

**Tapasztalataink transzkatéteres aortabillentyű implantációval az új ballon asszisztált
billentyű-rendszer használatával**

PhD tézis

Dr. Magyar Balázs

Témavezető: Prof. Dr. Horváth Iván, PhD, FESC

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos, PhD, egyetemi tanár

Programvezető: Prof. Dr. Szokodi István, PhD, egyetemi tanár



Pécsi Tudományegyetem

Szívgyógyászati Klinika

Pécs, 2024

1. Bevezetés

Az aorta sztenózis (AS) a leggyakoribb felnőttkori degeneratív billentyűbetegség, melynek mortalitása magas. Előfordulási gyakorisága korfüggő, a 80 éven felülieknél mintegy 4%-ban fordul elő. Egyrészt, az idősödő társadalom miatt a billentyű eredetű szívbetegségek száma fokozódik, másrészt az egyre bővülő, kevésbé invazív terápiás megoldások miatt a TAVI-ra alkalmas betegek diagnosztikai szűrése javul. Enne eredményeként a korábban beavatkozásra nem alkalmas betegek is az egészségügyi ellátórendszer látóterébe kerülhetnek.

Az aorta sztenózis kezelésébe magába foglalja a gyógyszeres terápiát, ballonos aorta billentyű plasztikát (BAV) illetve az aorta billentyű műtéti cseréjét (AVR). A gyógyszeres kezelésnek önmagában nincs hatása az AS progressziójára, továbbá a műtéti megoldás bizonyítottan effektívebb a konzervatív terápiához viszonyítva. Tekintettel a BAV beavatkozás limitált hemodinamikai hatásaira, ezen terápia indikációs köre szűkül, különösen hogy a TAVI műtétek elérhetősége fokozatosan javul.

Az AS egyetlen definitív terápiája az AVR, melynek indikációját a beteg rizikói alapján a „Heart Team”-nek kell felállítania. A műtéti megoldás döntően tünettel bíró betegek esetén indokolt illetve a tünetmentes betegek esetén bizonyos kivételek esetén. Ezen, tünetmentes betegek kezelési algoritmusai sokszor jelent kihívást. Az aktuális ajánlások alapján, amennyiben az AS bal kamrai szisztolés diszfunkcióval társul akkor az AVR indokolt. Ugyanakkor, a tünetek megjelenését követően az AVR mindenképpen indokolt (I-es szintű ajánlás mind az európai mind az amerikai ajánlás alapján) még akkor is ha a tünetek a gyógyszeres terápiát követően javulnak.

Az aorta billentyű szűkület műtéti megoldás (SAVR) évtizedekig mint „gold standard” volt ismert, ugyanakkor az idősödő társadalom miatt fokozatosan növekszik azon betegek száma, akik a sebészi beavatkozásra nem alkalmasak. Ezen betegek számára nyújt potenciális megoldást a transzkatóéteres aorta billentyű implantáció (TAVI). Alapvetően két, technikailag különböző metodika áll rendelkezésre a TAVI kapcsán: öntáguló műbillentyű-rendszerek illetve ballon asszisztált műbillentyű-rendszerek. Az aktuális szakmai irányelvek döntően két műbillentyű rendszer eredményeire alapulnak: Edwards SAPIEN (Edwards Lifesciences) mint ballon asszisztált műbillentyű-rendszer és CoreValve/Evolut (Medtronic) mint öntáguló műbillentyű-rendszer. Mindkét rendszernek már a harmadik generációs változata is elérhető melyeket különböző klinikai szituációban vizsgáltak. A különböző rendszerek közötti

választást minden betegnél egyénre szabottan kell meghozni. Általánosságban elmondható, hogy a ballon asszisztált rendszerek előnyt élveznek azon betegeknél, akiknél már meglévő ingervezetési zavar vagy súlyos fokú aorta billentyű kalcifikáció igazolható míg az öntáguló műbillentyű-rendszerek azon betegeknél javasoltak akik már végleges PM-el rendelkeznek, kisebb artériás behatolási kapu átmérő vagy kisebb aorta anulusz átmérő igazolódik.

Annak ellenére, hogy a biztonságosság és hatékonyság a két műtéti megoldás (SAVR és TAVI) összehasonlításában már megtörtént, a legfőbb korlátozó tényezők a TAVI-val kapcsolatban a magasabb paravalvularis leak (PVL) arány, magasabb végleges PM implantáció arány illetve a műbillentyű rendszerek hosszútávú tartósságának kérdése. Ezen szövödmények nemcsak közömbösíthetik a TAVI beavatkozás által okozott előnyöket hanem hosszú távon negatív hatással lehetnek a halálózásra is. Ezt felismerve, az ezen komplikációk kialakulásának lehetőségét csökkentő technikák szintén fejlődtek.

A bikuszipidális aortabillentyű (BAV) anatómia a leggyakoribb veleszületett szívbetegség, melynek prevalenciája 0.5 és 2% közötti, férfi túlsúllyal (3:1 arányban). Az aorta billentyű cseréje ezen betegeknél gyakran már a hetedik évtizedük előtt szükségessé válik. A sztenotikus BAV-al rendelkező betegek különleges szerepet játszanak, még a TAVI szempontjából is. A sikeres TAVI beültetések száma ezen betegcsoportban folyamatosan növekszik, de tekintettel arra, hogy a legtöbb jelentős klinikai vizsgálat kizárja a BAV anatómiával rendelkező betegeket - a nagy létszámú, prospektív, randomizált tanulmányok hiányoznak, és ezért csak 2b osztályú indikáció szerepel az irányelvekben. Mivel hiányoznak a randomizált tanulmányok, amelyek összehasonlítják a ballon asszisztált és az öntáguló billentyűrendszerek eredményeit ebben a betegcsoportban, a jelenleg elérhető eszközök közötti választás főként obszervációs tanulmányok, metaanalízisek eredményei és az operatőr mérlegelése alapján történik. Amennyiben a CT-vizsgálat alapján a BAV anatómiával rendelkező beteg magas kockázatúnak igazolódik a TAVI szempontjából, akkor a Heart Team újraértékelése alapján a sebészi megoldás javasolható, ami így jobb hosszú távú eredményekhez vezethet.

2. Célkitűzések

A kutatás célja az volt, hogy tanulmányozza klinikánk TAVI programjának eredményeit, beleértve a tanulási fázist, a behatolási kapu kiválasztást, az altatás típusát, a beteg és a különböző billentyűrendszerek kiválasztását, valamint ezek hatásait a klinikai eredményekre.

2.1. TAVI program indítása több típusú billentyű-rendszer használatával – korai és középtávú eredmények.

Azon ajánlások hiányosak, melyek egy TAVI program indítására vonatkoznának vagy arra adnának iránymutatást hogy egy induló centrum melyik billentyűrendszerrel kezdjen. Erre való tekintettel azt vizsgáltuk, hogy a tanulási időszakban több billentyű-rendszer használata biztonságos és hatékony-e.

2.2. A ballon asszisztált Myval billentyűrendszer használatával szerzett tapasztalatok az első 100 beteg 30 napos illetve 1 éves utánkövetéses eredményei alapján.

Célunk a ballon asszisztált billentyűrendszer használatával szerzett rövid és középtávú eredmények analízise volt. Emellett a cél az is volt, hogy elemezzük ennek az új eszköznek az eredményeit azon a betegekben, akiknél TAVI beavatkozást bikuszdális aortabillentyű anatómia mellett végeztük el, mivel az ezen betegcsoportban elvégzett műtétek eredményei ellentmondásosak, beleértve azt hogy ballon asszisztált vagy öntáguló rendszert kell-e használni.

2.3. A ballon asszisztált Myval billentyűrendszer használatával szerzett tapasztalatok bikuspidális anatómiával rendelkező betegek esetén.

A bikuspidális aortabillentyű, mint a leggyakoribb veleszületett rendellenesség, különleges szerepet játszik az AS kezelésében. Mivel a meghatározó TAVI vizsgálatok kizárták ezen betegcsoportot, a TAVI és a SAVR összehasonlítása főként regiszterekre és obszervációs tanulmányokra támaszkodik. Emiatt, bikuspidális anatómia esetén a szakmai irányelvek csak

2b szintű ajánlást fogalmazzuk meg TAVI esetén. Az új ballon asszisztált billentyű-rendszerrel szerzett pozitív tapasztalataink alapján célunk az volt, hogy elemezzük ennek a rendszernek az eredményeit olyan betegeknél, akiknél bikuszipidális aortabillentyű anatómia mellett végeztünk TAVI beavatkozást.

2.4. Sztatisztikai vizsgálat

A statisztikai elemzéshez a GraphPad Prism (9.0 verzió, GraphPad Software Inc., CA, USA) és az SPSS Statistics (28.0 verzió, IBM, Armonk, NY, USA) szoftvereket használtuk. A folytonos változókat átlag \pm szórás (SD) formában fejeztük ki, a kategorikus változókat pedig számok és százalékok formájában. Az adateloszlást a D'Agostino-Pearson omnibus K2 normalitási teszttel értékeltük. A folytonos változókat a kétoldalú párosítatlan t-próba és páros t-próba segítségével hasonlítottuk össze. A TAVI beavatkozás hatását a hemodinamikai paraméterekre az egész kohorszban ismételt mértékű egyváltozós ANOVA teszttel értékeltük, ahol az időt belső alanyi tényezőként kezeltük (kiindulási pont, kórházi elbocsátás, 30 napos és 1 éves követés), Geisser-Greenhouse korrekció és Tukey-szerinti többszörös összehasonlítási teszttel kiegészítve. Amikor a TAVI hatását a hemodinamikai paraméterekre a bikuszipidális és a trikuszipidális betegek között hasonlítottuk össze, kétváltozós ismételt mértékű ANOVA tesztet használtunk, ahol az időt belső alanyi tényezőként (kiindulási pont, kórházi elbocsátás, 30 napos és 1 éves követés) és a billentyű típusát (bikuszipidális vagy trikuszipidális) külső alanyi tényezőként kezeltük, Geisser-Greenhouse korrekció és Tukey szerinti többszörös összehasonlítási teszttel kiegészítve. Az ANOVA tesztekhez az adatok minden paraméter esetében csak azokat az eseteket képviselik, ahol az összes időpontban (kiindulási pont, kórházi elbocsátás, 30 napos és 1 éves követés) rendelkezésre álltak mérések. A kategorikus változókat független mintavételi z-teszt vagy McNemar teszt segítségével hasonlítottuk össze, amennyiben szükséges volt. Az eltéréseket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük $p < 0,05$ esetén.

