
REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

Optimizarea selectării pacienților candidați pentru implantare transcater de valvă aortică (TAVI) și urmărirea acestora într-un registru de TAVI

Doctorand: **Mihnea ISTRATE**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Adrian Corneliu IANCU**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

INTRODUCERE.....	1
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	3
1. Stenoza aortică	5
1.1. Evaluarea și diagnosticul	5
1.1.1. Evaluarea clinică	5
1.1.2. Ecografia cardiacă	5
1.1.3. Parametrii adiționali	7
1.2. Indicații de intervenție	8
1.2.1. Stenoza aortică strânsă simptomatică.....	8
1.2.2. Stenoza aortică strânsă asimptomatică	9
1.3. Terapia farmacologică	10
1.4. Strategia de așteptare și de urmărire atentă a pacienților cu stenoză aortică strânsă asimptomatică sau a celor cu stenoză aortică de severitate medie	10
2. Heart Team. Heart Valve Centre	13
2.1. Stratificarea riscului	14
2.1.1. Scoruri de risc	15
2.1.2. Alți factori	15
2.2. TAVI versus SAVR.....	16
3. Implantarea percutană transcater de valvă aortică prin abord transfemural – TAVI-TF	19
3.1. Algoritmul de diagnostic înaintea TAVI.....	19
3.2. Curba de învățare în TAVI-TF	19
3.3. Dispozitive balon-expandabile	21
3.4. Dispozitive auto-expandabile	21
4. Registrele clinice de urmărire a pacienților.....	25

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	27
5. Obiective.....	29
6. Studiul 1. Efectul curbei de învățare asupra regurgitării aortice paravalvulare și a mortalității pe termen mediu în implantarea transfemurală, transcater de valvă aortică.....	31
6.1. Introducere.....	31
6.2. Obiective.....	32
6.3. Metode.....	32
6.3.1. Evaluarea pre-TAVI.....	32
6.3.2. Procedura de implantare valvulară.....	32
6.3.3. Evaluarea regurgitării aortice paraprotetice.....	33
6.3.4. Urmărirea post-TAVI.....	34
6.3.5. Analiza statistică.....	34
6.4. Rezultate.....	34
6.5. Discuții.....	49
6.6. Concluzii.....	53
7. Studiul 2. Influența curbei de învățare asupra rezultatelor clinice în implantarea transfemurală, transcater de valve aortice balon-expandabile versus auto-expandabile.....	55
7.1. Introducere.....	55
7.2. Obiective.....	56
7.3. Metode.....	56
7.3.1. Evaluarea preprocedurală.....	56
7.3.2. TAVI.....	56
7.3.3. Managementul după implantarea protezei.....	57
7.3.4. Analiza statistică.....	58
7.4. Rezultate.....	58
7.4.1. Caracteristicile de bază, caracteristicile procedurale și rezultatele în funcție de tipul de proteză valvulară transcater implantată.....	61

7.4.2. Asocierea dintre volumul procedural și rezultatele clinice în funcție de tipul de proteză valvulară transcater implantată	66
7.5. Discuții	68
7.6. Concluzii	73
8. Studiul 3. Schimbări precoce în funcția cognitivă și în calitatea vieții pacienților după înlocuirea transcater, prin abord transfemural, a valvei aortice	75
8.1. Introducere	75
8.2. Obiective.....	76
8.3. Metode	76
8.3.1. Evaluarea cognitivă.....	76
8.3.2. Evaluarea calității vieții.....	77
8.3.3. Analiza statistică	77
8.4. Rezultate	78
8.4.1. Caracteristicile de bază și cele procedurale ale cohorței	78
8.4.2. Factori care se asociază cu o schimbare precoce post-TAVI a statusului cognitiv	81
8.4.3. Factori care se asociază cu o schimbare precoce post-TAVI a calității vieții	86
8.5. Discuții	86
8.6. Concluzii	90
9. Discuții generale	93
10. Concluzii generale	97
11. Originalitatea și contribuțiile inovative ale cercetării doctorale ...	99
REFERINȚE	101

Cuvinte cheie: implantare percutană de valvă aortică (TAVI), stenoză aortică, proteză balon-expandabilă, proteză auto-expandabilă, curbă de învățare, registru de urmărire clinică.

LISTA DE PUBLICAȚII

A. Articole publicate *in extenso* ca rezultat al cercetării doctorale, în calitate de prim autor

1. **Istrate M**, Dregoesc MI, Bolboaca SD, Botis C, Stef A, Bindea DI, Oprea A, Trifan CA, Mot SDC, Molnar A, Iancu AC. The effect of the learning curve on paravalvular aortic regurgitation and mid-term mortality in transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Echocardiography*. 2022;39(2):204-214. doi: 10.1111/echo.15289. *ISI Factor de impact 1.6. Studiul este cuprins în capitolul 6 al tezei.*
2. **Istrate M**, Dregoesc MI, Bolboaca SD, Solomonian AG, Botis C, Stef A, Hagi R, Mot SDC, Bindea DI, Oprea A, Trifan CA, Iancu AC. The Influence of the Learning Curve on Clinical Outcomes in Balloon-Expandable versus Self-Expandable Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Cardiology*. 2023;148(4):335-346. doi: 10.1159/000531401. *ISI Factor de impact 1.9. Studiul este cuprins în capitolul 7 al tezei.*
3. **Istrate M**, Dregoesc MI, Buiga VS, Redfern J, Iancu AC. Early cognitive and quality of life changes after transfemoral transcatheter aortic valve replacement. *Med Pharm Rep*. 2025;98(3):311-319. doi: 10.15386/mpr-2885. *Studiul este cuprins în capitolul 8 al tezei.*

B. Articole publicate *in extenso* ca rezultat al cercetării doctorale, în calitate de coautor

1. Dregoesc MI, **Istrate M**, Sandu I, Iancu AC. Massive biventricular thrombosis after transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2022;43(16):1599. doi: 10.1093/eurheartj/ehac023. *ISI Factor de impact 38.1. Articolul este cuprins în capitolul 2 al tezei.*

INTRODUCERE

Teza de față este un rezultat al cercetării științifice desfășurate în cadrul Departamentului de Cardiologie din Institutul Inimii „Niculae Stăncioiu” din Cluj-Napoca, în încercările sale de a optimiza parcursul pacientului valvular cardiac, pentru a ameliora, cât de mult posibil, povara pe care acest diagnostic o presupune atât asupra duratei, cât și asupra calității vieții acestor pacienți.

