SAPIEN™ Transcatheter Heart Valve and delivery systems (transfemoral and transapical) in high risk symptomatic patients with severe aortic stenosis
<b><i>Study characteristics</i></b>	
<b>Study methodology</b>	A prospective, randomized-controlled, multi-center pivotal trial;the safety and effectiveness of the Edwards SAPIEN™ Transcatheter Heart Valve (formerly known as the Cribier-Edwards Aortic Bioprosthesis), via transfemoral and transapical delivery, in a stratified population of high risk patients. An initial stratification based on operability for aortic valve replacement surgery (AVR) was followed by determination of vascular access for transfemoral delivery. Those not meeting criteria for transfemoral delivery were candidates for transapical delivery. Patients who are considered high surgical risk and eligible for transfemoral access were stratified into <b>Cohort A</b> and randomized to treatment (transfemoral AVR) or control (surgical AVR). Patients who are considered high risk and not eligible for transfemoral access were stratified into <b>Cohort A</b> and randomized to treatment (transapical AVR) or control (surgical AVR).

	<p><b>Cohort A</b> – High risk surgery patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (treatment) via transfemoral or transapical delivery vs. surgical aortic valve replacement (control).</p> <p>According to the results of this evaluation, 492 patients were then categorized as being eligible for transfemoral placement (transfemoral placement cohort), and 207 patients were categorized as being eligible for transapical placement (transapical-placement cohort). With the use of computer-generated randomized blocks at each site and for each subgroup, patients in the two cohorts were then randomly assigned to undergo either transcatheter replacement (348 patients) or surgical replacement (351 patients). The intention-to treat analysis started at the time of randomization, and the as-treated analysis started at the time of induction of anesthesia in the procedure room</p>
<b>Intervention</b>	<b>TAVI procedure via transfemoral or transapical delivery</b>
<b>Comparator</b>	<b>Conventional surgical aortic-valve repair</b>
<b>Study period</b>	Enrollment from May 2007 and March 2009, follow up at least 1 year (median 1.6 y, max 2.8 y)
<b>Inclusion criteria</b>	<p>Severe aortic stenosis and cardiac symptoms for whom conventional surgery to replace the aortic valve was associated with high risk.</p> <p>Severe aortic stenosis was defined as an aortic-valve area of less than 0.8 cm<sup>2</sup> plus either a mean valve gradient of at least 40 mm Hg or a peak velocity of at least 4.0 m per second. Patients were deemed to be at high risk for operative complications or death on the basis of coexisting conditions that were associated with a risk of death of at least 15% by 30 days after the procedure. The final determination of high operative risk was made by surgeons at each study center, used as a guideline a score of at least 10% on the risk model developed by the Society for Thoracic Surgeons, which uses an algorithm that is based on the presence of coexisting illnesses in order to estimate the 30-day operative mortality. Less than 5% of patients in the population from which the algorithm was derived had a predicted operative risk (risk score) of more than 10%.</p>
<b>Exclusion criteria</b>	Bicuspid or noncalcified valve, coronary artery disease requiring revascularization, a left ventricular ejection fraction of less than 20%, an aortic annulus diameter of less than 18 mm or more than 25 mm, severe (4+) mitral or aortic regurgitation, a recent neurologic event, and severe renal insufficiency. Complete inclusion and exclusion criteria are provided in Table 1 in the Supplementary Appendix (available with the full text of this article at NEJM.org).
<b>Follow up (median, range)</b>	1 year (median 1.4 y, max 3.3 y)
<b><i>Patient characteristics</i></b>	TAVI vs Surgical treatment
<b>Age of patients</b>	83.6±6.8 vs 84.5±6.4; p=0.07
<b>STS score</b>	11.8±3.3 vs 11.7±3.5; p=0.61
<b>Logistic EuroSCORE</b>	29.3±16.5 vs 29.2±15.6; p=0.93
<b>COPD</b>	151 vs 151; p=0.94
<b>AF</b>	80 vs 73; p=0.75
<b>Extensively calcified aorta</b>	2 vs 4; p=0.69
<b>NYHA class</b>	
<b>II</b>	20 vs 21
<b>III or IV</b>	328 vs 328
<b>Coronary artery disease</b>	260 vs 266; p=0.59

