



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Hemodynamic concepts in aortic valve replacement

Velders, B.J.J.

Citation

Velders, B. J. J. (2025, March 20). *Hemodynamic concepts in aortic valve replacement*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4209002>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4209002>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

16

NEDERLANDSE SAMENVATTING

SAMENVATTING

In dit proefschrift worden verschillende hemodynamische concepten met betrekking tot aortaklepvervangings kritisch geëvalueerd op hun nauwkeurigheid, robuustheid en validiteit voor de klinische praktijk. Hoewel de onschatbare rol van echocardiografie wordt erkend, worden de beperkingen en uitdagende scenario's verder onderzocht. Deze uitgebreide inzichten verbeteren de interpretatie van echocardiografie en ondersteunen het klinische besluitvormingsproces door cardiologen en cardio-thoracale chirurgen met betrekking tot de native en biologische aortaklep.

Hoofdstuk 1 fungeert als inleiding van dit proefschrift. Echocardiografische concepten in de pre-, peri- en postoperatieve zorg worden beschreven en het doel van dit werk wordt gepresenteerd. In **Hoofdstuk 2** wordt aangetoond dat meetfouten bij de echocardiografische beoordeling van de ernst van aortaklepstenose (AoS) onvoldoende erkend worden in de literatuur. Hoewel mogelijke foutbronnen eerder zijn beschreven ¹, was de omvang en impact van de fouten nog onduidelijk. Deze studie biedt nieuwe inzichten; bijvoorbeeld, de interobservervariabiliteit in de effectieve openingsoppervlakte is veel groter dan in de gemiddelde drukgradiënt. Om de klinische implicaties van meetfouten te demonstreren, werden verschillende simulaties uitgevoerd. Gezien de toenemende echocardiografische indicaties voor asymptomatische patiënten met AoS, is het van cruciaal belang de aanwezigheid en de omvang van meetfouten en de implicaties ervan te kennen om patiënten adequaat door te verwijzen voor interventie. Het verkrijgen van de juiste diagnose is niet alleen een uitdaging bij asymptomatische patiënten, maar ook bij symptomatische patiënten met een lage slagvolume, d.w.z. een lage flow status. Een valide diagnose van ernstige AoS is een uitdaging in deze subgroep, daarom is er een classificatie op basis van slagvolume (SV) en gemiddelde drukgradiënt voorgesteld ². In **Hoofdstuk 3** wordt een slechte overeenstemming in de flow-gradiënt classificatie aangetoond als gevolg van grote verschillen tussen de echocardiografische SV metingen in de linker ventrikel uitstroombaan en in de linker ventrikel zelf met de Simpson methode. Daarom zijn deze methoden niet geschikt voor wederzijdse bevestiging. Verder wordt de gevoeligheid van deze classificatie voor kleine meetfouten geïllustreerd; na de introductie van een overschatting van 1 mm in de diameter van de uitstroombaan, nam het aantal patiënten in de lage flow groepen met 50% af. **Hoofdstuk 4** schetst dat de classificatie van paradoxale lage flow (PLF) ernstige AoS afhankelijk is van het lichaamsoppervlakte (oftewel de body surface area [BSA]). Patiënten met een grotere BSA hebben een grotere kans om te worden geclassificeerd met PLF dan patiënten met een kleinere BSA. Deze bevinding is klinisch relevant aangezien patiënten met normale flow en een lage gradiënt geen indicatie hebben voor een interventie ^{3,4}. De resultaten van **Hoofdstukken 3 en 4** benadrukken dat voor uitdagende klinische entiteiten zoals patiënten met een lage flow, een geïntegreerde benadering, waarin parameters buiten de flow-gradiënt classificatie mee worden genomen, noodzakelijk is om nauwkeurig te bepalen of AoS daadwerkelijk ernstig is en of de patiënt zal profiteren van een klepvervangings. **Hoofdstuk 5** toont dat er een hoge overeenkomst is tussen de echocardiografische

metingen van een centraal core laboratorium en klinische centra voor continuous-wave Doppler parameters zoals de maximale snelheid en de gemiddelde drukgradiënt over de aortaklep. Daarentegen is de overeenstemming laag voor parameters die de meting van de linker ventrikel uitstroombaandiameter betreffen (bijv. SV en de [geïndexeerde] effectieve openingsoppervlakte), wat wijst op de beperkte reproduceerbaarheid van deze metingen.

In **Hoofdstukken 6 en 7** worden de hemodynamische en klinische effecten van verschillende strategieën voor chirurgische aortaklepvervangings vergeleken. In **Hoofdstuk 6** leidde een minimaal invasieve benadering via een rechter anterieure thoracotomie of hemisternotomie tot vergelijkbare 3-jaar uitkomsten in vergelijking met de conventionele volledige sternotomie. In **Hoofdstuk 7** toonden hechtingen met vilt vergelijkbare 5-jaar klinische resultaten als hechtingen zonder vilt, hoewel de effectieve openingsoppervlakte mogelijk iets kleiner was tijdens follow-up wanneer vilt werd gebruikt. **Hoofdstuk 8** is een systematische review en meta-analyse die alle beschikbare literatuur samenvat over de risico's en voordelen van hechtingen met vilt tijdens chirurgische aortaklepvervangings. Het bewijs is schaars en heeft een hoog risico op bias, en de samengevoegde resultaten wijzen niet op superioriteit van hechtingen met of zonder vilt voor verschillende klinische en hemodynamische uitkomsten. In **Hoofdstuk 9** worden chirurgische inzichten voor de implantatie van een stentless bioprothese gepresenteerd. Er wordt specifieke aandacht besteed aan de juiste positionering van de prothetische klep in het geval van een native bicuspidale aortaklep. **Hoofdstuk 10** biedt een overzicht van patiënten die een chirurgische aortaklepvervangings ondergingen in Noord-Amerika en Europa. Er werden significante intercontinentale verschillen waargenomen in ziekte ernst voor de operatie, procedurele kenmerken, antitrombotisch regime en het moment van ontslag. Het 30-dagen heropname risico was 8,5% in Europa en 15,9% in Noord-Amerika. Deze resultaten benadrukken dat de geografische setting mee moet worden genomen bij het ontwerpen van trials over chirurgische aortaklepvervangings en bij de interpretatie van resultaten. In **Hoofdstuk 11** wordt vastgesteld dat de kwaliteit van de rapportage over confounding correctie in veel observationele studies over cardiothoracale ingrepen onvoldoende is. De methodologie moet verbeterd worden omdat deze observationele studies de basis vormen voor de aanbevelingen voor interventie in de dagelijkse klinische praktijk. Daarom worden uitgebreide aanbevelingen geformuleerd voor het ontwerp en de uitvoering van dergelijke studies.

Hoewel een reeks hemodynamische parameters beschikbaar is om de prestatie van de prothese te beoordelen, wordt prothese-patiënt mismatch uitsluitend gedefinieerd op basis van de geïndexeerde effectieve openingsoppervlakte. In **Hoofdstuk 12** wordt aangetoond dat de incrementele prognostische waarde van verschillende postoperatieve echocardiografische parameters ten opzichte van een preoperatieve risicoscore, de Society of Thoracic Surgeons (STS) voorspelde mortaliteit, beperkt is voor de voorspelling van de 5-jaar mortaliteit na chirurgische aortaklepvervangings. Een mogelijke verklaring zou kunnen zijn dat echocardiografische parameters afgeleide indicatoren zijn voor de klepprestatie, aangezien deze parameters ook de gezondheid van de patiënt weerspiegelen.