Odată cu creșterea numărului de proceduri de implantare transcater de valvă aortică (TAVI) efectuate, cu deschiderea unui număr tot mai mare de centre de implantare, dar și cu apariția pe piață a noilor generații de valve transcater, există o nevoie din ce în ce mai mare de o mai bună înțelegere a traiectoriei pacienților beneficiari ai TAVI, prin monitorizarea sistematică a acestora în cadrul unui registru dedicat.

Această teză analizează, pentru prima dată în literatură, diferențele dintre curbele de învățare în TAVI transfemural, în funcție de tipul de dispozitiv transcater folosit: balon-expandabil sau auto-expandabil. Definiția și analiza noțiunii de curbă de învățare derivă în mod direct din monitorizarea standardizată a procedurilor TAVI în cadrul unui registru, care permite identificarea rezultatelor și diferențelor tehnice asociate fiecărui tip de dispozitiv transcater utilizat. Concret, teza compară rezultatele clinice pe termen scurt și pe termen mediu, în funcție de tipul de proteză folosită, în TAVI transfemural, efectuat pe durata curbei de învățare a centrului de implantare. Totodată, evaluează rolul pe care regurgitarea aortică paraproterică îl are asupra mortalității pe termen mediu, în relație cu curba de învățare, la o populație de pacienți cu stenoză aortică strânsă simptomatică, tratați prin protezare valvulară percutană. Ultimul element analizat, deși nu mai puțin important, îl reprezintă impactul procedurii de implantare valvulară percutană asupra calității vieții și funcției cognitive la pacientul cu stenoză valvulară aortică. Aceste aspecte sunt esențiale în tratarea acestei categorii speciale de pacienți, cu multiple comorbidități sau cu un grad ridicat de fragilitate, pentru care, poate, menținerea independenței în activitățile zilnice este uneori cel puțin la fel de importantă precum prelungirea speranței de viață.

Un consens asupra duratei și caracteristicilor curbei de învățare ar putea contribui la definirea standardelor de competență necesare pentru acreditarea noilor instituții și operatori, ceea ce poate favoriza îmbunătățirea selecției pacienților și poate optimiza alegerea potrivită între diferitele tipuri de proteze. În același timp, prin analizarea funcției cognitive și a nivelului calității vieții pacienților, atât înainte, cât și după TAVI, s-ar putea implementa o abordare personalizată a fiecărui pacient, facilitând totodată adaptarea procedurilor terapeutice la nevoile individuale ale acestuia.

Utilizarea registrelor reprezintă un instrument crucial pentru îmbunătățirea calității îngrijirii și pentru planificarea strategică a intervențiilor în sănătate. Prin implementarea unui registru de TAVI și prin urmărirea pe termen lung a acestor

pacienți, ale căror date sunt colectate longitudinal, teza contribuie la analiza evoluției bolnavilor și la evaluarea eficienței intervențiilor terapeutice. Va facilita astfel identificarea timpurie a eventualelor complicații, contribuind la optimizarea tratamentului și a rezultatelor clinice.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Stenoza aortică (SA) este cea mai frecventă valvulopatie din țările dezvoltate, care necesită tratament chirurgical sau percutan. Incidența sa este în creștere semnificativă datorită îmbătrânirii populației.

Implantarea percutană, transcater, de proteze valvulare aortice a schimbat radical strategia terapeutică pentru pacientul cu stenoză aortică. Chiar dacă procedura a fost introdusă inițial ca o alternativă a intervenției chirurgicale cardiace clasice pentru pacienții aflați la un risc chirurgical înalt și foarte înalt, în prezent aceasta și-a dovedit echivalența cu tratamentul chirurgical, în ceea ce privește rezultatele, la toate categoriile de pacienți, indiferent de riscul lor chirurgical.

În ciuda numeroaselor studii care au avut un rol esențial în implementarea TAVI ca standard de aur terapeutic pentru diferite grupuri de pacienți, nu există, până la acest moment, criterii bine definite care să optimizeze selecția pacienților candidați pentru TAVI sau, probabil cel mai important, care să ghideze clinicianul și operatorul de TAVI în alegerea dispozitivului potrivit pentru pacientul potrivit.

Analiza datelor provenite din registrele clinice permite caracterizarea obiectivă a curbei de învățare asociate procedurilor terapeutice. Aceasta oferă informații esențiale privind numărul de proceduri necesare pentru a depăși efectele negative ale curbei de învățare și pentru atingerea unui prag de competență. În plus, analiza registrului permite identificarea volumului operator minim necesar pentru menținerea performanței echipei medicale în timp. Utilizarea acestor date, extrase din practica reală, contribuie în mod semnificativ la ameliorarea rezultatelor clinice.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Studiul 1: Efectul curbei de învățare asupra regurgitării aortice paravalvulare și a mortalității pe termen mediu în implantarea transfemurală, transcater, de valvă aortică

Obiective: Regurgitarea aortică paravalvulară reprezintă un important predictor al mortalității în implantarea transcater de valvă aortică. Obiectivul acestui studiu a fost să evalueze asocierea dintre regurgitarea aortică paraprotetică și mortalitatea pe termen mediu, în relație cu curba de învățare, la pacienții cu stenoză aortică strânsă simptomatică, beneficiari ai implantării percutane, transcater, prin abord

transfemural, a unei proteze biologice aortice, în primii 3 ani de la inițierea programului de TAVI.

