

SEMMELWEIS EGYETEM  
DOKTORI ISKOLA

**Ph.D. értekezések**

**3141.**

**DÉKÁNY GÁBOR**

**Hormonális szabályozó mechanizmusok**  
című program

Programvezető: Dr. Igaz Péter, egyetemi tanár  
Témavezető: Dr. Andréka Péter, egyetemi tanár

# A paravalvuláris aorta regurgitáció és a diabetes mellitus hatása a páciensek túlélésére transzkatéteres aorta billentyű implantációt követően

Doktori értekezés

**Dr. Dékány Gábor**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Andréka Péter, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Édes István Ferenc, egyetemi docens

Dr. Kracsó Bertalan, egyetemi tanársegéd

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Járai Zoltán, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Sasi Viktor, egyetemi adjunktus

Dr. Barkai László, egyetemi adjunktus

Budapest  
2024

## Tartalomjegyzék

<b>Rövidítések jegyzéke .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Bevezetés.....</b>	<b>6</b>
1.1. Az Aorta sztenózis előfordulása és jelentősége, kezelési lehetőségek .....	6
1.2. TAVI fejlődésének rövid története, a fontosabb vizsgálatok, billentyűk.....	7
1.3. Az AS diagnózisa .....	12
1.4. TAVI vs. hagyományos sebészi billentyű csere.....	13
<b>2. Célkitűzések .....</b>	<b>15</b>
<b>3. TAVI a GOKVI-ban.....</b>	<b>16</b>
3.1. GOKVI TAVI program .....	16
3.2. Eredmények .....	21
3.2.1. A betegek karakterisztikája .....	21
3.2.2. Kimenetel .....	24
3.3. Megbeszélés.....	26
3.4. Következtetések.....	28
<b>4. A TAVI utáni paravalvuláris aorta regurgitáció vizsgálata.....</b>	<b>29</b>
4.1. Bevezetés.....	29
4.2. Módszerek.....	31
4.2.1. A Vizsgált betegpopuláció.....	31
4.2.2. Aortográfia .....	32
4.2.3. TEE.....	34
4.2.4. Invazív nyomásmérés, a regurgitációs index.....	35
4.2.5. Statisztikai elemzés .....	35
4.3. Eredmények .....	38
4.3.1. betegek és a beavatkozás .....	38
4.3.2. A betegek túlélése a különböző modalitásokkal mért PAR eredmény alapján: <b>aortográfia</b> .....	43
4.3.3. A betegek túlélése a különböző modalitásokkal mért PAR eredmény alapján: <b>TEE</b> .....	43
4.3.4. A betegek túlélése a különböző modalitásokkal mért PAR eredmény alapján: <b>RI</b> .....	44
4.3.5. A különböző modalitások konkordanciája .....	45
4.3.6. A különböző modalitások predikciós értékének az összehasonlítása.....	46
4.4. Megbeszélés.....	47
4.4.1. Aortográfia .....	48
4.4.2. TEE.....	49
4.4.3. RI .....	50

4.5. Összefoglalás.....	51
4.6. Klinikai Perspektíva .....	52
4.7. További perspektívák.....	53
4.8. Vizsgálatunk limitációi .....	53
<b>5. TAVI és a diabetes mellitus; az emelkedett éhomi vércukor és C-reaktív protein szint kapcsolata a betegek túlélésével .....</b>	<b>56</b>
5.1. Bevezetés.....	56
5.2. Módszerek.....	57
5.2.1. Statisztikai elemzés .....	58
5.3. Eredmények .....	59
5.3.1. Klinikai jellemzők .....	59
5.3.2. Kimenetel .....	61
5.4. Megbeszélés.....	65
5.5. További klinikai perspektívák.....	67
5.6. Vizsgálatunk limitációi .....	67
5.7. Következtetések.....	68
<b>6. Összefoglalás .....</b>	<b>69</b>
<b>7. Irodalomjegyzék .....</b>	<b>70</b>
<b>8. Saját közlemények listája.....</b>	<b>80</b>
8.1. A disszertáció témájához kapcsolódó saját közlemények.....	80
8.2. A disszertációban nem felhasznált, vagy annak témájával nem összefüggő közlemények.....	81
8.3. A disszertáció témájával összefüggő előadások .....	81
<b>9. Köszönetnyilvánítás.....</b>	<b>83</b>

## **Rövidítések jegyzéke**

ACBG: Aorto koronáriás bypass műtét (aorto coronary artery bypass grafting)

AR: aorta regurgitáció

ADP: aorta diasztolés nyomás (aorta diastolic pressure)

ASP: aorta szisztolés nyomás (aorta systolic pressure)

AS : aorta sztenózis

AVA: aorta billentyű área (aortic valve area)

BAV: ballonos aorta billentyű valvuloplasztika

CMR: kardiális mágneses rezonancia

COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease)

CRP: C-reaktív protein

DM: diabetes mellitus

EF: ejekciós frakció

eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta (estimated glomerus filtration rate)

GOKVI: Gottsegen György Országos Kardiiovaszkuláris Intézet

ICD: beültethető kardioverter defibrillátor (implatable cardioverter-defibrillator)

ITDM: inzulin kezelést igénylő diabetes mellitus

LVEDP: bal kamra végdiasztolés nyomás (left ventricular end diastolic pressure)

MI: Mitrális regurgitáció (insufficiency)

MSCT: sok szeletes komputertomográfia (multi-slice computer tomography)

NYHA: New York Heart Association

OTDM: gyógyszerrel kezelt diabetes mellitus (orally treated DM)

PAR: paravalvularis aorta regurgitáció

PCI: perkután koronária intervenció (percutan coronary intervention)

PM: pacemaker

RI: regurgitációs index

SAVR: hagyományos sebészi billentyű csere (surgical aorta valve replacement)

STS: Society of Thoracic Surgeons

TAVI: transzkatóéteres aorta billentyű implantáció

TA: transzapikális

TEE: transoesophagealis echokardiográfia

TF: transzfemorális

TI: Tricuspidális regurgitáció (insufficiency)

TTE: Transztorakális echokardiográfia

VARC 2: Valve Academic Research Consortium

VC: vércukor

## 1. Bevezetés

### *1.1. Az Aorta sztenózis előfordulása és jelentősége, kezelési lehetőségek*

A fejlett világban a kalcifikálódott aorta sztenózis (AS) a leggyakoribb billentyűbetegség, mely az összes kezelést igénylő billentyű hiba több mint felét teszi ki (1). Az egyre magasabb várható életkor miatt a degeneratív AS előfordulása folyamatosan növekszik (2),(3). Az AS sokáig tünetmentes lehet, így gyakran csak a karakterisztikus szisztolés zörej hívja fel rá a figyelmünket. Azonban az évek alatt a bal kamra kiáramlási pályájának folyamatos beszűkülése, következményes bal kamra falának megvastagodása, végül pedig tágulása szívelégtelenséghez vezet. Az AS progresszív betegség, mely az idővel biztosan súlyosodik (4). Gyógyszeres kezeléssel a döntően szívelégtelenség eredetű panaszok átmenetileg csökkenthetők, de a betegséget gyógyítani, vagy a folyamatot érdemben lassítani, csupán konzervatív módszerekkel, jelen tudásunk szerint nem lehetséges. Már az első tünet megjelenésének pillanatában a kezelés nélküli AS prognózisa rosszabb, mint a legtöbb onkológiai betegségé (5).

Évtizedekig az AS egyetlen gyógmódja, a kezelés „gold standardja” a hagyományos sebészi billentyűcsere (SAVR) volt. Azonban a sokszor magas életkorban, és egyéb társbetegségek mellett felfedezett AS műtéti kockázata elfogadhatatlanul magas volt, így az ilyen betegek jelentős részét 1-2 éven belül elvesztettük (6). Kezdetben ezekben a betegekben volt nagy jelentősége a lényegesen kisebb periprocedurális megterheléssel járó transzkatóéteres aorta billentyű implantációnak (TAVI).

Az intervenciós kardiológia fejlődése, illetve a számos állatkísérletet követően Alain Cribier 2002-ben egy relatív fiatal, de multimorbid, és aktuálisan kardiogén sokkban lévő súlyos aorta sztenózissal élő, 57 éves férfiban sikeres katéteres aortabillentyű implantációt hajtott végre (7). Bár a páciens társbetegségei következtében az implantációt csak 17 héttel élte túl, a technikai értelemben véve meglepően sikeres implantáció a módszer robbanásszerű fejlődését indította el.

## 1.2. TAVI fejlődésének rövid története, a fontosabb vizsgálatok, billentyűk

A kezdeti „safety és feasibility” tervezésű vizsgálatok biztató eredményei után a **PARTNER** (*The Placement of Aortic Transcatheter Valve*) vizsgálat volt az első randomizált, nemzetközi, jól kontrollált, open label, multicentrikus vizsgálat, melyben a ballonnal expandálható Edwards Sapien billentyűvel végzett TAVI-t hasonlították össze súlyos panaszokat okozó AS egyéb kezelési lehetőségeivel. Ezen vizsgálat egyik ágán (A kohort) a TAVI non-inferior voltát sikerült bizonyítani hagyományos sebészi billentyűcserével összehasonlítva, magas, 11%-os STS (Society of Thoracic Surgeons) score-ral rendelkező, de operálható betegek esetében (8). Ugyanezen vizsgálat B kohortjában a TAVI superior voltát igazolták a konzervatív kezeléssel összehasonlítva (9). Az A kohortba 699 került beválogatásra, akik esetében transzfemorális (TF) és transzapikális (TA) TAVI-t hasonlították össze a sebészi billentyű cserével. Az egy éves halálozás a TAVI csoportban 24,2%, míg a sebészi karon 26,8 % volt. A másodlagos végpontok vonatkozásában sem találtak érdemi különbséget, a major stroke előfordulása 30 napnál 3,8% vs. 2,1%, míg egy évnél 5,1% vs. 2,4% volt. A súlyos érsérülés TAVI-t követően jelentősen gyakrabban fordult elő (11% vs. 3,2%) azonban súlyos vérzés kevesebb volt, mint a hagyományos szívűtét során (14,7% vs. 25,7%). Az echokardiográfiás követés során, a billentyűn mért nyomás grádiens és billentyű área is hasonlóan kedvezően alakult mind a két csoportban, azonban az enyhénél súlyosabb paravalvularis regurgitáció, mely a betegek prognózisát kedvezőtlenül befolyásolja, a TAVI csoportban szignifikánsan gyakoribb volt (6,8% vs. 1,9%). A beavatkozást követő első hónapban a TAVI után a betegek jobb életminőségről számoltak be, azonban ez a különbség az első év végén már nem volt számottevő (8). A vizsgálat B kohortjába 358, legalább két, egymástól független szívsebész által inoperábilisnak tartott, súlyos AS-ben szenvedő beteg került. Ebben a betegcsoportban a TAVI-ban részesülő betegek sokkal jobban jártak, mint azok, akik konzervatív terápiában részesültek, úgy, hogy a konzervatív kezelésbe a korábban nagy reményekkel alkalmazott ballonos aorta billentyű valvuloplasztika (BAV) is beletartozott. TAVI-t követően az egy éves mortalitás 30,5% míg nélküle 50,7% volt. A billentyű implantáció után az életminőség egyértelműen javult,



és az implantáció költségeit is beleszámolva, az egy főre jutó ápolási költség is alacsonyabb volt. Az A kohort eredményeihez hasonlóan a major stroke TAVI után gyakrabban fordult elő, azonban ez a különbség sem bizonyult szignifikánsnak (9).

A merész superior tervezésű CoreValve High Risk vizsgálatban szintén magas, de a PARTNER vizsgálatához képest már alacsonyabb (STS score:7,3%) perioperatív kockázatú beteg esetében öntáguló nitinol vázból álló CoreValve billentyűvel végzett TAVI-t hasonlították össze a sebészi kezeléssel. Ebbe a vizsgálatba 795 beteget vontak be, az egyéves mortalitás (14,1% vs. 19,1%), és a major stroke előfordulása (5,8% vs. 6,9%), is szignifikánsan alacsonyabb volt a TAVI csoportban, és ez a különbség a vizsgálat 2 éves követése során is megmaradt (10).

Ahogy a TAVI implantáció a mindennapok rutinjává kezdett válni, úgy a randomizált jól kontrollált vizsgálatok mellett egyre nagyobb jelentősége lett a klinikai vizsgálatok szigorú beválasztási és kizárási kritériumai miatt kimaradt betegek adatait is tartalmazó TAVI regisztereknek. Ezen regiszterek célja, minél több TAVI implantáció eredményének összegyűjtése és retrospektív értékelése volt. Ezen eredmények alapján a magas műtéti kockázattal jellemzett betegek esetében a TAVI bizonyítottan biztonságos és legalább közepes-hosszú távon is hatásos beavatkozásnak számít (11),(12),(13),(14),(15). A mortalitási és egyéb súlyos szövődmények lassú, de határozott csökkenésének hátterében az egyre gyakorlottabbá váló operatőrök, növekvő kórházi tapasztalat, gondosan megválogatott TAVI-ra kerülő betegek, mellett az implantációhoz használatos eszközpalletta bővülése állhat. Az inoperábilis, illetve a magas perioperatív kockázattal jellemzett betegek esetében nagy biztonsággal és jó hatékonysággal elvégzett TAVI-k, továbbá a 2. és 3. generációs eszközök megjelenése lehetővé tette az alacsonyabb (közepes) rizikójú betegek esetében is a TAVI alkalmazását. A PARTNER 2 vizsgálatból tudjuk, hogy közepes műtéti kockázat esetén a Sapien XT billentyűvel végzett TAVI és a sebészi billentyű csere esetén sincsen a teljes mortalitás és a súlyos stroke kompozit végpontja között szignifikáns különbség, a második év végén (16). A SURTAVI (*Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation*) vizsgálatban szintén intermedier perioperatív kockázattal jellemzett beteg esetében második generációs Evoltr billentyűvel végzett TAVI hatékonyságát vizsgálták. 1660 beteget vontak be, és a két éves halálozás és a major stroke kompozit végpontja között

nem volt szignifikáns különbség a két vizsgálati kar között (TAVI 12,6% vs. SAVR 14%) (17).

Jelenleg a legnagyobb tapasztalat a fenti vizsgálatok során már említett két, technológiájában és koncepciójában különböző billentyű típussal rendelkezünk. Az Edwards Life Sciences Inc. (Irvine, CA) Sapien billentyűi, a koronária stentekhez hasonlóan ballonnal expandálható, rozsdamentes króm-kobalt vázhoz csatlakozó három lemezes szarvasmarha pericardiumból készülnek, jelenleg az eszköz negyedik generációs verziója, az Edwards SAPIEN 3 Ultra valve van használatban, illetve napjainkban lesz elérhető a cég legújabb ötödik generációs billentyűje, a SAPIEN 3 Ultra RESILIA billentyű, melyen az innovációt a billentyű anyagának speciális, kalcium lerakódást és degenerálódását gátló bevonata jelenti. A másik leggyakrabban használt billentyű típus a Medtronic Inc. (Minneapolis, MN) CoreValve billentyű második és harmadik generációs eszközei, az Evolut R illetve Evolut Pro, újabban Evolut Pro + és az Evolut FX billentyűk. Melyek vázát nikkel és titán ötvözetből álló, öntáguló tulajdonságú nitinolnak nevezett váz alkotja, ehhez csatlakozik a sertés pericardiumból származó három lemez. Szemben a ballonnal expandálható billentyűkkel, ez az eszköz a külső hüvely eltávolítása során, öntáguló tulajdonságának köszönhetően rögzül az adott pozícióban. Ezen újabb generációs billentyűk közös jellemzője, hogy a kezdeti 22-24 French-es (~7,3-8mm) sheath-ek helyett jelenleg 14-16 French ekvivalens méretű katéter rendszerekkel használhatóak, így az 5-5,5 mm-nél nem szűkebb femoralis artériákon keresztül a billentyűt tartalmazó katéter rendszer felvezetése általában különösebb nehézség nélkül kivitelezhető, ezzel a vaszkuláris komplikációk száma jelentősen csökkent. A legtöbb újabb generációs eszköz radiális erejét növelték a tökéletesebb expanzió elérése céljából, illetve a billentyű külső felszínére egy plusz, jellemzően sertés vagy szarvasmarha pericardiumból származó réteg került, mely a paravalvularis regurgitációt hivatott csökkenteni. Továbbá, az újabb generációs öntáguló billentyűk egy részének - suboptimális pozíció esetén történő- repozícionálhatósága fontos jellemzője. Az **1-es ábrán** a jelenleg még leggyakrabban használt öntáguló (Evolut család), illetve ballonnal expandálható (Edwards Sapien) billentyűk láthatóak.



**1. ábra:** A jelenleg leggyakrabban használt, öntáguló (A) illetve ballonnal expandálható (B) TAVI billentyűk. (forrás: <https://www.edwards.com/gb/healthcare-professionals/products-services/transcatheter-heart>, <https://europe.medtronic.com/xd-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/transcatheter-aortic-heart-valves.html> alapján módosítva )

Izgalmas és aktuális kérdés az alacsony műtéti kockázattal jellemzett betegek esetében végzett TAVI létjogosultsága. Ugyanis ebben a beteg populációban a panaszos AS megoldása korábban egyértelműen a hagyományos szívműtét volt, mellyel kapcsolatban már több évtizedes tapasztalattal rendelkezünk és tudjuk, hogy a SVAR alacsony kockázat árán kivitelezhető hosszú távon is hatékony módszer. Néhány közlemény már a rendelkezésünkre áll, mely a TAVI utáni hosszú távú (5-10 évben) megfelelő bioprotézis funkcióról számol be, azonban a módszer viszonylagos új voltából, illetve az implantációban részesült betegek gyakran magas életkorából (> 80 év) fakadóan érhetően kevés a hosszú távú (> 10 év) hatékonyságra vonatkozó adatunk (18). Jelen tudásunk szerint a rokkantságot okozó major stroke előfordulása TAVI után nem gyakoribb mint a hagyományos sebészi billentyű csere esetén, azonban az esetleges major tüneteket nem okozó (klinikailag néma), de a finomabb kognitív funkciókat jelentősen rontó mikroembolizációk jelentősége még nem ismert, így ez biztosan további vizsgálatokat igényel (19). A 2019-ben publikált PARTNER 3 vizsgálatban SAPIEN 3 ballonnal expandálható 3. generációs TAVI billentyűvel végzett beavatkozást hasonlították össze a SAVR-rel, alacsony (átlag STS score 1,9%) kockázatú és a TAVI populációban meglepően fiatal (átlag életkor 73 év) betegek esetében. Az 1000 beteg bevonásával zajló randomizált vizsgálatban a TAVI utáni 1 éves halálozás szignifikáns

mértékben kedvezőbb volt, mint a sebészi billentyű csere esetében (8,5% vs. 15,1%) (20). Nem meglepő, hogy még ugyanebben az évben a nagy kompetitor is publikálta a saját eredményeit, melyek az Evolut Low Risk vizsgálatból származtak. 1403 alacsony kockázatú (átlag STS score 1,9%) és fiatal (átlag életkor 74 év) beteg esetében a legújabb generációs Evolut R és Pro billentyű használatát hasonlították össze a sebészi billentyű cserével. Az összes halálozás és a major stroke 2 éves kompozit végpontjaiban nem volt érdemi különbség az öntáguló billentyűvel végzett TAVI és a hagyományos szívműtét között (21). 2023 publikálták az előbbi vizsgálat hároméves adatait, mely alapján a kedvező korai eredmények a vizsgálat 3 éves követése folyamán is tartósan bizonyultak. A billentyűn mérhető átlag grádiens (9,1 Hgmm vs. 12,1 Hgmm) és a billentyű área (2,2cm<sup>2</sup> vs. 2cm<sup>2</sup>) is szignifikánsan kedvezőbbnek adódott a TAVI csoportban. A TAVI-t követő 3. év végén az enyhe PAR sokkal gyakoribb volt (20,3% vs. 2,5%) illetve ebben a csoportban a végleges pacemaker (PM) implantációra is sokkal gyakrabban volt szükség. Azonban az összes halálozás és a major stroke kompozit végpontja 3 évvel a beavatkozás után TAVI esetén jelentősen ritkább volt (7,4% vs. 10,4%) (22).

A 2002-ben elvégzett első TAVI óta az indikáció, és ezzel párhuzamosan a rendelkezésre álló eszközök száma jelentősen bővült. A randomizált vizsgálatoknak, illetve a betegregisztereknek hála, mára az AS-ban szenvedő betegek esetében a műtéti kockázat teljes spektrumában releváns adatokkal rendelkezünk a módszer hatékonyságával kapcsolatban. Bizonyított, hogy a TAVI superior a konzervatív kezeléssel összehasonlítva inoperábilis betegek esetében (9), továbbá non inferior a (extrém) magas (8),(10), közepes(16)(17), és újabban már az alacsony(21),(22) műtéti kockázattal jellemzett betegek esetében is. A súlyos, panaszos AS prognózisa kezelés nélkül rossz, terápiájának gold standardja a sebészi billentyűcsere, azonban a lényegesen kisebb periporcedurális megterheléssel járó TAVI ennek elérhető, és az elmúlt több, mint 20 évben bizonyítottan magas siker aránnyal elvégezhető és legalább közép-hosszú távon is hatásos alternatívája (23). A **2. ábrán** a TAVI jelenlegi helyzetét meghatározó mérföldkönek számító vizsgálatok láthatóak (24).



**2. ábra:** A TAVI jelenlegi helyzetének kialakulásában mérföldkönek számító vizsgálatok.

(forrás: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9719928/> alapján módosítva)

### 1.3. Az AS diagnózisa

A betegség diagnózisa a klinikum mellett az echokardiográfián alapszik. Az AS súlyosságának pontos kvantifikálása, a Doppler-echoval történő billentyűn keresztül mérhető nyomás grádiens, illetve a kalkulált billentyű área alapján az esetek jelentős részében lehetséges. Ezen vizsgálómódszer segítségével további értékes információkat nyerhetünk a billentyű anatómiája mellett a jobb és bal kamra funkcióról, illetve az esetlegesen meglévő egyéb billentyű betegségekről is. Az AS-t 40 Hgmm feletti átlag grádiens, illetve  $1 \text{ cm}^2$  vagy  $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  testfelszínre vonatkoztatott billentyű área alatt tartjuk jelentősnek. Csökkent balkamra funkció (ejekciós frakció (EF)<55%) és/vagy verővolumen ( $35 \text{ ml}/\text{m}^2$ ) esetén akár alacsonyabb nyomás grádienssel is előfordulhat szignifikáns AS. Ezekben az esetekben a billentyű morfológia gondos tanulmányozása mellett a dobutamin stressz echokardiográfia segíthet a csökkent bal kamra funkció és a valóban súlyos AS (low flow-low gradient AS), illetve az egyéb okból csökkent szisztolés bal kamra funkció és nem súlyos AS elkülönítésében. Különösen az alacsony grádienssel járó esetekben a modern kardiológiai képalkotásban széles körben alkalmazott sokszeletes komputertomográfia (MSCT) segíthet. A vizsgálat során sok értékes információ mellett a billentyű pontos anatómiája, bi-vagy tricuspídális volta, a bal kamra kiáramlási pályában esetlegesen jelen lévő meszesedés jól ábrázolható. Az AS súlyossága

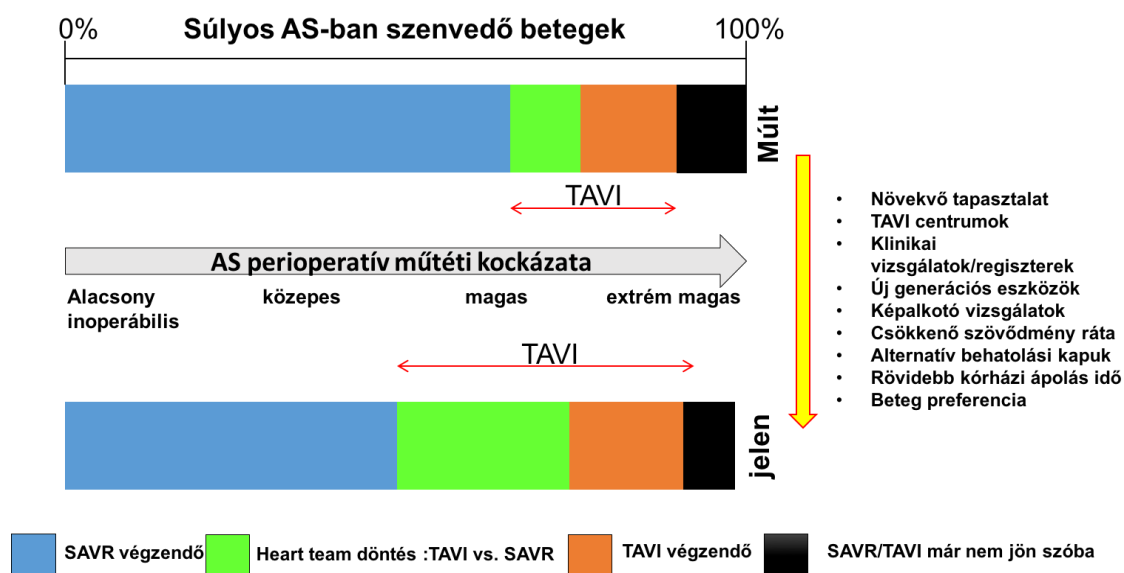
a MSCT során Agatson score-ban kifejezett aorta billentyű meszesedés kvantifikálásával is meghatározható, nők esetében 1200, férfiaknál 2000 feletti érték esetén súlyos AS valószínűsíthető (25). Bizonyos erősen válogatott esetekben, amikor a különböző non invazív vizsgáló módszerek (echo, CT) nem konkluzívak, vagy azok eredményei és a klinikum között jelentős különbség áll fenn, akkor az AS súlyossága invazív jobb és balszívfél katéterezéssel is meghatározható.

