

lek. Michał Walczewski

**„Odległa obserwacja wybranych grup pacjentów po
przezskórnej implantacji zastawki aortalnej”**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. Janusz Kochman

**Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Aleksandra Gąsecka-van der
Pol**

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2025 r.

Słowa kluczowe:

zwężenie zastawki aortalnej, immunosupresja, dwupłatkowa zastawka aortalna, wyniki leczenia, przezskórna implantacja zastawki aortalnej

Keywords:

aortic stenosis, immunosuppression, bicuspid aortic valve, outcomes, transcatheter aortic valve implantation

6. Dedykacje i podziękowania

Poniższa praca doktorska nie powstałaby, gdyby nie pomoc i zaufanie mojego Promotora prof. dr hab. n. med. Janusza Kochmana oraz wsparcie Promotor pomocniczej dr hab. n. med. Aleksandry Gąseckiej-van der Pol.

Dziękuję również Kierownikom i Zespołowi I Katedry i Kliniki Kardiologii UCK WUM, a w szczególności [w kolejności alfabetycznej]: prof. dr hab. n. med. Krzysztofowi Filipiakowi, prof. dr hab. n. med. Marcinowi Grabowskiemu, prof. dr hab. n. med. Agnieszce Kapłon-Cieślickiej, prof. dr hab. n. med. Grzegorzowi Opolskiemu, dr n. med. Ewie Pędzich-Placha, dr n. med. Adamowi Rdzankowi, dr Eulalii Welk.

Pracę dedykuję mojej rodzinie – żonie, dzieciom i rodzicom.

Michał Walczewski

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską:

1. **Walczewski M**, Gasecka A, Huczek Z, Rymuza B, Kochman J. Ten-year experience with transcatheter aortic valve implantation in bicuspid aortic valve: lessons learned and future perspectives. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2021 Sep;17(3):251-258.
doi: 10.5114/aic.2021.109226.
Impact Factor **1,065** MNiSW 40 pkt
2. Gasecka A*, **Walczewski M***, Witkowski A, Dabrowski M, Huczek Z, Wilimski R, Ochała A, Parma R, Scisło P, Rymuza B, Zbroński K, Szwed P, Grygier M, Ołasińska-Wiśniewska A, Jagielak D, Targoński R, Opolski G, Kochman J. Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jun 21;9:894497.
doi: 10.3389/fcvm.2022.894497.
* - wspólne pierwsze autorstwo
Impact Factor **3,600** MNiSW 40 pkt
3. **Walczewski M**, Gasecka A, Witkowski A, Dabrowski M, Huczek Z, Wilimski R et al. Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppression-treated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis. *Advances in Interventional Cardiology/Postępy w Kardiologii Interwencyjnej*. 2023;19(3):251-256.
doi:10.5114/aic.2023.131478.
Impact Factor **1,5** MNiSW 70 pkt

Łącznie: Impact Factor 6,165 MNiSW 150 pkt

Publikacje będą cytowane w pracy jako pozycje 1-3

Spis treści

1. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	7
2. STRESZCZENIE	8
3. SUMMARY	10
4. WSTĘP	12
4.1 Szczególne grupy pacjentów poddawanych przezskórnej wymianie zastawki aortalnej.....	12
4.2 Pacjenci z dwupłatkową zastawką aortalną kwalifikowani do wymiany zastawki aortalnej.....	13
4.3 Pacjenci z wywiadem stosowania immunosupresji kwalifikowani do wymiany zastawki aortalnej	15
4.4 Osiągnięcie naukowe na tle dotychczasowego stanu wiedzy.....	16
4.5 Uzasadnienie połączenia wskazanych publikacji w jeden cykl.....	17
5. CEL PRACY	18
6. KOPIE OPUBLIKOWANYCH PRAC	19
6.1 Ten-year experience with transcatheter aortic valve implantation in bicuspid aortic valve: lessons learned and future perspectives	19
6.2 Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study	28
6.3 Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppression-treated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis.....	37
6.4 Aneks: dodatek internetowy do opublikowanych prac.....	44
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	47
8. OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ	49
9. OŚWIADCZENIA WSPÓLAUTORÓW	50

10. PIŚMIENNICTWO.....	87
-------------------------------	-----------

1. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AS: *aortic stenosis* – zwężenie zastawki aortalnej

BAV: *bicuspid aortic valve* – dwupłatkowa zastawka aortalna

IM: *immunosuppression* - immunosupresja

PVL: *paravalcular leak* – przeciek okołozastawkowy

TAV: *tricuspid aortic valve* – trójpłatkowa zastawka aortalna

TAVI: *transcatheter aortic valve implantation* – przezskórna implantacja zastawki aortalnej

2. STRESZCZENIE

Wprowadzenie:

Zwężenie zastawki aortalnej (AS) to najczęstsze schorzenie zastawkowe u starszych osób, występujące u co ósmej osoby powyżej 75. roku życia. Zaawansowana, objawowa AS wiąże się z wysokim ryzykiem zgonu – połowa pacjentów umiera w ciągu dwóch lat od pojawienia się objawów. Przewodna wymiana zastawki aortalnej (TAVI) jest obecnie uznawanym rozwiązaniem, szczególnie rekomendowanym dla chorych powyżej 75 roku życia oraz osób z wysokim ryzykiem powikłań po klasycznym zabiegu chirurgicznym.

Decyzja o wyborze TAVI lub chirurgicznej wymiany zastawki powinna być podejmowana przez interdyscyplinarny zespół specjalistów, tzw. Kardiogrupę na podstawie całości obrazu klinicznego pacjenta. O ile ogólne wskazania do wyboru odpowiedniej metody leczenia są dobrze określone, to decyzja nie jest oczywista w pewnych szczególnych grupach pacjentów. Na podstawie doświadczeń własnych naszego ośrodka do tych grup pacjentów zaliczyliśmy między innymi pacjentów z dwupłatkową zastawką aortalną (BAV) i pacjentów z wywiadem stosowania immunosupresji.

Cel pracy:

Celem poniższego badania była ocena wewnątrzszpitalnych oraz odległych wyników leczenia metodą TAVI pacjentów z BAV oraz pacjentów z wywiadem stosowania immunosupresji.

Metodyka: Przygotowaliśmy rejestr pacjentów poddanych procedurze TAVI w pięciu doświadczonych ośrodkach akademickich w Polsce, a następnie poddaliśmy go analizie. Wszyscy chorzy w rejestrze zostali zakwalifikowani do TAVI przez lokalne interdyscyplinarne Kardiogrupy. Ośrodki uczestniczące w badaniu stosowały ujednolicone definicje do zbierania danych klinicznych. Dane dotyczące śmiertelności długoterminowej zostały pozyskane z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia w Polsce. W części dotyczącej BAV, grupa badana obejmowała pacjentów z objawową, ciężką AS o morfologii dwupłatkowej. Grupę kontrolną wybrano spośród pacjentów z zastawką aortalną trójpłatkową (TAV), wykorzystując metodę analizy „propensity score” w stosunku 1:3. W części dotyczącej oceny wpływu immunosupresji spośród wszystkich pacjentów uwzględnionych w rejestrze wybrano osoby, które przed zabiegiem przez co najmniej 30 dni stosowały przewlekłą terapię immunosupresyjną (grupa badana). Grupę

kontrolną wybrano spośród pacjentów nieleczonych immunosupresją, również wykorzystując metodę analizy „propensity score”.

Wyniki:

W rejestrze zebrano dane na temat 1 451 pacjentów, którzy przeszli procedurę TAVI. W części dotyczącej BAV wyodrębniono dwie grupy: 130 pacjentów z BAV oraz 390 pacjentów z TAV. Śmiertelność ze wszystkich przyczyn była porównywalna w obu grupach do 10 lat po zabiegu TAVI (HR 1,09, 95% CI: 0,77–1,51). Częstość skutecznie przeprowadzonego zabiegu oraz śmiertelność wewnątrzszpitalna były podobne w obu grupach (96% vs. 95%, $p = 0,554$ oraz 2,3% vs. 2,1%, $p = 0,863$, odpowiednio). Umiarkowany lub ciężki przeciek okołozastawkowy (PVL) obserwowano u 2% pacjentów w obydwu grupach ($p = 0,846$). Odnotowaliśmy również trend w kierunku większej częstości udarów u pacjentów z BAV (5 vs. 2%, $p = 0,078$). Wśród pacjentów z BAV, śmiertelność ze wszystkich przyczyn była porównywalna między pacjentami otrzymującymi protezy samorozprężalne i rozprężane na balonie (HR 1,02, 95% CI: 0,52–1,99), a niższa w przypadku protez nowej generacji w porównaniu do zastawek starszej generacji (HR 0,27, 95% CI: 0,12–0,62).

W części dotyczącej wpływu immunosupresji, przeanalizowano dwie dopasowane metodą „propensity score” grupy: 25 pacjentów z wywiadem stosowania immunosupresji i 75 pacjentów bez takiego wywiadu. W czasie mediany obserwacji wynoszącej 2,7 roku po zabiegu TAVI, nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem śmiertelności ze wszystkich przyczyn ($p = 0,465$; HR = 0,73; 95% CI: 0,30–1,77). Częstość występowania powikłań naczyniowych dużego stopnia (4,0% vs. 5,3%) była podobna w obu grupach ($p = 1,000$). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w złożonym punkcie końcowym łączącym krwawienia zagrażające życiu lub powodujące trwałe upośledzenie, powikłania naczyniowe dużego stopnia, udary oraz nową implantację rozrusznika serca (40,0% vs. 20,0%, $p = 0,218$).

Wnioski:

Pacjenci, którzy przeszli zabieg TAVI z powodu stenozы BAV mieli porównywalną śmiertelność do pacjentów z TAV przez okres do 10 lat po zabiegu. Skuteczność zabiegu, śmiertelność szpitalna, powikłania proceduralne oraz częstość występowania przecieku okołozastawkowego (PVL) były porównywalne między grupami. Wysoka częstość powikłań neurologicznych (5%) u pacjentów z BAV wymaga dalszych badań. Nie

stwierdzono istotnych statystycznie różnic w długoterminowej śmiertelności ani częstości powikłań po zabiegu TAVI u pacjentów z wywiadem leczenia immunosupresyjnego w porównaniu do pacjentów bez takiego leczenia w przeszłości. Wyniki naszego badania wskazują, że TAVI może być skuteczną i bezpieczną metodą leczenia u pacjentów z BAV i wywiadem stosowania immunosupresji.

3. SUMMARY

Introduction:

Aortic valve stenosis (AS) is the most common valvular disease in the elderly, affecting one in eight individuals over 75 years of age. Advanced symptomatic AS is associated with a high risk of mortality, with half of the patients dying within two years of symptom onset. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is now an established treatment option, particularly recommended for patients over 75 years old and those at high risk of complications from conventional surgical procedure. The decision to choose between TAVI and surgical aortic valve replacement should be made by a multidisciplinary team of specialists, the so-called Heart Team, based on a comprehensive assessment of the patient's clinical profile. While general guidelines for selecting the appropriate treatment method are well-defined, the decision is less straightforward in certain specific patient groups. Based on the clinical experience of our center, such groups include patients with bicuspid aortic valve (BAV) morphology and those with a history of immunosuppressive therapy.

Objective: The aim of this study was to evaluate in-hospital and long-term outcomes of TAVI in patients with BAV and those with a history of immunosuppressive therapy.

Methods: We developed a registry of patients who underwent TAVI procedures across five experienced academic centers in Poland. All patients included in the registry were qualified for TAVI by local multidisciplinary Heart Teams. The participating centers utilized standardized definitions for collecting clinical data. Long-term mortality data were obtained from the Polish National Health Fund database. For the BAV subgroup, the study population comprised patients with symptomatic, severe AS and bicuspid valve morphology. The control group included patients with tricuspid aortic valves (TAV) selected using propensity score matching at a 1:3 ratio. For the subgroup assessing the impact of immunosuppressive therapy, the study group consisted of patients who had been on chronic immunosuppressive therapy for at least 30 days prior to the procedure. The

control group comprised patients not receiving immunosuppressive therapy, selected using propensity score matching.

Results:

The registry included data from 1,451 patients who underwent TAVI. In the BAV analysis, two groups were identified: 130 patients with BAV and 390 patients with TAV. All-cause mortality was comparable between the groups up to 10 years post-TAVI (HR 1.09, 95% CI: 0.77–1.51). The rates of successful procedure completion and in-hospital mortality were similar (96% vs. 95%, $p = 0.554$ and 2.3% vs. 2.1%, $p = 0.863$, respectively). Moderate to severe paravalvular leak (PVL) at discharge was observed in both groups with similar incidence (2 vs. 2%, $p = 0.846$). We also noted a trend to higher stroke rates in patients with BAV (5 vs. 2%, $p = 0.078$). Among BAV patients, all-cause mortality was comparable between those receiving self-expanding and balloon-expandable prostheses (HR 1.02, 95% CI: 0.52–1.99). However, mortality was lower with new-generation prostheses compared to older-generation valves (HR 0.27, 95% CI: 0.12–0.62).

In the immunosuppression analysis, two matched groups were examined: 25 patients with a history of immunosuppressive therapy and 75 patients without such a history. Over a median follow-up period of 2.7 years post-TAVI, there were no significant differences in all-cause mortality between the groups ($p = 0.465$; HR = 0.73; 95% CI: 0.30–1.77). The incidence of major vascular complications was comparable (4.0% vs. 5.3%, $p = 1.000$). No statistically significant differences were observed in the composite endpoint comprising life-threatening or disabling bleeding, major vascular complications, stroke, and new pacemaker implantation (40.0% vs. 20.0%, $p = 0.218$).

Conclusions:

Patients undergoing TAVI for BAV-related AS demonstrated comparable long-term mortality to those with TAV up to 10 years post-procedure. Procedure success rates, in-hospital mortality, procedural complications, and the incidence of paravalvular leakage (PVL) were similar between the groups. The high rate of neurological complications (5%) among BAV patients warrants further investigation. There were no statistically significant differences in long term mortality and complications rates after TAVI in patients with the history of immunosuppressive treatment compared to patients without such history. Results of our study indicate that TAVI can be safe and reliable treatment option in patients with BAV and history of immunosuppression

4. WSTĘP

4.1 Szczególne grupy pacjentów poddawanych przezskórnej wymianie zastawki aortalnej

Stenoza zastawki aortalnej (AS) jest najczęstszą wadą zastawkową u osób starszych a jedna na osiem osób powyżej 75. roku życia będzie miała rozpoznaną AS [1,2]. Ciężka, objawowa AS stanowi istotne zagrożenie dla życia chorego z 50% wskaźnikiem śmiertelności w ciągu 2 lat od momentu wystąpienia objawów [3]. Klasycznie pacjenci ci poddawani byli operacji chirurgicznej wymiany zastawki aortalnej, której początki datuje się na lata 60. XX wieku [4]. W 2002 prof. Alain Cribier dokonał pierwszej wymiany zastawki aortalnej metodami kardiologii interwencyjnej, rewolucjonizując tym samym leczenie pacjentów, którzy do tego czasu byli dyskwalifikowani z leczenia operacyjnego [5].

Przezskórna implantacja zastawki aortalnej (TAVI) jest współcześnie jedną z uznanych metod leczenia AS, szczególnie preferowaną u pacjentów powyżej 75. roku życia i/lub wysokim ryzykiem zgonu okołoperacyjnego po chirurgicznej wymianie zastawki [6]. Liczba wykonanych procedur TAVI rośnie każdego roku, a rozszerzenie wskazań do zastosowania tej metody do pacjentów niskiego ryzyka chirurgicznego lub z niedomykalnością zastawki aortalnej jest bardziej niż prawdopodobne [7].

Chociaż TAVI wiąże się z satysfakcjonującym długoterminowym rokowaniem, powikłania związane z tą procedurą obejmują zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, zagrażające życiu krwawienia, udar mózgu oraz powikłania w miejscu dostępu naczyniowego, które silnie korelują ze śmiertelnością szpitalną i długoterminową [8]. Ogólne zalecenia dotyczące wyboru metody leczenia AS pomiędzy chirurgiczną a przezskórną są dobrze opisane, istnieją jednak pewne szczególne grupy pacjentów, w których wybór preferowanego rodzaju zabiegu nie jest jednoznaczny. Wątpliwości co do wyboru optymalnej metody obejmują między innymi pacjentów z wywiadem stosowania immunosupresji oraz pacjentów z dwupłatkową zastawką aortalną (BAV). Jest to związane z faktem, że klasyczne podejście w kwalifikacji pacjentów do TAVI było oparte o skalę ryzyka i choroby współistniejące. BAV początkowo stanowiła przeciwwskazanie do TAVI a pacjenci z zastawką dwupłatkową nie byli włączani do randomizowanych badań klinicznych. Podobnie było z pacjentami z wywiadem immunosupresji. Ilość dostępnych badań i obserwacji klinicznych dotycząca tej grupy chorych jest znikoma, a

przebyte leczenie immunosupresyjne może potencjalnie mieć wpływ na rokowanie pacjenta po wymianie zastawki.

Jest to tym bardziej aktualne, iż zgodnie z obecnymi wytycznymi ostateczna kwalifikacja do zabiegów zastawkowych powinna być podejmowana na posiedzeniach zespołu ekspertów tzw. Kardiogrupy, która „powinna integrować dane kliniczne, anatomiczne i proceduralne, wykraczając poza konwencjonalne skale ryzyka, a także uwzględniać świadomy wybór leczenia przez pacjenta” [6]. Według zaleceń powyższy zespół powinien składać się z doświadczonych specjalistów w dziedzinach kardiologii zachowawczej i interwencyjnej, kardiochirurgii oraz obrazowania w trakcie procedur inwazyjnych a także kardioanestezjologów. Szczególnie podkreślane jest więc znaczenie indywidualnego dobierania najlepszej terapii do pacjenta, gdyż w przypadku zabiegów zastawkowych należy wziąć pod uwagę wiele czynników dotyczących chorego. Posiadamy więc ogólne wytyczne postępowania, jednak ostatecznie konieczna jest indywidualizacja terapii w oparciu o możliwie jak najbardziej wiarygodne dane z badań klinicznych.

Podstawowym celem poniższej pracy doktorskiej było stworzenie wielośrodkowego rejestru, który pozwoliłby na zebranie danych o tych grupach chorych poddawanych TAVI. Publikacja nr 1 opisuje dotychczasowe doświadczenia naszego ośrodka z pacjentami z BAV a także omawia dostępny stan wiedzy na temat tej grupy chorych. Szczegółowy opis stworzonego rejestru, lista ośrodków, metodyka, ilość włączonych pacjentów i opis wyników przedstawione są w Publikacjach nr 2 i 3.

