

Ποιος είναι ο άρχοντας του Αορτικού Δακτυλιδιού?

Συνεχιζόμενη αναμέτρηση μεταξύ διακαθετηριακής εμφύτευσης (TAVI) και κλασικής χειρουργικής αντικατάστασης (SAVR) στην αντιμετώπιση της σοβαρής αορτικής στένωσης

ΜΑΤΘΑΙΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ MD, FETCS

Καρδιοχειρουργός, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Λέξεις Ευρητηρίου: αορτική στένωση, αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας

Η περίφημη τριλογία του John Roland Reuel Tolkien, επηρέασε λογοτεχνικά πολλές γενεές και πρόσφατα αποτέλεσε μεγάλη κινηματογραφική επιτυχία. Μια νέα τριλογία που αφορά την αορτική στένωση και την σύγκριση TAVI και SAVR σε ασθενείς υψηλού, ενδιάμεσου και χαμηλού εγχειρητικού κινδύνου, βρίσκεται προς το τέλος της, έχει ήδη επηρεάσει και αναμένεται να επηρεάσει περισσότερο στο μέλλον την καρδιολογία και την καρδιοχειρουργική.

Το 2019 είχαμε τα πρώτα αποτελέσματα από τις προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες EVOLUT Low Risk και PARTNER 3, που αφορούν ασθενείς χαμηλού εγχειρητικού κινδύνου[1,2]. Τα αποτελέσματα από την πρώτη υποστηρίζουν την non-inferiority των διακαθετηριακών αυτο-εκπτυσσόμενων βαλβίδων της εταιρείας Medtronic (CoreValve, Evolut R, Evolut PRO) και η δεύτερη την υπεροχή της με μπαλόνι - εκπτυσσόμενης βαλβίδας EDWARDS SAPIENT 3 της εταιρείας EDWARDS, σε σχέση με την SAVR.

Όπως αναμενόταν τα πρώιμα αυτά αποτελέσματα προκάλεσαν μεγάλο ενθουσιασμό στους

υποστηρικτές της διακαθετηριακής θεραπείας της αορτικής στένωσης και αρνητικές προβλέψεις για το μέλλον της κλασικής χειρουργικής θεραπείας που ακόμη θεωρείται το “gold standard” στους ασθενείς μεσαίου και χαμηλού κινδύνου[3].

Για να απαντήσουμε στο ερώτημα ποιος είναι ο άρχοντας του αορτικού δακτυλιδιού, θα πρέπει να ξαναδούμε με προσοχή ποια είναι τα μέχρι τώρα δεδομένα από την πολυετή σύγκριση των δύο μεθόδων SAVR και TAVR.

Έχουμε πλέον πολλά δεδομένα για ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου, από προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες.

οικονομικά υποστηριζόμενες από εταιρείες (PARTNER 2^A, SURTAVI) [4,5], από μεγάλες βάσεις δεδομένων του πραγματικού κόσμου FRANCE TAVI [6], GARY [7], STS/ACC TVH Registry [8], από μελέτες παρατήρησης και από μετα-αναλύσεις.

Τόσο οι μελέτες που επιδοτούνται από την βιομηχανία και σχεδόν πάντα ευνοούν την βιομηχανία [9] όσο και τα ρεαλιστικότερα δεδομένα από

τις μελέτες του πραγματικού κόσμου, μας έχουν δείξει ότι η TAVR με την μακρόχρονη πλέον εμπειρία της, έχει βελτιώσει τα αποτελέσματά της. Αυτό οφείλεται στην τεχνολογική βελτίωση των υλικών, στην αύξηση της εμπειρίας των εμφυτευτών, στη χρήση υβριδικών αιθουσών αλλά και στην εφαρμογή της σε ασθενείς με όλο και μικρότερο αναμενόμενο κίνδυνο.