#### *1.4. TAVI vs. hagyományos sebészi billentyű csere*

A jelenlegi, Európai Kardiológus Társaság 2021-es Billentyű betegségek ajánlása értelmében súlyos, panaszos AS-ben szenvedő betegek esetében 75 éves kor felett, vagy bármilyen életkorban, műtéti kontraindikáció, vagy (extrém) magas műtéti kockázat esetén TAVI javasolt (IA), akkor ha az aorta sztenózistól független várható túlélés meghaladja az egy évet (26). Az AS miatti intervenció szükségessége, a klinikum és az echokardiográfiás paraméterek, néha kiegészítő MSCT vizsgálat alapján általában egyértelmű. Azonban a műtéti rizikó pontos becslése már nem mindig az. A legszélesebb körben alkalmazott műtéti rizikót kvantifikáló rendszerek az EuroSCORE és az STS score AS esetén pontatlanok (27). Ezeket a rendszereket elsősorban nem billentyű cserére validálták, és különösen pontatlanok az idősebb, multimorbid, törékeny betegpopuláció kockázatának felmérésében, mert több, a betegek prognózisát érdemben meghatározó állapotot (korábbi mellkas besugárzás, porcelán aorta, tumoros megbetegedés, stb.) nem vesz figyelembe. Igazán jól használható score rendszerek hiányában súlyos AS esetén a betegek számára legoptimálisabb kezelési mód (SAVR/TAVI/konzervatív kezelés) megválasztása a modern kardiológiában amúgy is megkerülhetetlen heart team felelőssége. Elengedhetetlen, hogy a TAVI-ból igazán profitáló betegeken végezzük el a beavatkozást. Amikor az AS kezelési stratégiájáról döntünk, mindig a beteg érdekeit figyelembe vevő döntést kell hoznunk, ami nem feltétlenül egyezik meg a beteg, esetleg a családjá, vagy a referáló orvos preferenciájával. A TAVI vonzóbb lehet a hagyományos szív-műtét invazívitásával, és a hosszas lábadozási periódusával szemben, azonban amikor a rendelkezésre álló erőforrások limitáltak és a beavatkozás hosszú távú hatásossága még csak a betegek egy részében igazoltan hatékonyabb, mint a SAVR, akkor a heart team

felelőssége a rendelkezésre álló erőforrások ismerete mellett, hogy azon betegek részesüljenek TAVI-ban, akik abból valóban profitálnak. A **3. ábra** hivatott szemléltetni a súlyos panaszos AS-ben szenvedő betegek spektrumát a rizikó besorolásuk szerint, illetve a javasolt kezelési módokat a múltban és jelenben. Kézzel fogható szempontok (magas életkor, csökkent EF, súlyos légzőszervi betegség, stb.) mellett a helyes kezelési stratégia megválasztásában az angol irodalomban frailty-nek, azaz törékenységgel nevezett állapotnak is fontos szerepe van. Mára már egyértelművé vált, hogy a betegek egy nehezen meghatározható része még a technikai értelemben véve sikeres implantációból sem profitálnak igazán. A TAVI-ra kerülő betegek jelentős része idős, multimorbid populációból kerül ki, véleményünk szerint a beavatkozás akkor igazán indokolt, ha a várható élettartam mellett az életminőségben is javulás várható.

Az elmúlt több, mint 15 évben a módszer jelentős fejlődésen ment keresztül. A rendelkezésünkre álló egyre nagyobb tapasztalattal, egyre bővülő, és fejlődő eszközökkel mára a TAVI a SAVR, elérhető alternatíváját jelenti, nemcsak a hagyományos műtét szempontjából kontraindikált betegek esetében is.



**3. ábra:** A súlyos AS-ben szenvedő betegek perioperatív kockázata alapján, TAVI vs. SAVR megítélésének múltja és jelene. (forrás: Fontos G, Dékány G, et al. Orv Hetil. 2016;157(45):1786–92.)

## 2. Célkitűzések

Jelen dolgozat három jól elkülönülő részből épül fel:

1. A bevezető rész után, a dolgozat első részében lényegre törően bemutatásra kerül a GOKVI TAVI programja, majd az Intézetünkben 2023 év végéig elvégzett 1770 TAVI eredményeinek ismertetése, és ezek elhelyezése a nemzetközi eredmények viszonylatában következik.
2. Ezt követően, az az általunk tervezett vizsgálat kerül ismertetésre, mely során a 2014 októbere és 2019 februárja között 201 beteg esetében vizsgáltuk az implantációt követően jelentkező paravalvuláris aorta regurgitációt (PAR) és annak, a páciensek kimenetelére gyakorolt hatását. Munkánk során a TAVI utáni közvetlen PAR értékelésére szolgáló vizsgáló módszereket, és az azok által meghatározott PAR súlyosságát hasonlítottuk össze a betegek túlélésével. Ezen vizsgálatunk alapján készült közleményt 2021-ben publikáltuk (28).
3. A dolgozat harmadik részében, az a retrospektív vizsgálat kerül ismertetésre, melybe 2012 februárja és 2019 vége között 560 beteg esetében vizsgáltuk, hogy a diabetes mellitus megléte, illetve a felvételtől éhomi vércukor eredmény, illetve a C-reaktív protein (CRP) hogyan befolyásolja a betegek túlélését TAVI-t követően. Ezen vizsgálat eredményei alapján született második első szerzős közleményemet 2022-ben publikáltuk (29).

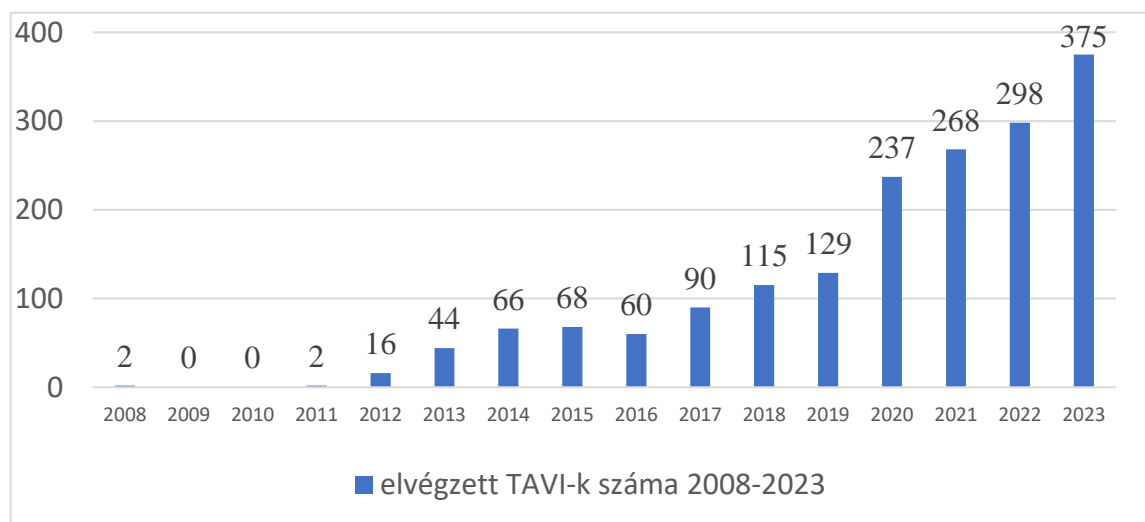


### 3. TAVI a GOKVI-ban

Hazánkban először 2008-ban a Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézetben (GOKVI) végeztünk TAVI-t. Az akkori 2 katéteres implantációban részesült beteg tíz, illetve kilenc évvel később, 90, illetve 94 éves korukban hunytak el.

#### 3.1. GOKVI TAVI program

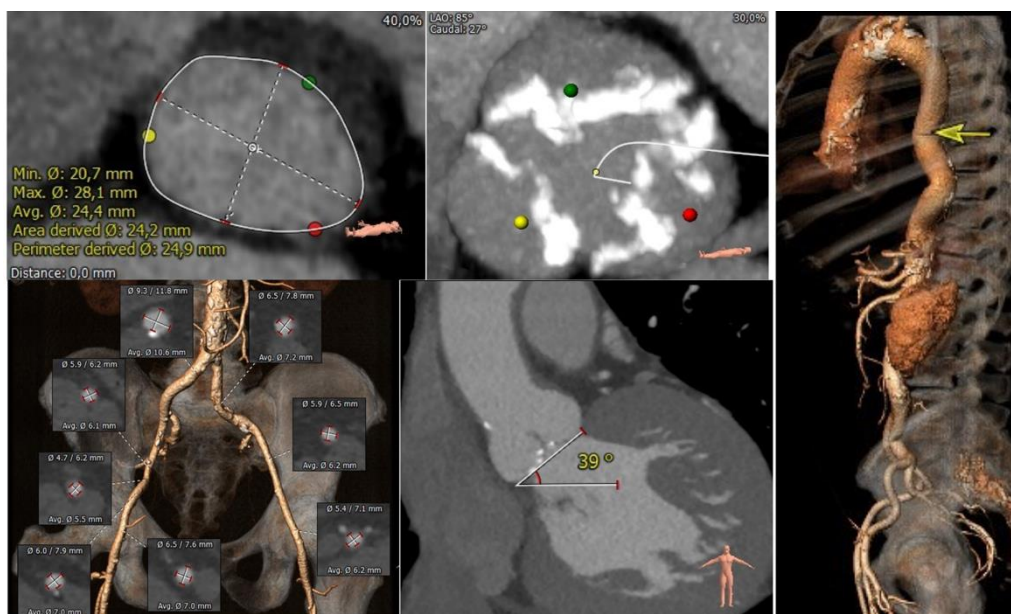
A 2008-ban elvégzett két implantációt követően, a kezdeti nehézségek legyőzése után a reguláris TAVI implantáció 2012-ben indult be. Ahogy azt a finanszírozás lehetővé tette, az évente elvégzett implantációknak a száma folyamatosan emelkedett, és az elmúlt 12 évben a TAVI program Intézetünk egyik kiemelt jelentőséggel bíró profilja lett. 2023 év végéig összesen 1770 TAVI-t végeztünk a GOKVI-ban. Az adott évben elvégzett implantációk számának alakulását a **4. ábrán** mutatom be.



**4. ábra:** A GOKVI-ban elvégzett TAVI-k száma az adott évben.

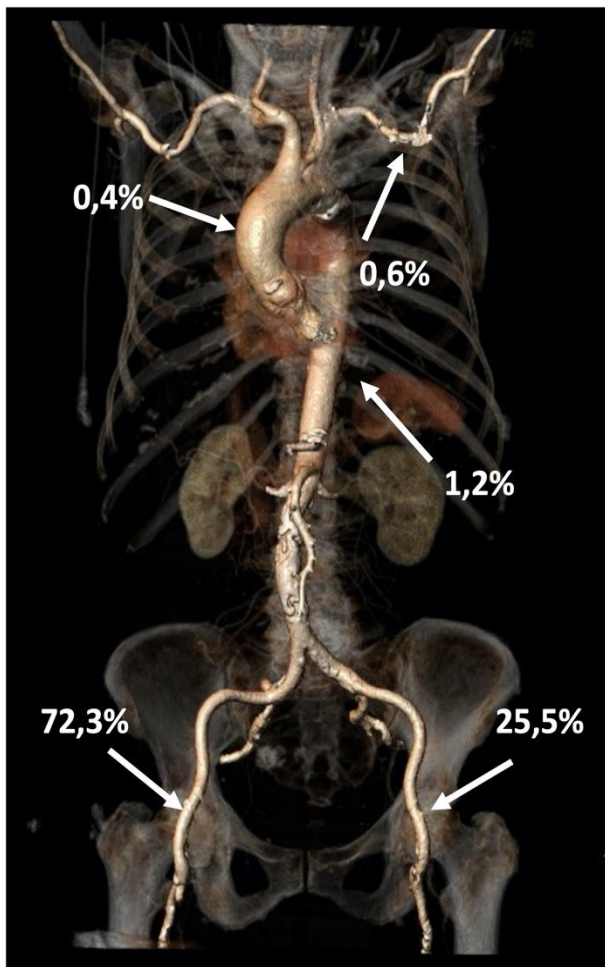
Az Intézetünkben TAVI-ban részesült betegek adatait regiszter formájában, már a kezdetektől gyűjtöttük, az utóbbi években ehhez a REDCap adatbáziskezelőt használjuk (30). A retrospektív, illetve prospektív adatgyűjtésre, illetve azok feldolgozására érvényes

ETT-TUKEB engedéllyel rendelkezünk (IV/1562-1/2022EKU). 2016-ban az első 200 TAVI-ban részesült beteg eredményeit dolgoztuk fel az Orvosi Hetilapban megjelenő közleményünkben (31), majd 2022-ben megjelent az első 10 év tapasztalatát összefoglaló közleményünk szintén az előbbi folyóiratban (32). A TAVI indikációs köre a kezdetekhez képest napjainkra már jelentősen bővült, azonban TAVI -t változatlanul, kizárólag heart team javaslat alapján végzünk abban az esetben, ha a páciens AS-től független várható túlélése meghaladja az egy évet. Az aorta billentyű implantáció stabil állapotban lévő betegek esetében egy jól követhető várólista alapján történik. Az esetleges gyors állapotromlás, súlyos klinikai tünetek (nyugalmi fulladás, eszméletvesztés, progrediáló szívelégtelenség) és ritkán szélsőségesen súlyos echokardiográfiás paraméterek alapján, szintén heart team döntést követően, lehetőségünk van sürgős esetben akár 1-2 napon belül is elvégezni a beavatkozást. A beavatkozás tervezése, (behatolási kapu, implantálni tervezett billentyű típusa, mérete, stb.) minden esetben MSCT angiográfia, illetve az ez alapján készült rekonstrukciós képek mentén történik. Biztonságos TAVI implantáció, jelen tudásunk alapján MSCT nélkül elképzelhetetlen, így ezt a vizsgálatot, megfelelő előkészítés után még jelentősen csökkent vesefunkció esetén is elvégezzük, ha a páciensnél TAVI-t tervezünk. Az **5. ábra** az MSTC alapján készült rekonstrukciós képeket szemlélteti. Korábban TAVI előtt szinte minden betegnél invazív koronarográfiát végeztünk a súlyos szűkületek diagnosztizálása, esetleges megoldása céljából. Azonban napjainkban, a modern készülékekkel történő MSCT angiográfiás vizsgálat során az esetek döntő többségében a koronáriák állapotáról is tudunk nyilatkozni, amennyiben a nagy epicardialis erekben proximális súlyos szűkületek jelenléte biztonsággal kizárható, akkor invazív koronarográfiát már nem végzünk TAVI előtt (33).



**5. ábra:** Az MSCT angiográfia alapján készült rekonstrukciós képek, melyek alapján a billentyű típusa mérete és a behatolási kapu meghatározható. Bal oldalon felül az aorta annulus keresztmetszeti képe és a billentyű méret kiválasztásához használatos mérések. Bal oldalon lent a potenciális behatolási kapuk méretezése és anatómiája, jobb oldalon az implantáció szempontjából releváns teljes érrendszer 3 dimenziós rekonstrukciója látható. (forrás: saját anyag)

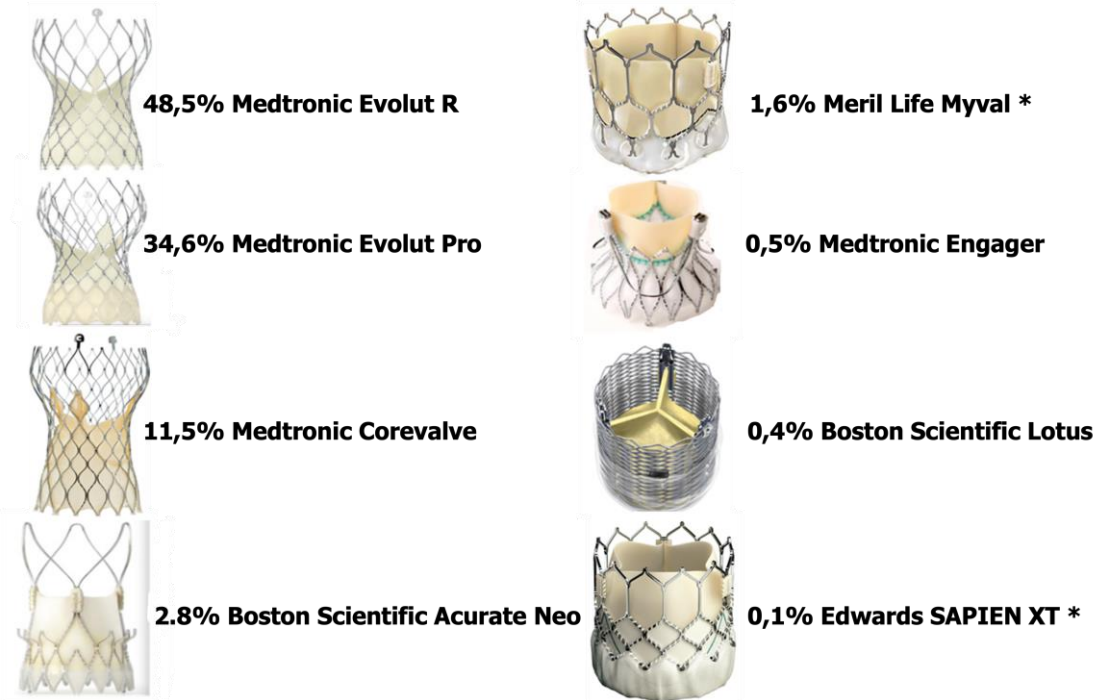
A TAVI-t intézetünk szívkatéteres laborjában végezzük. A kezdetben a beavatkozások teljes narkózisban gépi lélegeztetés mellett, a behatolási kapu, jellemzően valamelyik artéria femoralis sebészi preparálása mellett történtek. Később a femoralis artériát perkután érvarratokkal ellátva, illetve különböző záró eszközök használata mellett áttértünk a teljesen perkután (TF-TAVI esetén) TAVI-ra. Ehhez a minimálisan invazív módszerhez alkalmazkodva, a beavatkozások jellemzően helyi érzéstelenítésben, felületes bódítás mellett, de minden esetben aneszteziológus szakorvos és aneszteziológus asszisztens jelenlétében zajlanak. A beavatkozások több mint 85%-át felületes bódításban, helyi érzéstelenítés mellett végeztük, az esetek döntő többségében a beavatkozás legmélyebb szedációt igénylő lépése, az implantáció eredményességét ellenőrző, TEE vizsgálathoz szükséges szonda levezetése volt. Ahogy a világban, Intézetünkben, is a beavatkozások döntő többsége valamelyik artéria femoralis



communison keresztül történik. Az implantációhoz használt behatolási kapukat használatuk gyakorisága szerint a **6. ábrán** szemléltetem. Napjainkban TF-TAVI esetén az intubációs narkózisban végzett beavatkozások száma 10% alatt van. Teljes anesztéziát akkor alkalmazzuk, ha az aneszteziológus a páciens klinikai, vagy általános állapota, ritkán egyéb speciális körülmény (például korábbi mechanikus mitrális műbillentyű mellett végzett TAVI esetén folyamatos TEE monitorozás) miatt azt biztonságosabbnak gondolja. Ezen esetek jelentős részében, ha azt a klinikai állapot lehetővé teszi, a páciensek extubálása sokszor a beavatkozás után közvetlenül még a szívkatéteres laborban megtörténik.

**6. ábra:** A TAVI behatolási kapuk, használati gyakoriságuk szerint. Fentről lefelé, bal artéria subclavia, direk aortikus, transzapikális, jobb és bal artéria femoralis. (forrás: saját anyag)

A beavatkozások döntő többsége (> 98,5%) öntáguló billentyűvel történt. Az általunk használt billentyű típusok, illetve azok eloszlása a **7. ábrán** látható.



**7. ábra:** Az Intézetünkben 2023 végéig használt billentyű típusok és a használati gyakoriságuk. \* ballonnal expandálható billentyűk

(forrás: <https://cardiovascularnews.com/evolut-pro-advertorial-february-2022/>,

<https://www.merillife.com/medical-devices/vascular-intervention/heart-valves/tavr/myval>

<https://www.edwards.com/gb/healthcare-professionals/products-services/transcatheter-heart> alapján módosítva)

Az implantációt követően, a páciensek általában 24 óra megfigyelésre subintenzív részlegre kerülnek, ahol folyamatos EKG és non-invazív vérnyomás mérésre van lehetőség, a szerencsére ritka, de kezelés nélkül magas mortalitású szövődmények mielőbbi észlelése céljából. Ezt követően a végleges PM-mel nem rendelkező pácienseket, az esetleges késői ingervezető rendszert érintő problémák miatt az implantációt követő 5. napig folyamatos EKG monitorozás alatt tartjuk. Azonban a rendelkezésre álló irodalmi adatok, és saját tapasztalataink alapján az látszik, hogy a betegek jelentős részénél, akinek jól meghatározott szempontok alapján valószínűleg az ingervezetési zavar kialakulása, ennél lényegesen rövidebb megfigyelési idő is elegendő

(34). Így várható, hogy a közeljövőben a TAVI-t követő telemetriás megfigyelési idő rövidülni fog.

### 3.2. Eredmények

Intézetünkben 2008 november 11. és 2023 december 23. között 1767 betegnél 1770 alkalommal végeztünk TAVI implantációt. Egyik páciensünk esetében 6 évvel az első TAVI implantáció után súlyos bioprotézis restenózis miatt ismételt TAVI implantációt végeztünk, egy esetben az első szívcsúcs felől implantált TAVI billentyűn, infekcióra utaló klinikum nélkül, észlelt súlyos centrális aorta regurgitáció miatt döntöttünk újabb TAVI mellett, illetve egy alkalommal egészen speciális indikációval, az első billentyű implantáció során észlelt fedett aorta dissectio miatt, ismételt heart team javaslat alapján az eredeti implantáció utáni második napon második billentyű implantációt végeztünk. A TAVI indikáció felállítása a klinikum mellett jellemzően az echokardiográfiás paraméterek (billentyű mérhető átlag grádiens  $> 40$  Hgmm, csúcs grádiens  $>60$  Hgmm, billentyű área  $<1\text{cm}^2$ , vagy a testfelszínre számolt billentyű área  $<0,6\text{ cm}^2/\text{m}^2$ , low flow low grádiens esetén pozitív stressz echokardiográfia) alapján történt. Néhány inkonzulzív esetben, ritkán az aorta billentyű invazív hemodinamika vizsgálata, vagy az utóbbi időben gyakrabban MSCT vizsgálat során meghatározott billentyű Ca score segített a helyesnek gondolt kezelési mód megválasztásában. TAVI indikálása, a páciensek várólistára helyezése, vagy az esetleges sürgős beavatkozás indikálása minden esetben heart team döntés alapján történt, az aktuális guidelineok (35),(26) és a helyi erőforrások és lehetőségek figyelembe vételével.

#### 3.2.1. A betegek karakterisztikája

Az 1767 TAVI-ban részesült beteg 46,5%-a férfi, az átlag életkoruk  $79,3\pm 6,5$  év volt. Minden beteg esetében Intézetünkben is végeztünk echokardiográfiát a beavatkozás előtt, mely alapján az átlagos EF  $53,4\pm 16,4\%$ -nak adódott. Az aorta billentyűn mérhető átlag grádiens  $48,1\pm 16,7$  Hgmm volt, míg csúcs grádiens  $76,9\pm 25,6$  Hgmm-nek adódott,

továbbá a billentyű área  $0,58 \pm 0,17 \text{cm}^2$  volt. Az esetek 18,5%-ban low-flow low-grádiens AS-el élő páciensben végeztük el a beavatkozást. A TAVI előtt a betegek több mint egyharmadának (34,8%) volt bal szisztolés kamra diszfunkciója ( $EF < 50\%$ ). Az elmúlt 15 évben pácienseink jelentős része idős, multimorbid betegpopulációból került ki, ennek megfelelően 59,2% NYHA szerinti III vagy IV-es funkcionális stádiumban volt a TAVI előtt. Az átlagos EuroSCORE 2 értékük  $4,71 \pm 5,9\%$  volt. Abszolút műtéti kontraindikációt jelentő porcelán aorta 40 (2,3%) betegben fordult elő, míg erős relatív kontraindikációt jelentő, működő LIMA grafftal a páciensek 6,1%-a rendelkezett. Nem meglepő módon a leggyakoribb társbetegség a hypertónia, mely a pácienseink 87,4%-ban fordult elő, míg kicsit több, mint a betegek egyharmada (36%) rendelkezett diabétessel. Az egyéb társbetegségeket, illetve a betegek részletes karakterisztikáját az **1. táblázat** tartalmazza.

