

Κλινική Έρευνα

Διαμηριαία Αντικατάσταση Αορτικής Βαλβίδας με τη Χρήση Συσκευών Νεότερης Γενιάς. Αποτελέσματα 30 Ημερών από το ATHENS TAVR Registry

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΠΑΡΓΙΑΣ^{1,2}, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ³, ΜΙΧΑΗΛΗΣ ΧΡΥΣΟΧΕΡΗΣ¹, ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΥΝΕΤΟΣ³, ΑΝΤΩΝΗΣ ΧΑΛΑΠΑΣ¹, ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΙΖΗΣ¹, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΑΤΣΙΟΣ³, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΤΑΘΟΓΙΑΝΝΗΣ³, ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΠΑΠΑΜΕΤΖΕΛΟΠΟΥΛΟΣ², ΣΤΑΥΡΟΣ ΖΑΝΟΣ², ΓΡΗΓΟΡΗΣ ΠΑΥΛΙΔΗΣ², ΑΧΙΛΛΕΑΣ ΖΑΧΑΡΟΥΛΗΣ⁴, ΑΙΑΣ ΑΝΤΩΝΙΑΔΗΣ⁴, ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ³

¹Νοσοκομείο Υγεία, ²Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, ³Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών, ⁴Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Αττικό Νοσοκομείο Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου:
Στένωση αορτικής βαλβίδας, διαδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, διαμηριαία προσπέλαση, CoreValve, SAPIEN.

Ημερ. παραλαβής εργασίας:
18 Οκτωβρίου 2011
Ημερ. αποδοχής:
5 Μαρτίου 2012

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Κωνσταντίνος Σπάργιας

Τμήμα Διαδερμικών Βαλβίδων,
Νοσοκομείο Υγεία,
Ερυθρού Σταυρού 9,
151 23 Αθήνα, Ελλάδα
e-mail: kspargias@hygeia.gr

Εισαγωγή: Η διαδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR) αποτελεί θεραπεία εκλογής για ασθενείς με συμπτωματική σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας που χαρακτηρίζονται ανεγχείρητοι ή υψηλού χειρουργικού κινδύνου. Παρουσιάζουμε τα αποτελέσματα της διαμηριαίας εμφύτευσης αορτικών βαλβίδων νεότερης γενιάς από τέσσερα κέντρα των Αθηνών (ATHENS TAVR Registry).

Μέθοδος: Το ATHENS TAVR Registry συμπεριέλαβε ασθενείς τεσσάρων κέντρων των Αθηνών που υποβλήθηκαν, σε διαμηριαία αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας νεότερης γενιάς. Παρουσιάζουμε τα περιεπεμβατικά και τα 30 ημερών κλινικά και υπερηχοκαρδιογραφικά αποτελέσματα 30 ημερών βάσει του τύπου της βαλβίδας.

Αποτελέσματα: Συνολικά 126 ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαμηριαία αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (67 CoreValve, Medtronic; 59 SAPIEN XT, Edwards Lifesciences). Η μέση ηλικία και το μέσο λογιστικό-EuroSCORE ήταν 80 ± 8 έτη και $25 \pm 13\%$, αντίστοιχα. Το ποσοστό επιτυχίας της επέμβασης ήταν 100% και της συσκευής 98%. Στις 30 ημέρες η θνησιμότητα ήταν 1% (n=1), τα μείζονα αγγειακά συμβάντα ήταν 9% (n=11), παρόμοια και στους δύο τύπους βαλβίδων, ενώ η ανάγκη εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη ήταν συχνότερη με την CoreValve (33% vs. 9%, p=0.001). Μετά την αντικατάσταση το μέσο δραστικό στόμιο της αορτικής βαλβίδας αυξήθηκε και η μέση διαβαλβδική κλίση πίεσης μειώθηκε (από $0,66 \pm 0,15$ cm² σε $1,61 \pm 0,43$ cm², p<0,001, και από 51 ± 14 mm Hg σε 10 ± 3 mm Hg, p<0,001, αντίστοιχα). Μετά την αντικατάσταση ο συνολικός βαθμός ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας αυξήθηκε στις CoreValve (από $1,2 \pm 0,6$ σε $1,5 \pm 0,7$, p=0,03), ενώ δε μεταβλήθηκε στις SAPIEN XT (από $1,0 \pm 0,8$ σε $1,0 \pm 0,6$, p=0,88).

Συμπέρασμα: Τα κλινικά αποτελέσματα της διαμηριαίας αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας με τη χρήση συσκευών νεότερης γενιάς στο ATHENS TAVR Registry ήταν εξαιρετικά. Αυξημένη ανάγκη μόνιμου βηματοδότη και αύξηση του βαθμού της ανεπάρκειας της αορτικής παρατηρήθηκε μετά την εμφύτευση βαλβίδας τύπου CoreValve.

