

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΟΣ
ΕΝ ΑΝΑΜΟΝΗ ΓΙΑ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
ΑΥΤΗΣ (ΤΑΒΙ)**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΖΑΦΕΙΡΗ ΚΑΤΕΡΙΝΑ

**ΑΘΗΝΑ
ΜΑΪΟΣ 2021**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Ζαφείρη Κατερίνας

Εξεταστική Επιτροπή

- Τούτουζας Κωνσταντίνος, Επιβλέπων
- Κυρίτση Ελένη
- Τούσουλης Δημήτριος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κας. Ζαφείρη Κατερίνας, συνεδρίασε σήμερα/...../.....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία της κας. Ζαφείρη Κατερίνας με τίτλο «**ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΟΣ ΕΝ ΑΝΑΜΟΝΗ ΓΙΑ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΥΤΗΣ (ΤΑΒΙ)**» είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Τούτουζας Κωνσταντίνος, Επιβλέπων (Υπογραφή) _____
- Κυρίτση Ελένη (Υπογραφή) _____
- Τούσουλης Δημήτριος (Υπογραφή) _____

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στο σημείο αυτό αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ειλικρινείς ευχαριστίες μου στην Καθηγήτρια κ. Ελένη Κυρίτση που χωρίς τη βοήθεια και την καθοδήγηση της δεν θα ήταν δυνατόν να ολοκληρωθεί η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία και καθώς επίσης για τις διορθώσεις και τη συμπαράσταση της στη συγγραφή της διπλωματικής εργασίας. Ευχαριστώ επίσης και τον επιβλέποντα της εργασίας μου Καθηγητή Τούτουζα Κωνσταντίνο.

Επίσης θερμές ευχαριστίες οφείλω σε όλους τους καθηγητές που δίδαξαν στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα για τη γνώση που μου μετέδωσαν.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6-7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΟΣ	9-13
Αιτιολογία	9-10
Κλινική εικόνα	11
Πρόγνωση	11
Κλινική εξέταση.....	12
Διάγνωση.....	12-13
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ	14-16
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ-ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	17-23
Χειρουργική αντιμετώπιση	17
Διαδερμική αντιμετώπιση	18
Βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι	19-22
Φαρμακευτική αγωγή	23
Παρακολούθηση ασθενών	23
ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΠΛΗΘΥΣΜΩΝ	24-25
ΠΡΟΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΑΒΙ	26
ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΤΑΒΙ	27-32
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ ΤΑΒΙ	32-34
ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΔΙΑΚΑΘΕΤΗΡΙΑΚΗΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ (ΤΑΒΙ)	35-36
Εκπτυσσόμενες με μπαλόνι διακαθετηριακές βαλβίδες	37
Αυτοεκπτυσσόμενες διακαθετηριακές βαλβίδες	37-40
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΑΒΙ	41-47
Αγγειακές επιπλοκές	41-43
Παραβαλβιδική διαφυγή.....	43-45
Τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη	45-46
Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια.....	46-47
Οξεία Νεφρική βλάβη.....	47
ΤΑΒΙ ΚΑΙ ΝΕΟΤΕΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	48

PARTNER TRIAL	49-52
COREVALVE-ADVANCE TRIAL	52-54
REGISTRY SOURCE	54-55
ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΑΒΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ ΚΑΙ ΧΑΜΗΛΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	56-60
ΤΑΒΙ ΣΕ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.....	56
SURTAVI TRIAL	57-58
PARTNER II TRIAL	59-60
NOTION TRIAL	60
ΤΑΒΙ ΣΕ ΧΑΜΗΛΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΣΘΕΝΕΙΣ	61-68
DEDICATE TRIAL	62-63
PARTNER III TRIAL	63-66
NOTION 2 TRIAL	66-67
EVOLUT LOW RISK TRIAL	67-68
ΔΙΠΤΥΧΗ ΑΟΡΤΙΚΗ ΒΑΛΒΙΔΑ ΚΑΙ ΤΑΒΙ	69
VALVE IN VALVE - ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΠΡΟΣΘΕΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ	70
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	71
ΣΚΟΠΟΣ	72
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	73
Μεθοδολογία	73
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	74
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	74
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	75-82
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	83-86
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	86
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	86-87
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ	88-89
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ.....	90-91
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	92-103

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας (AS) είναι η συχνότερη πάθηση των καρδιακών βαλβίδων στις αναπτυγμένες χώρες. Η αορτική στένωση είναι ιδιαίτερα συχνή σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας συνήθως άνω των 75 ετών, μεταξύ των οποίων ο επιπολασμός υπερβαίνει το 3%, ενώ η πρόγνωση είναι φτωχή όταν εμφανιστούν τα συμπτώματα. Η επιβίωση βελτιώνεται με χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (SAVR), και αυτή η διαδικασία έχει προταθεί ως θεραπευτική επιλογή ακόμη και για ασθενείς με ασυμπτωματική σοβαρή αορτική στένωση. Επιπλέον, για συμπτωματικούς ασθενείς σε υψηλό ή ενδιάμεσο χειρουργικό κίνδυνο με SAVR, η διαδερμική εμφύτευση της αορτικής βαλβίδας (TAVI: transcatheter aortic valve implantation) έχει αναδυθεί ως εναλλακτική στρατηγική.