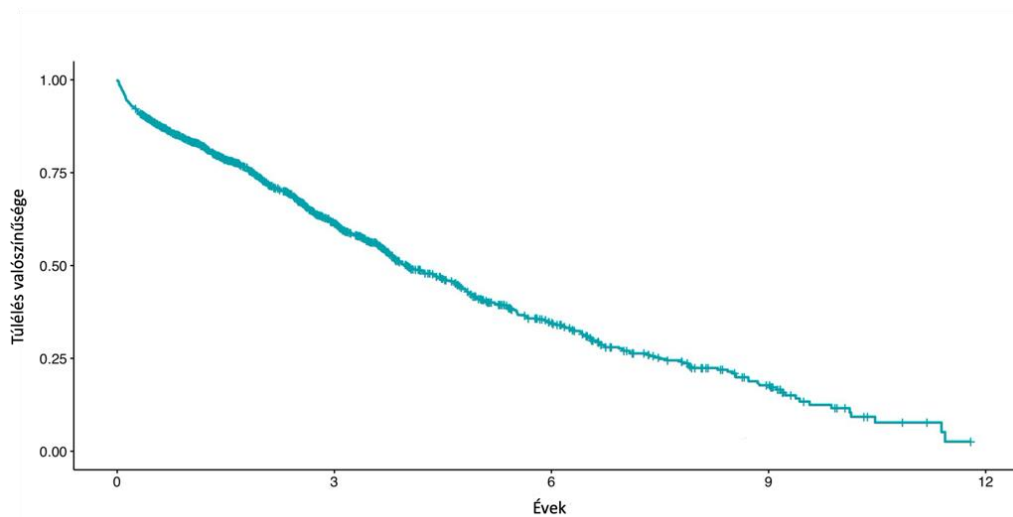
**1. táblázat:** A betegek jellemzői és a társbetegségei. A folytonos változók átlag  $\pm$  szórás, a kategorikus változó pedig százalékos arányban kerültek feltüntetésre. Rövidítések: ACBG: Aorto koronáriás bypass műtét, AS: aorta sztenózis, COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség, New York Heart Association, PCI: perkután koronária intervenció, TAVI: transzkatóteres aorta billentyű implantáció.

<b>Életkor</b>		79,3 $\pm$ 6,5 év
<b>Nem</b>	Nő	53,5%
	Férfi	46,5%
<b>Test méretek</b>	Magasság	165,5 $\pm$ 9,4 cm
	Test súly	76,8 $\pm$ 16,2 kg
	BMI	27,9 $\pm$ 5,1 kg/m <sup>2</sup>
<b>NYHA</b>		2,7 $\pm$ 0,8
<b>Rizikó becsülő scoreok</b>	EuroSCORE II	4,7 $\pm$ 5,7%
	STS mortality score	4,9 $\pm$ 4,3%
<b>TAVI előtti Echokardiográfia</b>	Ejekciós frakció	53,4 $\pm$ 16,4%
	Aorta billentyű átlag grádiens	48,1 $\pm$ 16,4 Hgmm
	Aorta billentyű csúcs grádiens	76,9 $\pm$ 25,6 Hgmm
	Aorta billentyű área	0,58 $\pm$ 0,17cm <sup>2</sup>
	Low flow low grádiens AS	18,5%
	Aorta regurgitáció (0-III)	0,95 $\pm$ 1,1
	Mitrális regurgitáció (0-III)	1,2 $\pm$ 1,1
	Tricuspidális regurgitáció (0-III)	1,1 $\pm$ 1,2
<b>Bicuspidális aorta billentyű</b>		10,1%
<b>Társbetegségek</b>	Hypertónia	87,4%
	Diabetes mellitus	36%
	Pitvarfibrilláció	41%
	Krónikus vese elégtelenség	17,7%
	COPD	12,8%
	Koronária betegség	45,4%
	Korábbi miokardiális infarktus	11%
	Korábbi PCI	30,8%
	Korábbi ACBG műtét	10,1%
	Működő LIMA graft	6,1%
	Koronária betegség	45,4%
	Porcelán aorta	2,3%
	Korábbi aorta biológiai billentyű	3%
	Korábbi mitrális műbillentyű	1,8%
	Súlyos gerinc/ mellkas deformitás	1,6%
	Korábbi mellkas besugárzás	3,2%
	Perifériás verőér betegség	14,3%
	Korábbi PM/ICD beültetés	10,4%
	Korábbi pulmonális embólia	2,8%
	Korábbi stroke	6,5%



### 3.2.2. Kimenetel

A TAVI-t követően összesen 19 esetben (1,1%) került sor akut mellkas megnyitásra. 14 esetben tamponád miatt, mely háttérében 9 alkalommal a beavatkozáshoz eleinte használt, jobb kamrai ideiglenes PM drót okozta jobb kamra sérülés, 5 alkalommal egyértelmű bal kamra sérülés állt. 4 páciens esetében aorta dissectio miatt történt akut szívműtét, illetve egy alkalommal a katéter kioldó szerkezet hibája miatt a billentyű nem vált le a katéterről. Az utánkövetés során a beavatkozás után Intézetünkben eltöltött átlagos napok száma  $8,7 \pm 6,7$  nap volt. A TAVI utáni 30 napos mortalitás 3,2% míg az egy éves mortalitás 16,3% volt. A pácienseink hosszú távú túlélését a **8. ábrán** szereplő Kaplan-Meier görbén szemléltetem.



**8. ábra:** A páciensek túlélést szemléltető Kaplan-Meier görbe.

Az esetleges szövődmények feldolgozása a The Valve Academic Research Consortium 2 (VARC2) alapján történt (36). A beavatkozásokkal kapcsolatos technikai adatokat, kimenetelt, illetve az esetleges szövődményeket, az előfordulási gyakoriságuk szerint **2. táblázatban** tüntettük fel.

**2. táblázat:** A beavatkozás technikai adatai és kimenetele, illetve szövődmények. A folytonos változók átlag  $\pm$  szórás, a kategorikus változó pedig százalékos arányban kerültek feltüntetésre. Rövidítés: ICD: beültethető kardioverter defibrillátor, PCI: perkután koronária intervenció, TAVI: transzkatóteres aorta billentyű implantáció. \* Device success akkor teljesül, ha a páciens túléli a beavatkozást, egyetlen billentyű megfelelő pozícióba kerül, a billentyűn mérhető átlag grádiens  $<20$  Hgmm és az aorta regurgitáció közepesnél kisebb.

<b>Túlélés</b>	30 Napos	96,8%	
	1 Éves	83,7%	
	2 Éves	73,4%	
	5 Éves	41%	
	10 Éves	11,6%	
<b>Beavatkozás technikai adatai</b>	Általános anesztéziában végzett beavatkozás	14,9%	
	Alternatív (nem transzfemorális behatolás)	2,2%	
	Natív billentyű előtágítása	34,9%	
	TAVI billentyű utótágítása	31,7%	
	Második billentyű implantáció	2,5%	
	Device success *	91,8%	
<b>Komplikációk</b>	TAVI közben CPR	2,9%	
	TAVI közben vagy azonos napon exit	0,95%	
	Kórházi mortalitás TAVI után	3,3%	
	Vaszkuláris komplikáció	15,2%	
	Major vaszkuláris komplikáció	6,7%	
	Vérzés	8,1%	
	Major vérzés	4,2%	
	Perifériás ér intervenció	4,8%	
	Érsebészeti beavatkozás	1,98%	
	Tamponád	1,4%	
	Akut vese elégtelenség	1,5%	
	Periprocedurális AMI	0,4%	
	Cerebrovaszkuláris esemény	2,4%	
	Major stroke	1,3%	
	Akut szívműtét	1,1%	
	Akut érsebészeti műtét	1,9%	
	PM/ICD implantáció	14,2%	
	Transzfúzió TAVI után	19,8%	
	<b>TAVI utáni echokardiográfia</b>	Ejekciós frakció	54,2 $\pm$ 15,3%
		TAVI billentyű átlag grádiens	7,4 $\pm$ 4,4 Hgmm
TAVI billentyű csúcs grádiens		13,7 $\pm$ 6,4 Hgmm	
Aorta regurgitáció (0-III)		0,65 $\pm$ 0,88	

### 3.3. Megbeszélés

Hazánkban az első TAVI a GOKVI-ban történt 2008-ban és azóta is a Városmajori Szív -és Érgyógyászati Klinika mellett a legnagyobb számban végezzük. Az elmúlt 15 évben a beavatkozás indikációsköre, és a rendelkezésre álló eszközök tárháza is jelentősen bővült. Napjainkban jó minőségű MSCT angiográfiás felvételek könnyen elérhetőek, ezzel a TAVI tervezése gyors és viszonylag egyszerűvé vált, hozzájárulva ahhoz, hogy a beavatkozások a mindennapok rutinjává váljanak. A pénzügyi problémák jelentős enyhülésével párhuzamosan a beavatkozásban jártas kollégák száma és tapasztalata is érdemben bővült. Jelen dolgozat írása közben az Intézetünkben elvégzett beavatkozások száma elérte a 2000-et. A kezdeti, mély intubációs narkózisban, sebészi behatolási kapu preparálása mellett történő beavatkozásokat felváltotta a felületes bódításban, teljes perkután módon végzett TAVI-k, melyek kisebb perioperatív megterhelést, jellemzően rövidebb kórházi tartózkodást és kedvezőbb kimenetelt eredményeznek (37). A felületes bódításban végzett TAVI-hoz érhető módon, általában kevesebb idő szükséges. Megfelelő betegelőkészítés és komplikációmentes esetben a teljes beavatkozás 45 percen belül az első szúrástól az ér zárásáig kényelmesen elvégezhető.

A kezdeti inoperábilis vagy extrém magas műtéti kockázattal végzett TAVI-k mellett, az utóbbi 3 évben, a jelenleg érvényes szakmai iránymutatásoknak megfelelően (26), már az idős (>75 év) de jó állapotú, akár társbetegségektől mentes, így közepes műtéti kockázattal jellemzett beteget esetében is végzünk TAVI-t. Várható a műtéti indikáció további szélesedése a fiatalabb páciensek irányába is, ami az implantáció iránti igény további növekedéséhez vezet, de véleményem szerint, ez már nem lesz olyan nagyságrendű, mint a korábbi években. Jelen dolgozatban az elmúlt 13 év eredményeit mutattam be. Ezen idő során az összességében idős (átlag életkor 79,3 év) magas műtéti kockázattal jellemzett (átlagos EuroSCORE II 4,7%) sokszor multimorbid állapot mellett a 30 napos mortalitás 3,2%-nak, az egy éves 16,2%-nak adódott, míg a beavatkozást követően a major stroke előfordulása 1,3% volt. Ezen erős végpontok összehasonlítására jó alapot szolgálhat a German Aortic Valve Registry 2023-ban publikált eredménye, melyben 2014 és 2019 között kizárólag TF TAVI-ban részesült 21424 beteg eredményeit dolgozták fel, átlag életkor 80,4 év volt, a páciensek nagyjából fele részesült öntáguló

billentyű implantációban, a 30 napos mortalitás 2,8%, az egy éves 17%-os volt. TAVI utáni major stroke a páciensek 1,6%-ban fordult elő, míg a páciensek 18,8%-a szorul PM implantációra (nálunk 14,2%) a beavatkozás után (38). Eredményeink az előbbi, „mindennapok” betegeit tartalmazó regiszter mellett, nagy nemzetközi, jól szelektált, randomizált, vizsgálat eredményeivel is összevethetőek. A SURTAVI vizsgálatba 864 beteg esetében öntáguló billentyűvel végzett TAVI-t követően a 30 napos mortalitás 2,2%, az egy éves 6,7% volt, major stroke 2,2%-ban fordult elő, míg a páciensek 25,9%-a részesült PM implantációban a TAVI után (17).

A TAVI utáni vaszkuláris komplikációk előfordulási gyakoriságban az irodalomban széles skálán, jellemzően 10-25% között mozog (39). A jelenség hátterében a manuális kompresszióval megoldható kicsi hematomát okozó behatolási kapu vérzéstől, a sokkal járó hasüregi vérzésén át, a végtagvesztést okozó érelzáródásig széles a potenciális vaszkuláris komplikációk palettája. Saját eredményeinket a VARC 2 kritériumok szerint értékelve, a vaszkuláris komplikáció előfordulása 15,2% volt, közülük 6,7% számított major komplikációnak. A technológia fejlődése, új generációs eszközök, kisebb átmérőjű sheathek megjelenésével a beavatkozás nemcsak egyszerűbbé és jobban kontrollálhatóvá vált, hanem az ezzel párhuzamosan fejlődő perkután perifériás intervenciós eljárásokkal és a növekvő tapasztalattal, kevés az olyan artéria iliofemorális rendszer, mely lehetlenné teszi a TF TAVI elvégzését. A jellemzően felületes bódításban, teljes perkután módon elvégezhető TF TAVI kisebb műtéti megterheléssel és rövidebb beavatkozási idővel jár. Már a PARTNER vizsgálat óta tudjuk, hogy a TF behatolásból végzett TAVI várható kimenetele kedvezőbb, mint a TA megközelítésben végzett implantációnak (8), és ezt a korai megfigyelést egy 2022-ben publikált közel 76000 beteg adatait tartalmazó metaanalízis eredménye is megerősítette, melyben a TF TAVI-t hasonlították össze egyéb alternatív behatolási kapukkal (40). Intézetünkben, a sokszor kevésbé ideális, szűk, olykor (extrém) meszes, és/vagy kanyargós artéria iliofemorális érrendszer mellett is igyekeztünk, a kisebb műtéti megterhelést jelentő, valamelyik femoralis artérián keresztül elvégezni a beavatkozást, így a TF-TAVI arányunk 97,8%. Ez az esetek egy részében szinte elkerülhetetlen, de perkután technikákkal jól ellátható érsérüléseket vont maga után. Ezt támasztja alá, a korábbi, az Intézetünk első 10 év tapasztalatát feldolgozó közleményünk, melyben az első 200 beavatkozás eredményét hasonlítottuk össze az azt követő 263 beavatkozással. Ezen

vizsgálatunk során a vaszkuláris szövődmények szignifikáns emelkedése ellenére a 30 napos és az 1 éves mortalitás is csökkent (32).

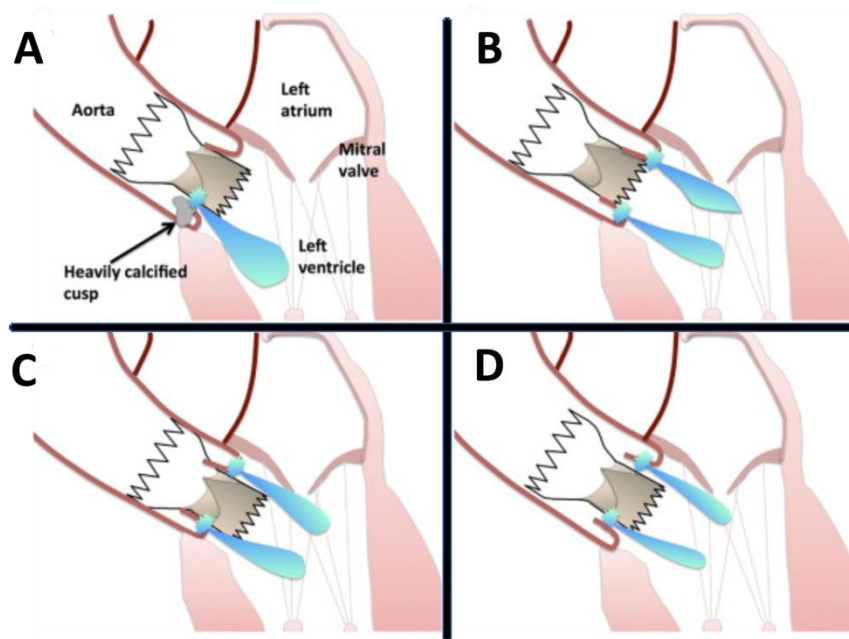
### *3.4. Következtetések*

A folyamatosan fejlődő eszközök és a növekvő tapasztalat révén a TAVI mára rutinszerű beavatkozássá vált a mindennapi gyakorlatban. A beavatkozás nemcsak a multimorbid, inoperábilis vagy extrém magas műtéti kockázattal rendelkező betegek számára elérhető, hanem már közepes műtéti kockázat esetén is alternatívát nyújt a hagyományos szívműtéttel szemben. Jelen dolgozatban a GOKVI-ban 2023 végéig elvégzett TAVI implantációk eredményeit mutattuk be. Az eredmények alapján a TAVI -még jelentős kihívást jelentő esetekben is- magas sikerarányal végezhető el, és az esetleges komplikációk ellenére is hatékony kezelési módszernek bizonyult a súlyos, tünetekkel járó AS-ben szenvedő betegek számára. Eredményeink nem térnek el lényegesen a nagy nemzetközi vizsgálatok és regiszterek eredményeitől.

## 4. A TAVI utáni paravalvuláris aorta regurgitáció vizsgálata

### 4.1. Bevezetés

Napjainkban a súlyos tünetekkel járó AS esetén, magas életkor (>75), illetve fokozott műtéti kockázat, esetleg kontraindikáció mellett a TAVI az elsődlegesen választandó kezelés (26). Ezen módszer, az elmúlt évtizedben bizonyítottan magas sikerarányal elvégezhető, és legalább közép-hosszú távon hatásos beavatkozásnak bizonyult (22),(41). Az implantációhoz használt eszközök és technika jelentős fejlődése ellenére a beavatkozás után már közvetlenül is detektálható paravalvuláris aorta regurgitáció (PAR) továbbra is jelentős problémát jelent. Vizsgálatok igazolták, hogy a TAVI utáni érdemi PAR rontja a betegek túlélését (42). A TAVI után megjelenő PAR-hoz jellemzően az vezet, hogy a beavatkozás során implantált bioprotesis nem tud kellő mértékben az aorta falához feküdni, így diasztolében vér tud a bioprotesis pereme és az aorta fala között a bal kamrába regurgitálni. Kialakulásában több tényezőnek tulajdonítanak jelentős szerepet. Ilyen az Agatston score-ban kifejezett billentyű meszesedés mértéke (43), az adott páciensbe nem megfelelő billentyű méret, vagy a suboptimálisra sikerült implantációs mélység (44) *(lásd 9. ábra)*.



**9. Ábra:** A súlyos PAR leggyakoribb okai: súlyos, sokszor asszimmetrikus natív billentyű meszesedés (A), nem megfelelő billentyű méret: (B) túl mély (C) túl magas (D) billentyű pozíció. (forrás: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(14\)02054-3/abstract](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(14)02054-3/abstract) alapján módosítva)

A TAVI-t követően az esetek kétharmadában valamilyen mértékű PAR megfigyelhető, míg az enyhénél súlyosabb PAR előfordulása jellemzően 15-20% közötti (45). A TAVI után már egyből detektálható PAR meghatározása a mindennapokban három különböző vizsgáló módszerrel lehetséges: aortográfiával, nyelőcsövön keresztüli transoesophagealis echokardiográfiával (TEE) és az invazív nyomásmérések alapján történő hemodinamikai vizsgálattal. A TAVI utáni PAR pontos kvantifikálása a rendkívüli gyakorisága ellenére továbbra is diagnosztikus kihívást jelent. Pontos értékelése aortográfiával, TEE-vel, illetve ezen módszerek által kapott eredmény klinikai konzekvenciája továbbra sem egyértelmű (46). Az implantációt követő PAR esetleges csökkentésére irányuló további intervencióról általában az operatórok döntenek, főleg a helyi gyakorlat és a korábbi tapasztalatok alapján. Klinikailag relevánsnak véleményezett PAR esetén a bioprotézis ballonos utótágítása a leggyakrabban alkalmazott módszer az eredmény optimalizálása céljából. Azonban egyéb lehetőségek is a rendelkezésre állnak a relevánsnak gondolt TAVI utáni PAR csökkentésére. A bioprotézis pozíciójának

változtatása megkísérelhető egy hurok formájú snare katéter segítségével, illetve időnként szükség lehet egy második billentyű implantációjára. Ritka esetben, speciális perkután beültethető paravalvularis záróeszközök használata válik szükségessé, a jelentős PAR csökkentése céljából (47). Jelenleg kevés az egyértelmű adat a TAVI utáni PAR pontos értékelésére, illetve annak a klinikai konzekvenciájára, továbbá a kezelésére vonatkozólag.

Az egy centrumos, megfigyeléses prospektív vizsgálatunk célja az volt, hogy összehasonlítsuk TAVI után már közvetlenül is detektálható PAR értékelésére leggyakrabban használt három vizsgálómódszert. Munkánk során meghatároztuk a különböző modalitások által kapott PAR eredmények egyezését, illetve azok összefüggését a betegek különböző jellemzőivel és a túlélésével.

## *4.2. Módszerek*

### *4.2.1. A Vizsgált betegpopuláció*

Az egycentrumos megfigyeléses vizsgálatunkba 201 egymást követő, tervezett TAVI implantációban részesülő, a vizsgálati feltételeknek megfelelő, idős (átlag életkor:  $80,4 \pm 5,7$  év), súlyos panaszos AS-el élő és (extrém) magas műtéti rizikóval (átlagos STS halálozási score 4,2% IQR: 2,9-6%) jellemzett beteget vontunk be 2014 októbere és 2019 februárja között. A vizsgálatot a helyi Etikai bizottság jóváhagyta, és minden beteg írásos beleegyezését adta. Minden TAVI indikáció heart team javaslat alapján született és az összes beavatkozásra a GOKVI szívkatéteres laboratóriumainak valamelyikében került sor. Vizsgálatunkból a hemodinamikai instabilitással, sürgős TAVI indikációval, vazopresszor támogatással lévő betegeket, illetve azokat, akik ballon pumpa kezelésben részesültek kizártuk, így csak stabil állapotú, tervezett TAVI-ra kerülő betegeket vontunk be. A vizsgálatunkban szereplő összes beteg öntáguló billentyű (30% CoreValve, 58% Evolut R, 11% Evolut Pro, 1% Lotus Valve) implantációban részesült, melynek a típusát és a méretét az implantáció előtt készült MSCT angiográfia alapján határoztuk meg. Az összes beavatkozást minimál invazív módon (48), TF behatolásból, lokális érzéstelenítés és felületes bódítás mellett végeztük. A vizsgálatunkban használt öntáguló billentyűk

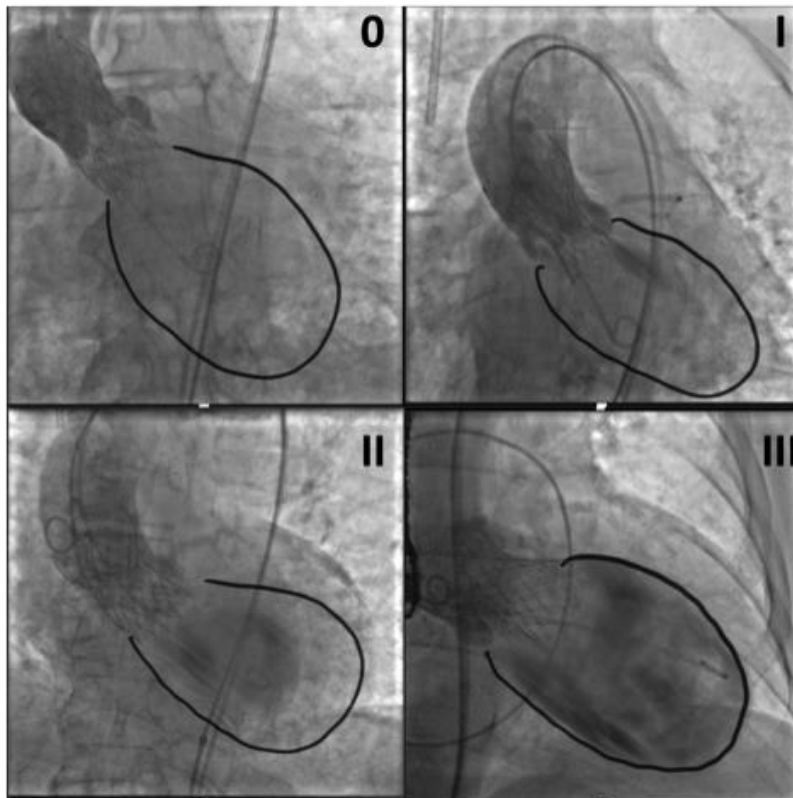


nitinol vázának jellemzője, hogy a billentyű testhőmérsékleten veszi fel eredeti alakját, de a teljes expanzió, illetve az aorta annulusba való illeszkedés némi időt vehet igénybe (49), így minden PAR meghatározást, az implantációt követő minimum 10 perc várakozási idő után történt. Ezt követően a TAVI utáni PAR meghatározásához multimodális megközelítést alkalmaztunk, aortográfiát, TEE-t és invazív nyomásmérést végeztük. Egyértelmű szakmai iránymutatások hiányában, az előbbi modalitások által biztosított integrált eredmények alapján az operatőrök dönthettek az eredmény esetleges további optimalizálásáról, mely a legtöbbször a TAVI billentyű ballonos utótágítást jelentette, Z-med semi-compliant ballon (NuMED, Cornwall, Canada) használatával. Ha a TAVI után bármiféle további intervenció történt, akkor ismételten mind a három fenti módszerrel újbóli PAR meghatározás történt. Jelen vizsgálatban, csak a végső PAR eredmények lettek figyelembe véve. Vizsgálatunk végpontja az összes halálozás volt, az erre vonatkozó információk, a GOKVI rendszeréből, vagy a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelőtől származnak.

