

A multimodális képalkotás szerepe a paravalvularis leak katéteres zárásában

Herczku Flóra Bernadett, Dénes Mónika,
Fontos Géza, Vértesaljai Márton, Andréka Péter



A szerző
video-összefoglalója

Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Budapest

Levelezési cím:

Herczku Flóra Bernadett, E-mail: flora.herczku@gokvi.hu

Célkitűzés: A paravalvularis leak (PVL) incidenciája 5-18% műbillentyű-beültetést követően. Az esetek 3%-ában tünetes megjelenésű, ami szívelégtelenség tünetegyüttesét, valamint hemolitikus anémiát jelenthet. A betegpopulációt magas perioperatív rizikó jellemzi, az ismételt szívűtét 30 napos mortalitása 10% feletti. Ezen betegeknel jelent lehetőséget a katéteres leak-zárás. Célunk a Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézetben végzett beavatkozások periprocedurális képalkotásának vizsgálata.

Módszerek: Retrospektív vizsgálatunkba a 2009 szeptembere és 2021 decembere között végzett 62 katéteres PVL-zárást (36 férfi, 26 nő, átlagéletkor 69,5±10,9 év) vontuk be. Értékeltek a csak 2D transoesophageális echokardiográfián (TEE) átesett csoporttal összehasonlítva a multimodális képalkotás (3D TEE és szív-CT) szerepét a mortalitás, a szövődmények és a technikai siker vonatkozásában.

Eredmények: A vizsgált időszakban a zárás indikációja az esetek 82%-ában szívelégtelenség, 19%-ában hemolitikus anémia volt. A műbillentyű-beültetésétől számított medián idő 4,3 év volt. Mitrális érintettség 42 esetben fordult elő (mechanikus műbillentyű 34 eset, biológiai 8 eset), aorta 21 esetben volt érintett (mechanikus 15 eset, biológiai 3 eset, TAVI 3 eset). Azokban az esetekben, amikor csak 2D TEE-t végeztek, a technikai sikeresség 86%, a 30 napos mortalitás 8% volt. A beavatkozást megelőzően 26 esetben került sor multimodális képalkotásra, ezen esetek technikai sikeressége 96%, a 30 napos mortalitása 11%-nak adódott.

Következtetések: A tünetes, de magas rizikójú páciensek esetén eredményes és biztonságos alternatívát jelent a katéteres PVL-zárás. A multimodális képalkotás alkalmazása segíthet a PVL paramétereinek meghatározásában, a beavatkozás hosszának, illetve a komplikációk száma csökkentésében.

Kulcsszavak: multimodális képalkotás, echokardiográfia, CT, műbillentyű, szívelégtelenség

The role of multimodality imaging in transcatheter paravalvular leak closure

Purpose: The incidence of paravalvular leak (PVL) is 5-18% after prosthetic valve replacement. PVLs are symptomatic in 3% of cases, which may cause heart failure or haemolytic anaemia. The patient population has a high perioperative risk, with repeated cardiac surgery associated with 30-day mortality rate of over 10%. For these patients percutan PVL closure might be considered. Our goal is to analyse the imaging performed at the Gottsegen National Cardiovascular Center before and during the interventions.

Methods: 62 cases of percutan closures (36 male, 26 female, mean age 69.5±10.9 years) performed between September 2009 and December 2021 were enrolled in our retrospective study. We compared the 2D transoesophageal echocardiography (TEE) group and the multimodality group (3D TEE and cardiac CT) to evaluate its role regarding survival, complications and technical success.

Results: The indication for closure was heart failure in 82% and haemolytic anaemia in 19% of all cases. Median time from prosthetic valve replacement was 4.3 years. 42 cases of mitral (mechanical valve 34 cases, biological 8 cases), 21 cases of aortic PVLs (mechanical 15 cases, biological 3 cases, TAVI 3 cases) were confirmed. In cases where only 2D TEE was performed, the technical success rate was 86%, the 30-day mortality rate was 8%. Multimodality imaging was performed prior to the intervention in 26 cases, with a technical success rate of 96% and 30-day mortality rate of 11%.

Conclusion: Percutan PVL closure is an effective and safe alternative for symptomatic but high-risk patients. Multimodality imaging might be useful to determine the parameters of the PVL, reduce the length of the procedure and complications.

