

经导管主动脉瓣置换术后永久起搏器植入研究进展

蔡欢*, 朱嘉俊, 赵倩, 李晓梅, 杨毅宁#

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月19日; 录用日期: 2023年2月14日; 发布日期: 2023年2月22日

摘要

目的: 随着人口老龄化的加剧, 主动脉瓣狭窄(AS, Aortic Stenosis)患者的发病率逐年增加。经导管主动脉瓣置换术(TAVR, Transcatheter Aortic Valve Replacement)经过20年的发展, 目前已被开发为不可手术、高风险外科手术严重主动脉瓣狭窄患者的有效替代和较为安全的治疗方法, 并且随着技术的不断发展, 如今符合TAVR手术指征的患者已经扩大到风险更低和/或更年轻的患者。但是与TAVR相关的并发症: 术后永久性起搏器植入问题仍令人担忧。虽然最新的中国专家共识已经明确了TAVR术后永久起搏器(PPM, Permanent Pacemaker)植入的适应症, 且随着介入技术的不断改进, TAVR术后并发症的整体发生率不断降低, 但是TAVR术后起搏器的植入发生率并未明显下降, 并且是TAVR术后最常见的并发症; 因此关于TAVR手术后出现起搏器植入适应症的发生及预测因素, 仍是目前关注的焦点。TAVR相关的传导异常预防和管理仍然是明显的临床挑战。在这篇文章中, 我们回顾了近年来关于TAVR相关PPM的研究进展, 为临床TAVR并发症的研究提供参考。

关键词

经导管主动脉瓣置换术, 传导障碍, 预测因素, 永久起搏器植入, 解决办法

Research Progress of Permanent Pacemaker Implantation after Transcatheter Aortic Valve Replacement

Huan Cai*, Jiajun Zhu, Qian Zhao, Xiaomei Li, Yining Yang#

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

*第一作者。

#通讯作者 Email: yangyn5126@163.com

文章引用: 蔡欢, 朱嘉俊, 赵倩, 李晓梅, 杨毅宁. 经导管主动脉瓣置换术后永久起搏器植入研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2505-2510. DOI: 10.12677/acm.2023.132353

Abstract

Objective: With the aging of population, the incidence of patients with aortic stenosis is increasing year by year. After 20 years' development, TAVR transcatheter aortic valve replacement has been developed as an effective alternative and safer treatment for patients with severe aortic stenosis who are inoperable and have high-risk surgery, and with the continuous development of technology, the patients who meet the indications of TAVR surgery have now expanded to patients with lower risk and/or younger. However, the complication related to TAVR: the problem of permanent pacemaker implantation after operation is still worrying. Although the latest expert consensus in China has defined the indication of permanent pacemaker implantation after TAVR, and with the continuous improvement of interventional technology, the overall incidence of complications after TAVR has been decreasing, but the incidence of pacemaker implantation after TAVR has not decreased significantly, and it is the most common complication after TAVR; Therefore, the occurrence and predictive factors of pacemaker implantation indications after TAVR surgery are still the focus of attention at present. The prevention and management of TAVR-related conduction abnormalities remains an obvious clinical challenge. In this article, we review the research progress of TAVR-related PPM in recent years, and provide reference for the study of clinical TAVR complications.

Keywords

Transcatheter Aortic Valve Replacement, Conduction Disorder, Predictive Factors, Permanent Pacemaker Implantation, Solution

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

目前 TAVR 术后 PPM 的重要预测指标包括主动脉瓣钙化方式、植入深度、瓣膜种类等等相关因素,还包括一些尚待明确的因素,这些因素同样不能忽视,需要进一步的临床研究去探讨。