2.5. Vizsgálati végpontok

A biztonságossági és hatékonysági paramétereiket a kórházi elbocsátás előtt, a 1 hónapos és a 12 hónapos követés során gyűjtöttük. Az elsődleges végpontként a biztonságosságot a perioperatív eredmények alapján értékeltük, valamint a rövid és hosszú távú hemodinamikai teljesítményt a független szonográfusok által végzett transthoracicus echokardiográfia alapján vizsgáltuk, Másodlagos végpontként a 30 napos és 1 éves kombinált biztonságossági végpontokat tekintettük, a Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) definíciói alapján. A betegek funkcionális státuszát a NYHA osztály alapján osztályoztuk. Az összes releváns végpontot a VARC-2 definíciói alapján határoztuk meg. A perioperatív aortabillentyű elégtelenség súlyosságát intraoperatív echokardiográfiával, angiográfiával és az aorta ARI index mérésével értékeltük.

3. TAVI program indítása több típusú billentyű-rendszer használatával – korai és középtávú eredmények.

3.1. Vizsgálati terv és betegpopuláció

A tanulmány 122 beteg adatait vizsgálta 2014 márciusától 2020 márciusáig, akiknél TAVI beavatkozást végeztünk intézetünkben. A learning curve eredményeinek elemzését úgy végeztük, hogy összehasonlítottuk az első 63 beteg (Kohorsz A, 2014 márciusától 2019 márciusáig) és az utolsó 59 beteg adatait (Kohorsz B, 2019 márciusától 2020 márciusáig). A TAVI program klinikánkon 2014-ben indult, a Lotus Valve System (Boston Scientific) használatával. Miután ezen billentyű-rendszer forgalmazását visszavonták, az első generációs Medtronic CoreValve rendszert kezdtük el alkalmazni, majd a második generációs Medtronic Evolut R-re és a legújabb generációs Evolut Pro rendszer (Medtronic) is bevezetésre került. Néhány betegnél, az igazolt anatómiai nehézség miatt további három billentyű-rendszert vezettünk be: Portico (Abbott Vascular), Accurate Neo (Boston Scientific) és Myval (Meril Life Sciences). Az első 90 beteg esetében két típusú rendszert használtunk: 10 esetben Lotus rendszert és 80 esetben a Medtronic-CoreValve rendszert. Amikor lehetséges volt, a transfemorális behatolási kaput választottuk. Ha ez nem volt lehetséges a CT-vizsgálat alapján,

alternatív behatolási kapukként transzsubklavia, transzaxilláris vagy közvetlen aorta ascendens behatolást alkalmaztunk.

3.2. Eredmények

A tanulmány során 122 betegnél végeztünk TAVI beavatkozást intézetünkben 2014 márciusa és 2020 márciusa között. A műtéti számok lassú emelkedése miatt a javasolt évenkénti minimum 50 TAVI beavatkozást csak a tanulmány utolsó évében értük el (Kohorsz B). Jelentős különbség nem volt igazolható a Kohort A és B között az kiindulási paraméterek tekintetében. A felhasznált billentyűrendszerek a következők voltak: Medtronic Corevalve Evolute R/Evolute PRO (67.2%); Abbott Portico (10.6%); Boston Scientific Lotus (8.2%); Meril Myval (9%); Boston Scientific Neo Accurate (5%). Túlnyomó többségben a általános anesztéziát alkalmaztuk (96.7%), és az éber szedációt csak elenyésző mértékben (3.3%). Jelentős csökkenést igazoltunk az aortabillentyűn mért csúcsgrádiens (91.8 ± 24.7 Hgmm vs. 34.2 ± 9.6 Hgmm, $p=0.007$) és az átlaggrádiens viszonylatában (53.01 ± 14.9 Hgmm vs. 11.9 ± 6.4 mmHg, $p=0.001$) a beavatkozás után. Műtéti halálozás nem volt, azonban öt esetben észleltünk kórházi bentfekvés alatt bekövetkező halálozást. A beavatkozást követő első 72 óra eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A beavatkozást követően 72 órán belül észlelt események				
Kimenetel	Teljes csoport (n=122)	Kohort A (első 63 beteg)	Kohort B (utolsó 1 év, n=59)	p value
Esemény elemszámai (%)				
Kórházi halálozás	5 (4.1%)	4 (6.3%)	1 (1.7%)	0.195
Sikeres eszköz implantáció	119 (97.5 %)	62 (98.4%)	58 (98.3%)	0.963
Miokardiális infarktus	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Koronária elzáródás	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Sztrók vagy TIA	3 (2.4%)	2 (3.2%)	1 (1.7%)	0.598
Akut veseelégtelenség (2-es vagy 3-as stádium)	3 (2.4%)	3 (4.7%)	0 (0%)	0.09
Jelentős vaszkuláris komplikáció	4 (3.3%)	0 (0%)	4 (6.8%)	0.036
Szívtamponád	0 (0%)	1 (0%)	1 (0%)	0.963
Anulusz ruptúra	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Helytelen billentyű implantáció	2 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.7%)	0.963
Második billentyű implantáció szükségessége	2 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.7%)	0.963
Beavatkozás után észlelt AI (III vagy IV stádium)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0%)	0.331

- Táblázat.** A beavatkozást követő első 72 órában észlelt események a teljes vizsgálati csoportban valamint a Kohort A és a Kohort B tekintetében. A különböző paraméterek a VARC-2 definícióknak megfelelnek.

3.2.1. Eszközimplantációval kapcsolatos eredmények

Három beteg kivételével minden betegnél sikeres volt a VARC-2 által definiált billentyűrendszer implantáció (97,5%). Nem észleltünk koronária elzáródás következtében kialakuló perioperatív szívinfarktust. Egy betegnél embolizáció talaján amaurosis fugax lépett fel, amely az egy éves kontroll alapján megszűnt. Sztrók két betegnél jelentkezett (1,6%). Az első betegnél egy súlyos vérzéses sztrók lépett fel, ami a beteg halálához vezetett. A második betegnél arteria cerebri media embolizáció igazolódott. Fibrinolitikus terápia után a neurológiai tünetek javultak, és a beteg sikeres neurológiai rehabilitációs programot teljesített.

A behatolási kapunál jelentkező érrendszeri szövődményt észleltünk 18 betegnél; ezek 4 esetben voltak jelentős mértékűek, és 14 esetben nem jelentős mértékűek, a VARC-2 kritériumok szerint. A jelentős érrendszeri szövődmények lényegesen gyakrabban jelentkeztek a B Kohortban [A: 0 beteg (0%) vs. B: 4 (6,8%), $p=0,036$]. Az érrendszeri szövődményeken kívül nem volt más jelentős különbség a A és B Kohort között a sikeres implantáció tekintetében. Ugyanakkor jelentős, de statisztikailag nem szignifikáns csökkenés volt a kórházi halálozás [A kohorsz: 4 beteg (6.3%) vs. B kohorsz: 1 (1.7%), $p=0,195$] összehasonlításban. A beavatkozást követően észlelt eseményeket részletesen az 1. táblázatban mutatjuk be.

3.2.2. Az utánkövetés eredményei a VARC-2 definíciók szerint

Az öt kórházi halálestet követően, az első 30 napban nem történt további halálest; így a 30 napos összhálaozás 4.1% volt. Nem történt új sztrók a betegek kórházból történő távozását követő 30 napon belül. Két betegnél ismételt TAVI beavatkozást végeztünk súlyos műbillentyű diszfunkció miatt.

A 30 nap és egy éves követési időszak között további négy halálest történt: kettő szívbetegség miatt, egy a korábbi iszkémiás sztrók progressziójának következtében, és egy fertőzés talaján kialakult több szerv elégtelenség miatt. Az egyéves összhálaozási arány így 7.4% volt (9/122) és a szív eredetű halálozás 4.9% volt. A két kórházban észlelt sztrókon kívül egy új, nem fatális kimenetelű iszkémiás sztrók jelentkezett, mely alapján az egyéves össz sztrók arány 2.5% (3/122) volt. A 30 napos kontrollt követően nem volt új kórházi felvételt indokló szívelégtelenség és csak egy beteg volt NYHA III. stádiumban. Műbillentyű diszfunkció öt esetben volt igazolható az emelkedett átlaggrádiens alapján, de egyik esetben

sem volt indokolt ismételt műtéti beavatkozás.

A hároméves kontroll során további 17 halálesetet észleltünk, melyből két beteg esetében szív eredetű volt a halálozás, Ez alapján, a hároméves összhálaozási arány 22.9% volt (28/122), a szív eredetű halálozás aránya pedig 6.5% (8/122). Az egyéves kontrollt követően egy esetben lépett fel, nem fatális kimenetelű iszkémiás sztrók és egy tranzitórius iszkémiás roham, ami így 4.1% -os (5/122) össz sztrók arányt eredményezett három évre vonatkoztatva.

A TAVI beavatkozást követően a betegek funkcionális állapota javult. A betegek kisebb része volt a NYHA III-as stádiumban és egy beteg sem volt NYHA IV-es stádiumban, mely arány változatlan volt az egyéves utánkötés során. A két éves kontroll alapján a NYHA I-es stádiumban lévő betegek száma jelentősen csökkent [113 (89.4%) vs. 105 (74.3%), $p=0.003$], de a többi beteg is csak a NYHA II-es stádiumban volt, mely arány érdemben nem változott a három éves kontroll során sem. Az egyéves és hároméves kontroll között négy betegnél volt indokolt kórházi felvétel szívelégtelenség romlása miatt, de a két- és hároméves követés során egyik beteg sem volt NYHA III/IV státuszban. Billentyű diszfunkciót három további betegnél észleltünk: két betegnél emelkedett átlaggrádiens igazoltunk ismételt műtéti beavatkozás indikációja nélkül és egy betegnél műbillentyű endocarditis jelentkezett, mely a beteg halálához vezetett.