De enige parameter die enige verbetering in voorspelling bood in een post-hoc analyse was een Doppler velocity index ($DVI \leq 0.35$), maar zelfs deze parameter verbeterde de discriminatie tussen patiënten die stierven of overleefden gedurende de 5-jaar follow-up niet. In **Hoofdstuk 13** werden de resultaten van het vorige hoofdstuk gevalideerd in data van drie gerandomiseerde gecontroleerde trials. In dit cohort was $DVI \leq 0.35$ opnieuw de enige parameter die enige verbetering in voorspelling bood ten opzichte van de STS score, maar deze parameter verbeterde weer de discriminatie niet. Deze resultaten benadrukken het belang van het overwegen van patiëntkenmerken bij de interpretatie van hemodynamische parameters voor prognostische doeleinden. **Hoofdstuk 14** laat zien dat de huidige definities voor hemodynamische structurele klepdegeneratie (SVD) inconsistent zijn. Na de eerste classificatie van SVD heeft tot 65% van de patiënten geen SVD bij volgende bezoeken. Deze bevindingen botsen met de onderliggende hypothese dat SVD permanente intrinsieke schade aan de prothese impliceert en werpen dus vraagtekens bij de klinische waarde van deze definities.

Aortaklepvervanging	Klinisch probleem behandeld in dit proefschrift	Inzichten verschaft in dit proefschrift
<i>Preoperatieve beoordeling</i>	• De diagnose van ernstige aortaklep-stenose bij asymptomatische patiënten • De diagnose van ernstige aortaklep-stenose bij lage-flow patiënten	• De omvang en klinische impact van potentiële echocardiografische meetfouten worden aangetoond • De classificatie van paradoxale lage flow AoS is afhankelijk van slagvolume meting (locatie en nauwkeurigheid) en BSA
<i>Perioperatief management</i>	• De chirurgische strategie om hemodynamische prestaties te optimaliseren • De onderzoeksmethoden om optimale chirurgische strategieën te bepalen	• Een minimaal invasieve benadering of hechtingen met wilt veranderen hemodynamische en klinische uitkomsten niet • De kwaliteit van rapportage en uitvoering is onvoldoende in de meeste observationele studies over cardiothoracale ingrepen
<i>Postoperatieve beoordeling</i>	• De prognostische waarde van prothese-patiënt mismatch en andere parameters voor residuele hemodynamische obstructie • De diagnose van hemodynamische structurele klepdegeneratie	• $DVI \leq 0.35$ heeft de sterkste associatie met mortaliteit na SAVR, maar hemodynamische parameters van de hartklepprothese bieden beperkte incrementele prognostische waarde ten opzichte van patiëntkenmerken • De huidige definities van hemodynamische SVD vangen structurele degeneratie van een bioprothese niet accuraat

DISCUSSIE EN TOEKOMSTPERSPECTIEF

De belangrijkste bevindingen van dit proefschrift worden in dit hoofdstuk in een breder perspectief geplaatst. Hedendaagse concepten met betrekking tot hemodynamische prestaties worden besproken en leemtes in het bewijs worden aangekaart. De discussie volgt de chronologische volgorde van de inleiding van dit proefschrift: het begint met de diagnose van native aortaklepziekte en eindigt met het falen van de bioprothese.

Risicofraterificatie en timing van interventie voor aortaklepstenose

In de preoperatieve zorg is het belangrijkste doel het optimaliseren van het tijdstip van interventie ^{5,6}. Enerzijds moeten ingrepen vroeg worden uitgevoerd om onomkeerbare schade aan het hart te voorkomen. Anderzijds moeten de operatierisico's van overbodige ingrepen en de complicaties van prothetische kleppen worden vermeden. Het is noodzakelijk om de balans te vinden tussen deze twee aspecten om het ideale moment voor interventie te bepalen. Bijzondere klinische uitdagingen vormen asymptomatische patiënten, subgroepen met lage flow en patiënten met matige AoS. De symptomen die patiënten ervaren, correleren slechts in beperkte mate met de hartbeschadiging, wat de cruciale rol van beeldvormende parameters benadrukt ⁷. Kritiek afwijkende echocardiografische waarden van de maximum snelheid over de aortaklep zijn vastgesteld als een nuttige interventiedrempel voor asymptomatische patiënten ^{8,9}. De transvalvulaire flow, de verhouding van slagvolume tot ejectietijd, bleek een marker te zijn met superieure prognostische waarde ten opzichte van de effectieve openingsoppervlakte, met name bij lage stroomsnelheden ¹⁰. Patiënten met matige AoS lijken een slechte prognose te hebben, die niet veel verschilt van die van ernstige AoS ^{11,12}. Om patiënten met matige AoS nauwkeurig te diagnosticeren, zijn uitgebreide diagnostische trajecten voorgesteld met multimodale beeldvorming en onderzoeken naar hartbeschadiging ¹². Bijvoorbeeld, acute en chronische markers van verhoogde vullingsdruk van de linker ventrikel worden geassocieerd met slechtere uitkomsten en zijn mogelijk geschikte toekomstige interventiedrempels bij matige AoS ¹³. Door de focus te verleggen naar het myocard en de mate van hartbeschadiging, zijn nieuwe beeldvormende biomarkers geïdentificeerd, zoals longitudinale strain en werkindices, calciumscores op computertomografie (CT) en het beoordelen van fibrose met cardiale magnetische resonantie ¹⁴⁻¹⁶. Deze parameters lijken veelbelovend en zullen bijdragen aan de optimalisatie van de risicofraterificatie bij patiënten met AoS.

Verder verbeteren van de patiëntenzorg bij AoS vereist de preventie van onderdiagnose en onderbehandeling ^{17,18}. Onderbehandeling komt voor bij tot 67% van de patiënten met lage-gradient AoS, bij 20-33% van de symptomatische AoS patiënten met een klasse I indicatie voor interventie, en vaker bij vrouwen ¹⁹⁻²¹. Dit laatste kan te maken hebben met het feit dat vrouwen minder calcificatie maar meer fibrose vertonen bij dezelfde AoS ernst ²²⁻²⁴, en daarom worden geslacht specifieke drempels voor ernstige AoS voorgesteld ²⁵. Onderdiagnose kan worden verminderd door bewustwording, onderwijs en technische innovaties. Bovendien kunnen hedendaagse populatie-gebaseerde studies waardevolle inzichten bieden in de prevalentie en uitkomsten van AoS, omdat het vakgebied snel

vordert ¹⁷, bijvoorbeeld in Nederland door data van het Centraal Bureau voor de Statistiek te koppelen aan de Nederlandse Hartregistratie.