Παρόλα αυτά, πολλοί ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση δεν λαμβάνουν καμία παρέμβαση και αντιμετωπίζονται συντηρητικά. Υπάρχουν πολλοί λόγοι για αυτό, αλλά ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες είναι το μήκος της λίστας αναμονής για αυτές τις διαδικασίες, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα κάποιοι ασθενείς να καταλήγουν πριν την παρέμβαση.

Οι χρόνοι αναμονής είναι μεγάλοι επειδή οι παρεμβάσεις γενικά δεν εκτελούνται αμέσως, παρότι έχει εκδοθεί απόφαση για την εκτέλεση τους. Δεδομένου του αξιοσημείωτου ποσοστού θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών με αορτική στένωση, οι χρόνοι αναμονής (waiting lists) για παρέμβαση έχουν σχεδόν καταλυτική επιρροή.¹

Γενικά, ως βαλβιδοπάθειες χαρακτηρίζονται οι παθήσεις των βαλβίδων της καρδιάς που προκαλούν είτε αδυναμία πλήρους διάνοιξης (στένωση) ή αδυναμία πλήρους σύγκλεισης (ανεπάρκεια) του στομίου της.

Η συχνότητα της εκάστοτε βαλβιδοπάθειας εξαρτάται σε κάθε χώρα από το οικονομικό και κοινωνικό επίπεδο των κατοίκων της καθώς και τη μέση επιβίωση του πληθυσμού της. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο ρευματικός πυρετός του οποίου η συχνότητα ποικίλλει από χώρα σε χώρα, ενώ έχει εκλείψει από τις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες, στις οποίες απαντώνται πιο συχνά οι βαλβιδοπάθειες που οφείλονται σε νόσους εκφύλισης από τη γήρανση του πληθυσμού, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τη στένωση αορτικής βαλβίδας.

Από πλευράς αιτιολογίας η γενεσιουργός νόσος μπορεί να προσβάλλει μέρος ή την ολότητα του βαλβιδικού συστήματος. Η στένωση ή ανεπάρκεια των βαλβίδων μπορεί να είναι αποτέλεσμα βλάβης των γλωχίνων, του δακτυλίου που τις υποστηρίζει ή και του υποβαλβιδικού συστήματος.

Η διάγνωση στηρίζεται κυρίως στην κλινική εξέταση και στην εργαστηριακή διερεύνηση του ασθενούς με κύριο εργαλείο την υπερηχογραφική μελέτη και την εκτίμηση της σοβαρότητας της βαλβιδοπάθειας.

Παλαιότερα η συνήθης θεραπεία των βαλβιδοπαθειών ήταν η χειρουργική αντικατάστασης τους, πλέον τα τελευταία χρόνια εισάγονται νεότερες θεραπείες που μπορούν να διορθώσουν διαδερμικά την πάσχουσα βαλβίδα, είτε διατηρώντας τη φυσική βαλβίδα (βαλβιδοπλαστική) είτε αντικαθιστώντας τη με προσθετική, όπως στην περίπτωση της αορτικής στένωσης(TAVI).²

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση του είδους και της συχνότητας εμφάνισης κλινικών συμβαμάτων σε ασθενείς υποψήφιους για διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας.

Η εργασία αποτελείται από το γενικό μέρος και το ειδικό μέρος. Το γενικό αναφέρεται στην αορτική στένωση (κλινική εικόνα, διάγνωση, υπερηχογραφικά ευρήματα) καθώς και στις εναλλακτικές θεραπευτικής αντιμετώπισης ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς (αυξημένου-ενδιάμεσου και χαμηλού χειρουργικού κινδύνου). Στο ειδικό μέρος αναφέρεται ο σκοπός, το υλικό, οι μέθοδοι, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, η συζήτηση τα συμπεράσματα της έρευνας, η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα, όπως και η βιβλιογραφία.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