#### 4.2.2. Aortográfia

Ezen módszerrel történő TAVI utáni PAR meghatározáshoz, első lépésben a billentyű implantációhoz használt merev vezető drótot, 5 French méretű Pigtail katéter (Terum, Leuven, Belgium) mentén eltávolítottuk a bal kamrából az esetleges centrális regurgitáció minimalizálása céljából. Ezt követően az implantációhoz és nyomásméréshez is használt másik Pigtail katétert pozicionáltunk az aorta ascendesbe, a bioprotesistől 3-5 cm távolságra. 2 másodperc alatt összesen 20 ml Vispaque (GE Healthcare AS, Oslo Norway) típusú kontrasztanyagot adtunk be. Az aorta regurgitáció értékelését az első és másod operatőr végezte, semmikvantitatív módon a Sellers kritériumok (50) szerint, *lásd 10. ábra*. 0 fokú regurgitáció esetén az aorta ascendensből a bal kamrába látható mennyiségű kontrasztanyag nem regurgitál. I fok esetén az ascendensből a bal kamra üregébe minimális, vagy csak kevés, annak az üregét nem kitöltő kontrasztanyag kerül. II fokú regurgitáció esetén a regurgitáló kontrasztanyag mennyisége a bal kamra üregét teljesen kitölti, de 1-2 szívciklus alatt onnan teljesen kiürül és a kontrasztanyag denzitása a nem éri el az aorta ascendensben láthatót. III fokú

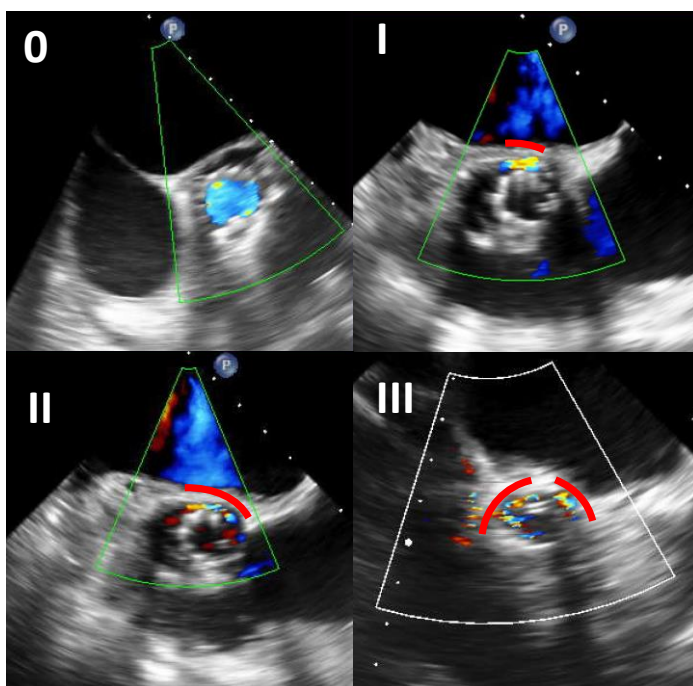
regurgitáció esetén a bal kamra üregét teljesen kitöltő kontrasztanyag onnan 1-2 szívciklus alatt nem ürül ki teljesen, illetve annak a denzitása meghaladja az aorta ascendesben látható kontraszt denzitását. Kérdéses esetben mindig a súlyosabb PAR értéket vettük figyelembe.



**10. ábra:** PAR értékelése a Sellers kritériumok szerinti négyes skálán 0-tól III fokig, részletes magyarázatot lásd a szövegben az ábra felett. (forrás:saját anyag)

#### 4.2.3. TEE

A billentyű implantáció követően, a szedáció mélyítése után minden beteg esetében a PAR meghatározása céljából nyelőcsövön keresztüli echokardiográfiát végeztünk CX7-2T fejjel szerelt Philips IE33 (Philips Medical System, Best the Netherlands) készülékkel. A PAR meghatározást minden esetben tapasztalt, a vizsgálatban jártas szakorvos végezte, a VARC 2 kritériumok szerint (36). A PAR szemikvantitatív meghatározása ezzel vizsgálómódszerrel, a színes Doppler echokardiográfias jet bioprotesis körfogata mentén megjelenő százalékos aránya alapján történ. 0 fokú PAR esetén színes Doppler jet nem látható a bioprotesis pereme körül. I fokú post TAVI PAR esetén a Jet kiterjedése nem éri el a billentyű körfogatának 10%-át, II fok esetén a Doppler jet 10-30% közötti nagyságú. Súlyos (III) PAR esetén a színes Doppler jet meghaladja a TAVI billentyű körfogatának 30%-át *lásd 11. ábra*. Kérdéses esetben mindig a súlyosabb PAR értéket vettük figyelembe.



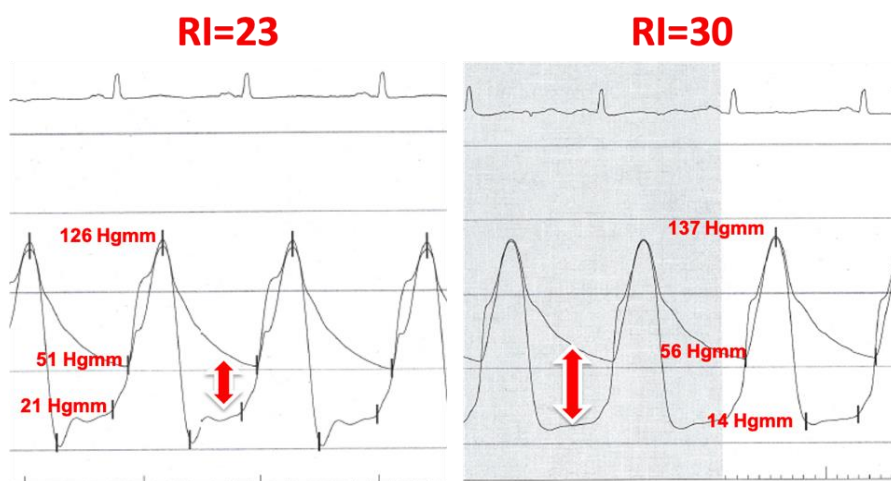
**11. ábra:** Post TAVI PAR értékelése, szemikvantitatív módon, a színes Doppler JET-el 0-tól III-ig. Részletes magyarázatot lásd a szövegben, az ábra felett. (forrás: saját anyag)

#### 4.2.4. Invazív nyomásmérés, a regurgitációs index

A post TAVI PAR meghatározása invazív nyomásméréssel a Sinning és munkatársai által definiált (51) regurgitációs indexsel (RI) történt, *lásd 12 ábra*. TAVI előtt és után 5 French méretű fiziológias sóoldattal feltöltött Pigtail katétereket vezetünk a bal kamra üregébe és az aortába. Minden mérés előtt nagy hangsúlyt fektettünk a katéterek gondos átmosására és a rendszer nullázására. A nyomásgörbéket a Mac-Lab (GE Medical System, Milwaukee, USA) szoftverrel rögzítettük. Az RI-t az alábbi képlettel számoltuk ki:

$$\frac{\text{aorta diasztolés nyomás (Hgmm)} - \text{bal kamra végdiasztolés nyomás (Hgmm)}}{\text{aorta szisztolés nyomás (Hgmm)}} \quad \mathbf{X100}$$

Pitvarfibrilláció esetén igyekeztünk átlagos értékek alapján történő RI meghatározást végezni.



**12. ábra:** A TAVI utáni RI meghatározása a gyakorlatban. (forrás: saját anyag)

#### 4.2.5. Statisztikai elemzés

A kategorikus változókat megoszlás (gyakoriság) formában adtuk meg és a csoportok közötti egyváltozós összehasonlításához  $\chi^2$  próbát használtuk. A folytonos

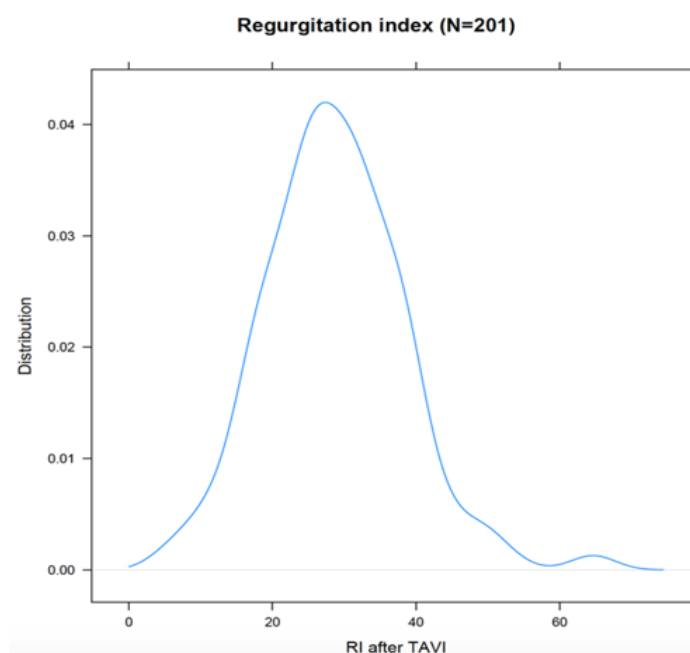
változókat átlag  $\pm$  szórás formájában adtuk meg, és egyváltozós összehasonlításukat a Wilcoxon- és Kruskal-Wallis teszttel végeztük el. A kevés esetszámot tartalmazó csoportokat aortográfia és TEE esetén összevontuk. A három modalitást eredményeinek konkordanciáját a Spearman rangkorrelációs együtthatóval jellemeztük. Az egyváltozós túlélési görbéket a nem parametrikus Kaplan-Meier becslővel határoztuk meg és az egyváltozós összehasonlításukhoz a log-rank tesztet használtuk. A túlélés többváltozós modellezéséhez Cox-regressziót használtunk. A többváltozós modelleket a házárhányados (HR) megadásával vizualizáltuk, a 90, 95 és 99% százalékos konfidencia intervallumok feltüntetésével. A folytonos változók lineáris jellegét spline-kibontással, majd F-teszttel ellenőriztük. Az RI eredményeknél nem feltételeztünk semmilyen vágó pontot, hanem a kapott eredményt folytonos változóként értékeltük ki, és a lineáristól való eltérést vizsgáltuk. Számos korábbi közleményben az RI eredmények értékelésénél egy bizonyos cut off értéket használtak, majd az eredményeket dichotomizálva értékelték, azonban ez a megközelítés vitatható (52). A modell validálását a 1000 szerez bootstrap segítségével végeztük, annak megfelelőségének az ellenőrzésére C indexet használva az AUC jellegű mutatóként, melyet  $D_{xy}/2+1/2$  formában számoltunk, ahol a  $D_{xy}$  a Somer-féle rankkorreláció. Az egyes modalitások prediktív értékének a meghatározásnál a hozzáadott prediktív értéket koncepcióját használtuk, ami nem arra vonatkozik, hogy az adott modalitás önmagában mennyire jelzi előre a halálozást, hanem hogy a használatuk mennyivel növeli a predikciós értéket azon változókhoz viszonyítva, melyek mortalitást előrejelző hatása már ismert. Ezzel igyekeztünk meghatározni az adott modalitás ismeretének valódi klinikai értékét. A hozzáadott prediktív értéket a megfelelőségi index-el (adequacy index) mértük le. A három modalitás megfelelőségét három különböző többváltozós, azonos alapváltozókat (életkor, preoperatív EF, aorta billentyű átlag grádiens TAVI előtt, bal kamra végdiasztolés nyomás TAVI előtt, RI TAVI előtt, és ballonos előtágítás) tartalmazó modellben vizsgáltuk. Az adott modalitás megfelelőségét úgy vizsgáltuk, hogy meghatároztuk, hogy az adott modalitást és az alapváltozókat tartalmazó modell mennyivel pontosabb, azon modellhez képest, mely csak az alapváltozókat tartalmazza. Ezt számszerűen a megfelelőségi indexszel jellemeztük, mely a csak az alapváltozókat használó modell likelihood hányadosa osztva azon modellnek a likelihood hányadosával, mely az alapváltozók mellett a vizsgált modalitást is tartalmazza, (vagyis az 1-es érték, azt jelenti, hogy az adott modalitásnak nincsen

hozzáadott értéke). A likelihood hányadosokat összehasonlítottuk az alapváltozókat és mindhárom modalitást egyszerre tartalmazó modellel is. A kardiológiai vizsgálatok között, kifejezetten gyakori a megfelelési index használata (53). A számításokat az R statisztikai program 3.6.1-es verziójával (54) végeztük, az rms könyvtár 5.1-4-es verzióját használva.  $P < 0.05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

### 4.3. Eredmények

#### 4.3.1. betegek és a beavatkozás

Egycentrumos, prospektív, megfigyeléses vizsgálatunkban 201 súlyos panaszos, AS-ben szenvedő beteg részesült tervezett TF behatolásból öntáguló billentyűvel végzett TAVI-ban. A beavatkozás technikai siker aránya 100% volt. A medián utókövetési idő 763 nap-nak (alsó-felső kvartilis: 489-1179) adódott. Az esetek közel egyharmadában (31%) ballonos utótágítást alkalmaztunk, 7 (3,5%) esetben második billentyű implantációt végeztünk. A betegek részletes karakterisztikája, illetve a különböző modalitások szerinti PAR eredményeket a **3. Táblázat** tartalmazza. A **4. Táblázatban** a beavatkozással kapcsolatos technikai adatokat, illetve a betegek kimenetelét mutatom be. **13. Ábra** az RI eredmények elosztását szemlélteti.



**13. ábra:** Az RI eredmények eloszlása. (forrás: Dekany G, et al. *Int J Cardiol.* 2021;329:153–61.)

**3. táblázat:** A betegek karakterisztikája és a különböző modalitások szerinti PAR eredmények. Rövidítések: ACBG: Aorto koronáriás bypass műtét, AI: aorta regurgitáció, AVA: aorta billentyű área, COPD: krónikus obstruktív tüdő betegség, EF: Ejekciós frakció, MI: mitrális regurgitáció, ICD: beültethető kardioverter MSCT: sok szeletes komputertomográfia, NYHA: New York Heart Association, PCI: koronária intervenció, PM: pacemaker, RI: regurgitációs index TEE: transoesophagealis echokardiográfia, TTE: Transztorakális echokardiográfia, TI: tricuspidális regurgitáció.

	Összes beteg	Aortográfia				TEE					RI		
		0 (N=30)	1 (N=127)	2-3 (N=44)	p	0 (N=17)	1 (N=119)	2 (N=51)	3 (N=11)	p	<25 (N=69)	≥25 (N=132)	p
Életkor	80,43±5,68	80,47±4,66	79,98±6,12	81,73±4,83	0,263	82,29±4,51	79,92±5,47	80,59±6,88	82,45±2,98	0,139	81,78±4,70	79,73±6,03	0,018
Férfi beteg	38% (77)	23% (7)	40% (51)	43% (19)	0,176	29% (5)	36% (43)	45% (23)	55% (6)	0,394	33% (23)	41% (54)	0,294
Logistic EuroScore	18,04±12,05	15,54±11,32	17,30±11,65	21,75±13,02	0,075	16,45±2,65	18,10±12,69	17,45±10,78	22,12±10,64	0,551	20,52±13,08	16,75±11,32	0,065
STS mortality score	5,03±3,27	5,17±3,15	4,48±2,68	6,41±4,33	0,027	5,63±3,07	4,79±3,2	5,14±3,58	6,12±3,45	0,231	5,63±3,53	4,72±3,10	0,071
NYHA 1	1% (3)	0% (0)	2% (3)	0% (0)	0,706	0% (0)	3% (3)	0% (0)	0% (0)	0,565	1% (1)	2% (2)	0,78
NYHA 2	29% (58)	20% (6)	30% (38)	32% (14)		29% (5)	25% (30)	39% (20)	18% (2)		28% (19)	30% (39)	
NYHA 3	48% (96)	57% (17)	47% (60)	43% (19)		41% (7)	50% (60)	45% (23)	45% (5)		45% (31)	49% (65)	
NYHA 4	22% (44)	23% (7)	20% (26)	25% (11)		29% (5)	22% (26)	16% (8)	36% (4)		26% (18)	20% (26)	
Preop EF (%)	55,8±14,8	61,1±11,8	55,9±14,4	51,9±16,8	0,062	62,1±12,2	56,4±14,0	54,0±15,2	50,7±20,2	0,173	54,1±16,5	56,7±13,8	0,512
Aorta bill. csúcs grádiens (Hgmm)	83,3±25,6	76,5±18,0	84,2±26,4	85,6±27,2	0,204	80,3±22,7	83,1±27,2	86,1±23,2	76,9±26,8	0,629	87,1±27,3	81,4±24,6	0,119
Aorta bill. átlag grádiens (Hgmm)	52,9±16,6	48,7±11,9	53,2±16,9	54,8±18,1	0,179	51,3±15,2	52,6±17,6	55,2±15,0	46,4±15,4	0,393	55,3±18,4	51,6±15,4	0,12
AVA (cm2)	0,534±0,147	0,578±0,124	0,537±0,150	0,498±0,147	0,037	0,526±0,126	0,542±0,154	0,521±0,140	0,563±0,126	0,681	0,499±0,132	0,553±0,151	0,015
TAVI előtti AR (TTE): 0	21% (43)	27% (8)	24% (30)	11% (5)	0,263	29% (5)	21% (25)	24% (12)	9% (1)	0,565	22% (15)	21% (28)	0,189
1	64% (129)	67% (20)	62% (79)	68% (30)		65% (11)	67% (80)	53% (27)	73% (8)		59% (41)	67% (88)	
2	13% (26)	7% (2)	12% (15)	20% (9)		6% (1)	10% (12)	22% (11)	18% (2)		19% (13)	10% (13)	
3	1% (3)	0% (0)	2% (3)	0% (0)		0% (0)	2% (2)	2% (1)	0% (0)		0% (0)	2% (3)	
TAVI előtti MI (TTE): 0	8% (16)	13% (4)	9% (11)	2% (1)	0,652	18% (3)	8% (10)	6% (3)	0% (0)	0,296	9% (6)	8% (10)	0,496
1	70% (140)	67% (20)	69% (87)	75% (33)		76% (13)	66% (79)	75% (38)	73% (8)		71% (49)	69% (91)	
2	20% (40)	20% (6)	20% (25)	20% (9)		6% (1)	24% (28)	14% (7)	27% (3)		16% (11)	22% (29)	
3	2% (5)	0% (0)	3% (4)	2% (1)		0% (0)	2% (2)	6% (3)	0% (0)		4% (3)	2% (2)	
TAVI előtti TI (TTE): 0	24% (46)	29% (8)	24% (30)	19% (8)	0,921	38% (6)	23% (26)	22% (11)	27% (3)	0,858	25% (17)	23% (29)	0,237
1	61% (118)	57% (16)	59% (73)	67% (29)		56% (9)	62% (70)	57% (29)	64% (7)		57% (39)	63% (79)	
2	10% (19)	11% (3)	11% (13)	7% (3)		6% (1)	9% (10)	14% (7)	9% (1)		15% (10)	7% (9)	
3	6% (11)	4% (1)	6% (7)	7% (3)		0% (0)	6% (7)	8% (4)	0% (0)		3% (2)	7% (9)	
Hypertónia	87% (174)	93% (28)	87% (110)	82% (36)	0,362	100% (17)	87% (103)	82% (42)	82% (9)	0,311	90% (62)	85% (112)	0,323



<b>Diabetes</b>	34% (68)	40% (12)	32% (41)	34% (15)	0,724	24% (4)	39% (46)	22% (11)	45% (5)	0,104	36% (25)	33% (43)	0,603
<b>Pitvar fibrilláció</b>	40% (81)	23% (7)	43% (55)	43% (19)	0,121	29% (5)	42% (50)	41% (21)	36% (4)	0,785	28% (19)	47% (62)	0,008
<b>Bal kamra diszfunkció (EF≤40%)</b>	19% (39)	10% (3)	17% (22)	32% (14)	0,041	12% (2)	18% (21)	22% (11)	36% (4)	0,382	28% (19)	15% (20)	0,035
<b>Koronária betegség</b>	68% (136)	60% (18)	65% (82)	82% (36)	0,068	59% (10)	66% (78)	71% (36)	100% (11)	0,096	72% (50)	65% (86)	0,293
<b>Korábbi PCI</b>	25% (51)	20% (6)	20% (25)	45% (20)	0,002	6% (1)	20% (24)	35% (18)	73% (8)	<0,001	33% (23)	21% (28)	0,061
<b>Korábbi miokardiális infarktus</b>	18% (36)	13% (4)	15% (19)	30% (13)	0,073	6% (1)	13% (16)	27% (14)	45% (5)	0,007	19% (13)	17% (23)	0,804
<b>Korábbi ACBG</b>	12% (24)	7% (2)	14% (18)	9% (4)	0,42	6% (1)	13% (15)	16% (8)	0% (0)	0,428	7% (5)	14% (19)	0,138
<b>LIMA graft</b>	10% (20)	3% (1)	13% (16)	7% (3)	0,238	6% (1)	9% (11)	16% (8)	0% (0)	0,336	4% (3)	13% (17)	0,059
<b>Porcelán Aorta</b>	3% (7)	0% (0)	6% (7)	0% (0)	0,121	0% (0)	3% (4)	6% (3)	0% (0)	0,602	4% (3)	3% (4)	0,629
<b>Korábbi mitralis bill. implantáció</b>	1% (2)	0% (0)	1% (1)	2% (1)	0,581	0% (0)	1% (1)	2% (1)	0% (0)	0,854	3% (2)	0% (0)	0,049
<b>Carotis betegség</b>	32% (64)	27% (8)	31% (39)	39% (17)	0,501	29% (5)	34% (41)	24% (12)	55% (6)	0,204	33% (23)	31% (41)	0,743
<b>Korábbi stroke</b>	7% (15)	3% (1)	9% (11)	7% (3)	0,597	6% (1)	8% (10)	6% (3)	9% (1)	0,934	9% (6)	7% (9)	0,631
<b>COPD</b>	16% (33)	30% (9)	13% (16)	19% (8)	0,064	29% (5)	14% (16)	14% (7)	36% (4)	0,098	15% (10)	17% (23)	0,624
<b>Pulmonális embólia</b>	3% (6)	3% (1)	2% (2)	7% (3)	0,21	6% (1)	2% (2)	4% (2)	0% (0)	0,612	1% (1)	4% (5)	0,355
<b>Krónikus veseelégtelenség</b>	15% (31)	17% (5)	13% (17)	20% (9)	0,524	12% (2)	17% (20)	14% (7)	18% (2)	0,916	12% (8)	17% (23)	0,277
<b>GERD</b>	22% (44)	23% (7)	20% (25)	27% (12)	0,581	18% (3)	23% (27)	28% (14)	0% (0)	0,23	20% (14)	23% (30)	0,672
<b>Korábbi PM, ICD implantation</b>	12% (24)	10% (3)	14% (18)	7% (3)	0,405	12% (2)	13% (15)	12% (6)	9% (1)	0,988	12% (8)	12% (16)	0,913
<b>Aorta bill anguláció (MSCT-vel)</b>	47,68±8,33	50,31±7,05	47,80±8,72	45,69±7,59	0,029	50,19±8,03	47,42±8,65	47,22±8,06	47,09±7,88	0,683	46,14±8,13	48,47±8,36	0,055
<b>Bicuspidális aorta billentyű</b>	10% (19)	12% (3)	9% (10)	14% (6)	0,552	12% (2)	6% (6)	18% (9)	9% (1)	0,107	8% (5)	12% (14)	0,442

**4. táblázat:** A beavatkozás technikai adatai és kimenetele és a különböző modalitások szerinti PAR eredmények. Rövidítések: AR: aorta regurgitáció, ADP: aorta diasztolés nyomás, ASP: aorta szisztolés nyomás, LVEDP: balkamra végdiasztolés nyomás, PAR: para valvuláris aorta regurgitáció, PM: pacemaker, RI: regurgitációs index, TEE: transoesophagealis echokardiográfia.