4.2 Pacjenci z dwupłatkową zastawką aortalną kwalifikowani do wymiany zastawki aortalnej

Dwupłatkowa zastawka aortalna jest najczęstszą wrodzoną wadą serca u dorosłych, występującą u 1–2% populacji [9]. BAV wiąże się nie tylko z przyspieszoną degeneracją zastawki aortalnej, ale również z innymi nieprawidłowościami, w tym poszerzeniem aorty piersiowej, koarktacją aorty oraz zwiększonym ryzykiem infekcyjnego zapalenia wsierdza[10-12]. W związku z powyższym, pacjenci z BAV częściej wymagają wymiany zastawki aortalnej w młodszym wieku niż osoby z zastawką trójpłatkową (TAV). Przewlekła implantacja zastawki aortalnej stała się podstawowym sposobem leczenia AS u pacjentów z podwyższonym ryzykiem operacyjnym, stopniowo

rozszerzając się na pacjentów o średnim i niskim ryzyku [13-15]. Ponieważ jednak anatomiczne uwarunkowania BAV uznawane były uprzednio za względne przeciwwskazanie do TAVI, pacjenci z BAV byli wykluczani z dotychczasowych randomizowanych badań klinicznych dotyczących przeszskórnej wymiany zastawki [13,15].

Główne obawy związane z TAVI u pacjentów z BAV obejmowały między innymi wyższe ryzyko nieprawidłowego umiejscowienia i niedostatecznego rozprężenia protezy na skutek masywnych zwapnień częściej obecnych w przypadku BAV. Powikłania te mogą prowadzić do powstawania istotnych przecieków okołozastawkowych (PVL), zwiększonego ryzyka pęknięcia opuszki aorty oraz większego ryzyka zamknięcia światła ujęść tętnic wieńcowych czy szybszej degeneracji bioprotez [16].

Z uwagi na szybki rozwój i coraz większą popularność metody TAVI dostępne są już krótkoterminowe doniesienia dotyczące pacjentów z BAV. Wyniki leczenia wewnątrzszpitalne i w rocznej obserwacji u pacjentów z zastawką trójpłatkową i dwupłatkową wydają się być porównywalne, co sugeruje, że TAVI jest właściwą opcją leczenia dla pacjentów z BAV [17,18].

Jednak długoterminowe obserwacje po TAVI u pacjentów z BAV nie są jeszcze dostępne. Biorąc pod uwagę, że wskazania do TAVI rozszerza się na młodszych i zdrowszych pacjentów, ocena odległych wyników leczenia metodą TAVI u pacjentów z BAV ma kluczowe znaczenie [19].

W Publikacji nr 2 omówiono dane z naszego rejestru dotyczące pacjentów z BAV. Porównano wyniki leczenia wewnątrzszpitalnego oraz w obserwacji długoterminowej między pacjentami poddawanymi TAVI z powodu stenozy zastawki dwupłatkowej i trójpłatkowej. Ponadto przedstawiono porównanie wyników między protezami samorozprężalnymi a rozprężanymi na balonie oraz między urządzeniami starej i nowej generacji u pacjentów z BAV.

4.3 Pacjenci z wywiadem stosowania immunosupresji kwalifikowani do wymiany zastawki aortalnej

Pacjenci poddawani immunosupresji są potencjalnie szczególnie narażeni na powikłania podczas TAVI z powodu uszkodzenia tkanek oraz przyspieszonego rozwoju miażdżycy wywołanego przez leki immunosupresyjne. Leczenie glikokortykosteroidami stanowi istotny czynnik ryzyka, który przyczynia się do nasilenia zespołu kruchości i zwiększonego ryzyka krwawień, szczególnie u osób starszych, co prowadzi do wyższego ryzyka powikłań naczyniowych [20,21]. Informacja o takim leczeniu stanowi więc istotne znaczenie dla Kardiogrupy planującej zabieg u konkretnego pacjenta. Jednakże dane dotyczące chorych z wywiadem przewlekłego leczenia immunosupresyjnego poddawanych TAVI są ograniczone i niepełne.

W jednym z retrospektywnych badań kohortowych, obejmującym 20 pacjentów z wcześniejszą immunosupresją (zarówno steroidową, jak i niesteroidową) oraz 262 pacjentów bez takiego leczenia, wykazano, że ryzyko powikłań w miejscu dostępu naczyniowego oraz częstość występowania dużych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych w okresie po TAVI było porównywalne w obu grupach [22].

Inna retrospektywna analiza z 763-dniowym okresem obserwacji porównała 25 pacjentów otrzymujących leczenie steroidowe w momencie TAVI z 19 pacjentami, którzy nie byli leczeni steroidami [23]. Autorzy stwierdzili, że pacjenci leczeni steroidami mieli wyższą częstość występowania drobnych powikłań naczyniowych (44% vs. 23%, $p = 0.024$), zwężenia tętnicy udowej (16% vs. 5%, $p = 0.036$) oraz jej zamknięcia (8% vs. 1%, $p = 0.014$) i częściej wymagali interwencji przezskórnej na tętnicy udowej w porównaniu z pacjentami nieleczonymi steroidami (32% vs. 15%, $p = 0.031$). Niemniej jednak, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ciężkich powikłań, w tym śmiertelności. W analizie wieloczynnikowej leczenie steroidowe okazało się jedynie predyktorem drobnych powikłań naczyniowych ($RR = 2.65$, 95% CI: 1.04–6.8, $p = 0.042$).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje oraz wobec rosnącego znaczenia TAVI i możliwości rozszerzenia wskazań do tej metody, istotne jest więc dostarczenie wiarygodnych danych dotyczących wyników leczenia u pacjentów poddawanych

immunosupresji. Wyniki z naszego rejestru dotyczące tej grupy chorych zostały przedstawione w Publikacji nr 3.

4.4 Osiągnięcie naukowe na tle dotychczasowego stanu wiedzy

Innowacyjne aspekty tej pracy doktorskiej w porównaniu do obecnego stanu wiedzy obejmują przede wszystkim a) długoterminowość obserwacji zróżnicowanej grupy pacjentów poddawanych zabiegom w kilku ośrodkach, wykonywanych przez różnych operatorów b) informacje o wynikach leczenia szczególnych grup pacjentów, którzy w poprzednich latach często byli wyłączani z udziału w randomizowanych badaniach klinicznych a dostępne dane na ich temat są niepełne c) możliwość implementacji wyników do codziennej pracy klinicznej zespołów kwalifikujących pacjentów do zabiegowego leczenia wad zastawki aortalnej.

Publikacja nr 1 jest przeglądem literatury oraz podsumowaniem 10-letnich doświadczeń z wszczepianiem protez aortalnych u pacjentów z BAV w naszym ośrodku. W artykule przedstawiliśmy dotychczasowy stan wiedzy na temat klasyfikacji i fenotypów BAV, a następnie omówiliśmy wpływ morfologii zastawki na wyniki leczenia przezcewnikowego. Ponadto zebraliśmy dane na temat rokowania po TAVI w zależności od typu użytej protezy zastawkowej. Artykuł stanowi swoisty wstęp do pracy doktorskiej, w której szeroko opisujemy specyfikę tej szczególnej grupy chorych.

Publikacja nr 2 to opis naszego badania opartego na wieloośrodkowym rejestrze, które przedstawia najdłuższy jak dotąd dostępny okres obserwacji pacjentów z dwupłatkową zastawką aortalną poddawanych przezskórnej implantacji zastawki aortalnej w porównaniu do pacjentów z zastawką trójpłatkową. Głównym wynikiem naszego badania jest to, że pacjenci z BAV, którzy poddani byli TAVI z powodu AS, mieli porównywalną śmiertelność z pacjentami z zwężeniem zastawki trójpłatkowej do 10 lat po zabiegu, przy medianie czasu obserwacji bliskiej 5 lat. Dane te są szczególnie ważne, w kontekście tego, że dotychczas pacjenci z BAV zazwyczaj wykluczani byli z badań dotyczących TAVI. Opublikowane przez nas wyniki mogą mieć więc istotny wpływ na podejmowanie decyzji klinicznych.

Publikacja nr 3 to pierwsze badanie przedstawiające dane dotyczące rokowania po TAVI u pacjentów z wywiadem leczenia immunosupresyjnego w długoterminowej obserwacji wynoszącej do 7 lat z medianą 2,7 lat. Opublikowane obserwacje dotyczące tej szczególnej grupy pacjentów są nieliczne, a biorąc pod uwagę rosnącą z każdym rokiem liczbę pacjentów poddawanych TAVI coraz częściej będzie u nich rozważana ta metoda leczenia.

Zasady aktualnej wiedzy wymagają, aby zespoły kardiologiczne wybierały pacjentów z zwężeniem aorty (AS) do odpowiedniego leczenia[6,24]. W tym wymagającym procesie podejmowania decyzji istotne jest, aby eksperci wzięli pod uwagę wszystkie potencjalnie istotne informacje kliniczne wpływające na wyniki terapii [25]. Chociaż obecność dwupłatkowej zastawki aortalnej lub przebyte leczenie immunosupresyjne są ważnymi czynnikami w planowaniu TAVI, nasze badania sugerują, że nie powinny one stanowić powodu do pozbawienia pacjentów korzyści płynących z TAVI.

4.4 Uzasadnienie połączenia wskazanych publikacji w jeden cykl

I Katedra i Klinika Kardiologii UCK WUM jest od lat jednym z wiodących ośrodków w kraju pod względem ilości wykonywanych procedur TAVI. Publikacja nr 1 jest pracą poglądową opisującą doświadczenia naszego ośrodka z wykonywaniem zabiegów wymiany zastawki aortalnej u pacjentów z BAV w zestawieniu z przeglądem dotychczasowej wiedzy na ten temat, stanowi również wstęp do badań nad tą szczególną grupą pacjentów.

Publikacja nr 2 prezentuje dane z naszego Rejestru dotyczące porównania wyników leczenia po TAVI u pacjentów z BAV i TAV. Przedstawiamy śmiertelność wewnątrzzpitalną oraz odległą i analizujemy powikłania w tych grupach pacjentów. Dodatkowym aspektem było ocena rokowania w zależności od użytego rodzaju protezy – samorozprężalnej lub rozprężanej na balonie oraz w zależności od generacji protezy.

Publikacja nr 3 skupia się na ocenie rokowania po TAVI u pacjentów z wywiadem stosowania przed zabiegiem przewlekłej immunosupresji przez co najmniej 30 dni. W badaniu porównywano obydwie grupy pod względem (i) śmiertelności, (ii) dużych

powikłań naczyniowych, (iii) złożonego punktu końcowego obejmującego zagrażające życiu powikłania.

Wszystkie publikacje składające się na tę Rozprawę doktorską stanowią cykl dotyczący oceny wyników leczenia szczególnych grup pacjentów poddawanych TAVI.

5. CEL PRACY

Poniższa rozprawa Doktorska miała udzielić odpowiedzi na następujące pytania:

- i. Czy TAVI może być bezpiecznie stosowane u pacjentów ze szczególnych grup pacjentów – z BAV lub wywiadem przewlekłej immunosupresji?
- ii. Jakie jest rokowanie oraz ilość powikłań u pacjentów z BAV poddawanych TAVI, w porównaniu do pacjentów z TAV?
- iii. Jakie jest rokowanie oraz ilość powikłań u pacjentów z wywiadem immunosupresji poddawanych TAVI, w porównaniu do pacjentów bez takiego wywiadu?

7. KOPIE OPUBLIKOWANYCH PRAC

6.1 Ten-year experience with transcatheter aortic valve implantation in bicuspid aortic valve: lessons learned and future perspectives

Ten-year experience with transcatheter aortic valve implantation in bicuspid aortic valve: lessons learned and future perspectives

Michał Walczewski, Aleksandra Gasecka, Zenon Huczek, Bartosz Rymuza, Janusz Kochman

1st Chair and Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Adv Interv Cardiol 2021; 17, 3 (65): 251–258
DOI: <https://doi.org/10.5114/aic.2021.109226>

Abstract

Bicuspid aortic valve (BAV) stenosis has traditionally been perceived as a contraindication to transcatheter aortic valve implantation (TAVI) due to its specific anatomical characteristics including extensive calcifications, high leaflet coaptation and frequently encountered aortic root dilation, which may result in worse procedural outcomes and higher risk of complications. Hence, BAV patients were not included in previous clinical trials. In the recent years, improved pre-procedural imaging and technological advances have gradually enabled expansion of TAVI to patients with complex anatomy, including those with BAV. Moreover, indications for TAVI are expanding to a younger group of patients with fewer comorbidities, and BAV is more prevalent in this population. Contemporary multicenter registry-based studies indicate that patients undergoing TAVI for BAV have similar outcomes as those with tricuspid aortic valve stenosis. In this article, we provide a thorough overview of the available clinical data regarding the outcomes of TAVI in BAV, from the perspective of an experienced TAVI center with over 150 TAVIs in this group of patients, performed in our institution since the year 2009. We present anatomical and clinical classifications of BAV, differences in outcomes in patients with bicuspid and tricuspid valves, as well as important topics regarding choice of an adequate valve and valve size.

Key words: aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, bicuspid aortic valve.

Introduction

Bicuspid aortic valve (BAV) is the most common congenital anomaly in adults, with a frequency of 1–2% of the total population [1]. It is associated with accelerated degeneration of the valve apparatus that usually starts at younger age and tends to be more severe than in tricuspid aortic valve (TAV). Rapid calcium deposition, premature fibrosis and stiffening result in the development of aortic stenosis (AS) and aortic regurgitation (AR) even 10 years earlier than in TAV [2]. Thus, patients with BAV may require valve replacement at an earlier age. Along with the probable future expansion of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) to a younger group of patients with AS, BAV will become more prevalent amongst patients undergoing TAVI. Previously, BAV was considered as a contraindication to TAVI due to anatomical differences, challenging even for experienced operators. Apart from the problems with the valve apparatus itself,

aneurysms, dissections, coarctations and larger diameter of the ascending aorta are common findings in patients with BAV. Almost 40% of these patients have dilation of the aortic root [3], and although the risk of aneurysm and aortic dissection is much higher than in patients without BAV anatomy [4], life expectancy does not differ from that of the general population [5, 6]. Nevertheless, 2 large studies proved that nowadays life expectancy of BAV patients does not differ from the general population [5, 6]. Similarly, recent multicenter registry-based studies indicate that patients with BAV stenosis have similar TAVI outcomes as patients with TAV stenosis [7–10]. With over 150 TAVI procedures in BAV since 2009 and more than 10 years of follow-up, our institution has developed substantial expertise with this patient population. Here, we provide a thorough overview of the available clinical data regarding the outcomes of TAVI in BAV, discuss lessons we have learned and provide some future perspectives.

Corresponding author:

Prof. Janusz Kochman MD, PhD, 1st Chair and Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland, phone: +48 22 599 19 51, e-mail: j.kochman@wum.edu.pl

Received: 17.05.2021, accepted: 1.07.2021.

Classifications, phenotypes and sex differences

The most prevalent BAV phenotype, found in 70% of patients, results from fusion of the left and right coronary cusp (LCC and RCC). 10–20% of patients present with fusion of the RCC and the non-coronary cusp (NCC) and 5–10% have fusion of the LCC with NCC. The most common anatomical BAV classification was presented by Sievers and Schmidtke based on 304 surgical specimens (Figure 1) [11]. Presence of two cusps and two commissures with no fusion raphe is considered type 0. In type 1 BAV raphe fusing two cusps are present, whereas two raphe can be found in type 2 BAV.

Recently, a new classification, based on multidetector computed tomography (CT), has been proposed, where the authors focused on the number of commissures and the presence of raphe, distinguishing 3 BAV morphologies [12]. In tricommissural (functional or acquired) morphology, there is a complete fusion of one commissure between two cusps, while 3 clearly distinguishable commissures can still be identified. Bicommissural raphe type presents with fibrous or calcified raphe fusing 2 cusps at their basal part. In contrast, in the bicommissural non-raphe type there is a complete fusion of 2 cusps without any visible ridge. The authors describe several additional anatomical differences important for the TAVI procedure between these phenotypes. For instance, when compared to tricommissural BAV, bicommissural valves had larger intercommissural distances, as well as dimensions of the ascending aorta, sinotubular junctions and amount of calcifications. These different morphological presentations must be taken into account when planning and performing a TAVI procedure. Stenotic BAV without raphe in a 70-year-old man may require a different approach than stenotic BAV with severely calcified raphe in an 85-year-old woman, and procedure planning, choice of the bioprosthesis, and the final result can differ profoundly between the patients.

The impact of different phenotypes on TAVI outcomes has recently been demonstrated in a prospective registry of 1034 patients with BAV stenosis, where a combina-

tion of calcified raphe and severe leaflet calcifications was identified as a high-risk phenotype [13]. The 2-year all-cause mortality in this subset of patients was significantly higher compared to those who had only one or did not have any of these features (25.7% vs. 9.5% vs. 5.9%; respectively; log-rank $p < 0.001$). This high risk phenotype, present in 25% of the study population, was also associated with a 3-fold higher rate of aortic root injury ($p < 0.001$), moderate-to-severe paravalvular regurgitation ($p = 0.002$), and higher 30-day mortality ($p = 0.016$). These differences were also observed when surgical classification was applied. The 2-year all-cause mortality was much higher in patients with type 1 and type 2 morphology as compared to those with type 0 (13.5% vs. 2.4%, $p = 0.04$). Observations from the above mentioned studies clearly indicate that careful preprocedural planning including the analysis of the valve phenotype in the CT scan can improve patient selection and may have a major impact on TAVI outcome. It could also imply wider utilization of cerebral protection devices, as presence of severe calcifications has been identified as a risk factor for periprocedural stroke [14]. This leads us to the conclusion that not only 'simple' differentiation between TAV and BAV in general, but also the distinction between different BAV morphologies, needs to be taken into account when TAVI is to be performed.

The CT images and reconstructions of different BAV morphologies are presented in Table I [15].