Keywords: multimodality imaging, echocardiography, CT, prosthetic valve, heart failure

Bevezetés

A paravalvularis leak (PVL) a műbillentyű (MB) és természetes anulus között sebészi, illetve katéteres műbillentyű-beültetést követően kb. 5-18%-ban jelentkező kóros regurgitáció, amelyet mitralis túlsúly jellemez (1). Kialakulásában fokozott kockázatot jelent aortaérintettség esetén a supraanularis lokalizáció, mitralis MB esetén a tovaftató varratok alkalmazása (2). Az előzetes endocarditis (IE), egyéb gyulladásos folyamatok, aktív szteroidkezelés, az anularis kalcifikáció, továbbá a mechanikus MB is fokozott rizikót eredményez (1, 3). Katéteres aortabillentyű-beültetést (TAVI) követően a PVL prevalenciája akár 50-85% is lehet, azonban közepes-súlyos fokú regurgitáció csak kb. 7,4%-ában fordul elő (4, 5).

Az esetek 1-5%-ában a PVL tünetes megjelenésű (6). A típusos esetben nagyobb leak talaján létrejövő szív-elégtelenség felel a PVL klinikai megjelenésének 85%-áért. Kombináltan vagy izoláltan (13-47%) hemolitikus anémia is előfordulhat a vörösvértesteket érő fokozott nyíróerő miatt (7).

Célunk az Intézetben PPVLC-beavatkozásokat megelőző képalkotó eljárások szerepének vizsgálata, kiemelve, hogy a multimodális képalkotás alkalmas-e a PVL súlyosságának, elhelyezkedésének, méretének és alakjának pontosabb meghatározására, a beavatkozás hosszának, a komplikációk számának, illetve a beavatkozás sikerességének és a mortalitásnak a javítására.

PVL kezelési lehetőségei

A PVL tüneti kezelésének része a klinikai megjelenésnek megfelelő gyógyszeres terápia (vas és folsav, béta-blokkoló, pentoxifillin, eritropoetin, ismételt transzfúzió, diuretikum, afterload csökkentő), de definitív kezelést csak a sebészi vagy katéteres beavatkozás eredményezhet (6, 8–11).

A katéteres paravalvularis leak zárását (PPVLC) a műtétivel szemben alacsonyabb posztoperatív mortalitás jellemzi, kevesebb a kórházban eltöltött napok száma, de gyakoribb a szignifikáns reziduális leak és a fennmaradó, újonnan kialakuló vagy súlyosbodó hemolízis (12, 13). A sebészi MB-csere a PPVLC-hez képest nagyobb fokú javulást eredményez a NYHA-stádiumban, valamint kevesebb az ismételt intervenció. A sebészi zárásra alkalmas betegek körét azonban többek között a magas, 10% feletti műtéti mortalitás is korlátozza, amely a nyitott szívű műtétek ismétlésének számával együtt emelkedik (12, 14). A PPVLC-n és műtéten átesett csoportok között nem mutatható ki eltérés az 1 és 3 éves összességében, azonban a hosszú távú utánkövetés során utóbbiak körében alacsonyabb az összességében (12).

Az irányelvek alapján a szignifikáns PVL-lel rendelkező és legalább NYHA III. stádiumba sorolható, alacsony vagy közepes műtéti rizikójú, vagy egyidejűleg koronária-és/vagy egyéb billentyűműtétet igénylő betegek számára

az elsődleges kezelési lehetőség a műtét. A sebészi beavatkozásra nem alkalmas, illetve magas műtéti rizikójú esetekben jelent opciót a PPVLC, amennyiben anatómiailag megfelelnek az eljárás követelményeinek és nem áll fenn kontraindikáció, azaz aktív lokális (pl. aktív IE) vagy szisztémás gyulladás, aktív iszkémia, szignifikáns varrat-elégtelenség vagy intrakardiális thrombus (15–17).

Képalkotó diagnosztika

Az MB-működés kiértékelésének első lépése az echokardiográfia, de alkalmazását limitálja a mechanikus MB okozta akusztikus árnyék és a Doppler-mód vizsgálati szögtől függő pontossága, emellett transztorakális echokardiográfia (TTE) esetén az akusztikus ablak és a beteg testalkata is. Anatómiai elhelyezkedésből adódóan transoesophageális echokardiográfiával (TEE) pontosabban látható a mitralis billentyű és az aortabillentyű hátsó területe. PVL-ek jellemzésére strukturális, kvalitatív és kvantitatív vagy szemikvantitatív paraméterek együttesen használandók. Színes Doppler segíti a fiziológiás és patológiás, valamint az intra- és paravalvularis regurgitáció elkülönítését (1, 18) (1. A ábra).