	összes beteg	Aortográfia				TEE					RI		
		0 (N=30)	1 (N=127)	2-3 (N=44)	p-érték	0 (N=17)	1 (N=119)	2 (N=51)	3 (N=11)	p-érték	<25 (N=69)	>=25 (N=132)	p-érték
ADP TAVI előtt (Hgmm)	55,2±11,3	57,93±9,26	54,89±11,63	54,30±11,59	0,242	55,3±10,8	54,9±10,7	56,1±13,0	53,0±12,5	0,846	53,2±10,9	56,3±11,4	0,09
ADP TAVI után (Hgmm)	56,0±11,2	61,4±11,7	56,4±11,4	51,0±8,2	<0,001	61,06±13,73	56,58±11,40	54,31±9,92	50,27±6,87	0,059	50,8±9,1	58,6±11,3	<0,001
LVEDP TAVI előtt (Hgmm)	17,44±6,93	16,03±7,99	17,53±7,00	18,12±5,92	0,456	15,38±8,40	16,71±6,57	19,46±6,79	18,70±8,54	0,073	19,78±7,63	16,22±6,24	<0,001
LVED TAVI után (Hgmm)	19,46±7,31	18,73±7,22	18,90±7,41	21,57±6,84	0,033	20,88±7,14	18,08±6,80	21,59±8,09	22,45±7,49	0,012	25,30±7,38	16,40±5,10	<0,001
ASP TAVI előtt (Hgmm)	115,0±24,2	118,8±21,4	115,1±26,0	112,2±20,2	0,399	116,4±21,6	114,3±24,8	117,7±25,2	107,3±17,3	0,711	116,1±23,1	114,4±24,8	0,682
ASP TAVI után (Hgmm)	129,6±26,1	131,8±28,4	128,6±26,3	130,8±24,2	0,683	132,1±28,7	128,6±25,4	128,6±26,4	142,4±26,8	0,359	135,6±23,7	126,4±26,8	0,009
PAR aortográfiával TAVI után (gr.): 0	15% (30)	100% (30)	0% (0)	0% (0)	<0,001	76% (13)	14% (17)	0% (0)	0% (0)	<0,001	10% (7)	17% (23)	<0,001
I	63% (127)	0% (0)	100% (127)	0% (0)		24% (4)	76% (91)	57% (29)	9% (1)		46% (32)	72% (95)	
II-III	22% (44)	0% (0)	0% (0)	100% (44)		0% (0)	9% (11)	43% (22)	91% (10)		43% (30)	11% (14)	
PAR TEE-vel TAVI után (gr.): 0	9% (17)	43% (13)	3% (4)	0% (0)	<0,001	100% (17)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	<0,001	10% (7)	8% (10)	<0,001
I	60% (119)	57% (17)	73% (91)	26% (11)		0% (0)	100% (119)	0% (0)	0% (0)		43% (29)	69% (90)	
II	26% (51)	0% (0)	23% (29)	51% (22)		0% (0)	0% (0)	100% (51)	0% (0)		34% (23)	22% (28)	
III	6% (11)	0% (0)	1% (1)	23% (10)		0% (0)	0% (0)	0% (0)	100% (11)		13% (9)	2% (2)	
RI TAVI előtt	30,08±10,45	33,1±10,7	29,8±10,4	28,7±10,4	0,248	32,31±12,21	30,31±9,88	29,62±11,62	25,15±7,80	0,429	25,11±8,86	32,66±10,30	<0,001
RI TAVI után	28,67±9,65	33,42±11,41	29,43±8,84	23,22±8,26	<0,001	31,47±14,09	30,32±8,83	25,90±8,94	20,11±7,36	<0,001	18,82±4,72	33,81±7,27	<0,001
TAVI utáni kórházi napok száma	10,22±4,74	9,80±4,80	10,13±4,94	10,77±4,16	0,289	11,35±5,72	10,11±4,98	10,00±4,18	11,45±3,27	0,278	11,13±5,03	9,75±4,53	0,024
TAVI utáni PM beültetés	14% (28)	10% (3)	15% (19)	14% (6)	0,778	6% (1)	16% (19)	14% (7)	9% (1)	0,678	12% (8)	15% (20)	0,489
Billentyű repositionálás	8% (15)	3% (1)	6% (8)	14% (6)	0,185	0% (0)	6% (7)	14% (7)	9% (1)	0,202	9% (6)	7% (9)	0,641
Második billentyű implantáció	3% (7)	0% (0)	5% (6)	2% (1)	0,395	3% (4)	3% (4)	4% (2)	0% (0)	0,871	4% (3)	3% (4)	0,629
Natív billentyű előtágítása	43% (87)	37% (11)	44% (56)	45% (20)	0,721	41% (7)	43% (51)	49% (25)	27% (3)	0,6	42% (29)	44% (58)	0,795
TAVI billentyű utótágítása	31% (63)	13% (4)	30% (38)	48% (21)	0,006	12% (2)	23% (27)	47% (24)	73% (8)	<0,001	43% (30)	25% (33)	0,007
TAVI billentyű mérete: (mm) : 23	1% (2)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	0,065	12% (2)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0,01	1% (1)	1% (1)	0,21
26	24% (49)	10% (3)	26% (33)	30% (13)		12% (2)	22% (26)	29% (15)	36% (4)		35% (24)	19% (25)	
27	0% (1)	3% (1)	0% (0)	0% (0)		0% (0)	1% (1)	0% (0)	0% (0)		0% (0)	1% (1)	
29	56% (113)	80% (24)	51% (65)	55% (24)		71% (12)	56% (67)	53% (27)	64% (7)		49% (34)	60% (79)	
31	10% (20)	3% (1)	11% (14)	11% (5)		0% (0)	13% (15)	8% (4)	0% (0)		7% (5)	11% (15)	
34	8% (16)	3% (1)	10% (13)	5% (2)		6% (1)	8% (10)	10% (5)	0% (0)		7% (5)	8% (11)	
TAVI billentyű típusa : CoreValve	30% (60)	27% (8)	28% (35)	39% (17)	0,302	35% (6)	30% (36)	25% (13)	36% (4)	0,567	28% (19)	31% (41)	0,897
Evolut Pro	11% (22)	20% (6)	9% (12)	9% (4)		12% (2)	12% (14)	8% (4)	18% (2)		10% (7)	11% (15)	
Evolut R	58% (117)	50% (15)	62% (79)	52% (23)		47% (8)	57% (68)	67% (34)	45% (5)		61% (42)	57% (75)	

Lotus	1% (2)	3% (1)	1% (1)	0% (0)		6% (1)	1% (1)	0% (0)	0% (0)		1% (1)	1% (1)	
Vaszkuláris komplikáció	16% (33)	7% (2)	19% (24)	16% (7)	0,265	6% (1)	16% (19)	20% (10)	18% (2)	0,613	16% (11)	17% (22)	0,895
Jelentős vérzés	19% (39)	13% (4)	20% (26)	20% (9)	0,66	12% (2)	17% (20)	29% (15)	18% (2)	0,225	20% (14)	19% (25)	0,818
TAVI utáni transzfúzió	27% (55)	20% (6)	28% (35)	32% (14)	0,533	35% (6)	22% (26)	33% (17)	36% (4)	0,291	39% (27)	21% (28)	0,007
TAVI utáni tamponád	1% (2)	0% (0)	0% (0)	5% (2)	0,027	0% (0)	0% (0)	4% (2)	0% (0)	0,121	3% (2)	0% (0)	0,049
TAVI utáni akut veseelégtelenség	2% (4)	3% (1)	1% (1)	5% (2)	0,26	0% (0)	1% (1)	6% (3)	0% (0)	0,154	4% (3)	1% (1)	0,084
TAVI utáni stroke	1% (2)	0% (0)	1% (1)	2% (1)	0,581	0% (0)	2% (2)	0% (0)	0% (0)	0,719	1% (1)	1% (1)	0,639
TAVI utáni szívelégtelenség	4% (8)	0% (0)	4% (5)	7% (3)	0,338	0% (0)	3% (4)	8% (4)	0% (0)	0,359	7% (5)	2% (3)	0,087
30 napos halálozás	5% (10)	3% (1)	3% (4)	11% (5)	0,088	6% (1)	2% (2)	10% (5)	18% (2)	0,027	9% (6)	3% (4)	0,079
1 éves halálozás	13% (27)	3% (1)	14% (18)	18% (8)	0,17	12% (2)	10% (12)	20% (10)	18% (2)	0,374	20% (14)	10% (13)	0,039
2 éves halálozás	20% (41)	7% (2)	20% (26)	30% (13)	0,056	12% (2)	15% (18)	29% (15)	36% (4)	0,065	33% (23)	14% (18)	0,001
3 éves halálozás	27% (54)	13% (4)	26% (33)	39% (17)	0,051	24% (4)	22% (26)	35% (18)	36% (4)	0,262	38% (26)	21% (28)	0,012

#### 4.3.2. A betegek túlélése a különböző modalitásokkal mért PAR eredmény alapján: **aortográfia**

A 201 vizsgáltunkban résztvevő páciens közül 30 (14,9%) esetben a TAVI utáni aortográfiával nem ábrázolódott (0 fokú) regurgitáció. 127 (63,2%) betegnél jelzett-enyhe (I fokú) PAR-t regisztráltunk. Az aortográfiával meghatározott PAR 40 (19,9%) alkalommal közepesnek adódott (II fokú), míg összesen 4 (2%) páciensnél regisztráltunk súlyos (III fokú) PAR-t a TAVI után. A betegek túlélése 0 és I fokú PAR esetén 96,8%, 87,8%, 80,8% illetve 70,1% volt 30 napnál, illetve az 1,2, és a 3 éves utánkövetés során. Ellenben II-III fokú (közepes vagy súlyosabb) aortográfiával meghatározott PAR érték esetén a 30 napos, 1,2, illetve 3 éves túlélés 88,6%, 81,7%, 69,4%, 54,5%-nak adódott. A két csoport közötti túlélés szignifikánsan különbözik egymástól (korrigálatlan HR = 1,77 [95%CI, 1,04-3,01], p=0,03). A túlélési görbe a **14. ábra I/A** részén látható. A beavatkozás előtti kisebb aorta billentyű área és a jelentős bal kamra diszfunkció (EF: <40%) magasabb PAR értéket valószínűsített ezzel a modalitással értékelve (**lásd 3. táblázat**). A többváltozós analízis alapján az aortográfiával meghatározott PAR érték nem bizonyult a túlélés szignifikáns független prediktorának (korrigált HR = 1,48 [95%CI, 0,84-2,6], p=0,18). A többi vizsgált változó és a mortalitás között sem volt szignifikáns összefüggés (lásd **14. ábra I/B** része).

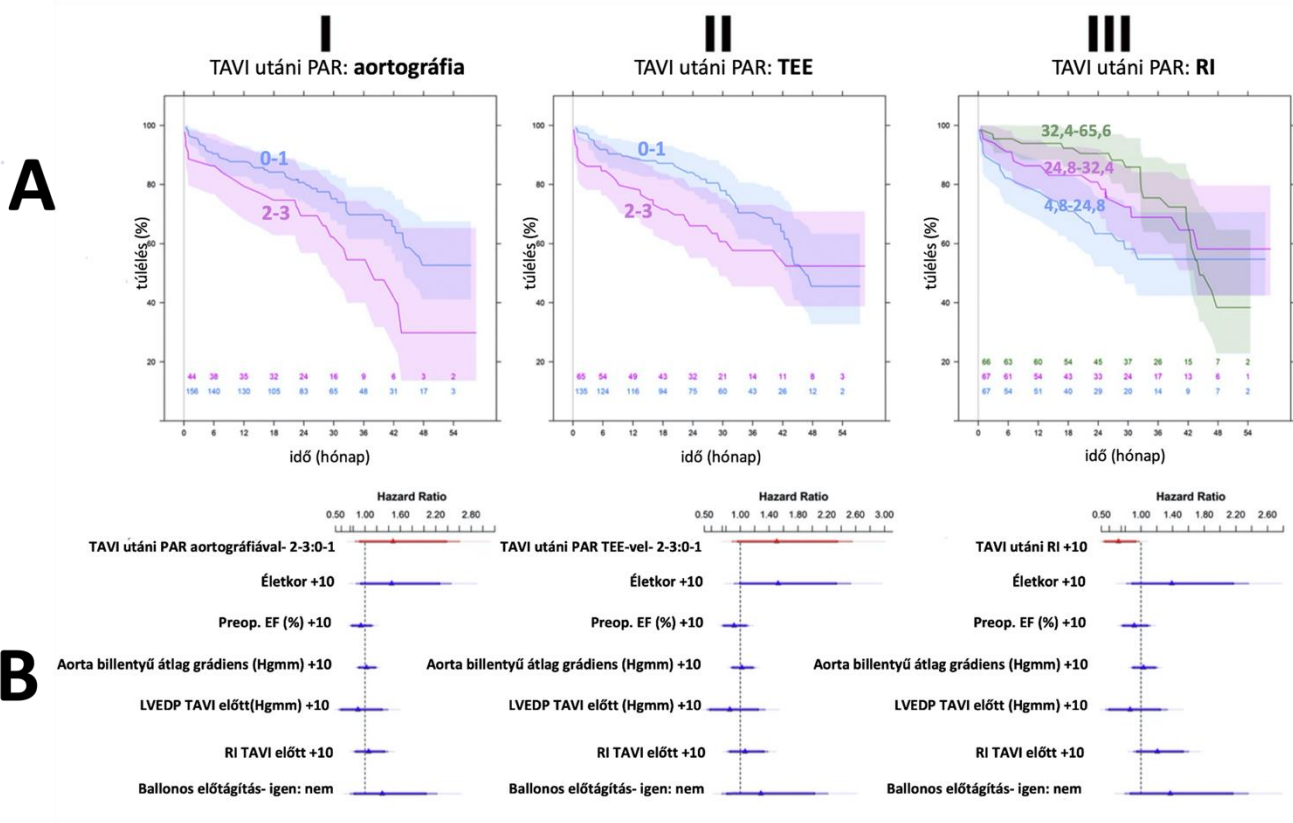
#### 4.3.3. A betegek túlélése a különböző modalitásokkal mért PAR eredmény alapján: **TEE**

198 betegnél végeztünk TAVI utáni TEE vizsgálatok, közülük 17 (8,6%) esetben nem ábrázolódott (0 fokú) PAR. 119 (60,1%) betegnél I fokú (jelzett-enyhe) PAR, 51 (25,8%) páciens esetében II fokú (közepes), míg összesen 11 betegnél III fokú (súlyos) PAR ábrázolódott a TAVI utáni TEE vizsgálattal. 0 illetve I fokú PAR esetén betegeink túlélése 97,8%, 89,6%, 84,2% illetve 70,8% volt, a 30 napos, 1,2 és 3 éves utókövetés során. II-III fokú PAR esetén a páciensek túlélése ugyanezen idő alatt kedvezőtlenebbül alakult: 89,2%, 79,7%, 66%, illetve 57,7% volt. Érdekes módon a kezdeti túlélésbeli különbség a hosszú *távú* (3,5 év) követés során eltűnik, és a görbék átfednek egymással (lásd **14. ábra II/A** része), így a két csoport közötti különbség statisztikailag már nem

szignifikáns ( $p=0,1$ ). A korábbi miokardiális infarktus és a post TAVI TEE magasabb fokú PAR érték között szignifikáns összefüggést találtunk ( $p=0,007$ ) (lásd **3. táblázat**). A többváltozós modellben a TEE PAR érték nem bizonyult a mortalitás független prediktorának (korrigált HR = 1,51 [95% CI, 0,89-2,55],  $p=0,13$ ), továbbá a többi vizsgált változó és a mortalitás között sem volt szignifikáns összefüggés (lásd **14. ábra II/B**).

#### *4.3.4. A betegek túlélése a különböző modalitásokkal mért PAR eredmény alapján: RI*

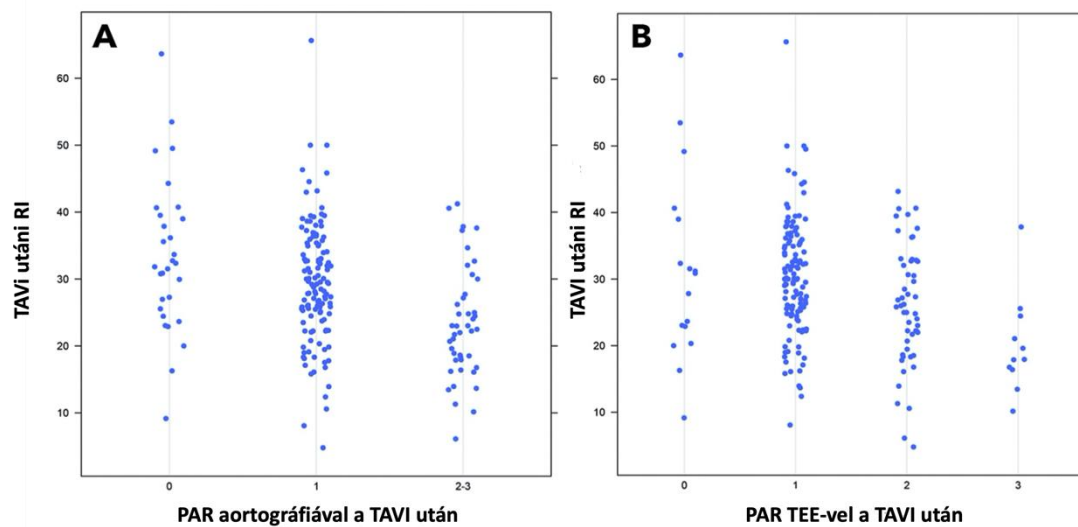
A regurgitációs indexet mind a 201 beteg esetében kiszámoltuk. A vizsgálatunkban az adott betegnél kapott pontos RI eredményt használtuk. A dichotomizációt ( $\geq 25$  vs.  $< 25$ ) az 1. és 2. táblázatban, illetve a tercilis osztást az egyváltozós túlélési modellben csak az eredményeink deskriptív prezentálásához használtuk. 132 (65,7%) beteg esetében az RI  $\geq 25$ , míg 69 (34,3%) RI  $< 25$  volt. Pácienseink túlélése RI  $\geq 25$  esetén 97,0%, 90,0%, 85,6% és 72% volt 30 napnál, illetve 1,2 és 3 évnél, míg RI  $< 25$  esetén az azonos időpontban a túlélés 91,3%, 79,6%, 64,3%, 55,9%-nak adódott (lásd **14. ábra III/A**). A túlélési görbék ennél a modalitásnál is átfednek, sőt később (3,5 év után) még keresztezik is egymást ( $p=0,07$ ). A magasabb életkor, a pitvarfibrilláció, a kisebb AVA és a szisztolés bal kamra diszfunkció ( $EF \leq 40\%$ ) korreláltak a TAVI utáni 25 alatti RI értékkel (lásd **3. táblázat**). A többváltozós túlélési modellben a pontos RI érték a mortalitás független prediktorának bizonyult (korrigált HR = 0,72 [95% CI, 0,52-0,98] 10 % pontnyi RI érték emelkedésre, ( $p=0,036$ )). Az RI hatása nem különbözött szignifikánsan a lineáristól; a többi változó ebben a modellben sem bizonyult a mortalitás szignifikáns független prediktorának (lásd **14. ábra III/B**).



**14. ábra:** Az aortográfia (I), a TEE (II) és az RI (III) hatása a túlélésre. A: Egyváltozós túlélési görbe B: Többváltozós modell. Részletes magyarázatot lásd a szövegben. Rövidítések: EF: ejekciós frakció PAR: paravalvularis aortaregurgitáció, RI: regurgitációs index, TAVI: transzkatóteres aorta billentyű implantáció, TEE: transoesophagealis echokardiográfia. (forrás: Dekany G, et al. *Int J Cardiol.* 2021;329:153–61.)

#### 4.3.5. A különböző modalitások konkordanciája

Vizsgálatunk során a TAVI utáni PAR-t aortográfiával és TEE-vel, egy 0-tól III fokig terjedő, négyes skálán értékeltünk, míg az RI értéket folytonos változóként vettük számításba. Megállapítottuk, hogy a három vizsgált különböző PAR modalitás eredményei összefüggtek egymással, (lásd **15. ábra**) (RI vs. aortográfia: -0,33, RI vs. TEE -0.25, aortográfia vs. TEE 0,61, mind a három  $p < 0,001$ ).



**15. ábra:** A TAVI utáni RI és az arotográfiás (A) és TEE (B) PAR eredmények korelációja. Rövidítések: PAR: paravalvularis aortaregurgitáció, RI: regurgitációs index, TEE: transoesophagealis echokardiográfia. (forrás: Dekany G, et al. *Int J Cardiol.* 2021;329:153–61.)

#### 4.3.6. A különböző modalitások predikciós értékének az összehasonlítása

A **5. táblázatban** foglaljuk össze a többváltozós modellek mortalitást előrejelző értékét. Kitűnik, hogy mindegyik modell gyenge teljesítményt mutat a túlélés előrejelzésében, amint azt a C-index közel 0,5 értéke mutatja. Azonban egyből látható, hogy míg az aortográfia és a TEE hasonlóan nagyon csekély hozzáadott értékkel bír, a TAVI utáni RI érték egyértelműen kiemelkedik, és annak a hozzáadott értéke felülmúlja a másik két vizsgált modalitást.

**5. Táblázat:** A modellek teljesítménye (Az új információ aránya az 1 mínusz az alapmodellhez viszonyított megfelelőségi index). Rövidítések: RI: regurgitációs index, TEE: transoesophagealis echokardiográfia.

	Látszólagos C- index	Validált C- index	Esély hányados	Új információ aránya	A teljes mod- ellhez képesti megfelelőség
<b>Alap modell</b>	0,55	0,49	5,98	-	-
<b>Alap modell + angiográfia</b>	0,56	0,49	7,72	0,23	0,65
<b>Alap modell+ TEE</b>	0,59	0,53	8,23	0,27	0,69
<b>Alap modell+ RI</b>	0,60	0,55	10,5	0,43	0,88
<b>Alap modell+ angiográfia + TEE + RI</b>	0,63	0,56	11,9	-	-

#### 4.4. Megbeszélés

A TAVI, a hagyományos szív műtéthez képest minimál invazív beavatkozás a súlyos, panaszokat okozó AS kezelésére. Szemben a sebészi billentyűcserével, a korábbi kalcifikált billentyű eltávolítása nem lehetséges, azt az újonnan implantált TAVI billentyű az aorta falához préseli. Az implantáció katéteren keresztül Röntgen sugár segítségével történik. Az esetek egy jelentős részében a megfelelő pozíció, illetve az annulusban való tökéletes illeszkedés elérése nehézséget jelent. A napjainkban kötelező MSCT angiográfia alapján történő billentyű méretezésnek (55),(56) és a folyamatosan bővülő és fejlődő eszközpalletának hála a post TAVI PAR csökkenő tendenciát mutat (57), de továbbra is egy releváns, a mindennapokban jelen lévő probléma (58). Bizonyos közlemények szerint még az enyhe TAVI utáni PAR is negatívan befolyásolhatja a beavatkozás hosszú távú kimenetelét (59). Ezért a TAVI utáni pontos PAR értékelés kiemelt jelentőségű az optimális eredmény elérése szempontjából, ugyanakkor jelenleg minden PAR meghatározásra használatos modalitásnak vannak releváns korlátai.



Munkánk során 201 (extrém) magas műtéti rizikóval jellemzett beteg esetében, öntáguló billentyűvel, tervezetten elvégzett, TF behatolásból történő TAVI utáni azonnali (10 perc várakozást követően) PAR meghatározást végeztünk még a katéteres laborban. Vizsgálatunkban az aortográfiával, TEE-vel, illetve a hemodinamikai nyomás mérések alapján meghatározott RI által nyújtott különböző TAVI utáni PAR eredményeket hasonlítottuk össze. Vizsgálatunk során, a három különböző modalitás eredményeinek szignifikáns korrelációját tudtuk igazolni (lásd a **15. ábra**).

#### *4.4.1. Aortográfia*

Intervenciós kardiológusként a beavatkozás utáni PAR ellenőrzésére az aortográfia a legkézenfekvőbb modalitás, ugyanis az implantáció során az aortában, (jellemzően a non koronáriás tasak alján) lévő Pigtail katéter a legfontosabb viszonyítási pont. Bár az aortográfia egy szemikvantitatív módszer és alig tud különbséget tenni a centrális és a PAR között, az előbbieken alapján ez az egyszerű és gyors modalitás, amelyet legszélesebb körben alkalmaznak a TAVI utáni PAR megítélésére. Vizsgálatunkból az derült ki, hogy a páciensek túlélése 0-I fokú PAR esetén szignifikánsan kedvezőbb volt azokhoz képest, akiknél ugyanezen vizsgáló módszerrel súlyosabb (II-III) fokú regurgitáció ábrázolódott, (lásd **14. ábra I/A**). Ezzel ellentétben Collas és munkatársai, által publikált vizsgálati eredmény, 111 TAVI utáni beteg esetében nem sikerült igazolni az aortográfiás PAR eredmény, és a betegek kimenetel közötti összefüggést (60). Saját vizsgálatunk során a TAVI utáni aortográfia alapján történő PAR eredmény hatása már nem volt egyértelműen kimutatható, a potenciális zavaró tényezőkre történő többváltozós korrekció után, ahogy azt a (**14. ábra I/B** része) mutatja.