<b>Chest wall deformity</b>	0 vs 1; p=1.00
<b>Deleterious effects of chest-wall irradiation</b>	3 vs 3; p=1.00
<b>Aortic-valve area-cm2</b>	0.7±0.2 vs 0.6±0.2; p=0.13
<b>Mean aortic valve gradient, mmHg</b>	42.7±14.6 vs 43.5±14.3; p=0.45
<b><u>Medical Devices characteristics</u></b>	The Edwards SAPIEN heart-valve system (Edwards Lifesciences) consists of a trileaflet bovine pericardial valve and a balloon-expandable, stainless steel support frame
<b><u>Procedure characteristics</u></b>	Patients who were assigned to the transcatheter group underwent either transfemoral or transapical placement of the aortic valve on the basis of whether peripheral arteries could accommodate the large French sheaths required (22 French for the 23-mm valve and 24 French for the 26-mm valve). Transapical placement was performed through a small intercostal incision over the left ventricular apex with the use of a dedicated delivery catheter and the same Edwards SAPIEN valve. Patients received heparin during the procedure and dual antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel) for 6 months afterward.
<b><u>Outcomes</u></b>	
<b>Primary</b>	The rate of death from any cause at 1 year in the intention-to-treat population (non-inferiority)
<b>Secondary</b>	The rate of death from cardiovascular causes NYHA functional class, repeat hospitalization because of valve- or procedure-related clinical deterioration, myocardial infarction, stroke, acute kidney injury, vascular complications, bleeding, 6-minute walk distance, and valve performance (as assessed on echocardiography) From Protocol: 1) Separate analyses of the primary endpoint in the transapical and transfemoral groups; 2) Functional improvement from baseline as measured per a) NYHA functional classification, b) effective orifice area (EOA) and c) six minute walk test at 30 days, six months and one year; 3) Freedom from MACCE at 30 days, 6 and 12 months. MACCE definition includes death, MI, stroke and renal failure; 4) Evidence of prosthetic valve dysfunction (hemolysis, infection, thrombosis, severe paravalvular leak or migration) at 30 days, 6 and 12 months; 5) Length of index hospital stay 6) Total hospital days from the index procedure to one year post procedure; 7) Improved Quality of Life (QOL) from baseline at 30 days, 6 and 12 months; 8) Improved valve function demonstrated by a responder analysis showing the percentage of patients in each treatment group who have a greater than 50% improvement in AVA at 30 days, 6 and 12 months.
<b>Safety (AE) yes/no</b>	Yes (additional safety variables: an expanded safety composite event including death, MI, stroke, aortic valve reintervention, recurrent hospitalization and procedure access complications (unplanned surgical vascular conduit, unplanned vascular grafting intervention, repair of thoracic or abdominal aorta, or access wound infection)
<b><u>Flow of patients</u></b>	Randomized n=699; TAVI n=348 vs Surgical replacement n=351
<b>No of patients</b>	N=699 (23% of the 3105 screened )
<b>No of randomized</b>	N=699
<b>Allocated per arms</b>	TAVI n=348 vs Surgical replacement n=351
<b>Received int. per arms</b>	TAVI n=344 (4 did not receive a transcatheter heart valve) Surgical n=313 (38 did not undergo surgery)

<b>Analysed per arms</b>	TAVI n=348 vs Surgical replacement n=351	
<b>Statistical analysis for Efficacy and Safety</b>	Primary data analysis was performed in the intention-to-treat (ITT) population, regardless of the treatment that was actually received. The results of as-treated analyses for primary and secondary end points are also provided.	
<b>Efficacy and Safety results</b>	TAVI (n=348) vs Surgical replacement (n=351) ITT analysis	
<b>Clinical outcomes</b>		
	<b>30 days</b> , number of patients, p value	<b>1 year</b> , number of patients, p value
<b>Death from any cause</b>	12 vs 22; p=0.07	84 vs 89; p=0.44
<b>Death or Repeat hospitalization</b>	25 vs 33; p=0.24	120 vs 119; p=0.73
<b>Death from cardiovascular cause</b>	11 vs 10; p=0.90	47 vs 40; p=0.63
<b>Repeat hospitalization</b>	15 vs 12; p=0.64	58 vs 45; p=0.38
<b>Symptoms status according NYHA class (NYHA class I or II)</b>	More in TAVI group, <b>p&lt;0.001</b>	P=0.74
<b>Stroke or TIA</b>	19 vs 8; <b>p=0.04</b>	27 vs 13; <b>p=0.04</b>
<b>Major strokes</b>	13 vs 7; p=0.20	17 vs 8; p=0.07
<b>Death from any cause or major stroke</b>	24 vs 28; p=0.52	92 vs 93; p=0.68
<b>Vascular complication All</b>	59 vs 13; <b>p&lt;0.001</b>	62 vs 16; <b>p&lt;0.001</b>
<b>Major</b>	38 vs 11; <b>p&lt;0.001</b>	39 vs 12; <b>p&lt;0.001</b>
<b>Major bleeding</b>	32 vs 67; <b>p&lt;0.001</b>	49 vs 85; <b>p&lt;0.001</b>
<b>MI</b>	0 vs 2; p=0.16	1 vs 2; p=0.69
<b>Acute kidney injury</b>		
<b>Creatinine &gt;265 µmol/l</b>	4 vs 4; p=0.95	12 vs 8; p=0.41
<b>Renal-replacement th</b>	10 vs 10; p=0.95	18 vs 20; p=0.56