Metode: Pacienții cu stenoză aortică severă care au fost supuși procedurii TAVI pe cale transfemurală între 2017 și 2020 au fost incluși în analiză. Regurgitarea aortică paravalvulară a fost evaluată prin ecocardiografie transtoracică la 48 de ore după procedură. Mortalitatea de orice cauză a fost evaluată la 30 de zile și la urmărirea pe termen mediu.

Rezultate: Regurgitarea aortică paravalvulară de grad \geq II a fost asociată cu mortalitatea de orice cauză pe termen mediu (OR 4,4; 95% CI: 1,82–11,55; $p < 0,001$), prevalența acestora scăzând după primele 60 de cazuri. Caracteristicile preprocedurale nu au diferit semnificativ între primii 60 de pacienți și restul coortei. Sexul masculin ($p = 0,006$), vârsta înaintată ($p = 0,04$), boala coronariană ($p = 0,003$) și scorul STS crescut ($p = 0,02$) au influențat supraviețuirea pe termen mediu. După ajustarea în funcție de prezența acestor factori, doar vârsta (OR 1,1; 95% CI: 1,0–1,2), regurgitarea aortică paravalvulară \geq gradul II (OR 3,9; 95% CI: 1,3–12,9) și numărul de zile petrecute în secția de terapie intensivă (OR 1,4; 95% CI: 1,1–1,8) au rămas predictorii independenți ai mortalității de orice cauză pe termen mediu.

Concluzii: Într-un grup de pacienți cu stenoză aortică strânsă care au beneficiat de TAVI transfemural în primii 3 ani de la înființarea programului în centru, regurgitarea aortică paravalvulară de grad \geq II a fost asociată cu creșterea mortalității pe termen mediu, ambele scăzând după primele 60 de cazuri.

Studiu 2. Influența curbei de învățare asupra rezultatelor clinice în implantarea transfemurală, transcater de valve aortice balon-expandabile versus auto-expandabile

Obiective: Protezele balon-expandabile (BE) și protezele auto-expandabile (AE) sunt principalele tipuri de dispozitive utilizate în prezent în implantarea transcater de valve aortice. În ciuda diferențelor de design, ghidurile de practică clinică nu recomandă în mod specific alegerea unui dispozitiv în detrimentul celui alt. Majoritatea operatorilor sunt instruiți în utilizarea ambelor tipuri de proteze, BE și AE, însă experiența operatorului cu fiecare dintre cele două tipuri poate influența rezultatele procedurii. Scopul acestui studiu a fost să compare rezultatele clinice imediate și pe termen mediu în timpul curbei de învățare în cazul TAVI efectuat cu proteze BE versus AE.

Metode: Procedurile TAVI transfemorale efectuate într-un singur centru între iulie 2017 și martie 2021 au fost grupate în funcție de tipul protezei implantate. Procedurile din fiecare grup au fost ordonate în funcție de numărul secvențial al cazului. Pentru fiecare pacient, a fost necesar un timp minim de urmărire de 12 luni pentru includerea în analiză. Rezultatele procedurilor TAVI cu proteze BE au fost comparate cu cele ale

procedurilor TAVI cu proteze AE. Obiectivele clinice au fost definite conform Valve Academic Research Consortium 3 (VARC-3).

Rezultate: Timpul median de urmărire a fost de 28 de luni. Fiecare grup de dispozitive a inclus câte 128 de pacienți. În grupul BE, numărul de ordine al cazurilor a prezis mortalitatea de orice cauză pe termen mediu, cu o valoare prag optimă de ≤ 58 proceduri (AUC 0,730; 95% CI: 0,644–0,805; $p < 0,001$), în timp ce în grupul AE, valoarea prag a fost de ≤ 85 proceduri (AUC 0,625; 95% CI: 0,535–0,710; $p = 0,04$). O comparație directă a ariilor de sub curbă a arătat că numărul secvențial al cazurilor a fost la fel de adecvat în prezicerea mortalității pe termen mediu, indiferent de tipul protezei ($p = 0,11$). Un număr mic de ordine al cazului a fost asociat cu o rată crescută a complicațiilor cardiace și vasculare majore conform VARC-3 (OR 0,98; 95% CI: 0,96–0,99; $p = 0,03$), în grupul cu dispozitive BE și cu o rată crescută a regurgitării aortice post-TAVI de grad \geq II (OR 0,98; 95% CI: 0,97–0,99; $p = 0,03$), în grupul cu dispozitive AE.

Concluzii: În cazul procedurilor TAVI transfemorale, numărul secvențial al cazurilor a influențat mortalitatea pe termen mediu, independent de tipul protezei, însă curba de învățare a fost mai lungă în cazul dispozitivelor AE.

Studiul 3. Schimbări precoce în funcția cognitivă și în calitatea vieții pacienților după înlocuirea transcater, prin abord transfemural, a valvei aortice

Obiective: Stenoza aortică strânsă se asociază cu prezența deficitului cognitiv. Studiul nostru a evaluat modificările precoce ale funcției cognitive și ale calității vieții la pacienții cu SA strânsă care au fost supuși înlocuirii transcater a valvei aortice prin abord transfemural.

Metode: Funcția cognitivă și calitatea vieții pacienților cu SA strânsă simptomatică, care au beneficiat de TAVI transfemural, au fost evaluate utilizând formularul Montreal Cognitive Assessment (MoCA) și, respectiv, chestionarul EQ-5D-3L. Testele au fost efectuate la momentul internării și la 48–72 de ore după TAVI.