2. 瓣膜钙化对传导系统的影响

瓣膜小叶的钙化是主动脉瓣病变的主要原因,而心脏传导系统位于装置着陆区的室间隔膜部。因此主动脉瓣钙化的分布可能影响 TAVR 对传导系统的影响。在目前的研究中,更多的研究集中于环状钙化的形状和方向。虽然环层面钙化的形状对传导系统没有影响,但钙化的方式确是重要的影响因素,穿过环的钙化增加了房室传导阻滞的风险,并且越是集中在传导区域,左束支损伤的风险就越大,并倾向于增加对新的 PPM 的需求。这些房室传导阻滞常常发生在 TAVR 后的 48 小时之内[1]。大量的临床表明,如果环形钙化轴的方向垂直于环,表明膜隔膜主要受正交钙化的影响。在有正交环状钙化的患者中,新的 PPM 植入的风险高 5 倍。而主动脉瓣环或瓣膜钙化和分布的总体积不影响传导系统[2] [3] [4]。由于钙化在 TAVR 手术后保持不变, TAVR 瓣膜(特别是由于正交的、位于左侧的环状钙化)向膜性隔膜移动,从而损伤希氏束和/或左束支的预定纤维。因此,房室传导系统上的机械应力可能由于径向力的不均匀分

布而局部增加。由于球囊扩张引起的突然径向力可能导致瓣膜向膜隔膜方向的移位，从而对希氏束区域施加压力。因此，气囊膨胀应谨慎进行，小心确定尺寸。如果解剖学上可能的话，应该实施避免大范围径向力的策略[5]。

3. 瓣膜植入深度对 PPM 植入影响

多项研究现已证实，THV 植入深度是不同 THV 平台上 PPM 最重要的预测因素。根据 ESC 指南，主要终点是植入主动脉环下 6 毫米深度的患者术后 30 天 PPM (包括窦房结疾病、获得性房室传导阻滞和双血管/三血管传导阻滞)的新发 I 类或 II 类适应症的发生率。虽然总人口的平均植入深度在 6 毫米(6.9 ± 4.3 毫米)左右，但在那些实现了正确植入的患者中，平均深度为 3.0 ± 2.2 毫米。这可与 Tchét 等人描述的经验相吻合。因此从临床角度来看，考虑到植入深度对 PPM 植入率的影响，避免非常深的植入是至关重要的。新一代可重新定位和可重新组装的设备可能会提高设备的正确定位能力，植入深度的最佳定位对于患者 PPM 的植入率的影响。这一点是至关重要的，特别是 TAVR 正在向低风险和年轻患者中使用，同时我们必须考虑到年轻患者后期再次瓣膜植入的可能，这在一定程度上对我们瓣膜植入的精准度提出了更高的挑战[6] [7]。

4. 不同生物瓣膜对 PPM 植入的影响

随着 TAVR 继续向更年轻、风险更低的患者群体扩展，进一步将植入率降低到接近 SAVR 的水平 (4%~8.5%)仍是一个重要目标。经导管心脏瓣膜各平台之间 PPM 要求的高度可变性归因于扩张机制、支架框架特性、径向力和主动脉瓣环下植入深度的差异。同时在不同阀门类型之间的 PPM 植入比率也有很大差异。

新一代 TAVR 设备，分别为 Acurate、Evolut、Portico、Lotus 和 Sapien3，据相关观察性研究数据显示。纳入了 1976 名患者，其中 234 名(11.8%)接受了 Acurate 治疗，703 名(35.6%)接受了 Evolut 治疗，151 名(7.6%)接受了 Lotus 治疗，347 名(17.6%)接受了 Portico 治疗，541 名(27.4%)接受了 Sapien3 治疗。TAVR 术后 1 个月疗效特点，器械和手术的成功率同样高(从 98.0%到 99.4%， $p > 0.05$)。PPM 的发生率较低($p < 0.05$)。分别为 Acurate、Evolut、Portico、Lotus 和 Sapien3 (25/10.7%，50/7.1%，13/8.6%，31/8.8%，39/7.2%)，总之，新一代 TAVR 装置具有不同的早期比较安全性和有效性。个体化决策和患者管理应考虑这些发现，从不可回收瓣膜到可回收瓣膜、从单裙边设计到多裙边降低瓣周漏的设计，从单向调节多向调节的瓣膜输送系统、从戊二醛的浸泡瓣膜，到目前兴起的干式瓣膜、从多次回收瓣膜到完全回收瓣膜的兴起以及瓣膜悬吊技术的发明等，每一种设计方案都有其特有的优点所在，在减少患者术后并发症方面发挥作用，从而减少患者心脏传导系统的损伤，进一步降低患者 PPM 的植入率[8] [9]。

