

## ПРОВОДНИ НАРУШЕНИЯ СЛЕД ТРАНСКАТЕТЪРНО АОРТНО КЛАПНО ИМПЛАНТИРАНЕ – ЧЕСТОТА, РАЗВИТИЕ И КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ

Ж. Колев<sup>1,2</sup>, В. Вълков<sup>1,2</sup>, А. Ангелов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Медицински университет „Проф. Д-р П. Стоянов“ – Варна  
<sup>2</sup>Първа клиника по кардиология, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна

## CONDUCTION DISORDERS AFTER TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION: INCIDENCE, DEVELOPMENT AND CLINICAL SIGNIFICANCE

Zh. Kolev<sup>1,2</sup>, V. Valkov<sup>1,2</sup>, A. Angelov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medical University – Varna  
<sup>2</sup>First Cardiology Clinic, University Hospital „Sveta Marina“ – Varna

**Резюме.** Транскатетърното аортно клапно протезиране постепенно се превръща в основен метод за лечение на високо-степенната аортна клапна стеноза. С постепенното разширяване на индикациите за процедурата и с повишаването на честотата на тежката аортна клапна стеноза поради застаряването на населението, броят на извършваните процедури ще расте. Въпреки минимално инвазивния характер на процедурата тя остава свързана с някои характерни за нея усложнения. Една част от тях са проводните нарушения след транскатетърна аортна клапна имплантация. Познаването на честотата на поява, развитието във времето и клиничното значение на този тип усложнения от процедурата е от голямо значение за правилното менажиране на пациентите. През последните години различни клинични изпитвания проучват усложненията от страна на проводната система след транскатетърно аортно клапно имплантиране. **Целта** на този литературен обзор е да се дискутират известните данни от литературата, свързани с честотата, развитието и клиничното значение предимно на новопоявилите се пълен ляв бедрен блок или на имплантирания постоянен електрокардиостимулатор след транскатетърно аортно клапно имплантиране.

**Ключови думи:** проводни нарушения, атриовентрикуларен блок, пълен ляв бедрен блок, транскатетърна аортна клапна имплантация, TAVI

**Адрес за кореспонденция:** д-р Жеко Колев, Първа клиника по кардиология, УМБАЛ „Света Марина“, бул. “Христо Смирненски” № 1, 9010 Варна, e-mail: Zheko.Kolev@mu-varna.bg

**Abstract.** Transcatheter aortic valve implantation is gradually becoming the main method of treatment for high-grade aortic valve stenosis. As the indications for the procedure gradually expand and the incidence of severe aortic valve stenosis increases, given the aging population, the number of procedures performed will grow. Despite the minimally invasive nature of the procedure, it remains associated with some inherent complications. One of them is the conduction disturbances after transcatheter aortic valve implantation. Knowledge of the incidence, evolution over time and clinical significance of this type of complications of the procedure is of great importance for the proper management of patients. In recent years, various clinical trials have investigated complications of the conduction system after transcatheter aortic valve implantation. **The purpose** of this literature review is to discuss established data from the literature related to the incidence, evolution, and clinical significance, primarily of new-onset complete left bundle branch block or permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation.

**Key words:** conduction disturbances, atrioventricular block, complete left bundle branch block, transcatheter aortic valve implantation, TAVI

**Address for correspondence:** Zheko Yankov Kolev, MD, First Cardiology Clinic, University Hospital „Sveta Marina“ – Varna, bul. “Hristo Smirnenski” № 1, 9010 Varna, e-mail: Zheko.Kolev@mu-varna.bg

## ВЪВЕДЕНИЕ

Дегенеративната аортна клапна стеноза е едно от основните предизвикателства за кардиолозите от десетилетия. След изява на симптоматика, болните с високостепенна аортна стеноза са с доказано неблагоприятна прогноза [1-3] (фиг. 1).

Първоначално единствен метод за лечение на тези пациенти е хирургичното аортно клапно протезиране. Голяма част от болните с високостепенна стеноза обаче са с много висок хирургичен риск, което води до развитието на по-малко инвазивна опция за лечение, а именно катетър-базираното. Стига се до развитието на транскатетърно аортно клапно имплантиране (transcatheter aortic valve implantation – TAVI). Първоначално Хенинг Андерсен публикува резултати от TAVI при свине от 1992г. [4]. По-късно, през 2002 г., Ален Крибие извършва първата транскатетърна аортна клапна имплантация при човек [5]. От тогава насам процедурата все повече се утвърждава като метод на избор при възрастни пациенти с висок хирургичен риск.

В последните препоръки за лечение на клапни сърдечни заболявания на Европейското кардиологично дружество [6], TAVI се препоръчва при по-възрастни пациенти ( $\geq 75$  години) или при тези, които са с висок хирургичен риск (STSPROM/EuroSCORE II  $> 8\%$ ) или неподходящи за операция [7-17]. Рандомизирани контролирани изпитвания са оценили двата начина на интервенция (хирургична или транскатетърна) в целия спектър на хирургичен риск при предимно много възрастни пациенти. Тези проучвания демонстрират, че TAVI е по-добър от медикаментозната терапия при пациенти с екстрем риск [7] и не е по-малостоеен от хирургичното аортно клапно протезиране при пациенти с висок [5-8] и среден риск при проследяване, продължаващо до 5 години [13-19]. По-новите проучвания PARTNER 3 и Evolut Low Risk показват, че TAVI не е по-малостоеен от хирургичното аортно клапно протезиране при



Фиг. 1. Аортна клапна стеноза при възрастни. Естествен ход (по Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. 1968. Circulation [1])

## INTRODUCTION

Degenerative aortic valve stenosis has been one of the main challenges for cardiologists for decades. Once symptomatic, patients with high-grade aortic stenosis have a proven adverse prognosis [1-3] (Fig. 1)

Initially, surgical aortic valve replacement was the only method of treatment for these patients. However, a large proportion of patients with high-grade stenosis are at very high surgical risk, leading to the development of a less invasive catheter-based treatment option, namely transcatheter aortic valve implantation (TAVI) procedure. Initially, Henning Andersen published results of TAVI in pigs in 1992 [4]. Later in 2002, Prof. Alain Cribier performed the first transcatheter aortic valve implantation in man [5]. Since then, the procedure has become increasingly established as the method of choice in adult patients with high surgical risk.

In the latest European Society of Cardiology recommendations for the treatment of valvular heart disease [6], transcatheter aortic valve implantation is recommended for older patients  $\geq 75$  years or those who are at high surgical risk (STSPROM/EuroSCORE II  $> 8\%$ ) or unsuitable for surgery [7-17]. Randomized controlled trials have evaluated both modes of intervention (surgical or transcatheter) across the whole spectrum of surgical risk in predominantly very elderly patients. These trials have demonstrated that transcatheter aortic valve implantation is superior to medical therapy in patients at extreme risk [7] and non-inferior to surgical aortic valve replacement in high- [11-14] and intermediate-risk patients at follow-up lasting up to 5 years [13-19]. The more recent PARTNER 3 and Evolut Low Risk trials have shown that transcatheter aortic valve implantation

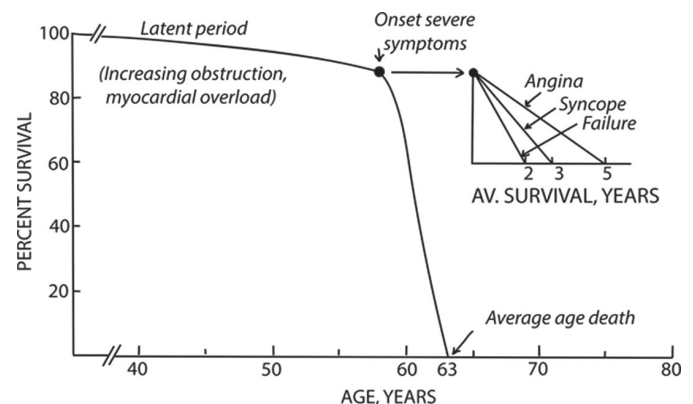


Fig. 1. Aortic valve stenosis in adults. Natural course (based on Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. 1968. Circulation [1])

нискорискови пациенти и 2-годишен срок на проследяване [20-23]. Очакванията са за разширяване на индикациите за TAVI към възрастни болни с умерен и дори нисък хирургичен риск. Предвид споменатото и данните за застаряване на населението се очаква броят на извършените транскатетърни аортни клапни имплантации да нараства. Поради тази причина е важно да се познават и характерните усложнения, свързани с процедурата. Честотата на съдовите усложнения, нуждата от постоянен кардиостимулатор и паравалвуларната регургитация са значимо по-високи след TAVI, докато тежката хеморагия, остро бъречно увреждане и новопоявилото се предсърдно мъждене са по-чести след хирургично аортно клапно протезиране. Имплантирането на пейсмейкър и новопоявеният се ляв бедрен блок може да имат дългосрочни последици [24-27] и тяхното познаване е от особено значение.