Voor tijdige interventies is een geïntegreerde aanpak door het multidisciplinaire hartteam, bij voorkeur in gespecialiseerde hartklepcentra, essentieel ²⁶. Toegewijde cardiologen en cardio-thoracale chirurgen moeten zich bewust zijn van de evoluerende indicaties en zich niet laten misleiden in hun diagnostische work-up door natuurlijke variabiliteit of meetfouten. Vooral voor uitdagende klinische entiteiten moet het hartteam aanvullende echocardiografische, functionele en anatomische parameters overwegen om de werkelijke ernstige AoS te diagnosticeren en de patiënten te identificeren die zullen profiteren van aortaklepvervanging ^{3,4}.

Lopende trials zullen de besluitvorming bij AoS ondersteunen. De EARLY-TAVR (NCT03042104), ESTIMATE (NCT02627391) en EASY-AS (NCT04204915) trials onderzoeken het effect van vroege TAVR of SAVR versus surveillance bij asymptomatische ernstige AoS. De Evolved (NCT03094143) trial richt zich op dezelfde asymptomatische ernstige AoS patiënten, maar omvat ook fibrosebeoordeling via cardiale magnetische resonantie voordat de deelnemers worden gerandomiseerd. De DANAVR (NCT03972644) onderzoekt eveneens de voordelen van vroege interventie en richt zich op asymptomatische ernstige AoS met bewaarde linker ventrikel ejectiefraction (LVEF), maar met hoge vullingsdrukken, een groot geïndexeerd linker atrium volume, of verstoorde linker ventrikel globale longitudinale strain (GLS). Voor matige AoS worden in de TAVR UNLOAD (NCT02661451), PROGRESS (NCT04889872) en Evolut EXPAND TAVR II (NCT05149755) trials TAVR versus optimale medische therapie bestudeerd. De DETECT AS (NCT05230225) trial onderzoekt of elektronische notificatie van de detectie van ernstige AoS op echocardiografie leidt tot een hoger gebruik van aortaklepvervanging en omvat vooraf gedefinieerde subgroep analyses voor onder andere vrouwen, lage-gradiënt AoS en raciale/etnische minderheden.

Vandaag de dag zijn er geen farmacotherapeutische middelen die de voortgang van AoS kunnen vertragen, stoppen of omkeren ²⁷. Gerandomiseerde studies naar het effect van statines, denosumab en alendroninezuur hebben geen voordeel aangetoond ²⁸⁻³¹. Nieuwe geneesmiddelen die gericht zijn op lipoproteïne(a) lijken veelbelovend, maar hun klinische waarde moet nog bewezen worden ³²⁻³⁴. Farmacotherapie heeft een groot potentieel voor AoS, evenals voor het tegengaan van degeneratie van prothetische hartkleppen.

Periprocedurele AVR-strategieën voor het optimaliseren van hemodynamische en klinische uitkomsten

In de perioperatieve zorg is de belangrijkste uitdaging het afstemmen van interventiestrategieën en de keuze van de prothetische klep op de individuele patiënt. Hemodynamische prestaties zijn een zeer belangrijk aspect, hoewel andere klinische factoren, zoals geleidingsproblemen en klepduurzaamheid, niet over het hoofd mogen worden gezien. Uiteindelijk wordt de

prognose en kwaliteit van leven van de patiënt bepaald door een combinatie van al deze aspecten. Het effect van transkatheter versus chirurgische aortakleppervinging (TAVR versus SAVR) is onderzocht over het gehele risicospectrum, maar de langetermijnresultaten moeten nog worden vastgesteld, vooral voor patiënten met een laag risico ³⁵⁻⁴¹. In de meeste studies zijn de gradiënten lager en de effectieve openingsoppervlakten groter na TAVR, hoewel paravalvulaire lekkage en geleidingsstoornissen vaker voorkomen ^{35-40,42}. Patiëntkenmerken die respectievelijk SAVR of TAVR ten faveure stellen, omvatten de mate van calcificatie, de anatomie en de noodzaak voor aanvullende chirurgie aan de coronairen, andere hartkleppen en de aorta ⁴³. Sommige patiëntengroepen zijn systematisch uitgesloten van gerandomiseerde trials, zoals patiënten met een bicuspide aortaklep (BAV). BAV patiënten vertegenwoordigen 5-10% van de ouderen die momenteel met TAVR worden behandeld ⁴⁴ en vereisen vaak aanvullende aortachirurgie ⁴⁵. De hemodynamische prestaties van TAVR kleppen bij BAV patiënten lijken vergelijkbaar te zijn met die bij patiënten met een tricuspide aortaklep ⁴⁶. Recente resultaten van de NOTION-2 trial suggereren echter een voorzichtige toepassing van TAVR bij jonge BAV patiënten ⁴⁷. Bovendien kunnen de klinische uitkomsten van TAVR bij BAV afhankelijk zijn van de klepmorfologie ⁴⁸. Voor patiënten met lage flow, lage-gradiënt AoS is de optimale interventiestrategie nog onbepaald en is verder onderzoek vereist ⁴⁹⁻⁵¹. Een andere AoS subgroep waarvoor hemodynamische prestaties van het grootste belang worden geacht, zijn de patiënten met een kleine annulus van de aortaklep ⁵². Deze patiënten lopen risico op residuele hemodynamische obstructie na AVR, omdat de gradiënt in omgekeerde en exponentiële verhouding staat tot de straal in buisvormige structuren (de Wet van Poiseuille), zoals de uitstroombaan van het hart. In een subanalyse van de PARTNER trial was het risico op mortaliteit vergelijkbaar tussen TAVR en SAVR, hoewel de hemodynamische prestaties in het voordeel van TAVR waren ⁵³. De VIVA (NCT03383445) trial onderzocht het effect van TAVR versus SAVR specifiek voor ouderen met een kleine annulus diameter. In deze kleine gerandomiseerde trial werden geen verschillen waargenomen in klinische en hemodynamische uitkomsten. De RHEIA (NCT04160130) trial bestudeert specifiek het effect van TAVR versus SAVR bij vrouwen met ernstige AoS. Andere lopende trials over TAVR versus SAVR voor patiënten met een laag risico zijn de DEDICATE (NCT03112980) trial, een door onderzoekers geïnitieerde trial die zich expliciet richt op “all-comers”. De 1-jaarsresultaten geven aan dat TAVR niet inferieur was wat betreft overlijden of beroerte ⁵⁴, maar de langetermijnresultaten moeten nog volgen. Voor BAV patiënten wordt het effect van TAVR versus SAVR onderzocht in de NAVIGATE, BELIEVERS en YOUNG TAVR trials. Voor ernstige AoS patiënten met multivessel coronairlijden vergelijkt de TCW (NCT03424941) trial of TAVR + percutane coronaire interventie niet inferieur is aan SAVR + aanvullende coronaire bypassoperatie.