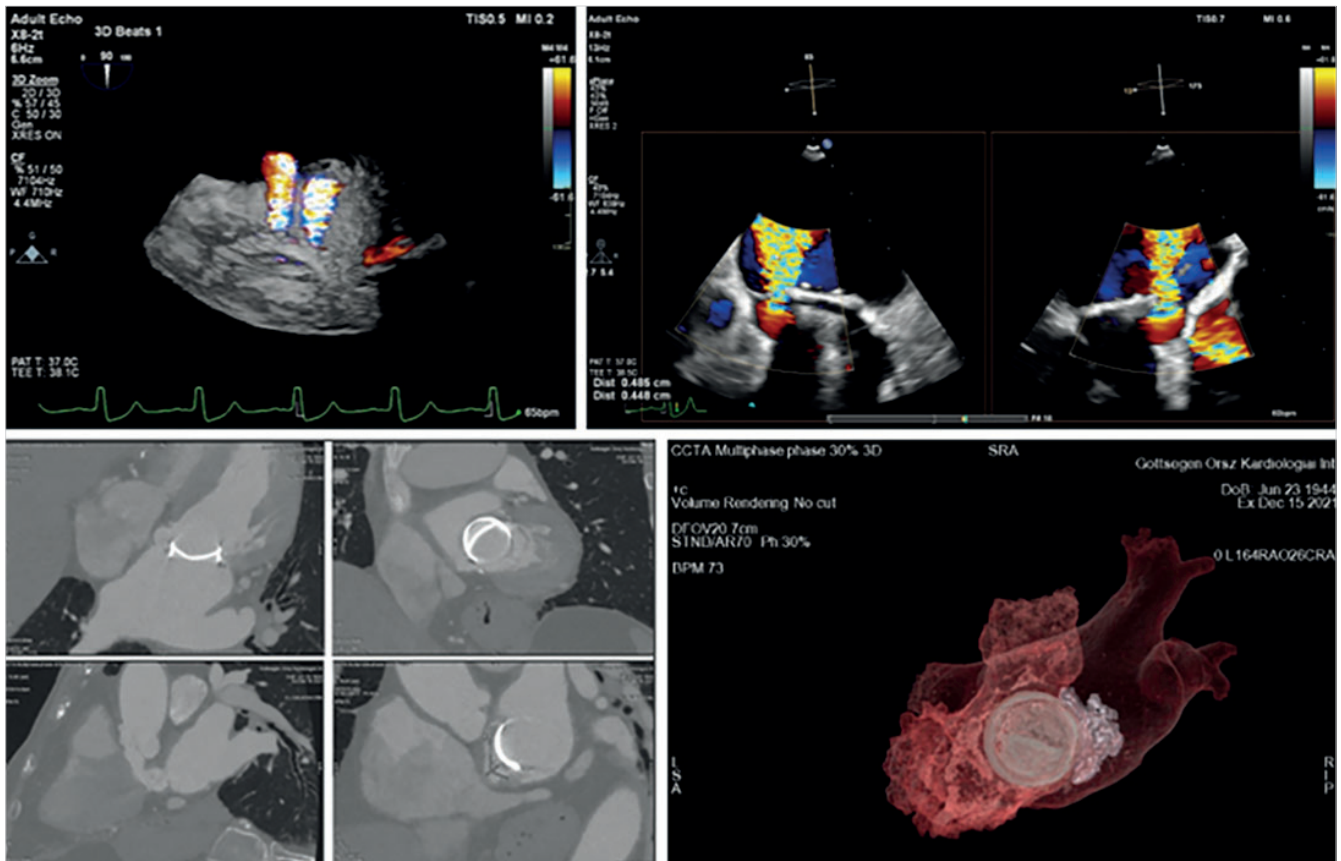
Mitralis billentyű 3D echokardiográfias vizsgálata során a 2D felvételen látható bal kamrai nézet mellett bal pitvari, azaz sebészi nézet is képbe hozható, rekonstrukció után ebből kvantifikálható legjobban az anulus mérete és alakja. A 3D TEE jobb térbeli felbontással rendelkezik, a patológiás natív és prosztetikus mitralis billentyű vizsgálatára ajánlott, emellett pontosabban megbecsülhetők az aortaanulus paraméterei, valamint az anulus és a koronáriaeredések közötti távolság, amely segít a záróeszköz optimális helyének megbecslésében. Színes 3D Doppler különösen multiplex jetek vizualizációjára és mérésére alkalmas, bár alacsonyabb időbeli felbontással rendelkezik. A 3D echokardiográfia tehát segítséget jelent a PVL lokalizációjában és súlyosságának megállapításában, PPVLC alatt a katéterek, záróeszközök pozícionálásában, valamint a megfelelő záróeszköz elhelyezkedésének és a zárás sikerességének ellenőrzésében (19, 20) (1. B ábra).

Az ACC/AHA irányelveinek megfelelően MB-regurgitáció gyanúja esetén echokardiográfias kivizsgálás szükséges, míg PPVLC-beavatkozás során 3D TEE-vezérlés ajánlott (16).