Η εφαρμογή της TAVI σε ασθενείς με χαμηλότερο προβλεπόμενο εγχειρητικό κίνδυνο, θα περίμενε κανείς να έχει εύλογα καλύτερα αποτελέσματα. Υπάρχουν όμως επιπλοκές της μεθόδου που δεν εξαρτώνται από τις συνηθισμένες του ασθενούς αλλά οφείλονται στην ίδια την φύση της μεθόδου και στον "τυφλό" τρόπο με τον οποίο λύνει το πρόβλημα της αορτικής στένωσης. Αυτές οι εγγενείς αδυναμίες της μεθόδου σε σχέση με τον πλήρη και ελεγχόμενο επιμελή χειρουργικό καθαρισμό του αορτικού δακτυλίου, αναμένεται να παραμένουν στο προσκήνιο όσο και να μειωθεί το προφίλ κινδύνου των ασθενών. **Μάλιστα θα πρέπει να μας προβληματίσουν τόσο περισσότερο, όσο μειώνεται η ηλικία και το προφίλ κινδύνου των υποψηφίων ασθενών.** Μερικά από αυτά τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της TAVR που συνθέτουν τον δυνητικό κίνδυνο επιπλοκών είναι τα παρακάτω:

- Η χρήση συρμάτων και καθετήρων και οι επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν από αυτά όπως η διάτρηση της κοιλίας και ο καρδιακός επιπωματισμός. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η επίπτωση του επιπωματισμού αυξήθηκε με τα χρόνια στην

FRANCE TAVI (2013-2015) σε σχέση με την προγενέστερη FRANCE 2 (2010 -2015) [4].

- Η υποχρεωτική μακρά διάβαση των εμφυτευσιμων υλικών μέσα από άρρωστο κατά κανόνα αγγειακό δίκτυο με αποτέλεσμα τις αγγειακές επιπλοκές όπως αγγειακή ρήξη, θρόμβωση και διαχωρισμό.
- Η τυφλή διάταση του αορτικού δακτυλίου με τον κίνδυνο της καταστροφικής ρήξης του αλλά και την αυξημένη πιθανότητα για θρομβοεμβολικά επεισόδια. Ενδιαφέροντα είναι τα ευρήματα από την χρήση φίλτρων εγκεφαλικής προστασίας στα οποία ανευρέθησαν όχι μόνο τεμάχια ασβεστίου αλλά και τεμάχια αορτικού ιστού, ιστού γλωχίνων, αλλά και τεμάχια από τα εμφυτευόμενα υλικά[8,9].
- Η μη απασβέστωση του αορτικού δακτυλίου οδηγεί σε ασύμμετρη έκπτυξη με αποτέλεσμα την συχνή παραβαλβιδική διαφυγή με τις γνωστές επιπτώσεις στη νοσηρότητα και την αρνητική επίδραση στην επιβίωση στα 2 έτη [10]. Η ασύμμετρη έκπτυξη έχει ως επακόλουθο την ατελή συναρμογή των γλωχίνων αλλά και την επαφή γλωχινικού ιστού με τον μεταλλικό σκελετό αυξάνοντας την πιθανότητα πρώιμης φθοράς.
- Η αυξημένη πιθανότητα για βλάβη στον κολποκοιλιακό κόμβο και στο LBB λόγω του μεγάλου σχετικά όγκου ή του σχεδιασμού της εμφυτεύσιμης βαλβίδας, την χαμηλή μέσα στον χώρο εξόδου τοποθέτηση αλλά και τις συνεχείς ακτινικές δυνάμεις, εί-

ναι η αιτία της αυξημένης ανάγκης για μόνιμη βηματοδότηση. Η αρνητική επίπτωση αυτής στην νοσηρότητα, την έκθεση των ασθενών σε διαρκή κίνδυνο λοιμώξεων των συσκευών και στην επιβίωση έχουν ήδη μελετηθεί [12,13].

Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι η ανάγκη για μόνιμο βηματοδότη μετά από TAVR δεν φαίνεται να μειώνεται με τα χρόνια αντίθετα έχει παρατηρηθεί αύξηση από 13,6% στην FRANCE 2 το 2010 σε 18,4% στην FRANCE TAVI το 2015. Παρόμοια αύξηση έως και διπλασιασμός παρουσιάσθηκε σε ορισμένες εκπτυσσόμενες με μπαλόνι διακαθετηριακές βαλβίδες και στην πρόσφατα δημοσιευμένη εμπειρία της

Cleveland Clinic [14]. Μια πιθανή εξήγηση είναι η αλλαγή σχεδιασμού της βαλβίδας με σκοπό την μείωση των παραβαλβιδικών διαφυγών που αύξησε το τραύμα στο ερεθισματογωγό σύστημα.

- Η αυξημένη πιθανότητα για τουλάχιστον υποκλινική θρόμβωση που προκύπτει λόγω τραύματος στο βιολογικό υλικό από την τοποθέτησή του σε όλο και πιο μικρούς καθετήρες, από την ατελή έκπτυξη λόγω του παραμένοντος ασβεστίου και από τις συνθήκες στάσης στους 'μη καθαρούς' κόλπους Valsalva [15,16]. Επιπλέον ρόλο έχει και η παραμονή των αορτικών πτυχών, υλικού πλούσιου σε ιστικό παράγοντα (TF) που προάγει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την θρόμβωση. Όλα τα παραπάνω

συνθέτουν αρνητικές προοπτικές για μακρόχρονη επιβίωση του μοσχεύματος[17]. Αντιθέτως η χειρουργική αντικατάσταση αφήνει καθαρούς κόλπους Valsalva, η δε διαστολική ροή του αίματος που κλείνει την βαλβίδα ταυτόχρονα την ξεπλένει και αρδεύει ανεμπόδιστα τα στεφανιαία. Συνθήκες που δεν ευνοούν τη θρόμβωση και δίνουν προοπτικές μακροβιότητας του εμφυτεύματος [18].

Παρά την μειωμένη επεμβατικότητα πάνω στην οποία βασίζεται η TAVI είναι γνωστό ότι μπορεί να προκύψουν πολύ σοβαρές επιπλοκές που απαιτούν την άμεση καρδιοχειρουργική επέμβαση. Καταστροφικές επιπλοκές είναι η ρήξη αορτικού δακτυλίου, η μετανάστευση του εμφυτεύματος στην αορτή ή στην αριστερή κοιλία, η απόφραξη των στεφανιαίων, ο αορτικός διαχωρισμός. Τα τελευταία χρόνια στην EURECS-TAVI (European Registry on Emergency Cardiac Surgery during TAVI), οι παραπάνω επιπλοκές παρουσιάστηκαν με συχνότητα 0,7%, είχαν θνητότητα 30/ ημερών, 46% και από τους επιβίωσαντες το 50% δεν ήταν εν ζωή τον πρώτο χρόνο[19]. Είναι ενδιαφέρον να δει κανείς ότι οι επιπλοκές αυτές, ρήξη αορτικού δακτυλίου, αορτικός διαχωρισμός, δεν μειώθηκαν με τα χρόνια, αντίθετα αυξήθηκαν οι καρδιακοί επιπωματισμοί (από 1,6% στην FRANCE 2 το 2010 σε 1,9% στην FRANCE -TAVI το 2015) και αυτό συνέβη παρά το γεγονός ότι εφαρμόστηκε η μέθοδος σε χαμηλότερου κινδύνου ασθενείς[4]

Τα άφθονα δεδομένα που έχουμε για τους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου θα μπορούσε κανείς να τα συνοψίσει. Στους ασθενείς ενδιάμεσου

κινδύνου, με σοβαρή αορτική στένωση, η χρήση της μεθόδου TAVI σε σχέση με την SAVR:

- Μειώνει την πιθανότητα μετάγγισης με περισσότερες των 2 μονάδες ερυθρών, έχει λιγότερη πιθανότητα για κολπική μαρμαρυγή και λιγότερη πιθανότητα σοβαρής μετεγχειρητικής νεφρικής βλάβης.