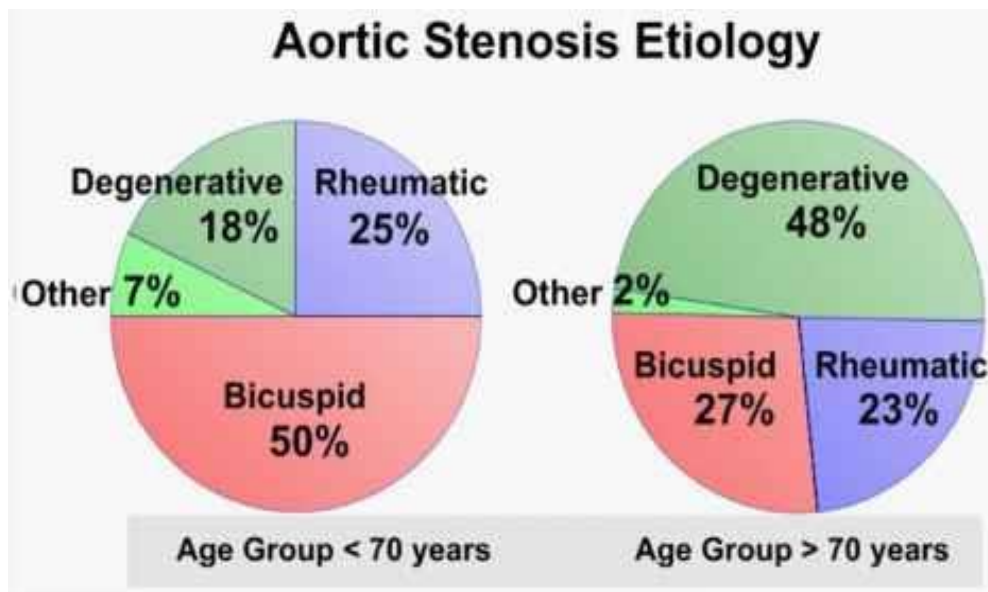
Η στένωση αορτικής βαλβίδας είναι η πιο συχνή βαλβιδοπάθεια στις ανεπτυγμένες χώρες ενώ με τη γήρανση του πληθυσμού και τη μείωση του ρευματικού πυρετού, η εκφυλιστική ασβεστοποιός αορτική βλάβη αποτελεί στις μέρες μας τη βασική αιτία στένωσης της αορτικής βαλβίδας. Η βαλβιδική αορτική στένωση (AS) είναι μια εξελικτική νόσος, η πορεία της οποίας εξαρτάται από την ηλικία, τη σοβαρότητα της στένωσης και τον βαθμό της ασβέστωσης των αορτικών πτυχών.³ Παρουσιάζει επιπολασμό ~9.8% σε ηλικίες 80-90 ετών, ~2.8% στην ηλικιακή ομάδα >75 ετών και μόλις ~0.2% στην ομάδα 50-59 ετών.⁴

Αιτιολογία

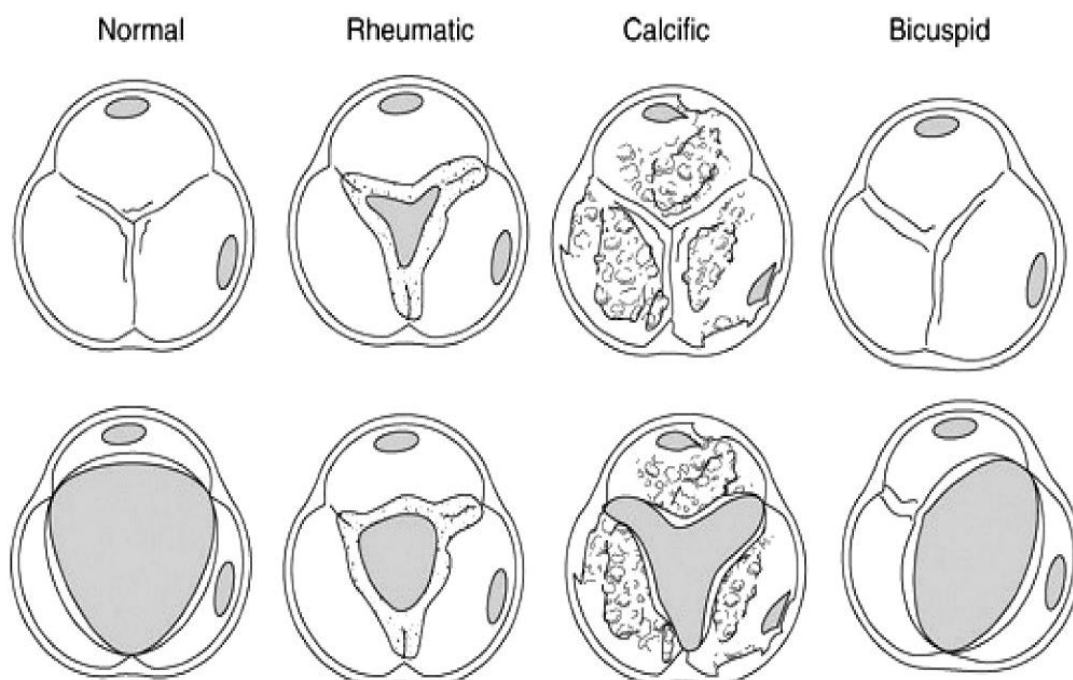
Η παθογένεια της στένωσης της αορτικής βαλβίδας στηρίζεται κυρίως στα ακόλουθα αίτια : α) εκφυλιστική ασβεστοποιός νόσος (η πιο συχνή σε ηλικιωμένους) β) συγγενής δίπτυχη αορτική βαλβίδα (η πιο συχνή αιτία AS σε ασθενείς <70 ετών και γ) ο ρευματικός πυρετός.(εικόνα 1). Πλέον στις μέρες μας έχει εξαλειφθεί η εμφάνιση του ρευματικού πυρετού στις ανεπτυγμένες χώρες ενώ σε περίπτωση εκδήλωσής του, υπάρχει κατά πλειοψηφία και προσβολή της μιτροειδούς βαλβίδας.