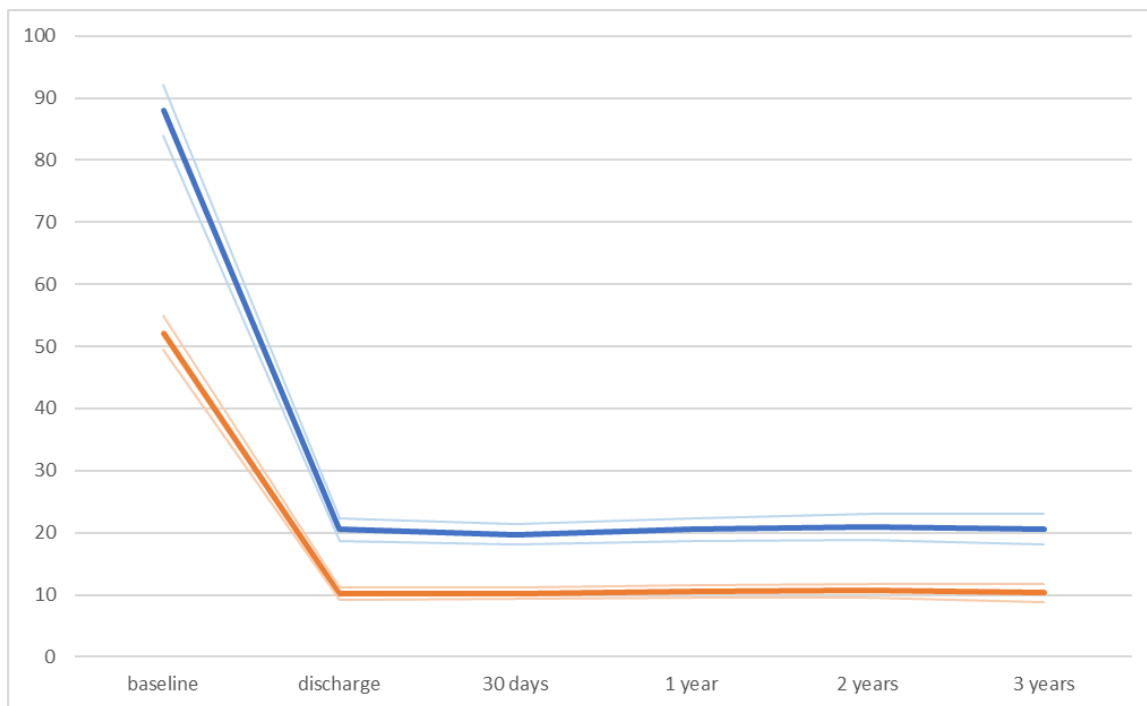
Végleges PM implantációt kilenc betegnél már a TAVI beavatkozás előtt elvégeztük és 14 betegnél a műtétet követően vált indokolttá, mely alapján az új PPI arány 12.4% volt (14/113). Szignifikáns különbség a végleges PM-et kapó és nem kapó betegek között nem volt igazolható a műbillentyű implantáció mélysége, életkor, Euroscore, Euroscore II, STS pontszám, aorta billentyű kalcifikáció illetve bal kamrai kiáramlási traktusban igazolt kalcium tekintetében. Az egyéves kontroll alapján egy betegnél történt implantálható cardioverter defibrillátor pacemaker beültetés. Az egy és hároméves követés között további egy betegnél végeztünk végleges PM beültetést. A végleges PM arány jelentősen magasabb volt a B Kohortnál [A: 2 beteg (3.2%) vs. B: 12 (20.3%), $p=0.002$]. További szignifikáns eltérés a két Kohort összehasonlításában nem volt igazolható a teljes utánkötési időszakot nézve a VARC-2 definíciók szerint. Kivételt képez a jelentős érrendszeri szövödmények (lásd fentebb). Ezen eseményekre vonatkozó adatokat a 2. táblázatban foglaltuk össze, a teljes vizsgálati periódust tekintve.

3.2.3. Szívultrahangos eredmények

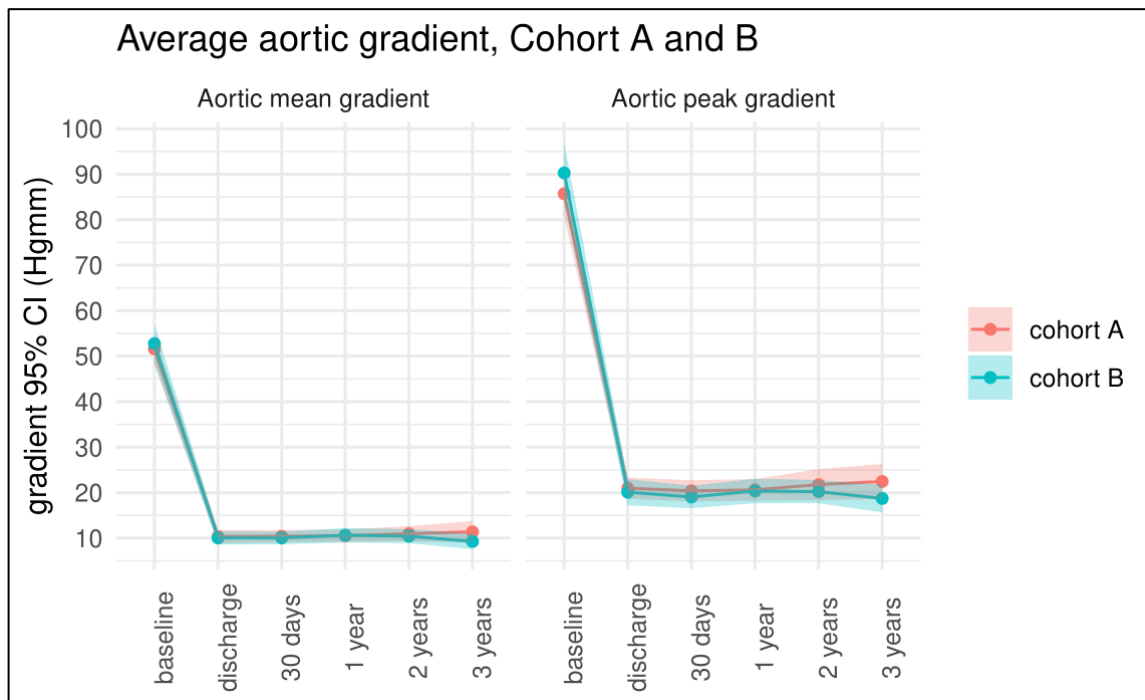
A beavatkozást követően az aortabillentyű csúcs- és átlaggrádiens jelentősen csökkent (88.3 ± 22.9 vs. 20.5 ± 9.9 mmHg, $p < 0.0001$ és 52.4 ± 14.7 vs. 10.2 ± 5.5 mmHg, $p < 0.0001$). További szignifikáns eltérést nem igazoltunk a vizsgált periódusban. A globális bal kamrai szisztolés funkció stabil maradt a vizsgált időszak alatt. A két kohort összehasonlításában szignifikáns eltérést nem igazoltunk az aorta billentyű csúcs- és átlaggrádiens valamint a globális bal kamrai szisztolés funkció tekintetében. A betegek kisebb hányadánál észleltünk 2-es vagy annál jelentősebb fokú aorta billentyű regurgitációt, de a betegek klinikai állapota alapján nem volt szükség ismételt műtéti beavatkozásra. Ezenkívül a vizsgált időszakban érdemi billentyű melletti szivárgást (paravalvuláris leak-PVL) nem észleltünk. Erre vonatkozó eredményeinket a 1-2. ábrában ábrázoljuk.

VARC-2 definíciók szerinti klinikai végpontok alakulása a 30 napos, 1-éves és 3-éves utánkövetések alapján				
Kimenetel típusa	Teljes Kohort (n=122)	Kohort A (első 63 beteg)	Kohort B (utolsó 1 év=59)	p value
30 napos klinikai végpontok (n=122)				
Összhalálozás	5 (4.1%)	4 (6.3%)	1 (1.7%)	0.195
Szív eredetű halálozás	4 (3.3%)	3 (4.7%)	1 (1.7%)	0.341
Teljes sztrók arány	2 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.7%)	0.962
Életet veszélyeztető vérzés	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Akut veseelégtelenség (2-es vagy 3-as stádium)	1 (0.8%)	0 (0%)	1 (1.7%)	0.299
Koronária elzáródás	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Jelentős érrendszeri szövődmény	4 (3.3%)	0 (0%)	4 (6.8%)	0.035
Új végleges PM implantáció	14 (12.4%)	2 (3.2%)	12 (20.3%)	0.002
Ismételt beavatkozást indokló műbillentyű diszfunkció (BAV, TAVI, vagy SAVR)	2 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.7%)	0.962
1 éves összességében klinikai végpontok (n=113)				
Összhalálozás	9	6	3	0.348
Szív eredetű halálozás	6	4	2	0.450
Teljes sztrók arány	3	1	2	0.520
Kórházi felvételt indokló szívelégtelenség progresszió	0	0 (0%)	0 (0%)	-
NYHA III vagy IV-es stádiumú funkcionális státusz	1	0	1	0.299
Műbillentyű diszfunkció	5	1	4	0.148
Three-year cumulative clinical outcomes (n=94)				
Összhalálozás	28	15	13	0.815
Szív eredetű halálozás	8	5	3	0.524
Teljes sztrók arány	5	3	2	0.702
Kórházi felvételt indokló szívelégtelenség progresszió	4	1	3	0.278
NYHA III vagy IV-es stádiumú funkcionális státusz	0	0	0	-
Műbillentyű diszfunkció	3	2	1	0.597

2. **Táblázat** VARC-2 definíciók szerinti klinikai végpontok alakulása a 30 napos, 1-éves és 3-éves utánkövetések alapján a teljes populációban illetve a Kohort A és Kohort B tekintetében.



1. **Ábra A** műbillentyűn mérhető csúcsgradiens (kék vonal) és átlaggradiens (narancssárga vonal) alakulása a vizsgált periódusban a teljes populáció tekintetében



2. **Ábra A** műbillentyűn mérhető csúcsgradiens és átlaggradiens alakulása a vizsgált periódusban a Kohort A és Kohort B összehasonlítás tekintetében.

3.3. Összegzés

A billentyű implantáció sikeraránya magas volt (97,5%), ami tekintettel a learning curve-re illetve hogy öt különböző billentyűrendszert használtunk, egyértelműen kiváló és megfelel más nagy esetszámú TAVI tanulmányok eredményeinek. Az előírt éves minimum 50 TAVI beavatkozást csak a tanulmány utolsó évében értük el (B Kohort). Bár a halálozási arányunk jelentősen csökkent az utolsó évben, de ez a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns; valószínűleg az alacsony esetszámok miatt. Az érrendszeri szövődmények aránya összehasonlítható más tanulmányok eredményeivel. A jelentős érrendszeri szövődmények aránya az utolsó évben (B Kohort) egyértelműen magasabb volt. Ennek magyarázata az lehet, hogy ezen csoport betegei magasabb rizikójúak voltak, mint az A Kohort betegei. A műbillentyű hosszú távú funkcióját tekintve nem volt jelentős különbség a két betegcsoport betegei között. Ez alapján elmondható, hogy megfelelő képzés mellett a különböző műbillentyű-rendszerek biztonságosan és eredményesen használhatóak már a tanulási szakban is.

Bikuspidális aorta billentyű hét betegnél volt igazolható (5.7%). Ezen betegeknél a ballon asszisztált billentyű-rendszer használata segíthet, az anatómiai variációból eredő nehézségek leküzdésében, egyszerűsítve így a TAVI beavatkozást.

A végleges PM implantáció aránya az elvárt tartományban van, ami tekintve a tanulási szakot, pozitív eredménynek tekintendő. Összességében a PM-et kapó és nem kapó betegek között nem volt jelentős különbség semmilyen ismert kockázati tényező tekintetében, mely alapján ezen szövődményt nem a TAVI beavatkozáshoz köthető szövődmények tekintjük.

