

## Άρθρο Σύνταξης

## Διαδερμική Εμφύτευση Αορτικής Βαλβίδας: Το Παρόν και το Μέλλον. Ελεγχόμενη Κλινική Εφαρμογή πριν τα Αποτελέσματα Τυχαιοποιημένων Μελετών

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΠΑΡΓΙΑΣ

Α' Καρδιολογική Κλινική, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

Λέξεις ευρετηρίου:  
Στένωση αορτικής  
βαλβίδας, προσθετική  
αορτική βαλβίδα,  
διαδερμική  
εμφύτευση αορτικής  
βαλβίδας.

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Κωνσταντίνος Σπάργιας

Ωνάσειο  
Καρδιοχειρουργικό  
Κέντρο, Συγγρού 356,  
176 74 Αθήνα  
e-mail:  
[spargias@ocsc.gr](mailto:spargias@ocsc.gr)

**Ο**ι αναμνήσεις των περιστατικών ηλικιωμένων ασθενών με βαριά στένωση αορτικής βαλβίδας και συνυπάρχουσες παθολογίες που τους καθιστούσαν ανεγχείρητους λόγω του απαράδεκτα υψηλού κινδύνου και νοσηλεύονταν χωρίς να μπορούμε να τους προσφέρουμε ουσιαστική βοήθεια είναι πρόσφατες. Αποτελούσαν ίσως τη δεύτερη σε συχνότητα ομάδα ασθενών αυτής της ηλικίας, μετά τους ασθενείς με τελικού σταδίου ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια, όπου ο καρδιολόγος είχε την αίσθηση παντελούς αδυναμίας να παρέμβει ουσιαστικά.<sup>1-3</sup> Τα τελευταία 2 έτη παρακολουθούμε όλοι μας πως η κλινική εφαρμογή της διαδερμικής εμφύτευσης της αορτικής βαλβίδας αλλάζει δραματικά την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών. Έτσι, με ένα αποδεκτό μονοψήφιο κόστος παρεμβατικής θνητότητας,<sup>4-6</sup> μία ανίατη κατάσταση με πολύ κακή πρόγνωση λίγων μηνών και ποιότητα ζωής μετατρέπεται σε μία θεραπεύσιμη πάθηση που δυνητικά δεν επηρεάζει πλέον το προσδόκιμο επιβίωσης.

Η χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας αναπτύχθηκε ήδη από την δεκαετία του 1960, και αποδείχτηκε ότι βελτιώνει τα συμπτώματα και

την πρόγνωση των ασθενών με ασβεστοποιό στένωση της αορτικής βαλβίδας ανεξαρτήτως ηλικίας.<sup>7</sup> Η βαλβιδοπλαστική προτάθηκε και διαδόθηκε προς το τέλος της δεκαετίας του 1980 και στις αρχές της δεκαετίας του 1990 ως εναλλακτική παρεμβατική θεραπεία της ασβεστοποιού στένωσης της αορτικής βαλβίδας.<sup>8-11</sup> Η εφαρμογή της όμως δεν περιορίστηκε αποκλειστικά σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου, και σύντομα έγινε εμφανές ότι η μέθοδος αυτή μόνο ως παρηγορητική θα μπορούσε εκληφθεί αφού η ανακούφιση της στένωσης ήταν μερική και κυρίως προσωρινή, αφού η επαναστένωση σε σύντομο χρονικό διάστημα είναι η Αχίλλειος πτέρνα της μεθόδου.<sup>7,12</sup> Η αδυναμία της βαλβιδοπλαστικής να βελτιώσει την πρόγνωση και να αλλάξει την φυσική ιστορία της πάθησης οδήγησαν στη περιορισμένη εφαρμογή της ως παρηγορικής θεραπείας. Την δεκαετία του 1990 πολλές μελέτες αναγνώρισαν ένα μείζον έλλειμμα στην επαρκή αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ασθενών με βαριά συμπτωματική στένωση της αορτικής βαλβίδας, καθώς μόνο το 50%-70% αυτών υποβάλλονταν τελικά σε χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας.<sup>13-15</sup> Οι λόγοι ήταν πολλοί, με κυ-

ριότερους την εκτίμηση ότι ο κίνδυνος της επέμβασης είναι απαράδεκτα μεγάλος και την απροθυμία των ασθενών ή/και των θεραπόντων ιατρών να προχωρήσουν σε μία σοβαρή επέμβαση. Η έναρξη των ερευνητικών προσπαθειών από διάφορες ομάδες για την ανάπτυξη της μεθόδου της διαδερμικής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας συνέπεσε χρονικά με αυτές τις διαπιστώσεις.<sup>16-19</sup> Απαιτήθηκε περισσότερο από μία δεκαετία για να φτάσουμε σήμερα στην ελεγχόμενη κλινική εφαρμογή της μεθόδου και να έχουμε τις πρώτες ουσιαστικές αποτιμήσεις.<sup>4,5</sup>