Η διαδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (Transcatheter Aortic Valve Replacement-TAVR) αποτελεί μια θεραπευτική αντιμετώπιση εναλλακτική της χειρουργικής

αντικαταστάσης (Surgical Aortic Valve Replacement-SAVR) για ασθενείς με σοβαρή στένωση της βαλβίδας που κρίνονται ανεγχείρητοι ή υψηλού χειρουργικού κινδύνου.¹⁻⁶ Οι τυχαιοποιημένες μελέτες

PARTNER όπου μελετήθηκε η βαλβίδα SAPIEN, Edwards Lifesciences, ανέδειξαν ανωτερότητα της TAVR συγκριτικά με τη συντηρητική αντιμετώπιση (συμπεριλαμβανομένης της βαλβιδοπλαστικής) σε ασθενείς που θεωρούνται ανεγχείρητοι (Cohort B), και ότι η TAVR δεν υπολείπεται της SAVR σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου (Cohort A).^{1,2} Οι δύο διαθέσιμοι τύποι βαλβίδων που έχουν κλινική χρήση στην Ευρώπη σήμερα (CoreValve, Medtronic και SAPIEN XT, Edwards Lifesciences) έχουν τεχνικά τροποποιηθεί σημαντικά ώστε να είναι περισσότερο εύχρηστοι βελτιώνοντας τα κλινικά αποτελέσματα. Η βαλβίδα της Edwards τροποποιήθηκε σημαντικά ώστε να φτάσει στην παρούσα μορφή της SAPIEN XT με τον οδηγό καθετήρα Novaflex+ και το θηκάρι e-sheath (το προφίλ της μειώθηκε από 22-24F σε 16-18F). Ομοίως, η CoreValve, που ήδη μείωσε το προφίλ της στα 18F, παρουσίασε το νέο οδηγό καθετήρα Accutrak που προσφέρει ανώτερη σταθερότητα κατά την έγκλιση. Ωστόσο, μέχρι να ανακοινωθούν τα αποτελέσματα των προοπτικών κλινικών μελετών των τελευταίας γενιάς συσκευών οι αναφορές από μελέτες παρατήρησης είναι ιδιαίτερης αξίας. Ο σκοπός της πολυκεντρικής μελέτης ATHENS TAVR Registry ήταν: 1) η αξιολόγηση της των περιεπεμβατικών και των υπερηχοκαρδιογραφικών και κλινικών αποτελεσμάτων 30-ημερών ασθενών που υποβλήθηκαν σε διαμηριαία εμφύτευση βαλβίδων νεότερης γενιάς; 2) η σύγκριση των περιεπεμβατικών και των υπερηχοκαρδιογραφικών και κλινικών αποτελεσμάτων 30-ημερών της μη τυχαιοποιημένης χρήσης των δύο διαθέσιμων τύπων βαλβίδων.

Μέθοδος

Από τον Οκτώβριο του 2009 μέχρι το Σεπτέμβριο του 2011 στο ATHENS TAVR registry συμπεριελήφθησαν ασθενείς που υπεβλήθησαν σε διαμηριαία TAVR με τις νεότερης γενιάς βαλβίδες από τέσσερα κέντρα της Αθήνας. Οι βαλβίδες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η CoreValve, Medtronic (που απαιτεί θηκάρι 18F για τις βαλβίδες μεγέθους 26 mm και 29 mm, με ή χωρίς οδηγό καθετήρα Accutrak) και η SAPIEN XT [που απαιτεί θηκάρι 18F για βαλβίδα μεγέθους 23 mm και 19F για βαλβίδα 26 mm; και πιο πρόσφατα τον οδηγό καθετήρα Novaflex+ που απαιτεί θηκάρι 16F (e-sheath) για μέγεθος βαλβίδας 23 mm και 18F για μέγεθος βαλβίδας 26 mm]. Οι ασθενείς που θεωρήθηκαν κατάλληλοι για TAVR υπεβλήθησαν σε συστηματική λεπτομερή εκτίμηση

που περιελάμβανε υπερηχοκαρδιογραφική Doppler μελέτη, στεφανιογραφία, αορτολαγονιομηριαία αγγειογραφία και συχνά αξονική τομογραφία. Η καταλληλότητα των υποψήφιων ασθενών για TAVR αξιολογήθηκε από εξειδικευμένη «καρδιολογική» ομάδα που περιλαμβάνει επεμβατικούς και κλινικούς καρδιολόγους και καρδιοχειρουργούς. Επιπρόσθετα, οι ιατρικοί φάκελοι των ασθενών αξιολογήθηκαν και εγκρίθηκαν από κυβερνητική επιτροπή του Υπουργείου Υγείας (ΚΕΣΥ) αποτελούμενη από έμπειρους καρδιολόγους και καρδιοχειρουργούς. Οι συν-νοσηρότητες των ασθενών ορίστηκαν βάση του λογιστικού EuroSCORE και STS risk score.^{7,8} Πορσελανοειδής αορτή χαρακτηρίστηκε η εκτεταμένη κυκλοτερής ασβέστωση της θωρακικής αορτής όπως αξιολογήθηκε μέσω αξονικής τομογραφίας ή/και ακτινοσκόπησης. Κάθε κέντρο έκανε λεπτομερή συλλογή των προ- και μετά- την επέμβαση κλινικών και υπερηχοκαρδιογραφικών δεδομένων. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στο ATHENS TAVR Registry είχαν προηγουμένα υπογράψει γραπτή συναίνεση.