Πλην όμως:

- Δεν βελτιώνει τον εγχειρητικό κίνδυνο και την θνητότητα 30 ημερών, 1 και 2 χρόνων
- Δεν μειώνει την πιθανότητα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου
- Έχει ως εξαπλάσιο κίνδυνο μεγάλων αγγειακών επιπλοκών (6,0% vs 1,0% στην SURTAVI)
- Έως και τέσσερις φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη (25,9% vs 6,6% στην SURTAVI)
- Έως και εξαπλάσια πιθανότητα για πάνω από μέτρια παραβαλβιδική ανεπάρκεια (8,0% vs 0,6% στην PARTNER 2A και 5,3% vs 0,6 στην SURTAVI)
- Έως και τετραπλάσια πιθανότητα να χρειαστεί ο ασθενής μια νέα παρέμβαση στην αορτική βαλβίδα στα 2 πρώτα χρόνια (2,7% vs 0,7% στην SURTAVI και 1,4% vs 0,6% στην PARTNER 2A).

Οι επιδόσεις της SAVR στις δύο παραπάνω μελέτες, πρέπει να αξιολογηθούν λαμβάνοντας υπόψη και 'αδικίες' στον σχεδιασμό τους. Η SURTAVI είχε στο σκέλος της SAVR ποσοστό 22% των ασθενών με συνδυασμένη επέμβαση (AVR+CABG) και το 22,1% των χειρουργικών αντικαταστάσεων ήταν επανεπεμβάσεις

(Redo AVR). Επίσης στην PARTNER 2 υπήρχε ποσοστό 15% των ασθενών με συνδυασμένη επέμβαση (AVR +CABG).

Η έλλειψη επαρκών μακροχρόνιων αποτελεσμάτων από την αντοχή των διακαθετηριακών βαλβίδων σε συνδυασμό με τα παραπάνω σημεία 'αδυναμίας' της μεθόδου κρατούν ακόμη στην πρώτη θέση την SAVR σε ασθενείς ενδιαμέσου και χαμηλού εγχειρητικού κινδύνου.

Τα παραπάνω δεδομένα θα πρέπει να γίνονται γνωστά στον κάθε ενδιαφερόμενο ασθενή έτσι ώστε η περίφημη επιλογή/επιθυμία του να βαρύνει ακόμη περισσότερο στην προτεινόμενη θεραπευτική μέθοδο. Άλλωστε βασική αποστολή της **Ομάδος Καρδιάς** είναι η σωστή πληροφόρηση του ασθενούς.

Η εμπειρία έχει δείξει ότι τόσο η SAVR όσο και η TAVI είναι χρήσιμες, σύνθετες και δυνητικά επικίνδυνες θεραπευτικές πράξεις. Ο ανταγωνισμός μεταξύ τους είναι χρήσιμος στον βαθμό που τις αναγκάζει να βελτιώνονται συνεχώς αλλά και δυνητικά επικίνδυνος όταν οδηγεί σε ακραίες επιλογές εκατέρωθεν.

Ο αορτικός δακτύλιος δεν χρειάζεται άρχοντα. Άλλοτε χρειάζεται επιμελή καθαρισμό, ασφαλή διάνοιξη και μια πρόθεση με καλό ενεργό στόμιο και αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά και άλλοτε μια λιγότερο επιβαρυντική διακαθετηριακή εμφύτευση. Η επιλογή της μεθόδου θα πρέπει να γίνεται από μια καλώς οργανωμένη ομάδα καρδιάς. Ας κάνουμε την αορτική στένωση πεδίο συνεργασίας και όχι πεδίο μάχης δύο ειδικοτήτων. Υπάρχει χώρος για 'ενάρετη' εφαρμογή και των δύο μεθόδων.