虽然不同假体类型的 PPM 植入百分比不同，但 TAVR 术后中期生存率整体不受影响。事实上，自膨胀瓣膜附着在现有的解剖结构上，而球囊扩张瓣膜通过径向力迫使其循环扩张。是否可以通过更高的瓣膜定位(<心室部分的 25%)来减轻 PPM 植入率，在常规临床实践中采用这种技术是否可以在不损害安全性(瓣膜迁移/栓塞、假体周围主动脉回流)的情况下实现较低的 PPM 率，仍有待证明。

5. 性别在 TAVR 术后 PPM 植入的差异

在一项 12,381 名患者的回顾性研究中，患者 TAVR 术后性别比例：58% ($n = 7120$)为女性，42% ($n = 5261$)为男。对于术后永久起搏器的需要，女性比男性更少需要 PPM (12.2% vs 16.7%，RR 0.7, 95% CI: 0.7%~0.8%， $p < 0.001$)。这种差异在球囊膨胀型和自膨胀型瓣膜中是一致的。结合有关研究，女性表现出较高的瓣膜纤维化和密集的结缔组织水平。据此提出一种潜在的纤维化病因，钙化对女性更具特异性。

因此, 女性相对于男性将出现较为严重的 AS。钙化/纤维化率的差异可能部分解释了经导管主动脉瓣植入后的更好结果, 需要进一步的研究来证实这些结果, 同时对于男性 TAVR 的病人, 我们更需要加强病人心脏束支传导的监测及预防, 及时的干预[10] [11] [12] [13]。

6. 转录因子 NKX2-5 在心脏传导系统中的研究

同时在大量的基础研究中表明, NKX2-5 (协调心脏胚胎发育的一个重要同源盒转录因子) 基因已知也参与心脏传导系统的发育和进一步成熟[14]。在 NKX2-5 突变的人类或敲除动物的出生后发育过程中, 出现传导系统的传导障碍。对于需要主动脉瓣置换的患者可以筛查转录因子 NKX2-5, 进一步评估患者的心脏传导系统, 以降低 TAVR 术后患者并发症对患者生存率的影响。同时有关研究发现, TAVI 后体重指数的增加具有保护作用。这种保护作用的可能机制包括肿瘤坏死因子- α 受体的产生和循环脂蛋白的产生对于 TAVR 术后患者的炎症消退可能解释了新发 LBBBs 在瓣膜植入后一年内消退的现象, 仍需要进一步的研究。

7. TAVR 术后早期植入 PPM 的优点

① TAVR 手术后当天植入 PPM 可使患者早期活动, 而没有危及生命的导线移位风险。此外, 这种策略可防止长时间起搏的潜在并发症, 如中心静脉导管血栓形成、感染和心脏穿孔风险增加。② 患者在重症监护室的住院时间缩短。因此, 特别注意能够减少同一天植入(双重抗血小板治疗和抗凝治疗)出血并发症的程序方面, 可能会改变 TAVR 后植入 PPM 的常见做法。③ 在 TAVR 手术后当天植入 PPM, 不会给正在接受 TAVR 手术的患者带来额外的风险。④ 在 TAVI 手术后有绝对指征的患者应仔细选择进行同一天植入, 以获得快速患者动员的优势, 从而克服此类手术的潜在并发症。