Η επέμβαση

Οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν στο αιμοδυναμικό εργαστήριο. Γενική αποστείρωση του χώρου πραγματοποιήθηκε την προηγούμενη ημέρα της επέμβασης. Το εξειδικευμένο προσωπικό αποτελείται από δύο ή τρεις επεμβατικούς καρδιολόγους, έναν υπερηχοκαρδιολόγο, έναν καρδιοχειρουργό, έναν καρδιοανααισθησιολόγο, δύο εξειδικευμένους νοσηλευτές και δύο τεχνικούς. Η διαδικασία πραγματοποιήθηκε υπό γενική αναισθησία με συνεχή αιμοδυναμική παρακολούθηση (μέτρηση αρτηριακής πίεσης μέσω κερκιδικής αρτηρίας και κεντρικής φλεβικής πίεσης μέσω κεντρικής γραμμής στην έσω σφαγίτιδα φλέβα). Τα σημεία παρακέντησης είχαν προηγουμένα κατάλληλα αποστειρωθεί. Προετοιμασία με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη προηγήθηκε ταυτόχρονα με χημειοπροφύλαξη βάση πρωτοκόλλων του κάθε νοσοκομείου. Πριν την εμφύτευση της βαλβίδας χορηγήθηκε ενδοφλέβια Ηπαρίνη 50 U/kg στοχεύοντας σε ένα ACT περί τα 250 seconds. Καταστολή υπό συνεχή ανααισθησιολογική παρακολούθηση (Monitored anesthesia care, MAC) ή γενική αναισθησία πραγματοποιήθηκε κατά περίπτωση ανάλογα με το ιστορικό των ασθενών και την προτίμηση της ιατρικής ομάδας.

Αρχικά πραγματοποιήθηκε παρακέντηση της κοινής μηριαίας αρτηρίας και της αντίπλευρης μηριαίας αρτηρίας και φλέβας. Συστήματα προσύγκλει-

σης Prostar, Abbott Vascular, χρησιμοποιήθηκαν στην κοινή μηριαία αρτηρία προσπέλασης. Ταχεία κοιλιακή βηματοδότηση επιτεύχθηκε με προσωρινή τοποθέτηση ηλεκτροδίου στη δεξιά κοιλία. Επίτευξη ταχείας βηματοδότησης (συνήθως 160-200 bpm) και η αιμδυναμική της επίδραση (στοχεύοντας σε μέση πίεση αορτής <50 mmHg) επιβεβαιώθηκε. Επίσης, πραγματοποιήθηκε αορτογραφία ανιούσης αορτής. Κατάλληλη ακτινοσκοπική λήψη για τη θέση εμφύτευσης της βαλβίδας χρησιμοποιήθηκε αυτή όπου παρατηρήθηκε ευθυγράμμιση των τριών κόλπων Valsalve. Έλεγχος του αποτελέσματος από την τοποθέτηση της βαλβίδας έγινε μέσω αγγειογραφίας και υπερηχοκαρδιογραφίας. Τέλος, μετά τη σύγκλιση του σημείου παρακέντησης με το σύστημα Prostar πραγματοποιήθηκε έλεγχος των περιφερικών αγγείων μέσω αγγειογραφίας.

Καταληκτικά σημεία

Για τον προσδιορισμό των καταληκτικά κλινικών σημείων χρησιμοποιήθηκαν οι ορισμοί της έκθεσης συναίνεσης από το Valve Academic Research Consortium (VARC).⁹ Καταληκτικά κλινικά σημεία που εξετάστηκαν ήταν η συνολική θνησιμότητα, οι μείζονες αγγειακές και αιμορραγικές επιπλοκές, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και η ανάγκη εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη στις 30 ημέρες.

Υπερηχοκαρδιογράφημα

Διαθωρακικό ή/και διαιοσφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα πραγματοποιήθηκε πριν την επέμβαση. Διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα πραγματοποιήθηκε πριν από το ξιτήριο των ασθενών ή/και στις 30 ημέρες μετά την επέμβαση. Για σύγκριση χρησιμοποιήθηκε η τελευταία πληρέστερη υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη (στο 89% των ασθενών ήταν στις 30 ημέρες και στο υπόλοιπο 11% των ασθενών πριν το ξιτήριο από το νοσοκομείο). Η διαορτική ροή καταγράφηκε με συνεχές Doppler χρησιμοποιώντας διαφορετικά ακουστικά παράθυρα, η διαορτική κλίση πίεσης υπολογίστηκε βάση της απλοποιημένης εξίσωσης Bernoulli και το δραστικό στόμιο της βαλβίδας (EAVO) εκτιμήθηκε μέσω της εξίσωσης συνεχείας.¹⁰ Ημι-ποσοτική ανάλυση βάσει των χαρακτηριστικών του πίδακα της ανεπάρκειας χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της βαλβιδικής ανεπάρκειας η βαρύτητα της οποίας βαθμονομήθηκε από 0 μέχρι 4.¹⁰ Η αναδρομική εφαρμογή των τελευταίων κριτηρίων ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας βάση των