Βιβλιογραφία

1. 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;380:1706-1715
2. Mack M, Leon M, Thourani V, Makkar R, Kodali S, Russo M, Malaisrie Cohen D, Pibarot P, Leipzig J, Hahn R et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon – Expandable Valve in Low – Risk Patients. *N. Engl J Med* (2019) 380:1695 – 1705
3. Volkmar F., Bax J, Bonis M, Hamm C, et al. The task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio – Thoracic Surgery. *Heart Journal* (2017) 38, 2739-2791
4. Reardon M, Van M, Popma, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, et al . Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patient *N Engl J Med* (2017) 376:1321-31
5. Leon MB, Smith CR, Makkar RR, Svenson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* (2016) 374:1609-20
6. Auffret V, Lefevre T, van Belle E, Eltchaninoff H, Iung B, Koning R, Motreff P, et al. Temporal Trends in Transcatheter Aortic Valve Replacement in France. *France 2 to France Tavi. J. Am. Coll Cardiol .* 2017;70:42-55
7. Werner N, Zahn R, Beckmann A, Bauer T, Bleziffer S, Hamm C, Berkeredjian R, Berkowitsch a, Mohr F, et al. Patients at Intermediate Surgical Risk Undergoing Isolated In
8. Grover FL, Vemulapalli S, Carroll JD, Edwards FH, Mack MJ, Thourani VH, Brindis RG, Shahian DM, Ruiz CE, Jacobs JP, Hanzel G, Bavaria JE¹, Tuzcu EM, Peterson ED, Fitzgerald S, Kourtis M, Michaels J, Christensen B, Seward WF, Hewitt K, Holmes DR Jr; STS/ACC TVT Registry. 2016 Annual Report of The Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Mar 14;69(10):1215-1230.
9. Flacco M, Manzoli L, Boccia S, Capasso L, et al. Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. *Journal of clinical Epidemiology* 68, (2015) 811-820
10. Wieneke Vlastra, Jan J. Piek, and Ronak Delewi. The current status of antiplatelet therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Dis.* 2017 Oct; 9(10): 3652–3655
11. Kapadia S, Susheel Kodali, Raj Makkar, Mehran R, Ronald M. Lazar, Robert Zivadinov, Michael G. Dwyer, et al. Protection Against Cerebral Embolism During Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Jack* 2017; 69: 367-377
12. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or

- surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* (2016) 374:1609-20.
13. Tania Rodriguez-Gabella, Pierre Voisine, Rishi Puri, Philippe Pibarot and Josep Rodés-Cabau. Aortic Bioprosthetic Valve Durability Incidence, Mechanisms, Predictors, and Management of Surgical and Transcatheter Valve Degeneration. *j.jacc.*2017.07.715
14. Nazif TM, Williams MR, 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;35:1599-1607
15. Greenspon A, Patel J, Lau E. 16-Year Trends in the Infection Burden for Pacemakers and Implantable Cardioverter-Defibrillators in the United States: 1993 to 2008. [jacc.2011.04.033](#), 2011;58 :1001-1006
16. Levack M, Kapadia S, Soltesz E, et al. Prevalence of and Risk Factors for Permanent Pacemaker Implantation After Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* 2019; 108:700-7
17. Chakravarty I, Sonndergaard L, Friedman , et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valvew: an observational study. *Lancet* (2017)389:2383-92
18. Musumeci L, Jacques N, Hego A, et al. Prosthetic Aortic Valves: Challenges and Solutions. *Front Cardiovasc. Med* (2018)5:46
19. Rodriguez T, Voisine P, Puri R, Pibarot P, et al. Aortic Bioprosthetic Valve durability. Incidence, Mechanisms, Predictors and Management of Surgical and Transcatheter Valve *j.jacc.*2017.07.715
20. Eggebrecht H, Vaquerizo B, Moris c, Bossone e, Lammer J, Czerny M, et al. Incidence and outcomes of emergent cardiac surgery during transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI): insights from the European Registry on Emergent Cardiac Surgery during TAVI (EuRECS – TAVI). *Eur Heart J.* (2018) 39:676-8, doi: 10.1093/eurheartj/ehx713

Υπεύθυνος Επικοινωνίας: **Ματθαίος Παναγιώτου** MD, FETCS
Καρδιοχειρουργός, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών
Τηλ.: 2106105524 email: mspanag@otenet.gr