### **МЕХАНИЗЪМ НА ПОЯВА НА ПРОВОДНИТЕ НАРУШЕНИЯ СЛЕД TAVI**

Появата на перипроцедурни проводни нарушения може да се обясни с анатомичната близост на аортния корен и аортната клапа до проводната система на сърцето. Атриовентрикуларният възел е разположен субендокардно в септалната част на дясното предсърдие, като заедно с прилежащите входове към него, ангажира част от триъгълника на Кох и стои под аортния корен. Неговото продължение - снопът на Хис преминава наляво, навлизайки в централното фиброзно тяло на сърцето. Централното фиброзно тяло е зоната, където фиброзната тъкан на мембранозния септум, фиброзните пръстени на атриовентрикуларните клапи и на аортната клапа, образуват фиброзен континуитет. Спускаяки се в мембранозната част на междукамерната преграда, снопът на Хис се разделя на ляво и дясно бедро. В тази си част проводната система е разположена в зоната под аортния корен между некоронарното и дясното коронарно платно. От там лявото бедро продължава хода си субендокардно в мускулната част на междукамерната преграда от страната на лява камера [27] (фиг. 2). Това сравнително повърхностно разположение в изходния тракт на лява камера, в близост до субаортното пространство, обяснява потенциалните проводни нарушения в хода на TAVI [28].

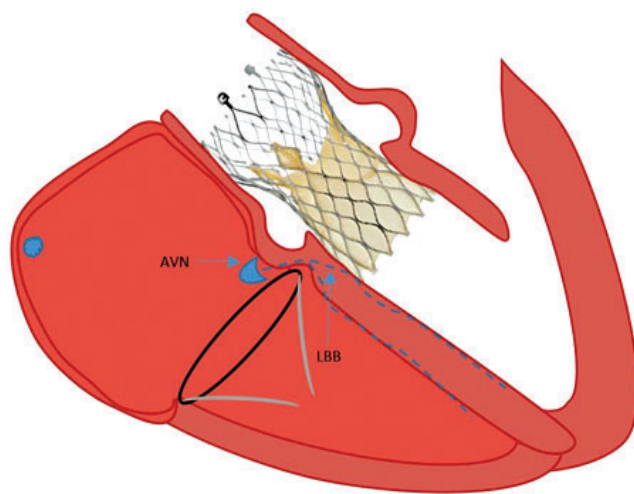
Известно е, че директната механична травма на проводната система от манипулирането с катетри и водачи в хода на процедурата или от самия стент на клапата, могат да доведат до новопоявил се ляв бедрен блок или до високостепенен атриовентрикуларен (AV) блок [29, 30]. Патоанатомични проучвания доказват ролята на локалното възпаление и оток,

is non-inferior to surgical aortic valve replacement in low-risk patients and 2-year follow-up [20–23]. The expectation is to expand the indications for transcatheter aortic valve implantation to adult patients with moderate and even low surgical risk. In view of the above and the evidence of an ageing population, the number of transcatheter aortic valve implantations performed is expected to increase. Therefore, it is important to know the typical complications associated with the procedure. The incidence of vascular complications, the need for a permanent pacemaker and paravalvular regurgitation are significantly higher after TAVI, whereas severe haemorrhage, acute kidney injury and new-onset atrial fibrillation are more common after surgical aortic valve replacement. Pacemaker implantation and new-onset left bundle branch block (LBBB) may have long-term consequences [24–26] and their knowledge is of particular importance.

### **MECHANISM OF OCCURRENCE OF CONDUCTION DISORDERS AFTER TAVI**

The occurrence of periprocedural conduction disorders can be explained by the anatomical proximity of the aortic root and aortic valve to the conduction system of the heart. The atrioventricular node is located subendocardially in the septal portion of the right atrium, and together with its adjacent inputs, it engages part of the Koch's triangle and lies below the aortic root. Its continuation bundle of His passes to the left entering the central fibrous body of the heart. The central fibrous body is the area where the fibrous tissue of the membranous septum, the fibrous rings of the atrioventricular valves and the aortic valve form a fibrous continuity. Descending into the membranous portion of the interventricular septum the bundle of His divides into left and right bundle branches. In this part, the conduction system is located in the area below the aortic root between the noncoronary and right coronary cusps. From there, the left bundle branch continues its course subendocardially into the muscular portion of the interventricular septum on the left ventricular side [27] (Fig. 2). This relatively superficial location in the left ventricular outflow tract near the subaortic area explains the potential conduction disturbances in the course of transcatheter aortic valve implantation [28].

It is known that direct mechanical injury to the conduction system from manipulation of catheters and guidewires during the procedure or from the valve stent itself can precipitate a newly developed left bundle branch block or high-grade atrioventricular (AV) block [29, 30]. Pathological studies have demonstrated the role of the local inflammation, oedema, localised



Използвани съкращения: AVN – атриовентрикуларен възел, LBB – ляво бедро на проводната система

Abbreviations used: AVN – atrioventricular node, LBB – left bundle branch

**Фиг. 2.** Анатомична близост между аортния корен, мембранозния септум и проводната система до клапната протеза

**Fig. 2.** Anatomical proximity between the aortic root, the membranous septum and the conduction system to the valve prosthesis

локализиран хематом и исхемията на околните тъкани, предизвикани от транскатетърното аортно клапно имплантиране, за появата на проводни нарушения [31].

## ЧЕСТОТА НА ПРОВОДНИТЕ НАРУШЕНИЯ СЛЕД TAVI

### Честота на новоимплантиран постоянен електрокардиостимулатор

Още в ранните етапи на проучване на TAVI като метод е наблюдавано, че честотата на имплантация на постоянен електрокардиостимулатор (ПЕКС) е по-висока спрямо тази при хирургичното аортно клапно протезиране. Налице е също значима вариабилност в честотата на имплантиран електрокардиостимулатор според вида на използваната система за транскатетърно аортно клапно протезиране. В метаанализ, включващ над 11 000 пациенти, интервенирани с ранно поколение транскатетърни системи, се посочва, че честота на новоимплантиран ПЕКС е от 13 до 17% [32, 33]. Тя е по-ниска (6%) при балон-разгъващите се системи SAPIEN и значимо по-висока (около 25%) при саморазгъващите се системи CoreValve. Разликата се дължи на различния механизъм на експанзия, качествата на стент-рамката, радиалните сили и дълбочината на имплантация под нивото на аортния анулус при двата вида системи. Съвременните проучвания с по-нови поколения клапни системи показват разлики в процентите. Няколко проучвания с ново поколение балон-разгъващи SAPIEN 3 системи показват малко по-висока честота на новоимплантиран ПЕКС – около 10-13% [34-36]. Последващите анализи определят това наблюдение като дължащо се вероятно на кривата на обучение с тези по-нови системи [37-39]. Още по-скорошни проучвания със SAPIEN 3 и SAPIEN 3 Ultra потвърждават това твърдение и демонстрират

haematoma and ischaemia of surrounding tissues induced by transcatheter aortic valve implantation, in the occurrence of conduction disturbances and have been described in previous studies [31].