ορισμών VARC δεν ήταν εφικτή. Σε κάθε κέντρο η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη και ανάλυση πραγματοποιήθηκε από την ίδια υπερηχοκαρδιογραφική ομάδα. Ως δείκτης κάλυψης βαλβίδας (valve cover index) ορίστηκε ο λόγος: [(διάμετρος προσθετικής βαλβίδας – TEE διάμετρος δακτυλίου)/διάμετρος προσθετικής βαλβίδας] x 100.¹¹

Στατιστική ανάλυση

Οι ποσοτικές μεταβλητές περιγράφηκαν ως μέσοι όροι (mean±SD) και οι κατηγορικές μεταβλητές ως ποσοστά. Στατιστικοί μέθοδοι ανάλυσης χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση των ομάδων μελέτης βάση του τύπου της βαλβίδας που εμφυτεύθηκε. Ανάλυση των ποσοτικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το 2-sample independent ή paired *t* test. Τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν σημαντικά όταν *p*<0,05. Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (έκδοση 11.0.1, SPSS Inc, Chicago, Ill).

Αποτελέσματα

Συνολικά 126 ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαμηριαία αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (67 CoreValve, Medtronic; 59 SAPIEN XT, Edwards Lifesciences). Ο πίνακας 1 συνοψίζει τις επεμβάσεις ανά κέντρο βάση του τύπου της βαλβίδας. Δύο κέντρα χρησιμοποίησαν σχεδόν ισάριθμα τους δύο τύπους βαλβίδων, ενώ τα άλλα δύο χρησιμοποίησαν αποκλειστικά τον ένα τύπο βαλβίδας (το ένα κέντρο CoreValve και το άλλο κέντρο SAPIEN XT). Η μέση ηλικία και το μέσο λογιστικό-EuroSCORE ήταν 80±8 έτη και 25±13%, αντίστοιχα. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν γυναίκες (59%). Ο πίνακας 2 περιγράφει τα κλινικά και επεμβατικά χαρακτηριστικά των ασθενών βάση του τύπου της βαλβίδας. Συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν βαλβίδα τύπου CoreValve, οι ασθενείς της ομάδας SAPIEN XT ήταν σε

Πίνακας 1. ATHENS TAVR Registry: ασθενείς και τύπος βαλβίδας κάθε νοσοκομείου.

	Σύνολο ασθενών	CoreValve	SAPIEN XT
Υγεία ΔΘΚΑ	50	14	36
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο	38	38	0
Ωνάσειο ΚΧΚ	27	15	12
Αττικό Νοσοκομείο	11	0	11
Σύνολο	126	67	59

Πίνακας 2. Κλινικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά επέμβασης.

	CoreValve N=67	SAPIEN XT N=59	P value
Ηλικία, έτη	81 ± 7	79 ± 9	0,14
Γυναικείο Φύλο %	51	68	0,07
BMI, kg/m ²	26 ± 4	27 ± 4	0,06
Λογιστικό EuroSCORE, %	26 ± 14	23 ± 12	0,18
STS, %	7,0 ± 5,2	9,1 ± 7,1	0,21
STS m&m, %	28,7 ± 13,4	33,7 ± 18,3	0,29
NYHA class	2,9 ± 0,5	3,1 ± 0,4	0,04
LVEF	53 ± 8	54 ± 11	0,75
LOS (median), ημέρες	5,4 ± 1,9 (5)	7,3 ± 6,0 (5)	0,02
LOS ICU/CCU (median), ημέρες	2,6 ± 1,5 (2)	2,1 ± 2,1 (2)	0,12
AV δακτύλιος, mm	22,5 ± 2,0	20,7 ± 1,8	<0,001
Ανασθησία MAC/GA, %	40/60	88/12	<0,001
Ακτινοσκοπικός χρόνος, min.sec	21,31 ± 5,03	18,18 ± 6,43	0,10
Διάμετρος βαλβίδας, mm	27,4 ± 1,5	23,8 ± 1,4	<0,001
23/26/29 mm	0/37/30	42/17/0	
Δείκτης κάλυψης βαλβίδας, %	18 ± 6	13 ± 4	<0,001

BMI: δείκτης μάζας σώματος; NYHA: New York Heart Association; LVEF: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας; STS (m&m): Society of Thoracic Surgeons (θνησιμότητα και θνητότητα); LOS: διάρκεια νοσηλείας; ICU/CCU: εντατική/στεφανιαία μονάδα; AV: αορτική βαλβίδα; MAC/GA: καταστολή υπό συνεχή αιμοδυναμική και ανασθησιολογική παρακολούθηση/γενική αναισθησία.

χαμηλότερο λειτουργικό στάδιο πριν την επέμβαση και νοσηλεύθηκαν κατά μέσο όρο 2 ημέρες περισσότερο, λόγω παρατεταμένης νοσηλείας δύο ασθενών (η διάμεση-median-διάρκεια νοσηλείας ήταν 5 ημέρες και για τους δύο τύπους βαλβίδων).