### Εκτίμηση χειρουργικού κινδύνου

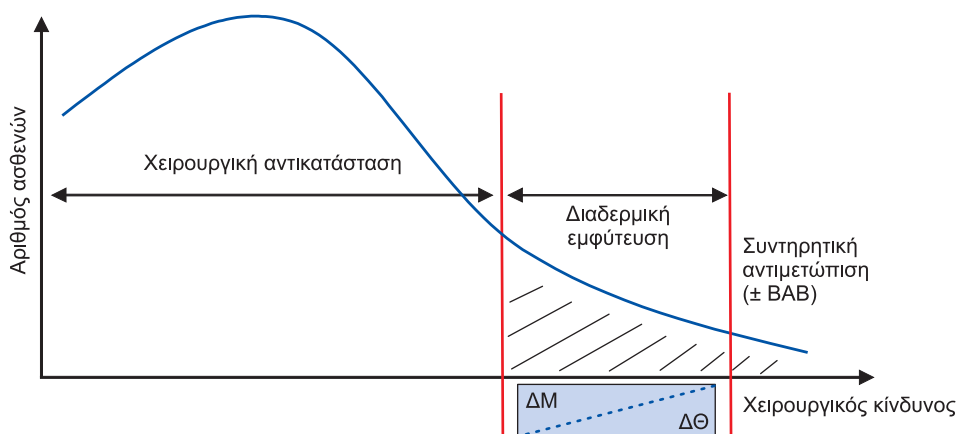
Στην εποχή της θεραπευτικής που βασίζεται σε αποδείξεις (evidence-based), η ανάπτυξη αυτής της νέας μεθόδου θα έπρεπε να είναι ιδιαίτερα προσεκτική. Η ύπαρξη της δοκιμασμένης και αποτελεσματικής χειρουργικής αντικατάστασης δεν άφηγε άλλα περιθώρια παρά η νέα μέθοδος να εφαρμοστεί και να δοκιμαστεί αρχικά σε ασθενείς οι οποίοι αιτιολογημένα απορρίπτονται για την καθιερωμένη θεραπεία. Έτσι από το ευρύ φάσμα του εκτιμώμενου χειρουργικού κινδύνου, επιλέγονται οι ασθενείς προς το άκρο του υψηλού κινδύνου οι οποίοι ούτως ή άλλως δεν αντιμετωπιζόνταν χειρουργικά έως σήμερα (Εικόνα 1).

Η ακριβής εκτίμηση του χειρουργικού κινδύνου ενός συγκεκριμένου ασθενούς δεν είναι εύκολη και πάντως αποτελεί μία προσπάθεια εξατομίκευσης που βασίζεται σε στατιστικά στοιχεία που προκύπτουν από βάσεις δεδομένων μεγάλου αριθμού επεμβάσεων. Οι ποιο διαδεδομένοι και έγκυροι αλ-

γόριθμοι που είναι ευρέως διαθέσιμοι σήμερα είναι το EuroSCORE ([www.euroscore.org](http://www.euroscore.org)), STS score ([www.sts.org](http://www.sts.org)) και το Parsonnet score ([www.sfar.org](http://www.sfar.org)). Οι αλγόριθμοι αυτοί προβλέπουν το χειρουργικό κίνδυνο αποδίδοντας βαρύτητα σε διάφορους παράγοντες που επηρεάζουν το χειρουργικό αποτέλεσμα αλλά είναι σαφές ότι μπορεί να τον υποεκτιμούν ή να τον υπερεκτιμούν σε διάφορες ομάδες ασθενών που δεν αντιπροσωπεύονται ικανοποιητικά στο πληθυσμό δημιουργίας του αλγόριθμου.<sup>20,21</sup> Η χειρουργική θνητότητα της μεμονωμένης αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας στη βάση δεδομένων του Society of Thoracic Surgeons είναι 3%, και το ποσοστό των ασθενών με θνητότητα άνω του διπλάσιου του μέσου είναι αρκετά μικρότερο από 10%, αφού τέτοιοι ασθενείς δεν χειρουργούνται συχνά.<sup>22</sup> Επομένως η ακρίβεια της πρόβλεψης όχι μόνο για τη θνητότητα αλλά και για τη νοσηρότητα και την ποιότητα ζωής μετά την επέμβαση είναι μειωμένη, και το ένστικτο του χειρουργού και του θεράποντα καρδιολόγου αποκτούν αυξημένη βαρύτητα.

Σε κάποιες μελέτες όπου για κάποιο λόγο ασθενείς σχετικά υψηλού κινδύνου *επιλέχτηκαν* να υποβληθούν σε χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας η προβλεπόμενη με το EuroSCORE θνητότητα ήταν μεγαλύτερη και με το STS score μικρότερη αυτής που καταγράφηκε.<sup>23,24</sup>

Το EuroSCORE εκτός της ηλικίας συνυπολογίζει 16 διχοτομημένους παράγοντες κινδύνου. Το STS score είναι ένας πολύ πιο ενδελεχής αλγόριθμος που βαθμονομεί με ακρίβεια το είδος της σχεδιαζόμενης επέμβασης και 7 ομαδοποιημένες κατηγορίες χαρακτηριστικών (πολλές με συνεχή κατανο-



**Εικόνα 1.** Επιλογή αντιμετώπισης της στένωσης της αορτικής βαλβίδας ανάλογα με τον προβλεπόμενο κίνδυνο της χειρουργικής αντικατάστασης. BAB: βαλβιδοπλαστική αορτικής βαλβίδας. ΔΜ: διαμνηρίαία, ΔΘ: διαθωρακική

μή τιμών). Επιπλέον της θνητότητας υπολογίζει τη νοσηρότητα, τη διάρκεια νοσηλείας και τεχνητού αερισμού, τον κίνδυνο λοίμωξης, νεφρικής ανεπάρκειας, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, και επανεγχείρισης. Ωστόσο, κανένας αλγόριθμος δεν μπορεί να περιλάβει όλους τους σπάνιους αλλά πολύ καλά γνωστούς παράγοντες όπως η πορσελανοειδής αορτή, η ακτινική νόσος, η τελικού σταδίου χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η κίρρωση του ήπατος, και σοβαρές νευρομυϊκές εκφυλιστικές παθήσεις.

Στις υπάρχουσες χειρουργικές βάσεις δεδομένων αλλά και στην επικρατούσα πρακτική είναι εξαιρετικά σπάνιο ασθενείς με EuroSCORE > 20% ή STS score > 10% να υποβάλλονται σε χειρουργική αντιμετώπιση γιατί προφανώς θεωρείται ότι το όποιο όφελος δεν μπορεί να αντισταθμίσει τον υπερβολικά μεγάλο κίνδυνο. Η μέθοδος της διαδερμικής εμφύτευσης βαλβίδας προτείνεται σήμερα σε αυτόν ακριβώς τον μη χειρουργικά αντιμετωπίσιμο ασθενή με βαριά, συμπτωματική, ασβεστοποιό στένωση της αορτικής βαλβίδας.