TAVI outcomes in patients with BAV stenosis

Traditionally, patients with BAV have been excluded from randomized clinical trials comparing TAVI to surgical aortic valve replacement (SAVR), as BAV was considered a relative contraindication for TAVI [16, 17]. The main concerns comprised higher risk of bioprosthesis under-expansion, significant paravalvular leak (PVL) due to severe calcification, increased risk for aortic root rupture, coronary occlusion and quicker leaflet degeneration [13]. An example of these problems with BAV is presented in Figure 2. However, new generation TAVI devices seem to

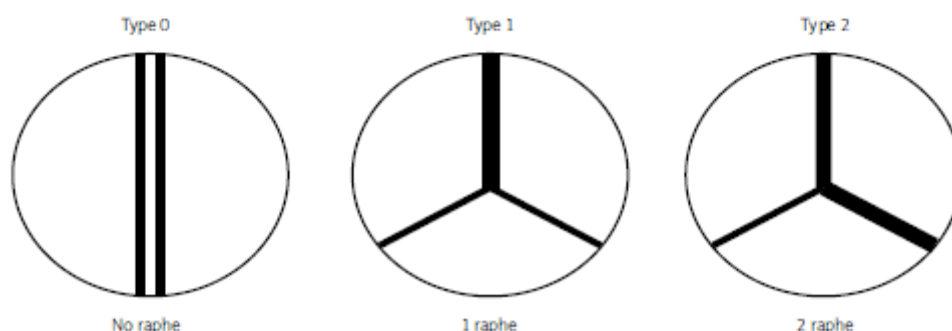
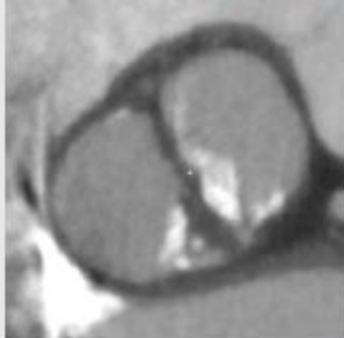
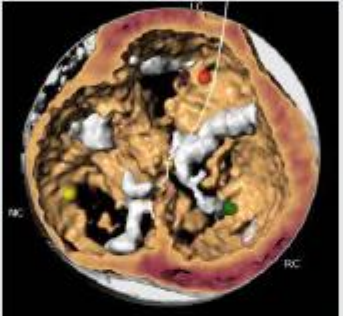
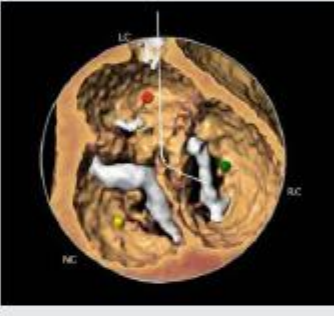


Figure 1. Bicuspid valve classification. Figure adapted from Sievers and Schmidtke [11]

Table I. Computed tomography (CT) images and reconstructions of different bicuspid aortic valve (BAV) morphologies. Table modified according to the Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography [15]

Sievers type 0/ Bicommissural non-raphe type	Sievers type 1/ Bicommissural raphe type	Acquired/ Functional bicuspid valve
		
		
Two symmetric cusps and commissures Each cusp has one most basal insertion point	Two or three cusps are conjoined by a raphe Asymmetric cusp size with the cusp opposing the raphe being larger than in tricuspid valve Raphe does not extend to the STJ Size of raphe and degree of calcification can vary	Underlying tricuspid anatomy with symmetric sinus of Valsalva Non-opening commissure due to degenerative changes Non-opening commissure reaches STJ

STJ – sinotubular junction.

offer similar clinical outcomes (mortality and stroke) in both BAV and TAV patients at 1- to 2-year follow-up, partly due to better apposition with repositionable and/or sealing features [18, 19]. PVL and permanent pacemaker implantation (PPI) rates in BAV are also significantly lower than with first generation TAVI devices [20].

An interesting insight in the topic of the new generation devices comes from the recently published study of 170 959 patients undergoing TAVI, where BAV was present in 5412 patients and 3705 procedures were performed with the use of current-generation bioprosthesis [21]. Compared to the previous generation, device success increased (93.5% vs. 96.3%; $p = 0.001$) and the incidence of moderate-to-severe aortic insufficiency was significantly lower (14.0% vs. 2.7%; $p < 0.001$) when new-generation valves were used. Device success with current-generation prostheses was only marginally lower in the BAV group versus the TAV group (96.3% in bicus-

pid versus 97.4% in tricuspid, $p = 0.07$), with a higher incidence of more than moderate aortic regurgitation in BAV patients (2.7% vs. 2.1%; $p < 0.001$). The BAV cohort had slightly lower risk of adjusted 1-year mortality (hazard ratio (HR) = 0.88, 95% confidence interval (95% CI): 0.78–0.99) with no difference in the 1-year adjusted risk of stroke (HR = 1.14 95% CI: 0.94–1.39). Another study based on the STS Registry evaluated the efficacy of Evolut PRO and Evolut R valves by comparing outcomes in 929 pairs of matched patients with BAV and TAV [9]. There were no significant differences in all-cause mortality at 30 days (2.6% vs. 1.7%; $p = 0.18$) and 1 year (10.4% vs. 12.1%; $p = 0.63$) between the groups. The incidence of stroke at 30 days (3.4% vs. 2.7%; $p = 0.41$) and at 1 year (3.9% vs. 4.4%; $p = 0.93$) was also comparable.

Makkar et al. analyzed 2691 propensity-score matched pairs of patients with bicuspid and tricuspid aortic stenosis undergoing TAVI [7]. There was no signif-

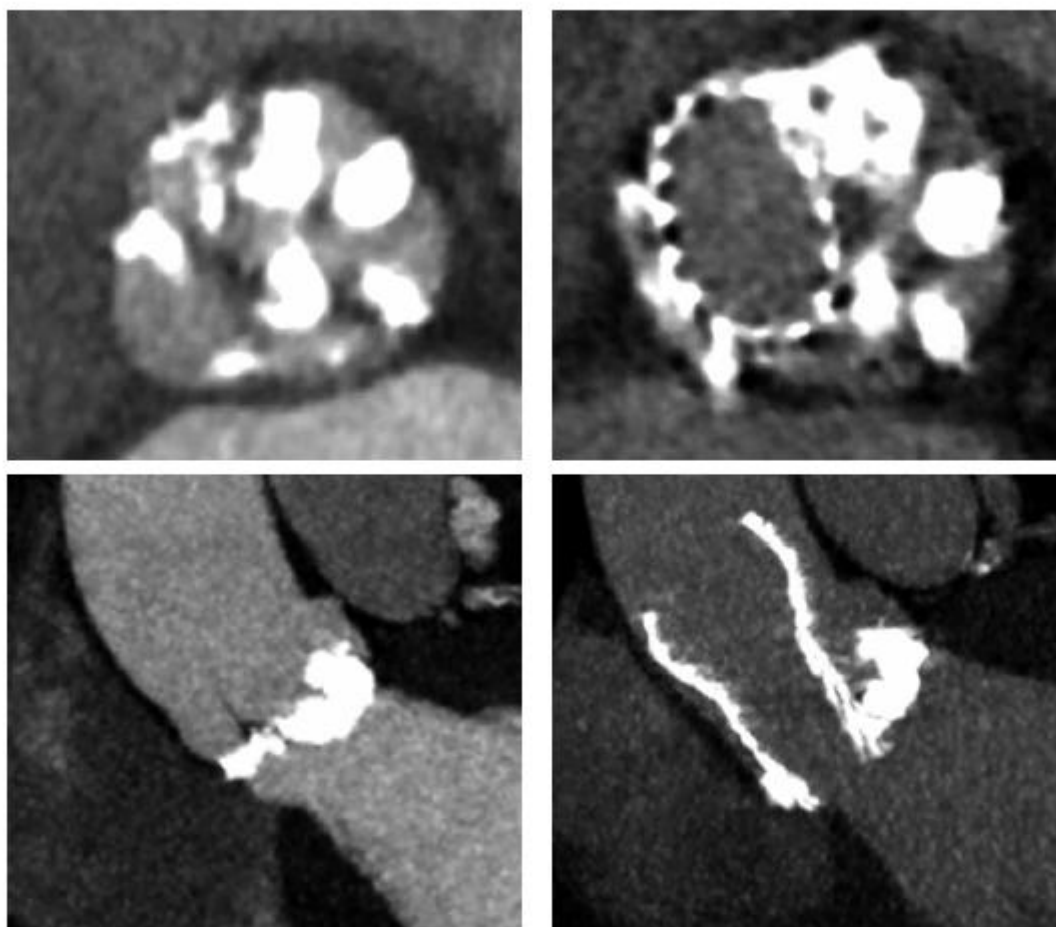


Figure 2. Pre- and post- transcatheter aortic valve implantation (TAVI) computed tomography images that present severe calcifications in bicuspid aortic valve and problems with proper expansion and elliptical shape of the prosthesis

ificant difference in all-cause mortality at 30 days (2.6% vs. 2.5%; HR = 1.04, 95% CI: 0.74–1.47) or 1 year (10.5% vs. 12.0%; HR = 0.90, 95% CI: 0.73–1.10). However, the 30-day stroke risk was higher in BAV patients (2.5% vs. 1.6%; HR = 1.57, 95% CI: 1.06–2.33), as was the rate of possibly fatal periprocedural complications requiring cardiac surgery (0.9% vs. 0.4%; absolute risk difference (RD) 0.5%, 95% CI: 0–0.9%). This was mostly due to 7 cases of annulus rupture in the BAV group compared to 0 cases in the tricuspid cohort. There was no significant difference in the PVL rate at 30 days (2.0% of patients with BAV and 2.4% with TAV; absolute RD = 0.3%, 95% CI: –1.3% to 0.7%) or 1 year. The authors observed an increased risk of PPI at 30 days in the bicuspid cohort (9.1% vs. 7.5%; absolute RD = 1.65%, 95% CI: 1.63–1.66%; HR = 1.23, 95% CI: 1.02–1.49). Valve hemodynamics were similar in both groups.

Similar results were observed in a metaanalysis of 13 studies comparing TAVI outcomes in TAV and BAV patients [22]. 30-day and 1-year mortality did not differ between the groups (30-day OR = 1.13; 95% CI: 0.88–1.46, $p = 0.33$) (1-year OR = 1.02; 95% CI: 0.77–1.37, $p = 0.87$). Also, the stroke prevalence was similar in both cohorts. However, BAV was associated with higher risk of conversion to surgery (OR = 2.35; 95% CI: 1.30–4.23, $p = 0.005$), more than mild PVL (OR = 1.67; 95% CI: 1.29–2.17; $p = 0.0001$), second valve implantation (OR = 2.06; 95% CI: 1.31–3.25; $p = 0.002$) and failure of the device (OR = 1.26; 95% CI: 1.02–1.56; $p = 0.04$). Notably, the number of complications declined in patients treated with new generation devices, but discrepancies in the outcomes persisted. Percentages of the most important TAVI complications with the use of modern generation prostheses in the bicuspid valve cohort

based on the metanalysis by Ueshima *et al.* are shown in Figure 3 [22].

Prosthesis types and TAVI outcomes

Comparison of TAVI outcomes between self-expanding (SE) and balloon-expandable (BE) valves in patients with BAV, based on the data from the above mentioned metanalysis, is shown in Figure 4. There was no differences in 30-day or 1-year mortality although BE prostheses were associated with a lower risk of second valve and pacemaker implantation, but also with a higher risk of annular rupture [23]. One may speculate that the generally observed increased rate of PPI in BAV patients is associated with asymmetric leaflet calcifications, calcified raphe and aortomitral continuity, which impairs the appropriate height of implantation. In these cases, greater forces are applied to the basal part of the septum and conduction system, which results in conduction disturbances. Moreover, aggressive oversizing, especially in self-expanding valves, may further exaggerate this problem. However, in the study of Perlman *et al.* greater oversizing (> 10%) of Sapien 3 BE prostheses was not associated with a higher PPI rate [24]. Deep prosthesis position (OR = 5.55; 95% CI: 1.18–26.19; $p = 0.03$) and coexistence of coronary cusp fusion and a calcium bridge (OR = 7.69; 95% CI: 2.08–28.46; $p = 0.002$) have been identified as independent predictors for PPI requirement.

The combination of asymmetric leaflet calcifications and a calcified raphe could also result in bioprosthesis underexpansion and significant PVL. An anatomical study of patients after elective aortic valve replacement revealed that proper circular deployment of the prosthesis stents was much less frequent in BAV than TAV, with 79% of the prostheses having non-circular shape [25]. Such adverse features of bicuspid valves often result in the need for post-dilatation, which can help in adequate prosthesis implantation and reduction of aortic regurgitation. The need for post-dilatation increases with the

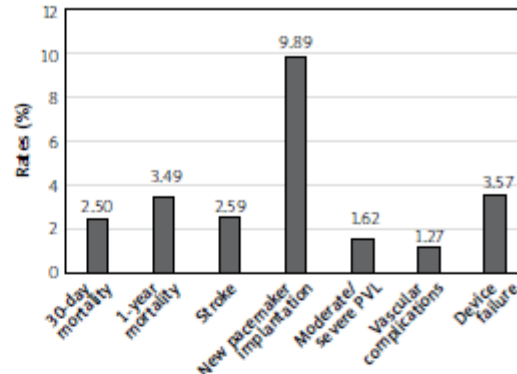


Figure 3. Percentage of most important transcatheter aortic valve implantation complications with the use of modern generation prostheses in bicuspid valve cohort based on Ueshima metanalysis [22]

amount of calcifications. This is also one of the factors that increases the complexity and length of the TAVI procedure in BAV patients.

In the BEAT (Balloon versus self-expandable valve for the treatment of bicuspid aortic valve stenosis) registry, 353 consecutive patients with BAV were treated with TAVI using contemporary Evolut R/PRO (SE) or Sapien 3 (BE) prostheses [26]. Two hundred and forty-two (68.6%) patients received the Sapien 3 and 111 (68.6%) the Evolut R or PRO. Device success according to Valve Academic Research Consortium-2 criteria was achieved in 85.6% of Sapien 3 and 87.2% of Evolut R/PRO cases ($p = 0.68$). After propensity-score matching, the PVL rate at 1 was higher in SE valves as compared to BE valves (9.3% vs. 0.0%, $p = 0.043$). No significant difference was found in the number of pacemakers implanted in both cohorts (SE 16.0% vs. BE 16.1%; $p = 0.977$). SE valves tended to have better hemodynamics at discharge and after 1 year (lower mean gradient and larger effective orifice area). There were 4 cases of annular rupture in the BE cohort

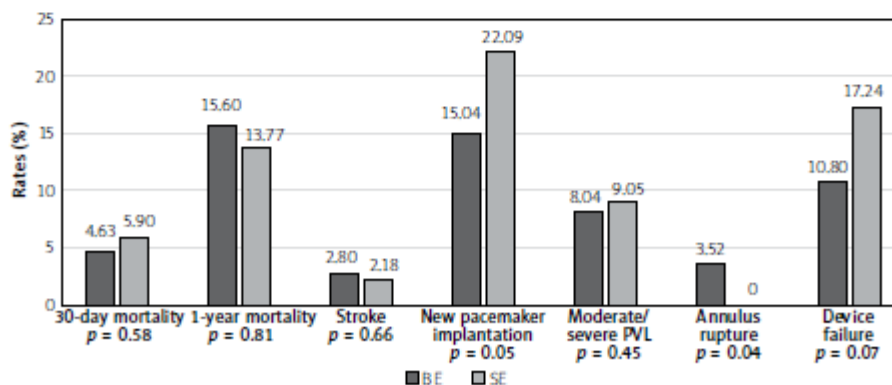


Figure 4. Comparison of transcatheter aortic valve implantation outcomes between self-expanding and balloon-expandable valves in patients with bicuspid aortic valve. Based on data from Ueshima metanalysis [22]

and 0 in the SE cohort, but this difference did not reach statistical significance. Clinical events and mortality rates after 30 days and 1 year in both groups were similar, also in the propensity score matched population. The need for post-dilatation was significantly higher in SE valves than BE valves (45.9% vs. 14.5%; $p = 0.001$), which may be a result of underexpansion of the valve directly after implantation. It seems that SE valves usually obtain an irregular BAV orifice but are less capable of achieving a proper circular shape. In a recently published study where self-expanding Evolut R and Evolut Pro valves were utilized, no differences between BAV and TAV patients in terms of total mortality, stroke, or valve hemodynamics were observed, although the procedure time was longer and the reoperation rate was higher in BAV patients [9]. Following this study, Medtronic received a CE mark for its valves in intermediate, high, and extremely high-risk BAV patients.

Sizing

The matter of choosing an adequate valve size in BAV stenosis is of utmost importance, and a few measurement methods have been proposed. The most commonly applied one is based on conventional annular sizing, whereas others take into account the inter-commissural distance and supra-annular sizing. In the BAVARD retrospective registry, Tchétché *et al.* retrospectively analyzed pre- and post-TAVI CT of 101 BAV and 88 TAV patients. Type 0 was identified in 12.9% and type 1 in 86.1% of the study population. The objective of the study was to capture the sizing ratios used for TAVI in BAV, evaluate the prostheses' geometry after implantation and compare the results with the TAV cohort [23]. The authors found no significant changes in PVL and PPM between BAV and TAV groups. Diameters of the implanted valves from the distal edge to 12 mm above the edge and the reshaping of the aortic annulus were consistent in TAV and BAV. The authors observed a tendency to prosthesis underexpansion in BAV. They concluded that sizing at

the annulus level with minimal oversizing was a reliable method in most of the type 0 and type 1 bicuspid valves. Supra-annular sizing could be used in cases when the mean perimeter-derived diameter of the annulus is larger than the intercommissural distance, which is called tapered configuration.

Another study was designed to compare the results of sizing based on annular area (AA) versus supra-annular area (SA) in BAV [27]. The results showed significant variability between the valve size suggested by both methods. AA sizing proved to be more adequate for the final size of the valve implanted. In patients in whom the SA method suggested that another size should be used, no increase in clinical and valve related events was observed. In conclusion, the authors suggested that the SA method in BAV should no longer be pursued. Petronio *et al.* proposed another method called CASPER: Calcium Algorithm Sizing for bicuspid Evaluation with Raphe [28]. This approach is focused on 3 features: 1) calcium score, 2) raphe length with respect to annulus diameter, 3) calcium localization in relation to raphe. At the first step the annulus diameter is measured. A calcium score above 300 results in detracting of 1 mm from the derived diameter. A raphe longer than 50% of the annulus diameter requires subtraction of another 1 mm. With the higher burden of calcium on the raphe site, one should subtract another 0.5 mm to get a proper size of the prosthesis. The method was validated on 21 consecutive patients and good results were obtained in all procedures. Figure 5 shows basic differences in TAV and BAV sizing.