Γενική αναισθησία εφαρμόστηκε περισσότερο στην ομάδα CoreValve. Οι ασθενείς της ομάδας CoreValve είχαν κατά μέσο όρο 2 mm μεγαλύτερη διάμετρο αορτικού δακτυλίου συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας SAPIEN XT και κατά μέσο όρο έλαβαν βαλβίδα με 4 mm μεγαλύτερη διάμετρο. Ως αποτέλεσμα ο δείκτης κάλυψης βαλβίδας ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα CoreValve.

Ο πίνακας 3 περιγράφει τα υπερηχοκαρδιογραφικά δεδομένα πριν και μετά την επέμβαση. Σε όλους τους ασθενείς παρατηρήθηκε αύξηση του λειτουργικού στομίου της αορτικής βαλβίδας και μείωση της μέσης διαβαλβιδικής κλίσης πίεσης (από $0,65 \pm 0,15 \text{ cm}^2$ σε $1,58 \pm 0,41 \text{ cm}^2$, $p < 0,001$ και από $50 \pm 14 \text{ mmHg}$ σε $10 \pm 3 \text{ mmHg}$, $p < 0,001$, αντίστοιχα). Η μόνη σημαντική διαφορά μετά την εμφύτευση της βαλβίδας ήταν ότι στην ομάδα CoreValve παρατηρήθηκε σοβαρότερη ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας (42% vs. 17% είχε ≥ 2 βαθμό ανεπάρκειας, $p = 0,004$). Ο βαθμός της αορτικής ανεπάρκειας αυξήθηκε μετά την τοποθέτηση CoreValve (από $1,2 \pm 0,6$ σε $1,5 \pm 0,7$, $p = 0,03$), ενώ παρέμεινε σταθερός μετά την εμφύτευση SAPIEN XT (από $1,0 \pm 0,8$ σε $1,0 \pm 0,6$, $p = 0,88$).

Η επιτυχία της επέμβασης ήταν 100% και της λειτουργίας της συσκευής 98% (λόγω ανάγκης εμφύτευσης δεύτερης βαλβίδας σε 2 ασθενείς). Η θνητότητα 30 ημερών ήταν 1% (1 ασθενής της ομάδας CoreValve απεβίωσε την 5η μετα-επεμβατική ημέρα λόγω πνευμονίας από εισρρόφηση). Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται τα κλινικά αποτελέσματα των 30 ημερών. Το ποσοστό των μειζόνων αγγειακών και αιμορραγικών συμβάντων ήταν 9 και 2%, αντίστοιχα, παρόμοια και στους δύο τύπους βαλβίδων. Δεν παρατηρήθηκαν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Μόνιμος βηματοδότης εμφυτεύθηκε συνηθέστερα στην ομάδα CoreValve (33% vs. 9%, $p = 0,001$).

Συζήτηση

Η πολυκεντρική αυτή μελέτη 126 ασθενών με σοβαρή συμπτωματική στένωση αορτικής βαλβίδας και απαγορευτικό χειρουργικό κίνδυνο, ανέδειξε ότι η διαμηριαία TAVR με τις νεότερης γενιάς βαλβίδες σχετίζεται με 1% θνησιμότητα στις 30 ημέρες, 0% κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, και 10% πιθανότητα μειζονος αγγειακής/αιμορραγικής επιπλοκής. Ο χειρουργικός κίνδυνος των ασθενών ήταν σημαντικός και όχι μικρότερος άλλων σειρών με συνέπεια τα άριστα αποτελέσματα να μην αποδίδονται σε ευνοϊκότερο υπόστρωμα ασθενών.¹⁻⁶ Πέρα από τη συστηματική επιλογή καταλληλότητας των ασθενών η χρήση των νεότερων γενιάς συσκευ-

Πίνακας 3. Υπερηχοκαρδιογραφικοί παράμετροι προ- και μετά-TAVR

	CoreValve N=67	SAPIEN XT N=59	P value
Προ-TAVI			
EAVO cm ²	0,67 ± 0,16	0,65 ± 0,15	0,37
Mean PG mm Hg	51 ± 15	52 ± 14	0,78
Max PG mm Hg	87 ± 19	84 ± 22	0,44
AVR grade	1,2 ± 0,6	1,0 ± 0,8	0,13
Grade ≥2 (%)	22	22	1
MVR grade	1,2 ± 0,5	1,4 ± 0,9	0,21
LVEF	53 ± 8	54 ± 11	0,75
PA systolic mm Hg	49 ± 17	51 ± 15	0,64
Μετά-TAVI			
EAVO cm ²	1,57 ± 0,46	1,67 ± 0,38	0,36
Mean PG mm Hg	9 ± 3	11 ± 4	0,06
Max PG mm Hg	18 ± 6	20 ± 8	0,21
AVR grade	1,5 ± 0,7	1,0 ± 0,6	<0,001
Grade ≥2 (%)	42	17	0,003
MVR grade	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,8	0,63
LVEF	55 ± 8	57 ± 10	0,42
PAP systolic mm Hg	40 ± 11	46 ± 13	0,23

EAVO: δραστικό στόμιο αορτικής βαλβίδας; PG: κλίση πίεσης; A(M) VR: ανεπάρκεια αορτικής (μτροειδικής) βαλβίδας; PAP: πνευμονική αρτηριακή πίεση.