3.4. Következtetés

Eredményeink alapján elmondható, hogy a több típusú műbillentyű-rendszerrel végzett TAVI beavatkozások biztonságosak, amennyiben a műtétet végző csapat szigorúan követi az előírásokat. A tanulási szakaszban nem igazoltunk különbséget az első, alacsony esetszámú TAVI csoport (A Kohort) és későbbi optimalis esetszámú TAVI csoport (B Kohort) között a halálozás tekintetében, bár látszólag nem volt szignifikáns a halálozás csökkenése a tapasztalat fokozódásával. Állandó műtői szerepek alkalmazása a TAVI csapatban, különösen a tanulási fázisban, csökkentheti az operátorral kapcsolatos szövődmények arányát. Összességében elmondható, hogy megfelelő tréninget követően, az eszközzel kapcsolatos irányelveket

szigorúan betartva továbbá a behatolási kapu ultrahang vezérelt punkciójával magas implantációs sikerarány érhető el, megfelelő rövid és hosszú távú klinikai eredménnyel.

4. A ballon asszisztált Myval billentyűrendszer használatával szerzett tapasztalatok az első 100 beteg 30 napos illetve 1 éves utánkövetéses eredményei alapján.

4.1. Módszertan

4.1.1. Vizsgálati terv és betegpopuláció

Ezen retrospektív tanulmányba 100 olyan beteget vontunk be, akiknél jelentős aortabillentyű szűkület miatt TAVI beavatkozást végeztünk a MyVal billentyű-rendszerrel 2019. november és 2021. július között. Közülük 17 betegnél volt igazolható bikuszpídális aortabillentyű anatómia, és egy betegnél korábban sebészi aorta bioprotézist ültettek be. A TAVI beavatkozás során kizárólag a MyVal műbillentyű-rendszert használtuk. Ez a műbillentyű szarvasmarha perikardiumból készül, a billentyű tartó vázszerkezete pedig nikkel-kobalt, melyet egy antikalcifikációs eljárással előkezelnek. További tulajdonsága az egyedi cellatervezésből adódó fokozott radiális (oldalirányú) erő, valamint belső és külső tömítőszövetet, amely minimalizálja a paravalvuláris szivárgást. A hagyományos billentyűméretek (20, 23, 26, 29 mm) mellett köztes (21.5, 24.5, 27.5 mm) és extra nagy méretű billentyűk (30.5, 32 mm) is elérhetők. Behatolási kapuként a transzfemorális technika volt az elsődleges és csak egy betegnél használtunk transz-szubklávia behatolást.

4.2. Eredmények

4.2.1. Eszközimplantációval kapcsolatos eredmények

A transzfemorális behatolás volt a leggyakoribb (99%), mindössze egyetlen esetben végeztünk implantációt transz-szubklávia behatolásból (1%). Rutinszerűen, éber szedációt

alkalmaztunk (97%), általános érzéstelenítést elenyésző mértékben (3%). Standard méretet (23, 26, 29) 44 esetben (44,5%) míg köztes/extra méretet (21.5, 24.5, 27.5, 30.5, 32) 55 esetben (55,5%) használtunk. A bikuszipidális betegcsoportban (BAV) a köztes/extra méretű billentyűméreteket jelentősen magasabb arányban használtuk a standard méretekhez képest (76,5% vs. 23,5%, $p=0,028$), míg ez az arány hasonló volt a trikuszipidális aortabillentyű (TAV) csoportban (köztes/extra méretek vs. standard méretek 51.2% vs. 48.8%). Az átlaggrádiens jelentősen mértékben csökkent (55.2 ± 17.9 mmHg vs. 5.3 ± 5.7 mmHg, $p<0.0001$) a beavatkozást követően. A műtét paraméterei nem különböztek a BAV és a TAV csoport között, kivéve a hosszabb műtéti időt a bikuszipidális betegek esetében (75.7 ± 27.1 perc vs. 102.9 ± 44 perc, $p=0.022$). Az ARI érték mindkét csoportban kedvezően alakult, különösen a BAV csoportban ($27,3\pm 10,0$ vs. $29,1\pm 7,8$, $p=0,501$). Nem észleltünk műbillentyű malpozíciót, anulusz rupturát, koszorúsér elzáródást vagy második műbillentyű implantáció szükségességét. Siketelen billentyűimplantáció egy esetben fordult elő. Miután a billentyűt nem tudtuk implantálni, az eszköz érrendszerből történő eltávolítása sikertelen volt és akut érsebészeti beavatkozással tudtuk csak eltávolítani. A beteg a műtét szövődményeként elhunyt.

Egy beteg kivételével (lásd előbb) minden betegnél sikeres volt a billentyű implantációja (99%). Egy BAV anatómiával bíró beteg esetében, öntáguló billentyű-rendszer sikertelen implantációját követően potenciális szövődményeket elkerülendő a beavatkozást felfüggesztettük és egy héttel később sikeres TAVI implantációt végeztünk a Myval rendszer használatával.

Annak ellenére, hogy a agyi embolizációt kivédő (cerebrális embolikus védelem -CEP) eszköz finanszírozása nem megoldott, és így a TAVI műtétek során nem tudtuk használni, az iszkémiás sztrók csak egy betegnél jelentkezett. A farmakológiai terápia után a neurológiai tünetek javultak, és a beteg sikeres neurológiai rehabilitációs programon vett részt.

A vizsgált populációnkban 9 beteg már rendelkezett végleges PM-el a TAVI műtét előtt. Új PM implantáció 28 esetben (30,7%) volt indokolt. Nem igazoltunk szignifikáns különbséget az új PM-t kapó betegek és PM-t nem kapó betegek között az életkor, az Euroscore II, az STS pontszám, az aortabillentyű kalcium-pontszáma és a billentyűméretválasztás, valamint a beültetési mélység tekintetében. Az LVOT traktusban található kalcium jelenléte bár magasabb volt a PM-t kapó csoportban (44,8% vs. 36,6%), de ez csak tendencia volt és nem érte el a statisztikailag szignifikáns különbséget. Az LVOT traktusban igazolható kalcium jelenléte egyértelmű kockázati tényező a végleges PM implantáció szempontjából, ezért a köztes méretek használata csökkentheti ezen szövődmény kialakulásának esélyét. Az köztes méretek

használata esetén kevesebb volt a végleges PM implantáció előfordulása, mint a standard méretek esetében (25.49% vs. 38.46%, $p=0.094$). A BAV betegek aránya alacsonyabb volt a PM csoportban a TAV betegekkel összehasonlítva (14.3% vs. 20.9%).

Érrendszeri szövődmény 11 esetben fordult elő. A VARC-2 kritériumok alapján a jelentős érrendszeri szövődmény (a transfúzió mennyisége alapján) 6 betegnél fordult elő, míg nem jelentős érrendszeri szövődményt 5 betegnél észleltünk. Minden esetben intervenciós vagy sebészi beavatkozással sikerült helyreállítani a behatolási kapu átjárhatóságát.

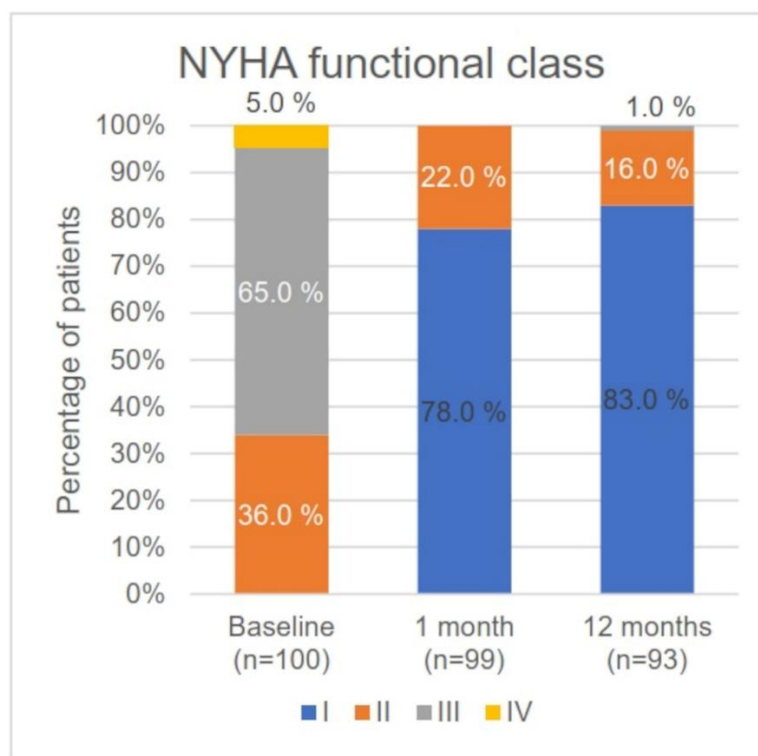
4.2.2. A 30 napos és 1 éves klinikai eredményesség a VARC-2 definíciók alapján

A 30 napos összhalálozás 1% volt, az egyetlen kórházi halálozás mellett nem volt újabb fatális kimenetel (részletekért lásd fent).

A 30 nap és 1 év közötti időszakban további 6 haláleset fordult elő: 2 betegnél nem-szív eredetű fertőzések miatt, ami több szerv elégtelenségéhez vezetett, 2 betegnél endokarditisz igazolódott, és 2 beteg kórházon kívül szerzett Covid-19-hez köthető tüdőgyulladásban halt meg. Az egyéves összhalálozás aránya 7% volt, a szív eredetű halálozás csak 2%. Az utánkövetés során 4 betegnél iszkémiás sztrók jelentkezett, így az egyéves össz sztrók aránya 5%-nak bizonyult. A 30 napot követő periódusban csak egy betegnél volt indokolt kórházi felvétel a szívelégtelenség fokozódása miatt, mely során CRT-PM implantációt végeztünk. Ezenkívül egy további pacemaker beültetése volt szükséges komplett harmadfokú AV blokk miatt. A műbillentyű-endokarditisz (IE) aránya egy év alatt 2% volt, ami magasabb az elvárthoz képest. Az első, magas kockázatú betegnél (Euroscore: 20,46; STS pontszám: 5,26) az IE 3 hónappal a TAVI után jelentkezett. A második betegnél az IE 9 hónappal a műtétet követően jelentkezett. A betegek funkcionális kapacitása a NYHA beosztás szerint jelentősen javult, már a 30 napos kontrollig is, és az utánkövetés során nem változott. A 30 napos és 1 éves eredményeinket részletesen a 3. táblázatban és a 3. ábrán mutatjuk be.