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας μπορεί να είναι υπερβαλβιδική (συνήθως οφείλεται σε συγγενή απόφραξη πάνω από το επίπεδο της βαλβίδας) ή υποβαλβιδική. Σε αυτή την περίπτωση η απόφραξη μπορεί να οφείλεται σε υποαορτική μεμβράνη, η οποία είναι συγγενές εύρημα ή μπορεί να είναι λειτουργική, λόγω δυναμικής απόφραξης στον χώρο εξόδου της αριστεράς κοιλίας (LVOT) όπως σε υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια ή flail της πρόσθιας γλωχίνας της μιτροειδούς που εισέρχεται στο χώρο εξόδου (LVOT).⁵ Η εκφυλιστική ασβεστοποιός νόσος αρχικά παρουσιάζεται ως σκλήρυνση της βαλβίδας με τοπική πάχυνση των πτυχών και εναπόθεση ασβεστίου. Με την πάροδο του χρόνου σχηματίζονται ασβεστοποιημένα οζίδια στην αορτική επιφάνεια των γλωχίνων έως τους κόλπους του Valsava.³(εικόνα 2)

Οι παράγοντες που επιταχύνουν την εξέλιξη της αορτικής στένωσης είναι παρόμοιοι με τους παράγοντες ανάπτυξης αρτηριοσκλήρυνσης, όπως είναι το κάπνισμα, ο διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, το μεταβολικό σύνδρομο καθώς και η υπερλιπιδαιμία.^{3,6}



Εικόνα 1 Αίτια αορτικής στένωσης



etiology: morphology of calcific AS, bicuspid valve, and rheumatic AS. (Adapted from C. I.

Εικόνα 2 Μορφολογία αορτικής στένωσης⁷

Κλινική εικόνα

Η συμπτωματολογία της αορτικής στένωσης περιλαμβάνει τη στηθάγχη, τη δύσπνοια, τη συγκοπή και τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι περισσότεροι ασθενείς διαγιγνώσκονται πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων, συνήθως στα πλαίσια της φυσικής εξέτασης με την ακρόαση συστολικού φυσήματος εξωθήσεως ή με την ανεύρεση των υπερηχογραφικών ευρημάτων.

Η δύσπνοια, η καταβολή και η μειωμένη ανοχή στην άσκηση αποτελούν το πρώτο και πιο συχνό σύμπτωμα της αορτικής στένωσης.

Η στηθάγχη εμφανίζεται στα 2/3 των ασθενών και συνυπάρχει κατά 50% μαζί με στεφανιαία νόσο. Τυπικά εμφανίζεται κατά την κόπωση και υποχωρεί στην ανάπαυση.

Ένα ακόμα σύμπτωμα της αορτικής στένωσης αποτελεί η συγκοπή. Η συγκοπή μπορεί να αποδοθεί σε υποάρδευση λόγω της δεδομένης καρδιακής παροχής (η οποία δεν μπορεί αντιρροπιστικά να αυξηθεί) ή στην εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών.

Γενικά, τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν τη δύσπνοια προσπαθείας, την ορθόπνοια, την νυχτερινή παροξυσμική δύσπνοια καθώς και τον νυχτερινό βήχα.

Επιπρόσθετα, αιμορραγίες από το γαστρεντερολογικό σύστημα μπορούν να εκδηλωθούν (συνήθως αγγειοδυσπλασίες από το κόλον) λόγω διάσπασης των μορίων του παράγοντα von Willebrand κατά τη διέλευσή τους από τη στενωτική βαλβίδα.^{3,5,6}

Πρόγνωση

Η πρόγνωση της αορτικής στένωσης εξαρτάται από την εμφάνιση ή όχι συμπτωμάτων.

Η σοβαρή ασυμπτωματική στένωση αορτικής βαλβίδος συνήθως γίνεται συμπτωματική μέσα στα επόμενα πέντε χρόνια, με περίπου το 50% των ασθενών να γίνονται συμπτωματικοί μέσα σε δυο χρόνια (ιδιαίτερα αυτοί με σοβαρή ασβέστωση των γλαχίνων ή αυτοί που παρουσιάζουν αύξηση της ταχύτητας της αορτικής βαλβίδας >0.3m/s/έτος). Παρόλα αυτά η ασυμπτωματική στένωση της αορτικής βαλβίδας παρουσιάζει χαμηλή θνητότητα και θνησιμότητα εφόσον ο ασθενής παραμένει ασυμπτωματικός.

Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος εμφανίζεται σε λιγότερο από 0.5-1% το έτος σε ασυμπτωματική αορτική βαλβιδοπάθεια.

Αντιθέτως η συμπτωματική σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας σχετίζεται με μέση επιβίωση 2 με 3 έτη. Τριετή επιβίωση παρουσιάζουν οι ασθενείς με συμπτώματα δύσπνοιας ή συγκοπής, 5ετή επιβίωση οι ασθενείς με συμπτώματα στηθάγχης ενώ ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια 1 με 2 έτη. Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος είναι ένα συχνό φαινόμενο σε αυτήν την κατηγορία, πράγμα που επιβάλλει την πιο άμεση αντιμετώπιση της βαλβιδοπάθειας.⁵

Κλινική εξέταση

Η ακρόαση της καρδιάς αποτελεί το σημαντικότερο στοιχείο για να τεθεί η υποψία της αορτικής στένωσης, η οποία μετέπειτα επιβεβαιώνεται υπερηχογραφικά.