Πίνακας 4. Κλινικά αποτελέσματα 30 ημερών.

	Σύνολο N=126	CoreValve N=67	SAPIEN XT N=59	P value
Θνησιμότητα n (%)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1
Επιτυχία επέμβασης n (%)	126 (100)	67 (100)	59 (100)	1
Επιτυχία συσκευής n (%)	124 (98)	66 (98)	58 (98)	1
Μειζονα αγγειακά συμβάντα n (%)	11 (9)	5 (8)	6 (10)	0,75
Μειζονα αιμορραγικά συμβάντα n (%)	2 (2)	0 (0)	2 (3)	0,22
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
Μόνιμος βηματοδότης n (%)	27 (21)	22 (33)	5 (9)	0,001

ών πιθανότητα ερμηνεύει τα εξαιρέτα του ATHENS TAVR Registry.

Η σημαντικότερη βελτίωση στις νεότερες γενιάς συσκευών είναι η μείωση του προφίλ του συστήματος από >20F σε 16-19F, καθιστώντας την αγγειακή προσπέλαση ευκολότερη. Έτσι, διευρύνθηκε ο πληθυσμός των ασθενών που είναι κατάλληλοι για διαμηριαία εμφύτευση. Πράγματι, πρόσφατη μελέτη κατέδειξε μείωση των μειζόνων αγγειακών επιπλοκών στο ένα τρίτο με τη χρήση των νεότερης γενιάς βαλβίδων SAPIEN XT και το οδηγό σύστημα Novaflex (18-19F), συγκριτικά με παλαιότερου τύπου βαλβίδες SAPIEN (22-24F).¹²

Οι ορισμοί των καταληκτικών κλινικών σημείων της έκθεσης Valve Academic Research Consortium

(VARC) δημοσιεύθηκαν τον Ιανουάριο του 2011 και εφαρμόστηκαν στη μελέτη μας, και έτσι η σύγκριση των αποτελεσμάτων μας με παλαιότερες μελέτες καθίσταται δυσχερής. Σε αναφορές όπου εφαρμόστηκαν οι κατά VARC ορισμοί τα μειζονα αγγειακά συμβάντα διαμηριαίας προσπέλασης χρησιμοποιώντας παλαιότερων γενεών βαλβίδες κυμαινόταν από 15,7% μέχρι 33,3%.¹²⁻¹⁴ Βάση των VARC ορισμών ο κίνδυνος των μειζόνων αγγειακών συμβάντων στο ATHENS TAVR Registry ήταν 9%.^{12,15} Είναι φυσικό με τη χρήση συσκευών χαμηλότερου προφίλ να αναμένουμε μικρότερο κίνδυνο αγγειακών συμβάντων. Σε κάθε περίπτωση η σημασία της λεπτομερούς διερεύνησης καταλληλότητας των περιφερικών αγγείων δεν πρέπει να υποβαθμιστεί.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών στις δύο ομάδες βαλβίδων ήταν σχεδόν όμοια. Εκτός από το χειρουργικό κίνδυνο οι δύο ομάδες είχαν συγκρίσιμη: βαρύτητα στένωσης αορτικής βαλβίδας, συστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας, βαρύτητα ανεπάρκειας αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας και συστολική πίεση πνευμονικής. Οι ασθενείς που έλαβαν αυτο-εκπτυσσόμενη βαλβίδα είχαν κατά μέσο όρο μεγαλύτερο αορτικό δακτύλιο που απαίτησε και μεγαλύτερη διάμετρο βαλβίδας. Η εγγενής διαφορά των δύο βαλβίδων ερμηνεύει τη μεγαλύτερη διάμετρο του μπαλονιού της βαλβιδοπλαστικής και το μεγαλύτερο δείκτη κάλυψης βαλβίδας που παρατηρήθηκε στις αυτο-εκπτυσσόμενες βαλβίδες. Ωστόσο, το παραπάνω δε μεταφράζεται σε μεγαλύτερο δραστικό στόμιο ή μικρότερη ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας μετά την εμφύτευση της αυτό-εκπτυσσόμενης βαλβίδας. Αντίθετα, η μέση βαρύτητα ανεπάρκειας αορτικής βαλβίδας ήταν σοβαρότερη μετά την εμφύτευση αυτο-εκπτυσσόμενης βαλβίδας. Τονίζεται ότι η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας αυξήθηκε σημαντικά μετά την εμφύτευση αυτο-εκπτυσσόμενης βαλβίδας σε αντίθεση με την εκπτυσσόμενη με μπαλόνι βαλβίδα που παρέμεινε σχεδόν σταθερή.