Afgezien van de vraag of een transkatheter of chirurgische strategie de voorkeur heeft, verdienen ook de procedurele details van beide behandelingen aandacht. Bij SAVR zijn de keuze van de prothetische klep, de chirurgische benadering en de hechtingstechniek mogelijke bijdragende factoren voor klinische uitkomsten. Gestente biologische kleppen worden het vaakst gebruikt, maar alternatieven zijn sutureless, stentless of mechanische

protheses. In de volgende sectie worden de bewijsstukken besproken voor de vergelijkingen van patiënten die in aanmerking komen voor zowel conventionele (d.w.z. gestente bioprotheses) als alternatieve prothetische kleppen. Observatiestudies suggereren dat sutureless kleppen betere hemodynamische prestaties opleveren, maar gepaard gaan met een verhoogd risico op pacemakerimplantatie ^{55,56}. In de PERSIST-AVR trial waren sutureless kleppen echter niet inferieur aan gestente kleppen wat betreft majeure cerebrale en cardiovasculaire nadelige klinische gebeurtenissen ⁵⁷. Gerandomiseerde trials voor de vergelijking tussen stentless en gestente kleppen stammen uit de vroege jaren 2000 en toonden een vergelijkbare prognose aan ondanks een beter hemodynamisch profiel voor stentless kleppen ⁵⁸⁻⁶⁰. Deze resultaten werden ook gevonden in een recente observationele studie ⁶¹. Volgens een expertconsensusverklaring zouden sutureless kleppen specifiek gebruikt kunnen worden bij ouderen met comorbiditeiten, een porseleinen aorta of patiënten die aanvullende chirurgie nodig hebben om de tijd voor het klemmen van de aorta en de hartlongmachine te verkorten ⁶². Bij de keuze tussen biologische en mechanische kleppen zijn aspecten zoals anticoagulatie en duurzaamheid even belangrijk als de hemodynamische prestaties. De leeftijdsgrens waaronder mechanische kleppen de voorkeur zouden moeten krijgen, is uitvoerig bediscussieerd ⁶³ en verschilt zelfs tussen Amerikaanse en Europese richtlijnen ^{3,4}. Het uitvoeren van een annulusvergroting, via de traditionele Nicks ⁶⁴, Manouguian ⁶⁵, of recent geïntroduceerde Y-incisie procedure ⁶⁶, is een andere manier om de hemodynamiek te verbeteren. Volgens de gegevens van de Society of Thoracic Surgeons worden vergrotingen momenteel uitgevoerd bij slechts 2,9% van de patiënten van 65 jaar en ouder ⁶⁷. De literatuur bestaat uitsluitend uit observationele studies die waarschijnlijk vertekend zijn door confounding en levert conflicterende resultaten op voor uitkomsten zoals perioperatieve mortaliteit ⁶⁷⁻⁷². De veiligheid van deze procedures, evenals de voordelen op lange termijn en de reproduceerbaarheid, zijn gebieden die verder onderzoek vereisen. Ten slotte ontbreekt consensus over de optimale hechtingstechniek voor het implanteren van een aortaklepprothese, en in de praktijk is deze voornamelijk gebaseerd op de voorkeur en opleiding van de chirurg. Bijvoorbeeld, verschillende studies suggereren met vilt versterkte matrashechtingen ⁷³, simple-interrupted ⁷⁴, of continue hechtingen als optimaal ⁷⁵.

De hemodynamische prestaties van transkatheterprotheses worden beïnvloed door de implantatieplaats en het ontwerp van de klep. Supra-annulaire implantatie met een zelf-expanderende klep leverde betere hemodynamica op, maar vergelijkbare klinische uitkomsten in vergelijking met intra-annulaire implantatie met een ballon-expanderende klep in verschillende trials ⁷⁶⁻⁷⁹. In de lopende SMART (NCT04722250) trial worden patiënten met een kleine native aortaklep op basis van CT gestrand om te worden gerandomiseerd naar de nieuwste commercieel beschikbare zelf-expanderende of ballon-expanderende kleppen. De LYTEN trial toont aan dat zelf-expanderende kleppen superieure hemodynamische prestaties hadden bij gefaalde chirurgische bioprotheses met een maat kleiner dan 23 mm, maar dat de korte termijn klinische uitkomsten opnieuw vergelijkbaar waren ⁸⁰. Bij gefaalde gestente bioprotheses kan een het breken van de stent voor een valve-in-valve-implantatie de hemodynamische prestaties verbeteren, maar het klinische voordeel moet nog worden

bewezen⁸¹. Een overzicht van de normale transkatheterfunctie voor verschillende kleppen werd verstrekt door Hahn et al. als referentie voor de klinische praktijk⁸².

Beeldvorming van hartklepprotheses is complex en vereist klinische competentie evenals kennis van veelvoorkomende valkuilen^{83,84}. Specifieke aanbevelingen worden voorgesteld in internationale echo-richtlijnen en expertconsensusdocumenten^{85,86}. Echocardiografie werd gevalideerd tegen hartkatheterisatie in de setting van native AoS, daarom kunnen sommige berekeningen, zoals de vereenvoudigde Bernoulli formule, minder nauwkeurig zijn bij goed functionerende hartklepprotheses⁸⁷. De DISCORDANCE (NCT04827238) trial zoekt de discrepanties tussen echocardiografische- en katheterisatie metingen verder uit.

Het belang van levenslange zorg wordt steeds meer benadrukt: toekomstige procedures moeten al bij de primaire interventie in acht worden genomen⁴³. Deze overwegingen omvatten, naast de klepfunctie, het behoud van toegang tot de coronairen. Explantatie van traskatheterkleppen kan chirurgisch uitdagend zijn en vereist vaak wortelreparatie / vervanging of ingrepen aan de mitralisklep^{88,89}. Valve-in-valve TAVR vereist zorgvuldige planning en implantatie. Een verdere verfijning van klinische inzichten wordt in de komende jaren verwacht^{90,91}. Bij levenslange zorg is informatie over de levensverwachting en de waarschijnlijkheid van klepgerelateerde complicaties voor individuele patiënten essentieel. Microsimulatie zou hierbij behulpzaam kunnen zijn⁹².

Prothese-patiënt mismatch en hemodynamische structurele klepdegeneratie

Postoperatief management van SAVR patiënten omvat twee belangrijke echocardiografische concepten: prothese-patiënt mismatch (PPM) en hemodynamische structurele klepdegeneratie (SVD). Het probleem van PPM werd voor het eerst naar voren gebracht door Rahimtoola in 1978⁹³. Later werd een formele definitie van PPM voorgesteld, gebaseerd op waarden van de geïndexeerde effectieve openingsoppervlakte (EOAi), die overeenkwamen met verhoogde gradiënten⁹⁴. Meta-analyses hebben aangetoond dat ernstige PPM, op basis van deze EOAI-gebaseerde definities, geassocieerd is met verminderde overleving na SAVR en TAVR⁹⁵⁻⁹⁷. Recente studies hebben echter verschillende limitaties geïdentificeerd met betrekking tot de huidige definitie van PPM en de klinische waarde ervan voor individuele patiënten. Deze limitaties omvatten ontevredenheid over de overeenstemming tussen de geprojecteerde PPM, zoals weergegeven in klepdiagrammen, en gemeten PPM na AVR⁹⁸, maar ook onjuiste categorisering van EOAI en een slechte overeenkomst met hemodynamische obstructie door andere parameters⁹⁹, en disproportionele indexatie naar BSA¹⁰⁰. Een duidelijk voorbeeld van onjuiste PPM-classificatie door foutieve BSA-indexatie wordt besproken in deze brief¹⁰¹: in een studie bij een Aziatische en Westerse populatie hadden de Aziaten aanzienlijk hogere snelheden en gradiënten na AVR, maar een aanzienlijk lagere incidentie van PPM. De problemen die in de bovengenoemde studies worden geïdentificeerd, benadrukken dat hoewel PPM op groepsniveau geassocieerd is met een slechtere prognose in de meeste studies, het concept zoals het momenteel gedefinieerd is, misleidend kan zijn voor individuele patiënten (en helaas kunnen we niet voorspellen voor welke). Surrogaatconcepten zoals