#### 4.4.2. TEE

A TAVI utáni echokardiográfia értékes információkat szolgáltat a billentyű pozíciójáról, megjelenéséről, továbbá segít az esetleges komplikációk gyors azonosításában. TEE vizsgálat során a paravalvularis és a centrális AI jól elkülöníthető. Bár több kvalitatív és kvantitatív módszer is létezik a post TAVI PAR vizsgálatára, ezen vizsgáló módszerek leginkább a natív vagy a sebészi billentyűn lévő AR meghatározására szolgálnak. Szemben az előbbi billentyű típusokkal a TAVI billentyű annulusba való illeszkedése nem mindig tökéletes, a többszörös regurgitációs jetek jelenléte gyakori. Így a színes jet szélessége, vena contracta, aorta nyomás felezési idő, proximális flow convergentia (PISA), a disztolés reverz áramlás és egyéb módszerek gyakran pontatlanok és még komoly gyakorlat esetén is az elvégzésük időigényes, egyszóval nem igazán alkalmasak a katéteres laborban történő TAVI implantáció utáni PAR meghatározásra (61). Az előbb részletezett TTE/TEE technikák bizonytalansága mellett, a TAVI utáni PAR súlyosságának pontos osztályozására nincsen egyértelmű konszenzus (47). Jelen vizsgálatunkban, a TAVI utáni esetleges PAR TEE-vel történő meghatározása során a bioprotesis pereménél látható színes regurgitáció jet kiterjedésére (lásd **11. ábra**) fókuszáltunk. Ezzel a módszerrel a PAR viszonylag egyszerűen és gyorsan meghatározható némi gyakorlat után. Ennek alapján négyes skálán, 0-III fokig értékeltük a TAVI utáni PAR-t. Ezzel a módszerrel a TEE csak a rövid távú (1 hónapos) mortalitást jelezte előre, 0-I fokú PAR esetén 2,2%, míg II-III fokú PAR esetén az egy hónapos mortalitás 11,3%-nak adódott ( $p=0,03$ ) (lásd **4. táblázat**), azonban ezen vizsgáló módszer alapján egyváltozós, illetve többváltozós korrekció után sem tudtuk elkülöníteni a kedvező hosszú távú prognózissal rendelkező betegeket azoktól, akinek a túlélési valószínűsége csökkent. Ez éles ellentétben áll a korábbi irodalmi adatokkal, ahol jellemzően, a TAVI utáni TEE és a túlélés között többnyire erős összefüggést igazoltak (51),(60),(8). Azonban ezen közleményekben az echokardiográfiát jellemzően az implantáció utáni 1-30. napon történt és döntően inkább TTE vizsgálatot végeztek. Ezen vizsgálatok alkalmával értelemszerűen összetettebb regurgitációs vizsgálatra volt lehetőség, mint a TAVI után a katéteres laborban történő értékelés során. Néhány, a regurgitáció fokára indirekt módon utaló eltérés, mint például a bal kamra tágulása némi időt vesz igénybe, így közvetlenül az implantáció után az nem feltétlenül látható. Továbbá

az akut és klinikailag szignifikáns regurgitáció által okozott alacsony diasztolés nyomás esetén a színes Doppler jet(ek) kisebbnek tűnhetnek (47). Mindezek mellett, a TAVI alatt alkalmazott éber szedáció, illetve a TEE szonda levezetéséhez sok esetben szükséges szedáció további mélyítése befolyásolhatja a páciens hemodinamika kondícióját, ami következetesen hatással van a TEE vizsgálat során látható PAR fokára. Valószínűleg, egy az emisszió előtti, vagy a korai utókövetés során készült echokardiográfia során látott PAR súlyossága jobban előre jelzi a páciensek várható kimenetelét, azonban az ezen vizsgálat során látott PAR érték terápiás konzekvenciával alig rendelkezik, szemben az implantáció után közvetlenül, még a beavatkozás részeként, a katéteres laborban elvégzett TEE vizsgálattal. Újabb technikák, mint például a 3D echokardiográfia, elképzelhető, hogy megbízhatóbb információt fognak szolgáltatni a közeljövőben, a PAR valódi súlyosságáról. Altiok és munkatársai bizonyították, hogy a 3D színes Doppler echokardiográfia használata javított a TAVI utáni PAR kvantifikálását, a hagyományos 2D echokardiográfiával összehasonlítva (62).

#### 4.4.3. RI

A hemodinamikai mérések alapján kalkulált RI egy operátor független, jól reprodukálható, kvantitatív eszköz, mely a PAR súlyosságára utal. Másrészt viszont alkalmatlan a centrális és a paravalvuláris regurgitáció elkülönítésére, illetve pitvarfibrilláció esetén értéke ütésről ütésre változhat. Bár ennek a modalitásnak is számos korlátja van, korábban bizonyították, hogy a TAVI utáni  $RI \geq 25$  az egy éves túlélés független prediktora (51). Ezen módszer magas érzékenysége mellett gyenge specificitással jellemezhető. Bizonyos, ebben a beteg populációban igen gyakori állapotok, például a csökkent szisztolés vagy diasztolés balkamra funkció, magas LVEDP-t fog eredményezni, mely következetesen alacsony RI értékhez vezet, függetlenül az aorta regurgitáció mértékétől. Ezért az RI „megalkotója” Sinning és munkatársai a beavatkozás előtti hemodinamikai állapotot is integrálva definiálták az RI hányadost, melyet az  $RI_{TAVI\text{ után}} / RI_{TAVI\text{ előtt}}$  módon határoztak meg (63). Megállapították, hogy egy bizonyos 0.6-os vágó értéket használva az RI hányados specificitása jelentősen növelhető. A korábbi vizsgálatokkal ellentétben mi nem alkalmaztunk semmilyen RI cut

off értéket, helyette a pontos RI eredményeket folytonos változóként használtuk a túlélési analízisben. Azonban a TAVI előtte hemodinamikai állapotot mi is figyelembe vettük azzal, hogy a TAVI előtti RI értéket alapváltozóként a túlélési modellünkbe integráltuk. A TAVI utáni RI érték (folytonos változóként) a túlélés szignifikáns és független prediktorának bizonyult, még a potenciális zavaró tényezők többváltozós korrekciója után is (lásd **14. ábra III/B**).

A változókat előszűrés nélkül vettük be a többváltozós modellbe, a feltételezett klinikai relevanciájuk alapján. Az életkor, preoperatív EF és a beavatkozás előtti aorta csúcs grádiens a leggyakoribb klinikai jellemzők, a TAVI populációban. A csökkent bal kamra funkció LVEDP emelkedéshez vezethet, a regurgitációtól függetlenül. Vizsgálatunk során szeretnénk volna az implantáció előtti hemodinamikai állapotot is integrálni a többváltozós túlélési modellünkbe, ezért az implantáció előtti LVEDP és RI értéket is bevettük a modellünkbe. Továbbá feltételeztük, hogy a ballonos előtágításnak is lehet szerepe a beavatkozás utáni AR-ben, azonban ezt az eredményeink nem támasztották alá. Amikor a vizsgált modalitásokat a fenti változókkal együtt alkalmaztuk a független predikciós értékük meghatározása céljából, azt tapasztaltuk, hogy sem az aortográfia, sem a TEE nem rendelkezett érdemi hozzáadott értékkel, illetve ezen modalitások során kapott eredmények nem voltak a túlélés független prediktorai. Ezzel szemben az RI-nek volt a legmagasabb megfeleléségi indexe és a többváltozós korrekció után ez volt a túlélés egyetlen független prediktora.

#### 4.5. Összefoglalás

Jelenleg kevés adattal rendelkezünk a TAVI utáni PAR pontos értékelésével kapcsolatban. Az eredmény esetleges optimalizálása egyértelmű iránymutatás hiányában általában a helyi gyakorlat és szakértők véleménye alapján történik. Munkánk során megállapítottuk, hogy a TAVI utáni PAR értékelése TEE vizsgálattal (színes Doppler jet kiterjedése, a billentyű körfogat százaléka alapján) nem mutatott összefüggést a beteg hosszútávú túlélésével. Mindazonáltal a TAVI utáni echokardiográfia sokszor megkerülhetetlen eszköz a PAR pontos okának és esetleges kezelési módjának megválasztásában így véleményünk szerint elengedhetetlen eszköz a TAVI implantáció

során. A vizsgálatunkban elvégzett, egyváltozós túlélési modell alapján, a TAVI utáni aortográfiával meghatározott PAR érték szerint, megkülönböztethetők azok a páciensek, akiknél a hosszútávú kimenetel várhatóan kedvezőbb, azonban ezt a hatást a többváltozós analízis során már nem sikerült igazolnunk. Ezzel szemben a TAVI utáni RI a túlélés független prediktorának bizonyult, és ennek a módszernek volt a legmagasabb megfeleléségi indexe is. Vizsgálati eredményeink alapján a vizsgált modalitások közül a beavatkozást követő RI volt a hosszú távú kimenetel legjobb prediktora, és a hatása lineárisnak bizonyult.

#### *4.6. Klinikai Perspektíva*

A katéteres laboratóriumban történő TAVI utáni azonnali PAR értékelésnek a célja, hogy döntés szülessen az esetleges további, a PAR csökkentésére irányuló beavatkozások elvégzéséről. Ebben a tekintetben a TEE tűnik a legalkalmasabb eszköznek, ugyanis pontos információt nyújt a PAR mechanizmusáról és a lehetséges kezelési lehetőségéről. Ilyen lehet a nem megfelelően expandált billentyű ballonos utótágítása, a túl mélyre került billentyű pozíciójának módosítása, vagy akár második billentyű implantáció is. A mindennapokban időnként suboptimális eredménnyel is meg kell elégednünk, ugyanis minden további beavatkozás lehetséges komplikációkat vonhat maga után, melyek speciális esetekben, akár halálos következménnyel járhatnak. A teljesség igénye nélkül ilyen lehet a bal kamrai kiáramlási pályájában lévő kiterjedt meszesedés, mely ballonos tágitása során könnyen, gyakorlatilag 100% mortalitással járó aorta rupturát okozhat, vagy masszív meszesedés a koronária eredés közelében, mely ugyan gátolja a biprothesis tökéletes aorta annulusba való illeszkedését, de ballonos tágitásával a koronária elzáródást kockáztatjuk. Ilyen esetekben akár második ülésben történő, PAR zárására tervezett speciális eszközök használata is mérlegelendő (64). Az RI meghatározásával egy hasznos prognosztikai eszközt kapunk, mely vizsgálatunk alapján, a mortalitás független prediktora. Azonban a regurgitáció pontos mértékének meghatározásához, illetve annak a legvalószínűbb okának a tisztázásához az aortográfia, illetve az echokardiográfia, jelen tudásunk szerint nem nélkülözhető modalitások. Így a TAVI utáni PAR meghatározása és az esetleges további beavatkozásokkal kapcsolatos

döntéshozatalban ezen három vizsgálómódszer alapján kapott integrált információk szükségesek. Klinikailag egyértelmű helyzetekben a TEE helyett egy „quick look” TTE elégséges lehet, míg a közvetlenül TAVI után végzett TEE vizsgálatnak pedig már csak válogatott helyzetben lesz létjogosultsága. Megfelelő gyakorlattal a három vizsgálat elvégzése 3-5 percet vesz igénybe és az ezek mentén hozott döntések sokat javíthatnak a betegek várható kimenetelén.

#### *4.7. További perspektívák*

A 3D echokardiográfia és a kardiális mágneses rezonancia (CMR) vizsgálatok nagyon precíz és jól reprodukálható AR vizsgálatokat tesznek lehetővé (65). A jövőben prospektív vizsgálatok szükségesek, melyek a TAVI utáni angiográfia, TEE, és RI, által szolgáltatott PAR eredmények diagnosztikus pontosságát hasonlítja össze, a CMR által szolgáltatott kvantitatív értékekkel. Végül, de nem utolsó sorban, véleményünk szerint a jelenleg még jellemzően idős TAVI populációban az életminőség legalább annyira fontos, mint az élettartam. Így további vizsgálatok szükségesek, melyek a TAVI utáni PAR és az életminőség alakulása közötti kapcsolatot vizsgálják.

#### *4.8. Vizsgálatunk limitációi*

Jelen vizsgálatunknak több limitációja is ismert számunkra. Az összes felhasznált adat egy centrumból származik. A PAR értékek meghatározását helyi tapasztalt intervenciós, illetve képzett orvosok végezték, független központi elemzés nem történt, mint ahogy az, az ehhez hasonló, nem szponzorált vizsgálatokban életszerűtlen is lett volna. Az aortográfia alig, míg az RI egyáltalán nem tud különbséget tenni centrális és a paravalvularis AR között. Az intervenciós és a képzett kolléga tudtában volt a másik modalitás által nyújtott PAR eredménynek. Ahogy arra korábban már többször utaltunk, a TEE-vel történő PAR meghatározás a színes Doppler jet TAVI billentyű körüli körfogat százalékán alapult. Az összes mérést a TAVI implantáció után egy legalább 10 perces

várákozás után végeztük el, azonban a különböző mérések sorrendje, és azok pontos ideje nem került rögzítésre. Az eredmény esetleges módosítása, további beavatkozás, az operátorok belátására volt bízva. Jelen vizsgálatunkban, a PAR mérések kizárólag öntáguló billentyű implantáció után történtek, így eredményeink érvényessége a ballonnal tágítható billentyűkre kérdéses. Jelen munkánkban a túlélésre, mint erős és egyértelmű végpontra koncentráltunk, és életminőséget, illetve egyéb releváns klinikai adatokat nem elemeztünk. Megfigyeléssel vizsgálatot végeztünk, és mint minden ilyen megfigyelésen alapuló vizsgálatnál, a nem ismert potenciális zavaró tényezők hatása nem zárható ki teljes mértékben.

#### 4.9. Következtetések:

A TAVI utáni PAR pontos értékelése, és az esetleges további intervenció(k) megfontolásának egy átfogó döntéshozatali folyamatnak kell lennie. Megállapításunk alapján a TEE -vel meghatározott PAR súlyossága nem függött össze a betegek hosszú távú túlélésével. A TAVI utáni aortográfiával meghatározott PAR érték alapján, 0 és I fokú PAR esetén a hosszú távú túlélés egyváltozós elemzés során szignifikánsan kedvezőbb, azokhoz képest, akiknél az aortográfia II vagy III fokú PAR-t igazolt. A TAVI utáni RI a hosszú távú túlélés független prediktorának bizonyult, és a túlélés vonatkozásában a legmagasabb hozzáadott értékkel bírt.





## **5. TAVI és a diabetes mellitus; az emelkedett éhomi vércukor és C-reaktív protein szint kapcsolata a betegek túlélésével**

### *5.1. Bevezetés*

Az előző fejezetekben már bemutattuk, hogy a TAVI a súlyos panaszos AS kezelésének hatásos módja, a sebészi billentyűre csere elérhető alternatívája. Napjainkban a TAVI indikációs köre a fiatalabb és az alacsonyabb rizikójú beteg populáció irányába szélesedik. Nagy jelentősége lenne, egy jól személyre szabható, a beavatkozás várható kockázatát becslő modellnek. Azonban ahogy azt már a bevezető fejezet 1.4. részében említésre került, jelenleg még nem rendelkezünk ilyen általánosan elfogadott, validált TAVI rizikó becslő modellel. Az utóbbi időben a diabetes mellitus (DM) megléte, továbbá egyes alapvető gyulladáscsökkentő folyamatok előtérbe kerültek, mint a TAVI utáni emelkedett mortalitás lehetséges tényezői. A DM, mint társbetegség jelenléte, a kardiovaszkuláris halálozás ismert rizikófaktora (66). Míg a sebészi billentyű csere várható prognózisa DM esetén kedvezőtlenebb (67), addig annak a hatása a kisebb perioperatív megterhelést jelentő TAVI-ra kevésbé egyértelmű. A meglévő publikációk, melyek sokszor kis esetszámú tanulmányokon alapulnak ellentmondásosak. Néhány tanulmány alapján a cukorbetegség érdemben nem befolyásolja a páciensek TAVI utáni várható túlélését (68),(69). Más vizsgálatból az derült ki, hogy a DM megléte önmagában nem, csak a (súlyosabb?) inzulin kezelést igénylő DM esetén volt a páciensek TAVI utáni túlélése kedvezőtlenebb (70). Egy 28440 TAVI implantációban részesült beteg eredményeit feldolgozó metaanalízis eredménye alapján, DM megléte esetén az összhálozás magasabb volt, mint cukorbetegség nélkül (71). Érdekességképpen, a PARTNER vizsgálat egy alcsoport analízise pont az előbbieket ellenkezőjé mutatta; DM megléte esetén, a páciensek túlélése kedvezőbb volt (72).

A TAVI populációban a DM előfordulása, jellemzően 25-40% között mozog (73),(74), és ezen betegek döntő többsége kettes típusú DM-el rendelkezik. Korábbi vizsgálatok már bizonyították, hogy az emelkedett felvételi és nem feltétlenül éhomi VC érték számos kardiovaszkuláris és egyéb hospitalizációt igénylő állapot, úgy mint az akut szívinfarktus, stroke, trauma, vagy bármilyen okból bekövetkezett sürgősségi osztályos felvétel, akut fázisában és azt követően is rontotta a betegek túlélését (75),(76),(77).

Hasonlóképpen a szisztémás gyulladásos folyamatok is összefüggésbe hozhatóak a TAVI utáni magasabb halálozással. Egy 2020-ban publikált vizsgálatban, a beavatkozás előtti csökkent EF mellett, a DM jelenléte, az emelkedett CRP szint is a mortalitás független prediktora volt (78). Egy másik vizsgálatban is sikerült igazolni, hogy a felvételt megelőző emelkedett CRP szint, az alacsony albumin szinthez hasonlóan kedvezőtlenül befolyásolta a betegek TAVI utáni kimenetelét (79). Azonban az előbbi vizsgálatok eredményei olyan kis esetszámú vizsgálatokból származnak, ahol a beteg szám száz-as nagyságrend körül mozgott. Vizsgálatunk célja meghatározni, hogy a DM megléte, a csupán gyógyszerrel kezelt diabetes mellitus (OTDM), a már inzulin kezelést igénylő diabetes mellitus (ITDM), a felvételi éhomi VC érték, illetve az esetleges gyulladásos folyamatokra utaló CRP érték hogyan befolyásolja a betegek túlélését elektív TF TAVI-t követően, mindezt a korábbiakhoz képest nagy esetszámú betegen vizsgálva.

## 5.2. Módszerek

Retrospektív egycentrumos vizsgálatunkba, 560 idős (átlag életkor  $80 \pm 6,2$  év) magas, vagy extrém magas műtéti kockázattal jellemzett (átlagos STS mortalitási score:  $5 \pm 3,8\%$ ), egymást követő, súlyos panaszos AS-ban szenvedő TF TAVI-ban részesülő beteget vontunk be, 2012. február és 2019. december közötti időszakban. A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság jóváhagyta (IV 1562/2022/EKU), illetve a beavatkozás előtt minden beteg írásos beleegyezését adta. Minden TAVI az Intézeti gyakorlat szerint, a vonatkozó szakmai iránymutatások mentén, heart team javaslatot követően, Intézetünk szívkatéteres laboratóriumában történt, egy a lehetőségekhez képesti minimál invazív metódus alapján (48). Azon betegek, akiknél a TF TAVI technikai okok miatt nem volt kivitelezhető, vagy klinikai állapotuk sürgős TAVI-t tett szükségessé, vagy a beavatkozás előtt inotrop, vazopresszor illetve intra aortikus ballon pumpa kezelésben részesültek, a vizsgálatba nem kerültek be. Vizsgálatunkban csak II-es típusú DM-ben szenvedő betegek szerepeltek, ezen populációban I-es típusú DM-el elő beteg nem volt. A vizsgálatunkban szereplő összes beteg esetében öntáguló billentyűvel (30,9% CoreValve, 48,2% Evolut R, 18,2% Evolut Pro, 1,3% Lotus, 1,4% Accurate Neo) végzett TAVI történt. A billentyű

típus kiválasztása, illetve a pontos méretezés MSCT angiográfia alapján történt. A DM meglétét a páciens anamnézise, esetleges bármely előírt antidiabetikus terápia (diéta, gyógyszeres, inzulin terápia), továbbá a  $\geq 11$  mmol/L értéket meghaladó felvételi éhomi VC érték alapján határoztuk meg (80). A diabeteses betegeket annak kezelési módja szerint OTDM és ITDM csoportba osztottuk, akár napi egyszeri bármilyen típusú inzulin kezelés esetén is az inzulinos csoportba (ITDM) kerültek. A felvételi éhomi VC értékek alapján pácienseinket további négy csoportba osztottuk:  $\leq 4,0$ ,  $>4-\leq 7,0$ ,  $>7,0-\leq 11,1$ , illetve  $> 11,1$  mmol/L. Az éhomi VC és a CRP értékek, a betegek rutin, a beavatkozás előtt készült felvételi labor vizsgálata kapcsán kerültek meghatározásra. A 4 mmol alatti VC érték, a klinikai vizsgálatokban általánosan elfogadott érték a hypoglikémia jellemzésére. A beavatkozás esetleges szövődményeinek és kimenetelének feldolgozása a VARC 2 kritériumok szerint történt (36). Vizsgálatunk elsődleges végpontja, a rövid távú (30 napos) és a hosszú távú (2 éves) összmortalitás volt. A mortalitásra vonatkozó adatok a GOKVI saját rendszeréből, illetve a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelőtől származtak. Másodlagos végpontok a beavatkozás egyéb releváns komplikáció voltak.

### *5.2.1. Statisztikai elemzés*

A folyamatos változók átlag és standard deviáció (SD) formájában lettek feltüntetve, és a Kruskal-Wallis teszttel voltak összehasonlítva. A kategorikus változókat százalékos arányban adtuk meg, és összehasonlításukhoz a Chi-négyzet és a Fischer exact tesztet használtuk. Az egyváltozós görbékhez a nem parametrikus Kaplan-Meier becslést használtuk és a log-rank teszttel hasonlítottuk össze. A többváltozós modellhez a Cox - regressziót használtunk a 30 napos, az 1 éves (csak összehasonlítás miatt, nem elsődleges végpont) és a 2 éves összemortalitás meghatározásához. Ebben a modellben semmiféle előszűrést sem alkalmaztunk, a különböző alapváltozókat (életkor, body mass index (BMI), TAVI előtti EF, TAVI előtti aorta billentyű átlag grádiens, TAVI előtti kreatinin szint, felvételi éhomi VC és CRP szintek) a témában relevánsnak gondolt jelentőségük miatt, egyváltozós szűrés nélkül alkalmaztuk, az esetleges torzítás elkerülése érdekében. A statisztikai számításokhoz az SPSS szoftvert használtuk (Armonk, NY, USA),  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

### 5.3. Eredmények

560 egymást követő elektív, súlyos, panaszt okozó AS-ben szenvedő beteg részesült TF-TAVI-ban, ezen egycentrumos retrospektív vizsgáltunkban. A betegeinket az implantáció után két évig követtük. A páciensek túlélése 30 napnál 1, illetve 2 évnél 94,8%, 83,4% illetve 65,7%-nak adódott.

#### 5.3.1. Klinikai jellemzők

560 beteg, kicsit több, mint egyharmadának (36,2%) az anamnézisében szerepelt kettes típusú DM. Közülük 53 (az egész populáció 9,5%-a) részesült legalább napi egyszeri inzulin kezelésben, ők alkották a ITDM csoportot. 4 páciensnél, a felvételi éhomi VC érték alapján ( $>11,1$  mmol/L) eddig nem ismert DM igazolódott. A DM-el rendelkező betegek fiatalabbak voltak, és a DM-el nem rendelkező beteghez képest kisebb volt a testtömeg indexük (BMI). Az inzulin kezelést igénylő DM csoportban (ITDM) a páciensek szignifikánsan fiatalabbak ( $p=0,009$ ) voltak azokhoz képest, akik csak a gyógyszeresen kezelt DM (OTDM) csoportba tartoztak, továbbá a DM-el élők között szignifikánsan ( $p=0,024$ ) több férfi volt. A TAVI előtti EF-ben nem volt érdemi különbség a csoportok között, azonban a cukorbeteg populációban a TAVI előtti aorta billentyű átlag és csúcs grádiens is jelentősen alacsonyabb volt (47Hgmm vs. 51,3Hgmm, 75,2 Hgmm vs. 81,6 Hgmm, összes  $p < 0,005$ ) azon betegekhez képest, akiknek nem volt cukorbetegségük. A DM csoportban az átlag kreatinin szint magasabbnak, következményesen a becsült glomerulus filtrációs ráta (eGFR) alacsonyabbnak adódott, a DM-el nem rendelkező betegekhez képest. Érdekes módon, DM esetén magasabb triglicerid szinteket figyeltünk meg, míg az összes koleszterinszint a DM-ben szenvedő betegek között jelentősen alacsonyabb volt. Nem meglepően, DM esetén szignifikánsan magasabb volt a hipertóniások aránya. Míg a koszorúér betegség és a korábbi perkután koronária intervenció előfordulási gyakoriság nem különbözött a vizsgált csoportok között, addig a korábbi MI, illetve az aorto koronária bypass műtét (ACBG) jelentősen gyakrabban fordult elő a DM-el élő betegek között. A **6. táblázatban** a páciensek relevánsnak gondolt klinikai jellemzői láthatóak, DM státuszuk szerint csoportosítva.