## INCIDENCE OF CONDUCTION DISORDERS AFTER TAVI

### Incidence of newly implanted permanent pacemaker

Already in the early stages of the development of transcatheter aortic valve implantation as a methodology, the incidence of permanent pacemaker implantation was found to be higher compared to surgical aortic valve replacement. With this peculiarity, there was significant variability in the incidence according to the type of TAVI system used. A meta-analysis including over 11,000 patients intervened with early generation transcatheter systems reported an incidence of newly implanted pacemaker of 13 to 17% [32, 33]. The incidence is lower at 6% with the balloon-expandable SAPIEN (ESV) systems and significantly higher at around 25% with the self-expandable CoreValve (MCV) systems. The difference is due to the different expansion mechanism, stent-frame properties, radial forces and implantation depth below the level of the aortic anulus in the two types of systems. More recent studies with newer generations of valve systems have shown differences in rates. Several studies with newer-generation balloon-expandable SAPIEN 3 systems have shown slightly increased rates of newly implanted pacemaker of approximately 10-13% [34-36]. Subsequent analyses have identified this observation as likely due to a “learning curve” with those newer systems [37-39]. More recent studies with SAPIEN 3 and SAPIEN 3 Ultra confirm this claim and demonstrate

отново характерните за балон-разгъващите системи ниски честоти на необходимост от електрокардиостимулатор – 4,4-6,5% [20, 40, 41]. Тези проучвания също показват редуция в честотата при саморазгъващите се системи Evolut R и PRO до около 12-20% [21, 42, 43]. Някои по-малки серии демонстрират, че този процент може да бъде допълнително свален до и под 10% при висока експертиза на оператора и спазване на най-добрите процедурни практики [44-45]. Предвид вероятното разпространение в бъдеще на транскатетърното аортно клапно имплантиране към по-млади и ниско рискови пациенти, стремежът към понижаване на честотата на проводните нарушения остава важна цел.

Най-честата индикация за поставяне на ПЕКС след TAVI е високостепенният или пълният AV блок, които отговарят за 60 до 80% от случаите. Последвани са от синдрома на болния синусов възел и трифасцикуларния блок [46-49]. Голямата част от проводните нарушения след TAVI (> 90%) настъпват в първата постпроцедурна седмица, с медиана на имплантация на ПЕКС на третия ден [46, 48-50]. Късният високостепенен AV блок след ден 3 е изключително рядко събитие при пациенти с нормална електрокардиограма, без предхождащ десен бедрен блок, AV блок първа степен или нов ляв бедрен блок и се наблюдава в до 7% от случаите [51].

При пациентите с новоимплантиран ПЕКС след TAVI проучванията показват, че само 40% до 70% от тях остават пейсмейкър-зависими до първата година, без значение от използваната система за имплантация [46, 52]. С времето настъпва възстановяване на проводната система, като до 50% от пациентите вече не са зависими от постоянна електрокардиостимулация. В голяма част от случаите, това се случва още в първия месец след клапната имплантация [46]. Въпреки това значението на интермитентното включване на постоянния електрокардиостимулатор при тези болни, следва да не се омаловажава, защото и ниският процент стимулация може да бъде животоспасяващ, ако превантира кратки епизоди на значима брадикардия.

### **Честота на новопоявил се пълен ляв бедрен блок**

Новопоявил се пълен ляв бедрен блок (ПЛББ) се среща сравнително рядко след хирургично аортно клапно имплантиране, с докладвана честота от 4 до 8% [20, 53]. При транскатетърното аортно клапно протезиране с първо поколение системи за имплантация докладваният процент на новопоявил се ПЛББ е значително по-висок – от 4 до 60% [47]. Тук отново честотата варира и според вида на използваната система, като за първите поколения балон-разгъващи се клапи SAPIEN е от 10 до 25%,

again the low frequencies of need for pacemaker typical of balloon-expandable systems, 4.4%-6.5% [20, 40, 41]. More recent studies have also shown a reduction in incidence with the Evolut R and PRO self-expanding systems to around 12-20% [21, 42, 43]. Some smaller series have shown that this rate can be further lowered to and below 10% with high operator expertise and adherence to best procedural practices [44, 45]. Given the likely future spread of TAVI to younger and lower risk patients, the drive to lower the incidence of conduction disorders remains an important goal.

The most common indication for pacemaker placement after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is high-grade or complete AV block, which account for 60% to 80% of cases. This is followed by sick sinus syndrome and trifascicular block [46-49]. The majority of conduction disturbances after TAVI (>90%) occur in the first postprocedural week, with a median day 3 of pacemaker implantation [46, 48-50]. Late high-grade AV block after this early period was seen in up to 7% of cases. Being an extremely rare event in patients with a normal electrocardiogram without prior right bundle branch block, first-degree AV block, or new left bundle branch block [51].

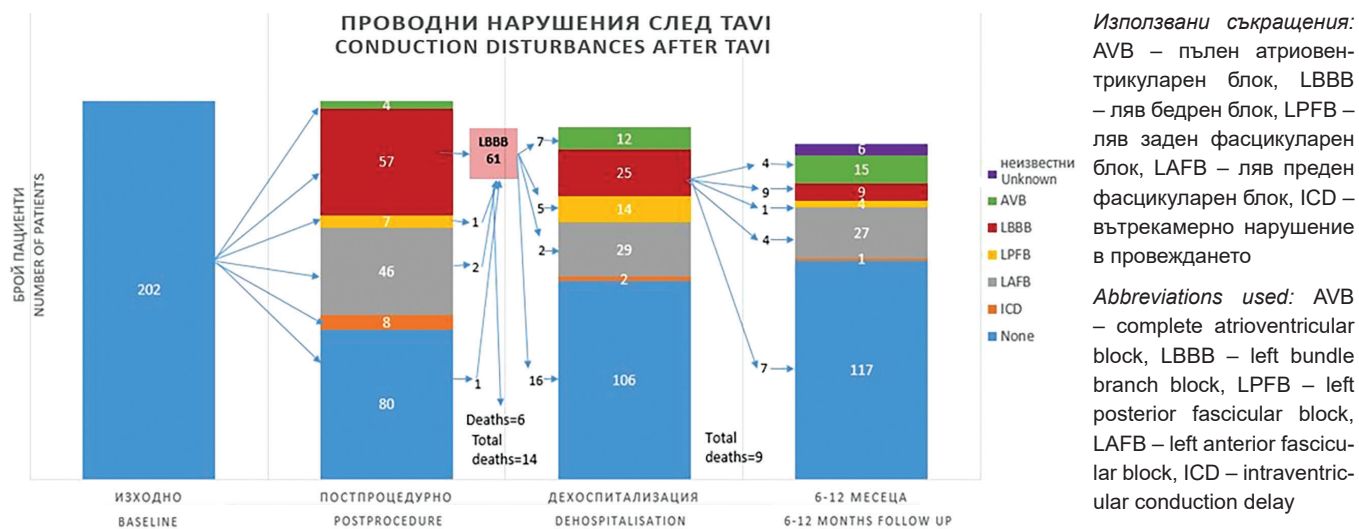
In patients with newly implanted pacemaker after transcatheter aortic valve implantation, studies have shown that only 40 to 70% remain pacemaker dependent in the first year, regardless of the implantation system used [46, 52]. Consequently, conduction system recovery occurs as 50% of patients are no longer dependent on permanent pacing. In the majority of cases, this occurs in the first month after valve implantation [46]. Although the importance of even intermittent activation of the pacemaker should not be overlooked, even a low rate of pacing can be lifesaving if it prevents brief episodes of significant bradycardia.

### **Incidence of new-onset complete left bundle branch block**

New-onset complete left bundle branch block is relatively rare after surgical aortic valve implantation with a reported incidence of 4 to 8% [20, 53]. In transcatheter aortic valve implantation with first-generation implantation systems, the reported rate of new-onset complete left bundle branch block is significantly higher ranging from 4 to 60% [47]. Here again, the incidence also varies according to the type of system used, ranging from 10 to 25% for first-generation balloon-expandable SAPIEN valves and 20 to 50% for self-expand-