PPM vereisen aanvullende aannames bovenop de reeds gemaakte aannames voor standaard echocardiografische metingen. De parameters die het meest waardevol zijn voor de klinische beoordeling van de prestaties van een hartklepprothese, zijn de parameters die het meest nauwkeurig worden gemeten en het beste overeenkomen met relevante klinische uitkomsten. De resultaten gepresenteerd in dit proefschrift suggereren dat een $DVI \leq 0.35$ sterker geassocieerd is met (cardiovasculaire) mortaliteit dan ernstige PPM en daardoor een superieure marker kan zijn voor klinisch relevante hemodynamische obstructie na SAVR (Hoofdstuk 12¹⁰² & 13). De impact van flow op hemodynamische metingen maakt uniforme criteria uitdagend^{103,104} en moet worden geïntegreerd in de beoordelingsalgoritmen van hartklepprotheses, vergelijkbaar met de diagnose van native AoS.

Het tweede echocardiografische concept in deze context is hemodynamische SVD. In de afgelopen jaren zijn door verschillende internationale verenigingen en expertpanels definities voor hemodynamische SVD voorgesteld, voornamelijk op basis van veranderingen in echoparameters in de tijd¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Het optreden van hemodynamische SVD na TAVR en SAVR is onderzocht^{108,109}, hoewel men zich af kan vragen of de definities evenzeer van toepassing zijn op TAVR- en SAVR-patiënten. Na de interventie is het hemodynamische profiel anders, ten gunste van TAVR, en dus betekent het overschrijden van de absolute gemiddelde gradiëntdrempels van 20 mmHg een grotere relatieve verandering voor transkatheter kleppen. Anders gezegd, chirurgische kleppen zullen deze drempel gemakkelijker overschrijden met minder relatieve degeneratie. Het is belangrijk op te merken dat dit zelfs geldt in trials, omdat het moment van randomisatie (namelijk vóór implantatie van de hartklepprothese) niet samenvalt met het referentiepunt voor de definities van hemodynamische SVD (namelijk na implantatie van de hartklepprothese). Bovendien is de huidige SVD-classificatie in 65% van de gevallen inconsistent, zoals uiteengezet in dit proefschrift¹¹⁰. Echocardiografie als eerstelijns detectietool voor afwijkende hartklepfunctie is gerechtvaardigd door de mogelijkheid om de klepbladen te beoordelen en kleptrombose of endocarditis snel en non-invasief uit te sluiten. Echter, kwantitatieve criteria voor de detectie van klepdegeneratie vereisen verdere optimalisatie, bijvoorbeeld door hun verband met relevante uitkomsten zoals klepgerelateerde symptomen, reoperaties of valve-in-valve re-interventies te onderzoeken. Voor de klinische praktijk moeten echocardiografische alarmsignalen voor vermoedelijke SVD zorgvuldig worden bevestigd en moeten de klinische implicaties voor de patiënt worden onderzocht^{84,107}. CT-beeldvorming kan worden gebruikt om calcificatie te beoordelen, maar artefacten door de metalen componenten van de hartklepprotheses kunnen de evaluatie bemoeilijken. Invasieve metingen door middel van hartkatheterisatie kunnen worden overwogen voordat een reïnterventie plaatsvindt in geval van abnormale echowaarden maar afwezige klepbladafwijkingen op echo en CT, ondanks de aanwezigheid van klepgerelateerde symptomen⁷⁶. Dit wordt ondersteund door de bevinding dat bij 70% van de patiënten met een gemiddelde gradiënt ≥ 20 mmHg op echocardiografie, de gemiddelde gradiënt niet verhoogd was bij hartkatheterisatie⁸⁷. Bovendien hebben moderne beeldvormingstools, zoals 18F-fluoride positronemissietomografie CT, klepdegeneratie aan het licht gebracht die niet werd gedetecteerd door echocardiografie of CT alleen, wat een sterke voorspeller bleek te

zijn van daaropvolgende degeneratie¹¹¹. Met de evoluerende kennis over de voordelen van AVR bij asymptomatische (en mogelijk matige) AoS- en laagrisicopatiënten, de progressieve implantatie van transkatheterkleppen, de afname van mechanische klepimplantaties en de stijgende levensverwachting, zullen meer en jongere patiënten in de nabije toekomst een biologische hartklepprothese ontvangen. Daarom zal de incidentie van SVD toenemen en zal het management ervan steeds belangrijker worden.

Conclusies over hemodynamische concepten rondom aortaklepvervang

Echocardiografie is een waardevol, zo niet het meest waardevolle, hulpmiddel om de werking van de native en biologische aortaklep te beoordelen. Dat gezegd hebbende, moeten kwantitatieve echocardiografische metingen met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Metingen worden beïnvloed door verschillende bronnen van meetfouten, natuurlijke variatie en door patiëntkenmerken, die vaak een grotere impact hebben dan verwacht. Dit proefschrift benadrukt consequent dat diagnostische echocardiografische criteria, die theoretisch valide lijken, in de klinische praktijk onbetrouwbaar kunnen zijn. Validatiestudies zijn essentieel om te onderzoeken of echocardiografische definities daadwerkelijk vangen wat ze zouden moeten vangen en of theoretische definities daadwerkelijk correleren met klinisch relevante uitkomsten voor patiënten. Dit zal leiden tot verdere vooruitgang in diagnostische algoritmen en tot een verhoogd bewustzijn van de beperkingen en onzekerheden, wat de klinische zorg voor patiënten met aortaklepziekten verder zal verbeteren.