8. TAVR 术后 PPM 植入时机的选择

在 TAVR 术后发生的束支传导阻滞中, 一部分可以自主恢复, 但是房室传导阻滞(AVB, Atrioventricular Block)的自发恢复率当前尚未得到精确评估。因此, 房室结折返性心动过速患者 TAVI 术后早期植入 PPM 是持续性房室结折返性心动过速的唯一独立预测因子。同时, TAVR 后 AVBIII 的长期持久性普遍较低。鉴于此, 将植入 PPM 的适应症推迟几天可能是正确的选择[15] [16]。

TAVR 术后预防性 PPM 植入主要在住院期间进行, 并在 30 天内完成。如果在混合手术室的 TAVM 手术过程中, 由于早期的三度 AVB 而需要植入 PPM 的患者, 则恢复房室结传导的机会将减少。在 TAVR 后每半年定期进行预防性维护检查, 以最大限度地减少或避免 TAVI 后预防性维护患者的右心室刺激。很大一部分患者恢复了固有的房室传导, 这应该在预防性维护随访中检测到。整体起搏器植入时间在手术后 72 小时内。未来的研究需要确定传导干扰发生后是否需要更长时间的观察, 如果上述传导障碍出现在左心室导线或导管操作过程中, 则它们的风险并不高。在这种情况下, 植入至少推迟 48 小时[17]。在 PR 延长(>200 毫秒)的新 LBBB 病例中, 植入 PPM 的适应症预计不会正常化, 这也由医生决定[18]。

9. 右心室起搏对 TAVR 术后患者预后影响

同时发现, 由永久性右心室起搏引起的室性心动过速患者组仍处于显著更高的功能性 NYHA 分类中, 并且与没有心室起搏的患者相比, 在心室起搏后表现出更高水平的 NT-proBNP。在主动脉瓣经导管放置 (PARTNER) 试验中, 与无 PPM 患者相比, 先前的 PPM 以及新的 PPM 和慢性 LBBB 患者的临床和超声心动图结果恶化, 并且 PPM 的存在与 1 年死亡率独立相关[19] [20]。慢性右心室起搏引起的心室不同步可能是这些发现的机制。同时新的 PPM 和 LBBB 不是死亡率的显著预测因子。

10. 降低 PPM 植入的患者管理

目前的研究表明, 由于在 TAVR 之前没有与主动脉瓣的直接视觉接触, 因此评估瓣膜复合体并研究主动脉和外周动脉的解剖对于确保人工瓣膜的正确展开是至关重要的。由于在 TAVR 后使用新起搏器的患者中, 多达一半在随访时不再依赖起搏器, 因此 TAVR 诱发的传导障碍是短暂的。同时更佳的同轴性[21]、更个体化的定制瓣膜选择可能会降低先存 RBBB 患者的 PPM 植入率。例如瓣膜裙边设计和尖端重叠[22]等技术的改进以及对病情较轻的患者的治疗扩展而使患者迅速康复。从实用的角度来看, 非常需要确定高级别 AVB 延迟发展的预测因子, 这将允许风险分层, 并最终提供算法来选择谁可以提前出院, 谁需要更长时间的心电图观察[23]。鉴于 TAVR 正在向更年轻和风险更低的患者扩展, 需要仔细权衡本研究的结果, 此外, 需要对新的经导管心脏瓣膜的性能进行持续监测, 因为这种设计可能会影响 PPM 植入的风险。克服该技术局限性的新型 TAVR 瓣膜设计的开发可能确实成功地减少了一种并发症。因此, 对每一代新瓣膜进行仔细的临床评估是至关重要的, 减少 PPM 的植入[24]。同时可回收瓣膜较高的装置成功率[25], 减少了手术和荧光透视时间, 降低了瓣周漏的风险, 并且对短期临床结果没有不利影响, 整体手术时间减少了约 20 分钟, 同时该分析没有发现荧光透视时间的差异, 但确实报告了造影剂使用的减少。