**6. táblázat:** A betegek karakterisztikája, a DM státuszuk és annak kezelési módja szerint.

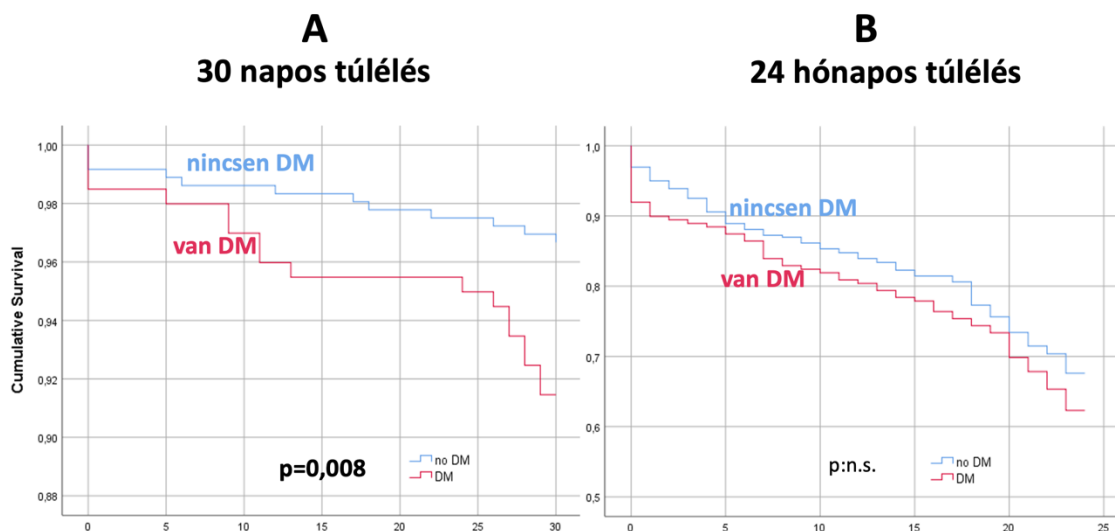
\*az itt feltüntetett p érték, a három csoport közötti különbségre vonatkozik (nincsen DM, OTDM és ITDM). Rövidítések: ACBG: Aorto koronária bypass műtét, BMI: body mass index, CRP: C-reaktív protein, COPD: krónikus obstruktív tüdő betegség, DM: diabetes mellitus, eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta, ICD: beültethető kardioverter defibrillátor, ITDM: inzulinnal kezelt DM, MI: miokardiális infarktus, OTDM gyógyszerrel kezelt DM, PM: pacemaker

	Összes beteg N=560	Nincsen DM N=357	Összes DM N=203	OTDM N=150	ITDM N=53	p-érték*
Életkor (évek) átlag ± SD	79,97±6,2	80,63±6,19	79,97±6,2	79,3±6,19	77,45±6,09	<0,001
Férfi nem (%)	41,07%	37,54%	47,29%	48,67%	43,4%	0,063
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) átlag ± SD	27,85±5,52	27,03±5,13	29,31±5,9	29,22±6,12	29,6±5,26	0,003
EuroSCORE II átlag ± SD	5,73±5,68	5,43±5,31	6,27±6,24	5,89±5,85	7,35±7,24	0,172
STS mortality score átlag ± SD	5,01±3,84	4,75±3,87	5,46±3,77	5,39±3,85	5,65±3,56	0,008
NYHA klasszifikáció átlag ± SD	2,93±0,76	2,93 ±0,77	2,93 ±0,73	2,91 ±0,74	2,98 ±0,74	0,83
Preop EF (%) átlag ± SD	53,96±16,12	54,27±16,49	53,4±15,47	52,66±16,1	55,54±13,41	0,481
Preop aorta billentyű. csúcs grádiens (Hgmm) átlag ± SD	79,25±25,65	81,56±26,1	75,23±24,38	75,82±25,1	73,57±22,37	0,017
Preop aorta billentyű átlag grádiens (Hgmm) átlag ± SD	49,74±16,61	51,34±17,13	46,96±15,3	47,19±15,51	46,32±14,8	0,015
Preop aorta billentyű área (cm <sup>2</sup> ) átlag ± SD	0,55±0,16	0,55±0,17	0,55±0,15	0,54±0,16	0,58±0,14	0,22
Éhomi felvételi VC (mmol/L) átlag ± SD	6,99±2,53	6,13±1,16	8,51±3,42	8,34±3,23	9,01±3,88	<0,001
Pulzus frekvencia felvételtkor (/perc) átlag ± SD	74,81±14,52	74,51±14,17	75,32±15,12	74,75±12,67	76,94±20,59	0,914
Kreatinin szint felvételtkor (µmol/L) átlag ± SD	113,89±39,85	109,56±36,43	121,49±44,3	124,15±45,89	113,95±38,85	0,001
eGFR felvételtkor (ml/min) átlag ± SD	49,25±11,27	50,34±10,51	47,31±12,29	46,86±12,58	48,62±11,44	0,036
Fehérvérsej szám felvételtkor (G/L) átlag ± SD	8,1±6,27	8,0±6,72	8,28±5,39	8,27±6,07	8,31±2,74	0,035
CRP felvételtkor (mg/L) átlag ± SD	8,43±13,59	9,42±15,18	6,71±10,02	5,62±7,53	10,0±14,9	0,101
Triglicerid szint felvételtkor (mmol/L) átlag ± SD	1,57±0,92	1,5±0,96	1,7±0,84	1,72±0,79	1,64±0,99	0,001
Össz koleszterin szint felvételtkor (mmol/L) átlag ± SD	4,54±3,26	4,56±1,33	4,51±5,12	4,64±5,85	4,12±1,16	<0,001
Hypertónia	90,34%	88,52%	93,56%	91,28%	100%	0,028
Pitvarfibrilláció	42,22%	40,62%	45,05%	44,3%	47,17%	0,557
Koronária betegség	70,48%	68,35%	74,26%	71,81%	81,13%	0,115
Korábbi PCI	32,02%	29,41%	36,63%	36,24%	37,74%	0,209
Korábbi ACBG	11,45%	8,4%	16,83%	14,77%	22,64%	0,003
Korábbi MI	16,46%	13,73%	21,29%	18,12%	30,19%	0,009
Porcelán aorta	3,76%	3,64%	3,96%	4,03%	3,77%	0,943
Korábbi aorta billentyű implantáció	2,15%	1,68%	2,97%	2,68%	3,77%	0,335

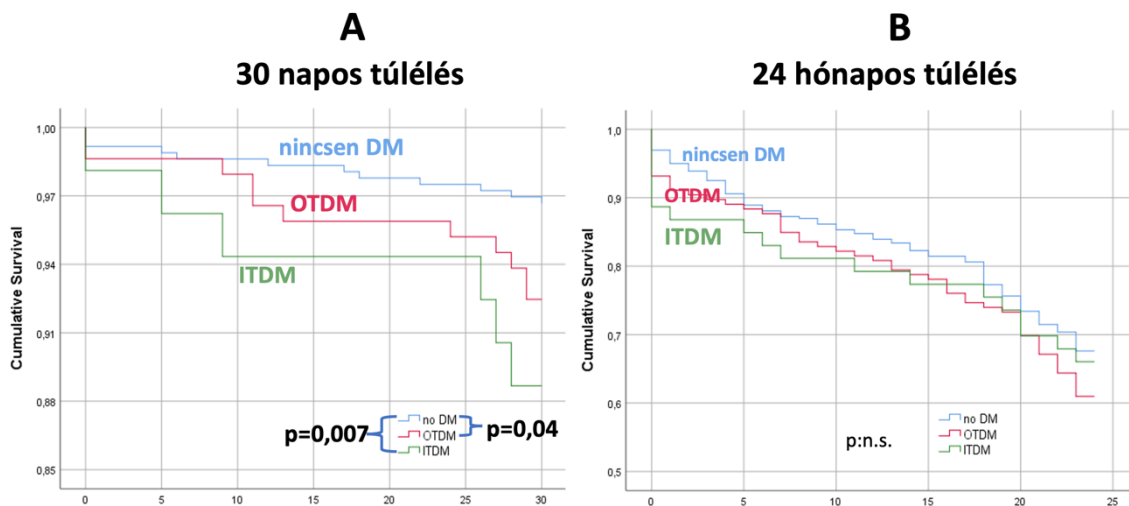
Perifériás artériás betegség	10,73%	8,96%	13,86%	13,42%	15,09%	0,188
Carotis betegség	30,05%	28,29%	33,17%	31,54%	37,74%	0,337
Korábbi stroke	7,51%	6,72%	8,91%	7,38%	13,21%	0,247
COPD	17,95%	19,44%	15,35%	16,11%	13,21% %	0,431
Korábbi PM/ ICD implantáció	11,96%	11,76%	12,32%	12,67%	11,32%	0,949

### 5.3.2. Kimenetel

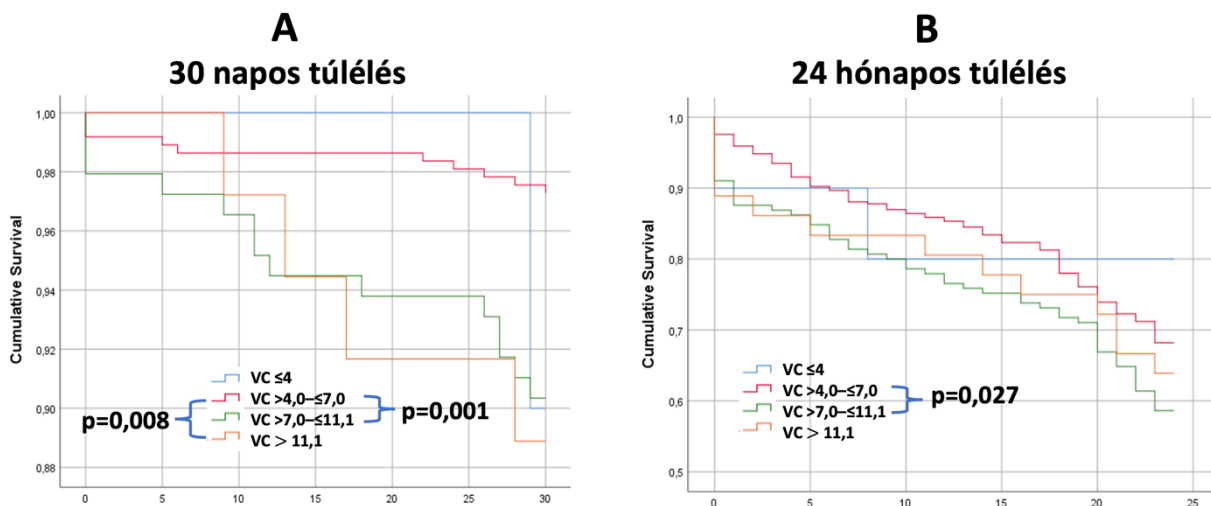
A DM-el nem rendelkező betegcsoportban a mortalitás 3,1%, 14,9% és 32,2% volt 30 napnál, 1 illetve 2 évnél, míg az OTDM csoportban ugyanebben az időpontban vizsgálva: 8%, 19,3%, és 39,3%, illetve 11,3%, 20,8%, 33,9% az inzulinnal kezelt DM-es betegek (ITDM) között. A **16., 17. és 18. ábrán** a betegek rövid és hosszú távú túlélését szemléltető Kaplan-Meier görbék láthatóak. A rövid távú követés (30 nap) során szignifikáns (minden  $p < 0.05$ ) különbség van különböző csoportoknál tapasztalt túlélés között, ahogy azt a **16., 17. és 18. ábra A** része is szemlélteti. Azonban a kezdeti jelentős túlélésbeli különbség a hosszabb távú követés (2 év) során eltűnik és a túlélési görbék közelítenek egymáshoz, sőt néhol még átfedést is mutatnak (lásd **16. és 17. B** része)



**16. ábra:** Kaplan-Meier egyváltozós túlélési görbéken szemléltetve a páciensek rövid távú (30 napos) (A) és hosszú távú (24 hónapos) (B) túlélése: DM vs. nincsen DM. Rövidítések: DM: diabetes mellitus. (forrás: Dekany G, et al. Life (Basel, Switzerland, 2022;13(1):54-4. alapján módosítva)



**17. ábra:** Kaplan-Meier egyváltozós túlélési görbéken szemléltetve a páciensek rövid távú (30 napos) (A) és hosszú távú (24 hónapos) (B) túlélése. Nincsen DM vs. OTDM vs. ITDM. Rövidítések: DM: diabetes mellitus, OTDM: gyógyszerrel kezelt DM, ITDM: inzulinnal kezelt DM (forrás: Dekany G, et al. *Life* (Basel, Switzerland, 2022;13(1):54-4. alapján módosítva)



**18. ábra:** Kaplan-Meier egyváltozós túlélési görbéken szemléltetve a páciensek rövid távú (30 napos) (A) és hosszú távú (24 hónapos) (B) túlélése: Az éhomi vércukor 4 féle csoportosítás szerint. Rövidítések: VC: (felvételi éhomi) vércukor (forrás: Dekany G, et al. *Life* (Basel, Switzerland, 2022;13(1):54-4. alapján módosítva)

A **7. táblázat** a beavatkozás egyes technikai részleteit és a vizsgált szövődményeket mutatja, a páciensek DM státusza szerinti bontásban. TAVI-t követő ballonos utótágításra a DM-el élő betegek esetében kevesebbszer volt szükség (18,2% vs. 25,7%,  $p=0,05$ ). Más procedurális faktorokban és a vizsgált komplikációk között nem volt érdemi különbség a vizsgált betegcsoportok között, lásd (**7.táblázat**).

**7. táblázat:** A beavatkozás technikai adatai és kimenetele a páciensek DM státusza és annak kezelési módja szerint. Rövidítések: PM: pacemaker, TAVI: transzkatóteres aorta billentyű implantáció

	Összes beteg N=560	Nincsen DM N=357	Összes DM N=203	OTDM N=150	ITDM N=53	p-érték
<b>30 napos mortalitás</b>	5,18%	3,08%	8,87%	8%	11,32%	0,008
<b>1 éves mortalitás</b>	16,61%	14,85%	19,7%	19,33%	20,75%	0,323
<b>2 éves mortalitás</b>	34,29%	32,21%	37,93%	39,33%	33,96%	0,304
<b>Pre-TAVI ballonos tágitás</b>	13,86%	15,59%	10,95%	12,84%	5,66%	0,133
<b>Post-TAVI ballonos tágitás</b>	22,97%	25,71%	18,23%	20,67%	11,32%	0,05
<b>2 billentyű implantáció</b>	2,88%	3,41%	1,97%	2%	1,89%	0,79
<b>Post-TAVI vérzés</b>	19,21%	19,77%	18,23%	19,33	15,09%	0,722
<b>Vaszkuláris komplikáció</b>	17,3%	16,38%	18,91%	19,59%	16,98%	0,685
<b>Érsebészeti beavatkozás</b>	3,58%	3,94%	2,96%	2,67%	3,77%	0,774
<b>Transzfúzió</b>	29,26%	29,1%	29,56%	32,67%	20,75%	0,26
<b>Tamponád TAVI közben/után</b>	2,34%	2,26%	2,48%	2,01%	3,77%	0,693
<b>Akut szívbészeti műtét</b>	1,97%	1,94%	1,97%	1,33%	3,77%	0,5
<b>Végleges PM implantáció</b>	17,32%	18,49%	15,27%	18%	7,55%	0,141
<b>TAVI utáni veselégtelenség</b>	3,05%	2,54%	3,94%	4,67%	1,89%	0,443
<b>Perioperatív stroke</b>	1,97%	1,69%	2,49%	2,67%	1,89%	0,717

A TAVI utáni 30 napos és 2 éves mortalitás független prediktorának meghatározása céljából, multivariáns Cox regressziós modelleket használtunk, melyben a DM státust és felvételi éhomi VC értéket, illetve előszűrés nélkül, további hat alapváltozót (életkor, BMI, TAVI előtti EF és aorta billentyű grádiens, felvételi kreatinin szint és CRP érték) teszteltünk. Az összes DM (OTDM és ITDM), illetve az inzulinnal kezelt DM (ITDM) külön modellben lettek vizsgálva. A COX regresszió eredményei a **8. táblázatban** láthatóak.



8. táblázat. Többváltozós túlélési modellek. Rövid (30 napos) (A) és hosszú távú (24 hónapos) halálozás (B). Rövidítések: BMI: body mass index, CRP: C reaktív protein DM: diabetes mellitus, EF: ejekciós frakció, ITDM: inzulinnal kezelt DM, VC: (felvételi éhomi) vércukor.

A: 30 napos halálozás				B: 24 hónapos halálozás			
DM-et tartalmazó modell							
	Hazard Ratio	p-érték	Konfidencia intervallum		Hazard Ratio	p-érték	Konfidencia intervallum
DM	5,38	0,024	1,24-23,25	DM	0,91	0,662	0,58-1,42
Életkor (év)	0,99	0,848	0,9-1,09	Életkor (év)	1,03	0,072	0,99-1,07
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,97	0,568	0,86-1,09	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,99	0,503	0,95-1,03
TAVI előtti EF (%)	1,01	0,614	0,97-1,05	TAVI előtti EF (%)	0,99	0,042	0,97-0,99
TAVI előtti aorta bill. átlag grádiens (Hgmm)	1,00	0,874	0,96-1,05	TAVI előtti aorta bill. átlag grádiens (Hgmm)	0,99	0,637	0,98-1,01
TAVI előtti kreatinin (Umol/L)	0,99	0,399	0,98-1,01	TAVI előtti kreatinin (Umol/L)	1,00	0,218	0,99-1,01
Felvételi VC (mmol/L)	1,09	0,332	0,92-1,29	Felvételi VC (mmol/L)	1,04	0,347	0,96-1,13
CRP (mg/L)	1,01	0,473	0,98-1,05	CRP (mg/L)	1,02	0,003	1,01-1,03
Inzulin kezelést tartalmazó modell							
ITDM	0,63	0,670	0,75-5,31	ITDM	0,94	0,859	0,46-1,91
Életkor (év)	0,98	0,741	0,89-1,09	Életkor (év)	1,03	0,071	0,99-1,07
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,99	0,866	0,88-1,11	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,99	0,449	0,95-1,02
TAVI előtti EF (%)	1,01	0,713	0,97-1,05	TAVI előtti EF (%)	0,99	0,043	0,97-0,99
TAVI előtti aorta bill. átlag grádiens (Hgmm)	0,99	0,933	0,96-1,04	TAVI előtti aorta bill. átlag grádiens (Hgmm)	0,99	0,657	0,98-1,01
TAVI előtti kreatinin (Umol/L)	0,99	0,543	0,98-1,01	TAVI előtti kreatinin (Umol/L)	1,00	0,239	0,998-1,01
Felvételi VC (mmol/L)	1,21	0,015	1,04-1,41	Felvételi VC (mmol/L)	1,03	0,394	0,96-1,03
CRP (mg/L)	1,01	0,730	0,97-1,04	CRP (mg/L)	1,01	0,002	1,01-1,03

A modellünkben szereplő változók közül, az EF és a TAVI előtti aorta billentyű átlag grádiens gyakran vizsgált paraméterek a TAVI populációban. Az életkort, a BMI-t, és a kreatinin szintet, a DM és TAVI kapcsán feltételezett relevanciája miatt vettük be a modellünkbe, azonban vizsgálatunk eredményei nem igazolták ezen változók jelentős szerepét a TAVI utáni mortalitásban. Azonban a DM megléte a rövidtávú (30 napos) mortalitás független prediktorának bizonyult (HR 5,37 [95%CI, 1,24-23,25], p=0,024). Amikor az ITDM-et belevettük a modellünkbe, akkor a felvételi éhomi VC a TAVI utáni mortalitás másik független prediktorának bizonyult (HR 1,21 [95%CI, 1,04-1,41] minden

1 mmol/L VC érték emelkedésre vizsgálva  $p=0,015$ ). A többi vizsgált változó nem bizonyult a TAVI utáni 30 napos mortalitás független prediktorának (lásd **8. táblázat**). Vizsgálatunk alapján a beavatkozás előtti EF és CRP érték a 2 éves túlélés független prediktorai ( $p=0,042$  és  $p=0,002$ ) (lásd **8. táblázat**).

A multivariáns analízis során a felvételi éhomi VC értéket numerikusan használtuk, kategorizálás nélkül, míg az egy változós túléléshez, az 5.2 módszerek részben ismertett módon négy csoportba osztottuk a kapott értéket. Ahogy a **18. ábra A és B** részén látható a felvételi éhomi VC alapján normoglikémiás betegek ( $>4\leq 7,0$  mmol/L) 30 napos és a 24 hónapos túlélése is jelentősen kedvezőbb volt, azon beteghez képest, akiknek a felvétel éhomi VC értékük emelkedett ( $>7,0$  mmol/L) volt ( $p=0,01$  és  $p=0,027$ ).

#### 5.4. Megbeszélés

Vizsgálatunk során, súlyos, panaszt okozó AS miatt elektív TF TAVI-ban részesült 357 DM-el nem rendelkező és 203 korábban, vagy a felvételi éhomi VC alapján diagnosztizált kettős típusú DM-el élő beteg (közülük 53 ITDM) kimenetlét hasonlítottuk össze. A DM-el élő betegek rövid távú kimenetele kedvezőtlenebb volt, mint DM nélkül, bár a halálozási arányok később 1 és 2 évnél is kedvezőbbek DM nélkül, a különbség csak 30 napnál szignifikáns lásd **7. táblázat**. OTDM és ITDM is az emelkedett 30 napos mortalitás szignifikáns egyváltozós prediktorai voltak, (lásd **17. ábra A** része) Hasonlóan, az emelkedett éhomi felvételi VC értékkel ( $>7,0$  mmol/L) rendelkező betegek szignifikánsan magasabb mortalitással voltak jellemezhetőek mind a 30 napos ( $p=0,01$ ), mint a 2 éves ( $p=0,027$ ) követés során, az egyváltozós analízis alapján (lásd **18. ábra A és B** része). Multivariáns korrekció után a DM fennállása és az emelkedett felvételi éhomi VC érték is a rövid távú mortalitás (30 nap) független prediktorai, míg az ITDM nem az (lásd **8. táblázat**). A TAVI előtti EF és a felvételi CRP érték a hosszú távú (2 éves) túlélés független prediktorainak bizonyultak ( $p = 0,04$  és  $p = 0,002$ ).

A vizsgált beteg populációban az összes beteg, több mint harmadának volt cukorbetegsége, és közülük 26,8% részesült legalább napi egyszeri inzulin kezelésben, ez az arány kicsit kevesebb volt, mint a korábban közölt adatok (81). Továbbá azt is

megállapítottuk, hogy az ITDM és OTDM betegek fiatalabbak voltak, mint a DM-el nem rendelkező betegek (átlagos életkorok 77,5, 79,3 és 80,6 év, az összes  $p < 0,05$ ) és magasabb BMI-vel rendelkeztek (átlagos BMI 29,6, 29,2, 27,2  $\text{kg/m}^2$ , minden  $p < 0,05$ ). Némileg ellentmondásos módon, az obesitás ismert egészségkárosító hatása mellett, az akár kedvezően is befolyásolhatja a páciensek TAVI utáni várható kimenetelét (82). A DM-el élő betegek fiatalabb életkora és magasabb BMI-je a TAVI populációban más szerzők munkája során is igazolást nyert (83), így ez két olyan tényező, mely kedvezően befolyásolja a cukorbetegséggel élő páciensek TAVI utáni várható kimenetelét. Ugyanakkor a DM megléte az ateroszklerotikus folyamatok felgyorsulásához vezet (84), és a nem cukorbetegekkel összehasonlítva, az OTDM és az ITDM csoportban is számos társbetegség, úgy mint a hypertonia, a korábbi MI, illetve ACBG opus szignifikánsan gyakrabban fordult elő (lásd **6. táblázat**). Feltételezésünk szerint, a TAVI betegpopulációban, a DM, mortalitást inkonzisztensen befolyásoló hatásának a hátterében, egyrészt DM-es betegek között nagyobb arányban jelen lévő alacsonyabb életkor és a magasabb BMI, mint a mortalitást kedvezően befolyásoló faktorok, a másik oldalon pedig a DM-el járó érrelmeszedés okozta fokozott mortalitási kockázat állhat.

Számos korábbi vizsgálatban igazolták az összefüggést az emelkedett, random időpontban levett felvételi VC és a fokozott mortalitás között, legyen szó akut kardiovaszkuláris eseményről, vagy bármilyen más okból történt sürgősségi osztályos felvételtől (75),(76),(77). Azonban, a felvételi éhomi VC szint és a TAVI várható kimenetel közötti kapcsolat még nem ismert. Vizsgálatunk során azt állapítottuk meg, hogy a tervezett beavatkozás előtti magasabb ( $>7$  mmol/l) éhomi VC értékkel rendelkező betegek 30 napos és 2 éves túlélése is jelentősen kedvezőtlenebb a normoglikémiás ( $>4 \leq 7$  mmol/L) betegekhez képest (lásd **18. ábra A és B** része).

A DM státusz illetve, az ITDM szerepel STS risk scoreban (85), illetve az ITDM bekerült az EuroSCORE II (86) paramétereire közé, ezen algoritmusok, jelenleg a legszélesebb körben használt, a mellkas megnyitással járó hagyományos SAVR perioperatív rizikó becselő eszközeink. A SAVR-hez képest kevésbé invazív TAVI indikációs köre, minden bizonnyal tovább fog szélesedni, a fiatalabb és alacsonyabb perioperatív kockázattal jellemzett beteg irányába is, így a perioperatív kockázat pontos felmérése, beleértve a DM státust is, egyre nagyobb jelentőségű lesz ebben a beteg populációban is.

Hasonlóan a felvételi VC-szinthez, a CRP érték kardiovaszkuláris mortalitást fokozó hatása is ismert (87). Azonban a TAVI populációban ennek a biomarkernek a hatása a páciensek várható túlélésre még ismeretlen. Eredményeink alapján a felvételi CRP érték a TAVI hosszútávú független prediktorának bizonyult (HR 1,019 [95%CI, 1,01-1,03], minden +1 mg/L CRP emelkedésre,  $p=0,003$ ).

Jelen vizsgálatunk alapján a DM-el élő betegek TAVI utáni rövid távú prognózisa kedvezőtlenebb, mint DM nélkül. Illetve a DM státusztól függetlenül az emelkedett felvételi éhomi VC, a kedvezőtlen túléléssel állt összefüggésben. Mindezek mellett, pedig a felvételi CRP érték a hosszútávú mortalitás független prediktorának bizonyult.