Rezultate: Cohorta a inclus 37 de pacienți, cu o vârstă medie de 78 de ani. O ameliorare a funcției cognitive a fost observată la 72,9% dintre pacienți. Un scor MoCA mai mare la momentul inițial a fost corelat cu un rezultat funcțional mai bun după TAVI ($r = 0,49$; $p = 0,02$). Pacienții care au prezentat o creștere precoce a scorului MoCA după procedură aveau o arie valvulară aortică inițială mai mică, comparativ cu cei fără ameliorare cognitivă ($0,5 \pm 0,2$ vs. $0,7 \pm 0,1$ cm²; $p = 0,02$). Aria valvulară aortică inițială a fost asociată cu o creștere a scorului MoCA la o valoare prag optimă $\leq 0,65$ cm² (AUC 0,739; $p = 0,005$). S-a observat o creștere semnificativă a scorurilor mediane EQ-5D-3L între momentul inițial și reevaluare (60 (51–70) vs. 73 (65–80) puncte; $p < 0,001$). Lipsa

îmbunătățirii stării funcționale a fost asociată cu o durată prelungită de spitalizare în secția de terapie intensivă ($r = -0,46$; $p = 0,02$).

Concluzii: La pacienții cu SA strânsă simptomatică, o arie valvulară aortică mai mică la momentul inițial a fost asociată cu o ameliorare cognitivă precoce după TAVI transfemural. Funcția cognitivă inițială și durata spitalizării în secția de terapie intensivă au influențat precoce rezultatele funcționale postprocedurale.

CONCLUZII GENERALE

Chiar dacă implantarea valvei aortice transcater este o procedură complexă din punct de vedere tehnic, care presupune o curbă semnificativă de învățare, la acest moment nu există un consens cu privire la numărul minim de proceduri necesare unui operator pentru a deveni independent în realizarea procedurii, nici ghiduri referitoare la inițierea unui program de TAVI, precum nici caracterizări detaliate ale factorilor care influențează evoluția curbei de învățare. În acest context, într-o populație de pacienți cu stenoză aortică strânsă, cu un risc chirurgical intermediar, beneficiari de TAVI prin abord transfemural, regurgitarea aortică paravalvulară postprocedurală de minim gradul II a fost asociată cu mortalitatea de orice cauză pe termen mediu. Aceasta, alături de vârstă și de numărul de zile de spitalizare pe secția de terapie intensivă, după implantarea protezei, au fost predictorii independenți ai mortalității de orice cauză pe termen mediu. Prevalența ambelor, atât a RA paravalvulare post-TAVI de minim grad II, cât și a mortalității, a scăzut după primele 60 de proceduri. Acest rezultat arată importanța curbei de învățare și impactul crescut pe care aceasta o are asupra rezultatelor procedurale.

Având în vedere mecanismele tehnice diferite de implantare între cele două tipuri de valve transcater existente, BE și AE, devine esențială caracterizarea individuală, pentru fiecare tip de proteză, a curbei de învățare. Teza de față a demonstrat că, în TAVI transfemural, volumul procedural a fost un factor determinant al mortalității de orice cauză pe termen mediu, indiferent de tipul de proteză utilizată, însă a identificat o curbă de învățare mai lungă în cazul dispozitivelor AE, datorată în principal tehnicii mai complexe de implantare pentru acest tip de proteze. Valoarea prag pentru care volumul procedural a fost un predictor independent al mortalității a fost de ≤ 85 proceduri pentru grupul AE, în comparație cu o valoare prag de ≤ 58 proceduri, în grupul BE. Totodată, volumul procedural a fost identificat ca fiind un predictor al apariției complicațiilor vasculare și cardiace majore, definite conform criteriilor VARC-3, pentru dispozitivele BE, în timp ce, în cazul valvelor AE, acesta a fost un predictor al apariției RA paravalvulare \geq gradul II.

Impactul pe care procedura de protezare valvulară îl are asupra pacientului cu SA trebuie analizat și în afara rezultatelor cardiovasculare. Teza de față a analizat modificările precoce post-TAVI în calitatea vieții și în funcția cognitivă a pacientului cu

SA strânsă. S-a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a calității vieții pacienților, evaluată prin administrarea formularului EQ-5D-3L, la doar câteva zile după procedură. S-a observat, de asemenea, că o arie mai mică a valvei aortice la momentul inițial a fost asociată cu o îmbunătățire cognitivă precoce după TAVI transfemural, evaluată prin chestionarul MoCA. Un scor MoCA mai ridicat la momentul inițial a fost corelat cu un rezultat funcțional mai bun după TAVI, însă o durată mai lungă de spitalizare în secția de terapie intensivă a fost asociată cu absența îmbunătățirii statusului funcțional. Aceste rezultate arată importanța pe care statusul funcțional îl are în gestionarea pacientului cu patologie valvulară cardiacă și sugerează că strategiile terapeutice trebuie să fie adaptate nevoilor individuale ale fiecărui pacient.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE CERCETĂRII DOCTORALE

Privită ca un tot unitar, această teză a evaluat impactul procedurii de protezare percutană transcater, prin abord transfemural, asupra pacientului cu stenoză aortică, atât în ceea ce privește rezultatele cardiovasculare, cât și implicațiile extracardiace ale intervenției.

Cele trei studii care alcătuiesc teza de față au adus câteva elemente inovative, atât individual, cât și privite ca un tot unitar.

Am analizat, pentru prima dată în literatură, diferențele dintre curbele de învățare în TAVI transfemural, în funcție de tipul de dispozitiv transcater folosit, BE sau AE, și am demonstrat că durata curbei de învățare este mai lungă în cazul dispozitivelor AE, precum și că un volum procedural redus este un predictor al mortalității pe termen mediu indiferent de designul protezei utilizate. Am arătat, de asemenea, că volumul procedural este, în cazul valvelor BE, un predictor al complicațiilor vasculare și cardiace majore, iar în cazul celor AE, un predictor al apariției regurgitării aortice paravalvulare de severitate cel puțin moderată. Rezultatele noastre evidențiază că designul dispozitivului utilizat este un determinant important al rezultatelor clinice în timpul curbei de învățare în TAVI transfemural, iar prin aceste concluzii, teza de față crește gradul de conștientizare asupra necesității unor sesiuni de pregătire, sub supravegherea unor operatori experimentați, de durată mai lungă în cazul protezelor auto-expandabile.