### Τεχνικές πλευρές της επέμβασης

Από τους ασθενείς με στένωση της αορτικής βαλβίδας που παραπέμπονται προς διαδερμική εμφύτευση και πριν καν ξεκινήσει ο τεχνικός έλεγχος καταλληλότητας ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών απορρίπτεται για διάφορους λόγους.<sup>25,26</sup> Δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις που ο πιο εμπειριστατωμένος έλεγχος αποκαλύπτει ότι η βαρύτητα της στένωσης ή ο χει-

ρουργικός κίνδυνος ήταν υπερεκτιμημένα ή ότι ο ασθενής είναι ουσιαστικά ασυμπτωματικός. Εφόσον τα κριτήρια βαριάς συμπτωματικής στένωσης αορτικής βαλβίδας και υψηλού χειρουργικού κινδύνου πληρούνται ξεκινάει ο ουσιαστικός τεχνικός έλεγχος καταλληλότητας του ασθενούς για τη μέθοδο της διαδερμικής εμφύτευσης. Καθώς αναμένονται τεχνολογικές βελτιώσεις και μεγαλύτερη γκάμα διαθεσιμότητας μεγεθών για τις υπάρχουσες βαλβίδες αλλά και άφιξη νέων συστημάτων, η συνεχής ανανέωση της κωδικοποίησης των τεχνικών απαιτήσεων καταλληλότητας είναι απαραίτητη.

Οι δύο βασικότεροι παράμετροι είναι η καταλληλότητα του περιφερικού αρτηριακού δικτύου (κοινή μηριαία, έξω και κοινή λαγόνιος αρτηρίες) και το μέγεθος του δακτυλίου της αορτικής βαλβίδας. Για τον έλεγχο του πρώτου απαιτείται μια αγγειογραφική εξέταση με χορήγηση σκιαγραφικού ενώ για το δεύτερο απαιτείται μία αρχική αδρή εκτίμηση της διαμέτρου του αορτικού δακτυλίου με διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα. Σε γενικές γραμμές, μία μεγάλη αρτηρία με υπεροχή του ελαστικού στοιχείου στο τοιχωμά της, απαιτείται να έχει διάμετρο έως 1 mm μικρότερη της εξωτερικής διαμέτρου του θηκαριού που πρέπει να εισαχθεί για την εμφύτευση της βαλβίδας.<sup>27</sup> Έτσι, τα παρόντα συστήματα με εξωτερική διάμετρο θηκαριών 28F (SAPIEN 26mm, Edwards), 25F (SAPIEN 23 mm, Edwards) και 22F (CoreValve, Medtronic) απαιτούν ελάχιστες διαμέτρους της τάξης των 8, 7 και 6 mm αντίστοιχα. (Εικόνα 2) Πέραν της ελάχιστης διαμέτρου, η ύπαρξη



**Εικόνα 2.** Συγκριτικά αρτηριακοί διαστολείς με εξωτερική διάμετρο 28, 24, 22 και 20F

έντονων ελικώσεων των αγγείων (>90°) και ειδικά ο συνδυασμός τους με τοιχωματικές επασβεστώσεις καθιστά την προώθηση του μεγάλου θηκαριού προβληματική και με υψηλό κίνδυνο αγγειακών επιπλοκών που δυνητικά επηρεάζουν την τελική έκβαση. Επιπλέον η ύπαρξη εκτεταμένων κυκλοτερών επασβεστώσεων εμποδίζει την ελαστική διάταση της αρτηρίας και επομένως οι ελάχιστες διαμέτροι που αναφέρθηκαν προηγουμένως είναι υποεκτιμημένες. Οι ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια της κατάλληλης περιφερικής αρτηριακής πρόσβασης μπορούν ακόμη να είναι υποψήφιοι για διαθερμική εμφύτευση της βαλβίδας SAPIEN ή διαμασχαλαία εμφύτευση της βαλβίδας CoreValve (αν και η εμπειρία με την τελευταία μέθοδο είναι πιο περιορισμένη).

Η διάμετρος του αορτικού δακτυλίου είναι η άλλη πολύ σημαντική παράμετρος που κρίνει την καταλληλότητα ενός ασθενούς για διαθερμική εμφύτευση βαλβίδας. Το εύρος των διαμέτρων που είναι κατάλληλοι για την βαλβίδα SAPIEN είναι 18-24 mm ενώ για την βαλβίδα CoreValve 20-27 mm. Για την εκτίμηση της διαμέτρου του αορτικού δακτυλίου πρέπει να γνωρίζουμε ότι το διαθερμικό υποεκτιμά το μέγεθός του κατά μέσο όρο κατά 1,4 mm σχέση με το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα,<sup>28</sup> ενώ και το τελευταίο υποεκτιμά το μέγεθός του κατά 1,2 mm σε σχέση με την διεγχειρητική μέτρηση.<sup>29</sup> Επομένως για την αποφυγή της ανεπιθύμητης και συχνά καταστροφικής μετακίνησης της πρόθεσης θα πρέπει να υπάρχει ένα περιθώριο τουλάχιστον 1-2 mm μεταξύ της διαμέτρου της βαλβίδας και του με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα εκτιμημένου αορτικού δακτυλίου ώστε να επιτευχθεί η ασφαλής πρόσφυσή της μέσα σε αυτόν. Ο πίνακας 1 παρουσιάζει τα στοιχεία μεγεθών των διαθέσιμων διαθερ-

μικών βαλβίδων καθώς και τις αναμενόμενες βελτιώσεις. Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι αντενδείκνυται η εμφύτευση των διαθέσιμων διαθερμικών προθέσεων σε μονογλώχινα ή διγλώχινα αορτική βαλβίδα λόγω του κινδύνου ατελούς έκπτυξης, σημαντικής παραβαλβιδικής ανεπάρκειας και μετακίνησης της πρόθεσης.<sup>30</sup>