### *5.5. További klinikai perspektívák*

Vizsgálatunk eredményei alapján megfontolandó, hogy az éhomi VC, illetve CRP értéket számításba kéne venni, mint releváns prognosztikai markerek, a perioperatív rizikó meghatározása, illetve a megfelelőnek gondolt kezelési stratégia megválasztása során. Végezetül kérdéses, hogy a megfelelő DM kontroll, illetve az esetleges gyulladós folyamatok csökkentésére irányuló kezelés, javíthatja-e a páciensek várható prognózisát TAVI után. Ezen kérdés megválaszolásához további vizsgálatok szükségesek. Mindazonáltal minden beteg esetében javasolható, a beavatkozás hosszú távú eredményének optimalizálása céljából a legideálisabb időpillanatban elvégezni a TAVI-t és a rendezett szénhidrát háztartás és egy jól kontrollált vagy infekció mentes állapot ennek kötelező eleme kell, hogy legyen

### *5.6. Vizsgálatunk limitációi*

A fenti vizsgálat összes eredménye egycentrumos retrospektív nem randomizált megfigyeléses vizsgálatból származik, így mint minden ilyen esetben, a potenciális nem kontrollált zavaró tényezők szerepe nem kizárható. Vizsgálatunkba kizárólag kettes típusú DM-ben szenvedő betegek kerültek, így eredményeink az egyes típusú DM-el élő, TAVI-ra kerülő betegekre nem feltétlenül alkalmazhatóak. HbA1C értékről, illetve a DM

fennállásának pontos idejéről nem rendelkezünk adattal, így azt nem vizsgáltuk. Azonban korábban más szerzők már igazolták, hogy az emelkedett HbA1C érték a TAVI utáni hosszútávú kimenetelt kedvezőtlenül befolyásolja (68). Továbbá az egyes betegek esetében, a felvételnél észlelt hyperglykémia esetleges kezelésének hatását nem vizsgáltuk. Végezetül vizsgálatunkban szereplő páciensek, elektív, TF behatolásból öntáguló billentyűvel végzett TAVI-ban részesültek, így az eredményeink érvényessége alternatív behatolási kapu, ballonnal tágítható billentyű, illetve kritikus állapotú, esetleges farmakológiai vagy mechanikus keringés támogatásban részesülő betegek esetében kérdéses.

### *5.7. Következtetések*

Vizsgálatunk eredménye alapján, a DM fennállása, az emelkedett éhomi felvételi VC és CRP értékek kedvezőtlenül befolyásolják a páciensek TAVI utáni várható kimenetelét. Mindezek alapján ezen prognosztikai faktorok figyelembevétele megfontolandó a páciensek TAVI előtti rizikó felmérése során.

## 6. Összefoglalás

A doktori értekezésem témája szorosan összefügg a GOKVI TAVI programmal. Dolgozatom első részében implantációban részesült betegek eredményeit dolgoztuk fel. Ehhez a betegpopulációhoz tartozik a prospektív és retrospektív vizsgálatunk is, melyek során igyekeztünk választ találni olyan gyakorlati kérdésekre, amelyek hatással lehetnek az implantációval kapcsolatos napi rutinra. A dolgozat főbb megállapításai az alábbiak:

1. Az 1770, GOKVI-ban elvégzett TAVI eredményeinek áttekintése alapján látható, hogy a TAVI Intézetünkben is, hasonlóan a nemzetközi eredményekhez, magas sikerarányal elvégezhető, és legalább közép-hosszú távon hatásos kezelési lehetőség, a súlyos panaszos AS-ban szenvedő betegek számára.
2. A TAVI után kialakuló és már azonnal detektálható PAR kedvezőtlenül befolyásolja a páciensek túlélését. Az azonnali felismerése és pontos értékelése, valamint az esetlegesen szükséges további intervenciók elvégzése nagy jelentőséggel bír a hosszú távú túlélés szempontjából. Az értékelésére többféle modalitás használata javasolt. Míg az echokardiográfia, különösen a TEE, alig nélkülözhető eszköz a regurgitáció okának tisztázásában, addig a TAVI után regisztrált RI érték, a mortalitás legerősebb és az általunk vizsgált modalitások közül az egyetlen független prediktora. Rendszeres monitorozása fontos, a páciensek prognózisának előrejelzésében, és a megfelelő utókezelés tervezésében.
3. A DM gyakori társbetegség a TAVI populációban. Vizsgálatunk eredménye alapján a cukorbetegség jelenléte kedvezőtlen hatással van a páciensek rövid távú prognózisára. Érdekes módon a felvételi éhomi VC érték, függetlenül a páciensek DM státuszától, befolyásolta mind a rövid, mind a hosszú távú mortalitást. Ezért, a beavatkozás előtti megfelelő glikémiás kontroll kedvezően befolyásolhatja a betegek TAVI utáni prognózisát.

## 7. Irodalomjegyzék

1. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular heart disease epidemiology. *Medical sciences*. 2022;10(2):32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9228968/>
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):143-52.
3. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, Lereun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: Disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):1002–12.
4. Bonow RO, Greenland P. Population-Wide Trends in Aortic Stenosis Incidence and Outcomes. *Circulation*. 2015;131(11):969–71.
5. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf 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(13):1231–43.
6. Malaisrie SC, McDonald E, Kruse J, Li Z, McGee EC, Abicht TO, et al. Mortality while waiting for aortic valve replacement. *The annals of thoracic surgery*. 2014; 98(5):1564-71.
7. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006–8.
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(23):2187–98.
9. 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(17):1597–607.
10. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J*

Med. 2014;370(19):1790–8.

11. Moat NE, Ludman P, De Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: The U.K. TAVI (United Kingdom transcatheter aortic valve implantation) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(20):2130–8.
12. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1705–15.
13. Di Mario C, Eltchaninoff H, Moat N, Goicolea J, Ussia GP, Kala P, et al. The 2011-12 pilot European Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation: In-hospital results in 4,571 patients. *EuroIntervention.* 2013;8(12):1362–71.
14. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(2): 113-21.
15. Gilard M, Eltchaninoff H, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, et al. Late Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients: The FRANCE-2 Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(15):1637–47.
16. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1609-20
17. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1321–31.
18. Blackman DJ, Saraf S, MacCarthy PA, Myat A, Anderson SG, Malkin CJ, et al. Long-Term Durability of Transcatheter Aortic Valve Prostheses. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(5):537–45.
19. Castelo A, Grazina A, Teixeira B, Mendonça T, Rodrigues I, Garcia Brás P, et al. Outcomes and predictors of periprocedural stroke after transcatheter aortic valve implantation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2023;32(5): E107054-4.



20. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695–705.
21. Popma JJ, Michael Deeb G, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O’Hair D, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1706–15.
22. Forrest JK, Deeb GM, Yakubov SJ, Gada H, Mumtaz MA, Ramlawi B, et al. 3-Year Outcomes After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(17):1663–74.
23. Zhao PY, Wang YH, Liu RS, Zhu JH, Wu JY, Song B, et al. The noninferiority of transcatheter aortic valve implantation compared to surgical aortic valve replacement for severe aortic disease: Evidence based on 16 randomized controlled trials. *Med (United States)*. 2021;100(28):E26556-6.
24. Kalogeropoulos AS, Redwood SR, Allen CJ, Hurrell H, Chehab O, Rajani R, et al. A 20-year journey in transcatheter aortic valve implantation: Evolution to current eminence. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1–22.
25. Sharma N, Sachedina AK, Kumar S. TOUCH MEDICAL MEDIA Review Cardiovascular Disease Low-ow, Low-gradient Severe Aortic Stenosis: A Review. *Heart International* [Internet]. 2023;17(1):8–12. Available from: <https://web.p.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=9&sid=bd8de441-1b12-4f82-9fb790c85fe4c545%40redis&bdata=JkF1dGhUeXBIPXNoaWlmc2l0ZT1laG9zdC1saXZlJnNjb3BIPXNpdGU%3d#AN=170025889&db=ccm>
26. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2021;43(7):1–72.
27. Duchnowski P, Hryniewiecki T, Kuśmierczyk M, Szymanski P. Performance of the EuroSCORE II and the Society of Thoracic Surgeons score in patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Dis* [Internet]. 2019;11(5):E2076. Available from: [/pmc/articles/PMC6588761/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111111/)  
[/pmc/articles/PMC6588761/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111111/)

28. Dekany G, Fontos G, Satish S, Szabo G, Pinter T, Piroth Z, et al. The prognostic value of immediate post-TAVI hemodynamic evaluation is superior to aortography and transoesophageal echocardiography in predicting patient survival. *Int J Cardiol.* 2021;329:153–61.
29. Dekany G, Keresztes K, Bartos VP, Csenteri O, Gharehdaghi S, Horvath G, et al. Elevated Fasting Glucose and C-Reactive Protein Levels Predict Increased All-Cause Mortality after Elective Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Life (Basel, Switzerland).* 2022;13(1):54-4.
30. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O’Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform [Internet].* 2019;95:E103208. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>
31. Fontos G, Dékány G, Hegedüs N, Piróth Z, Kumar CA, Pál M, et al. Az első 200 transzkatóteres aortabillentyű-implantáció a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézetben. *Orv Hetil.* 2016;157(45):1786–92.
32. Mandzak A, Dekany G, Vertesaljai M, Pal M, Piroth Z, Pinter T, et al. Transcatheter aortic valve replacement-10 years experience at Gottsegen György National Cardiovascular Center in Hungary. *Orv Hetil.* 2022;163(6):229–35.
33. Tarantini G, Gilbert H.L. Tang, Luca Nai Fovino, Blackman D, Mieghem V, Kim WK, et al. Management of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. A clinical consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions in collaboration with the ESC Working Group on Cardiovascular Surgery. *Eurointervention.* 2023;19(1):37–52.
34. Mangieri A, Montalto C, Pagnesi M, Lanzillo G, Demir O, Testa L, et al. TAVI and Post Procedural Cardiac Conduction Abnormalities. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5(July):1–12.
35. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012;33(19):2451–96.
36. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, Mieghem NM Van, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve

- implantation : the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1438-54.
37. Husser O, Fujita B, Hengstenberg C, Frerker C, Beckmann A, Möllmann H, et al. Conscious Sedation Versus General Anesthesia in Transcatheter Aortic Valve Replacement: The German Aortic Valve Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(6):567–78.
  38. Rudolph TK, Herrmann E, Bon D, Walther T, Bauer T, Ensminger S, et al. Comparison of contemporary transcatheter heart valve prostheses: data from the German Aortic Valve Registry (GARY). *Clin Res Cardiol*. 2024;113(1):75–85.
  39. Mach M, Okutucu S, Kerbel T, Arjomand A, Fatihoglu SG, Werner P, et al. Vascular complications in TAVR: Incidence, clinical impact, and management. *J Clin Med (Internet)*. 2021;10(21):E5046.
  40. Abusnina W, Machanahalli Balakrishna A, Ismayl M, Latif A, Reda Mostafa M, Al-abdoun A, et al. Comparison of Transfemoral versus Transsubclavian/Transaxillary access for transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *IJC Hear Vasc (Internet)*. 2022;43:E101156. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36471671/>
  41. Lerman TT, Levi A, Talmor-Barkan Y, Kornowski R. Early and Mid-Term Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation versus Surgical Aortic Valve Replacement: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Dev Dis [Internet]*. 2023;10(4):157. Available from: <https://www.mdpi.com/2308-3425/10/4/157/htm>
  42. Takagi H, Umemoto T. Impact of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation on survival. *Int J Cardiol*. 2016;221:46–51.
  43. Di Martino LFM, Vletter WB, Ren B, Schultz C, Van Mieghem NM, Soliman OII, et al. Prediction of paravalvular leakage after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31(7):1461–8.
  44. Ali OF, Schultz C, Jabbour A, Rubens M, Mittal T, Mohiaddin R, et al. Predictors of paravalvular aortic regurgitation following self-expanding Medtronic CoreValve implantation: The role of annulus size, degree of calcification, and balloon size during pre-implantation valvuloplasty and implant depth. *Int J Cardiol*. 2015;179:539–45.

45. Sinning J-M, Vasa-Nicotera M, Chin D, Hammerstingl C, Ghanem A, Bence J, et al. Evaluation and management of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(1):11–20.
46. Bhushan S, Huang X, Li Y, He S, Mao L, Hong W, et al. Paravalvular Leak After Transcatheter Aortic Valve Implantation Its Incidence, Diagnosis, Clinical Implications, Prevention, Management, and Future Perspectives: A Review Article. *Current Problems in Cardiology* [Internet]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146280621001729#:~:text=PVL%20after%20TAVI%20is%20common>
47. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Monaghan MJ. Assessment of paravalvular regurgitation following TAVR: A proposal of unifying grading scheme. Vol. 8, *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(5):340–60.
48. Immè S, Todaro D, La Manna A. Transcatheter Aortic Valve Implantation: Medtronic CoreValve Evolut R. In: *Percutaneous Treatment of Left Side Cardiac Valves*. Springer International Publishing AG. 2018.385–404.
49. Harrison JK, Hughes GC, Reardon MJ, Stoler R, Grayburn P, Hebel R, et al. Balloon Post-Dilation Following Implantation of a Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Bioprosthesis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(2):168–75.
50. Sellers RD, Levy MJ, Amplatz K, Lillehei CW. Left retrograde cardioangiography in acquired cardiac disease. Technique, indications and interpretations in 700 cases\*. *Am J Cardiol*. 1964;14(4):437-447.
51. Sinning JM, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Adenauer V, Lema Cachiguango SJ, Scheer AC, et al. Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(13):1134–41.
52. Dawson N V., Weiss R. Dichotomizing continuous variables in statistical analysis: A practice to avoid. *Medical Decision Making*. 2012;32:225-226.
53. Califf RM, Phillips HR, Hindman MC, Mark DB, Lee KL, Behar VS, et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5: 1055-63.
54. R Development Core Team. *A Language and Environment for Statistical Computing* [Internet]. R Foundation for Statistical Computing. 2019. Available

from: <http://www.r-project.org>

55. Hayashida K, Bouvier E, Lefèvre T, Hovasse T, Morice MC, Chevalier B, et al. Impact of CT-guided valve sizing on post-procedural aortic regurgitation in transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2012;8(5):546–55.
56. Jilaihawi H, Kashif M, Fontana G, Furugen A, Shiota T, Friede G, et al. Cross-sectional computed tomographic assessment improves accuracy of aortic annular sizing for transcatheter aortic valve replacement and reduces the incidence of paravalvular aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(14):1275–86.
57. Leipsic J, Yang TH, Min JK. Computed tomographic imaging of transcatheter aortic valve replacement for prediction and prevention of procedural complications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):597–605.
58. Poulin F, Généreux P, Woo A. Late Cardiac Death in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(2):207.
59. Jones BM, Tuzcu EM, Krishnaswamy A, Popovic Z, Mick S, Roselli EE, et al. Prognostic significance of mild aortic regurgitation in predicting mortality after transcatheter aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(3):783–90.
60. Collas VM, Paelinck BP, Rodrigus IE, Vrints CJ, Bosmans JM. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) - Angiographic, echocardiographic and hemodynamic assessment in relation to one year outcome. *Int J Cardiol*. 2015;194:13–20.
61. Zoghbi WA, Asch FM, Bruce C, Gillam LD, Grayburn PA, Hahn RT, et al. Guidelines for the Evaluation of Valvular Regurgitation After Percutaneous Valve Repair or Replacement: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Ja. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2019;32(4):431–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.01.003>
62. Altiok E, Frick M, Meyer CG, Al Ateah G, Napp A, Kirschfink A, et al. Comparison of two- and three-dimensional transthoracic echocardiography to cardiac magnetic resonance imaging for assessment of paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2014;113(11):1859–66.

63. Sinning JM, Stundl A, Pingel S, Weber M, Sedaghat A, Hammerstingl C, et al. Pre-Procedural Hemodynamic Status Improves the Discriminatory Value of the Aortic Regurgitation Index in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(7):700–11.
64. Flores-Umanzor E, Nagic J, Cepas-Guillén P, Hascoet S, Pysz P, Baz JA, et al. Percutaneous paravalvular leak closure after transcatheter aortic valve implantation: the international PLUGinTAVI Registry. *EuroIntervention.* 2023;19(5):E442–9.
65. Ribeiro HB, Le Ven F, Larose É, Dahou A, Nombela-Franco L, Urena M, et al. Cardiac magnetic resonance versus transthoracic echocardiography for the assessment and quantification of aortic regurgitation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Heart.* 2014;100(24):1924–32.
66. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA.* 2007 Aug 15;298(7):765–75.
67. Halkos ME, Kilgo P, Lattouf OM, Puskas JD, Cooper WA, Guyton RA, et al. The Effect of Diabetes Mellitus on In-Hospital and Long-Term Outcomes After Heart Valve Operations. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(1):124–30.
68. Chorin E, Finkelstein A, Banai S, Aviram G, Barkagan M, Barak L, et al. Impact of Diabetes Mellitus and Hemoglobin A1C on Outcome after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2015;116(12):1898–903.
69. Goel R, Power D, Tchetche D, Chandiramani R, Guedeney P, Claessen BE, et al. Impact of diabetes mellitus on short term vascular complications after TAVR: Results from the BRAVO-3 randomized trial. *Int J Cardiol.* 2019;297:22–9.
70. Conrotto F, D’Ascenzo F, Giordana F, Salizzoni S, Tamburino C, Tarantini G, et al. Impact of diabetes mellitus on early and midterm outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from a multicenter registry). *Am J Cardiol.* 2014;113(3):529–34.
71. Ando T, Takagi H, Briasoulis A, Umemoto T. Does diabetes mellitus impact prognosis after transcatheter aortic valve implantation? Insights from a meta-analysis. *J Cardiol.* 2017;70(5):484–90.
72. Lindman BR, Pibarot P, Arnold S V., Suri RM, McAndrew TC, Maniar HS, et al.

- Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with diabetes and severe aortic stenosis at high risk for surgery: An analysis of the PARTNER trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(11):1090–9.
73. Mendez-Bailon M, Lorenzo-Villalba N, Muñoz-Rivas N, de Miguel-Yanes JM, de Miguel-Diez J, Comín-Colet J, et al. Transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement among hospitalized patients with and without type 2 diabetes mellitus in Spain (2014-2015). *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):1–8.
  74. Matsumoto S, Ohno Y, Miyamoto J, Ikari Y, Tada N, Naganuma T, et al. Impact of diabetes mellitus on outcome after transcatheter aortic valve replacement: Identifying high-risk diabetic population from the OCEAN-TAVI registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;98(7):E1058–65.
  75. Ritsinger V, Jensen J, Ohm D, Omerovic E, Koul S, Fröbert O, et al. Elevated admission glucose is common and associated with high short-term complication burden after acute myocardial infarction: Insights from the VALIDATE-SWEDEHEART study. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2019;16(6):582–4.
  76. Gorshtein A, Shimon I, Shochat T, Amitai O, Akirov A. Long-term outcomes in older patients with hyperglycemia on admission for ischemic stroke. *Eur J Intern Med.* 2018;47:49–54.
  77. Björk M, Melin EO, Frisk T, Thunander M. Admission glucose level was associated with increased short-term mortality and length-of-stay irrespective of diagnosis, treating medical specialty or concomitant laboratory values. *Eur J Intern Med.* 2020;75:71–8.
  78. Hoffmann J, Mas-Peiro S, Berkowitsch A, Boeckling F, Rasper T, Pieszko K, et al. Inflammatory signatures are associated with increased mortality after transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *ESC Hear Fail.* 2020;7(5):2597–610.
  79. Katkat F, Kalyoncuoglu M, Ozcan S, Tugrul S, Abanus H, Ince O, et al. C-Reactive Protein to Albumin Ratio as A Novel Inflammatory-Based Marker for 30-Day Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Brazilian J Cardiovasc Surg.* 2022;37(3):292–300.

80. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement\_1):S15–33.
81. Abawi M, Rozemeijer · R, Agostoni · P, Van Jaarsveld · R C, Van Dongen · C S, Voskuil · M, et al. Effect of body mass index on clinical outcome and all-cause mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Neth Hear J*. 2017;25:498–509.
82. Abawi M, Rozemeijer · R, Agostoni · P, Van Jaarsveld · R C, Van Dongen · C S, Voskuil · M, et al. Effect of body mass index on clinical outcome and all-cause mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Neth Hear J*. 2017;25:498–509.
83. Goel R, Sartori S, Cao D, Claessen BE, Baber U, Chandiramani R, et al. Impact of diabetes mellitus on female subjects undergoing transcatheter aortic valve implantation: Insights from the WIN-TAVI international registry. *Int J Cardiol*. 2021;322:65–9.
84. Banovic M, Athithan L, McCann GP. Aortic stenosis and diabetes mellitus: An ominous combination. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2019;16(4):310–23.
85. O’Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2-isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1 Suppl).
86. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. Euroscore II. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2012;41(4):734–45.
87. Mani P, Puri R, Schwartz GG, Nissen SE, Shao M, Kastelein JJP, et al. Association of Initial and Serial C-Reactive Protein Levels With Adverse Cardiovascular Events and Death After Acute Coronary Syndrome: A Secondary Analysis of the VISTA-16 Trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4(4):314–20.



## 8. Saját közlemények listája

### 8.1. A disszertáció témájához kapcsolódó saját közlemények

Fontos G, **Dékány G**, Hegedüs N, Piróth Z, Kumar CA, Pál M, et al. Az első 200 transzkatóteres aortabillentyu-implantáció a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézetben. *Orv Hetil.* 2016;157(45):1786–92.

**IF 0,349**

**Dekany G**, Fontos G, Satish S, Szabo G, Pinter T, Piroth Z, et al. The prognostic value of immediate post-TAVI hemodynamic evaluation is superior to aortography and transoesophageal echocardiography in predicting patient survival. *Int J Cardiol.* 2021;329:153–61.

**IF 4,039**

Mandzak A, **Dekany G**, Vertesaljai M, Pal M, Piroth Z, Pinter T, et al. Transcatheter aortic valve replacement-10 years experience at Gottsegen György National Cardiovascular Center in Hungary. *Orv Hetil.* 2022;163(6):229–35.

**IF 0,6**

**Dekany G**, Keresztes K, Bartos VP, Csenteri O, Gharehdaghi S, Horvath G, et al. Elevated Fasting Glucose and C-Reactive Protein Levels Predict Increased All-Cause Mortality after Elective Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Life (Basel, Switzerland).* 2022;13(1):54-4.

**IF 3,2**

8.2. *A disszertációban nem felhasznált, vagy annak témájával nem összefüggő közlemények*

Bartos PV, Molnar B, Herold Z, **Gabor Dekany**, Zsolt Piroth, Horvath G, et al. Short- and Medium-Term Outcomes Comparison of Native- and Valve-in-Valve TAVI Procedures. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2023;18;24(9):255–5.

**IF 1,9**

8.3. *A disszertáció témájával összefüggő előadások*

Az invazív nyomásmérések jelentősége transzkatóéteres aorta billentyű implantáció (TAVI) kapcsán. Magyar Kardiológusok Társasága 2015. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, május 6-9.

A paravalvularis aorta regurgitáció vizsgálata transzkatóéteres aorta billentyű implantációt követően. Magyar Kardiológusok Társasága 2016. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, május 5-8.

TAVI in Everyday life, Local Experience. 13 th Annual Meeting of The Euro-Asian Bridge Society For Cardiovascular Surgery, Lasi, 21-24 September.

A paravalvularis aorta regurgitáció vizsgálatára használatos módszerek (angiográfia, echocardiographia, invazív haemodinamika) prognosztikai értékének összehasonlítása transzkatóéteres aorta billentyű implantációt követően. Magyar Kardiológusok Társasága 2019. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, május 3-5.

Paravalvular Aortic Regurgitation After TAVI. Aortography, Echocardiography and Hemodynamic Assessment in Relation to Survival. TCT content 2020.

A katéteres billentyű implantáció utáni paravalvularis aorta regurgitáció meghatározására használt módszerek: angiográfia, echokardiográfia, invazív haemodinamika

eredményeinek és prognosztikai értékének az összehasonlítása. Magyar Kardiológusok Társasága 2020. évi online Tudományos Kongresszusa, 2020. november 11-14.

TAVI előtti teendők. XXVIII. Ifjúsági Kardiológus Napok, Lilafüred, 2021. szeptember 3-5.

A diabetes mellitus hatása a transzkatóéteres aorta billentyű implantáció rövid és hosszútávú eredményességére. Magyar Kardiológusok Társasága 2021. évi Kongresszusa, 2021. Balatonfüred, október 13-16.

TAVI indikációi és a beavatkozást követő betegellátás. XXX. Ifjúsági Kardiológus Napok, Lilafüred, 2023. április 14-16.

## 9. Köszönetnyilvánítás

A szüleim nélkül biztosan nem lennék az az ember, aki most vagyok, így először is nekik szeretnék köszönetet mondani.

*Prof. Dr. Andréka Péternek* nemcsak, mint témavezetőmnek, hanem mint az Országos Kardiovaszkuláris intézet osztályvezető, később főigazgató főorvosának tartozom köszönettel. Az elmúlt évek által hozott változások folytán a tudományra egyre nagyobb hangsúly helyeződött Intézetünkben. Továbbá, intervenciós pályafutásomban során sok mindenben támogatott. Az ő kitartó munkája nélkül a GOKVI biztosan nem vált volna a térség egyik vezető TAVI centrumává.

Hálás vagyok *Marton Hildának* az általa nyújtott technikai segítségért, valamint a későbbiekben megalakuló Oktatási és Kutatási részlegünk vezetőjének, *Kolossváry Mártonnak* és többi munkatársának.

*Ferenczi Tamás* nem csak a biostatistikai számításokban, hanem rendkívüli személyiségével és speciális humorával az első cikkem megírásában sokat segített.

*Dr Piróth Zsoltól* az évek alatt rengeteget tanultam, kitartása és szakmaisága mellett támogatott az első cikkem megírásában, majd annak publikálásához vezető úton.

Közvetlen főnökeim *Dr. Pintér Tünde* és *Dr. Fülöp Gábor* a személyiségükkel, a munkához és a problémákhoz való hozzáállásukkal olyan hangulatot teremtettek, melybe az esetek nagyobb részében szívesen érkeztem dolgozni, így a mindennapi munka mellett volt lehetőségem a tudománnyal is foglalkozni.