<i>A VARC-2 definíciók szerinti klinikai végpontok alakulása a 30 napos és 1 éves után követés alapján</i>			
Kimenetel típusa	Posztprocedurális kimenetel (n=100)	30 napos kontroll (n=100)	1 éves kontroll (n=100)
<u>Összhalálozás</u>	1 (1%)	1 (1%)	7 (7%)
Szív eredetű halálozás	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)
Teljes <u>sztrók</u> arány	1 (1%)	1 (1%)	5 (5%)
Életet veszélyeztető vérzés	5 (5%)	5 (5%)	5 (5%)
Akut veseelégtelenség (2-es vagy 3-as stádium)	3 (3%)	3 (3%)	3 (3%)
<u>Koronária elzáródás</u>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Jelentős érrendszeri szövődmény	6 (6%)	6 (6%)	6 (6%)
Új végleges PM implantáció	28 (30,7%)	29 (31,8%)	31 (31%)
Ismételt beavatkozást indokló műbillentyű diszfunkció (BAV, TAVI, vagy SAVR)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
Kórházi felvételt indokló szívelégtelenség progresszió		0 (0%)	1 (1%)
NYHA III vagy IV-es stádiumú funkcionális státusz		0 (0%)	1 (1%)
Műbillentyű trombózis	NA	0 (0%)	0 (0%)
<u>Műbillentyű-endocarditis</u>	NA	0 (0%)	2 (2%)

3. Tábla A VARC-2 definíciók szerinti 30 napos és 1 éves klinikai végpontok alakulása.



3. **Ábra** A betegek funkcionális kapacitása a kiinduláskor és az utánkövetés során, a NYHA stádium beosztás alapján. Az értékek %-ban megadva.

4.2.3. Szívvultrahangos eredmények

Az aorta csúcsgrádiens jelentős csökkenését igazoltuk a kiindulási és a kórházból történő elbocsátás közötti értékek alapján (81.4 ± 23.4 vs. 19.1 ± 6.8 mmHg, $p < 0.0001$), további szignifikáns változás nélkül a 30 napos kontrollig (19.1 ± 6.8 vs. 19.8 ± 7.4 mmHg, $p = 0.676$). Jelentős csökkenés volt igazolható az aorta átlaggrádiens tekintetében is a kiindulási és a kórházból történő elbocsátás közötti értékek között (47.9 ± 14.4 vs. 10.0 ± 4.3 mmHg, $p < 0.0001$), további szignifikáns változás nélkül az utánkövetés során (elbocsátás vs. 30 napos kontroll: 10.0 ± 4.3 vs. 9.9 ± 4.3 mmHg, $p = 0.977$; 30 napos kontroll vs. 1 éves kontroll: 9.9 ± 4.3 vs. 10.7 ± 4.2 mmHg, $p = 0.105$). Az eredeti billentyű típusa (pl. BAV vagy TAV) nem befolyásolta a csúcs és a átlaggrádiens időbeli változásait ($p = ns$ minden esetben). A globális ejekciós frakció kis mértékben növekedett az utánkövetés során a trikuszipidális csoportban (elbocsátás vs. 1 éves kontroll: $55.7 \pm 9.8\%$ vs. $59.9 \pm 11.4\%$, $p = 0.001$), de a bikuszipidális csoportban nem ($p = ns$).

Az aortabillentyűn igazolható 2-es vagy annál magasabb fokozatú regurgitáció aránya jelentősen csökkent [29 (29.3%) vs. 5 (5.1%), $p < 0.0001$], és nem volt szignifikáns változás az utánkövetés alatt: elbocsátás vs. 30 napos kontroll [5 (5.1%) vs. 5 (5.1%), $p = 1.0$] és 30 napos vs. 1 éves kontroll [4 (4.3%) vs. 4 (4.3%), $p = 1.0$]. Kiemelendő, hogy a vizsgált periódusban nem volt 3-as vagy 4-es fokozatú aortabillentyű elégtelenség.

4.3. Összegzés

Vizsgálatunkban magas eszközbeültetési sikerarányt (99%), alacsony kórházi halálozást és sztrók arányt (csak $1-1\%$) valamint elfogadható érrendszeri szövődmény rátát és aortabillentyű elégtelenség arányt igazoltunk. Jelentős mechanikai szövődmény, mint például szívruptúra, anulusz repedés, nem megfelelő billentyű implantáció és/vagy második billentyű-rendszer beültetés szükségessége, nem fordult elő. Ráadásul, a halálozási és sztrók arány változatlan maradt a 30 napos utánkövetés alatt.

A hemodinamikai és szívvultrahangos mérések alapján jelentős javulást igazoltunk a teljes vizsgált kohorszban továbbá a bikuszipidális és trikuszipidális betegek összehasonlításában is. A 17 BAV betegnél végzett beavatkozásoknál mechanikai szövődmény nem volt, azonban a kevés esetszám korlátozhatja a megállapításainkat. A teljes vizsgálati populációt tekintve, a köztes méretű billentyű implantációja gyakoribb volt, mint a standard méretű (55.5% vs.

44.5%), de ez a különbség nyilvánvalóbb volt a bikuszipidális anatómia esetében (76.5% vs. 23.5%). A műbillentyű méretezése a bikuszipidális betegeknél nem szignifikánsan alacsonyabb volt ($6.5\% \pm 3.5$ vs. 7.8 ± 4.0 , $p=0.221$) a trikuszipidális billentyűméretezéshez képest, mely döntően a célünk is volt. A bikuszipidális betegeknél végzett TAVI beavatkozások számának növekedésével a eredmények javulnak a trikuszipidális betegekkel összehasonlítva, azonban még mindig hiányoznak a randomizált, megfelelő esetszámú tanulmányok.

Az új PM aránya 30.7% volt (28 beteg a 91-ből) vizsgálatunkban, ami változatlan maradt a 30 napos követési időszakig, és csak két betegnél volt PM implantáció ezután az időszak után.

4.4. Konklúzió

Eredményeink alapján elmondható, hogy Myval billentyű-rendszer használatával kiváló biztonságosság és hatékonyság érhető el súlyos aortabillentyű-szűkületben szenvedő betegek esetében és ezek az eredmények megfelelnek más hasonló témájú tanulmányok eredményeivel. Azonban keveset tudunk erről az új ballon asszisztált billentyű-rendszerről a bikuszipidális aortabillentyűs betegek esetében. Ezen alcsoportban (bár magasabb potenciális szövődémenyarányt hordoz), a trikuszipidális betegekhez hasonló eredményeket igazoltunk a széles méretválasztéknak köszönhetően. Magasabb végleges PM arányt igazoltunk, anélkül, hogy ez negatív hatással lett volna a mortalitásra. Az egy centrumra terjedő retrospektív adatgyűjtés korlátozhatja az eredményeinket. Hosszabb távú utánkövetés (3, 5 év) nagyobb esetszámmal mindenképpen szükséges annak érdekében, hogy a Myval billentyűrendszer hosszú távú eredményességét igazolni tudjuk.

5. A ballon asszisztált Myval billentyűrendszer használatával szerzett tapasztalatok bikuszipidális anatómiával rendelkező betegek esetén.

5.1.1. Vizsgálati terv és betegpopuláció

Vizsgálatunkba 52 beteget vontunk be, akiknél a jelentős bikuszipidális aortasztenózis miatt TAVI beavatkozást végeztünk a Myval billentyű-rendszerrel 2019. novemberétől 2023.

júliusáig. A trikuszipidális aortabillentyűvel rendelkező betegekkel történő összehasonlítás céljából, propensity match scoring statisztikai módszert alkalmaztunk. A tanulmányt megelőzően klinikánkon nem végeztünk TAVI beavatkozást ballon asszisztált rendszerrel, mely befolyásolhatta az eredményeinket. Mivel a billentyű-rendszerek betegre szabott méretezése kulcsfontosságú része a TAVI eljárásnak, különösen a bikuszipidális anatómiában, célunk az volt, hogy optimalizáljuk a PVL/annulusz ruptúra arányt, a Myval rendszer széles méretválasztási skálájának felhasználásával. A végső billentyűméretet a beteg aorta anulusz méretei alapján választottuk ki.

5.2. Eredmények

5.2.1. Eszközimplantációval kapcsolatos eredmények

Az eszközimplantációval kapcsolatos eredményeinket a 4. táblázatban foglaltuk össze. Nem igazoltunk szignifikáns különbséget a bikuszipidális és trikuszipidális betegek között a beavatkozást megelőzően és azt követően mért átlaggrádiens tekintetében függetlenül az összehasonlítás módjától (párosítatlan vagy párosított). A beavatkozás paraméterei nem különböztek a két csoport között, kivéve a hosszabb műtégi időt a bikuszipidális betegek esetében (82.6 ± 28.2 perc vs. 95.5 ± 34.2 perc, $p=0.005$ a párosítatlan és 78.5 ± 24.3 perc vs. 95.5 ± 34.2 perc, $p=0.004$ a párosított esetekben). Ugyanakkor a párosított összehasonlításban a bikuszipidális csoportban szignifikánsan magasabb ARI indexet (25.8 ± 8.5 vs. 30.4 ± 9.2 , $p=0.014$) mértünk.

Vizsgált paraméter	Teljes populáció (n=269)	Párosítatlan összehasonlítás (n=269)			Párosított összehasonlítás (n=52)		
		Trikuspidális (n=217)	Bikuspidális (n=52)	p value	Trikuspidális (n=52)	Bikuspidális (n=52)	p value
Anesztézia típusa							
<i>általános</i>	15	11	4	0.459	0	4	*0.041
<i>helyi</i>	255	207	48	0.369	52	48	*0.041
Behatolási kapus							
<i>femorális (perkután)</i>	265	216	49	*0.005	52	49	0.079
<i>femorális (sebész)</i>	2	0	2	*0.004	0	2	0.153
<i>szubklávia</i>	2	1	1	0.270	0	1	0.315
<i>axillaris</i>	0	0	0	NA	0	0	NA
<i>direkt aorta behatolás</i>	0	0	0	NA	0	0	NA
Kontrasztanyag mennyiség (ml)	225.3 ± 99.5	224.5 ± 100.2	230 ± 97.4	0.719	218.7 ± 92.1	230 ± 97.4	0.544
Műteti időtartam (perc)	85.4 ± 29.5	82.6 ± 28.2	95.5 ± 34.2	*0.005	78.5 ± 24.3	95.5 ± 34.2	*0.004
<i>Billentyű előtágítás</i>	269	217	52	1.000	52	52	1.000
<i>Billentyű utótágítás</i>	34	28	6	0.790	6	6	1.000
Beavatkozást megelőző átlaggrádiens (Hgmm)	53.6 ± 18.2	53.9 ± 18.5	52.6 ± 17.0	0.658	55.4 ± 19.9	52.6 ± 17	0.452
Beavatkozást követő átlaggrádiens (Hgmm)	6.4 ± 6.2	6.4 ± 6.3	6.3 ± 5.8	0.942	6.1 ± 5.5	6.3 ± 5.8	0.868
ARI - index	29 ± 18.7	28.7 ± 20.5	30.4 ± 9.2	0.576	25.8 ± 8.5	30.4 ± 9.2	*0.014

4. Táblázat A beavatkozás jellemzői a teljes vizsgálati populációban és a propensity match scoring párosítás után. ARI: aorta regurgitációs index.

A bikuspidális kohortban nem észleltünk kórházi halálozást, sikertelen vagy nem megfelelő pozíciójú billentyű implantációt, anulusz-ruptúrát, koronária elzáródást vagy második műbillentyű implantáció indikációt. A beavatkozást követően a bikuspidális és trikuspidális kohortok között nem voltak szignifikáns különbség a postprocedurális eredményekben, kivéve egy átmeneti iszkémiás rohamot (TIA) a BAV csoportban (1.9% vs. 0.0%, p=0.041). Egy betegnél jelentkezett nem fatális iszkémiás sztrók, és egy másik betegnél TIA, így a sztrók/TIA aránya 1.9% volt.