Datele noastre aduc, din câte știm, primele dovezi privind faptul că, într-un grup de pacienți cu SA strânsă beneficiari de TAVI transfemural, regurgitarea aortică paravalvulară postprocedurală \geq gradul II este asociată cu mortalitatea de orice cauză pe termen mediu și că prevalența ambelor scade după primele 60 de cazuri. Având în vedere acest efect demonstrat al curbei de învățare privind incidența RA paravalvulare și asocierea acesteia cu mortalitatea pe termen mediu, teza arată importanța sporită cu care centrele cu experiență ar trebui să ofere îndrumare specifică noilor echipe de TAVI,

pentru a reduce riscul apariției de leak-uri paravalvulare semnificative și pentru a ameliora ratele mortalității.

Am demonstrat, de asemenea, că evaluarea calității vieții și a funcției cognitive sunt esențiale în managementul pacientului cu SA strânsă candidat la TAVI și că este necesară o înțelegere mai profundă a impactului pe care evoluția profilului cognitiv și a nivelului calității vieții îl au asupra acestei categorii speciale de pacienți, diagnosticați cu SA strânsă simptomatică. În cel de-al treilea studiu al tezei, am reușit să evaluăm schimbările în statusul cognitiv și funcțional al acestor pacienți în primele zile după protezarea aortică, mai devreme decât au făcut-o alte cercetări în acest domeniu.

Privite în ansamblu, cele trei studii ale tezei evidențiază aspecte esențiale pentru optimizarea procedurii de TAVI transfemural. În primul rând, subliniază necesitatea monitorizării riguroase a rezultatelor clinice, ca element central în evaluarea și îmbunătățirea continuă a performanței. De asemenea, evidențiază importanța supravegherii atente a pacienților, atât înainte, cât și după intervenție pentru asigurarea unei conduite terapeutice individualizate și eficiente. În plus, studiile susțin rolul central al registrelor dedicate pacienților tratați prin TAVI. Acestea contribuie la identificarea timpurie a rezultatelor nedorite și permit aplicarea rapidă a măsurilor corective. În același timp, ajută la reducerea impactului negativ asupra calității vieții pacientului. Împreună, aceste elemente susțin dezvoltarea unei practici clinice mai sigure și mai eficiente în tratamentul percutan al stenozei aortice.

Procesul de perfecționare în TAVI transfemural continuă și după finalizarea oricărei forme de pregătire și se întinde, cel mai probabil, pe întreaga durată a carierei unui operator TAVI. Astfel, crearea unor registre dedicate pentru urmărirea pe termen lung a pacienților trebuie să devină o parte integrantă a standardului terapeutic de aur al acestora.

Ca parte a acestei teze doctorale, s-a reușit punerea bazelor registrului local de TAVI, al cărui scop este să înroleze toți pacienții beneficiari de TAVI prin abord transfemural, să îi urmărească pe termen lung și să contribuie la ameliorarea rezultatelor clinice ale acestora, ducând, în timp, la o selecție mai atentă a pacienților, la o planificare mai informată a procedurii și la facilitarea alegerii valvei potrivite pentru pacientul potrivit.

SUMMARY OF THE PhD THESIS

Optimizing the selection of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) candidates and ensuring their follow-up within a TAVI registry

PhD candidate: **Mihnea ISTRATE**

PhD supervisor: **Prof. Dr. Adrian Corneliu IANCU**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	1
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE.....	3
1. Aortic Stenosis.....	5
1.1. Evaluation and diagnosis.....	5
1.1.1. Clinical evaluation	5
1.1.2. Echocardiography	5
1.1.3. Additional parameters.....	7
1.2. Indications for intervention	8
1.2.1. Severe symptomatic aortic stenosis.....	8
1.2.2. Severe asymptomatic aortic stenosis	9
1.3. Pharmacological therapy.....	10
1.4. Watchful waiting and careful monitoring strategy for patients with severe asymptomatic aortic stenosis or moderate aortic stenosis	10
2. Heart Team. Heart Valve Centre.....	13
2.1. Risk stratification.....	14
2.1.1. Risk scores.....	15
2.1.2. Other factors	15
2.2. TAVI versus SAVR.....	16
3. Percutaneous transcatheter aortic valve implantation via transfemoral approach – TF-TAVI.....	19
3.1. Diagnostic algorithm before TAVI.....	19
3.2. Learning curve in TF-TAVI.....	19
3.3. Balloon-expandable devices.....	21
3.4. Self-expandable devices	21
4. Clinical registries for patient follow-up.....	25

PERSONAL CONTRIBUTION	27
5. Objectives.....	29
6. 1st study. The effect of the learning curve on paravalvular aortic regurgitation and mid-term mortality in transfemoral transcatheter aortic valve implantation.....	31
6.1. Introduction	31
6.2. Objectives	32
6.3. Methods	32
6.3.1. Pre-TAVI evaluation.....	32
6.3.2. Valve implantation procedure	32
6.3.3. Evaluation of paravalvular aortic regurgitation	33
6.3.4. Post-TAVI follow-up.....	34
6.3.5. Statistical analysis.....	34
6.4. Results	34
6.5. Discussion	49
6.6. Conclusions.....	53
7. 2nd study. The influence of the learning curve on clinical outcomes in balloon-expandable versus self-expandable transfemoral transcatheter aortic valve implantation	55
7.1. Introduction	55
7.2. Objectives	56
7.3. Methods	56
7.3.1. Preprocedural evaluation	56
7.3.2. TAVI.....	56
7.3.3. Post-implantation management.....	57
7.3.4. Statistical analysis.....	58
7.4. Results	58
7.4.1. Baseline, procedural characteristics, and outcomes by the type of transcatheter heart valve.....	61