Η βαρύτητα της μετα-επεμβατικής αορτικής ανεπάρκειας έχει προγνωστική αξία για την ενδονοσοκομειακή, 30-ημερών και 1-έτους θνητότητα.^{16,17} Επιπλέον, πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι θνητότητα 30-ημέρων λόγω σοβαρής ανεπάρκειας αορτικής βαλβίδας συνέβησαν μόνο μετά την εμφύτευση αυτο-εκπτυσσόμενης βαλβίδας.¹⁸ Στο πρόσφατο German TAVI Registry διαπιστώθηκαν αντίστοιχα αποτελέσματα με τα δικά μας, με σημαντικά υψηλότερη επίπτωση ανεπάρκειας αορτικής βαλβίδας με την αυτο-εκπτυσσόμενη βαλβίδα ($\geq 2+$ σε 17% vs. 8%).^{17,19}

Η χρήση των δύο τύπων βαλβίδων στο ATHENS TAVR Registry δεν ήταν τυχαιοποιημένη. Επιπρόσθετα, δύο κέντρα χρησιμοποίησαν τον ένα μόνο τύπο βαλβίδας. Συνεπώς, τα δεδομένα της σύγκρισης των υπερηχοκαρδιογραφικών, περιεπεμβατικών και κλινικών δεδομένων ερμηνεύονται μόνο ως περιγραφικά. Αν και η μελέτη έχει τα μειονεκτήματα ενός Registry, η αξία της βασίζεται στο μεγάλο αριθμό των ασθενών που μελετήθηκαν από μια χώρα χωρίς προηγούμενη και αντίστοιχου μεγέθους αναφορά αποτελεσμάτων TAVR. Οι επιπλοκές και τα καταληκτικά σημεία δεν υπεβλήθησαν σε κεντρική αξιολόγηση, ωστόσο η χρήση των VARC ορισμών εξαλείφει εν μέρει το μειονέκτημα αυτό. Επίσης, η υπερηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση των ασθενών δεν πραγματοποιήθηκε από ένα εργαστήριο αναφοράς

αλλά από κάθε κέντρο ξεχωριστά και χωρίς τη χρήση των νεότερων ορισμών αξιολόγησης των προσθετικών βαλβίδων. Ωστόσο, σε κάθε κέντρο οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε ζεύγη εξετάσεων ανά ασθενή από τους ίδιους μελετητές προσδίδοντας μεγαλύτερη αξιοπιστία στα αποτελέσματά μας.

Παρά τα ευνοϊκά αποτελέσματα της SAVR σε αρκετούς ηλικιωμένους ασθενείς, η θνητότητα 30 ημερών προσεγγίζει το 18,8%, που είναι περίπου 5% υψηλότερο του αναμενόμενου βάσει του συστήματος αξιολόγησης κινδύνου STS.²⁰ Οι υψηλού κινδύνου αυτοί ασθενείς παρουσιάζουν συχνά σημαντικές συννοσηρότητες όπως χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ιστορικό χειρουργηθείσας στεφανιαίας νόσου ή/και προηγούμενη θεραπευτική ακτινοβολία στο θώρακα. Εκτιμάται ότι για κάθε ένα ασθενή υψηλού χειρουργικού κινδύνου που τελικά υποβάλλεται σε SAVR αντιστοιχούν περίπου 2 ασθενείς που κρίνονται ως απαγορευτικού κινδύνου από του γενικούς ιατρούς ή γενικούς καρδιολόγους και δεν παραπέμπονται για SAVR.²¹

Διαφορετικά scores χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του χειρουργικού κινδύνου των ασθενών που είναι υποψήφιοι για SAVR. Στην αξιολόγηση του κινδύνου σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου το λογιστικό EuroSCORE τείνει να υπερεκτιμά (έως και να 3-πλασιάζει) το χειρουργικό κίνδυνο,²² ενώ το STS score τείνει να υποεκτιμά τον κίνδυνο της επέμβασης.²⁰ Επιπρόσθετα, τα παραπάνω scores δεν υπολογίζουν μια σειρά αντενδείξεων της SAVR, όπως είναι η πορσελανοειδής αορτή και η εν γένει βιολογική κατάσταση του ασθενούς (frailty).

Τα πρώτα και προς το παρόν μόνα διαθέσιμα τυχαιοποιημένα δεδομένα για την TAVR προέρχονται από τις μελέτες PARTNER που έκαναν χρήση της πρώτης γενιάς βαλβίδων τύπου SAPIEN (προφίλ 22-24F). Στη μελέτη PARTNER cohort B, 358 ανεγχείρητοι ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική στένωση αορτικής βαλβίδας τυχαιοποιήθηκαν σε διαμηριαία TAVR ή συντηρητική αντιμετώπιση.² Η ανωτερότητα της TAVR ήταν σαφής καθώς η ετήσια θνησιμότητα μειώθηκε κατά 45% και ο αριθμός των ασθενών που χρειάστηκε να υποβληθούν σε TAVR για να υπάρξει ένας ακόμη επιζήσας ήταν μόλις 5. Στη μελέτη PARTNER cohort A, 699 ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική στένωση αορτικής βαλβίδας υψηλού αλλά όχι απαγορευτικού χειρουργικού κινδύνου (λογιστικό EuroSCORE > 15%) τυχαιοποιήθηκαν σε TAVR (διαστρωμάτωση σε διαμηριαία ή διακορυ-

φαία προσπέλαση) ή SAVR.¹ Η PARTNER cohort A έδειξε τη μη κατωτερότητα της TAVR συγκριτικά με την SAVR. Πιο ειδικά, η ετήσια απόλυτη θνητότητα στην ομάδα διαμηριαίας προσπέλασης ήταν 4.2% χαμηλότερη της SAVR. Βάση των παραπάνω αποτελεσμάτων η TAVR αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για ανεγχείρητους ασθενείς και σίγουρα μια εξίσου αποδεκτή λύση σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου.