A CT-készülékek fejlődése lehetővé tette, hogy a kardiális CT (CCT) segítséget nyújtson a PVL kivizsgálásban is, így újabban számos centrum alkalmazza a PVL paramétereinek megítélésére, az optimális implantációs fluoroszkópiás szög meghatározására (21) (1. C–D ábra).

Módszerek

Kutatásunk során a 2009. szeptember 27. és 2021. december 31. között PPVLC-n átesett betegek adatainak



1. ÁBRA. Intézetünk saját képanyaga ugyanazon esetről, amelyen 2 mitralis jet ábrázolódott mechanikus műbillentyű körül **A:** 3D TEE színes Doppler-felvétel **B:** 2D TEE színes Doppler-felvétel **C:** CCT-felvételek **D:** PVL-záráshoz szükséges optimális implantációs szög meghatározása CCT 3D volume rendering felvételen

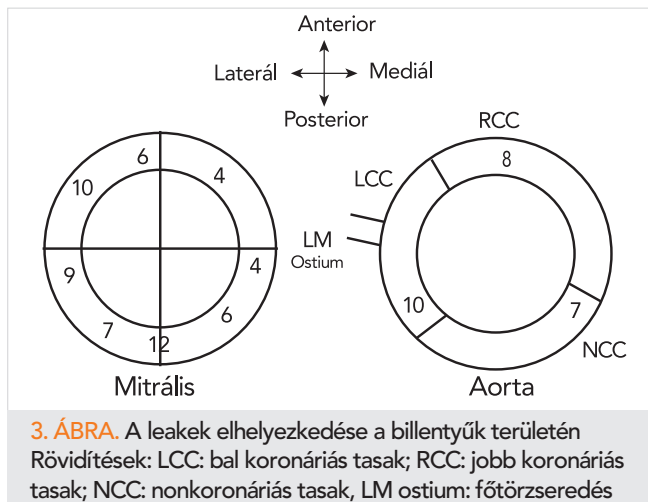
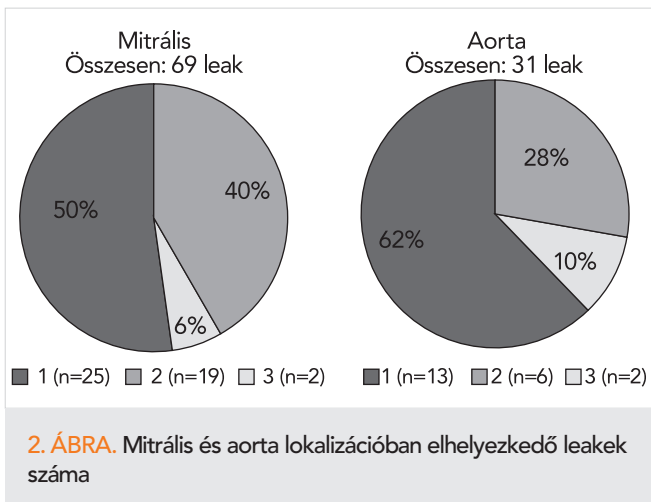
retrospektív vizsgálatára került sor. Elsőként a teljes betegpopuláció adatait elemeztük, majd két csoportba soroltuk őket. Az elsőnél a beavatkozást 2D TEE-kivizsgálás előzte meg, míg a másodikkánál, 2019 végétől kezdődően már multimodális képalkotás történt (3D TEE és CCT). Multimodális képalkotás esetén a kivizsgálás echokardiográfiával és a PVL diagnózis felállításával indult, ezután 3D TEE és CT alkalmazásával került sor a leak paramétereinek kiértékelésére. Minden betegnél Heart Team döntés született a beavatkozás módjáról az egyéni paraméterek figyelembevételével. A punkció helyének és lehetséges kontraindikációknak elemzése TEE vagy CT segítségével, az implantációs szög meghatározása CT-felvétel alapján történt. Intraprocedurálisan a fluoroszkópiát 3D TEE egészítette ki. Vizsgálatunk során GE Revolution 256 szeletes CT-be rendezést (Revolution CT, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) használtuk. A magas csőfeszültség (120 kV) és anódáram mellett, retrospektív EKG-kapuzással végzett preprocedurális CT-vizsgálatok során tapasztalt becsült sugárdózis értékek átlaga $549,39 \pm 183,23$ mGy*cm, az effektív dózisok átlaga $7,75 \pm 1,93$ mSv volt. A 3D TEE-vizsgálatok Philips Epiq CVXi kardiológiai ultrahangrendszerrel és X8-2t transzducerral történtek.