Végleges PM implantáció 17 BAV esetben (34%) és 59 TAV esetben (30.4%) volt indokolt. Nem volt szignifikáns különbség a két kohort között a PM arányában sem a párosítatlan (BAV vs. TAV, 34.0% vs. 30.4%, p=0.429) sem a párosított (BAV vs. TAV, 34.0% vs. 24.0%, p=0.274) összehasonlításokban. Az aorta billentyű kalciummennyisége nem szignifikánsan magasabb volt a BAV-PM csoportban (3975±2310 vs. 3112±1568, p=0.087), mely különbség a propensity match után megszűnt. Nem volt szignifikáns különbség a BAV-PM és a TAV-PM betegek között az implantációs mélységekben, függetlenül az összehasonlítás módjától. Az bal kamra kiáramlási traktusban (LVOT) igazolt kalcium aránya

hasonló volt a BAV-PM és a TAV-PM betegeknél. Ugyanakkor a teljes Myval kohortot analizálva (ideértve a BAV és TAV betegeket is) az új PM-t kapó betegek között a LVOT traktusban lévő kalcium aránya szignifikánsan magasabb volt (47.4% vs. 30.5%, $p=0.009$). Tíz betegnél (három BAV és hét TAV beteg) a határérték, nem egyértelmű vezetési zavarok esetén a legújabb elektrofiziológiai irányelvek alapján, HV időtartam mérés alapján döntöttünk a végleges PM implantáció indikációjáról.

A behatolási kapunál észlelt, érrendszeret érintő szövödményt 6 BAV esetben észleltünk, melyből két eset súlyosnak és négy eset enyhének minősült. TAV esetekben 19 esetben jelentkeztek hasonló szövödmények, öt súlyos és 14 enyhe eset.

5.2.2. A műbillentyű méretválasztás megoszlása

Az esetek 23.1%-ában (12 esetben) standard méretű (23, 26, 29 mm) műbillentyűket ültettünk be, 40 esetben (76.9%-ban) pedig köztes/extraméretűeket (21,5, 24,5, 27,5, 30,5, 32 mm). A köztes/extra méreteket a BAV esetekben lényegesen nagyobb arányban alkalmaztuk, mint a standard méreteket (76.9% vs. 23.1%, $p<0.0001$); ez az arány hasonló volt a TAV csoportban, mind az párosítatlan (52.5% vs. 47.51%, $p=0.337$), mind a párosított (55.8% vs. 44.2%, $p=0.239$) kohortokban. A TAV betegeknél jelentősen magasabb volt az ún. „oversizing“ százaléka ($6.9\pm 4.4\%$ vs. $4.8\pm 4.7\%$, $p=0.002$) a BAV betegekhez képest; ez a különbség a propensity matching után is megmaradt ($6.4\pm 4.9\%$ vs. $4.8\pm 4.7\%$, $p=0.044$). Az erre vonatkozó részletek megtalálhatók a 5. táblázatban.

<i>Műbillentyű méret</i>	Párosítatlan összehasonlítás (n=269)			Párosított összehasonlítás (n=52)		
	<i>Trikuszipidális</i> (n=217)	<i>Bikuszipidális</i> (n=52)	<i>p value</i>	<i>Trikuszipidális</i> (n=52)	<i>Bikuszipidális</i> (n=52)	<i>p value</i>
21.5	6	4	0.092	2	4	0.400
23	34	3	0.063	6	3	0.295
24.5	54	11	0.572	10	11	0.807
26	49	4	0.015	12	4	0.030
27.5	45	14	0.333	13	14	0.823
29	20	5	0.929	5	5	1.0
30.5	5	8	<0.0001	4	8	0.220
32	3	3	0.054	0	3	0.079
<i>Oversizing (%)</i>	6.9 ± 4.4	4.8 ± 4.7	0.002	6.4 ± 4.9	4.8 ± 4.7	0.044
<i>Standard méret</i>	103 (47.5%)	12 (23.1%)	0.001	23 (44.2%)	12 (23.1%)	0.022
<i>köztes/extra size</i>	113 (52.5%)	40 (76.9%)	0.001	29 (55.8%)	40 (76.9%)	0.022
	0.337 *	<0.0001 **		0.239 *	<0.0001 **	

5. Táblázat A különböző műbillentyűméretek megoszlása a bikuszipidális és trikuszipidális aorta billentyű anatómia összehasonlítás tükrében. Standard méret: 23,26,29, Köztes+extra méret: 21.5, 24.5, 27.5, 30.5, 32.

5.2.3. CT eredmények

Az implantációs szög és a horizontális aorta aránya jelentősen magasabb volt a BAV kohortban. Továbbá, az aortopátia (amelyet az aorta ascendens 40 mm-nél nagyobb átmérőjeként definiáltunk) jelentősen gyakoribb volt a BAV anatómiában ($p < 0.0001$). A CT-vizsgálatok alapján a 39 raphe típusú BAV betegből 9 (23%) betegnél volt nem kalcifikált raphe vagy jelentős billentyűlemez-kalcifikáció, 10 (26%) betegnél volt kalcifikált raphe vagy jelentős billentyűlemez-kalcifikáció, és 20 (51%) betegnél volt megfigyelhető kalcifikált raphe és jelentős billentyűlemez-kalcifikáció. Ezeket a CT vizsgálat alapján létrehozott alcsoportokat figyelembe véve, Sung-Han Yoon és mtsai. publikációja alapján, a BAV betegkohortunk magas kockázatú betegcsoportnak mondható a hosszú távú összhálozás szempontjából.

5.2.4. 30 napos klinikai eredményesség a VARC-2 definíciók alapján

A 30 napos utánkövetés során a párosított összehasonlításban nem volt haláleset. A párosítatlan összehasonlításnál a TAV csoportban két haláleset fordult elő (egy esetben COVID-19 tüdőgyulladás, egy esetben életveszélyes vérzés miatt); mely eredmények alapján

2.3%-os volt az összhalálozási arány és 0.5%-os a szív eredetű halálozási arány. A kórházból történő elbocsátást követő 30 napos követési időszakban nem fordult elő új sztrók, új PM implantáció illetve nem volt billentyű diszfunkció miatt ismételt műtéti beavatkozásra szükség. Ezen periódusban nem észleltünk vérzéses szövődményt, műbillentyű endokarditist/trombózt vagy thromboembóliás eseményt. Jelentős javulás volt észlelhető az NYHA funkcionális besorolásban. A BAV kohortban nem volt NYHA funkcionális III-as stádiumú beteg, a TAV betegcsoportban pedig csak kettő ilyen beteg volt. A részletek a 6., 7. táblázatokban és a 4. ábrán láthatók.

A beavatkozást követően (<72 óra a műtét után) észlelt klinikai események (n = 269)	Párosítatlan összehasonlítás (n=269)			Párosított összehasonlítás (n=52)			
	TAV (n=217)	BAV (n=52)	p value	TAV (n=52)	BAV (n=52)	p value	
<i>Klinikai kimenetel</i>	<i>No. (%) of events</i>						
<i>Kórházi halálozás</i>	3 (1.1%)	3 (1.4%)	0	0.394	0	0	NA
<i>Sikeres eszközimplantáció</i>	267 (99.3%)	215 (99.1%)	52 (100%)	0.487	52 (100%)	52 (100%)	NA
<i>Miokardiális infarktus</i>	0	0	0	NA	0	0	NA
<i>Koszorúérelzáródás</i>	0	0	0	NA	0	0	NA
<i>TIA</i>	1 (0.4%)	0	1 (1.9%)	0.041	0	1 (1.9%)	0.315
<i>Sztrók</i>	3 (1.2%)	2 (0.9%)	1 (1.9%)	0.537	0	1 (1.9%)	0.315
<i>Akut veseelégtelenség (2 vagy 3 stádium)</i>	5 (1.8%)	5 (2.3%)	0	0.269	1 (1.9%)	0	0.315
<i>Nem jelentős érrendszeri szövődmény</i>	19 (7.1%)	15 (6.9%)	4 (7.4%)	0.844	3 (5.7%)	4 (7.7%)	0.696
<i>Jelentős érrendszeri szövődmény</i>	7 (2.6%)	5 (2.3%)	2 (3.8%)	0.530	0	2 (3.8%)	0.475
<i>Végleges PM implantáció</i>	76 (31.1%)	59 (30.4%)	17 (34%)	0.429	12 (24%)	17 (34%)	0.274
<i>Szívamponád</i>	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0.624	0	0	NA
<i>Anulusz ruptúra</i>	0	0	0	NA	0	0	NA
<i>Helytelen billentyű implantáció</i>	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0.624	0	0	NA
<i>Második billentyű implantáció szükségessége</i>	0	0	0	NA	0	0	NA
<i>Beavatkozás után észlelt AI (III vagy IV stádium)</i>	0	0	0	NA	0	0	NA

6. Táblázat A beavatkozást követően (<72 óra a műtét után) észlelt klinikai események alakulása a teljes vizsgált populációban továbbá a bikuspidális és trikuspidális aorta billentyű anatómiával rendelkező betegek összehasonlítása tükrében. A klinikai kimenetek a VARC-2 definíciók szerint vannak meghatározva.

30 napos klinikai végpontok a VARC-2 definíciók szerint	Párosítatlan összehasonlítás (n=269)			Párosított összehasonlítás (n=52)			p value
	<i>Trikuszipidális</i> (n=217)	<i>Bikuspidális</i> (n=52)	<i>Trikuszipidális</i> (n=217)	<i>Bikuspidális</i> (n=52)	<i>Trikuszipidális</i> (n=217)		
30 napos összessített klinikai végpontok (n=269)	No. (%) of events						
<i>Összhalálozás</i>	5 (1.8%)	5 (2.3%)	0	0.269	0	0	NA
<i>Szív eredetű halálozás</i>	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0.623	0	0	NA
<i>Össz sztrók</i>	3 (1.2%)	2 (0.9%)	1 (1.9%)	0.537	0	1 (1.9%)	0.315
<i>Életet veszélyeztető vérzés</i>	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0.623	0	0	NA
<i>Akut veseelégtelenség (2-es vagy 3-as stádium)</i>	2 (2.4%)	2 (0.9%)	0	0.486	0	0	NA
<i>Koszorúsérelzáródás</i>	0	0	0	NA	0	0	NA
<i>Nem jelentős érrendszeri szövődmény</i>	19 (7.1%)	15 (6.9%)	4 (7.7%)	0.844	3 (5.7%)	4 (7.7%)	0.696
<i>Jelentős érrendszeri szövődmény</i>	7 (2.6%)	5 (2.3%)	2 (3.8%)	0.530	0	2 (3.8%)	0.475
<i>Végleges PM implantáció</i>	76 (31.1%)	59 (30.4%)	17 (34%)	0.429	12 (24%)	17 (34%)	0.274
<i>Ismételt beavatkozást indokló műbillentyű diszfunkció (BAV, TAVI, vagy SAVR)</i>	0	0	0	NA	0	0	NA
<i>NYHA III-as vagy IV-es funkcionális státusz</i>	2 (2.4%)	2 (0.9%)	0	0.621	0	0	NA
<i>Műbillentyű endocarditis</i>	0	0	0	NA	0	0	NA
<i>Műbillentyű trombózis</i>	0	0	0	NA	0	0	NA
<i>Trombo-embóliás események</i>	0	0	0	NA	0	0	NA

7. Táblázat VARC-2 definíciók szerinti klinikai végpontok alakulása a 30 napos utánkövetés során a teljes populációban illetve a bikuszipidális és trikuszipidális aorta billentyű anatómiával rendelkező betegek összehasonlítása tükrében.