7.4.2. The association between case sequence number and outcomes by the type of transcatheter heart valve.....	66
7.5. Discussion.....	68
7.6. Conclusions.....	73
8. 3rd study. Early cognitive and quality of life changes after transfemoral transcatheter aortic valve implantation.....	75
8.1. Introduction.....	75
8.2. Objectives.....	76
8.3. Methods.....	76
8.3.1. Cognitive assessment.....	76
8.3.2. Quality of life assessment.....	77
8.3.3. Statistical analysis.....	77
8.4. Results.....	78
8.4.1. Baseline and procedural characteristics.....	78
8.4.2. Factors that are associated with an early change in the cognitive function.....	81
8.4.3. Factors that are associated with an early change in the quality of life.....	86
8.5. Discussion.....	86
8.6. Conclusions.....	90
9. General discussion.....	93
10. General conclusions.....	97
11. Originality and innovative contributions of the PhD research.....	99
REFERENCES.....	101

Keywords: transcatheter aortic valve implantation (TAVI), aortic stenosis, balloon-expandable valves, self-expandable valves, learning curve, clinical follow-up registry.

LIST OF PUBLICATIONS

A. Full-length articles published as a result of the doctoral research, as first author

1. **Istrate M**, Dregoesc MI, Bolboaca SD, Botis C, Stef A, Bindea DI, Oprea A, Trifan CA, Mot SDC, Molnar A, Iancu AC. The effect of the learning curve on paravalvular aortic regurgitation and mid-term mortality in transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Echocardiography*. 2022;39(2):204-214. doi: 10.1111/echo.15289. *ISI Impact factor 1.6. The study is included in Chapter 6.*
2. **Istrate M**, Dregoesc MI, Bolboaca SD, Solomonean AG, Botis C, Stef A, Hagi R, Mot SDC, Bindea DI, Oprea A, Trifan CA, Iancu AC. The Influence of the Learning Curve on Clinical Outcomes in Balloon-Expandable versus Self-Expandable Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Cardiology*. 2023;148(4):335-346. doi: 10.1159/000531401. *ISI Impact factor 1.9. The study is included in Chapter 7.*
3. **Istrate M**, Dregoesc MI, Buiga VS, Redfern J, Iancu AC. Early cognitive and quality of life changes after transfemoral transcatheter aortic valve replacement. *Med Pharm Rep*. 2025;98(3):311-319. doi: 10.15386/mpr-2885. *The study is included in Chapter 8.*

B. Full-length articles published as a result of the doctoral research, as co-author

1. Dregoesc MI, **Istrate M**, Sandu I, Iancu AC. Massive biventricular thrombosis after transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2022;43(16):1599. doi: 10.1093/eurheartj/ehac023. *ISI Impact factor 38.1. The article is included in Chapter 2.*

INTRODUCTION

The present thesis is the result of scientific research conducted within the Department of Cardiology at the “Niculae Stăncioiu” Heart Institute from Cluj-Napoca, as part of its efforts to optimize the pathway of patients with valvular heart disease, in order to alleviate, as much as possible, the burden this diagnosis imposes on both the duration and the quality of life of these patients.

As the number of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) procedures continues to rise, along with the expansion of implantation centers and the introduction of newer generations of transcatheter valves, there is an increasing need for a deeper understanding of the patient journey. This can be achieved through systematic monitoring within a dedicated TAVI registry.

To our knowledge, this thesis is among the first to analyze the differences between learning curves in transfemoral TAVI based on the type of transcatheter device used: balloon-expandable or self-expandable. The definition and analysis of the learning curve concept are based on the standardized monitoring of TAVI procedures within a registry, which enables the identification of outcomes and technical differences related to each type of transcatheter device. Specifically, the thesis compares short- and mid-term clinical outcomes according to the type of prosthesis used in transfemoral TAVI procedures performed during the learning curve of the implanting center. It also evaluates the role of paravalvular aortic regurgitation on mid-term mortality in relation to the learning curve, in a population of patients with symptomatic severe aortic stenosis treated with transcatheter valve replacement. The final analysed aspect, though no less important, is the impact of transcatheter valve implantation on quality of life and cognitive function in patients with aortic valve stenosis. These elements are essential in the management of this special patient population, often characterized by multiple comorbidities or increased frailty, for whom maintaining independence in daily activities may sometimes be as important as prolonging life expectancy.

A consensus on the duration and characteristics of the learning curve could contribute to defining competency standards required for the accreditation of new institutions and operators, which may support improved patient selection and help optimize the choice between different types of devices. At the same time, evaluating cognitive function and quality of life before and after TAVI could support a more personalized approach to care, allowing therapeutic decisions to be better tailored to each individual's specific needs.

The use of clinical registries is essential for improving care quality and planning effective healthcare interventions. By establishing a TAVI registry and tracking patients over the long term through regularly collected data, this thesis supports a better understanding of patient progress and helps assess the effectiveness of treatment

strategies. It also enables early detection of potential complications, leading to more timely adjustments in therapy and improved clinical results.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Aortic stenosis (AS) is the most common valvular disease in developed countries, requiring either surgical or percutaneous treatment. Its incidence is rising significantly due to an aging population.

Transcatheter aortic valve implantation has radically changed the therapeutic strategy for patients with aortic stenosis. Although the procedure was initially introduced as an alternative to conventional open-heart intervention for patients at high or very high surgical risk, it has now proven to be equivalent to surgical treatment in terms of outcomes across all patient categories, regardless of their surgical risk. Despite numerous studies that have played a key role in establishing TAVI as the gold-standard therapy for various patient groups, there are still no clearly defined criteria to optimize the selection of TAVI candidates or, perhaps most importantly, to guide clinicians and TAVI operators in choosing the most appropriate device for the right patient.