11. 结论

传导阻滞到目前为止仍然是 TAVR 术后最常见的并发症, 随着 TAVR 技术的不断更新与发展, 特别是手术器械的更新迭代, 无论是完全回收瓣膜或更加精准的术前评估系统, 越来越多的技术在突破这个屏障, 不断降低 PPM 的植入率。同时以现有研究为基础, 我们发现可塑性裙边的设计、心率变异性在 PPM 植入方面的研究及基因筛查在 PPM 植入预测方面的研究尚未开展。未来仍需要大规模的临床研究去验证和评估, 本文对近年来影响 TAVR 术后起搏器植入的相关因素做了总结, 同时也提出了见解及观点, 认识到, TAVR 相关 PPM 的植入是一个综合性的评估过程, 只有全面的、严谨的评估才能降低患者的 PPM 植入率, 不仅仅关注患者心脏瓣膜置换术后机械狭窄的解除, 患者术后及远期心血管事件的发生及再次干预也是关注的焦点, 特别是 TAVR 适应症逐渐向低龄化人群的发展趋势。同时在临床研究中更加的细化, 基础研究与临床研究相配合, 及时的干预, 防止危及生命的并发症出现。这样才能有效的降低患者术后的并发症, 同时也大大降低患者的花费, 减少住院天数, 为患者提供更加优化的医疗服务[26]。

基金项目

心脏瓣膜疾病早期筛查技术的推广运用(SYTG-202201)。

参考文献

- [1] Maeno, Y., Abramowitz, Y., Kawamori, H., *et al.* (2017) A Highly Predictive Risk Model for Pacemaker Implantation After TAVR. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **10**, 1139-1147. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.11.020>
- [2] Pawade, T., Sheth, T., Guzzetti, E., *et al.* (2019) Why and How to Measure Aortic Valve Calcification in Patients with Aortic Stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **12**, 1835-1848. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.01.045>
- [3] Katchi, F., Bhatt, D., Markowitz, S.M., *et al.* (2019) Impact of Aortomitral Continuity Calcification on Need for Permanent Pacemaker after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, **12**, e009570. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009570>
- [4] Stachon, P., Steinfurt, J., van de Loo, T., *et al.* (2021) Impact of Preprocedural Aortic Valve Calcification on Conduction Disturbances after Transfemoral Aortic Valve Replacement. *Cardiology*, **146**, 228-237. <https://doi.org/10.1159/000509389>
- [5] Okuno, T., Heg, D., Praz, F., *et al.* (2020) Reply: Localization of Left Ventricular Outflow Tract Calcification and Risk of Permanent Pacemaker Implantation after TAVR. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **13**, 2446-2447. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.003>