Στο μέλλον αναμένεται: περαιτέρω μείωση του προφίλ των βαλβίδων, δυνατότητα βελτιστοποίησης της τοποθέτησης και απόσυρσης της βαλβίδας ακόμη και μετά την πλήρη έκπτυξη, βελτιστοποίηση της διάρκειας ζωής της βαλβίδας και της αντιπηκτικής αγωγής και τροποποιήσεις για μείωση της παραβαλβιδικής ανεπάρκειας. Εάν τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών που διεξάγονται τώρα αλλά και άλλων που είναι σε στάδιο σχεδιασμού αποβούν ευνοικά, η χρήση της TAVR αναπόφευκτα θα επεκταθεί περισσότερο και θα συμπεριλάβει χαμηλότερου χειρουργικού κινδύνου ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας.

Συμπερασματικά, το ATHENS TAVR registry παρουσίασε εξαιρετικά κλινικά αποτελέσματα 30 ημερών με εντυπωσιακά χαμηλή θνησιμότητα 1% κάνοντας χρήση της νεότερης γενιάς διαμηριαίων βαλβίδων. Τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα έως και ανώτερα άλλων σειρών και κλινικών μελετών που χρησιμοποίησαν παλαιότερης γενιάς και μεγαλύτερου προφίλ συστήματα. Η σύγκριση των δύο διαθέσιμων βαλβίδων έδειξε όμοια κλινικά αποτελέσματα και διαφορές που κύρια αντανακλούν την καταλληλότητα της CoreValve για αορτικούς δακτυλίους μεγαλύτερης διαμέτρου και τη μεγαλύτερη επίπτωση στο ερεθισματαγωγό σύστημα. Το εύρημα της αυξημένης ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας με την αυτο-εκπτυσσόμενη βαλβίδα χρήζει περαιτέρω μελέτης στα πλαίσια μιας τυχαιοποιημένης μελέτης.

Βιβλιογραφία

- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2187-2198.
- 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; 363: 1597-1607.
- Piazza N, Grube E, Gerckens U, et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention*. 2008; 4: 242-249.
- Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*. 2011; 124: 425-433.
- Buellesfeld L, Gerckens U, Schuler G, et al. 2-year follow-up of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding valve prosthesis. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 1650-1657.
- Lefèvre T, Kappetein AP, Wolner E, et al. One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J*. 2011; 32: 148-157.
- Nashef SAM, Roques F, Michel P et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999; 16: 9-13.
- O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2— isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009; 88: S23-42.
- Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J*. 2011; 32: 205-217.
- Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al; American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003; 16: 777-802.
- Détaint D, Lepage L, Himbert D, et al. Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve: implantation impact of device and annulus incongruence. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2: 821-827.
- Mussardo M, Latib A, Chieffo A, et al. Periprocedural and short-term outcomes of transfemoral transcatheter aortic valve implantation with the Sapien XT as compared with the Edwards Sapien valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4: 743-750.
- Buchanan GL, Chieffo A, Montorfano M, et al. The role of sex on VARC outcomes following transcatheter aortic valve implantation with both Edwards SAPIEN™ and Medtronic CoreValve ReValving System® devices: the Milan registry. *EuroIntervention*. 2011; 7: 556-563.
- Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B, et al. Transfemoral aortic valve implantation new criteria to predict vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4: 851-858.
- Van Mieghem NM, Nuis RJ, Piazza N, et al. Vascular complications with transcatheter aortic valve implantation using the 18 Fr Medtronic CoreValve System: the Rotterdam experience. *EuroIntervention*. 2010; 5: 673-679.
- Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011; 123: 299-308.
- Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, et al. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart*. 2011; 97: 899-906.
- Moreno R, Calvo L, Salinas P, et al. Causes of peri-operative mortality after transcatheter aortic valve implantation: a pooled analysis of 12 studies and 1223 patients. *J Invasive Cardiol*. 2011; 23: 180-184.

19. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 135: 180-187.
20. Litmathe J, Feindt P, Kurt M, Gams E, Boeken U. Aortic valve replacement in octogenarians: outcome and predictors of complications. *Hellenic J Cardiol.* 2011; 52: 211-215.
21. Brown ML, Schaff HV, Sarano ME, et al. Is the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation model valid for estimating the operative risk of patients considered for percutaneous aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 136: 566-571.
22. Iung B, Cachier A, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J.* 2005; 26: 2714-2720.