Χαρακτηριστικό της αποτελεί το συστολικό φύσημα εξωθήσεως (μορφολογία *crescendo-decrescendo*) το οποίο γίνεται καλύτερα ακουστό στη βάση της καρδιάς και δεξιά του στέρνου, επεκτεινόμενο προς τον τράχηλο και δε στις καρωτίδες.

Συχνά παρατηρείται εξασθένιση ή κατάργηση του αορτικού στοιχείου του δεύτερου τόνου ενώ μπορεί να συνυπάρχει και τέταρτος τόνος .

Ακροαστικά μπορεί στο 35-50% των ασθενών να συνυπάρχει και διαστολικό φύσημα λόγω της συνοδού ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας.

Παθognωμονικό στοιχείο αποτελεί και ο χαρακτηριστικός καρωτιδικός σφυγμός ο επονομαζόμενος “*pulsus parvus and tardus*” -ανάκροτος σφυγμός- ο οποίος είναι μικρός σε ένταση με καθυστέρηση της κορύφωσης του.⁸

Διάγνωση

Υπάρχουν πολλές απεικονιστικές τεχνικές που βοηθούν στην προσέγγιση ασθενών με στένωση της αορτικής βαλβίδας, πέρα από το διαθωρακικό υπερηχογράφημα όπως το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα, η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR), η αξονική τομογραφία (MSCT) καθώς και ο 3D υπέρηχος και η αιμοδυναμική μελέτη.^{5,6}

Πρωταρχικό όμως βήμα αποτελεί το διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς. Αποτελεί την κύρια μέθοδο απεικόνισης και ποσοτικοποίησης του βαθμού

στένωσης της βαλβίδας. Οι ηχοκαρδιογραφικοί παράμετροι που αξιολογούνται περιλαμβάνουν τη μέγιστη ταχύτητα ροής, καθώς και τη μέγιστη και μέση κλίση πίεσης αυτής (μέσω της εξίσωσης Bernoulli), ενώ με την εξίσωση συνεχείας υπολογίζεται το λειτουργικό στόμιο της βαλβίδας (AVA). Παράλληλα εκτιμάται το πάχος και οι διαστάσεις της αριστερής κοιλίας, η διαστολική λειτουργία, πιέσεις πλήρωσης καθώς και το κλάσμα εξωθήσεως.^{7,9} Επιπροσθέτως λαμβάνεται πάντα υπόψη το μέγεθος και η λειτουργικότητα της ανιούσας αορτής, πιθανή συνυπάρχουσα ανεπάρκεια μιτροειδούς καθώς και η συνύπαρξη της αρτηριακής υπέρτασης. Ακολουθεί ο πίνακας κατάταξης της αορτικής στένωσης σε ήπια, μέτρια και σοβαρή, βάση των υπερηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής εταιρείας.(πίνακας 1).⁹

<i>Classification</i>	<i>Transaortic velocity (m per second)</i>	<i>Mean pressure gradient (mm Hg)</i>	<i>Aortic valve area (cm²)</i>
Normal	< 2.0	< 10	3.0 to 4.0
Mild	2.0 to 2.9	10 to 19	1.5 to 2.9
Moderate	3.0 to 3.9	20 to 39	1.0 to 1.4
Severe	≥ 4.0	≥ 40	< 1.0

Information from reference 20.

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ

Μπορούν να οριστούν τέσσερις κατηγορίες στένωσης της αορτής:

- Στένωση της αορτής υψηλής κλίσης πίεσης (στόμιο αορτικής βαλβίδας-AVA<1 cm², μέση κλίση> 40 mmHg).

Η στένωση της αορτής μπορεί να θεωρηθεί σοβαρή ανεξάρτητα του κατά πόσο το LVEF και η ροή είναι φυσιολογικές ή μειωμένες.

- Στένωση της αορτής χαμηλής ροής, χαμηλής κλίσης με μειωμένο κλάσμα εξώθησης - low flow-low gradient [στόμιο αορτικής βαλβίδας-AVA <1 cm², μέση κλίση <40 mmHg, LVEF <50%, δείκτης όγκου παλμού(SVi) <35 mL /m²].