A technikai sikerességet a megfelelő eszközpozícióban, a regurgitáció súlyosságának legalább egy súlyossági fokkal való csökkenésében, illetve a zavartalan billentyűműködésben definiáltuk. A statisztikai analízist IBM SPSS 27 szoftverrel végeztük, a folytonos változókat átlag \pm szórás (SD), a kategorikus változókat frekvencia vagy százalék formájában fejeztük ki. A szignifikancia feltételeként p-érték $<0,05$ lett meghatározva.

Eredmények

Vizsgálatunkba 58 beteg 62 esetét (36 férfi, 26 nő) vontuk be. Átlagos életkoruk $69,5 \pm 10,9$ év (30–87 év). A zárási indikáció 52 esetben (82%) szívelégtelenség, 11 esetben (19%) hemolitikus anémia volt. Az MB beültetésétől eltelt medián idő 4,3 év (IQR: 0,8–13,9 év) (1. táblázat).

Az adatok alapján elemeztük az érintett MB-t a lokalizációja és típusa alapján. 42 esetben volt mitralis érintettség, ebből 34 MB mechanikus és 8 biológiai volt. Aorta esetén 15 mechanikus, 3 biológiai és 3 TAVI-billentyű volt érintett. Mitralis billentyűnél összesen 69 leak, az érintettek 46%-ánál egynél több leak is leírás-



ra került. Aortalokalizációnál összesen 31 leake dokumentáltunk, 38%-ban fordultak elő multiplex leakek (2. ábra).

Aorta esetén a bal koronáriás tasak (LCC) területén, mitralis billentyűnél anterolaterális és poszterior lokalizációban helyezkedett el a legtöbb leak (3. ábra). Mitrális lokalizációnál az esetek 27%-ában, aortalnál az esetek 38%-ában került több záróeszköz is beültetésre (4. ábra).

A zárások technikai sikeressége 92% (57 eset) volt, 3 esetben nem jutott át a vezetődrót, míg 2 esetben a záróeszköz akadályozta a műbillentyű mozgását. 2 esetenél ezután sikeres operáció, 1 esetben transapicalis zárás történt, 1 betegnél konzervatív kezelés mellett döntöttek, 1 beteg pedig elveszett az utánkövetés során.

A beavatkozások megoszlása behatolási kapu szerint: 59 transfemorális, 3 transapicalis volt.

A technikailag sikeres zárások esetén a beavatkozás előtt mért súlyos (84%) és közepes (16%) fokú regurgitáció az intervenció után közepesre (22%) és enyhére (61%) csökkent, az esetek 22%-ában nem maradt kimutatható regurgitáció (5. ábra).

A sikeres zárások 30 napos mortalitása 8%, az 1 éves mortalitása 21%-nak adódott.

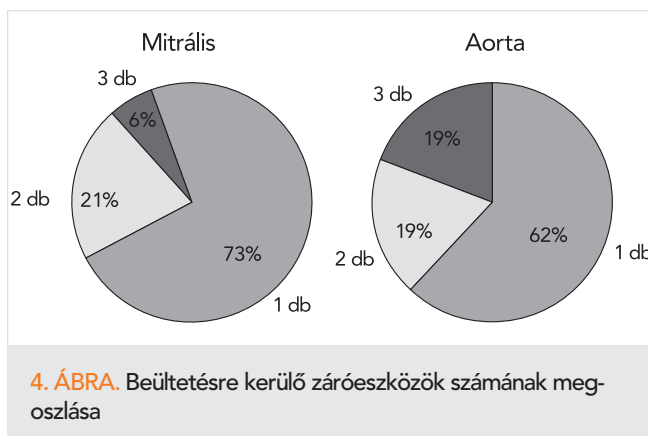
A vizsgált esetek között 4 alkalommal hematoma, 2-2 esetben álaneurizma és arteriovenosus fistula keletkezett a femorális behatolás helyén, emellett 2 esetben retroperitoneális vérzés jött létre és 3 esetben záróeszköz-embolizáció történt.

A csak 2D TEE (36 fő) és a multimodális csoport (26 fő) között a demográfiai faktorokban, az MB-beültetéstől eltelt időben, valamint az érintett billentyűk megoszlásában szignifikáns különbséget nem találtunk. A leakek száma egy esetre vonatkoztatva a 2D TEE-csoportban átlagosan 1,3±0,5 db, a multimodálisban 1,6±0,7 db volt (p=0,03). A fluoroszkópos idő és a max skin dose szintén nem mutatott szignifikáns eltérést. A beültetett eszközök száma a 2D TEE-csoportban átlagosan 1,2±0,5 db, a multimodális képzőképzésen átesettekénél 1,83±0,7 db (p<0,001). A technikai sikerben, a sikeres zárást követő