- [6] Pavlicek, V., Mahfoud, F., Bubel, K., *et al.* (2023) Prediction of Conduction Disturbances in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Clinical Research in Cardiology*. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02160-0>
- [7] Rodés-Cabau, J. (2019) Optimizing Valve Implantation Depth to Win the Battle against Conduction Disturbances Post-TAVR. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **12**, 1808-1810. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.06.039>
- [8] Costa, G., Buccheri, S., Barbanti, M., *et al.* (2020) Outcomes of Three Different New Generation Transcatheter Aortic Valve Prostheses. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, **95**, 398-407. <https://doi.org/10.1002/ccd.28524>
- [9] Leone, P.P., Scotti, A., Ho Edwin, C., *et al.* (2023) Prosthesis Tailoring for Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, 338. <https://doi.org/10.3390/jcm12010338>
- [10] Mahajan, S., Gupta, R., Malik, A.H., *et al.* (2021) Predictors of Permanent Pacemaker Insertion after TAVR: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, **32**, 1411-1420. <https://doi.org/10.1111/jce.14986>
- [11] Saad, M., Nairooz, R., Pothineni, N.V.K., *et al.* (2018) Long-Term Outcomes with Transcatheter Aortic Valve Replacement in Women Compared with Men: Evidence from a Meta-Analysis. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **11**, 24-35. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.08.015>
- [12] Naoum, C., Blanke, P., Dvir, D., *et al.* (2016) Clinical Outcomes and Imaging Findings in Women Undergoing TAVR. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **9**, 483-493. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.02.009>
- [13] Vlastra, W., Chandrasekhar, J., *et al.* (2019) Sex Differences in Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*, **74**, 2758-2767. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.015>
- [14] 王宏书, 韩燊, 刘卒, 李晓芳, 钟崇斌, 李立峰, 李亚雄, 蒋立虹. 转录因子 NKX2-5 分子结构与调控心血管前体细胞的生物学功能[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(1): 108-115.
- [15] De Lucia, R., Giannini, C., Parollo, M., *et al.* (2023) Non-Continuous Mobile Electrocardiogram Monitoring for Post-Transcatheter Aortic Valve Replacement Delayed Conduction Disorders Put to the Test. *EP Europace*, euac285. <https://doi.org/10.1093/europace/euac285>
- [16] Gaede, L., Kim, W.-K., Liebetau, C., *et al.* (2018) Pacemaker Implantation after TAVI: Predictors of AV Block Persistence. *Clinical Research in Cardiology*, **107**, 60-69. <https://doi.org/10.1007/s00392-017-1158-2>
- [17] Mangieri, A., Lanzillo, G., Bertoldi, L., *et al.* (2018) Predictors of Advanced Conduction Disturbances Requiring a Late (≥ 48 H) Permanent Pacemaker Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **11**, 1519-1526. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.06.014>
- [18] Sammour, Y., Krishnaswamy, A., Kumar, A., *et al.* (2021) Incidence, Predictors, and Implications of Permanent Pacemaker Requirement after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **14**, 115-134. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.063>
- [19] Sharobeem, S., Boulmier, D., Leurent, G., *et al.* (2022) Prognostic Impact of Permanent Pacemaker Implantation after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Heart Rhythm*, **19**, 1124-1132. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.03.002>
- [20] Natanzon, S.S., Fardman, A., Koren-Morag, N., *et al.* (2022) Pacing Burden and Clinical Outcomes after Transcatheter Aortic Valve Replacement—A Real-World Registry Report. *Heart Rhythm*, **19**, 1508-1515. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.04.030>
- [21] Ou, Y., Yao, Y.J., He, J.J., *et al.* (2020) Noncoaxial Implantation Precipitates Permanent Pacemaker Implantation after TAVR. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **13**, 1843-1845. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.04.019>
- [22] Rawish, E., Macherey, S., Jurczyk, D., *et al.* (2023) Reduction of Permanent Pacemaker Implantation by Using the Cusp Overlap Technique in Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *Clinical Research in Cardiology*. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02150-8>
- [23] Sá, M.P., Jacquemyn, X., Van den Eynde, J., *et al.* (2022) Impact of Prosthesis-Patient Mismatch after Transcatheter Aortic Valve Replacement: Meta-Analysis of Kaplan-Meier-Derived Individual Patient Data. *JACC: Cardiovascular Imaging*. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.07.013>
- [24] Malebranche, D., Bartkowiak, J., Ryffel, C., *et al.* (2021) Validation of the 2019 Expert Consensus Algorithm for the Management of Conduction Disturbances after TAVR. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **14**, 981-991. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.03.010>
- [25] Jilaihawi, H., Zhao, Z.G., Du, R., *et al.* (2019) Minimizing Permanent Pacemaker Following Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **12**, 1796-1807. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.05.056>
- [26] Siontis, G.C.M., Jüni, P., Pilgrim, T., *et al.* (2014) Predictors of Permanent Pacemaker Implantation in Patients with Severe Aortic Stenosis Undergoing TAVR: A Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, **64**, 129-140. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.033>