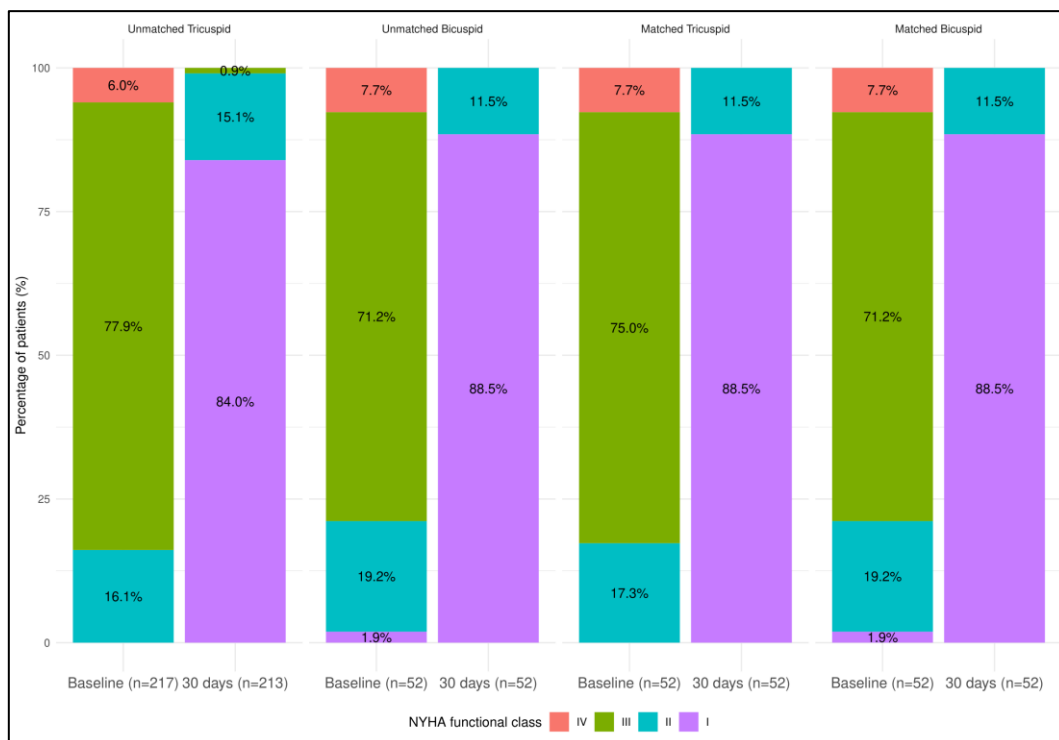
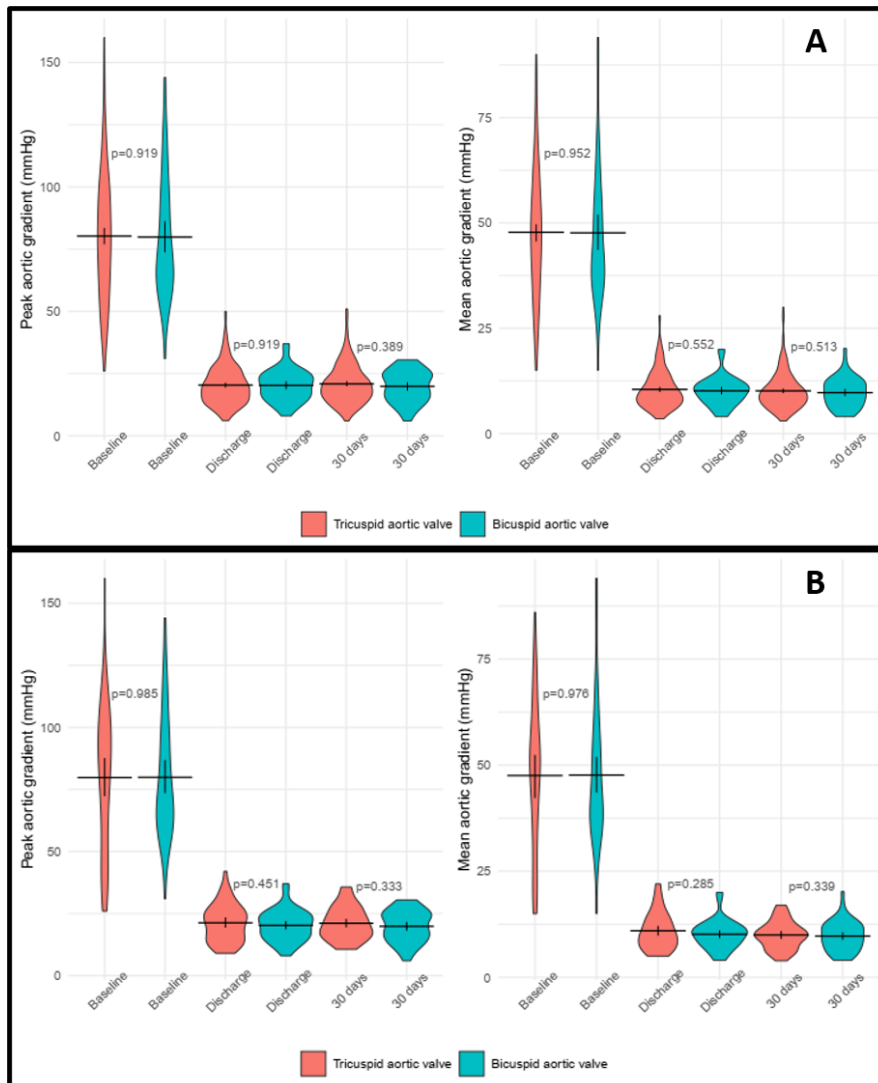


Figure 4. A NYHA funkcionális státusz alakulása a bikuszipidális és trikuszipidális aorta billentyű anatómiával rendelkező betegek tükrében. A NYHA stádium szignifikánsan javult minden betegcsoportban a kiindulási helyzet és a 30 napos utánkövetés összehasonlításában. vizsgálva (NYHA III/IV betegszám vs. NYHA I/II betegszám, $p < 0.0001$ minden összehasonlításnál).

5.2.5. Szívvultrahangos eredmények

A TAVI beavatkozást követően nem észleltünk szignifikáns különbséget a TAV és BAV összehasonlításban a bal kamrai szisztolés funkció (LVEF), az aorta csúcsgrádiens (pAVG) és az átlaggrádiens (mAVG) tekintetében, sem a kórházból történő elbocsátás sem pedig a 30 napos utánkövetés során. Paravalvuláris szivárgás (mérsékelt vagy annál súlyosabb fokozat) a BAV betegeknél nem észleltünk, és TAV betegeknél is csak kis mértékben volt észlelhető. Ezen kedvező szívvultrahangos eredmények mind a párosítatlan mind a párosított összehasonlításban megfigyelhetőek voltak. A részletes adatok a 5. ábrán láthatók.



5. Ábra A aorta csúcsgrádiens illetve átlaggrádiens alakulása a vizsgált periódusban. Párosítatlan összehasonlítás (panel A) illetve párosított összehasonlítás (panel B).

5.3. Megbeszélés

A jelen tanulmányt annak vizsgálatára végeztük, hogy elemezzük a TAVI beavatkozás biztonságát, hatékonyságát, és klinikai eredményességét az új ballon asszisztált Myval billentyű-rendszer használatával bikuszpídális aortabillentyű anatómiában, és összehasonlítsuk ezen eredményeket a trikuszpídális aortabillentyűsztenózissal kezelt betegek eredményeivel. A főbb megállapításaink a következők:

1. A TAVI eljárás a Myval rendszerrel biztonságos, tekintettel arra hogy a VARC-2 definíciók alapján, nem igazoltunk szignifikáns különbséget a két kohort között, függetlenül az összehasonlítás módjától.

2. A TAVI eljárás a Myval rendszerrel hatékony, tekintettel arra, hogy nem igazoltunk szignifikáns különbséget a két kohort között a hemodinamikai paraméterek tekintetében. Ráadásul az ARI érték a BAV betegcsoportban TAVI műtét után szignifikánsan magasabb volt mint a TAV betegcsoportban.

3. A használt méretezési metodika, valamint a széles méretválaszték lehetővé teszi, hogy minden betegnél elvégezhető a TAVI beavatkozás, függetlenül az anatómiai méretektől. A bikuszpídális betegeknél jelentősen alacsonyabb volt az ún. „oversizing“ mértéke, a trikuszpídális betegekhez hasonlítva.

4. A jelentős komplikációk hiánya mellett megemlítendő a végleges PM implantáció magas aránya mindkét csoportban. Ugyanakkor, nem észleltünk szignifikáns különbséget kockázati tényezőkben a BAV és TAV betegek között a PM implantációra vonatkozóan, kivéve hogy a BAV betegeknél a nem párosított összehasonlításban egy tendencia igazolódott a magasabb aorta billentyű kalcium pontszámra.

5.4. Konklúzió

Az új ballon asszisztált műbillentyű-rendszer alkalmazása biztonságos és hatékony a bikuszpídális betegeknél a műtėti eredmények és a 30 napos utánkövetés alapján a trikuszpídális betegekkel történt összehasonlítás tükrében. A standard méretek mellett a köztes és extra méretek egy további hozzáadott értéket képviselnek a BAV anatómia esetén, tekintettel arra, hogy nem volt sem anulusz repedés sem mérsékelt vagy annál súlyosabb PVL. Ez a billentyű-rendszer kombinálja a ballon asszisztált és az öntáguló billentyű-rendszerek ismert pozitív jellemzőit azok negatív tulajdonságai nélkül. Az eredményeink alapján a magas

végleges PM arány a betegek hozott tulajdonságainak tudható be és nem a készülékkel kapcsolatos szövődmények.