1. TÁBLÁZAT. Vizsgált betegpopuláció demográfiai és klinikai adatai

BMI, kg/m ² átlag ± SD	27,71 ± 5,19
Hipertónia, n (%)	44 (71%)
Koszorúér-betegség, n (%)	21 (34%)
Korábbi endocarditis, n (%)	8 (13%)
Krónikus obstruktív tüdőbetegség, n (%)	9 (14,5%)
Transzfúziós igény, n (%)	11 (18%)
Cerebrovaszkuláris esemény, n (%)	12 (19%)
Cukorbetegség, n (%)	15 (24%)
Pitvarfibrilláció (perzisztens vagy paroxizmális) n (%)	28 (45%)
Ejekciós frakció <50%, n (%)	25 (40%)
EuroSCORE II (%)	9,3% (1,52–38,65)
Előzetes szív műtétek száma	34 (59%)
1	15 (26%)
2	15 (26%)
3	7 (12%)

Rövidítés: BMI=testtömeg index



szövődmények gyakoriságában és a 30 napos mortalitásban szintén nem volt látható szignifikáns eltérés (2. táblázat).

Megbeszélés

A páciensek epidemiológiai adatai alapján többségük idős, több előzetes szív műtéten is átesett multimorbid beteg, akiknél magas perioperatív rizikójuk miatt a PPVLC jelent terápiai lehetőséget. Az indikációt a nemzetközi trendeknek megfelelően leggyakrabban szívelégtelenség jelentette.

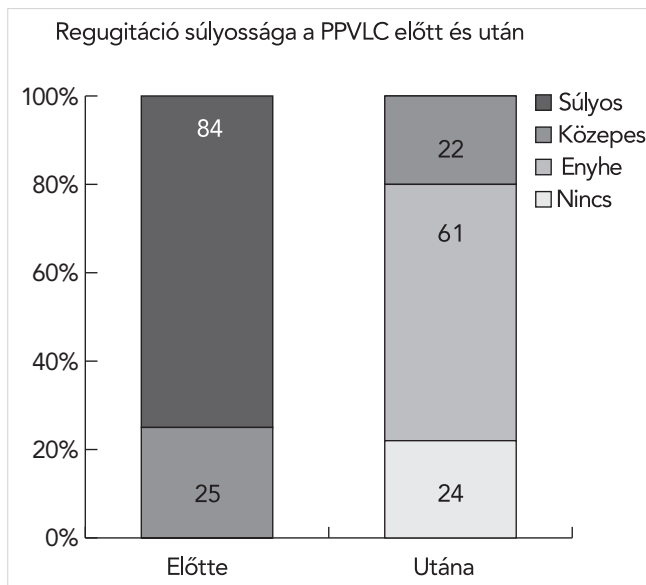
A korábbi publikációknak megfelelően a mitralis billentyű gyakoribb érintettsége volt jellemző, emellett mindkét lokalizációban mechanikus MB túlsúly volt megfigyelhető. Az irodalomban aortabillentyűnél a nonkoronáriás és jobb koronáriás tasak a legvalószínűbb lokalizáció, vizsgálatunkban enyhe LCC-dominancia volt megfigyelhető. Mitralis billentyűnél a nemzetközi trendeket követve anterolaterális és poszterior elhelyezkedés fordult elő legnagyobb arányban, feltehetőleg sebészeti okokból, illetve a poszterior területet jellemző gyakoribb kalcifikáció miatt.

Eredményeink alapján a beavatkozás előtt mért súlyos és közepes fokú regurgitáció az intervenció után közepesre és enyhére csökkent, az esetek 22%-ában pedig nem maradt kimutatható regurgitáció. A PPVLC-re jellemző gyakoribb szignifikáns reziduális leak negatívan befolyásolhatja a középtávú mortalitást, emellett a defektus méretének csökkenése súlyosbodó vagy újonnan kialakuló hemolitikus anémiához vezethet, ezért mindenképpen törekedni kell a PVL lehető legpontosabb zárására.

Az általunk tapasztalt 92%-os technikai sikeresség felülmúlja korábbi publikációk 77%-os és 86%-os sikerességét, a 8%-os 30 napos és 21%-os 1 éves mortalitás adataink azonban elmaradnak a leírt 5,4%-os 30 napos halálozástól és 89%-os 1 éves túléléstől (22, 23). A 30 napos mortalitás viszont még így is elmarad a sebészi beavatkozásra jellemző 10% feletti posztopoperatív rizikótól.