а за саморазгъващите се CoreValve е от 20 до 50% [25, 26, 53-55]. В няколко проучвания с по-ново поколение балон-разгъващи системи за имплантация SAPIEN 3 се демонстрира честота на новопоявил се ПЛББ от 13 до 24%, подобна на по-старите поколения SAPIEN клапи [20, 25, 26]. Отново липсата на подобрение в честотата на ПЛББ (24%) със SAPIEN 3 се демонстрира в PARTNER 3. Интересно е, че новите поколения саморазгъващи се клапи Evolut R и Evolut R Pro изглежда се свързват със значитимо по-ниска честота на пълен ляв бедрен блок спрямо предшествениците си – от 18 до 28% [56-57]. Няколко проучвания изследват развитието във времето на новопоявили се ПЛББ след TAVI. Електрокардиографски анализ в тези проучвания показва, че ПЛББ се получава по време на процедурата в мнозинството от случаите и е много често транзитен, като в една трета от случаите не се наблюдава на електрокардиограмата преди дехоспитализация [58-59]. В групата с персистиращ ПЛББ при дехоспитализацията същият изчезва в 40% от случаите при по-дълго проследяване от 30 дни. По-нататъшно проследяване показва, че честотата се запазва сравнително постоянна [26, 46, 60-62] (фиг. 3). Следователно, новопоявеният се ПЛББ, който персистира след тридесетия ден, може да се приеме за хроничен. Късно появилият се ПЛББ след тридесетия ден е рядко срещан – при 2 до 2,5% от пациентите [26, 60].

able CoreValve valves [25, 26, 53-55]. Several studies with newer generation SAPIEN 3 balloon-expandable implantation systems have demonstrated an incidence of new-onset complete left bundle branch block of 13 to 24%, similar to older generations of SAPIEN valves [20, 25, 26]. Again, the lack of improvement in the incidence of complete left bundle branch block (24%), with SAPIEN 3 was demonstrated in the PARTNER 3 study. Interestingly, perhaps, the new generations of self-expanding Evolut R and Evolut R Pro valves appear to be associated with significantly fewer complete left bundle branch blocks compared with their predecessors, ranging from 18 to 28% [56-57]. Several studies have investigated the time course of new-onset complete left bundle branch block after TAVI. Electrocardiographic analysis in these studies showed that complete left bundle branch block occurs during the procedure in the majority of cases and is very often transient, with one-third of cases not seen on the electrocardiogram before dehospitalization [58-59]. In the group with persistent complete left bundle branch block at dehospitalization, the same disappeared in 40% of cases at longer follow-up of 30 days; further follow-up showed that the incidence remained relatively constant [26, 46, 60-62] (Fig. 3). Therefore, new-onset complete left bundle branch block that persists beyond the thirtieth day seems to be considered chronic. Late-onset left bundle branch block after the thirtieth day is rare in 2 to 2.5% of patients [26, 60].



**Фиг. 3.** Диаграма, показваща промяната на проводните нарушения с времето след процедурата. Повечето от случаите с пълен ляв бедрен блок показват, че той е преходен, регресиращ до по-лек тип проводна патология или прогресиращ до пълен атриовентрикуларен блок (по Urena M. et al., 2012 [58])

**Fig. 3.** Diagram showing the change in the conduction disturbances with time after the procedure. Most cases with complete left bundle branch block show that it is transient regressing to a less severe type of conduction pathology or progressing to a complete atrioventricular block (based on Urena M. et al., 2012 [58])

## КЛИНИЧНО И ПРОГНОСТИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА ПРОВОДНИТЕ НАРУШЕНИЯ СЛЕД TAVI

### Прогностично значение на новоимплантирания електрокардиостимулатор

Дългосрочното клинично значение на имплантацията на електрокардиостимулатор след транскатетърно аортно клапно протезиране остава спорно. От една страна, ПЕКС има явна протективна роля по отношение на високостепенния AV блок и потенциално животозастрашаващите брадиаритмии. От друга страна, хроничното деснокамерно апикално пейсиране е показало, че води до камерна диссинхрония, която може да доведе до ремоделиране на лявата камера и до понижаване на фракцията на изтласкване [63]. Няколко рандомизирани проучвания при други популации пациенти са демонстрирали неблагоприятните ефекти от хроничното деснокамерно апикално пейсиране, като повишен риск от предсърдно мъждене, камерни аритмии и сърдечна недостатъчност [64-66]. В популацията на TAVI пациенти имплантирането на ПЕКС е свързано също и с редукция на левокамерния ударен обем и по-слабо възстановяване на левокамерната систолна функция на шестия месец до една година [48, 67]. Скорошен голям метаанализ, включващ пациенти, преминали TAVI, показва, че новоимплантираният ПЕКС се свързва с покачване на общата едногодишна смъртност (RR 1.17; P < 0.001), но не и на сърдечно-съдовата смъртност (RR 0.84; P = 0.13). Повишение се наблюдава и при едногодишните хоспитализации за сърдечна недостатъчност (RR 1.18; P = 0.02) [68]. По-нова алтернатива на класическата апикална стимулация на дясната камера е стимулацията на проводната система, която има потенциала да намали електромеханичната диссинхрония, свързана с деснокамерната стимулация. Тя се състои в стимулиране на снопа на His (HBP) и/или стимулиране на зоната на лявото бедро (LBBAP). Неотдавнашно многоцентрово проучване показва, че пейсирането на проводната система е осъществимо при по-голямата част от пациентите, нуждаещи се от електрокардиостимулатор след TAVI. Процентът на успеваемост на HBP е по-нисък (63%) в сравнение с LBBAP (93%) [69]. LBBAP е свързана с по-ниски прагове на стимулиране в сравнение с HBP и по-високи амплитуди на R-вълната при имплантиране. Фракцията на изтласкване на лявата камера остава непроменена по време на средното проследяване от 12 ± 13,7 месеца [69]. Друг физиологичен начин на стимулиране е двукамерното пейсиране, осигурявано от устройствата за сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT). Такова устройство трябва да се обмисли при пациенти, показани за имплантиране на стан-

## CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CONDUCTION DISTURBANCES AFTER TAVI

### Prognostic significance of newly implanted pacemaker

The long-term clinical significance of pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation remains controversial. On the one hand, the pacemaker has a clear protective role with respect to high-grade AV block and potentially life-threatening bradyarrhythmias. On the other hand, chronic right ventricular apical pacing has been shown to lead to ventricular dyssynchrony, which may result in left ventricular remodeling and a decrease in ejection fraction [63]. Several randomized trials in other patient populations have demonstrated the deleterious effects of chronic right ventricular apical pacing such as increased risk of atrial fibrillation, ventricular arrhythmias, and heart failure [64-66]. In the TAVI patient population, pacemaker implantation was also associated with a reduction in left ventricular stroke volume and less recovery of left ventricular systolic function at six months to 1 year [48, 67]. A recent large meta-analysis including patients undergoing transcatheter aortic valve implantation showed that newly implanted pacemaker was associated with an increase in overall 1-year mortality (RR 1.17; P < 0.001), but not cardiovascular mortality (RR 0.84; P = 0.13). There was also an increase in one-year hospitalizations for heart failure (RR 1.18; P = 0.02) [68]. A newer alternative to classic right ventricular apical pacing is conduction system pacing which has the potential to reduce electromechanical dyssynchrony associated with right ventricular pacing. It consists of His bundle pacing (HBP) and/or left bundle branch area pacing (LBBAP). A recent multicenter study showed that conduction system pacing is feasible in the majority of patients requiring pacemakers post-TAVI. Success rates of HBP were lower (63%) compared to LBBAP (93%) [69]. LBBAP was associated with lower pacing thresholds compared with HBP and higher R-wave amplitudes at implantation. Left ventricular ejection fraction remained unchanged during a mean follow-up of 12 ± 13.7 months [69]. Another physiological way of pacing is the biventricular pacing provided by cardiac resynchronization-therapy (CRT) devices. Such a device should be con-

дартен електрокардиостимулатор след TAVI, които са с намалена фракция на изтласкване и се очаква да имат > 20% камерна стимулация. Неотдавнашно ретроспективно проучване с голям брой пациенти, подложени на TAVI, показва, че имплантирането на CRT устройства е свързано с по-добра преживяемост в сравнение с имплантирането на стандартни кардиостимулатори с деснокамерно пейсиране [70]. Също така е вероятно, като съдим по други популации с ПЕКС, че ще са налице допълнителни дългосрочни рискове, свързани с имплантирането на ПЕКС след TAVI, като дисфункция на устройството, инфекции и трикуспидална регургитация. Необходими са проучвания с дългосрочно проследяване за регистриране на тези късни усложнения, които ще се наблюдават по-често при прилагане на TAVI при по-млади и нискорискови популации.