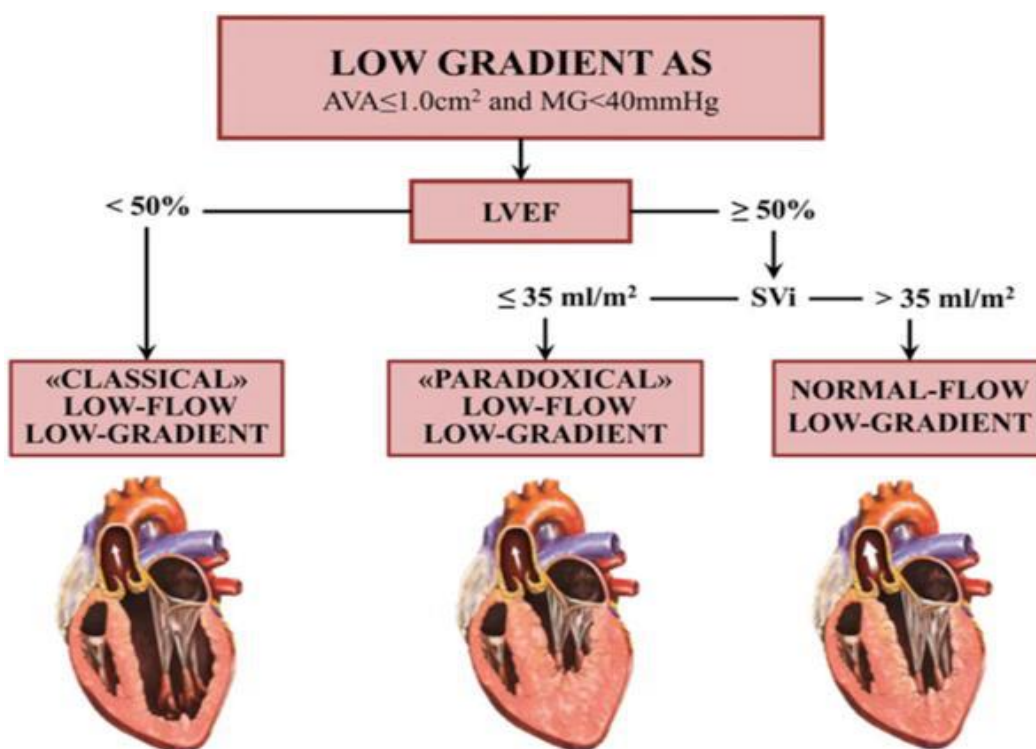
Σε αυτή την περίπτωση συνιστάται υπερηχοκαρδιογράφημα με χαμηλή δόση δοβουταμίνης για να διακριθεί η πραγματικά σοβαρή στένωση της αορτής από την αορτική ψευδοστένωση, η οποία χαρακτηρίζεται από μια αύξηση στο στόμιο της αορτικής βαλβίδας(AVA)>1cm², με κανονικοποίηση της ροής. Επιπλέον, η αύξηση της ισότροπης εφεδρείας ροής(αύξηση δηλαδή του όγκου παλμού > 20%) έχει προγνωστικές επιπτώσεις ενώ συνδέεται με καλύτερη έκβαση.

- Στένωση αορτής χαμηλής ροής και χαμηλής κλίσης με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης- paradoxical low flow low gradient στένωση (AVA<1 cm², μέση κλίση <40 mmHg, LVEF > 50%, SVi <35 mL /m²). Αυτή τη μορφή στένωσης συνήθως συμβαίνει σε ηλικιωμένους και σχετίζεται με μικρό μέγεθος της αριστερής κοιλίας, ή σημαντική υπερτροφία των τοιχωμάτων της και συχνά σε ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης.

Η διάγνωση σοβαρής στένωσης της αορτής σε αυτή την κατηγορία απαιτεί προσεκτική μελέτη με αποκλεισμό των σφαλμάτων μέτρησης σε συνδυασμό με άλλα ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα (Πίνακας 2).

Ο βαθμός ασβεστοποίησης της βαλβίδας από την πολλαπλών τομών αξονική τομογραφία (MSCT) σχετίζεται με τη σοβαρότητα και την έκβαση της αορτικής στένωσης. (εκτιμώμενο calcium score >3000 στους άνδρες και >1600 στις γυναίκες, είναι υπέρ σοβαρής αορτικής στένωσης.(πίνακα 2)

- Στένωση της αορτής χαμηλής κλίσης με κανονική ροή, με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (AVA < 1 cm², μέση κλίση < 40 mmHg, EF > 50%, SVi > 35 mL /m²). Αυτοί οι ασθενείς θα έχουν γενικά μόνο μέτρια στένωση της αορτικής.¹¹



Πίνακας 2. Κριτήρια αυξημένης πιθανότητας σοβαρής αορτικής στένωσης σε ασθενείς με $AVA < 1 \text{ cm}^2$, μέση κλίση $< 40 \text{ mmHg}$, και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης(ESC Guidelines 2017)¹¹

Criteria	
Clinical criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Typical symptoms without other explanation • Elderly patient (>70 years)
Qualitative imaging data	<ul style="list-style-type: none"> • LV hypertrophy (additional history of hypertension to be considered) • Reduced LV longitudinal function without other explanation
Quantitative imaging data	<ul style="list-style-type: none"> • Mean gradient 30–40 mmHg^a
	<ul style="list-style-type: none"> • $AVA \leq 0.8 \text{ cm}^2$
	<ul style="list-style-type: none"> • Low flow (SVI $< 35 \text{ mL/m}^2$) confirmed by techniques other than standard Doppler technique (LVOT measurement by 3D TOE or MSCT; CMR, invasive data)
	<ul style="list-style-type: none"> • Calcium score by MSCT^b <ul style="list-style-type: none"> Severe aortic stenosis very likely: men ≥ 3000; women ≥ 1600 Severe aortic stenosis likely: men ≥ 2000; women ≥ 1200 Severe aortic stenosis unlikely: men < 1600; women < 800

©ESC 2017

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ-ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Χειρουργική αντικατάσταση

Η επεμβατική αντιμετώπιση της στένωσης της αορτικής βαλβίδος περιλαμβάνει τη χειρουργική αντικατάσταση αυτής (SAVR) με μεταλλική ή βιοπροσθετική βαλβίδα και τη διαδερμική αντικατάσταση (ή εμφύτευση αυτής (TAVI ή TAVR).