<b>Endocarditis</b>	0 vs 1; p=0.32	2 vs 1; p=0.31
<b>New atrial fibrillation</b>	30 vs 56; <b>p=0.006</b>	42 vs 60; p=0.07
<b>New pacemaker</b>	13 vs 12; p=0.89	19 vs 16; p=0.68
<b>ECHO findings (baseline vs 1 months and 1 year)</b>		
<b>Mean aortic-valve area</b>	<b>TAVI group</b> 0.7 ± 0.2 vs 1.7 ± 0.5 <b>Surgical group</b> 0.7 ± 0.2 vs 1.5 ± 0.4 <b>p&lt;0.001</b>	<b>TAVI group</b> 0.7 ± 0.2 vs 1.6 ± 0.5 <b>Surgical group</b> 0.7 ± 0.2 vs 1.4 ± 0.5 <b>p=0.002</b>
<b>Mean aortic-valve gradient</b>	<b>TAVI group</b> 42.7 ± 14.5 vs 9.9 ± 4.8 <b>Surgical group</b> 43.5 ± 14.3 vs 10.8 ± 5.0 <b>p=0.04</b>	<b>TAVI group</b> 42.7 ± 14.5 vs 10.2 ± 4.3 <b>Surgical group</b> 43.5 ± 14.3 vs 11.5 ± 5.4 <b>p=0.008</b>
<b>Aortic regurgitation Paravalvular</b>	<b>TAVI group</b> Mild; n=187 (65.2%) Moderate or severe; n=35 (12.2%) <b>Surgical group</b> Mild; n=58 (25.3%) Moderate or severe; n=2 (0.9%) <b>p&lt;0.001</b>	<b>TAVI group</b> Mild; n=134 (60.4%) Moderate or severe; n=15 (6.8%) <b>Surgical group</b> Mild; n=32 (29.1%) Moderate or severe; n=3 (1.9%) <b>p&lt;0.001</b>
<b>Aortic regurgitation Transvalvular</b>	<b>TAVI group</b> Mild; n=185 (63.6%) Moderate or severe; n=3 (1.0%) <b>Surgical group</b> Mild; n=100 (43.2%) Moderate or severe; n=2 (0.9%) <b>p&lt;0.001</b>	<b>TAVI group</b> Mild; n=141 (62.7%) Moderate or severe; n=2 (0.9%) <b>Surgical group</b> Mild; n=71 (44.7%) Moderate or severe; n=0 (0.0%) <b>p&lt;0.001</b>
<b>Author Disclosure (Conflict of interest)</b>	Edwards Lifesciences, LLC	

**Table 2. GRADE table for Efficacy and Safety outcomes at 1 year (Smith et al. 2011) of THE PARTNER TRIAL (Placement of AoRTic TraNscathetER Valves Trial: COHORT A (Edwards SAPIEN™ Transcatheter Heart Valve)**

<b>Outcomes at 1 year and No of Studies/Patients (per arms)</b>	<b>Study Design</b>	<b>Study limitations (risk of bias)</b>	<b>Indirectness of evidence</b>	<b>Inconsistency of results</b>	<b>Imprecision of results</b>	<b>Publication or Reporting bias</b>	<b>GRADE level of quality</b>
<b>Death from any cause;</b> 1/699 (348/351)	RCT	Serious, -1	No	No	84 vs 89; p=0.44	Yes	<b>Moderate</b>
<b>Death from cardiovascular cause</b>	RCT	Serious, -1	No	No	47 vs 40; p=0.63	Yes	<b>Moderate</b>
<b>Stroke or TIA;</b> 1/699 (348/351)	RCT	Serious, -1	No	No	27 vs 13; <b>p=0.04</b>	Yes	<b>Moderate</b>
<b>All Vascular complication;</b> 1/699 (348/351)	RCT	Serious, -1	No	No	62 vs 16; <b>p&lt;0.001</b>	Yes	<b>Moderate</b>
<b>Major Vascular complication;</b> 1/358 (179/179)	RCT	Serious, -1	No	No	39 vs 12; <b>p&lt;0.001</b>	Yes	<b>Moderate</b>
<b>Major bleeding;</b> 1/699 (348/351)	RCT	Serious, -1	No	No	49 vs 85; <b>p&lt;0.001</b>	Yes	<b>Moderate</b>
<b>Aortic regurgitation Paravalvular</b> 1/699 (348/351)	RCT	Serious, -1	No	No	<b>TAVI group</b> Mild; n=134 (60.4%) Moderate or severe; n=15 (6.8%) <b>Surgical group</b> Mild; n=32 (29.1%) Moderate or severe; n=3 (1.9%) <b>p&lt;0.001</b>	Yes	<b>Moderate</b>
<b>Aortic regurgitation Transvalvular</b> 1/699 (348/351)	RCT	Serious, -1	No	No	<b>TAVI group</b> Mild; n=141 (62.7%) Moderate or severe; n=2 (0.9%) <b>Surgical group</b> Mild; n=71 (44.7%) Moderate or severe; n=0 (0.0%) <b>p&lt;0.001</b>	Yes	<b>Moderate</b>