Μία άλλη πολύ σημαντική παράμετρος της επέμβασης της οποίας όμως η εκτίμηση είναι συχνά πολύ πιο δύσκολη, είναι ο κίνδυνος απόφραξης των στεφανιαίων στομίων από τις συχνά ογκώδεις και επασβεστωμένες αορτικές γλωχίνες που εξωθούνται περίξ του stent της προσθετικής βαλβίδας καθώς αυτό εκπτύσσεται. Το μέγεθος των κόλπων του Valsalva και η διάταξη των στεφανιαίων στομίων μέσα σε αυτούς καθώς και η απόσταση τους από τον αορτικό δακτύλιο σε σχέση με το μήκος των γλωχίνων είναι στοιχεία που βοηθούν στην εκτίμηση αυτού του κινδύνου. Η αξονική αορτογραφία και η αγγειογραφία της ανιούσης αορτής είναι οι καταλληλότερες εξετάσεις για τη διερεύνηση αυτή. Αυτές οι εξετάσεις θα χρησιμοποιηθούν και για τις μετρήσεις των διαστάσεων της ανιούσης αορτής και του αορτικού τόξου που είναι απαραίτητες για τον έλεγχο της καταλληλότητας για την βαλβίδα CoreValve (με πιο σημαντική τη διάμετρο της ανιούσης αορτής που πρέπει να είναι <4,3 cm). Ωστόσο, η πρόσφατη προσωπική εμπειρία του γράφοντος και άλλων, καταδεικνύει ότι ίσως η πληρέστερη δοκιμασία εκτίμησης του μεγέθους του αορτικού δακτυλίου αλλά και του κινδύνου απόφραξης των στεφανιαίων στομίων είναι η βαλβιδοπλαστική με ταυτόχρονη αορτογραφία της ανιούσης αορτής. Με τον τρόπο αυτό ελέγχεται η ύπαρξη και ο βαθμός ανεπάρκειας από χώρους της αορτικής συσκευής που δεν στεγανοποιούνται από το εκπτυγμένο μπαλόνι και εκτιμάται έτσι η διάμετρος του λειτουργικού αορτικού δακτυλίου σε σχέση με τη διάμετρο του μπαλονιού. Επίσης εκτιμάται ο κίνδυνος απόφραξης των στεφανιαίων στομίων από τις αορτικές γλωχίνες που μετακινούνται προς αυτά από το μπαλόνι της βαλβιδοπλαστικής.

Η ανατομία της θωρακικής αορτής (τυχόν ύπαρξη πορσελανοειδούς αορτής) και της κοιλιακής αορτής θα πρέπει να μελετηθούν με κάποια απεικονιστική μέθοδο για την ύπαρξη εκτεταμένης αθηρωμάτωσης, τοιχωματικών θρόμβων και ανευρύσματος.

### Τα πρώτα αποτελέσματα

Οι επεμβάσεις διαθερμικής εμφύτευσης των βαλβίδων που πραγματοποιήθηκαν στην Ευρώπη μέσα

**Πίνακας 1.** Μεγέθη διαθέσιμων διαθερμικών αορτικών βαλβίδων και απαιτούμενων θηκαριών. Μέσα σε παρένθεση οι ανακοινωθείσες βελτιώσεις και νέα μεγέθη που αναμένονται (τα στοιχεία αυτά δεν έχουν αποκαλυφθεί για την CoreValve).

	Διάμετρος πρόθεσης (mm)	Μέγεθος θηκαριού (F)	
		Εξωτερικό	Εσωτερικό
SAPIEN, Edwards	(20)	(18)	(16)
	23	25 (20)	22 (18)
CoreValve, Medtronic	26	28 (21)	24 (19)
	(29)	(22)	(20)
CoreValve, Medtronic	26	22 (?)	18 (?)
	29	22 (?)	18 (?)

**Πίνακας 2.** Χαρακτηριστικά των ασθενών και κλινικά αποτελέσματα από τα πρώτα μητρώα καταγραφής επεμβάσεων στην Ευρώπη για τις διαδερμικές βαλβίδες SAPIEN, Edwards Lifesciences και CoreValve, Medtronic. ΔΜ: διαμηριαία, ΔΘ: διαθωρακική. \* σε 1243 ασθενείς<sup>5</sup>

	SOURCE ΔΜ v=463	CoreValve ΔΜ v=1500	SOURCE ΔΘ v=575
Ηλικία, έτη	81,7	81,2	80,7
Γυναίκες, %	55,2	55	56
EuroSCORE, %	25,7	23	32,9
NYHA III-IV, %	75	70	74
Δραστικό στόμιο βαλβίδας, (cm) <sup>2</sup>	0,65	0,64	0,61
Μέση διαβαλβιδική κλίση πίεσης, (mmHg)	52,2	49	51,7
Επιτυχής επέμβαση, %	95,6	98,2*	92,9
Αγγειακές επιπλοκές, %	10,6	1,9*	2,4
Εγκεφαλικό επεισόδιο, %	2,4	1,9*	2,6
Μόνιμος βηματοδότης, %	6,7	12,2*	7,3
Θνητότητα 30 ημερών, %	6,3	10,4	10,3

στο πρώτο έτος μετά απόκτηση του CE mark και κατά την ελεγχόμενη κλινική εφαρμογή καταγράφηκαν σε μητρώα (registries). Ο πίνακας 2 παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά των ασθενών και τα κλινικά αποτελέσματα των μητρώων της διαμηριαίας και διαθωρακικής εμφύτευσης της βαλβίδας SAPIEN και της διαμηριαίας εμφύτευσης της βαλβίδας CoreValve.<sup>4,5,31</sup> Είναι εμφανές ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν στις επεμβάσεις ήταν τυπικοί υπερήλικες ασθενείς με βαριά συμπτωματική στένωση της αορτικής βαλβίδας και πολλαπλές συνυπάρχουσες παθολογίες που καθιστούσαν την κλασική χειρουργική αντιμετώπιση πρακτικά ουτοπική. Επίσης είναι προφανές ότι τα άμεσα αποτελέσματα ήταν πολύ καλύτερα από αυτά που προέβλεπε ο αλγόριθμος EuroSCORE στην περίπτωση που οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονταν σε χειρουργική αντικατάσταση της βαλβίδας. Ο λόγος της πραγματικής προς την προβλεπόμενη

θνητότητα ήταν 0,25-0,45 για τη διαμηριαία εμφύτευση και 0,31 για την διαθωρακική εμφύτευση (Πίνακας 3).