Analyzing data from clinical registries enables an objective characterization of the learning curve associated with therapeutic procedures. This provides essential insights into the number of procedures required to overcome the negative effects of the learning curve and to reach a competency threshold. Additionally, registry analysis allows identification of the minimum procedural volume necessary to maintain team performance over time. The utilization of data extracted from real-world practice contributes significantly to the improvement of clinical outcomes.

PERSONAL CONTRIBUTIONS

1st study: The effect of the learning curve on paravalvular aortic regurgitation and mid-term mortality in transfemoral transcatheter aortic valve implantation

Objectives: Paravalvular aortic regurgitation is an important independent mortality predictor in transcatheter aortic valve implantation. Our study evaluated the association between paravalvular aortic regurgitation and mid-term mortality in relation with the learning curve, in patients with severe aortic stenosis who underwent transfemoral TAVI in the first 3 years since the establishment of the program.

Methods: Patients with severe aortic stenosis who underwent transfemoral TAVI between 2017 and 2020 were included in the analysis. Paravalvular aortic regurgitation

was assessed by transthoracic echocardiography at 48 hours after the procedure. All-cause mortality was evaluated after 30 days and at mid-term follow-up.

Results: Paravalvular aortic regurgitation \geq grade II was associated with mid-term all-cause mortality (OR 4.4; 95%CI 1.82–11.55; $p < 0.001$), their prevalence declining after the first 60 cases. Baseline characteristics did not significantly differ in the first 60 patients from the rest of the cohort. Male sex ($p = 0.006$), advanced age ($p = 0.04$), coronary artery disease ($p = 0.003$), or elevated STS Score ($p = 0.02$) influenced mid-term survival. When adjusting for the presence of these factors, only age (OR 1.1; 95%CI 1.0–1.2), paravalvular aortic regurgitation \geq grade II (OR 3.9; 95%CI 1.3–12.9), and the number of days spent in the intensive care unit (OR 1.4; 95%CI 1.1–1.8) were independent predictors of mid-term all-cause mortality.

Conclusions: In a group of patients with severe aortic stenosis who underwent transfemoral TAVI in the first 3 years since the establishment of the program, paravalvular aortic regurgitation \geq grade II was associated with mid-term mortality, both declining after the first 60 cases.

2nd study. The influence of the learning curve on clinical outcomes in balloon-expandable versus self-expandable transfemoral transcatheter aortic valve implantation

Objectives: Balloon-expandable (BE) and self-expandable (SE) prostheses are the main types of devices currently used in transcatheter aortic valve implantation. Despite the different designs, clinical practice guidelines do not make any specific recommendation on the selection of one device over the other. Most operators are trained in using both BE and SE prostheses, but operator experience with each of the two designs might influence patient outcomes. The aim of this study was to compare the immediate and mid-term clinical outcomes during the learning curve in BE versus SE TAVI.

Methods: The transfemoral TAVI procedures performed in a single center between July 2017 and March 2021 were grouped according to the type of implanted prosthesis. The procedures in each group were ordered according to the case sequence number. For each patient, a minimum follow-up time of 12 months was required for inclusion in the analysis. The outcomes of the BE TAVI procedures were compared with the outcomes of the SE TAVI procedures. Clinical endpoints were defined according to the Valve Academic Research Consortium 3 (VARC-3).

Results: The median follow-up time was 28 months. Each device group included 128 patients. In the BE group, case sequence number predicted mid-term all-cause mortality at an optimal cutoff value ≤ 58 procedures (AUC 0.730; 95% CI: 0.644–0.805; $p < 0.001$), while in the SE group, the cutoff value was ≤ 85 procedures (AUC 0.625; 95% CI: 0.535–0.710; $p = 0.04$). A direct comparison of the AUC showed that case sequence number was

equally adequate in predicting midterm mortality, irrespective of prosthesis type ($p = 0.11$). A low case sequence number was associated with an increased rate of VARC-3 major cardiac and vascular complications (OR 0.98 95% CI: 0.96–0.99; $p = 0.03$) in the BE device group, and with an increased rate of post-TAVI aortic regurgitation \geq grade II (OR 0.98; 95% CI: 0.97–0.99; $p = 0.03$) in the SE device group.

Conclusions: In transfemoral TAVI, case sequence number influenced mid-term mortality irrespective of prosthesis type, but the learning curve was longer in the case of SE devices.

3rd study. Early cognitive and quality of life changes after transfemoral transcatheter aortic valve implantation

Objectives: Cognitive impairment has been associated with the presence of severe aortic stenosis. Our study evaluated the early changes in cognitive function and quality of life in patients with severe AS who underwent transfemoral transcatheter aortic valve implantation.

Methods: The cognitive function and quality of life of patients with severe symptomatic AS who underwent transfemoral TAVI were assessed with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the EQ-5D-3L questionnaire, respectively. The tests were performed at the time of admission and at 48 to 72h after TAVI.

Results: The cohort included 37 patients with a mean age of 78 years. Cognitive improvement was observed in 72.9% of patients. A higher MoCA score at baseline was correlated with a better functional outcome after TAVI ($r=0.49$, $p=0.02$). Patients with an early post-procedural increase in MoCA scores had a smaller aortic valve area at baseline as compared to patients without cognitive improvement (0.5 ± 0.2 vs. 0.7 ± 0.1 cm², $p=0.02$). The baseline aortic valve area was associated with an increase in MoCA scores at an optimal cutoff value ≤ 0.65 cm² (AUC 0.739; $p=0.005$). A significant increase in median EQ-5D-3L scores was observed between baseline and follow-up (60 (51 - 70) vs. 73 (65 - 80) points, $p<0.001$). The lack of improvement in functional status was associated with a prolonged stay in the Intensive Care Unit (ICU) ($r=-0.46$, $p=0.02$).