В настоящата епоха на повишено внимание към използването на финансовите ресурси е важно да се вземе предвид и фактът, че новоимплантираният пейсмейкър е важен фактор за перипроцедурните разходи. Проучванията показват, че имплантирането на електрокардиостимулатор след транскатетърно аортно клапно протезиране е свързано с по-голяма продължителност както на престоя в интензивното отделение, така и на общия болничен престой [68, 71]. Няколко анализа също така показваха отрицателното въздействие на новоимплантирания пейсмейкър върху икономическата рентабилност на транскатетърното аортно клапно протезиране [72, 73]. Разходите вероятно ще продължат да се увеличават с течение на времето при по-млади пациенти, които може да се нуждаят от бъдещи интервенции, свързани с устройството.

#### **Клинично значение на новопоявилia се пълнен ляв бедрен блок**

Клиничното значение на новопоявилia се и персистиращ пълнен ляв бедрен блок след TAVI е не докрай изяснено. Няколко ранни обсервационни проучвания показват връзка между новопоявилia се ПЛББ и повишената дългосрочна (> 1 година) обща и сърдечно-съдова смъртност [25, 60, 74, 75], докато други проучвания не успяват да докажат подобна връзка [58, 59, 61, 66-78]. Разликите в резултатите на тези ранни проучвания може да се дължат на разлики в дефиницията, използвана за ПЛББ, недостатъчното проследяване и включването на високорискови пациенти с голяма обща смъртност и множество рискови фактори. С напредването на проучванията в тази област обаче става все по-ясно, че пълният ляв бедрен блок след транскатетърно аортно клапно протезиране се свързва с неблагоприятни дългосрочни събития, включително смъртност. Скоросен метаанализ, включващ близо

sidered in patients undergoing device implantation after TAVI, who have reduced ejection fraction and are expected to have > 40% ventricular pacing. A recent retrospective study with a large number of patients undergoing TAVI showed that CRT-device implantation was associated with improved survival compared to non-CRT-device implantation [70]. It is also likely, judging from other pacemaker populations, that there will be additional long-term risks associated with pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation, such as device dysfunction, infection, and tricuspid regurgitation. Long-term follow-up studies are needed to record these late complications, which will be seen more frequently with the use of TAVI in younger and low-risk populations.

In the current era of increased attention to the use of financial resources, it is important to consider the fact that a newly implanted pacemaker is an important factor in periprocedural costs. Studies have shown that pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement is associated with longer lengths of both ICU and total hospital stay [68, 71]. Several recent analyses have also demonstrated the negative impact of a newly implanted pacemaker on the cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation [72, 73]. Costs are likely to continue to increase over time in younger patients who may require future device-related interventions.

#### **Clinical significance of new-onset complete left bundle branch block**

The clinical significance of new-onset, persistent complete bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation is incompletely understood. Several early observational studies showed an association between new onset LBBB and increased long-term (> 1 year) total and cardiovascular mortality [25, 60, 74, 75], whereas other studies failed to demonstrate such an association [58, 59, 61, 68, 76-78]. Differences in the results of this early study may be due to differences in the definition used for complete left bundle branch block, insufficient follow-up, and the inclusion of high-risk patients with high total mortality and multiple risk factors. However, as research in this area has progressed, it has become increasingly clear that post-TAVI LBBB is associated with adverse long-term events including mortality. A recent meta-analysis involving nearly eight thousand

8000 пациенти показва, че новопоявеният се ПЛББ след TAVI се асоциира с повишен риск от обща (RR 1.32;  $P < 0.001$ ) и сърдечно-съдова смъртност (RR 1.46;  $P < 0.001$ ), както и повече хоспитализации за сърдечна недостатъчност при едногодишно проследяване (RR 1.35;  $P < 0.02$ ) [68]. Притеснителни са и данните от голям анализ на PARTNER 2 проучването, включващо умеренорискови пациенти, подложени на TAVI. Двугодишното им проследяване също показва, че новопоявеният се ПЛББ е значим маркер за повишена обща (HR 1.98;  $P < 0.001$ ) и сърдечно-съдова смъртност (HR 2.66;  $P < 0.001$ ) [26]. Следователно новопоявеният се ПЛББ ще представлява притеснение с нарастващото разпространение в бъдеще на TAVI към по-млади и нискорискови пациенти с очаквана по-дълга преживяемост. Извън смъртността ПЛББ след TAVI е показал корелация с удължен болничен престой и по-висока честота на повторни хоспитализации [26, 61]. Той се асоциира и с по-висока честота на нужда от имплантация на постоянен електрокардиостимулатор до 30-ия ден и при по-дълго проследяване [26, 61, 78]. Обезпокоително е, че проспективното многоцентрово проучване MARE, в което са използвани имплантируеми сърдечни монитори при 103-ма пациенти с персистиращ новопоявил ПЛББ след TAVI, показва значими брадиаритмични събития при 20% от пациентите при проследяването. От тези събития 76% са били без значима клинична симптоматика [62]. Тези данни повдигат въпроса дали не е оправдано по-дългосрочното инвазивно мониториране на сърдечния ритъм при пациенти с новопоявил се ПЛББ или друго значимо проводно нарушение след TAVI. Точният механизъм, по който ПЛББ след TAVI повишава смъртността при тези пациенти, остава неясен. Най-очевидната потенциална причина е прогресията на проводното нарушение до животозастрашаваща аритмия като високостепенен или пълен атриовентрикуларен блок. Анализ на късната сърдечна смъртност след TAVI показва, че новопоявеният се ПЛББ, особено с QRS-комплекс над 160 ms, е независим предиктор на внезапната сърдечна смърт. Друг потенциален механизъм за повишената смъртност е прогресията на сърдечната недостатъчност, като няколко проучвания показват наличие на камерна дисинхрония и влошаване на левокамерната систолна функция при тези пациенти [26, 58, 61, 71, 77]. Вътрекамерната дисинхрония също така се смята за важен фактор в камерната аритмогенеза и подобряването на синхрона води до редукция на камерните аритмии [79]. Пълният ляв бедрен блок оказва отрицателно влияние върху диастолната функция на лявата камера при пациенти с дилатативна кардиомиопатия. Влошаването на диастолната функция се наблюдава и в случаите на

patients showed that new-onset complete left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation was associated with an increased risk of total (RR 1.32;  $P < 0.001$ ) and cardiovascular mortality (RR 1.46;  $P < 0.001$ ), as well as more hospitalizations for heart failure at 1-year follow-up (RR 1.35;  $P < 0.02$ ) [68]. Also of concern are data from a large analysis of the PARTNER 2 trial involving moderate-risk patients undergoing TAVI. Their 2-year follow-up also showed that new-onset left bundle branch block was a significant marker of increased total (HR 1.98;  $P < 0.001$ ) and cardiovascular mortality (HR 2.66;  $P < 0.001$ ) [26]. Therefore, new-onset complete left bundle branch block will be a concern with the increasing future prevalence of TAVI in younger and lower risk patients with expected longer survival. Beyond mortality, new onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation has shown correlation with prolonged hospital stay and higher rates of rehospitalization [26, 61]. New-onset LBBB was also associated with a higher incidence of needing permanent pacemaker implantation by day 30 and within longer follow-up [26, 61, 78]. Worryingly, the prospective, multicenter MARE study, which used implantable cardiac monitors in 103 patients with persistent new onset left bundle branch block after TAVI, showed significant bradyarrhythmic events in 20% of patients at follow-up. Of these events, 76% were without significant symptoms [62]. These data raise the question of whether longer-term invasive cardiac rhythm monitoring is warranted in patients with new-onset complete left bundle branch block or other significant conduction abnormality after TAVI. The exact mechanism by which post-TAVI LBBB increases mortality in these patients remains unclear. The most obvious potential cause is progression of the conduction disorder to a life-threatening arrhythmia such as high-grade or complete atrioventricular block. An analysis of late cardiac mortality after TAVI showed that new-onset LBBB especially with QRS complex over 160 milliseconds was an independent predictor of sudden cardiac death. Another potential mechanism for increased mortality is progression of heart failure as several studies have shown the presence of ventricular dyssynchrony and worsening left ventricular systolic function in patients with new-onset complete left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement [26, 58, 61, 71, 77]. Intraventricular dyssynchrony is also thought to be an important factor in ventricular arrhythmogenesis, and improvement in synchrony leads to a reduction in ventricular arrhythmias [79]. Complete left bundle branch block also influences

новопоявил се ПЛББ след TAVI в някои проучвания [80, 81]. Сложното взаимодействие между тези възможни механизми, водещи до нежелани събития при пациенти с новопоявил се ПЛББ, усложнява менажирането им и следва да бъде допълнително проучено.