Conclusions

The general conclusion from the contemporary studies, although no long-term observations after TAVI in BAV are available yet, is that short- and mid-term outcomes with the use of new generation prostheses are similar in patients with bicuspid and tricuspid valves. Nevertheless, the decision on how to treat a patient with symptomatic BAV stenosis should always be based on a very

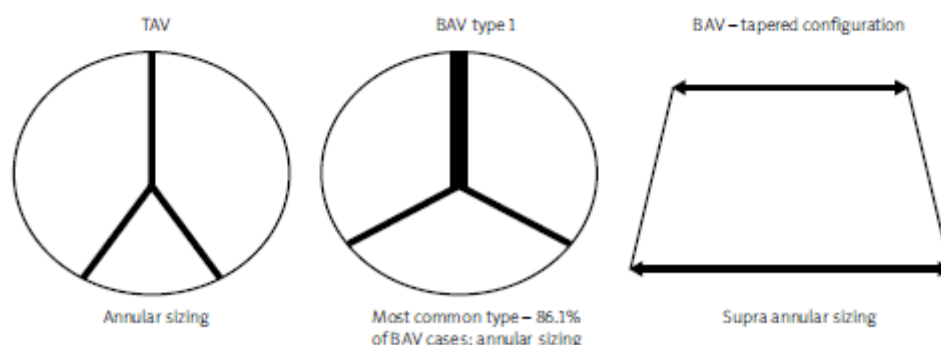


Figure 5. Sizing differences in bicuspid aortic valve (BAV) and tricuspid aortic valve (TAV). Adapted from Tchétché *et al.* [23]

careful analysis of clinical data, anatomical characteristics obtained from pre-procedural imaging and, last but not least, the operator's experience. It needs to be underlined that there are still many unresolved questions, as most of the trials do not evaluate data of BAV morphologies, which could be crucial to facilitate the proper patient selection. In particular, type 0 in the Sievers classification, which is considered "true" BAV and is usually present in younger patients, was not equally represented in registries. The optimal sizing method is also of concern, although it seems that valve implantation based on the annular sizing results in selection of larger valves, yielding larger effective orifice areas and a lower gradient. The safety of TAVI in younger, low-risk patients with BAV is questionable, as pacemaker implantation rates after the procedure remain high. Some of these unresolved issues could possibly be addressed in a randomized trial comparing SAVR vs TAVI in this population. The need to perform such a study becomes even more important considering the anticipated rapid growth of TAVI procedures in BAV patients that is likely to follow the upcoming expansions of indications for TAVI to a younger and healthier population. Unfortunately, the chances that it will be performed in the forthcoming years are rather low, taking into account its difficult design and possible financing problems.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Borger MA, Fedak PWM, Stephens EH, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: Full online-only version. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2018; 156: e41-74.
- Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, et al. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 1993; 71: 322-7.
- Masri A, Kalahasti V, Alkharabsheh S, et al. Characteristics and long-term outcomes of contemporary patients with bicuspid aortic valves. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2016; 151: 1650-9.e1.
- Liu X, He Y, Zhu Q, et al. Supra-annular structure assessment for self-expanding transcatheter heart valve size selection in patients with bicuspid aortic valve. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018; 91: 986-94.
- Tzemos N, Therrien J, Yip J, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2008; 300: 1317-25.
- Michelenia HI, Desjardins VA, Avierinos JF, et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation* 2008; 117: 2776-84.
- Makkar RR, Yoon SH, Leon MB, et al. Association between transcatheter aortic valve replacement for bicuspid vs tricuspid aortic stenosis and mortality or stroke. *JAMA* 2019; 321: 2193-202.
- Attinger-Toller A, Bhindi R, Perlman GY, et al. Mid-term outcome in patients with bicuspid aortic valve stenosis following transcatheter aortic valve replacement with a current generation device: a multicenter study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; 95: 1186-92.
- Forrest JK, Kaple RK, Ramlawi B, et al. Transcatheter aortic valve replacement in bicuspid versus tricuspid aortic valves from the STS/ACC TVT registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 1749-59.
- Pineda AM, Rymer J, Wang A, et al. Transcatheter aortic valve replacement for patients with severe bicuspid aortic stenosis. *Am Heart J* 2020; 224: 105-12.
- Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1226-33.
- Jilani H, Chen M, Webb J, et al. A bicuspid aortic valve imaging classification for the TAVR era. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 1145-58.
- Philip F, Faza NN, Schoenhagen P, et al. Aortic annulus and root characteristics in severe aortic stenosis due to bicuspid aortic valve and tricuspid aortic valves: implications for transcatheter aortic valve therapies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 86: E88-98.
- Ndunga PM, Vindhyal MR, Muutu TM, Fanari Z. Clinical outcomes of sentinel cerebral protection system use during transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2020; 21: 717-22.
- Blanke P, Weir-McCall JR, Achenbach S, et al. Computed tomography imaging in the context of transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR): an Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 1-24.
- Rodríguez-Caulo EA, Araj OA, Barquero JM. Transapical aortic valve implantation in bicuspid aortic valves: must be an absolute contraindication? *Res Cardiovasc Med* 2012; 1: 37-9.
- Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1695-705.
- Yoon SH, Bleiziffer S, De Backer O, et al. Outcomes in transcatheter aortic valve replacement for bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2579-89.
- Tchetché D, Van Mieghem NM. New-generation TAVI devices: description and specifications. *Eurointervention* 2014; 10 Suppl U: U90-100.
- Yoon SH, Lefèvre T, Ahn JM, et al. Transcatheter aortic valve replacement with early- and new-generation devices in bicuspid aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1195-205.
- Halim SA, Edwards FH, Dai D, et al. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve disease: a report from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circulation* 2020; 141: 1071-9.
- Ueshima D, Nai Fovino L, Brenner SJ, et al. Transcatheter aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis with first- and new-generation bioprostheses: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2020; 298: 76-82.
- Tchetché D, de Biase C, van Gils L, et al. Bicuspid aortic valve anatomy and relationship with devices: the BAVARD Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; 12: e007107.
- Perlman GY, Blanke P, Dvir D, et al. Bicuspid aortic valve stenosis: favorable early outcomes with a next-generation transcatheter heart valve in a multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 817-24.

25. Zegdi R, Ciobotaru V, Noghin M, et al. Is it reasonable to treat all calcified stenotic aortic valves with a valved stent? Results from a human anatomic study in adults. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 579-84.
26. Mangieri A, Tchetché D, Kim WK, et al. Balloon versus self-expandable valve for the treatment of bicuspid aortic valve stenosis: insights from the BEAT International Collaborative Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2020; 13: e008714.
27. Weir-McCall JR, Attinger-Toller A, Blanke P, et al. Annular versus supra-annular sizing for transcatheter aortic valve replacement in bicuspid aortic valve disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2020; 14: 407-13.
28. Petronio AS, Angelillis M, De Backer Q, et al. Bicuspid aortic valve sizing for transcatheter aortic valve implantation: development and validation of an algorithm based on multi-slice computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2020; 14: 452-61.

6.2 Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study



OPEN ACCESS

Edited by:

Ronak Rajani,
Guy's and St Thomas' NHS
Foundation Trust, United Kingdom

Reviewed by:

Masahiko Asami,
Mitsui Memorial Hospital, Japan
Miralem Pasic,
Deutsches Herzzentrum
Berlin, Germany
Josip A. Borovac,
University of Split, Croatia

*Correspondence:

Michał Walczewski
walcz.michal@gmail.com

[†] These authors have contributed
equally to this work and share first
authorship

Specialty section:

This article was submitted to
Heart Valve Disease,
a section of the journal
Frontiers in Cardiovascular Medicine

Received: 11 March 2022

Accepted: 04 May 2022

Published: 21 June 2022

Citation:

Gasecka A, Walczewski M,
Witkowski A, Dabrowski M, Huczek Z,
Wilimski R, Ochala A, Parma R,
Scislo P, Rymuza B, Zbroński K,
Szwed P, Grygier M,
Olasinśka-Wisniewska A, Jagielak D,
Targorński R, Opolski G and
Kochman J (2022) Long-Term
Mortality After TAVI for Bicuspid vs.
Tricuspid Aortic Stenosis: A
Propensity-Matched Multicentre
Cohort Study.
Front. Cardiovasc. Med. 9:894497.
doi: 10.3389/fcvm.2022.894497

Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study

Aleksandra Gasecka^{1†}, Michał Walczewski^{1*†}, Adam Witkowski², Maciej Dabrowski², Zenon Huczek¹, Radosław Wilimski¹, Andrzej Ochala³, Radosław Parma³, Piotr Scislo¹, Bartosz Rymuza¹, Karol Zbroński¹, Piotr Szwed¹, Marek Grygier⁴, Anna Olasińska-Wisniewska⁴, Dariusz Jagielak⁵, Radosław Targorński⁵, Grzegorz Opolski¹ and Janusz Kochman¹

¹ 1st Chair and Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland, ² Department of Interventional Cardiology and Angiology, Institute of Cardiology, Warsaw, Poland, ³ Division of Cardiology and Structural Heart Diseases, Medical University of Silesia, Katowice, Poland, ⁴ Department of Cardiac Surgery and Transplantation, Poznań University of Medical Sciences, Poznań, Poland, ⁵ Department of Cardiac and Vascular Surgery, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

Objectives: Patients with bicuspid aortic valve (BAV) stenosis were excluded from the pivotal trials of transcatheter aortic valve implantation (TAVI). We compared the in-hospital and long-term outcomes between patients undergoing TAVI for bicuspid and tricuspid aortic valve (TAV) stenosis.

Methods: We performed a retrospective registry-based analysis on patients who underwent TAVI for BAV and TAV at five different centers between January 2009 and August 2017. The primary outcome was long-term all-cause mortality. Secondary outcomes were in-hospital mortality, procedural complications, and valve performance.

Results: Of 1,451 consecutive patients who underwent TAVI, two propensity-matched cohorts consisting of 130 patients with BAV and 390 patients with TAV were analyzed. All-cause mortality was comparable in both groups up to 10 years following TAVI (*HR* 1.09, 95% *CI*: 0.77–1.51). Device success and in-hospital mortality were comparable between the groups (96 vs. 95%, *p* = 0.554 and 2.3 vs. 2.1%, *p* = 0.863, respectively). Incidence of procedural complications was similar in both groups, with a trend toward a higher rate of stroke in patients with BAV (5 vs. 2%, *p* = 0.078). Incidence of moderate or severe paravalvular leak (PVL) at discharge was comparable in both groups (2 vs. 2%, *p* = 0.846). Among patients with BAV, all-cause mortality was similar in self-expanding and balloon-expandable prostheses (*HR* 1.02, 95% *CI*: 0.52–1.99) and lower in new-generation devices compared to old-generation valves (*HR* 0.27, 95% *CI* 0.12–0.62).

Conclusion: Patients who had undergone TAVI for BAV had comparable mortality to patients with TAV up to 10 years after the procedure. The device success, in-hospital mortality, procedural complications, and PVL rate were comparable between the groups. The high rate of neurological complications (5%) in patients with BAV warrants further investigation.

Keywords: aortic stenosis (AS), bicuspid aortic valve (BAV), transcatheter aortic valve implantation (TAVI), mortality, outcomes

INTRODUCTION

Bicuspid aortic valve (BAV) is the most common congenital anomaly in adults, present in 1–2% of the population (1). BAV is associated with accelerated aortic valve degeneration, thoracic aorta dilation, aorta coarctation, and increased risk of infective endocarditis (2–5). Hence, patients with BAV may require aortic valve replacement at an earlier age than those with tricuspid aortic valve (TAV). Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has become the established treatment for aortic stenosis (AS) in patients at increased risk of surgery, expanding to intermediate- and low-risk patients (6–8). As bicuspid anatomy has been considered a relative contraindication to TAVI, patients with BAV have been excluded from the hitherto randomized clinical trials (7, 8). The main concerns of TAVI in BAV patients comprised the higher risk of malposition and underexpansion of the device, resulting in significant paravalvular leak (PVL) due to heavy calcification, increased risk for aortic root rupture, coronary occlusion, and faster degeneration of bioprosthesis (9). Using current-generation devices, procedural and 1-year outcomes seem to be comparable following TAVI for bicuspid and tricuspid aortic valve disease, suggesting that TAVI is a viable treatment option for patients with BAV (10, 11). However, the long-term observations after TAVI in BAV patients are not yet available. Considering that TAVI is expanding to the younger and more healthy patients, the long-term observation of TAVI in BAV is of paramount importance (12). The goal of this study was to compare the in-hospital and long-term clinical outcomes between patients undergoing TAVI for bicuspid and tricuspid AS, and compare outcomes between self-expanding vs. balloon-expandable TAVI prostheses and between old- and new-generation devices in BAV patients.

METHODS

We conducted a multicentre registry-based analysis of patients undergoing TAVI at five experienced academic centers in Poland. The study was formally deemed exempt from Bioethical Medical Committee of Warsaw approval. The study population comprised patients with symptomatic severe AS of the bicuspid or tricuspid valve, who were qualified for TAVI by the local,

interdisciplinary Heart Teams comprising a general cardiologist, an interventional cardiologist, and a cardiac surgeon (6). The primary imaging modality for the determination of aortic valve morphology was transoesophageal echocardiography until the year 2013, and multi-slice computed tomography (MSCT) from the year 2014. We excluded all patients with aborted procedures, previous AV replacement, and other valve morphologies (unicuspid, quadricuspid, or uncertain). Participating centers used standardized definitions to collect clinical information such as patient demographics, comorbidities, laboratory data, procedural details, and in-hospital outcomes. Data regarding long-term mortality were obtained from the Polish National Health Service database.

Outcomes

The primary outcome was long-term all-cause mortality after TAVI for BAV compared to TAV. Secondary outcomes included (i) in-hospital mortality, (ii) incidence of procedural complications (life-threatening or disabling bleeding, major vascular complications, stroke, and new pacemaker implantation), and (iii) valve performance evaluated by the in-hospital echocardiography (mean and peak prosthetic valve gradients, PVL type 3 or 4). The exploratory outcomes included a comparison between self-expanding vs. balloon-expandable TAVI prostheses, as well as between old- and new-generation devices in BAV patients. All adverse outcomes were defined using Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) definitions.

Statistical Analysis

Statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics, version 27.0 (IBM). Categorical variables were presented as numbers and percentages and compared using Chi-square or Fischer exact tests. A Shapiro–Wilk test was used to assess the normal distribution of continuous variables. Continuous variables were presented as mean and standard deviation (SD) or median with interquartile range (IQR) and compared using the two-sample *t*-tests or Mann–Whitney U tests. The long-term mortality rates were presented using Kaplan–Meier curves and compared using the log-rank test. It was anticipated that patients with bicuspid and tricuspid AS would have significantly different baselines and procedural characteristics. To avoid confounding due to these differences, propensity score-based matching was used. Propensity scores were calculated using a logistic regression model based on nine relevant baseline patient characteristics (covariates) with aortic valve type (bicuspid

Abbreviations: AS, aortic stenosis; BAV, bicuspid aortic valve; LVEF, left ventricular ejection fraction; MSCT, multi-slice computed tomography; PVL, paravalvular leak; TAV, tricuspid aortic valve; TAVI, transcatheter aortic valve implantation; VARC-2, Valve Academic Research Consortium-2.

or tricuspid aortic stenosis) as the dependent variable. The covariates were age, sex (male), EuroSCORE II, peripheral artery disease, hemoglobin level, estimated glomerular filtration rate, left ventricular ejection fraction (LVEF), access site, and valve size. Missing baseline values were imputed using the Markov Chain Monte Carlo method prior to modeling. The missing procedural outcomes and follow-up data were not imputed. Patients with bicuspid AS were matched in a 1:3 ratio to those with tricuspid AS with a caliper of 0.1, producing two patient cohorts. The results are presented as hazard ratios (HR) and with a 95% confidence interval (CI). All *p*-values are two-sided, and $p < 0.05$ was considered significant for all tests.

RESULTS

Baseline Characteristics

Between January 2009 and August 2017, a total of 1,451 patients underwent TAVI at five participating centers. Aortic valve morphology was determined based on transoesophageal echocardiography in 183 patients, including 34 patients with BAV (35% of the study population), and based on MSCT in 337 patients, including 96 patients with BAV (65% of the study population). The follow-up ended on 30 August 2020. A total of 1,403 patients (139 patients with BAV and 1,264 patients with TAV) were included in the present analysis, producing propensity-matched groups of 130 patients with BAV and 390 patients with TAV (Figure 1).

In the unmatched cohort, patients with BAV were younger (median age 79 years, IQR 73–83 years vs. 81 years, IQR 76–84

years; $p = 0.002$); they had a lower EuroSCORE II-predicted risk of mortality (3.5%, IQR 2.5–5.2 vs. 4.1%, IQR 2.7–6.8%; $p = 0.04$) and fewer comorbidities. After adjusting with propensity-score matching, baseline characteristics were not significantly different (Table 1). The median procedure dates in the matched cohort were 12 November 2014 for the bicuspid AS cohort and 1 September 2014 for the tricuspid AS cohort.

Procedural Characteristics and In-hospital Outcomes

All patients in both cohorts completed follow-up at hospital discharge. Among the propensity-score matched patients, there were no procedural differences (Table 2). Patients with BAV received larger-size prostheses, with 31 mm prostheses more often used and 26 mm less often in the BAV group compared to the TAV group ($p = 0.003$, $p < 0.001$, respectively). Also, new-generation valves were used more often in patients with BAV (44 vs. 30%, $p < 0.0001$). There were no differences in the use of self-expanding and balloon-expandable valves.

The device success and the in-hospital mortality were comparable between the BAV and TAV groups (96 vs. 95% and 2.3 vs. 2.1%, respectively). The incidence of procedural complications, such as life-threatening or disabling bleeding, major vascular complication and new permanent pacemaker implantation were similar in both groups. There was a trend toward a higher rate of in-hospital stroke in BAV patients (5 vs. 2%, $p = 0.078$).

Valve Performance

At discharge, there were no differences between the peak and mean aortic valve gradients ($p = 0.097$; $p = 0.165$, respectively). The incidence of moderate or severe PVL (type 3 or 4) was comparable between the groups (2 vs. 2%, $p = 0.846$).