Ως αναφορά τις επιπλοκές, οι αγγειακές επιπλοκές από τις περιφερικές αρτηρίες ήταν σε απόλυτη αντιστοιχία με το μέγεθος των θηκαριών εισαγωγής που απαιτούνται (10,6% για τις εμφυτεύσεις SAPIEN και 1,9% για τις εμφυτεύσεις CoreValve), και η αναμενόμενη σμίκρυνση αυτών, ιδίως για τις βαλβίδες SAPIEN, αναμένεται να μειώσει δραματικά αυτού του είδους τις επιπλοκές. Μία άλλη αξιοσημείωτη επιπλοκή ήταν η ιδιαίτερα αυξημένη επίπτωση υψηλού βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού με τη χρήση της βαλβίδας CoreValve. Στο αρχικό ευρωπαϊκό registry η ανάγκη μόνιμης βηματοδότησης τον πρώτο μήνα μετά την επέμβαση ήταν 12,2% αλλά νεότερες αναφορές ανεβάζουν την ανάγκη εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη με τη χρήση

**Πίνακας 3.** Προβλεπόμενα και παρατηρούμενα αποτελέσματα διαδερμικής εμφύτευσης και χειρουργικής αντικατάσταση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. ΔΜ: διαμηριαία, ΔΘ: διαθωρακική

	EuroSCORE %	Θνητότητα 30 ημερών %	Λόγος παρατηρούμενης προς προβλεπόμενη θνητότητα
SOURCE ΔΜ v=463	25,7	6,3	0,25
Corevalve ΔΜ v=1500	23	10,4	0,45
SOURCE ΔΘ v=575	32,9	10,3	0,31
Χειρουργική αντικατάσταση v=731 <sup>34</sup>	17,2	7,8	0,45

αυτής της βαλβίδας στο 27%.<sup>32</sup> Ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός φαίνεται να μην αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα όταν χρησιμοποιείται η βαλβίδα SAPIEN καθώς η ανάγκη εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη τον πρώτο μήνα μετά την επέμβαση δεν υπερβαίνει το 6-7%.<sup>4</sup> Η αντίστοιχη ανάγκη μετά χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας είναι 3-8%.<sup>33</sup>

Η πιο σύγχρονη και μεγάλη μελέτη συσχέτισης της πραγματικής με την προβλεπόμενη χειρουργική θνητότητα της αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου προέρχεται από το New York University Medical Center.<sup>34</sup> Σε 731 ασθενείς με λογιστικό EuroSCORE >8% (μέσο 17,2%) που *επιλέχθηκαν* να υποβληθούν στην χειρουργική αντικατάσταση η πραγματική θνητότητα κατά την νοσηλεία ήταν 7,8%, με αποτέλεσμα ο λόγος της πραγματικής προς την προβλεπόμενη θνητότητα να είναι 0,45. Εάν δεχτούμε ότι αυτή η σειρά ασθενών είναι παρόμοια με αυτές των μητρικών των διαδερμικών βαλβίδων τότε η μείωση της θνητότητας σε σχέση με την προβλεπόμενη από αυτές τις επεμβάσεις είναι υπερεκτιμημένη έως και 50%. Ωστόσο κάτι τέτοιο είναι απίθανο να ισχύει τουλάχιστον σε αυτό τον βαθμό, αφού οι ασθενείς του New York University Medical Center ήταν γενικά χαμηλότερου κινδύνου και σε κάθε περίπτωση είχαν *επιλεγεί* από τους καρδιοχειρουργούς να υποβληθούν στην επέμβαση, κάτι που εισάγει μία ευνοϊκή για αυτήν μεροληψία.

## Οι μελέτες

Η προσπάθεια διαπίστωσης του οφέλους της διαδερμικής σε σχέση με την χειρουργική εμφύτευση της αορτικής βαλβίδας με βάση αλγόριθμους πρόβλεψης του χειρουργικού κινδύνου είναι εφικτή αλλά όχι ακριβής όπως αναλύθηκε προηγουμένως. Σε κάθε περίπτωση και εάν η διαδερμική εμφύτευση πρόκειται να αποτελέσει τη μέθοδο εκλογής πρέπει αυτό να υποστηριχτεί από καλά σχεδιασμένες και εκτελεσμένες τυχαιοποιημένες μελέτες. Καθώς η ανθεκτικότητα της διαδερμικής βαλβίδας είναι μικρής σημασίας για τους πληθυσμούς υπερηλίκων που εφαρμόζεται προς το παρόν, οι μελέτες αυτές πρέπει να επικεντρωθούν στα βραχυπρόθεσμα και μεσοπρόθεσμα κλινικά αποτελέσματα. Εφόσον οι μελέτες αυτές αποδείξουν ότι τεχνικά η διαδερμική εμφύτευση είναι σχεδόν πάντα εφικτή και ότι τα κλινικά αποτελέσματά της είναι ανώτερα ή συγκρίσιμα της χειρουργικής αντικατάστασης, η επέκταση της εφαρμογής της μεθόδου σε νεότερους ασθενείς με μικρότερο χειρουργικό κίνδυνο θα είναι αναπόφευκτη. Τότε βέ-

βαια θα απαιτούνταν μελέτες που θα εστίαζαν κυρίως στα μακροχρόνια κλινικά αποτελέσματα που αντανακλούν και στην ανθεκτικότητα της βαλβίδας.