6. Konklúzió és új eredmények

Tanulmányunk alapján elmondható, hogy egy jól képzett központban a TAVI-program biztonságosan elindítható, feltéve, hogy az implantáló orvosok követik a beavatkozás standardizált lépéseit. Azonban jelenleg nincs egyértelmű ajánlás arra vonatkozóan, hogy melyik műbillentyű-rendszerrel érdemes kezdeni, és hogy a tanulási fázisban különböző rendszerek használata biztonságos és hatékony-e. Eredményeink ezt az elméletet alátámasztják, mely alapján elmondhatjuk, hogy az eltérő anatómiai paraméterekkel rendelkező páciensek esetében a különböző rendszerek előnyeit és hátrányait ismerve, a végső döntést betegre szabottan lehet meghozni. Így elkerülhető az „egy rendszer minden betegre jó” megközelítés már a tanulási fázisban

A behatolási kapu sebészi megközelítéséről a teljes perkután technika bevezetéséhez az ultrahang vezérelt szűrés alkalmazása elengedhetetlen a magas sikerarány eléréséhez, mely a releváns vérzés/érkomplikációk hiányához vezethet, mint a beavatkozás egyik fő korlátja.

Az első 100 beteg adatainak eredményeit vizsgálva, akiknél az új ballon asszisztált Myval rendszert használtuk, azt igazoltuk, hogy ezen rendszer biztonságos és hatékony. Az egyedi széles méretválaszték lehetőséget ad az operátoroknak arra, hogy a páciensek anatómiai paramétereit figyelembe véve a legmegfelelőbb billentyűméretet válasszák ki. Továbbá, ezt a rendszert használva, kombinálhatjuk ballon asszisztált rendszerek azon technikai előnyét, mely alacsony PVL arány biztosít és az öntáguló rendszerek azon előnyét, mely alacsony anulusz ruptúra arányt biztosít.

További előnye ennek a rendszernek az aktívan kormányozható műbillentyűt szállító katéter, amely lehetővé teszi az aortaívben történő aktív eszközmanipulációt. Ennek segítségével elkerülhető az eszköz és az aorta ateroszklerotikus plakkjainak direkt érintkezése, ami csökkentheti a TIA vagy a sztrók előfordulásának gyakoriságát. A tanulmányunkban igazolt alacsony agyi érkatasztrófa aránya alátámasztják ezt a hipotézist.

Az eredményeink megerősítik, hogy az új billentyű-rendszer széles méretválasztéka jelentős hozzáadott értéket képvisel. Összehasonlítva a TAVI eredményeket a BAV anatómiájú és a TAV anatómiával rendelkező betegeknél, bebizonyítottuk, hogy a TAVI beavatkozás a Myval THV rendszerrel biztonságos, mivel a VARC-2 definiálta eredményekben nem volt jelentős különbség. A biztonságon túl hatékonyság is igazolható volt, tekintettel arra hogy a hemodinamikai teljesítményben BAV és TAV betegek között jelentős különbség nem volt igazolható sem invazív sem non-invazív mérések alapján. Ráadásul a BAV anatómia esetében a műtétet követően számított ARI érték szignifikánsan magasabb volt. A standard és a köztes/extra méretek széles választéka lehetővé tette, hogy minden beteg számára a TAVI eljárás kivitelezhető legyen, függetlenül a beteg anatómiai méreteitől. Továbbá a BAV betegek esetében alkalmazható volt az alulméretezésre való törekvés a CT vizsgálatok alapján. A jelentős mechanikai szövődmények hiánya mellett megemlítendő a végleges PM implantáció magas aránya mindkét csoportban. Ugyanakkor elemzéseink alapján ez a magasabb arány inkább a betegjellemzőkkel volt kapcsolatos és nem a készülék technikai paramétereire kapcsolódó.

7. A szerző publikációi

7.1. A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények

1, **Balázs Magyar, MD**; Bálint Kittka, MD; Ilona Goják, MD; Kristóf Schönfeld, MD; László Botond Szapáry, MD; Mihály Simon, MD; Rudolf Kiss MD, Andrea Bertalan MD; Edit Várady MD, Phd, András Gyimesi, MSc; István Szokodi, MD, Phd, DSc; Iván Horváth, MD, Phd. Learning curve for starting a successful single-centre TAVR programme with multiple devices: early and mid-term follow-up. J. Clin. Med. 2024, 13(4), 1088; **Impact Factor: 3.9, Q1**

2, **Balázs Magyar, MD**; Bálint Kittka, MD; Ilona Goják, MD; Gábor Kasza, MD; Kristóf Schönfeld, MD; László Botond Szapáry, MD; Mihály Simon, MD; Rudolf Kiss MD, Andrea Bertalan MD; Edit Várady MD, Phd, András Gyimesi, MSc; István Szokodi, MD, Phd, DSc; Iván Horváth, MD, Phd. Single centre experience with the balloon-expandable Myval transcatheter aortic valve system with the first 100 patients: 30-day and 1-year follow-up. Catheter Cardiovasc Interv. 2023;1–14. **Impact Factor: 2.585, Q1**

3, **Balázs Magyar, MD**; Bálint Kittka, MD; Ilona Goják, MD; Kristóf Schönfeld, MD; László Botond Szapáry, MD; Mihály Simon, MD; Rudolf Kiss MD, Andrea Bertalan MD; Edit Várady MD, Phd, András Gyimesi, MSc; István Szokodi, MD, Phd, DSc; Iván Horváth, MD, Phd. Single-Center Experience with the Balloon-Expandable Myval Transcatheter Aortic Valve System in Patients with Bicuspid Anatomy: Procedural and 30-Day Follow-Up. Journal of Clinical Medicine. 2024 Jan; 13(2): 513. **Impact Factor: 3.9, Q1**

7.2. A dolgozat témájához nem kapcsolódó egyéb közlemények

1, **Magyar B**, Lukács E, Horváth I: Az elektromechanikus térképezési rendszer (NOGA) szerepe a kardiológiában Cardiologia Hungarica, 40:3, 216-220 (2010)

2, Szabó Gy, Berta B, **Magyar B**, Horváth I Coroflex Please és cyper típusú gyógyszerkibocsátó stentek beültetésének hosszú távú utánkövetése: Miben segíthetnek az új stentgenerációk? CARDIOLOGIA HUNGARICA 40 : 2 pp. 110-114. , 5 p. (2010)

3, Komocsi A, Pinter T, Faludi R, **Magyar B**, Bozo J, Kumanovics G, Minier T, Radics J, Czirjak L Overlap of coronary disease and pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 69 : 1 pp. 202-205. , 4 p. (2010)

- 4, Pintér T, Faludi R, **Magyari B**, Vorobcsuk A, Kumánovics G, Minier T, Czirják L, Komócsi A Mechanism of coronary flow reserve reduction in systemic sclerosis, insight from intracoronary pressure wire studies RHEUMATOLOGY (UNITED KINGDOM) 50 : 4 pp. 781-788. , 8 p. (2011)
- 5, Lukács E, **Magyari B**, Tóth L, Petrás Zs, Repa I, Koller Á, Horváth I: Overview of large animal myocardial infarction models Acta Physiol. 2012;99,4, 365-381.
- 6, Gaszner B, Lenkey Z, Illyés M, Sárszegi Z, Horváth IG, **Magyari B**, Molnár F, Kónyi A, Cziráki A Comparison of Aortic and Carotid Arterial Stiffness Parameters in Patients With Verified Coronary Artery Disease CLINICAL CARDIOLOGY 35 : 1 pp. 26-31. , 6 p. (2012)
- 7, Aradi D, Rideg O, Vorobcsuk A, Magyarlaki T, **Magyari B**, Kónyi A, Pintér T, Horváth IG, Komócsi A Justification of 150 mg clopidogrel in patients with high on-clopidogrel platelet reactivity EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION 42 : 4 pp. 384-392. , 9 p. (2012)
- 8, Lukács E, **Magyari B**, Tóth L, Petrás Zs, Petneházy Ö, Simor T, Gyöngyösi M, Repa I, Koller Á, Róth E, Horváth IG: Evaluation of experimental myocardial infarction models via electromechanical mapping and magnetic resonance imaging Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 91 : 8 pp. 617-624. , 8 p. (2013).
- 9, Aradi D, Tornyos A, Pinter T, Vorobcsuk A, Konyi A, Falukozi J, Veress G, **Magyari B**, Horvath IG, Komocsi A Optimizing P2Y12 receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY 63 : 11 pp. 1061-1070. , 10 p. (2014)
- 10, Tornyos A, Aradi D, Horvath IG, Konyi A, **Magyari B**, Pinter T, Vorobcsuk A, Tornyos D, Komocsi A Clinical outcomes in patients treated for coronary in-stent restenosis with drug-eluting balloons: Impact of high platelet reactivity PLOS ONE 12 : 12 Paper: e0188493 , 13 p. (2017).
- 11, Babocsy Dóra, Horváth Iván, Szokodi István, Makszin Lilla, **Magyari Balázs**, Kittka Bálint, Schönfeld Kristóf, Szapáry László Trimetazidin hatása a primer perkután koronáriaintervención átesett akut koronária-szindrómás betegekben. Szisztematikus irodalmi áttekintés és metaanalízis CARDIOLOGIA HUNGARICA 51 pp. 307-313. , 7 p. (2021).
- 12, Szapary Laszlo B., Szakacs Zsolt, Farkas Nelli, Schonfeld Kristof, Babocsay Dora, Gajer Mate, Kittka Balint, **Magyari Balazs**, Hegyi Peter, Szokodi Istvan, Horvath Ivan G. The Effect of Magnesium on Reperfusion Arrhythmias in STEMI Patients, Treated With PPCI. A Systematic Review With a Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis FRONTIERS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE 7 Paper: 608193 , 11 p. (2021)

8. Köszönetnyilvánítás

Szeretném kifejezni hálámat mindazoknak, akik lehetővé tették számomra, hogy elkészítsem ezt a dolgozatot.

Először is szeretném megköszönni Prof. Dr. Horváth Iván-nak, a témavezetőmnek, hogy támogatta klinikai és tudományos pályafutásomat, és lehetővé tette számomra ennek a dolgozatnak a megírását. Továbbá köszönet Prof. Dr. Szokodi István-nak, a Doktori Program vezetőjének, aki segített a publikációk elkészítésében.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Cziráki Attila-nak, a Szívgyógyászati Klinika igazgatójának, hogy lehetőséget biztosított számomra a dolgozatom megírására a klinikán.

Kiemelt köszönet mindazoknak a társszerzőknek, akik hozzájárultak és együttműködtek a TAVI programunk létrehozásában, értékes tanácsokat és javaslatokat nyújtva.

Szeretném megköszönni Dr. Kittka Bálint, Dr. Porpáczy Adél PhD, Dr. Schönfeld Kristóf és Dr. Kupó Péter, PhD kedves barátaimnak és kollégáimnak támogatását és tanácsaikat.

Fontos kiemelni, hogy elengedhetetlen volt ennek a dolgozatnak a létrehozásában a Szívgyógyászati Intézet minden tagjának (orvos kollégák, ápolók, asszisztensek) a munkája.