Az echokardiográfián kívül más képalkotó modalitások szerepe nincs alátámasztva evidencia szintű ajánlásokkal. Kutatásunk fő célja a multimodális képalkotás szerepének vizsgálata a PVL preprocedurális kiértékelésében a csak 2D TEE, illetve a 3D TEE és CCT-kivizsgáláson is átesett betegcsoportok összehasonlításával. Az Intézetünkben rendelkezésre álló „whole heart CT” készülékkel, magas csőfeszültséggel és retrospektív EKG-kapuzás beállításokkal készült felvételek előnyt jelenthetnek az alapvetően CCT szempontjából nehezebben kezelhető, gyakran magas testtömegindexszel, magas szívfrekvenciával és irreguláris szívritmussal rendelkező betegpopuláció vizsgálata során.

A két csoport klinikai adatait vizsgálva a beültetett eszközök számában szignifikáns eltérést tapasztaltunk, te-



5. ÁBRA. A regurgitáció súlyossága a beavatkozás előtt és után. Az oszlopdiagram mutatja, milyen százalékban fordult elő a beavatkozás előtt és után adott fokú regurgitáció.

2. TÁBLÁZAT. A 2D TEE és a multimodális csoport összehasonlítása

	2D TEE csoport	Multi-modális csoport	P-érték
Esetek (db)	36	26	
Férfi nem (db, %)	24 (67)	14 (52%)	ns
Kor (év)	68,6 ± 11,8	71,6 ± 7,9	ns
Beültetéstől eltelt idő (év)	9,1 (5,2)	7,7 (1,5)	ns
Lokalizáció (mitralis/aorta)	24/12	18/8	ns
Leak szám (db)	1,3 ± 0,5	1,6 ± 0,7	0,03
Fluoroszkópos idő (perc)	23,5 ± 16,1	25,8 ± 14,1	ns
Max skin dose (mGy)	1925,1 ± 791	2582 ± 1745	ns
Beültetett eszköz (db)	1,2 ± 0,5	1,83 ± 0,7	<0,001
Technikai siker (%)	31 (86%)	25 (26%)	ns
Sikeres beavatkozás utáni szövődmények	9 (29%)	3 (12%)	ns
30 napos mortalitás	3 (8%)	3 (11%)	ns

hát a komplexebb beavatkozások ellenére nem emelkedett szignifikánsan a fluoroszkópiás idő és a max skin dose. A korábban leírt 39,0±28,8 perc fluoroszkópiás időhöz képest mindkét csoportunk értékei alacsonyabbak (23).

Bár nem volt szignifikáns eltérés a technikai siker te-

kintetében, a kedvező tendencia így is megmutatkozik, az első csoportban 86%-os, míg a multimodális képalkotáson átesettek körében 96%-os sikerességi arány volt jellemző. A sikeres zárást követő szövődményekben szintén pozitív tendencia volt megfigyelhető, a 2D TEE-csoport 29%-ával szemben a multimodális csoportnál 12% volt. A megfelelő eszközméret a reziduális leak csökkentése mellett a záróeszköz-embolizáció esélyét is csökkentheti. A 30 napos mortalitási adatok százalékos megoszlása 8% és 11%-nak adódott, ami mindkét csoportban 3-3 esetet jelentett.

Következtetések

A tünetes, de magas rizikójú, sebészi beavatkozásra nem alkalmas páciensek esetén megfelelő betegkiválasztással, valamint a beavatkozást megelőző optimális tervezéssel eredményes és biztonságos alternatívát jelent a PPVLC.

A kutatásunk céljaként megfogalmazott kérdést a kapott eredményeink megerősítették, tehát a preprocedurális tervezési folyamat során alkalmazott képalkotó eszközök körének kiszélesítése segíti a PVL pontosabb kiértékelését, a beavatkozás tervezését és annak kivitelezését. CCT bevétele többek között a megfelelőbb záróeszköz és az implantációs szög meghatározásában, míg a 3D TEE a multiplex jetek kvantifikálásában, az eszközpozíció kiválasztásában és a beavatkozás alatti képalkotásban tölthet be fontos szerepet. Vizsgálatunk azonban nem adott választ arra, hogy a beavatkozás előtti kiértékelés CT-vizsgálattal való kiegészítésével csökkenthető-e a PPVLC hossza és a komplikációk száma, emellett továbbra is vizsgálandó a beavatkozások kimenetelében és a mortalitási adatokban betöltött szerepe. Ezen túl megválaszolendő egyéb képalkotó eszközök PVL kiértékelésében betöltött szerepe, így az optimális preprocedurális diagnosztikai algoritmus továbbra sem tisztázott.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