Long-Term Survival

The median follow-up time was 4.6 years (IQR 3.8–5.5) in the BAV group and 4.8 years (IQR 2.9–5.9) in the TAV group ($p = 0.51$). The longest follow-up time was 10.0 years and 10.2 years in BAV and TAV groups, respectively.

The median survival time was 8.3 years in the BAV group and 8.3 years in the TAV group. There were no significant differences in all-cause mortality between the propensity-matched bicuspid and tricuspid AS groups detected during an observation period of up to 10 years observation period ($p_{\text{logrank}} = 0.63$; HR 1.09, 95% CI: 0.77–1.5; Figure 2).

Comparison Between Self-Expanding vs. Balloon-Expandable Prostheses in BAV Patients

In the BAV group, 96 patients (74%) received self-expanding valve and 34 patients (26%) received balloon-expandable valve. All-cause mortality up to 10 years observation period was comparable in both groups ($p_{\text{logrank}} = 0.956$; HR 1.02, 95% CI: 0.52–1.99; Figure 3).

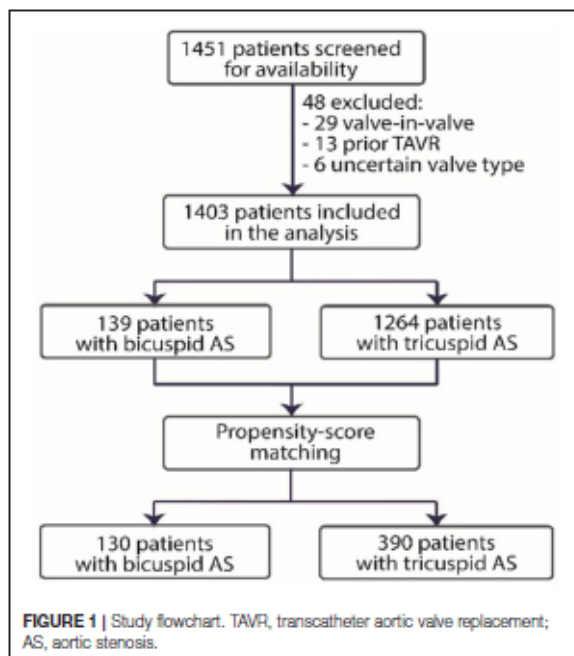


TABLE 1 | Baseline characteristics before and after propensity score matching.

Variable	Before PS matching			After PS matching		
	TAV (n = 1,264)	BAV (n = 139)	p	TAV (n = 390)	BAV (n = 130)	p
Baseline characteristics						
Age (years)	81 (76–84)	79 (73–83)	0.002	80 (76–84)	79 (74–82)	0.136
Gender (male)	692 (55%)	82 (59%)	0.369	198 (51%)	78 (60%)	0.068
BMI (kg/m ²)	26.8 (24.0–30.1)	27.05 (23.9–30.00)	0.690	26.4 (23.6–30.1)	27.0 (24.0–30.0)	0.477
Co-morbidities						
Hypertension	868 (69%)	90 (65%)	0.346	270 (69%)	81 (62%)	0.144
Diabetes mellitus	445 (35%)	40 (29%)	0.130	108 (28%)	45 (35%)	0.134
Prior stroke/ TIA	145 (11%)	16 (12%)	0.989	63 (16%)	15 (12%)	0.202
Coronary artery disease	754 (60%)	78 (56%)	0.420	219 (56%)	75 (58%)	0.094
Myocardial infarction within the last 90 days	38 (3%)	1 (1%)	0.120	8 (2%)	1 (1%)	0.332
Prior cardiac surgery	256 (20%)	27 (19%)	0.817	52 (13%)	24 (18%)	0.152
Peripheral artery disease	343 (27%)	24 (17%)	0.012	86 (22%)	24 (18%)	0.385
Prior pacemaker	203 (16%)	16 (12%)	0.161	60 (15%)	16 (12%)	0.739
COPD	233 (18%)	25 (18%)	0.897	69 (18%)	31 (24%)	0.123
Pulmonary hypertension	175 (14%)	19 (14%)	0.955	46 (12%)	19 (15%)	0.399
Heart failure (NYHA III/IV)	983 (78%)	112 (81%)	0.448	300 (77%)	105 (81%)	0.360
EuroSCORE II (%)	4.1% (2.7–6.8%)	3.5% (2.5–5.2%)	0.040	3.8% (2.8–6.5%)	3.6% (2.6–5.1%)	0.171
Laboratory data						
Hemoglobin, g/dL	12.0 (10.3–13.2)	12.7 (11.0–13.6)	0.003	12.3 (11.2–13.4)	12.7 (11.0–13.6)	0.761
Creatinine, mg/dL	1.1 (0.9–1.4)	1.1 (0.9–1.3)	0.765	1.2 (1.0–1.5)	1.1 (0.9–1.3)	0.213
Estimated GFR, mL/min/1.73 m ²	55 (43–65)	58 (47–73)	0.020	56 (40–65)	57 (47–74)	0.101
Echocardiography before TAVI						
Ejection fraction, %	55 (47–60)	55 (43–60)	0.113	55 (40–64)	55 (41–60)	0.193
Mitral insufficiency (moderate/severe)	228 (18%)	43 (31%)	0.001	96 (25%)	31 (24%)	0.885
Tricuspid insufficiency (moderate/severe)	268 (21%)	32 (23%)	0.620	103 (26%)	30 (23%)	0.451

Comparison Between Old-Generation and New-Generation Prostheses in BAV Patients

In the BAV group, 73 patients (56%) received old-generation and 57 patients (44%) received new-generation devices. The median follow-up time in patients with new-generation devices was 4.25 years (IQR 3.79–4.99 years) due to the availability of the new-generation valves on the Polish market since the year 2014. All-cause mortality up to 5 years following TAVI was substantially lower in patients who received new-generation devices compared to old-generation valves ($p_{\text{logrank}} = 0.0016$; HR 0.27, 95% CI 0.12–0.62; **Figure 4**).

To check whether better outcomes in the new-generation valves were due to between-group differences, we compared baseline and procedural characteristics between patients treated with the new generation and old devices in **Supplementary Tables 1, 2**. There were no major differences between the groups except for a higher rate of moderate/severe tricuspid insufficiency in patients treated with new-generation valves ($p = 0.021$) and a higher rate of prosthesis size 25 mm and 31 mm in patients who received old-generation devices ($p = 0.005$, $p = 0.003$, respectively).

DISCUSSION

This registry-based study presents the longest hitherto available follow-up in the propensity-matched patients with BAV undergoing TAVI. The main finding of our study is that patients who had undergone TAVI for bicuspid AS had comparable mortality to patients with tricuspid AS up to 10 years after the procedure, with the median follow-up time close to 5 years. The device success, rate of PVL, incidence of procedural complications and in-hospital mortality were comparable between the groups, with a trend toward the higher rate of in-hospital stroke in patients with BAV.

Patients with BAV were excluded from the pivotal trials comparing TAVI vs. surgical aortic valve replacement (SAVR) in AS. However, initial case series and registry data have shown that TAVI might be an efficient and safe alternative to SAVR in patients with BAV stenosis, with the possible caveats of increased PVL and need for permanent pacemaker implantation (13, 14). The higher risk of PVL is caused by the different anatomy of a BAV compared to a normal tricuspid structure, such as (i) asymmetry in the size of leaflets, (ii) higher point of coaptation compared to TAV, (iii) larger dimensions measured at standard anatomic points (aortic annulus, sinus of Valsalva, and ascending aorta), and (iv) higher degree and eccentricity

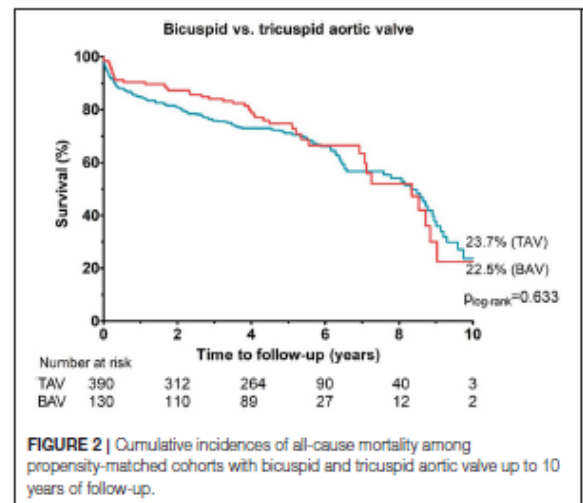
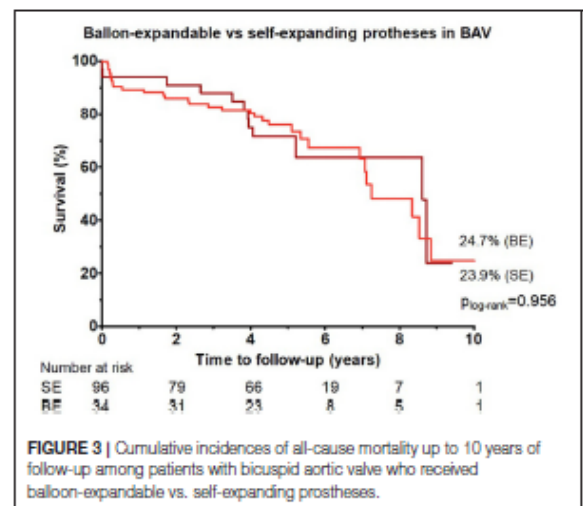
TABLE 2 | Procedural characteristics and in-hospital outcomes.

Variable	TAV (n = 390)	BAV (n = 130)	p
Anesthesia			
General	260 (67%)	89 (68%)	0.706
Local	130 (33%)	41 (32%)	0.706
Access site			
Transfemoral	320 (82%)	112 (86%)	0.280
Transapical	35 (9%)	5 (4%)	0.057
Other	35 (9%)	13 (10%)	0.726
Prosthesis size (mm)			
23	58 (15%)	21 (16%)	0.724
25	9 (2%)	3 (2%)	1.000
26	140 (36%)	26 (20%)	<0.001
27	5 (1%)	4 (3%)	0.174
29	158 (41%)	58 (45%)	0.411
31	19 (5%)	16 (12%)	0.003
34	1 (0.3%)	2 (1.5%)	0.094
Valve type			
CoreValve	144 (37%)	39 (30%)	0.152
Boston Lotus	44 (11%)	20 (15%)	0.218
EvolutR	71 (18%)	37 (28%)	0.013
Edwards Sapien	61 (16%)	2 (2%)	<0.001
Edwards Sapien XT	24 (6%)	8 (6%)	1.000
Edwards Sapien 3	46 (12%)	24 (18%)	0.054
Old generation ^a	273 (70%)	73 (56%)	<0.001
New generation ^b	117 (30%)	57 (44%)	<0.001
Self-expandable ^c	259 (66%)	96 (74%)	0.115
Balloon-expandable ^d	131 (34%)	34 (26%)	0.115
Device success			
	370 (95%)	125 (96%)	0.554
Procedure complications			
Post-dilatation due to PVL	90 (23%)	33 (25%)	0.592
Second valve implantation	4 (1.0%)	2 (1.5%)	0.635
Conversion to surgery	1 (0.002%)	0 (0.0%)	0.563
Annular rupture	0 (0.0%)	1 (0.01%)	0.083
In-hospital mortality	8 (2.1%)	3 (2.3%)	0.863
Life-threatening or disabling bleeding*	26 (7%)	7 (5%)	0.604
Major vascular complication*	33 (9%)	7 (5%)	0.254
Stroke	9 (2%)	7 (5%)	0.079
New pacemaker	54 (14%)	20 (15%)	0.664
Post-TAVI echocardiography			
Ejection fraction, %	52 (45–60)	55 (50–60)	0.101
Peak AV gradient, mm Hg	19 (14–26)	17 (12–23)	0.097
Mean AV gradient, mm Hg	10 (7–14)	9 (7–13)	0.165
Paravalvular leak type 3 or 4	7 (2%)	2 (2%)	0.846

*According to VARC.

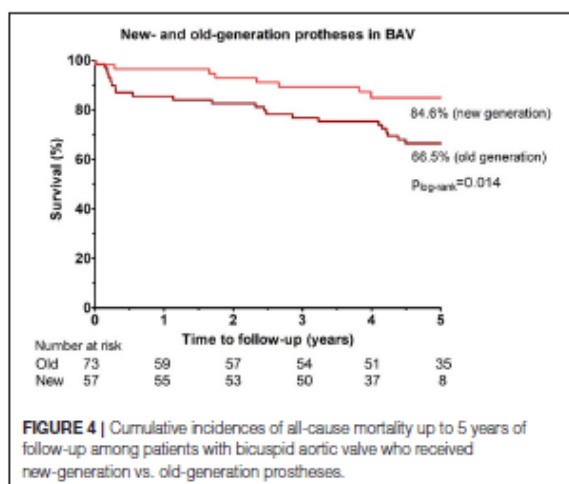
^aCoreValve, Boston Lotus, Edwards Sapien, Edwards Sapien XT.^bEvolutR, Symetis Accurate, Edwards Sapien 3.^cCoreValve, Boston Lotus, EvolutR.^dEdwards Sapien, Edwards Sapien XT, Edwards Sapien 3.

of calcification (15). Since TAVI for bicuspid AS presents both anatomic and clinical challenges, the use of three-dimensional imaging modalities is mandatory to understand the complex and variable anatomy of BAV disease (16). Recently, it was

**FIGURE 2 |** Cumulative incidences of all-cause mortality among propensity-matched cohorts with bicuspid and tricuspid aortic valve up to 10 years of follow-up.**FIGURE 3 |** Cumulative incidences of all-cause mortality up to 10 years of follow-up among patients with bicuspid aortic valve who received ballon-expandable vs. self-expanding prostheses.

demonstrated that the outcomes of TAVI in bicuspid AS depend on valve morphology, with the calcified raphe and excess leaflet calcification associated with increased risk of procedural complications and 1-year mortality (17). Hence, many studies focused on algorithms for valve sizing in BAV, such as attempts to compare supra-annular valve sizing with the conventional annular sizing (18) and to include the raphe length, calcium burden, and distribution in the pre-procedural evaluation of patients with BAV (19).

Although we did not evaluate the association between valve morphology and outcomes, in all patients since the year 2014 (65% of the total population and 74% of patients with BAV) the bicuspid anatomy was confirmed and valve sizing was facilitated by MSCT, which might at least partly underlie the favorable procedural outcomes. The valve performance at



hospital discharge and the rate of procedural complications were similar in BAV and TAV groups. In accordance with the previous studies, there was a trend toward a higher rate of in-hospital stroke in BAV patients (11). Importantly, data presented in this analysis largely represent patients who underwent TAVI without the use of cerebral embolic protection. Routine use of embolic protection devices during TAVI has been shown to reduce the incidence of periprocedural strokes and might prove useful, especially in the BAV cohort (20).

The favorable results in our cohort were achieved despite implantation of both old- and new-generation devices. Initial studies suggested that the first-generation TAVI valves had suboptimal outcomes in patients with BAV, but later-generation valves might have outcomes similar to those seen in patients with TAV (21). In the landmark trial with the third-generation balloon-expandable Edward Sapien 3 valve, the incidence of moderate-to-severe PVL was dramatically reduced compared to older generation valves, with the caveats of relatively high 30-day mortality rate (3.9%), new pacemaker requirement (23.5%), and asymmetrical valve deployment (38%) (22). However, recent large-scale registry-based analyses of patients treated with Edward Sapien 3 valve did not confirm the initial concerns, showing comparable rates of procedural complications in bicuspid and tricuspid AS patients, and similar 1-year rates of stroke and all-cause mortality (11, 23). Similarly, the procedural and 1-year outcomes of TAVI with new-generation self-expanding Evolut R or Evolut PRO valves were similar in patients with BAV and TAV (24). Hence, likely not only the valve generation but also other procedural advancements and improved imaging within the last years, along with the growing operator experience account for improved outcomes in patients with BAV undergoing TAVI.

In our population of intermediate-risk patients, the 2-year survival rates (80–85%) were comparable with those previously reported in the literature (82.0% for BAV vs. 83.4% for TAV) (25). The 10-year survival rate, in turn, was comparable between the

bicuspid and tricuspid AS (22.5% in BAV vs. 23.7% in TAV) and higher than previously reported for tricuspid AS patients, treated with the early generation valves only (Cribier-Edwards, Edwards Sapien or CoreValve; 9.4%) (26). Likely, the improved long-term survival in our study is due to the fact that both old- and new-generation devices were used in our cohort, and in the majority of patients, MSCT was used to facilitate the procedural planning.

In our BAV cohort, all-cause mortality up to 5 years following TAVI was lower in patients who received new-generation devices, compared to those treated with old-generation valves (82.3 vs. 50.2%). A recent study that evaluated the outcomes of TAVI in 170,959 patients with bicuspid AV stenosis (3.2%) in comparison with tricuspid AV stenosis (96.7%) demonstrated comparable procedural, post-procedural, and 1-year outcomes following TAVI in both groups when current-generation devices were used (10). Better outcomes with the new-generation devices were also demonstrated in a recent meta-analysis (12, 27). Hence, TAVI seems to be a viable treatment option for patients with BAV, especially with the use of newer-generation devices and careful pre-procedural evaluation by MSCT.

Among BAV patients, there were no differences in the mortality rate up to 10 years in patients who received self-expandable vs. balloon-expanding valves (24.7, 23.9%). Recent registry-based trials and a meta-analysis of seven studies including 706 patients confirmed the feasibility of both balloon-expandable and self-expanding valve implantation in bicuspid AS, with similar rates of 30-day and 1-year mortality and stroke (12, 28). Balloon-expandable valves were associated with lower rates of new pacemaker implantation and PVL but carried a higher risk of annular rupture (12). Further randomized controlled trials are required to compare outcomes between self-expandable vs. balloon-expanding valves in BAV patients.

