

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 Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Édes István Ferenc Ph.D., egyetemi docens

Dr. Kracsó Bertalan Ph.D., egyetemi tanársegéd

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Járai Zoltán Ph.D., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Sasi Viktor Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Barkai László Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2024

Bevezetés

A fejlett világban a kalcifikálódott aorta sztenózis (AS) a leggyakoribb billentyűbetegség. Már az első tünet megjelenésekor a kezelés nélküli AS prognózisa rosszabb, mint a legtöbb onkológiai betegségé. Évtizedekig az AS egyetlen gyógymódja 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 elveszítettük. Kezdetben ezekben a betegekben volt nagy jelentősége a kisebb periprocedurális megterheléssel járó transzkatóéteres aorta billentyű implantációnak (TAVI). Az elmúlt több, mint 15 évben a módszer jelentős fejlődésen ment keresztül. Napjainkban a súlyos tünetekkel járó AS esetén, magas életkor (>75), illetve fokozott műtéti kockázat, esetleg kontraindikáció mellett a TAVI az elsődlegesen választandó kezelés.

Hazánkban először 2008-ban a Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézetben (GOKVI) végeztünk TAVI-t. A reguláris TAVI implantáció 2012-

ben indult be, 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 implantációhoz használt eszközök és a technika jelentős fejlődése ellenére a beavatkozás után már közvetlenül is detektálható paravalvularás aorta regurgitáció (PAR) továbbra is jelentős problémát jelent, mert rontja a betegek túlélését. A TAVI utáni PAR meghatározása a mindennapokban három különböző vizsgáló módszerrel lehetséges: aortográfiával, nyelőcsövön keresztüli transoesophagealis echokardiográfiával (TEE) és az invazív nyomásmérések alapján történő hemodinamikai vizsgálattal. A PAR pontos kvantifikálása a rendkívüli gyakorisága ellenére továbbra is diagnosztikus kihívást jelent. Pontos értékelése, illetve a kapott eredmény klinikai konzekvenciája továbbra sem egyértelmű.

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 jelenleg még nem rendelkezünk ilyen általánosan elfogadott, validált TAVI rizikó becslő modellel. Az utóbbi időben a diabetes mellitus (DM) megléte, továbbá egyes alapvető gyulladáshoz vezető folyamatok előtérbe kerültek, mint a TAVI utáni emelkedett mortalitás lehetséges tényezői. A DM, mint társbetegség jelenléte, a kardiovaszkuláris halálozás ismert rizikófaktora. Míg a sebészi billentyű csere várható prognózisa DM esetén kedvezőtlenebb, addig annak a hatása a kisebb perioperatív megterhelést jelentő TAVI-ra kevésbé egyértelmű. Korábbi vizsgálatok már bizonyították, hogy az emelkedett felvételi és nem feltétlenül éhomi VC érték számos kardiovaszkuláris és egyéb hospitalizációt igénylő állapot, mint az akut szívinfarktus, stroke, trauma, vagy bármilyen okból bekövetkezett sürgősségi osztályos felvétel, akut fázisában és azt követően is rontotta a betegek túlélését.

Célkitűzések:

1. A GOKVI-ban 2023. év végéig elvégzett 1770 TAVI eredményeinek ismertetése, és ezek elhelyezése a nemzetközi viszonylatban.
2. A TAVI utáni közvetlen PAR meghatározására szolgáló vizsgáló módszerek összehasonlítása, és ezen modalitások által meghatározott PAR eredmény és a betegek kimenetele közötti kapcsolat meghatározása.
3. Meghatározni, hogy a DM megléte, a felvételkori éhomi vércukor eredmény, illetve a C-reaktív protein (CRP) hogyan befolyásolja a betegek túlélését TAVI-t követően.

Módszerek:

Az Intézetünkben TAVI-ban részesült betegek adatait regiszter formájában, már a kezdetektől

gyűjtöttük, az utóbbi években ehhez a REDCap adatbáziskezelőt használjuk. A retrospektív, illetve prospektív adatgyűjtésre, illetve azok feldolgozására érvényes ETT-TUKEB engedéllyel rendelkezünk. TAVI-t, kizárólag heart team javaslat alapján végzünk. 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.

A PAR vizsgálatunkban 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, stabil állapotú, tervezett TAVI-ra kerülő betegeket vontunk be 2014 októbere és 2019 februárja között. A vizsgálatunkban szereplő összes beteg öntáguló billentyű implantációban részesült. Ezen billentyűk nitinol vázának jellemzője, hogy a billentyű

testhőmérsékleten veszi fel eredeti alakját, de a teljes expansió némi időt vehet igénybe, így minden PAR meghatározást, az implantációt követő minimum 10 perc várakozási idő után történt. A TAVI utáni PAR meghatározásához multimodális megközelítést alkalmaztunk:

Aortográfia során az implantációhoz és nyomásméréshez is használt Pigtail katétert pozicionáltunk az aorta ascendesbe, a bioprotesistől 3-5 cm távolságra. 2 másodperc alatt összesen 20 ml Vispaque típusú kontrasztanyagot adtunk be. Az aorta regurgitáció értékelését az első és második operatőr végezte, semmikvantitatív módon a Sellers kritériumok szerint egy négyes, 0-III fokig terjedő skálán.