Ενδείξεις για χειρουργική αντιμετώπιση (SAVR) αποτελούν οι παρακάτω¹¹:

1. Συμπτωματικοί ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας (ήτοι mean gradient >40mmHg, ή ταχύτητα αορτικής βαλβίδας >4m/sec)-ένδειξη 1b καθώς και ασθενείς με low flow-low gradient aortic stenosis με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης (ένδειξη 1c)

2. Ασυμπτωματικοί ασθενείς με μη διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (EF<50%) –ένδειξη 1c

3. Ασυμπτωματικοί ασθενείς με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης οι οποίοι αναπαράγουν τα συμπτώματα στο τεστ κοπώσεως (ένδειξη 1c) ή παρουσιάζουν πτώση της αρτηριακής πίεσης (ένδειξη 1a)

4. Ασθενείς υποψήφιοι για αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) ή χειρουργική αντικατάσταση της ανιούσας αορτής, με σοβαρή αορτική στένωση έχουν ένδειξη για χειρουργείο 1c, ενώ με μέτρια αορτική στένωση ένδειξη για χειρουργείο 1a.

5. Επίσης σε ασθενείς ασυμπτωματικούς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, οι οποίοι δεν αναπαρήγαγαν τα συμπτώματα στο τεστ κοπώσεως, η χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (ένδειξη 1a) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη εφόσον τα ακόλουθα είναι παρόντα

-πολύ σοβαρή αορτική στένωση με ταχύτητα AVmax>5.5m/sec

-σοβαρή αστεβοποιός εκφύλιση ή ετήσια ταχύτητα αύξησης >0.3m/s/year

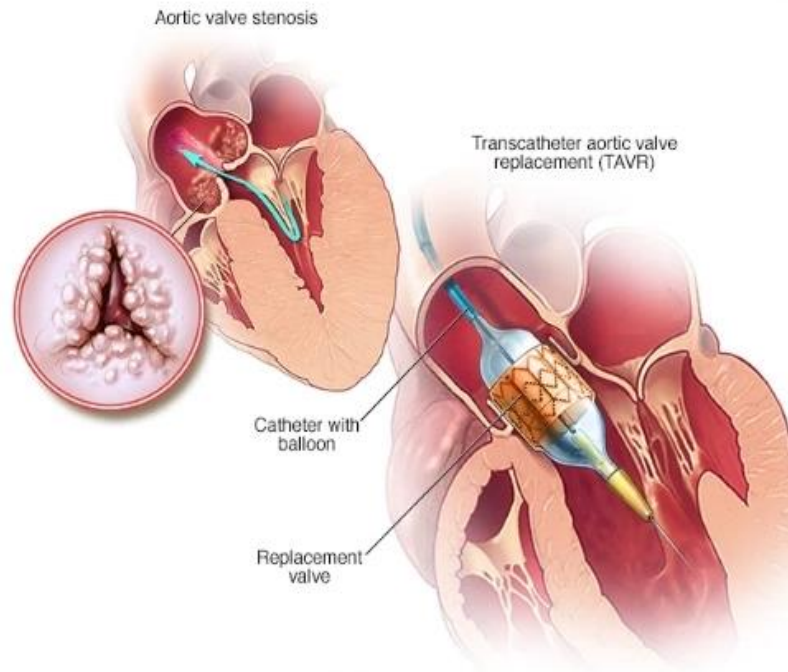
-αυξημένα επίπεδα BNP

-σοβαρή πνευμονική υπέρταση (RVSP>60mmHg σε ηρεμία επιβεβαιωμένη με αιμοδυναμική εκτίμηση) .

6. Γενικότερα ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου (ήτοι STS ή EuroSCORE II <4% ή logistic Euroscore I <10%,χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου και με ικανοποιητικό προσδόκιμο επιβίωσης είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για χειρουργική αντικατάσταση της βαλβίδας.(ένδειξη 1b).¹¹

Διαδερμική αντικατάσταση-TAVI

Στον αντίποδα, μια νεότερη μέθοδος αντιμετώπισης της αορτικής στένωσης αποτελεί η διαδερμική αντικατάσταση αυτής (TAVI). Η TAVI ενδείκνυται στους ασθενείς που ικανοποιούν τα κριτήρια για αντικατάσταση της βαλβίδας, αλλά δεν δύναται να χειρουργηθούν ή παρουσιάζουν αυξημένο STS ή EuroSCORE II >4% ή logistic Euroscore I >10%-ένδειξη Ib. Πιο συγκεκριμένα η TAVI ενδείκνυται σε ασθενείς άνω των 75 ετών με διάφορες συνοσηρότητες, σε ασθενείς με πορσελανοειδή αορτή, σε ατομικό αναμνηστικό με ακτινοβόληση του θώρακος ή εν γένει δυσμορφία του θωρακικού κλωβού, σε σοβαρού βαθμού πνευμονική ή ηπατική νόσο, σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (υπό μονάδα τεχνητού νεφρού συνήθως). Γενικότερα ασθενείς υποψήφιοι για TAVI ή SAVR πρέπει να εκτιμώνται από την “Heart team”, εξατομικεύοντας τα κάθε χαρακτηριστικά του εκάστοτε υποψηφίου και ζυγίζοντας το κόστος – όφελος μια ενδεχόμενης παρέμβασης.^{11,4}