Our study cohort comprised intermediate-risk patients, as demonstrated by the EuroSCORE II-predicted risk of mortality (3.6 and 3.8% in the propensity-score matched patients with BAV and TAV, respectively). As such, our results suggest that TAVI may be safe and effective not only in high-risk but also intermediate-risk patients with BAV. On the other hand, the high rate of neurological complications (5%) and new pacemaker implantations (12–15%) in patients with BAV are significant drawbacks of TAVI in BAV and warrant further careful investigation. Moreover, our results are not applicable and therefore should not be extrapolated to the low-risk patients with BAV. The ongoing Low-Risk Bicuspid Study designed to evaluate the procedural safety and efficacy of TAVI in patients with BAV at low surgical risk might provide the first evidence-based data regarding the TAVI performance in low-risk BAV patients. The preliminary results of this study such as a total of 150 patients showed favorable 30-day results, with low rates of death and disabling stroke (1.3%), high device success rate (95.3%) and no moderate-to-severe PVL (29). Given that up to 50% of low-risk patients undergoing aortic valve replacement have BAV disease, the results of Low-Risk Bicuspid Study with the planned 10-year follow-up are crucial to determine the optimal interventional treatment method in these patients (29). The next step would be a randomized trial comparing TAVI to SAVR in intermediate- or low-risk BAV stenosis patients. Finally, there

is a need for a prospective study with long-term follow-up such as BAV patients undergoing TAVI with new-generation devices to better understand TAVI valve durability in bicuspid anatomy (30).

LIMITATIONS

Our study has several limitations. First, the number of patients with BAV was low and does not allow gaining strong clinical and statistical conclusions regarding TAVI in this specific subgroup. The low number of procedures and institutional learning curve may have influenced the results and therefore the comparisons between the group. However, the number of procedures in both groups gradually increased over the years, with similar slopes on both lines (Supplementary Figure 1), implying a comparable impact of the learning curve on TAVI performance in patients with BAV and TAV. Second, there was no independent imaging core laboratory to confirm bicuspid anatomy. Third, the selection of prosthesis was at the operator's discretion, which may have affected the observed outcomes. Fourth, we did not evaluate the incidence of long-term valve performance and major cardiovascular outcomes besides mortality in our cohort. Hence, we cannot draw any conclusions regarding valve durability in BAV patients. Fifth, although propensity-score matching adjusted for the differences in baseline characteristics, it was not possible to adjust for the different degrees of aortic valve calcification. Therefore, a selection bias toward the preference of BAV patients with less calcified valves cannot be excluded. Moreover, our cohort included intermediate-risk patients, and hence our findings are not directly applicable to younger bicuspid patients. Finally, our analysis did not include an additional control group of patients with BAV treated surgically.

CONCLUSION

In this preliminary, registry-based study of propensity-matched patients who had undergone TAVI for AS, patients with BAV had a similar rate of procedural complications and comparable mortality up to 10 years, compared to patients with TAV. Among

BAV patients, the long-term mortality was similar in those who received balloon-expandable vs. self-expanding valves and lower in those who received new-generation valves compared to old-generation valves. However, the high rate of neurological complications and new pacemaker implantations in BAV patients warrant caution regarding TAVI in this subgroup. Further randomized trials are needed to draw firm conclusions regarding the best treatment option in patients with BAV stenosis.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Bioethical Medical Committee of Warsaw. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

AG, JK, MW, and GO: conceptualization. AG, MW, KZ, and MG: data curation. AG, MW, and JK: formal analysis. AG, MW, RW, RP, and PSc: investigation. AG, MW, AW, ZH, RW, AO, GO, and JK: methodology. AG, MW, MD, RP, PSc, and PSz: project administration. AG, MW, BR, MG, AO, and DJ: resources. BR and KZ: software. AW, ZH, AO, GO, and JK: supervision. AG, MW, RT, and DJ: validation. AG and MW: writing—original draft. JK, RT, AW, and GO: writing—review and editing. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.894497/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Borger MA, Fedak PWM, Stephens EH, Gleason TG, Girdauskas E, Ikonomidis JS, et al. The American association for thoracic surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg.* (2018) 156:473–80. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.161
- Masri A, Kalahasti V, Alkharabsheh S, Svensson LG, Sabik JE, Roselli EE, et al. Characteristics and long-term outcomes of contemporary patients with bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* (2016) 151:1650–9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.12.019
- Michelen H, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA.* (2011) 306:1104–12. doi: 10.1001/jama.2011.1286
- Becerra-Munoz VM, Ruiz-Morales J, Rodriguez-Bailón I, Sánchez-Espín G, López-Garrido MA, Robledo-Carmona J, et al. Infective endocarditis in patients with bicuspid aortic valve: Clinical characteristics, complications, and prognosis. *Enfermedades Infecc y Microbiol Clin.* (2017) 35:645–50. doi: 10.1016/j.eimcc.2017.11.007
- Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med.* (2014) 370:1920–9. doi: 10.1056/NEJMra1207059
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* (2017) 38:2739–91. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391
- 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) 380:1695–705. doi: 10.1056/NEJMoa1814052
- 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) 370:1790–8. doi: 10.1056/NEJMoa1400590
- Philip F, Faza NN, Schoenhagen P, Desai MY, Tuzcu EM, Svensson LG, Kapadia SR. Aortic annulus and root characteristics in severe aortic stenosis due to bicuspid aortic valve and tricuspid aortic valves: implications for

- transcatheter aortic valve therapies. *Catheter Cardiovasc Interv.* (2015) 86:E88–98. doi: 10.1002/ccd.25948
10. Halim SA, Edwards FH, Dai D, Li Z, Mack MJ, Holmes DR, et al. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve disease: a report from the society of thoracic surgeons/American college of cardiology transcatheter valve therapy registry. *Circulation.* (2020) 141:1071–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040333
 11. Makkar RR, Yoon S-H, Leon MB, Chakraborty T, Rinaldi M, Shah PB, et al. Association between transcatheter aortic valve replacement for bicuspid vs tricuspid aortic stenosis and mortality or stroke. *JAMA.* (2019) 321:2193–202. doi: 10.1001/jama.2019.7108
 12. Ueshima D, Fovino LN, Brener SJ, Fabris T, Scotti A, Barioli A, et al. Transcatheter aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis with first-and new-generation bioprostheses: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* (2020) 298:76–82. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.09.003
 13. Patel A, Leon MB. Transcatheter aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valves. *J Thorac Dis.* (2018) 10:S3568. doi: 10.21037/jtd.2018.07.122
 14. Mentias A, Sarrazin MV, Desai MY, Saad M, Horwitz PA, Kapadia S, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol.* (2020) 75:2518–9. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.069
 15. Kochman J, Rymuza B, Huczek Z. Transcatheter aortic valve replacement in bicuspid aortic valve disease. *Curr Opin Cardiol.* (2015) 30:594–602. doi: 10.1097/HCO.0000000000000219
 16. Hamdan A, Kornowski R, TAVI in bicuspid aortic valve stenosis. *Int J Cardiol.* (2020) 298:83–4. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.10.018
 17. Yoon S-H, Kim W-K, Dhoble A, Milhorini Pio S, Babaliaros V, Jilalawi H, et al. Bicuspid aortic valve morphology and outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* (2020) 76:1018–30. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.005
 18. Weir-McCall JR, Attinger-Toller A, Blanke P, Perlman GY, Sellers SL, Wood D, et al. Annular versus supra-annular sizing for transcatheter aortic valve replacement in bicuspid aortic valve disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* (2020) 14:407–13. doi: 10.1016/j.jcct.2020.01.008
 19. Petronio AS, Angelillis M, De Backer O, Giannini C, Costa G, Fiorina C, et al. Bicuspid aortic valve sizing for transcatheter aortic valve implantation: development and validation of an algorithm based on multi-slice computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* (2020) 14:452–61. doi: 10.1016/j.jcct.2020.01.007
 20. Seeger J, Kapadia SR, Kodali S, Linke A, Wöhrle J, Haussig S, et al. Rate of peri-procedural stroke observed with cerebral embolic protection during transcatheter aortic valve replacement: a patient-level propensity-matched analysis. *Eur Heart J.* (2019) 40:1334–40. doi: 10.1093/eurheartj/ehy847
 21. Yoon S-H, Bleiziffer S, De Backer O, Delgado V, Arai T, Ziegelmüller J, et al. Outcomes in transcatheter aortic valve replacement for bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol.* (2017) 69:2579–89. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.017
 22. Guyton RA, Padala M. Transcatheter aortic valve replacement in bicuspid aortic stenosis: early success but concerning red flags. *JACC Cardiovasc Interv.* (2016) 9:825–7. doi: 10.1016/j.jcin.2016.02.042
 23. Attinger-Toller A, Bhindi R, Perlman GY, Murdoch D, Weir-McCall J, Blanke P, et al. Mid-term outcome in patients with bicuspid aortic valve stenosis following transcatheter aortic valve replacement with a current generation device: A multicenter study. *Catheter Cardiovasc Interv.* (2020) 95:1186–92. doi: 10.1002/ccd.28475
 24. Forrest JK, Kaple RK, Ramlawi B, Gleason TG, Meduri CU, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic valve replacement in bicuspid versus tricuspid aortic valves from the STS/ACC TVT registry. *Cardiovasc Interv.* (2020) 13:1749–59. doi: 10.1016/j.jcin.2020.03.022
 25. Pineda AM, Rymur J, Wang A, Banks AZ, Kowek LH, Plichta R, et al. Transcatheter aortic valve replacement for patients with severe bicuspid aortic stenosis. *Am Heart J.* (2020) 224:105–12. doi: 10.1016/j.ahj.2020.02.003
 26. Sathananthan J, Lauck S, Polderman J, Yu M, Stephenson A, Sathananthan G, et al. Ten year follow-up of high-risk patients treated during the early experience with transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* (2021) 97:E431–7. doi: 10.1002/ccd.29124
 27. Quintana RA, Monlezun DJ, DaSilva-DeAbreu A, Sandhu UG, Okwan-Duodu D, Ramirez J, et al. One-year mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement for stenotic bicuspid versus tricuspid aortic valves: a meta-analysis and meta-regression. *J Interv Cardiol.* (2019) 2019:8947204. doi: 10.1155/2019/8947204
 28. Mangieri A, Tchetché D, Kim W-K, Pagnesi M, Sinning J-M, Landes U, et al. Balloon versus self-expandable valve for the treatment of bicuspid aortic valve stenosis: insights from the BEAT international collaborative registry. *Circ Cardiovasc Interv.* (2020) 13:e008714. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008714
 29. Waksman R, Rogers T, Torguson R, Gordon P, Ehsan A, Wilson SR, et al. Transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients with symptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* (2018) 72:2095–105. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1033
 30. Tchetché D, Siddiqui S. Percutaneous management of bicuspid aortic valves: still remaining questions. *JACC Cardiovasc Interv.* (2020) 13:1760–2. doi: 10.1016/j.jcin.2020.03.021

Conflict of Interest: AW: proctor for Medtronic. ZH: proctor for Medtronic and Abbott. RP: lecture honoraria for Edwards Lifescience. MG: lecture honoraria, proctor and advisory board member of Boston Scientific. DJ: proctor for Edwards Lifesciences. JK: lecture honoraria and proctor for Medtronic, Boston Scientific, Abbott.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Gasecka, Walczewski, Witkowski, Dabrowski, Huczek, Wilimski, Ochala, Parma, Scislo, Rymuza, Zbroński, Szwed, Grygier, Olasinska-Wisniewska, Jagielak, Targowski, Opolski and Kochman. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

6.3 Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppressiontreated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis

Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppression-treated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis

Michał Walczewski¹, Aleksandra Gąsecka¹, Adam Witkowski², Maciej Dąbrowski², Zenon Huczek¹, Radosław Wilimski¹, Andrzej Ochała³, Radosław Parma³, Bartosz Rymuza¹, Marek Grygier⁴, Marek Jemielity⁵, Anna Olszewska-Wiśniewska⁶, Dariusz Jagielak⁶, Radosław Targoński⁶, Krzysztof Pastuszek^{7,8,9}, Peter Grešner^{8,9}, Marcin Grabowski¹, Janusz Kochman¹

¹1st Chair and Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

²Department of Interventional Cardiology and Angiology, National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland

³Division of Cardiology and Structural Heart Diseases, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

⁴Chair and 1st Department of Cardiology, Poznań University of Medical Sciences, Poznań, Poland

⁵Department of Cardiac Surgery and Transplantology, Poznań University of Medical Sciences, Poznań, Poland

⁶Department of Cardiac and Vascular Surgery, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

⁷Department Algorithms and System Modeling, Technical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

⁸Department of Translational Oncology, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

⁹Centre of Biostatistics and Bioinformatics Analysis, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

Adv Interv Cardiol 2023; 19, 3 (73): 251–256
DOI: <https://doi.org/10.5114/aic.2023.131478>

Abstract

Introduction: Data regarding patients with a previous medical record of immunosuppression treatment who have undergone transcatheter aortic valve implantation (TAVI) are limited and extremely inconclusive. Available studies are mostly short term observations; thus there is a lack of evidence on efficacy and safety of TAVI in this specific group of patients.

Aim: To compare the in-hospital and long-term outcomes between patients with or without a medical history of immunosuppressive treatment undergoing TAVI for aortic valve stenosis (AS).

Material and methods: We conducted a retrospective registry-based analysis including patients undergoing TAVI for AS at 5 centres between January 2009 and August 2017. The primary endpoint was long-term all-cause mortality. Secondary endpoints comprised major vascular complications, life-threatening or disabling bleeding, stroke and new pacemaker implantation.

Results: Of 1451 consecutive patients who underwent TAVI, two propensity-matched groups including 25 patients with a history of immunosuppression and 75 patients without it were analysed. No differences between groups in all-cause mortality were found in a median follow-up time of 2.7 years following TAVI ($p = 0.465$; HR = 0.73; 95% CI: 0.30–1.77). The rate of major vascular complications (4.0% vs. 5.3%) was similar in the two groups ($p = 1.000$). There were no statistically significant differences in the composite endpoint combining life-threatening or disabling bleeding, major vascular complications, stroke and new pacemaker implantation (40.0% vs. 20.0%, $p = 0.218$).

Conclusions: Patients who had undergone TAVI for AS had similar long-term mortality regardless of whether they had a previous medical record of immunosuppression. Procedural complication rates were comparable between the groups.

Key words: aortic stenosis, immunosuppression, mortality, outcomes, transcatheter aortic valve implantation.

Corresponding author:

Michał Walczewski, 1st Chair and Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland, e-mail: walcz.michal@gmail.com

Received: 16.07.2023, accepted: 21.08.2023.

Summary

In our registry-based analysis of propensity-matched patients, patients with a previous medical record of immunosuppressive treatment who had undergone transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for aortic stenosis (AS) during almost 3 years after the procedure had comparable mortality to patients without a history of immunosuppression. The follow-up in this study is one of the longest ones available for this specific group of patients. Moreover, severe procedural complications occurred at similar rates in the two groups. These results might help in the difficult decision-making process of Heart Teams selecting patients for AS treatment. Our data show that TAVI can be a viable treatment option for immunosuppression treated patients.

Introduction

Aortic stenosis (AS) is the most common type of heart valve disease in the elderly, with over one in eight people above 75 years of age being diagnosed with AS [1, 2]. Severe, symptomatic AS is a life-threatening condition, with a 50% mortality rate within 2 years after the onset of symptoms [3]. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is one of the established treatment methods for AS, especially preferred in patients above 75 years of age and/or at high surgical risk of perioperative mortality after surgical valve replacement [4]. The number of TAVI procedures increases annually and the expansion of indications for this method is more than likely [5]. Although TAVI is associated with a satisfactory long-term prognosis, the complications related to TAVI include conduction disturbances, bleeding, stroke or vascular access site complications, which strongly correlate with in-hospital mortality [6]. Patients treated with immunosuppression are at especially high risk of complications when undergoing TAVI due to tissue damage and accelerated atherosclerosis triggered by immunosuppressive drugs. For example, treatment with glucocorticoids is an established risk factor contributing to frailty and bleeding risk, especially in the elderly, which results in an increased risk of vascular complications [7, 8].

Aim

Considering that data concerning TAVI outcomes in the immunosuppressed patients are scarce, we developed this study with the aim of comparing the safety and influence on mortality of TAVI in patients treated with chronic immunosuppression and patients without such treatment.

Material and methods

We conducted a multicentre, propensity-score-matched, registry-based analysis of patients with AS treated with TAVI at 5 experienced academic centres in Poland. The study was formally approved by the Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw (approval number AKBE/226/2019). Patients with symptomatic severe AS who underwent TAVI after local Heart Team consultation were included in the study. Heart Teams comprised at least a general cardiologist, an interventional cardiologist, and a cardiac surgeon. Exclusion

criteria comprised aborted procedures and previous aortic valve replacement. All participating hospitals used standardized definitions to gather clinical information including patient demographics, laboratory data, comorbidities, procedural details, and in-hospital outcomes. Long-term mortality data were collected from the Polish National Health Service database.

Outcomes

The primary outcome was long-term all-cause mortality after TAVI in patients with chronic immunosuppression compared to patients without it. Secondary outcomes included (i) major vascular complications, (ii) composite endpoint composed of life-threatening or disabling bleeding, major vascular complications, stroke and new pacemaker implantation. All adverse outcomes were defined using Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) definitions [9].

Statistical analysis

Among all patients included in the registry, we selected patients who received chronic immunosuppressive therapy for at least 30 days before the procedure (study group). The control group was then selected out of patients not treated with immunosuppression using the propensity-score matching procedure in a 1 : 3 ratio, to account for differences in baseline and procedural characteristics between the groups. Several methods of matching patients to the control subjects were evaluated by an independent statistician (K.P.). The propensity score was calculated based on eight characteristics with a previously demonstrated impact on post-TAVI outcomes [10, 11] including age, sex (male), peripheral artery disease, haemoglobin level, estimated glomerular filtration rate, left ventricular ejection fraction (LVEF), access site and valve size. Missing data were not imputed and the quality of matching was assessed by analysing the charts presenting discrepancies in baseline characteristics between groups. Eventually, optimal group matching was conducted using the *matchIt* R package [12]. Categorical variables were presented as numbers and percentages and were tested for between-group differences using either the χ^2 or Fisher's exact test. Normality of distribution of continuous variables was assessed using the Shapiro-Wilk *W* test. Normally distributed continuous variables were presented as mean and standard deviation.

tion (SD), while those departing from normal distribution were presented as median with interquartile range (IQR). Two-sample *t* tests or Mann-Whitney *U* tests were used to test the between-group differences in continuous variables. The long-term mortality rates were analysed using Kaplan-Meier curves, the Cox proportional-hazards model and log-rank test. Only two-sided statistical tests were used and statistical significance was assumed for $p < 0.05$.