### **ПРЕПОРЪКИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРОВОДНИ НАРУШЕНИЯ СЛЕД TAVI**

Според препоръките на Европейското кардиологично дружество от 2021 г. за кардиостимулация и сърдечна ресинхронизираща терапия [82] пациентите без новопоявили се проводни нарушения след TAVI са с много нисък риск от развитие на високостепенен атриовентрикуларен блок [77, 83, 84]. Имплантирането на постоянен пейсмейкър изглежда оправдано при пациенти с интрапроцедурен пълнен или високостепенен атриовентрикуларен блок, който персистира 24-48 часа след TAVI и при пациенти с новопоявили се алтерниращи ляв и десен бедрен блок. Електрокардиографските предиктори за нужда от постоянна кардиостимулация, като удълженият PR-интервал, левият преден хемиблок и особено пълният десен бедрен блок, който е идентифициран като най-постоянния и мощен предиктор за нужда от имплантиране на постоянен кардиостимулатор, трябва да бъдат взети предвид при процедурното планиране, в това число изборът на клапа система, височината на имплантиране и нуждата от балонна пост-дилатация. Понастоящем няма доказателства в подкрепа на имплантирането на ПЕКС като „профилактична“ мярка преди TAVI при асимптомни пациенти или при пациенти, които не отговарят на стандартните индикации за имплантиране на кардиостимулатор. При пациенти с вече съществуващ десен бедрен блок и новопоявил се преходен атриовентрикуларен блок, удължаване на проводното време или промяна в оста на QRS-комплекса трябва да се обмисли имплантирането на постоянен пейсмейкър [82]. При пациенти с новопоявил се ПЛББ с QRS-комплекс по-широк от 150 ms, или PR > 240 ms, трябва да се обмисли система за амбулаторно продължително ЕКГ мониториране (имплантируем монитор или външно устройство) за 7-30 дни или електрофизиологично изследване (ЕФИ) [85-87]. Ако се обмисля ЕФИ, то трябва да се извърши  $\geq 3$  дни след TAVI. Забавянето в HV-проводното време  $\geq 70$  ms при ЕФИ може да се счита за индикация за постоянна електрокардиостимулация [88-90]. Научен експертен панел от Американското кардиологично дружество категоризира пациентите с проводни нарушения след TAVI в 5 групи според техните изходни и постпроцедурни ЕКГ отклонения

left ventricular diastolic function in patients with dilated cardiomyopathy, with new-onset LBBB after TAVI leading to diastolic dysfunction in some studies [80, 81]. The complex interplay between these possible mechanisms leading to adverse events in patients with new-onset LBBB complicates their management and should be further investigated.

### **RECOMMENDATIONS FOR MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CONDUCTION DISORDERS AFTER TAVI**

Based on the European Society of Cardiology 2021 Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy [82] patients without new conduction disturbances post-TAVI are at very low risk of developing high-degree atrioventricular block [77,83,84]. Permanent pacemaker implantation appears warranted in patients with intraprocedural complete or high-degree atrioventricular block that persists for 24 – 48 hours after TAVI and in patients with new onset alternating left and right bundle branch blocks. Electrocardiographic predictors for permanent pacing like PR-interval prolongation, left anterior hemiblock and especially RBBB, which has been identified as the most consistent and powerful predictor for permanent pacemaker implantation, should be incorporated into procedural planning including transcatheter heart valve selection, implantation height, and balloon post dilatation. There is currently no evidence to support permanent pacemaker implantation as a ‘prophylactic’ measure before TAVI in asymptomatic patients or in patients who do not meet the standard indications for pacemaker implantation. Patients with pre-existing right bundle branch block with new transient high-degree AVB, PR prolongation, or QRS axis change should be considered for permanent pacemaker implantation [82]. Ambulatory continuous ECG monitoring (implantable or external) for 7-30 days or electrophysiologic study (EPS) should be considered for patients with new LBBB with a QRS wider than 150 ms or PR > 240 ms [85-87]. EPS should be performed  $\geq 3$  days after TAVI. Conduction delay with HV  $\geq 70$  ms may be considered positive for permanent pacing [88-90]. A scientific expert panel from the Journal of the American College of Cardiology categorized patients with TAVI-related conduction disturbances into five groups

и очертава практически насоки за поведение, съобразени с всяка група [91]. В зависимост от риска от брадиаритмия, изискваща ПЕКС във всяка група, алгоритъмът предлага препоръки за това, колко дълго да продължи наличието на временната електрокардиостимулация (ВЕКС), телеметричното наблюдение, кога да се дехоспитализират и дали да се обмисли постоянен електрокардиостимулатор, електрофизиологично изследване или амбулаторно наблюдение на ритъма (фиг. 4).

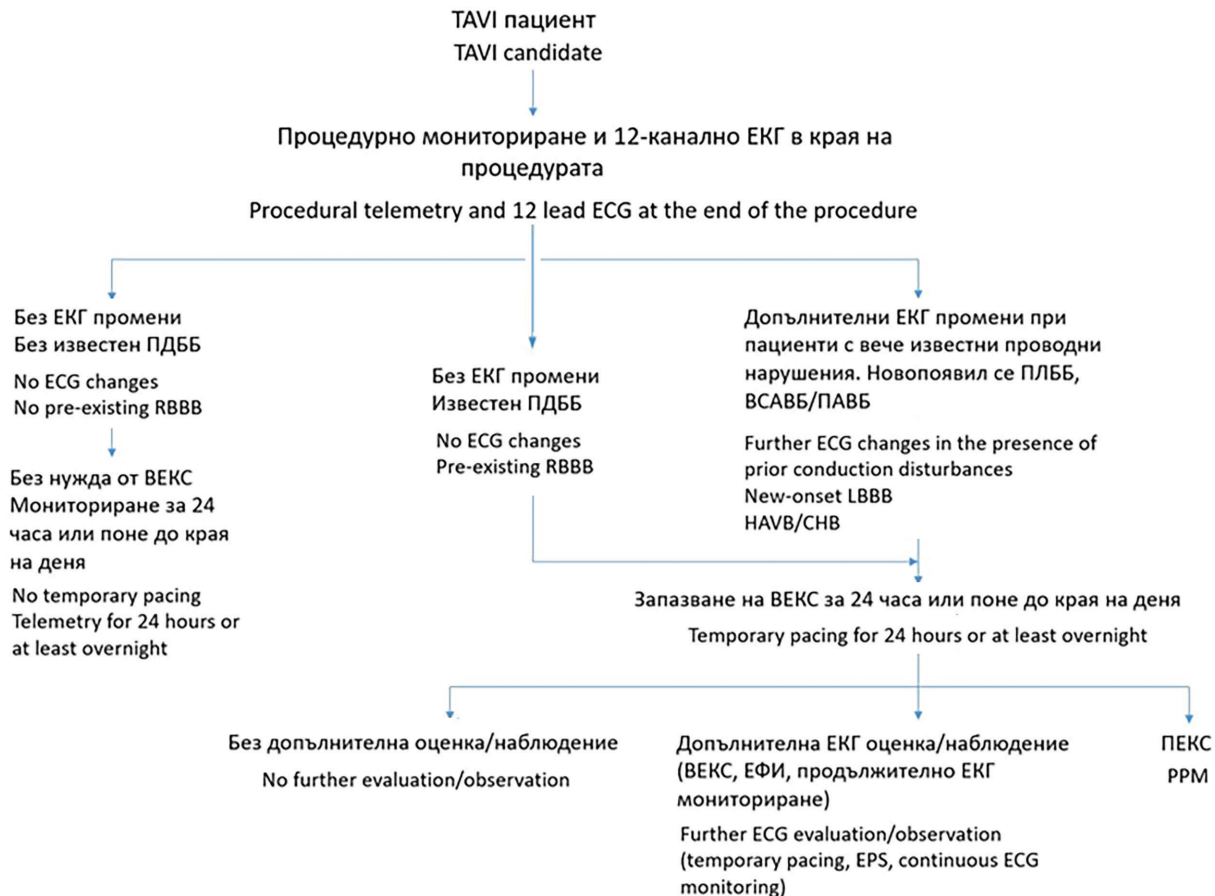
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Транскатетърното аортно клапно протезиране се прилага все по-често като метод за лечение на високостепенната симптоматична аортна клапна стеноза при пациенти в целия спектър на хирургичен риск. Въпреки значимия напредък в технологичен аспект и

according to their baseline and post-procedure EKG abnormalities and outlined practical management approaches tailored to each group [91]. Depending on the risk of bradyarrhythmia requiring a pacemaker in each group, the algorithm offers recommendations on how long to continue temporary pacing and telemetry monitoring, when to discharge patients from the hospital, and whether to consider a permanent pacemaker, electrophysiologic testing, or outpatient rhythm monitoring (Fig. 4).