A nyelőcsövön keresztüli echokardiográfiát (TEE) CX7-2T fejjel szerelt Philips IE33 készülékkel végeztük. A PAR szemikvantitatív meghatározása, a színes Doppler echokardiográfiás jet bioprotesis körfogata mentén megjelenő százalékos aránya alapján, a VARC 2 kritériumok szerint történt, szintén egy négyes, 0-III fokig terjedő skálán.

A post TAVI PAR meghatározása invazív nyomásméréssel a regurgitációs indexxel (RI) történt, TAVI előtt és után 5 French méretű fiziológiás sóoldattal feltöltött Pigtail katétereket vezetünk a bal kamra üregébe és az aortába. A nyomásgörbéket a Mac-Lab 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.

Az előbbi modalitások által biztosított integrált eredmények alapján az operatőrök dönthettek az eredmény esetleges további optimalizálásáról. Amennyiben a TAVI után bármiféle további intervenció történt, akkor ismételten mind a három fenti módszerrel újbóli PAR meghatározás történt. Vizsgálatunkba csak a végső PAR eredmények lettek figyelembe véve, kérdéses esetben mindig a súlyosabb PAR értéket vettük figyelembe. Vizsgálatunk végpontja az összes halálozás volt.

Diabeteses 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, elektív TF TAVI-ban részesülő beteget vontunk be, 2012 február és 2019 december közötti időszakban. Vizsgálatunkban csak II-es típusú DM-ben szenvedő betegek szerepeltek. A DM meglétét a páciens anamnézise, esetleges bármely előírt antidiabetikus terápia (diéta, gyógyszeres, inzulin terápia), továbbá a ≥ 11 mmol/L értéket meghaladó felvételi éhomi VC érték alapján határoztuk meg. 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 beavatkozás esetleges szövődményeinek és kimenetelének feldolgozása a

VARC 2 kritériumok szerint történt. Vizsgáltunk végpontja, a rövid távú (30 napos) és a hosszú távú (2 éves) összmortalitás volt.

Eredmények:

Intézetünkben 2008 november 11. és 2023 december 23. között 1767 betegnél 1770 TAVI-t végeztünk. A beteg 46,5%-a férfi, az átlag életkoruk $79,3 \pm 6,5$ év volt. Echokardiográfia során az átlagos EF $53,4 \pm 16,4\%$ -nak adódott. Az aorta billentyűn mérhető átlag grádiens $48,1 \pm 16,7$ Hgmm volt, a csúcs grádiens $76,9 \pm 25,6$ Hgmm-nek adódott, 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 szisztolés bal kamra diszfunkciója (EF<50%). A páciensek 59,2%-a NYHA szerinti III vagy IV-es funkcionális stádiumban volt a TAVI előtt. Az átlagos EuroSCORE 2 értékük $4,71 \pm 5,9\%$ volt. A leggyakoribb társbetegség a

hypertónia, mely a pácienseink 87,4%-ban fordult elő, míg kicsit több, mint a betegek egyharmada (36%) rendelkezett diabetesszel.

A TAVI-t követően összesen 19 esetben (1,1%) került sor akut mellkas megnyitásra. 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, major stroke 1.3%-ban fordult elő, végleges pacemaker implantációra a betegek 14.2%-nál volt szükség.

PAR vizsgálatunkban, a medián utókövetési idő 763 nap volt, 31%-ban ballonos utótágítást alkalmaztunk, 7 (3,5%) esetben második billentyű implantációt végeztünk.

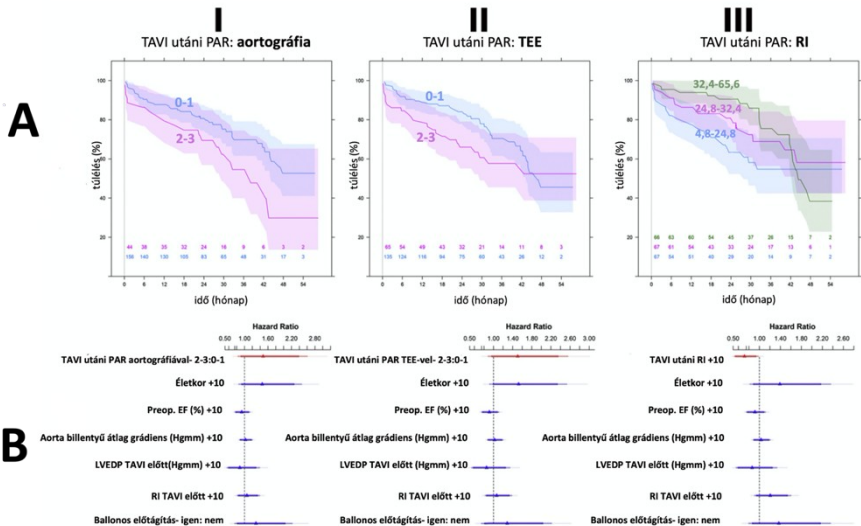
Aortográfia: A vizsgálatunkban résztvevő 201 páciens 14,9%-nál, a TAVI utáni aortográfiával nem ábrázolódott (0 fokú) regurgitáció. A betegek 63,2% esetében jelzett-enyhe (I fokú) PAR-t regisztráltunk. Az aortográfiával meghatározott PAR 19,9%-ban közepesnek adódott (II fokú), míg összesen 2%-ban regisztráltunk 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. Azonban, a többváltozós analízis alapján az aortográfiával meghatározott PAR érték nem bizonyult a túlélés szignifikáns független prediktorának (lásd *1.ábra I/B*).