Η μελέτη PARTNER IDE είναι η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη διαδερμικής εμφύτευσης αορτικής βαλβίδας που βρίσκεται σε εξέλιξη στις ΗΠΑ και θα περιλάβει 1040 ασθενείς. Σύντομα αναμένεται να περατωθεί η τυχαιοποίηση των ασθενών που άρχισε το 2007 (η τυχαιοποίηση στο πρώτο σκέλος της μελέτης περατώθηκε ήδη από το Μάρτιο του 2009), ενώ τα πρώτα αποτελέσματά της θα ανακοινωθούν στις αρχές του επόμενου έτους. Ουσιαστικά πρόκειται για δύο μελέτες καθώς στο ένα σκέλος συμπεριλαμβάνονται ασθενείς (n=350) που κρίνονται ανεγχείρητοι (STS mortality and morbidity >50%) και τυχαιοποιούνται σε διαμηριαία εμφύτευση της βαλβίδας SAPIEN ή συντηρητική ιατρική αγωγή (που δύναται να συμπεριλαμβάνει βαλβιδοπλαστική) ενώ στο άλλο σκέλος συμπεριλαμβάνονται ασθενείς (n=690) με υψηλό χειρουργικό κίνδυνο (EuroSCORE >15%) και τυχαιοποιούνται σε διαδερμική εμφύτευση ή χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας. Στο δεύτερο σκέλος της μελέτης υπάρχει περαιτέρω διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης ανάλογα με το εάν ο ασθενής είναι κατάλληλος για διαμηριαία ή διαθωρακική εμφύτευση της βαλβίδας, έτσι ώστε να προκύψουν συγκριτικά αποτελέσματα της διαδερμικής και της χειρουργικής μεθόδου ανάλογα και με την οδό προσπέλασης που χρησιμοποιείται. Τα αποτελέσματα της PARTNER IDE θα προσφέρουν τα πρώτα στοιχεία για την άσκηση evidence-based θεραπείας σε αυτό το πεδίο και θα κρίνουν κατά μέγιστο βαθμό την αποδοχή της διαδερμικής βαλβίδας από το FDA των ΗΠΑ. Η πρόθεση για πραγματοποίηση παρόμοιας μελέτης με την CoreValve είχε ανακοινωθεί πριν την πρόσφατη εξαγορά της από την Medtronic και αναμένεται να πραγματοποιηθεί σύντομα.

## Νέες τεχνολογίες

Η διαδερμική εμφύτευση βαλβίδας αναπτύχθηκε για να προσφέρει μία εναλλακτική και λιγότερο επεμβατική μέθοδο αντιμετώπισης της στένωσης της αορτικής βαλβίδας. Με δεδομένο το κενό στην αντιμετώπιση πολλών ασθενών που δεν υποβάλλονται στη χειρουργική αντικατάσταση ήταν αναπόφευκτη η πρωταρχική εφαρμογή της σε αυτούς τους ασθενείς. Αποδείχτηκε ότι η μέθοδος είναι εφικτή και με αναπαραγώγιμα αποτελέσματα από πολλούς ιατρούς και σε πολλά κέντρα (~ 8000 ασθενείς έως σήμερα). Απο-

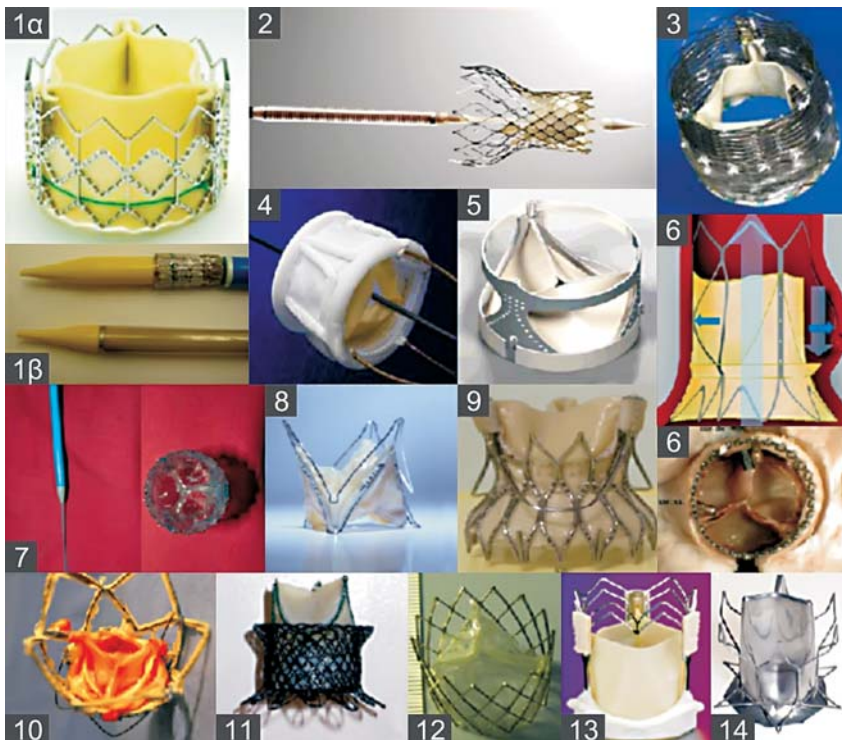
δείχτηκε επίσης ότι υπάρχει μία καμπύλη εκμάθησης της μεθόδου με σημαντικές βελτιώσεις στην επιτυχία και στα κλινικά αποτελέσματα μετά τις πρώτες 25 και 50 επεμβάσεις.<sup>35,36</sup> Όλα αυτά συνέτειναν στο να εξαπλωθεί η αποδοχή της μεθόδου και να εμφανιστούν εκατοντάδες πλέον προτάσεις νέων διαδερμικά εμφυτεύσιμων βαλβίδων. Η βιομηχανία και οι δυνάμεις της αγοράς διείδαν επίσης μία μεγάλη ευκαιρία επένδυσης και στάθηκαν αρωγοί σε πολλές πρωτότυπες και με προοπτική ιδέες. Σήμερα πλέον υπάρχουν τουλάχιστον 10 νέες αορτικές διαδερμικές βαλβίδες που έχουν πραγματοποιήσει τις πρώτες σε άνθρωπο εμφυτεύσεις, δεκάδες άλλες που βρίσκονται στο στάδιο πειραμάτων σε ζώα και ακόμη περισσότερες που βρίσκονται στα αρχικά στάδια σχεδιασμού. Η εικόνα 3 αποτελεί ένα κολάζ των ήδη διαθέσιμων και των πιο προχωρημένων στην ανάπτυξη και πειραματική εφαρμογή νέων διαδερμικών αορτικών βαλβίδων, μερικές από τις οποίες θα είναι σύντομα διαθέσιμες για ελεγχόμενη κλινική εφαρμογή. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ανάπτυξη βαλβίδων με μη βιολογικές γλωσσίνες που δεν χρειάζονται ειδική συντήρηση και προετοιμασία πριν την εμφύτευση και θα μπορούν να ανασύρονται από το ράφι δεν είναι μακριά και οι πρώτες εμφυτεύσεις σε ζώα έχουν ήδη πραγματοποιηθεί. (Εικόνα 3-14) Επίσης τα συστήματα αυτά θα χρειάζονται