Results

Baseline characteristics

The study flowchart is shown in Figure 1. A total of 1451 patients underwent TAVI at 5 participating centres between January 2009 and August 2017. The follow-up ended on August 30, 2020. Among 1403 patients fulfilling the inclusion criteria, 100 patients were selected for the final analysis: 25 patients treated with chronic immunosuppression (15 patients received glucocorticoids, 4 received only non-steroid immunosuppression and 6 both glucocorticoids and non-steroids) and 75 patients not receiving immunosuppression. Baseline and procedural characteristics are shown in Table I. Details of immunosuppressive therapy and details of immunosuppression indications are shown in Tables II and III, respectively. After adjustment with optimal score matching, there were no baseline differences between the groups, except for a slightly higher EuroSCORE II risk score in the study group ($p = 0.047$) (Table I).

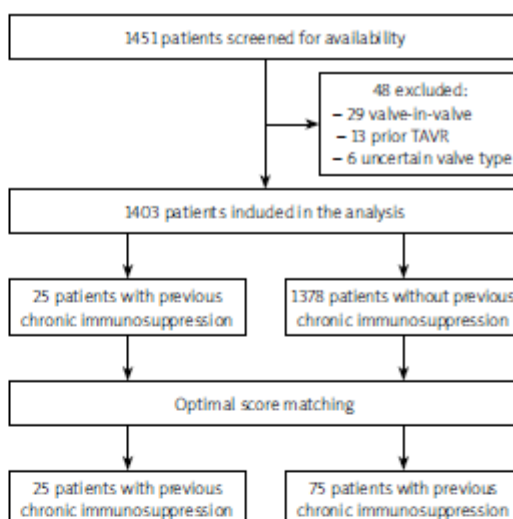


Figure 1. Study flowchart

TAVR – transcatheter aortic valve replacement.

Procedural characteristics

All patients included in the analysis completed the follow-up at hospital discharge. There were no procedural differences between groups (Table I). The median prosthesis size was 27 mm in the study group and 26 mm in the control group ($p = 0.820$). No differences were found in the use of self-expanding and balloon-expandable valves between groups ($p = 0.319$).

Table I. Baseline and procedural characteristics

Variable	Non-IM (n = 75)	IM (n = 25)	P-value
Patients' characteristics:			
Age [years], median (IQR)	82 (77.13–84.00)	78 (74.00–83.89)	0.4
Gender (male), n (%)	40 (53)	15 (60)	0.645
EuroSCORE II (%), median (IQR)	4.91 (3.15–8.49)	3.91 (2.54–5.64)	0.047
Ejection fraction (%), median (IQR)	55 (40–60)	50 (40–60)	0.57
Haemoglobin [g/dl], median (IQR)	11.70 (8.95–12.86)	12 (8.80–13.71)	0.63
Estimated GFR [ml/min/1.73 m ²] median (IQR)	52.30 (41.5–60)	54 (43–60)	0.646
Peripheral artery disease, n (%)	15 (20)	5 (20)	1.000
Procedures' characteristics:			
Transfemoral access, n (%)	67 (89)	22 (88)	1.000
Transapical access, n (%)	4 (5)	2 (8)	0.638
Other access, n (%)	4 (5)	1 (4)	1.000
Valve size, median (IQR)	26 (26–29)	27 (26–29)	0.82
Balloon-expandable valve ¹ , n (%)	21 (28)	10 (40)	0.319
Self-expandable valve ² , n (%)	54 (72)	15 (60)	0.319
Procedural complications:			
Life-threatening or disabling bleeding*, n (%)	10 (13.33)	5 (20)	0.518
Major vascular complication*, n (%)	4 (5.33)	1 (4)	1.000
Stroke, n (%)	2 (2.67)	1 (4)	1.000
New pacemaker, n (%)	11 (14.7)	5 (20)	0.538

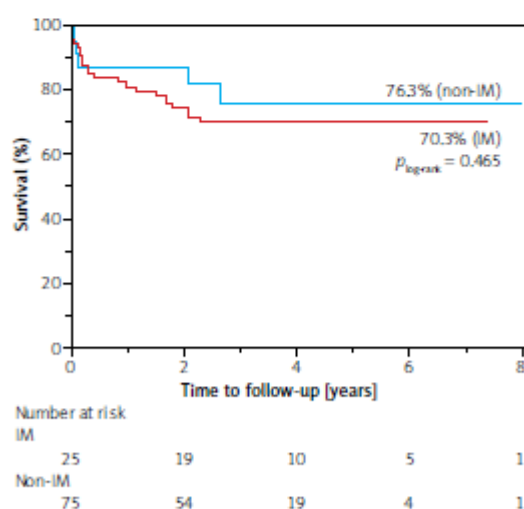
IM – immunosuppression. ¹CoreValve, Boston Lotus, EvolutR; ²Edwards Sapien, Edwards Sapien XT, Edwards Sapien 3, *according to VARC.

Table II. Details of immunosuppressive therapy in the study group ($n = 25$)

Drug or drug combination	Number (%)
Prednisone	7 (28)
Methotrexate and methylprednisolone	3 (12)
Methylprednisolone	2 (8)
Hydrocortisone	1 (4)
Imatinib	1 (4)
Cyclophosphamide	1 (4)
Lack of data	10 (40)

Table III. Details of indications for immunosuppression in the study group ($n = 25$)

Underlying disease	Number (%)
Rheumatoid arthritis	4 (16)
Polymyalgia rheumatica	2 (8)
COPD	2 (8)
Post-organ transplantation	2 (8)
Scleroderma	1 (4)
Sjögren syndrome	1 (4)
Chronic myeloid leukaemia	1 (4)
Psoriasis	1 (4)
Myasthenia	1 (4)
Muscular dystrophy	1 (4)
Hypopituitarism	1 (4)
Lack of data	8 (32)

**Figure 2.** Cumulative incidences of all-cause mortality among matched groups with previous immunosuppression and without it

IM – immunosuppression.

In-hospital outcomes

The incidence of major vascular complications (4.0% vs. 5.3%) and the composite endpoint (40.0% vs. 20.0%) were comparable between the groups ($p = 1.000$, $p = 0.218$, respectively). Individual composites of the endpoints were similar in the immunosuppression group and no immunosuppression group including the rate of procedural life-threatening or disabling bleeding (20.0% vs. 13.3%, $p = 0.518$), stroke (4% vs. 2%, $p = 1.000$) and new pacemaker implantation (20.0% vs. 14.7%, $p = 0.538$).

Long-term survival

The median follow-up time was 2.7 years (IQR 1.8–3.9) in the control group and 2.7 years (IQR 1.9–4.7) in the study group ($p = 0.33$). The longest follow-up time was 7.4 years and 8.7 years in control and study groups, respectively.

At the end of the follow-up period, the survival rate was 70.3% in immunosuppression-treated patients and 76.3% in non-immunosuppression-treated patients. There were no significant differences in all-cause mortality between the immunosuppression-treated patients and patients without such treatment ($p = 0.465$; HR = 0.73; 95% CI: 0.30–1.77; Figure 2).

Discussion

This is the first study presenting data regarding the safety of TAVI in immunosuppression-treated patients over a long-term follow-up to 7–8 years. The main finding of our study is that the mortality and complication rates are comparable in immunosuppressed and non-immunosuppressed patients. Although there was a trend towards higher complication rates in patients treated with immunosuppression, the differences regarding major vascular complications, severe bleeding, and the need for permanent pacemaker implantation or stroke were comparable between the groups.

Data regarding patients with chronic immunosuppressive treatment who have undergone TAVI are scarce and inconclusive. In accordance with our results, another retrospective cohort study including 20 patients with previous immunosuppression (both steroids and non-steroids) and 262 patients without it showed that the risk of vascular access site complications and mid-term major adverse cardiovascular and cerebrovascular event was comparable following TAVI in the two groups [13]. Another retrospective analysis with a 763-day follow-up compared 25 patients receiving steroid treatment at the time of TAVI with 19 patients without such treatment [14]. The authors found that steroid-treated patients had higher incidence of minor vascular complications (44% vs. 23%, $p = 0.024$), femoral artery stenosis (16% vs. 5%, $p = 0.036$), and occlusion (8% vs. 1%, $p = 0.014$) and more frequently needed percutaneous intervention on the femoral artery, compared to non-steroid treated

patients (32% vs. 15%, $p = 0.031$). However, no significant differences were found regarding more severe complications. On multivariate analysis, steroid treatment was the only predictor of minor vascular complications (RR = 2.65, 95% CI: 1.04–6.8, $p = 0.042$).

The reason for the encouraging outcomes following TAVI despite the frailty associated with immunosuppression might be related to three factors: (i) appropriate selection of TAVI candidates by Heart Teams, (ii) improved safety of new generation devices and (iii) increasing operators' experience. However, there are also studies showing contradictory results. In a prospective study comparing TAVI outcomes between 48 patients on chronic glucocorticoid therapy and 1251 patients without such treatment during 1-year follow-up, more complications and higher 1-year mortality were observed in the immunosuppressed patients [15]. When analysing the Kaplan-Meier curves in our study, there is also an initial trend showing higher survival in the non-immunosuppressed group, but this difference is not significant in the long-term observation (Figure 2). The discrepancies in the incidence of severe complications between the studies are harder to explain, especially since our initial hypothesis assumed a higher percentage of adverse events in immunosuppression-treated patients. We speculate that the fact that our study group consisted of both steroid-treated patients and patients with other forms of immunosuppression may be partially responsible for that effect. It is plausible that different types of immunosuppressive therapy have various impacts on post-TAVI complication rates.

The state of the art mandates the Heart Teams to select AS patients for appropriate treatment [4, 16, 17]. In this demanding decision-making process, it is vital for experts to take into consideration all potentially important clinical information affecting potential therapy outcomes [18]. Although both steroidal and non-steroidal immunosuppressive therapies are important factors in TAVI planning, our study suggests that it should not be a reason to deprive patients of the benefits of TAVI. Another interesting concept comes from the use of multiparametric risk scores such as the InterMountain Risk Score (IMRS) [19, 20]. Classic TAVI risk scores include the Society of Thoracic Surgeons score (STS) and the logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE I and II), which were developed to predict outcomes after surgical procedures, not percutaneous. Multiparametric risk scores tailored for TAVI could become an effective tool in procedure planning. With expanding development of percutaneous treatment technologies, TAVI will likely become an acceptable treatment option in the case of many comorbidities which were initially considered a contraindication to TAVI. For example, previously we found that patients with a bicuspid aortic valve, initially considered a contraindication to TAVI, also had comparable mortality to patients with a tricuspid aortic valve up to

10 years after the procedure, although the rate of neurological complications was higher in patients with a bicuspid aortic valve [21, 22]. This study showed that chronic immunosuppression should also not be a contraindication to TAVI. Further research is warranted to identify other high-risk patients who might benefit from TAVI, such as patients with low left ventricle ejection fraction, frailty or very elderly patients.

Our study has several limitations. First, the small sample size might have influenced the statistical significance of our analyses; hence independent verification of outcomes reported here should be performed in a larger study. Second, no information about dosing or length of the immunosuppression therapy was available, yet it is crucial for the magnitude of side effects [23]. Third, data regarding the indications for immunosuppressive therapy were missing in some patients. Therefore, we cannot distinguish between the effects of immunosuppression therapy itself and the underlying disease on TAVI outcomes [24]. Fourth, data regarding the length of immunosuppressive therapy after TAVI and its association with the long-term valve performance, as well as data regarding the specific causes of death, were unavailable. Finally, our analysis did not include an additional control group of patients treated with surgical aortic valve replacement.

Conclusions

Our study showed comparable safety of TAVI and comparable long-term mortality after TAVI in patients with or without previous chronic immunosuppressive therapy over a median of 2.7 years, adding to the previously available evidence showing that TAVI might be a viable treatment option in such patients. Regarding the limitations of our analysis and paucity of literature data, more research is required to provide definite answer regarding the efficacy and safety of TAVI in this fragile population of patients.

Acknowledgments

We would like to thank Peter Greshner and Krzysztof Pastuszek from the Centre of Biostatistics and Bioinformatics Analyses, Medical University of Gdansk, Poland for performing biostatistical analyses and providing biostatistics consultations. The centre is working as a part of the Excellence Initiative "Research University" grant no. MNISW 07/IDUB/2019/94.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Bouma BJ, van Den Brink RB, van Der Meulen JH, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart* 1999; 82: 143-8.

2. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, 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: 1002-12.
3. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38 (1 Suppl): 61-7.
4. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; 43: 561-632.
5. Rahhab Z, El Faquir N, Tchetché D, et al. Expanding the indications for transcatheter aortic valve implantation. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 75-84.
6. Czerwńska-Jelonkiewicz K, Michałowska I, Witkowski A, et al. Vascular complications after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): risk and long-term results. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 37: 490-8.
7. MacLeod C, Hadoke PWE, Nixon M. Glucocorticoids: fuelling the fire of atherosclerosis or therapeutic extinguishers? *Int J Mol Sci* 2021; 22: 7622.
8. Ellis SG, Semencic T, Lander K, et al. Effects of long-term prednisone (≥5 mg) use on outcomes and complications of percutaneous coronary intervention. *Am J Card* 2004; 93: 1389-90.
9. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: S45-60.
10. Chieffo A, Petronio Anna S, Mehili J, et al. 1-year clinical outcomes in women after transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 1-12.
11. Noble S, Stortecky S, Heg D, et al. Comparison of procedural and clinical outcomes with Evolut R versus Medtronic CoreValve: a Swiss TAVI registry analysis. *EuroIntervention* 2017; 12: e2170-6.
12. Ho D, Imai K, King G, Stuart EA. Matchit: nonparametric pre-processing for parametric causal inference. *J Stat Softw* 2011; 42: 1-28.
13. Kaihara T, Izumo M, Kameshima H, et al. Effect of immunosuppressive therapy on clinical outcomes for patients with aortic stenosis following transcatheter aortic valve implantation. *Circ J* 2020; 84: 2296-301.
14. Fink N, Segov A, Barbash I, et al. Vascular complications in steroid treated patients undergoing transfemoral aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87: 341-6.
15. Gautier A, Urena M, Chong-Nguyen C, et al. Outcomes of transcatheter aortic valve implantation in patients receiving chronic systemic corticosteroid treatment. *Am J Cardiol* 2020; 130: 108-14.
16. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021; 143: e72-227.
17. Holmes DR, Rich JB, Zoghbi WA, Mack MJ. The Heart Team of Cardiovascular Care. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 903-7.
18. Nishimura RA, O'Gara PT, Bavaria JE, et al. 2019 AATS/ACC/AHA/SCAI/STS Expert Consensus Systems of Care Document: A Proposal to Optimize Care for Patients With Valvular Heart Disease: A Joint Report of the American Association for Thoracic Surgery, American College of Cardiology, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2609-35.
19. Özdemir E, Esen Ş, Emren SV, et al. Association between Inter-mountain Risk Score and long-term mortality with the transcatheter aortic valve implantation procedure. *Kardiol Pol* 2021; 79: 1215-22.
20. Conrotto F, Bruno F, D'Ascenzo F. TAVI and risk scores: Looking back while moving forward. *Kardiol Pol* 2021; 79: 1195-6.
21. Gasecka A, Walczewski M, Witkowski A, et al. Long-term mortality after TAVI for bicuspid vs. tricuspid aortic stenosis: a propensity-matched multicentre cohort study. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 894497.
22. Walczewski M, Gasecka A, Huczek Z, et al. Ten-year experience with transcatheter aortic valve implantation in bicuspid aortic valve: lessons learned and future perspectives. *Adv Interv Cardiol* 2021; 17: 251-8.
23. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: Cd006897.
24. Ericson-Neilsen W, Kaye AD. Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues. *Ochsner J* 2014; 14: 203-7.

6.4 Aneks: dodatek internetowy do opublikowanych prac

Supplementary Material: Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study

Supplementary File

Figure S1. Number of transcatheter aortic valve implantation procedures per year in BAV and TAV groups.

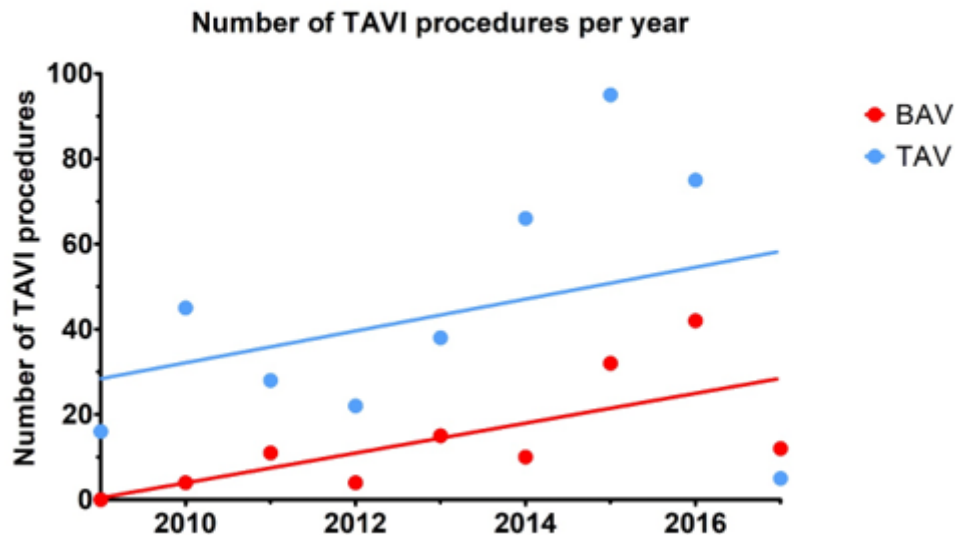


Table S1. Comparison of baseline characteristics in patients with bicuspid aortic valve treated with old generation (CoreValve, Boston Lotus, Edwards Sapien, Edwards Sapien XT) and new generation (EvolutR, Symetis Accurate, Edwards Sapien 3) prosthetic valves.