### **Dodatak III. Registri kliničkih istraživanja**

**Tablica 1. Registri kliničkih istraživanja: Intervencijska (RCT, nerandomizirana) i opservacijska istraživanja medicinskog proizvoda, transkateterskog sustava implantacije aortne valvule, u tijeku**



<b>NCT/ ISRCTN ID</b>	<b>Naziv istraživanja</b>	<b>Sponzor</b>	<b>Broj ispitanika</b>	<b>Ustroj istraživanja</b>	<b>Početak</b>	<b>Planirani završetak</b>
NCT01240902 <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01240902">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01240902</a>	Safety and Efficacy Study of the Medtronic CoreValve® System in the Treatment of Symptomatic Severe Aortic Stenosis in High Risk and Very High Risk Subjects Who Need Aortic Valve Replacement, Medtronic CoreValve® U.S. Pivotal Trial	Medtronic Vascular	1597	Intervencijsko, RCT	Studeni 2010.	Studeni 2017.
NCT01074658 <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01074658">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01074658</a>	CoreValve® Advance International Post Market Study	Medtronic Bakken Research Center	1000	Opservacijsko	Ožujak 2010.	Prosinac 2016.
NCT01057173 <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01057173">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01057173</a>	Transcatheter Compared to Surgical Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis/TAVI vs SAVR	Rigshospitalet, Denmark University Hospital, Gentofte, Copenhagen Odense University Hospital Danish Heart Foundation Copenhagen Trial Unit, Center for Clinical Intervention Research	280	Intervencijsko, RCT	Prosinac 2009.	Prosinac 2018.
NCT01051518 <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01051518">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01051518</a>	Clinical Evaluation of Percutaneous Implantation of the Medtronic Core-Valve® Aortic Valve Prosthesis (18Fr-Study)	Medtronic Bakken Research Center	126	Intervencijsko, nerandomizirano	Svibanj 2006.	Siječanj 2013.
NCT01015612 <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01015612">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01015612</a>	CoreValve® System Australia/New Zealand Clinical Study	Medtronic Heart Valves Medtronic Vascular Medtronic Australasia	900	Intervencijsko, nerandomizirano	Kolovoz 2008	Lipanj 2016.
NCT01113983 <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01113983">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01113983</a>	Transfemoral & Transapical Placement of Aortic Balloon Expandable Transcatheter Valves Trial/ PREVAIL JAPAN	Edwards Lifesciences	69	Intervencijsko, nerandomizirano	Travanj 2010.	Travanj 2016.
NCT01238835 <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01238835">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01238835</a>	Prevail TA: Placement of Aortic Balloon Expandable Transcatheter Valves Trial (TransApical)	Edwards Lifesciences	218	Intervencijsko, nerandomizirano	Rujan 2009.	Veljača 2016.
NCT00820599 <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00820599">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00820599</a>	PREVAIL EU: Transfemoral Placement of Aortic Balloon	Edwards Lifesciences	213	Intervencijsko, nerandomizirano	Prosinac 2008.	Prosinac 2015.

NCT01165827 <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01165827">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01165827</a>	National Prospective German Registry for Aortic Valve Therapy	German Aortic Valve Registry German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery- German Cardiac Society BQS Institute for Quality and Patient Safety	100000	Opservacijsko	Srpanj 2010.	Srpanj 2016.
NCT01238497 <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01238497">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01238497</a>	SAPIEN XT™ Aortic Bioprosthesis Multi-region Outcome Registry	Edwards Lifesciences	2000	Opservacijsko	Rujan 2010.	Prosinac 2017.
NCT00986193 <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00986193">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00986193</a> <b>TERMINATED</b> By recommendation from the Data and safety monitoring board	Randomized Comparison of Transapical Transcatheter Treatment Versus Conventional Surgery in Patients With Native Aortic Valve Stenosis	Skejby Hospital	72	Intervencijsko, <b>RCT</b>	Prosinac 2008.	Travanj 2016.
ISRCTN45792044 <a href="http://www.controlled-trials.com/ISRCTN45792044/45792044">http://www.controlled-trials.com/ISRCTN45792044/45792044</a>	Aortic valve replacement in high risk patients: Conventional surgery compared with catheter-based techniques	St George's Healthcare NHS Trust (UK)	657	Intervencijsko, <b>RCT</b>	Rujan 2009.	Kolovoz 2012.