REFERENCES

- 1 Baumgartner, H. *et al.* Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* **30**, 372-392 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.02.009>
- 2 Dumesnil, J. G., Pibarot, P. & Carabello, B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J* **31**, 281-289 (2010). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp361>
- 3 Otto, C. M. *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* **143**, e72-e227 (2021). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000923>
- 4 Vahanian, A. *et al.* 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* **43**, 561-632 (2022). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
- 5 Everett, R. J., Clavel, M. A., Pibarot, P. & Dweck, M. R. Timing of intervention in aortic stenosis: a review of current and future strategies. *Heart* **104**, 2067-2076 (2018). <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312304>
- 6 Oh, J. K. & Rihal, C. S. Symptom vs Objective Evidence for Optimal Timing of Aortic Valve Replacement. *JACC: Advances* **2**, 100396 (2023). <https://doi.org/doi:10.1016/j.jacadv.2023.100396>
- 7 Playford, D. *et al.* Comorbidities and Symptom Status in Moderate and Severe Aortic Stenosis: A Multicenter Clinical Cohort Study. *JACC: Advances* **2**, 100356 (2023). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100356>
- 8 Kang, D. H. *et al.* Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med* **382**, 111-119 (2020). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912846>
- 9 Banovic, M. *et al.* Aortic Valve Replacement Versus Conservative Treatment in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: The AVATAR Trial. *Circulation* **145**, 648-658 (2022). <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.057639>
- 10 Namasivayam, M. *et al.* Transvalvular Flow Rate Determines Prognostic Value of Aortic Valve Area in Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* **75**, 1758-1769 (2020). <https://doi.org/doi:10.1016/j.jacc.2020.02.046>
- 11 Strange, G. *et al.* Poor Long-Term Survival in Patients With Moderate Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* **74**, 1851-1863 (2019). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.004>
- 12 Stassen, J. *et al.* Managing Patients With Moderate Aortic Stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging* **16**, 837-855 (2023). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.12.013>
- 13 Giudicatti, L. C., Burrows, S., Playford, D., Strange, G. & Hillis, G. Markers of Elevated Left Ventricular Filling Pressure Are Associated with Increased Mortality in Nonsevere Aortic Stenosis. *Journal of the American Society of Echocardiography* **34**, 465-471 (2021). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.12.017>
- 14 Ajmone Marsan, N. *et al.* Valvular heart disease: shifting the focus to the myocardium. *Eur Heart J* **44**, 28-40 (2023). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac504>
- 15 Génèreux, P. *et al.* Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *European Heart Journal* **38**, 3351-3358 (2017). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx381>
- 16 Dweck, M. R. *et al.* Multi-modality imaging in aortic stenosis: an EACVI clinical consensus document. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **24**, 1430-1443 (2023). <https://doi.org/10.1093/ehjci/jead153>

- 17 Messika-Zeitoun, D. *et al.* Unmet needs in valvular heart disease. *Eur Heart J* **44**, 1862-1873 (2023). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad121>
- 18 Génèreux, P. *et al.* The Mortality Burden of Untreated Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* (2023). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.796>
- 19 Li, S. X. *et al.* Trends in Utilization of Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* **79**, 864-877 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.060>
- 20 Eugène, M. *et al.* Contemporary Management of Severe Symptomatic Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* **78**, 2131-2143 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.864>
- 21 Tribouilloy, C. *et al.* Excess Mortality and Undertreatment of Women With Severe Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc* **10**, e018816 (2021). <https://doi.org/10.1161/jaha.120.018816>
- 22 Peeters, F. *et al.* Calcific aortic valve stenosis: hard disease in the heart: A biomolecular approach towards diagnosis and treatment. *Eur Heart J* **39**, 2618-2624 (2018). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx653>
- 23 Thaden, J. J. *et al.* Sex-related differences in calcific aortic stenosis: correlating clinical and echocardiographic characteristics and computed tomography aortic valve calcium score to excised aortic valve weight. *Eur Heart J* **37**, 693-699 (2016). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv560>
- 24 Tastet, L. *et al.* Sex-Related Differences in the Extent of Myocardial Fibrosis in Patients With Aortic Valve Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* **13**, 699-711 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.06.014>
- 25 Ito, S., Miranda, W. R., Nkomo, V. T., Lewis, B. R. & Oh, J. K. Sex Differences in LV Remodeling and Hemodynamics in Aortic Stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging* **15**, 1175-1189 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.02.007>
- 26 Chambers, J. B. *et al.* Standards defining a ‘Heart Valve Centre’: ESC Working Group on Valvular Heart Disease and European Association for Cardiothoracic Surgery Viewpoint. *European Heart Journal* **38**, 2177-2183 (2017). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx370>
- 27 Lindman, B. R. *et al.* Evaluating Medical Therapy for Calcific Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* **78**, 2354-2376 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.1367>
- 28 Chan, K. L., Teo, K., Dumesnil, J. G., Ni, A. & Tam, J. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* **121**, 306-314 (2010). <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.900027>
- 29 Cowell, S. J. *et al.* A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* **352**, 2389-2397 (2005). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043876>
- 30 Rosseb  , A. B. *et al.* Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* **359**, 1343-1356 (2008). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804602>
- 31 Pawade, T. A. *et al.* Effect of Denosumab or Alendronic Acid on the Progression of Aortic Stenosis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Circulation* **143**, 2418-2427 (2021). <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.053708>
- 32 Thanassoulis, G. *et al.* Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* **368**, 503-512 (2013). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109034>
- 33 Kronenberg, F. *et al.* Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* **43**, 3925-3946 (2022). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
- 34 Rogers, M. A. *et al.* Major Facilitator Superfamily Domain Containing 5 Inhibition Reduces Lipoprotein(a) Uptake and Calcification in Valvular Heart Disease. *Circulation* (2023). <https://doi.org/10.1161/circulationaha.123.066822>

- 35 Mack, M. J. *et al.* 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* **385**, 2477-2484 (2015). [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60308-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60308-7)
- 36 Gleason, T. G. *et al.* 5-Year Outcomes of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol* **72**, 2687-2696 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2146>
- 37 Makkar, R. R. *et al.* Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* **382**, 799-809 (2020). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910555>
- 38 Van Mieghem, N. M. *et al.* Self-expanding Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients: 5-Year Outcomes of the SURTAVI Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* **7**, 1000-1008 (2022). <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.2695>
- 39 Mack, M. J. *et al.* Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Low-Risk Patients at Five Years. *N Engl J Med* **389**, 1949-1960 (2023). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307447>
- 40 Forrest, J. K. *et al.* 4-Year Outcomes of Patients With Aortic Stenosis in the Evolut Low Risk Trial. *J Am Coll Cardiol* **82**, 2163-2165 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.813>
- 41 Thyregod, H. G. H. *et al.* Transcatheter or surgical aortic valve implantation: 10-year outcomes of the NOTION trial. *Eur Heart J* **45**, 1116-1124 (2024). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae043>
- 42 Jørgensen, T. H. *et al.* Eight-year outcomes for patients with aortic valve stenosis at low surgical risk randomized to transcatheter vs. surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* **42**, 2912-2919 (2021). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab375>
- 43 Windecker, S. *et al.* Which patients with aortic stenosis should be referred to surgery rather than transcatheter aortic valve implantation? *Eur Heart J* **43**, 2729-2750 (2022). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac105>
- 44 Vincent, F. *et al.* Transcatheter Aortic Valve Replacement in Bicuspid Aortic Valve Stenosis. *Circulation* **143**, 1043-1061 (2021). <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.048048>
- 45 Borger, M. A. & David, T. E. Management of the valve and ascending aorta in adults with bicuspid aortic valve disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* **17**, 143-147 (2005). <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2005.02.005>
- 46 Halim, S. A. *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* **141**, 1071-1079 (2020). <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.040333>
- 47 Jørgensen, T. H. *et al.* Transcatheter Aortic Valve Implantation in Low-Risk Tricuspid or Bicuspid Aortic Stenosis: The NOTION-2 Trial. *Eur Heart J* (2024). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae331>
- 48 Yoon, S. H. *et al.* Bicuspid Aortic Valve Morphology and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* **76**, 1018-1030 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.005>
- 49 Dayan, V. *et al.* Outcome and Impact of Aortic Valve Replacement in Patients With Preserved LVEF and Low-Gradient Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* **66**, 2594-2603 (2015). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.076>
- 50 Bavishi, C., Balasundaram, K. & Argulian, E. Integration of Flow-Gradient Patterns Into Clinical Decision Making for Patients With Suspected Severe Aortic Stenosis and Preserved LVEF: A Systematic Review of Evidence and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* **9**, 1255-1263 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.035>