ζονται θηκάρια εισαγωγής 10-12F απλουστεύοντας την επέμβαση σε μεγάλο βαθμό.

Ένα σημαντικό εμπόδιο που πρέπει να υπερνηκηθεί με νέες τεχνολογίες, και υπάρχουν ήδη θετικά μηνύματα, είναι η ασφαλής εμφύτευση των προθέσεων σε ασθενείς με μονογλώχινα ή διγλώχινα αορτική βαλβίδα. Αυτοί οι ασθενείς δεν είναι καθόλου σπάνιοι, καθώς αποτελούν το 20-40% αυτών που υποβάλλονται σε μεμονωμένη χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας λόγω στένωσης της σε ηλικίες άνω των 70 ετών, ενώ αυτό το ποσοστό ανέρχεται σε 40-60% σε νεότερους ασθενείς.<sup>37</sup>

### Συμπεράσματα

Μετά σχεδόν 20 έτη από την σύλληψη της αρχικής ιδέας, η ελεγχόμενη κλινική εφαρμογή της διαδερμικής εμφύτευσης προσθετικής αορτικής βαλβίδας είναι πλέον γεγονός. Απευθύνεται σε ασθενείς με βαριά συμπτωματική στένωση και συνυπάρχουσες παθήσεις, οι οποίοι πρακτικά απορρίπτονταν για κλασική χειρουργική αντικατάσταση έως πρόσφατα γιατί το όποιο όφελος δεν θεωρούταν ικανό να αντισταθμίσει τον υπερβολικά μεγάλο χειρουργικό κίνδυνο. Τα πρώτα στοιχεία από μητρώα καταγραφής περισσότερων από 2500 διαδερμικών εμφυτεύ-



**Εικόνα 3.** Φωτογραφίες μερικών τύπων διαδερμικών βαλβίδων.

1α: SAPIEN, Edwards. 1β: Συγκριτικά SAPIEN (25-28F) και SAPIEN XT (18-21F). 2: CoreValve, Medtronic. 3: Lotus, Sandra Medical. 4: Direct Flow, Direct Flow Medical. 5: AorTx, Hansen Medical. 6: Perceval, Sorin Group. 7: Paniagua, Endoluminal Technologies. 8: Jena, JenaValve Technology. 9: Ventrator, Medtronic. 10: DAVR. 11: HTL, Heart Leaflet. 12: Lutter. 13: Enable PHV, ATS (3-F). 14: PercValve, eNitinol

σεων των διαθέσιμων σήμερα διαδερμικών βαλβίδων δείχνουν ότι η επέμβαση είναι εφικτή σε επιλεγμένα κέντρα αναφοράς με υψηλότατα ποσοστά επιτυχίας και αποδεκτά βραχυπρόθεσμα κλινικά αποτελέσματα, σαφώς ανώτερα από τα προβλεπόμενα για την κλασική χειρουργική αντικατάσταση. Έτσι υπάρχει πλέον η δυνατότητα αποτελεσματικής θεραπευτικής παρέμβασης για μία μεγάλη ομάδα υπερηλικών κυρίως ασθενών που έως σήμερα αντιμετώπιζονταν συντηρητικά και είχαν κακίστη ποιότητα ζωής και πρόγνωση.

Η δυνατότητα αυτή άνοιξε ένα νέο κουτί της Πανδώρας για την επεμβατική καρδιολογία, καθώς θεράποντες ιατροί και ασθενείς δεν αποδέχονται πλέον μοιρολατρικά την συντηρητική αντιμετώπιση με δεδομένο το χαμηλό κίνδυνο της διαδερμικής παρέμβασης. Έτσι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών που δεν θα υποβάλλονταν στο παρελθόν σε αιμοδυναμική αξιολόγηση κινητοποιείται και υποβάλλεται σε έλεγχο καταλληλότητας για την διαδερμική επέμβαση, αυξάνοντας σημαντικά το φόρτο εργασίας των αιμοδυναμικών εργαστηρίων. Αρκετοί από αυτούς βρίσκονται σε οριακή κλινική ισορροπία που ακόμη και ο διενεργούμενος αγγειογραφικός έλεγχος μπορεί να ανατρέψει, οδηγώντας σε επιπλοκές και παρατάση της νοσηλείας τους. Επίσης, η μέχρι σήμερα εμπειρία δείχνει ότι ένα ποσοστό αυτών των ασθενών υποβάλλεται σε βαλβιδοπλαστική κατά την διάρκεια του ελέγχου καταλληλότητας για την διαδερμική εμφύτευση βαλβίδας είτε γιατί δεν είναι κατάλληλοι για αυτήν την μέθοδο είτε γιατί η κλινική τους εικόνα επιβάλλει την διενέργεια βαλβιδοπλαστικής ως γέφυρα για μελλοντική επέμβαση ή ως παρηγορική θεραπεία.<sup>25,26</sup>

Για την οριστική τοποθέτηση της διαδερμικής εμφύτευσης βαλβίδας στον αλγόριθμο θεραπείας των ασθενών με στένωση αορτής της θα πρέπει να περιμένουμε τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων μελετών που βρίσκονται σε εξέλιξη, με τα πρώτα αποτελέσματα να αναμένονται στις αρχές του επόμενου έτους. Ωστόσο, η εκτίμηση των αποτελεσμάτων αυτών σε ένα τοπίο συνεχών τεχνολογικών εξελίξεων που θα απλοποιούν την διαδερμική εμφύτευση και θα έχουν τη δυνατότητα να ελαχιστοποιούν τις επιπλοκές θα είναι ιδιαίτερα δύσκολη.