Variable	Old generation (n=73)	New generation (n=57)	p
Baseline characteristics			
Age (years)	79 (72.5-83)	79 (74.5-85)	0.395
Gender (male)	44 (60.27%)	34 (59.65%)	0.943
BMI (kg/m ²)	27.4 (23.5-30.3)	26.70 (24.2-29.3)	0.560
Co-morbidities			
Hypertension	49 (67.1%)	32 (56.1%)	0.208
Diabetes mellitus	25 (34.25%)	11 (19.3%)	0.075
Prior stroke/ TIA	10 (13.7%)	5 (8.78%)	0.422
Coronary artery disease	45 (67.64%)	30 (52.63%)	0.372
Myocardial infarction within the last 90 days	1 (1.37%)	0 (0%)	0.375
Prior cardiac surgery	15 (20.55%)	9 (15.79%)	0.649
Peripheral artery disease	16 (21.92%)	8 (14.04%)	0.267
Prior pacemaker	10 (13.7%)	6 (10.53%)	0.789
COPD	14 (19.18%)	9 (15.79%)	0.651
Pulmonary hypertension	12 (16.44%)	7 (12.28%)	0.620
Heart failure (NYHA III/IV)	59 (80.82%)	46 (80.7%)	0.986
EuroSCORE II (%)	13.32% (7.22-24.07%)	9.95% (5.62-16.7%)	0.109
Laboratory data			
Haemoglobin, g/dL	13.0 (10.87-13.78)	12.5 (11.2-13.3)	0.267
Creatinine, mg/dL	1.1 (0.9-1.3)	1.15 (0.83-1.4)	0.580
Estimated GFR, mL/min/1.73 m ²	60 (47.75-74)	53.4 (45.6-75.1)	0.302

Echocardiography before TAVI			
Ejection fraction, %	55 (45-60)	50 (39.5-60)	0.385
Mitral insufficiency (moderate/severe)	14 (19.18%)	17 (29.82%)	0.213
Tricuspid insufficiency (moderate/severe)	16 (21.92%)	24 (42.11%)	0.021

Table S2. Comparison of procedural characteristics in patients with bicuspid aortic valve treated with old generation (CoreValve, Boston Lotus, Edwards Sapien, Edwards Sapien XT) and new generation (EvolutR, Symetis Accurate, Edwards Sapien 3) prosthetic valves.

Variable	Old generation (n=73)	New generation (n=57)	p
Anaesthesia			
General	52 (71.23%)	37 (64.91%)	0.454
Local	18 (24.66%)	16 (28.07%)	0.691
Access site			
Transfemoral	63 (86.3%)	49 (85.96%)	0.956
Transapical	2 (2.74%)	3 (5.26%)	0.653
Other	8 (10.96%)	5 (8.77%)	0.774
Prosthesis size (mm)			
23	10 (13.7%)	11 (19.3%)	0.473
25	9 (12.33%)	0 (0.0%)	0.005
26	13 (17.81%)	13 (22.81%)	0.514
27	3 (4.11%)	1 (1.75%)	0.630
29	28 (38.36%)	30 (52.63%)	0.113
31	10 (13.7%)	0 (0.0%)	0.003
34	0 (0.0%)	2 (3.51%)	0.190

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W ramach poniższej rozprawy opublikowano przegląd dostępnego piśmiennictwa na temat pacjentów z BAV w połączeniu z opisem doświadczeń I Kliniki Kardiologii w leczeniu tej szczególnej grupy pacjentów (Publikacja nr 1). W celu oceny wyników leczenia TAVI u pacjentów z BAV oraz u pacjentów z wywiadem stosowania immunosupresji przygotowano rejestr, w którym zgromadzono dane z 6 ośrodków. Aby ograniczyć wpływ doświadczenia operatora na efekt zabiegu wybrano ośrodki wykonujące największą ilość procedur TAVI w Polsce. W badaniu zgromadzono dane dotyczące 1451 pacjentów. Weryfikacja informacji dotyczących zgonów w oparciu o bazę PESEL umożliwiła otrzymanie wiarygodnych danych dotyczących śmiertelności. Celem zminimalizowania wpływu zmiennych zakłócających w analizie statystycznej wykorzystano dobieranie kontrolnej grupy pacjentów metodą propensity score matching. Grupy kontrolne były również 3-krotnie liczniejsze w stosunku do grup badanych. W Publikacji nr 2 przedstawiono wyniki leczenia pacjentów z BAV i TAV. W Publikacji nr 3 omówiono dane porównujące efekty leczenia pacjentów z wywiadem immunosupresji i bez takiego wywiadu. Analiza wyników rejestru wykazała, że:

- i. TAVI może być bezpiecznie stosowane u pacjentów ze szczególnych grup pacjentów – z BAV lub wywiadem przewlekłej immunosupresji
- ii. W ciągu 10 lat od zabiegu śmiertelność całkowita u pacjentów z BAV była podobna do pacjentów z TAV. Śmiertelność wewnątrzzpitalna i ilość powikłań okołozabiegowych była porównywalna w obydwu grupach pacjentów. U pacjentów z BAV stwierdzono trend do większej ilości (5%) okołozabiegowych powikłań neurologicznych w porównaniu do pacjentów z TAV (2%), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie ($p = 0.078$). U pacjentów z BAV nie stwierdzono różnic w śmiertelności całkowitej w zależności od typu użytej zastawki – samorozprężalnej lub rozprężanej na balonie. Śmiertelność całkowita u chorych z BAV była niższa w grupie osób leczonych protezami nowej generacji.
- iii. W trakcie blisko 3-letniej obserwacji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w śmiertelności całkowitej pomiędzy pacjentami z wywiadem immunosupresji i bez takiego wywiadu. Ilość dużych powikłań naczyniowych oraz częstość występowania złożonego punktu końcowego składającego się z

krwawień zagrażających życiu, dużych powikłań naczyniowych, udaru i konieczności implantacji układu stymulującego serce były porównywalne w obydwu grupach.

8. OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303

Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 10 czerwca 2019 r

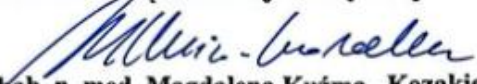
AKBE/226/2019

Lek. Michał Walczewski
I Katedra i Klinika Kardiologii WUM
ul. Banacha 1a
02 – 097 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 10 czerwca 2019r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt.: "Odległa obserwacja wybranych grup pacjentów po przeszłokórnej implantacji zastawki aortalnej: dane z wieloośrodkowego rejestru TAVI." Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust. 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2018 r. poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust. 1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej


Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz

9. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW

...Amsterdam, 18-03-2025...
(miejscowość, data)

dr hab. n. med. Aleksandra Gąsecka van der Pol

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 39 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 39 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

Aleksandra Gąsecka-
van der Pol

Digitally signed by
Aleksandra Gąsecka-
van der Pol
Date: 2025.03.19
06:54:34 +01'00'

.....
(podpis oświadczającego)

Amsterdam, 18-03-2025
(miejscowość, data)

dr hab. n. med. Aleksandra Gąsecka van der Pol

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppression-treated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 3 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określám jako 75 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

Aleksandra
Gąsecka-van
der Pol

Digitally signed by
Aleksandra Gąsecka-
van der Pol
Date: 2025.03.18
18:02:13 +01'00'

.....
(podpis oświadczającego)

Amsterdam, 18-03-2025
(miejscowość, data)

dr hab. n. med. Aleksandra Gąsecka van der Pol

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Ten-year experience with transcatheter aortic valve implantation in bicuspid aortic valve: lessons learned and future perspectives* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu artykułu, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 3 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określám jako 92 %,

obejmował on: opracowanie projektu artykułu, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

**Aleksandra
Gąsecka-
van der Pol** Digitally signed by
Aleksandra Gąsecka-
van der Pol
Date: 2025.03.18
17:56:14 +01'00'

.....
(podpis oświadczającego)

Nawnowa 03.03.25
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 39 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.



(podpis oświadczającego)

prof. dr hab. med. Adam Witkowski
kardiolog
7717178

Naukowe 03.03.25
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppression-treated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określám jako 75 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.



(podpis oświadczającego)

prof. dr hab. med. Adam Witkowski
kardiolog
7717178

Warszawa 3.03.2018
(miejscowość, data)

dr n. med. Maciej Dąbrowski

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppression-treated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określám jako 75 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.


(podpis oświadczającego)

Lenare 3.03.2021
(miejscowość, data)

dr n. med. Maciej Dąbrowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 39 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

Maciej Dąbrowski
(podpis oświadczającego)

21.05.2025

(miejscowość, data)

dr n. med. Radosław Wilimski

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 39 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

Radosław Wilimski

.....
(podpis oświadczającego)

21.05.2025
.....
(miejscowość, data)

dr n. med. Radosław Wilimski

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppression-treated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.



.....
(podpis oświadczającego)

Katowice, 2025-03-16
(miejscowość, data)

dr n. med. Radosław Parma

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 39 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

.....
(podpis oświadczającego)

Signature Not Verified
Digitally signed by Radosław
Parma
Date: 2025.03.16 20:46:01 CET

Katowice, 2025-03-16
(miejscowość, data)

dr n. med. Radosław Parma

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppression-treated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określám jako 75 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

.....
(podpis oświadczającego)

Signature Not Verified
Digitally signed by Radosław
Parma
Date: 2025.03.16 20:46:00 CET

Katowice 8.03.2015
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Andrzej Ochała
.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 39 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

Andrzej Ochała
.....
(podpis oświadczającego)

Katowice 29.05.15
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Andrzej Ochała

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppression-treated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

Andrzej Ochała.....
(podpis oświadczającego)

9-4 10.03.2023
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Marek Jemielity
.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppression-treated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określám jako 75 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

ORZĄDZĄCY ODDZIAŁU
Kardiologii i Angiologii
Prof. dr hab. n. med. Marek Jemielity
.....
(podpis oświadczającego)

Pomarański 503 225

(miejscowość, data)

dr hab. n. med. Anna Ołasińska-Wiśniewska

(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppression-treated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych i ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.



(podpis oświadczającego)

Poznań 30.03.2025.

.....
(miejscowość, data)

dr hab. n. med. Anna Ołasińska-Wiśniewska

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych i ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 39 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.



.....
(podpis oświadczającego)

Gdańsk 04.03.2011
(miejscowość, data)

dr hab. n. med. Dariusz Jagielak

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppression-treated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określłam jako 75 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

Dariusz Jagielak
(podpis oświadczającego)

Gliniok 04.03.2021
(miejscowość, data)

dr hab. n. med. Dariusz Jagielak

(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 39 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

Dariusz Jagielak
(podpis oświadczającego)

Gdańsk 08.03.20
(miejscowość, data)

dr hab. n. med. Radosław Targoński
.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppression-treated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.


.....
(podpis oświadczającego)

Gdań 08.03.2025
(miejscowość, data)

dr hab. n. med. Radosław Targoński

(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 39 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.


(podpis oświadczającego)

Gdansk 10.03.2025
(miejscowość, data)

mgr inż. Krzysztof Pastuszek

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppression-treated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

Krzysztof Pastuszek
.....
(podpis oświadczającego) Rkp

12.03.2025 Gdańsk
.....
(miejscowość, data)

dr Peter Grešner

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppression-treated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 3 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określám jako 75 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 2025.03.13
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppression-treated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określám jako 75 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

 prof. dr hab. n. med.
Marcin Grabowski
specjalista chorób wewnętrznych
kardiolog, hipertensjolog

.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 13.03.2025
(miejscowość, data)

dr n. med. Karol Zbroński

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 39 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.



.....
(podpis oświadczającego)

Winnica, 02.03.2025
(miejscowość, data)

lek. Piotr Szwed

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określám jako 39 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

.....
Piotr Szwed
(podpis oświadczającego)

Poznań 2.03.2025
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Marek Grygier
.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 39 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

Prof. dr hab. n. med. Marek Grygier
kardiolog
specjalista chorób wewnętrznych
9739357
.....
(podpis oświadczającego)

W-w 16/03/2021
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 39 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

.....
(podpis oświadczającego)

Warsawa 23.05.20.
(miejscowość, data)

dr n. med. Bartosz Rymuza

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppression-treated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

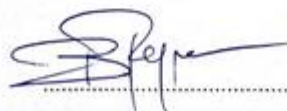
opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych i ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 2 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określłam jako 75 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.



.....
(podpis oświadczającego)

Waniana 23.05.2023
(miejscowość, data)

dr n. med. Bartosz Rymuza

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

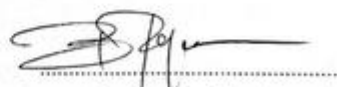
opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 39 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.


.....
(podpis oświadczającego)

Wpizana 23.05.24
(miejscowość, data)

dr n. med. Bartosz Rymuza

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Ten-year experience with transcatheter aortic valve implantation in bicuspid aortic valve: lessons learned and future perspectives* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

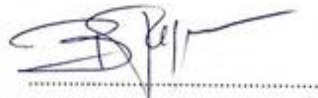
opracowanie projektu artykułu, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 92 %,

obejmował on: opracowanie projektu artykułu, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 20/04/2015
(miejscowość, data)

dr hab. n. med. Piotr Ścisło

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania, analizę danych i ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 39 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.



.....
(podpis oświadczającego)

Wrocław, 30/04/2025
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Janusz Kochman
.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 39 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

Prof. dr hab. n. med. Janusz Kochman
.....
Kochman Janusz
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 30/04/2015
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Janusz Kochman

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Ten-year experience with transcatheter aortic valve implantation in bicuspid aortic valve: lessons learned and future perspectives* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu artykułu, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 92 %,

obejmował on: opracowanie projektu artykułu, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

Prof. dr hab. n. med. Janusz Kochman
.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 30/04/2015
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Janusz Kochman
.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppression-treated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.

Prof. dr hab. n. med. Janusz Kochman
.....
(podpis oświadczającego)

WALCZAK 24/04/25
.....
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Zenon Huczek
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-Term Mortality After TAVI for Bicuspid vs. Tricuspid Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Multicentre Cohort Study* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 39 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.


.....
(podpis oświadczającego)

Ł. Walczewski 24/05/25
.....
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Zenon Huczek

(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in immunosuppression-treated patients: a propensity-matched multicentre retrospective registry-based analysis* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

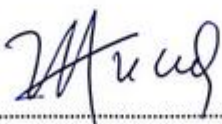
opracowanie projektu i metodyki badania oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określám jako 75 %,

obejmował on: opracowanie projektu i metodyki badania, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.


.....
(podpis oświadczającego)

Łarkawa, 24/03/25
.....
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Zenon Huczek
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Ten-year experience with transcatheter aortic valve implantation in bicuspid aortic valve: lessons learned and future perspectives* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie projektu artykułu oraz ostateczną akceptację artykułu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1 %.

Wkład lek. Michała Walczewskiego w powstawanie publikacji określam jako 92 %,

obejmował on: opracowanie projektu artykułu, gromadzenie danych, analizę danych, tworzenie artykułu i ostateczną akceptację artykułu

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Michał Walczewskiego.


.....
(podpis oświadczającego)

10. PIŚMIENNICTWO

1. Bouma BJ, van Den Brink RB, van Der Meulen JH, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart*. Aug 1999;82(2):143-8.
2. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, 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*. Sep 10 2013;62(11):1002-12.
3. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. Jul 1968;38(1 Suppl):61-7.
4. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Dec 1960;40:744-62.
5. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C. [First human transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis in a case of severe calcific aortic stenosis]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. Jun 2003;52(3):173-5. Première implantation humaine d'une valve aortique artificielle par voie percutanée dans un cas de rétrécissement aortique calcifié.
6. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. Feb 12 2022;43(7):561-632.
7. Rahhab Z, El Faquir N, Tchetché D, et al. Expanding the indications for transcatheter aortic valve implantation. *Nat Rev Cardiol*. Feb 2020;17(2):75-84.
8. Czerwińska-Jelonkiewicz K, Michałowska I, Witkowski A, et al. Vascular complications after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): risk and long-term results. *J Thromb Thrombolysis*. May 2014;37(4):490-8.
9. Borger MA, Fedak PWM, Stephens EH, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: Full online-only version. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Aug 2018;156(2):e41-e74.
10. Masri A, Kalahasti V, Alkharabsheh S, et al. Characteristics and long-term outcomes of contemporary patients with bicuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Jun 2016;151(6):1650-1659.e1.
11. Michelena HI, Katan O, Suri RM, Baddour LM, Enriquez-Sarano M. Incidence of Infective Endocarditis in Patients With Bicuspid Aortic Valves in the Community. *Mayo Clin Proc*. Jan 2016;91(1):122-3.

12. Becerra-Muñoz VM, Ruíz-Morales J, Rodríguez-Bailón I, et al. Infective endocarditis in patients with bicuspid aortic valve: Clinical characteristics, complications, and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. Dec 2017;35(10):645-650. Endocarditis infecciosa sobre válvula aórtica bicúspide: características clínicas, complicaciones y pronóstico.
13. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. May 2 2019;380(18):1695-1705.
14. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739-2791.
15. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(19):1790-1798.
16. Philip F, Faza NN, Schoenhagen P, et al. Aortic annulus and root characteristics in severe aortic stenosis due to bicuspid aortic valve and tricuspid aortic valves: implications for transcatheter aortic valve therapies. *Catheter Cardiovasc Interv*. Aug 2015;86(2):E88-98.
17. Halim SA, Edwards FH, Dai D, et al. Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Bicuspid Aortic Valve Disease: A Report From the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circulation*. Mar 31 2020;141(13):1071-1079.
18. Makkar RR, Yoon SH, Leon MB, et al. Association Between Transcatheter Aortic Valve Replacement for Bicuspid vs Tricuspid Aortic Stenosis and Mortality or Stroke. *JAMA*. Jun 11 2019;321(22):2193-2202.
19. Ueshima D, Nai Fovino L, Brener SJ, et al. Transcatheter aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis with first- and new-generation bioprostheses: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. Jan 1 2020;298:76-82.
20. MacLeod C, Hadoke PWF, Nixon M. Glucocorticoids: Fuelling the Fire of Atherosclerosis or Therapeutic Extinguishers? *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(14):7622.
21. Ellis SG, Semene T, Lander K, Franco I, Raymond R, Whitlow PL. Effects of long-term prednisone (≥ 5 mg) use on outcomes and complications of percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2004/06/01/ 2004;93(11):1389-1390.

22. Kaihara T, Izumo M, Kameshima H, et al. Effect of Immunosuppressive Therapy on Clinical Outcomes for Patients With Aortic Stenosis Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ J*. Nov 25 2020;84(12):2296-2301.
23. Fink N, Segev A, Barbash I, et al. Vascular complications in steroid treated patients undergoing transfemoral aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. Feb 1 2016;87(2):341-6.
24. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e72-e227.
25. Nishimura RA, O'Gara PT, Bavaria JE, et al. 2019 AATS/ACC/ASE/SCAI/STS Expert Consensus Systems of Care Document: A Proposal to Optimize Care for Patients With Valvular Heart Disease: A Joint Report of the American Association for Thoracic Surgery, American College of Cardiology, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. May 28 2019;73(20):2609-2635.