A TAVI utáni TEE vizsgálat során a páciensek 8,6%-nak az esetében nem ábrázolódt (0 fokú) PAR. 60,1%-nál I fokú (jelzett-enyhe) PAR, 25,8% esetében II fokú (közepes), míg összesen, a betegek 5,5%-nál ábrázolódt III fokú (súlyos) PAR a TAVI utáni TEE vizsgálat alkalmával. 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. A többváltozós modellben a TEE által meghatározott PAR érték nem bizonyult a mortalitás független prediktorának, továbbá a többi vizsgált változó

és a mortalitás között sem volt szignifikáns összefüggés
(lásd *1.ábra II/A,B* része).

Az invazív nyomásmérés során, az adott betegnél kapott pontos RI eredményt használtuk. A betegek 65,7%-nál az RI ≥ 25 , míg 34,3% esetében az RI < 25 volt. Pácienseink túlélése RI ≥ 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. 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) (lásd *1.ábra III/B* része).

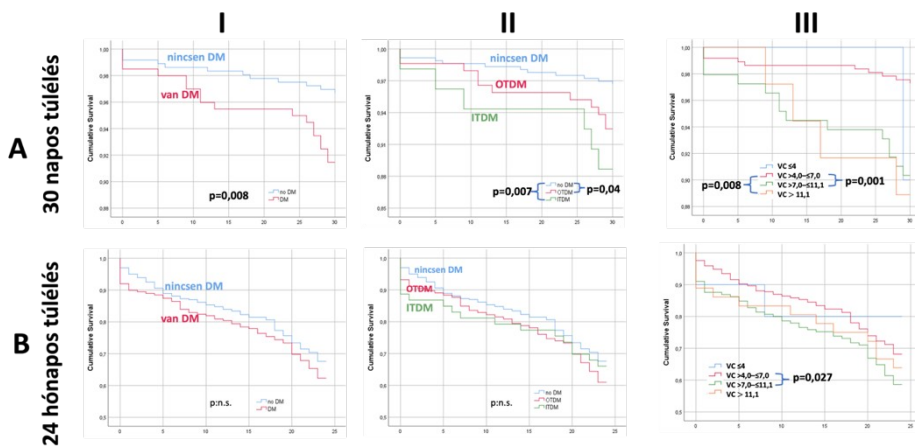
*1 ábra: Az aortográfia (I), a TEE (II) és az RI (III) hatása a túlélésre. A: Egyváltozós túlélési görbe
B: Többváltozós modell*

Az RI hatása nem különbözött szignifikánsan a lineáristól.

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 (RI vs. aortográfia: -0,33, RI vs. TEE -0.25, aortográfia vs. TEE 0,61, mind a három $p < 0,001$).

Diabeteses vizsgálatunkban 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. 4 páciensnél, a felvételi éhomi VC érték alapján ($>11,1$ mmol/L) eddig nem ismert DM igazolódott. 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 rövid távú követés (30 nap)



során

szignifikáns különbség van különböző csoportoknál tapasztalt túlélés között (lásd **2. ábra I/A, II/A és III/A** része). Azonban a kezdeti jelentős túlélésbeli különbség a hosszabb távú követés (2 év) során eltűnik (lásd **2. ábra B** része).

2. 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 (I), nincsen DM vs. OTDM vs. ITDM (II), az éhomi vércukor 4 féle csoportosítás szerint (III).

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, illetve a vizsgált komplikációk között, nem volt érdemi különbség a vizsgált betegcsoportok között. A TAVI utáni 30 napos és 2 éves mortalitás független prediktorának meghatározása céljából, multivariáns Cox regressziós modelleket használtunk, az összes DM (OTDM és ITDM), illetve az inzulinnal kezelt DM (ITDM) külön modellben lettek vizsgálva. A DM megléte a rövidtávú (30 napos) mortalitás független prediktorának bizonyult (HR 5,37 [95%CI, 1,24-23,25], $p=0,024$). 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. Vizsgálatunk alapján a beavatkozás előtti EF és CRP érték a 2 éves túlélés független prediktorai ($p=0,042$ és $p=0,003$). 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 (lásd **2. ábra III/A és III/B** része).

Következtetések:

1. Az 1770, GOKVI-ban elvégzett TAVI eredményeinek áttekintése alapján látható, hogy a TAVI Intézetünkben is, hasonlóan a nemzetközi eredményekhez, magas sikerarányral 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.

Saját publikációk jegyzéke:

A disszertáció témájához kapcsolódó saját közlemények

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

IF 0,349

Dékány 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