## CONCLUSION

Transcatheter aortic valve replacement is increasingly being used as a treatment for high-grade symptomatic aortic valve stenosis in patients across



Използвани съкращения: ЕКГ – електрокардиограма, ПДББ – пълен десен бедрен блок, ВЕКС – временен електрокардиостимулатор, ВСАВБ – високостепенен атриовентрикуларен блок, ПАВБ – пълен атриовентрикуларен блок, ЕФИ – електрофизиологично изследване, ПЕКС – постоянен електрокардиостимулатор

ECG – electrocardiogram; EPS – electrophysiologic study; LBBB – left bundle branch block; PPM – permanent pacemaker; RBBB – right bundle branch block; TAVI – transcatheter aortic valve implantation

Фиг. 4. Примерен алгоритъм за поведение при новопоявили се проводни нарушения след TAVI

Fig. 4. Algorithm on how best to manage conduction disturbances that develop after TAVI

в усъвършенстването на техниката на имплантация постпроцедурните проводни нарушения, налагащи имплантация на постоянен електрокардиостимулатор, и новопоявляват се пълен ляв бедрен блок остават сравнително често усложнение. Появата на тези усложнения най-често се дължи на механична травма на проводната система на сърцето поради анатомичната ѝ близост до зоната на клапно имплантиране. Честотата на поява на тези нарушения е зависима от вида на използваната система за клапно имплантиране, като честотата е по-висока за само-разгъващите се клапи. Немалка част от проводните нарушения търпят динамично развитие в първите дни след процедурата. Последните доказателства в литературата подсказват неблагоприятно клинично значение на новопоявлява се хроничен пълен ляв бедрен блок постпроцедурно, докато значението на новоимплантирания пейсмейкър остава неясно и е необходимо допълнително дългосрочно проследяване. Познаването на честотата на поява, развитието във времето и клиничното значение на този тип усложнения от транскатетърното аортно клапно имплантиране е от голямо значение за правилното менажиране на пациентите.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

### Библиография/References

- Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968 Jul;38(1 Suppl):61-7. doi: 10.1161/01.cir.38.1s5.v-61.
- Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, et al. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1988 Jan 1;61(1):123-30. doi: 10.1016/0002-9149(88)91317-3.
- Bouma BJ, van Den Brink RB, van Der Meulen JH, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart*. 1999 Aug;82(2):143-8. doi: 10.1136/hrt.82.2.143.
- Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J*. 1992 May;13(5):704-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060238.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3006-8. doi: 10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597-607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232.
- Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, et al. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jun 7;67(22):2565-74. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.506.

the spectrum of surgical risk. Despite significant advances in technology and in refinement of implantation technique, postprocedural conduction disturbances requiring permanent pacemaker implantation and new-onset complete left bundle branch block remain a relatively common complication. The occurrence of these complications is most often due to mechanical trauma to the conduction system of the heart because of its anatomic proximity to the area of valve implantation. The incidence of these disorders is dependent on the type of valve implantation system used, with a higher incidence for self-expanding valves. Quite a few conduction disturbances undergo dynamic change in the first days after the procedure. Recent evidence in the literature suggests an adverse clinical significance of newly developed chronic complete left bundle branch block postprocedurally, while the significance of the newly implanted pacemaker remains unclear and further long-term follow-up is required.

*No conflict of interest was declared*

- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364(23):2187-98. doi: 10.1056/NEJMoa1103510.
- Mack MJ, Leon MB, Smith CR, 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*. 2015 Jun 20;385(9986):2477-84. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60308-7.
- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014 May 8;370(19):1790-8. doi: 10.1056/NEJMoa1400590.
- Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 26;65(20):2184-94. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.014.
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1514616.
- Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 2016 May 28;387(10034):2218-25. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30073-3.
- Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1321-1331. doi: 10.1056/NEJMoa1700456.
- Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020 Jan 29;382(9):799-809. doi: 10.1056/NEJMoa1910555.

17. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, et al. 5-Year Outcomes of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec 4;72(22):2687-2696. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2146.
18. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jørgensen TH, et al. Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes From the NOTION Randomized Clinical Trial in Patients at Lower Surgical Risk. *Circulation*. 2019 Jun 11;139(24):2714-2723. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036606.
19. Siontis GC, Praz F, Pilgrim T, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016 Dec 14;37(47):3503-3512. doi: 10.1093/eurheartj/ehw225.
20. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695-705.
21. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1706-15.
22. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019 Oct 7;40(38):3143-3153. doi: 10.1093/eurheartj/ehz275.
23. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, et al. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar 9;77(9):1149-1161. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.052.
24. Greason KL, Lahr BD, Stulak JM, et al. Long-Term Mortality Effect of Early Pacemaker Implantation After Surgical Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2017 Oct;104(4):1259-1264. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.01.083.
25. Auffret V, Puri R, Urena M, et al. Conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement: current status and future perspectives. *Circulation* 2017;136:1049-69.
26. Nazif TM, Chen S, George I, et al. New-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement is associated with adverse long-term clinical outcomes in intermediate-risk patients: an analysis from the PARTNER II trial. *Eur Heart J* 2019;40:2218-27.
27. Piazza N, de Jaegere P, Schultz C, et al. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv* 2008;1:74-81.
28. Shu-I Lin, Mizuki Miura, Ana Paula Tagliari, et al. Intraventricular Conduction Disturbances After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Interventional Cardiology Review* 2020;15:e11.
29. Young Lee M, Chilakamarri Yeshwant S, Chava S, et al. Mechanisms of heart block after transcatheter aortic valve replacement - cardiac anatomy, clinical predictors and mechanical factors that contribute to permanent pacemaker implantation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2015;4:81-5.
30. Hamdan A, Guetta V, Klempfner R, et al. Inverse relationship between membranous septal length and the risk of atrioventricular block in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1218-28.
31. Moreno R, Dobarro D, López de Sá E, et al. Cause of complete atrioventricular block after percutaneous aortic valve implantation: insights from a necropsy study. *Circulation*. 2009 Aug 4;120(5):e29-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849281.
32. Siontis GC, Juni P, Pilgrim T, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:129-40.
33. Khatri PJ, Webb JG, Rodés-Cabau J, et al. Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of contemporary studies. *Ann Intern Med* 2013;158:35-46.
34. Kodali S, Thourani VH, White J, et al. Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 2016;37:2252-62.
35. Wendler O, Schymik G, Treede H, et al. SOURCE 3: 1-year outcomes post-transcatheter aortic valve implantation using the latest generation of the balloon-expandable transcatheter heart valve. *Eur Heart J* 2017;38:2717-26.
36. Webb J, Gerosa G, Lefèvre T, et al. Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2235-43.
37. De Torres-Alba F, Kaleschke G, Diller GP, et al. Changes in the pacemaker rate after transition from Edwards SAPIEN XT to SAPIEN 3 transcatheter aortic valve implantation: the critical role of valve implantation height. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:805-13.
38. Mauri V, Reimann A, Stern D, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2200-9.
39. Schwerg M, Fulde F, Dreger H, et al. Optimized implantation height of the Edwards SAPIEN 3 valve to minimize pacemaker implantation after TAVI. *J Interv Cardiol* 2016;29:370-4.
40. Nazif T, Daniels D, McCabe J, et al. editors. Real-world experience with the SAPIEN 3 Ultra TAVR: a propensity matched analysis from the United States. *Transcatheter Valve Therapies*; 2020.
41. Saia F, Gandolfo C, Palmerini T, et al. In-hospital and thirty-day outcomes of the SAPIEN 3 Ultra balloon-expandable transcatheter aortic valve: the S3U registry. *EuroIntervention* 2020;15:1240-7.
42. Forrest JK, Kaple RK, Tang GHL, et al. Three generations of self-expanding transcatheter aortic valves: a report from the STS/ACC TVT registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:170-9.
43. Forrest JK, Mangi AA, Popma JJ, et al. Early outcomes with the evolut PRO repositionable self-expanding transcatheter aortic valve with pericardial wrap. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:160-8.
44. Jilaihawi H, Zhao Z, Du R, et al. Minimizing permanent pacemaker following repositionable self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:1796-807.
45. Tang GHL, Zaid S, Michev I, et al. „Cusp-Overlap“ view simplifies fluoroscopy-guided implantation of self-expanding valve in transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1663-5.
46. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TRAnScatheTer Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:60-9.
47. Steinberg BA, Harrison JK, Frazier-Mills C, et al. Cardiac conduction system disease after transcatheter aortic valve replacement. *Am Heart J* 2012;164:664-71.
48. Urena M, Webb JG, Tamburino C, et al. Permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation: impact on late clinical outcomes and left ventricular function. *Circulation* 2014;129:1233-43.
49. Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, et al. Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:493-501.
50. Erkapic D, De Rosa S, Kelava A, et al. Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation: a comprehensive analysis of the literature. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:391-7.
51. Nazif TM, Chen S, Kodali SK. Disarming the ticking time bomb: post-procedure electrocardiography predictors of high-degree conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1527-30.
52. Meduri CU, Kereiakes DJ, Rajagopal V, et al. Pacemaker implantation and dependency after transcatheter aortic valve replacement in the REPRISÉ III trial. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012594.
53. Poels TT, Houthuizen P, Van Garsse LA, et al. Frequency and prognosis of new bundle branch block induced by surgical aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:e47-53.
54. van der Boon RM, Nuis RJ, Van Mieghem NM, et al. New conduction abnormalities after TAVI—frequency and causes. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:454-63.