- 51 Annabi, M. S. *et al.* Comparison of Early Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement Versus Conservative Management in Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis Using Inverse Probability of Treatment Weighting: Results From the TOPAS Prospective Observational Cohort Study. *J Am Heart Assoc* **9**, e017870 (2020). <https://doi.org/10.1161/jaha.120.017870>
- 52 Freitas-Ferraz, A. B. *et al.* Aortic Stenosis and Small Aortic Annulus. *Circulation* **139**, 2685-2702 (2019). <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.038408>
- 53 Rodés-Cabau, J. *et al.* Impact of aortic annulus size on valve hemodynamics and clinical outcomes after transcatheter and surgical aortic valve replacement: insights from the PARTNER Trial. *Circ Cardiovasc Interv* **7**, 701-711 (2014). <https://doi.org/10.1161/circinterventions.114.001681>
- 54 Blankenberg, S. *et al.* Transcatheter or Surgical Treatment of Aortic-Valve Stenosis. *N Engl J Med* **390**, 1572-1583 (2024). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400685>
- 55 Meco, M. *et al.* Sutureless Perceval Aortic Valve Versus Conventional Stented Bioprostheses: Meta-Analysis of Postoperative and Midterm Results in Isolated Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc* **7** (2018). <https://doi.org/10.1161/jaha.117.006091>
- 56 Ensminger, S. *et al.* Rapid Deployment Versus Conventional Bioprosthetic Valve Replacement for Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* **71**, 1417-1428 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.065>
- 57 Fischlein, T. *et al.* Sutureless versus conventional bioprostheses for aortic valve replacement in severe symptomatic aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* **161**, 920-932 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.11.162>
- 58 Perez de Arenaza, D. *et al.* Randomized comparison of stentless versus stented valves for aortic stenosis: effects on left ventricular mass. *Circulation* **112**, 2696-2702 (2005). <https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.521161>
- 59 Dunning, J. *et al.* Stentless vs. stented aortic valve bioprostheses: a prospective randomized controlled trial. *European Heart Journal* **28**, 2369-2374 (2007). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm327>
- 60 Narang, S., Satsangi, D. K., Banerjee, A. & Geelani, M. A. Stentless valves versus stented bioprostheses at the aortic position: midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg* **136**, 943-947 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.06.016>
- 61 Yang, B. *et al.* Stentless Versus Stented Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis. *Ann Thorac Surg* **114**, 728-734 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2022.01.029>
- 62 Gersak, B. *et al.* Sutureless, rapid deployment valves and stented bioprosthesis in aortic valve replacement: recommendations of an International Expert Consensus Panel. *Eur J Cardiothorac Surg* **49**, 709-718 (2016). <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv369>
- 63 Goldstone, A. B. *et al.* Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. *N Engl J Med* **377**, 1847-1857 (2017). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613792>
- 64 Nicks, R., Cartmill, T. & Bernstein, L. Hypoplasia of the aortic root. The problem of aortic valve replacement. *Thorax* **25**, 339-346 (1970). <https://doi.org/10.1136/thx.25.3.339>
- 65 Manouguian, S. & Seybold-Epting, W. Patch enlargement of the aortic valve ring by extending the aortic incision into the anterior mitral leaflet. New operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* **78**, 402-412 (1979).
- 66 Yang, B. A novel simple technique to enlarge the aortic annulus by two valve sizes. *JTCVS Techniques* **5**, 13-16 (2021). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.xjtc.2020.10.038>
- 67 Mehaffey, J. H. *et al.* Aortic Annular Enlargement in the Elderly: Short and Long-Term Outcomes in the United States. *The Annals of Thoracic Surgery* **112**, 1160-1166 (2021). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.12.023>

- 68 Celiento, M. *et al.* Stability of aortic annulus enlargement during aortic valve replacement using a bovine pericardial patch: an 18-year clinical, echocardiographic, and angio-computed tomographic follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* **147**, 977-983 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.02.074>
- 69 Rocha, R. V. *et al.* Surgical Enlargement of the Aortic Root Does Not Increase the Operative Risk of Aortic Valve Replacement. *Circulation* **137**, 1585-1594 (2018). <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.030525>
- 70 Tam, D. Y. *et al.* Early and late outcomes following aortic root enlargement: A multicenter propensity score-matched cohort analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* **160**, 908-919.e915 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.09.062>
- 71 Shih, E. *et al.* Outcomes of aortic root enlargement during isolated aortic valve replacement. *J Card Surg* **37**, 2389-2394 (2022). <https://doi.org/10.1111/jocs.16645>
- 72 Yousef, S. *et al.* Impact of Aortic Root Enlargement on Patients Undergoing Aortic Valve Replacement. *The Annals of Thoracic Surgery* **115**, 396-402 (2023). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2022.05.052>
- 73 Englberger, L. *et al.* Importance of implant technique on risk of major paravalvular leak (PVL) after St. Jude mechanical heart valve replacement: a report from the Artificial Valve Endocarditis Reduction Trial (AVERT). *Eur J Cardiothorac Surg* **28**, 838-843 (2005). <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.09.014>
- 74 Tabata, M. *et al.* Simple interrupted suturing increases valve performance after aortic valve replacement with a small supra-annular bioprosthesis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **147**, 321-325 (2014). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.11.020>
- 75 Haqzad, Y., Loubani, M., Chaudhry, M., Ariyaratnam, P. & Briffa, N. Multicentre, propensity-matched study to evaluate long-term impact of implantation technique in isolated aortic valve replacement on mortality and incidence of redo surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **22**, 599-605 (2016). <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw015>
- 76 Feldman, T. E. *et al.* Effect of Mechanically Expanded vs Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement on Mortality and Major Adverse Clinical Events in High-Risk Patients With Aortic Stenosis: The REPRISE III Randomized Clinical Trial. *JAMA* **319**, 27-37 (2018). <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19132>
- 77 Okuno, T. *et al.* Prosthesis-Patient Mismatch Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With Supra-Annular and Intra-Annular Prostheses. *JACC Cardiovasc Interv* **12**, 2173-2182 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.07.027>
- 78 Abdel-Wahab, M. *et al.* 5-Year Outcomes After TAVR With Balloon-Expandable Versus Self-Expanding Valves: Results From the CHOICE Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv* **13**, 1071-1082 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.12.026>
- 79 Thiele, H. *et al.* Comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial. *European Heart Journal* **41**, 1890-1899 (2020). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa036>
- 80 Rodés-Cabau, J. *et al.* Balloon- vs Self-Expanding Valve Systems for Failed Small Surgical Aortic Valve Bioprostheses. *Journal of the American College of Cardiology* **80**, 681-693 (2022). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.05.005>
- 81 Allen, K. B. *et al.* Bioprosthetic Valve Fracture to Facilitate Transcatheter Valve-in-Valve Implantation. *Ann Thorac Surg* **104**, 1501-1508 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.04.007>
- 82 Hahn, R. T. *et al.* Comprehensive Echocardiographic Assessment of Normal Transcatheter Valve Function. *JACC: Cardiovascular Imaging* **12**, 25-34 (2019). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.04.010>