- Ruiz CE, Hahn RT, Berrebi A, et al. Paravalvular Leak Academic Research Consortium. Clinical Trial Principles and Endpoint Definitions for Paravalvular Leaks in Surgical Prosthesis: An Expert Statement. *J Am Coll Cardiol* 2017 Apr 25; 69(16): 2067–2087. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.038>
- Ionescu A, Fraser AG, Butchart EG. Prevalence and clinical significance of incidental paraprosthesis valvar regurgitation: a prospective study using transoesophageal echocardiography. *Heart* 2003 Nov; 89(11): 1316–21. <https://doi.org/10.1136/heart.89.11.1316>
- Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, et al. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Car-*

- diol 2000; 36: 1152–8. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00834-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00834-2)
- Lerakis S, Hayek SS, Douglas PS. Paravalvular aortic leak after transcatheter aortic valve replacement: current knowledge. *Circulation* 2013 Jan 22; 127(3): 397–407. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.142000>
- Généreux P, Head SJ, Van Mieghem NM, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2317–2326. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.022>
- Kliger C, Eiros R, Isasti G, et al. Review of surgical prosthetic paravalvular leaks: diagnosis and catheter-based closure. *Eur Heart J* 2013 Mar; 34(9): 638–49. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs347>
- Gafoor S, Franke J, Bertog S, et al. Quick Guide to Paravalvular Leak Closure. *Interv Cardiol* 2015 May; 10(2): 112–117. <https://doi.org/10.15420/ICR.2015.10.2.112>
- Shapira Y, Vaturi M, Sagie A. Hemolysis associated with prosthetic heart valves: a review. *Cardiol Rev* 2009 May-Jun; 17(3): 121–4. <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e31819f1a83>
- Aoyagi S, Fukunaga S, Tayama E, et al. Benefits of a beta-blocker for intractable hemolysis due to paraprosthesis leakage. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007 Oct; 15(5): 441–3. <https://doi.org/10.1177/021849230701500518>
- Kornowski R, Schwartz D, Jaffe A, et al. Erythropoietin therapy obviates the need for recurrent transfusions in a patient with severe hemolysis due to prosthetic valves. *Chest* 1992; 102: 315–316. <https://doi.org/10.1378/chest.102.1.315>
- Golbasi I, Turkay C, Timuragaoglu A, et al. The effect of pentoxifylline on haemolysis in patients with double cardiac prosthetic valves. *Acta Cardiol* 2003 Oct; 58(5): 379–83. <https://doi.org/10.2143/AC.58.5.2005300>
- Alkhouli M, Rihal CS, Zack CJ, et al. Transcatheter and Surgical Management of Mitral Paravalvular Leak: Long-Term Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2017 Oct 9; 10(19): 1946–1956. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.07.046>
- Millán X, Bouhout I, Nozza A, et al. Surgery Versus Transcatheter Interventions for Significant Paravalvular Prosthetic Leaks. *JACC Cardiovasc Interv* 2017 Oct 9; 10(19): 1959–1969. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.08.013>
- Taramasso M, Maisano F, Denti P, et al. Surgical treatment of paravalvular leak: Long-term results in a single-center experience (up to 14 years). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015 May; 149(5): 1270–5. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.12.041>
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC /EACTS Scientific Document Group, ESC National Cardiac Societies, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 14 February 2022; 43(7): 561–632. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021 Feb 2; 143(5): e35–e71. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000932>
- Gafoor S, Franke J, Bertog S, et al. Quick Guide to Paravalvular Leak Closure. *Interv Cardiol* 2015 May; 10(2): 112–117. <https://doi.org/10.15420/ICR.2015.10.2.112>
- Bernard S, Yucl E. Paravalvular Leaks-From Diagnosis to Management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2019 Nov 14; 21(11):67. <https://doi.org/10.1007/s11936-019-0776-6>
- Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. American Society of Echocardiography; European Association of Echocardiography. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012 Jan; 25(1): 3–46. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.11.010>
- Singh P, Manda J, Hsiung MC, et al. Live/real time three-dimensional transesophageal echocardiographic evaluation of mitral and aortic valve prosthetic paravalvular regurgitation. *Echocardiography* 2009 Sep; 26(8): 980–7. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2009.01022.x>
- Lesser JR, Han BK, Newell M, et al. Use of cardiac CT angiography to assist in the diagnosis and treatment of aortic prosthetic paravalvular leak: a practical guide. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2015 May-Jun; 9(3): 159–64. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2014.11.001>
- Sorajja P, Cabalka AK, Hagler DJ, et al. Long-term follow-up of percutaneous repair of paravalvular prosthetic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2011 Nov 15; 58(21): 2218–24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.041>
- Ruiz CE, Jelmin V, Kronzon I, et al. Clinical outcomes in patients undergoing percutaneous closure of periprosthetic paravalvular leaks. *J Am Coll Cardiol* 2011 Nov 15; 58(21): 2210–7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.074>