Conclusions: In patients with severe symptomatic AS, a smaller aortic valve area at baseline was associated with an early cognitive improvement after transfemoral TAVI. Baseline cognition and the length of stay in the ICU influenced the early functional outcomes.

GENERAL CONCLUSIONS

Although transcatheter aortic valve implantation is a technically complex procedure with a significant learning curve, there is currently no consensus on the minimum number of procedures required for an operator to be able to adequately perform it. There are also no clinical guidelines for starting a TAVI program nor detailed characterizations of the factors that influence the progression of the learning curve. In this context, among a population of patients with severe aortic stenosis and intermediate surgical risk who underwent transfemoral TAVI, postprocedural paravalvular aortic regurgitation of at least grade II was associated with mid-term all-cause mortality. Along with age and the number of days spent in the intensive care unit after valve implantation, it was an independent predictor of mid-term all-cause mortality. The prevalence of both post-TAVI paravalvular regurgitation \geq grade II and mortality decreased after the first 60 procedures. These findings highlight the importance of the learning curve and the substantial impact it has on procedural outcomes.

Given the different technical implantation mechanisms between the two types of transcatheter valves, balloon expandable (BE) and self expandable (SE), it is essential to characterize the learning curve separately for each valve type. This thesis demonstrated that in transfemoral TAVI, procedural volume was a key factor influencing mid-term all-cause mortality regardless of the valve type used. However, it identified a longer learning curve for SE devices, mainly due to their more complex implantation technique. The threshold value at which procedural volume became an independent predictor of mortality was ≤ 85 procedures for the SE group, compared to a threshold value of ≤ 58 procedures for the BE group. Additionally, procedural volume was found to predict the occurrence of major vascular and cardiac complications, as defined by the VARC-3 criteria, for BE devices, while for SE valves, it predicted the occurrence of paravalvular aortic regurgitation of grade II or higher.

The impact of valve replacement procedures on patients with AS should be considered beyond the cardiovascular outcomes. This thesis examined the early changes in quality of life and cognitive function in patients with severe AS after transfemoral TAVI. A significant improvement in quality of life, measured by the EQ-5D-3L questionnaire, was observed just a few days after the procedure. It was also found that a smaller aortic valve area at baseline was associated with early cognitive improvement after TAVI, assessed by the MoCA test. A higher baseline MoCA score correlated with better functional outcomes after TAVI, while a longer stay in the intensive care unit was linked to a lack of functional improvement. These findings highlight the importance of functional status in managing patients with valvular heart disease and suggest that therapeutic strategies should be tailored to meet each patient's individual needs.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE PhD RESEARCH

Taken as a whole, this thesis investigates the impact of transfemoral transcatheter aortic valve implantation on patients with aortic stenosis, examining both cardiovascular outcomes as well as the broader extracardiac effects of the procedure.

The three studies that comprise this thesis each bring forward several innovative elements, both independently and collectively as an integrated body of research.

This thesis offers, for the first time to our knowledge, a comparative analysis of the learning curves in transfemoral TAVI according to the type of transcatheter device used, BE or SE. We found that the learning curve tends to be longer with SE devices and that a lower procedural volume is an independent predictor of mid-term mortality regardless of the prosthesis design. We also showed that procedural volume predicts major vascular and cardiac complications in the BE group and the occurrence of at least moderate paravalvular aortic regurgitation in the SE group. Our findings highlight that the design of the transcatheter valve significantly influences clinical outcomes during the learning curve in transfemoral TAVI. By presenting these results, this thesis emphasizes the need for longer training periods under the supervision of experienced operators, particularly when using self-expandable valves.

To the best of our knowledge, our data provide the first evidence that, in a cohort of patients with severe AS undergoing transfemoral TAVI, postprocedural paravalvular aortic regurgitation of grade II or higher is associated with mid-term all-cause mortality, and that the prevalence of both decreases after the first 60 cases. Given the demonstrated impact of the learning curve on the incidence of paravalvular regurgitation and its association with mid-term mortality, this thesis highlights the crucial importance of experienced centers providing targeted guidance to new TAVI teams, in order to reduce the risk of significant paravalvular leaks and improve mortality outcomes.

We also demonstrated that the assessment of quality of life and cognitive function is essential in the management of patients with severe AS undergoing TAVI, and that a deeper understanding is needed regarding how changes in cognitive profile and quality of life affect this particular group of patients diagnosed with symptomatic severe AS. In the third study of this thesis, we were able to evaluate changes in cognitive and functional status within the first few days after aortic valve replacement, earlier than reported in previous studies in this field.

Taken as a whole, the three studies included in this thesis highlight key aspects for optimizing the transfemoral TAVI procedure. First, they emphasize the need for rigorous monitoring of clinical outcomes as a central component in evaluating and continuously improving performance. They also underscore the importance of close supervision both before and after the procedure to ensure a personalized and effective

therapeutic approach. In addition, the studies support the critical role of dedicated TAVI registries. These facilitate early identification of adverse outcomes and enable the prompt implementation of corrective measures. At the same time, they help reduce the negative impact on quality of life. Collectively, these elements support the development of a safer and more effective clinical practice in the percutaneous treatment of aortic stenosis.

The process of refining transfemoral TAVI skills continues even after the completion of any formal training and likely extends throughout the entire career of a TAVI operator. Therefore, the creation of dedicated registries for the long-term follow-up should become an integral part of the therapeutic gold standard for these patients.

As part of this doctoral thesis, the foundation was laid for the local TAVI registry, aimed at enrolling all patients undergoing transfemoral TAVI, ensuring their long-term follow-up, and contributing to the improvement of their clinical outcomes. Over time, this initiative is expected to support more careful patient selection, better-informed procedural planning, and improved decision-making in choosing the right valve for the right patient.