- 83 Herrmann, H. C. *et al.* Bioprosthetic Aortic Valve Hemodynamics: Definitions, Outcomes, and Evidence Gaps. *Journal of the American College of Cardiology* **80**, 527-544 (2022). <https://doi.org/doi:10.1016/j.jacc.2022.06.001>
- 84 Pibarot, P. *et al.* Standardized Definitions for Bioprosthetic Valve Dysfunction Following Aortic or Mitral Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology* **80**, 545-561 (2022). <https://doi.org/doi:10.1016/j.jacc.2022.06.002>
- 85 Lancellotti, P. *et al.* Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging†. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* **17**, 589-590 (2016). <https://doi.org/doi:10.1093/ehjci/jew025>
- 86 Bax, J. J. *et al.* Transcatheter Aortic Valve Replacement: Role of Multimodality Imaging in Common and Complex Clinical Scenarios. *JACC: Cardiovascular Imaging* **13**, 124-139 (2020). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.10.037>
- 87 Barker, M. *et al.* Standardized Invasive Hemodynamics for Management of Patients With Elevated Echocardiographic Gradients Post-Transcatheter Aortic Valve Replacement at Midterm Follow-Up. *Circ Cardiovasc Interv* **15**, e011243 (2022). <https://doi.org/doi:10.1161/circinterventions.121.011243>
- 88 Bapat, V. N. *et al.* Surgical Explantation After TAVR Failure: Mid-Term Outcomes From the EXPLANT-TAVR International Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions* **14**, 1978-1991 (2021). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.07.015>
- 89 Tang, G. H. L. *et al.* Explant vs Redo-TAVR After Transcatheter Valve Failure: Mid-Term Outcomes From the EXPLANTTORREDO-TAVR International Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions* **16**, 927-941 (2023). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.01.376>
- 90 Landes, U. *et al.* Outcomes of Redo Transcatheter Aortic Valve Replacement According to the Initial and Subsequent Valve Type. *JACC: Cardiovascular Interventions* **15**, 1543-1554 (2022). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.05.016>
- 91 Tarantini, G. *et al.* Transcatheter Aortic Valve Replacement in Failed Transcatheter Bioprosthetic Valves. *JACC: Cardiovascular Interventions* **15**, 1777-1793 (2022). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.07.035>
- 92 Huygens, S. A. *et al.* Bioprosthetic aortic valve replacement in elderly patients: Meta-analysis and microsimulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* **157**, 2189-2197.e2114 (2019). <https://doi.org/doi:10.1016/j.jtcvs.2018.10.040>
- 93 Rahimtoola, S. H. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation* **58**, 20-24 (1978). <https://doi.org/doi:10.1161/01.cir.58.1.20>
- 94 Pibarot, P. & Dumesnil, J. G. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol* **36**, 1131-1141 (2000). [https://doi.org/doi:10.1016/s0735-1097\(00\)00859-7](https://doi.org/doi:10.1016/s0735-1097(00)00859-7)
- 95 Head, S. J. *et al.* The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *Eur Heart J* **33**, 1518-1529 (2012). <https://doi.org/doi:10.1093/eurheartj/ehs003>
- 96 Sá, M. *et al.* Surgical aortic valve replacement and patient-prosthesis mismatch: a meta-analysis of 108 182 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* **56**, 44-54 (2019). <https://doi.org/doi:10.1093/ejcts/ezy466>
- 97 Sá, M. P. *et al.* Impact of Prosthesis-Patient Mismatch After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Meta-Analysis of Kaplan-Meier-Derived Individual Patient Data. *JACC Cardiovasc Imaging* **16**, 298-310 (2023). <https://doi.org/doi:10.1016/j.jcmg.2022.07.013>

- 98 Vriesendorp, M. D. *et al.* The fallacy of indexed effective orifice area charts to predict prosthesis–patient mismatch after prosthesis implantation. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* **21**, 1116-1122 (2020). <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa044>
- 99 Vriesendorp, M. D. *et al.* Why the categorization of indexed effective orifice area is not justified for the classification of prosthesis-patient mismatch. *J Thorac Cardiovasc Surg* **164**, 822-829.e826 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.10.123>
- 100 Vriesendorp, M. D. *et al.* The Clinical Implications of Body Surface Area as a Poor Proxy for Cardiac Output. *Structural Heart* **5**, 582-587 (2021). <https://doi.org/10.1080/24748706.2021.1968089>
- 101 Velders, B. J. J., Vriesendorp, M. D., Herrmann, H. C. & Klautz, R. J. M. The Ratio Fallacy of Prosthesis-Patient Mismatch. *JACC Cardiovasc Interv* **15**, 901 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.02.038>
- 102 Velders, B. J. J. *et al.* Do postoperative hemodynamic parameters add prognostic value for mortality after surgical aortic valve replacement? *JTCVS Open* (2023). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.xjon.2023.11.011>
- 103 Abbas, A. E. *et al.* Impact of Flow on Prosthesis-Patient Mismatch Following Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* **14**, e012364 (2021). <https://doi.org/10.1161/circimaging.120.012364>
- 104 Akinmolayemi, O. *et al.* Clinical and Echocardiographic Characteristics of Flow-Based Classification Following Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valve in PARTNER Trials. *JACC: Cardiovascular Imaging* **16**, 1-9 (2023). <https://doi.org/doi:10.1016/j.jcmg.2022.05.010>
- 105 Capodanno, D. *et al.* Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* **38**, 3382-3390 (2017). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx303>
- 106 Dvir, D. *et al.* Standardized Definition of Structural Valve Degeneration for Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves. *Circulation* **137**, 388-399 (2018). <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.030729>
- 107 Génèreux, P. *et al.* Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research. *J Am Coll Cardiol* **77**, 2717-2746 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.038>
- 108 Pibarot, P. *et al.* Structural Deterioration of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Bioprostheses in the PARTNER-2 Trial. *J Am Coll Cardiol* **76**, 1830-1843 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.049>
- 109 O’Hair, D. *et al.* Structural Valve Deterioration After Self-Expanding Transcatheter or Surgical Aortic Valve Implantation in Patients at Intermediate or High Risk. *JAMA Cardiol* **8**, 111-119 (2023). <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.4627>
- 110 Velders, B. J. J. *et al.* Current definitions of hemodynamic structural valve deterioration after bioprosthetic aortic valve replacement lack consistency. *JTCVS Open* (2024). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.xjon.2024.02.023>
- 111 Carltidge, T. R. G. *et al.* Detection and Prediction of Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration. *Journal of the American College of Cardiology* **73**, 1107-1119 (2019). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.056>