## Βιβλιογραφία

1. Cribier A, Letac B. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty in adults with calcific aortic stenosis. *Curr Opin Cardiol.* 1991; 6: 212-218.

2. Abdul-Hamid AR, Mulley GP. Why do so few older people with aortic stenosis have valve replacement surgery? *Age Ageing.* 1999; 28: 261-264.
3. Bouma BJ, van den Brink RBA, van der Meulen JHP, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart.* 1999;82:143-148.
4. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. on behalf of the SOURCE Investigators. 30 day results of the SOURCE registry. *EuroPCR*, May 19-22, 2009, Barcelona, Spain.
5. 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 multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroInterv.* 2008; 4: 242-249.
6. Spargias K, Manginas A, Pavlides G, et al. Transcatheter aortic valve implantation. First Greek experience. *Hellenic J Cardiol.* 2008; 49: 397-407.
7. Task Force. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Circulation.* 2006; 114: 84-231.
8. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet.* 1986; 1: 63-67.
9. NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry Participants. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results from the NHLBI balloon valvuloplasty registry. *Circulation.* 1991; 84: 2383-2397.
10. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty: insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation.* 1994; 89: 642-650.
11. Sprigings DC, Jackson G, Chambers JB, et al. Balloon dilatation of the aortic valve for inoperable aortic stenosis. *BMJ.* 1988; 297: 1007-1111.
12. Lieberman EB, Bashore TM, Hermiller JB, et al. Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 1522-1528.
13. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1231-1243.
14. Charlson E, Legedza AT, Hamel MB. Decision-making and outcomes in severe symptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2006; 15: 312-321.
15. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation.* 2005; 111: 3290-3295.
16. 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; 13: 704-708.
17. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Trans-catheter implantation of balloon-expandable prosthetic heart valves: early results in an animal model. *Circulation.* 2001; 104: 1-552.
18. Sochman J, Peregrin JH, Pavcnik D, Timmermans H, Rosch J. Percutaneous transcatheter aortic disc valve prosthesis implantation: a feasibility study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2000; 23: 384-388.
19. Lutter G, Kuklinski D, Berg G, et al. Percutaneous aortic valve replacement: an experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 123: 768-776.



20. Fuster V, Goldberg SH, Hansalia RJ, Stevens GR, Tiyyagura SR. The inoperable valvular heart disease patient: the pluses and minuses of percutaneous valvular replacement. *EuroInterv.* 2006; 2: 154-160.
21. Roques F, Nashef SA, Michel P, for the EuroSCORE Study Group. Risk factors for early mortality after valve surgery in Europe in the 1990's: lessons from the EuroSCORE pilot program. *J Heart Valve Dis.* 2001; 10: 572-578.
22. Stewart AS, Smith CR. Transcatheter aortic valve replacement: a surgeon's perspective. *EuroInterv.* 2007; 3: 25-27.
23. Osswald BR, Gegouskov V, Badowski-Zyla D, et al. Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement. *Eur Heart J.* 2009; 30: 74-80.
24. 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.
25. Descoutures F, Himbert D, Lepage L, et al. Contemporary surgical or percutaneous management of severe aortic stenosis in the elderly. *Eur Heart J.* 2008; 29: 1410-1417.
26. Otten AM, van Domburg RT, van Gameren M, et al. Population characteristics, treatment assignment and survival of patients with aortic stenosis referred for percutaneous valve replacement. *EuroInterv.* 2008; 4: 250-255.
27. Dobrin PB. Mechanical properties of arteries. *Physiol Reviews* 1978; 58: 397-460.
28. Moss RR, Ivens E, Pasupati S, et al. Role of echocardiography in percutaneous aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008; 1: 15-24.
29. Babaliaros VC, Liff D, Chen EP, et al. Can Balloon Aortic Valvuloplasty Help Determine Appropriate Transcatheter Aortic Valve Size? *JACC Interv.* 2008; 1: 580-586.
30. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2008; 29: 1463-1470.
31. Serruys PW, Piazza N, de Jaegere P. Results of transfemoral aortic valve implantation. *EuroPCR*, May 19-22, 2009, Barcelona, Spain.
32. Buellfeld L. 12 months safety and performance results of transcatheter aortic valve implantation using the 18F CoreValve Revalving prosthesis. *EuroPCR*, May 19-22, 2009, Barcelona, Spain.
33. Dawkins S, Hobson AR, Kalra PR, Tang AT, Monro JL, Dawkins KD. Permanent pacemaker implantation after isolated aortic valve replacement: incidence, indications, and predictors. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85: 108-112.
34. Grossi EA, Schwartz CF, Yu P-Y, et al. High-Risk Aortic Valve Replacement: Are the Outcomes as Bad as Predicted? *Ann Thorac Surg.* 2008; 85: 102-107.
35. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation.* 2007; 116: 755-763.
36. Walther T, Dewey T, Borger MA, et al. Transapical aortic valve implantation: step by step. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87: 276-283.
37. Roberts WC, Ko JM, Hamilton C. Comparison of valve structure, valve weight, and severity of the valve obstruction in 1849 patients having isolated aortic valve replacement for aortic valve stenosis (with or without associated aortic regurgitation) studied at 3 different medical centers in 2 different time periods. *Circulation.* 2005; 112: 3919-3929.