55. Panchal HB, Barry N, Bhatheja S, et al. Mortality and major adverse cardiovascular events after transcatheter aortic valve replacement using Edwards valve versus CoreValve: a meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2016;17:24-33.
56. Finkelstein A, Steinvil A, Rozenbaum Z, et al. Efficacy and safety of new-generation transcatheter aortic valves: insights from the Israeli transcatheter aortic valve replacement registry. *Clin Res Cardiol* 2019;108:430-7.
57. Zaid S, Sengupta A, Okoli K, et al. Novel anatomic predictors of new persistent left bundle branch block after evolut transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2020;125:1222-9.
58. Urena M, Mok M, Serra V, et al. Predictive factors and long-term clinical consequences of persistent left bundle branch block following transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1743-52.
59. Testa L, Latib A, De Marco F, et al. Clinical impact of persistent left bundle-branch block after transcatheter aortic valve implantation with CoreValve Revalving System. *Circulation* 2013;127:1300-7.
60. Houthuizen P, van der Boon RM, Urena M, et al. Occurrence, fate and consequences of ventricular conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2014;9:1142-50.
61. Nazif TM, Williams MR, Hahn RT, et al. Clinical implications of new-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement: analysis of the PARTNER experience. *Eur Heart J* 2014;35:1599-607.
62. Rodés-Cabau J, Urena M, Nombela-Franco L, et al. Arrhythmic burden as determined by ambulatory continuous cardiac monitoring in patients with new-onset persistent left bundle branch block following transcatheter aortic valve replacement: the MARE study. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1495-505.
63. Sweeney MO, Hellkamp AS. Heart failure during cardiac pacing. *Circulation* 2006;113:2082-8.
64. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, et al. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:614-23.
65. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932-7.
66. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115-23.
67. Dizon JM, Nazif TM, Hess PL, et al. Chronic pacing and adverse outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Heart* 2015;101:1665-71.
68. Faroux L, Chen S, Muntane-Carol G, et al. Clinical impact of conduction disturbances in transcatheter aortic valve replacement recipients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2020;41:2771-81.
69. Vijayaraman P, Cano Ó, Koruth JS, et al. His-Purkinje Conduction System Pacing Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: Feasibility and Safety. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020 Jun;6(6):649-657. doi: 10.1016/j.jacep.2020.02.010.
70. Kirchner J, Gerçek M, Sciacca V, et al. Mortality after cardiac resynchronization therapy or right ventricular pacing in transcatheter aortic valve replacement recipients. *Clin Res Cardiol*. 2024 May 2. doi: 10.1007/s00392-024-02450-1.
71. Hoffmann R, Herpertz R, Lotfipour S, et al. Impact of a new conduction defect after transcatheter aortic valve implantation on left ventricular function. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1257-63.
72. Chevreul K, Brunn M, Cadier B, et al. Cost of transcatheter aortic valve implantation and factors associated with higher hospital stay cost in patients of the FRANCE (FRench Aortic National Core-Valve and Edwards) registry. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:209-19.
73. Gutmann A, Kaier K, Sorg S, et al. Analysis of the additional costs of clinical complications in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement in the German Health Care System. *Int J Cardiol* 2015;179:231-7.
74. Schymik G, Tzamalis P, Bramlage P, et al. Clinical impact of a new left bundle branch block following TAVI implantation: 1-year results of the TAVIK cohort. *Clin Res Cardiol* 2015;104:351-62.
75. Houthuizen P, Van Garsse LA, Poels TT, et al. Left bundle-branch block induced by transcatheter aortic valve implantation increases risk of death. *Circulation* 2012;126:720-8.
76. Carrabba N, Valenti R, Migliorini A, et al. Impact on left ventricular function and remodeling and on 1-year outcome in patients with left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2015;116:125-31.
77. Urena M, Webb JG, Cheema A, et al. Impact of new-onset persistent left bundle branch block on late clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:128-136.
78. Regueiro A, Abdul-Jawad Altisent O, Del Trigo M, et al. Impact of new-onset left bundle branch block and periprocedural permanent pacemaker implantation on clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003635.
79. Kutiyifa V, Pouleur AC, Knappe D, et al. Dyssynchrony and the risk of ventricular arrhythmias. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:432-44.
80. Xiao HB, Lee CH, Gibson DG. Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1991;66:443-7.
81. Priesler O, Biner S, Finkelstein A, et al. Conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation and diastolic dysfunction.
82. Michael G, Jens CN, Mads BK, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 35, 14 September 2021, Pages 3427–3520
83. Toggweiler S, Stortecky S, Holy E, et al. The electrocardiogram after transcatheter aortic valve replacement determines the risk for post-procedural high-degree AV block and the need for telemetry monitoring. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1269–1276.
84. Mouillet G, Lellouche N, Lim P, et al. Patients without prolonged QRS after TAVI with CoreValve device do not experience high-degree atrio-ventricular block. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81:882–887.
85. Rodes-Cabau J, Urena M, Nombela-Franco L, et al. Arrhythmic burden as determined by ambulatory continuous cardiac monitoring in patients with new-onset persistent left bundle branch block following transcatheter aortic valve replacement: the MARE study. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1495–1505.
86. Urena M, Webb JG, Eltchaninoff H, et al. Late cardiac death in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: incidence and predictors of advanced heart failure and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:437–448.
87. Jorgensen TH, De Backer O, Gerds TA, et al. Immediate post-procedural 12-lead electrocardiography as predictor of late conduction defects after transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1509-1518.
88. Tovia-Brodie O, Ben-Haim Y, Joffe E, et al. The value of electrophysiologic study in decision-making regarding the need for pacemaker implantation after TAVI. *J Interv Card Electrophysiol* 2017;48:121–130
89. Rivard L, Schram G, Asgar A, et al. Electrocardiographic and electrophysiological predictors of atrioventricular block after transcatheter aortic valve replacement. *Heart Rhythm* 2015;12:321–329
90. Kostopoulou A, Karyofyllis P, Livanis E, et al. Permanent pacing after transcatheter aortic valve implantation of a CoreValve prosthesis as determined by electrocardiographic and electrophysiological predictors: a single-centre experience. *Europace* 2016;18:131–137
91. Rodés-Cabau J, Ellenbogen KA, Krahn AD, et al. Management of conduction disturbances associated with transcatheter aortic valve replacement: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1086-106.