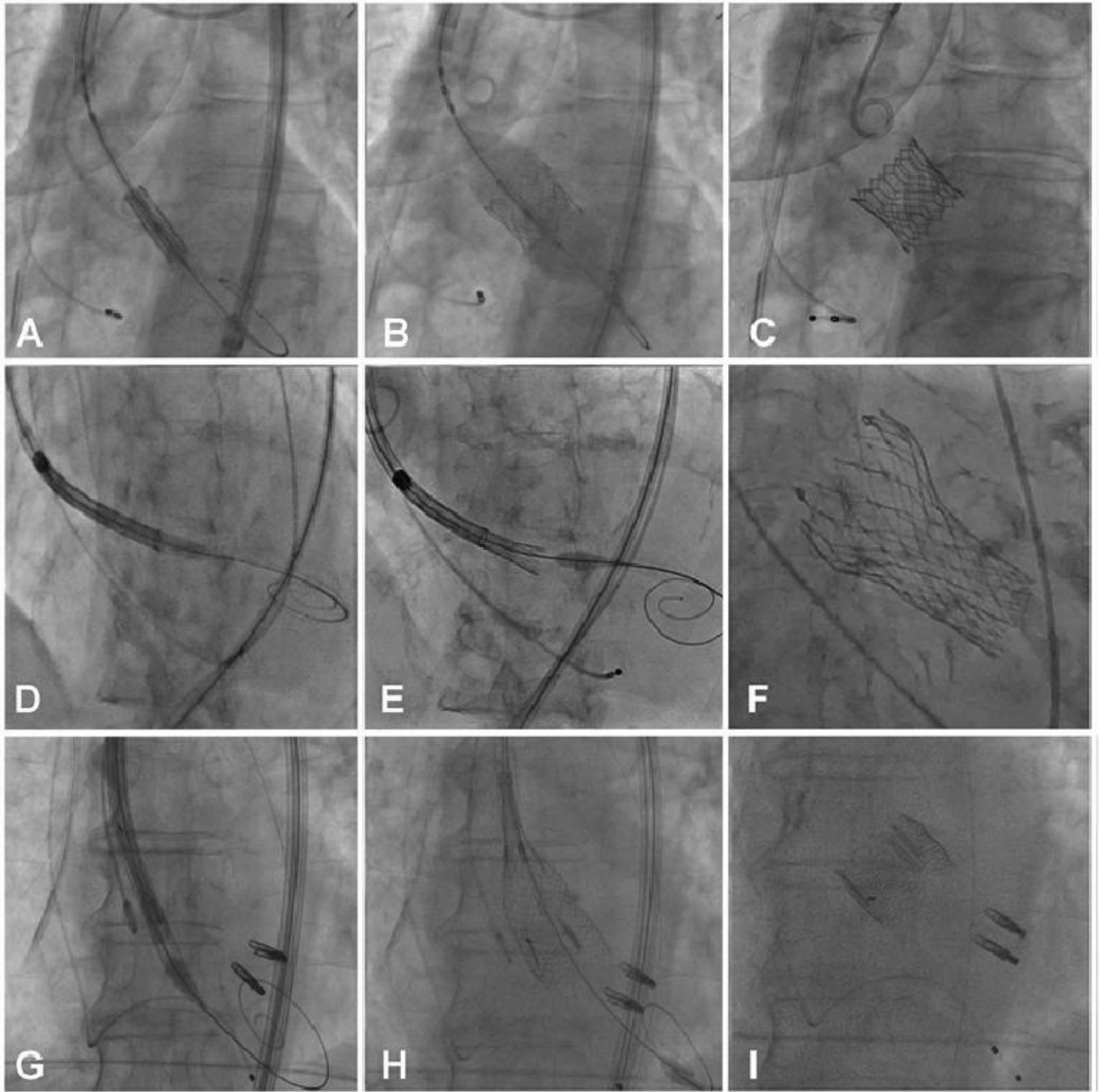


Βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι

Η βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι περιλαμβάνει τη διακαθετηριακή διάνοιξη της αορτικής βαλβίδας με την έκπτυξη ειδικού μπαλονιού εντός αυτής. Βάσει των νεότερων κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως “γέφυρα” μεταξύ χειρουργείου και TAVI σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς ή σε συμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση οι οποίοι πρέπει να υποβληθούν σε επείγον μη καρδιολογικό χειρουργείο (ένδειξη IIb).

Η βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό μέσο σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν συμπτώματα τα οποία δεν μπορούν να αποδοθούν στη σοβαρή αορτική στένωση λόγω των συννοσηροτήτων (όπως για παράδειγμα ασθενείς με χρόνια πνευμονοπάθεια ή νοσογόνο παχυσαρκία). Σε αυτή την περίπτωση, εφόσον μετά τη βαλβιδοπλαστική τα συμπτώματα υποχωρήσουν, αυτό αποτελεί θεραπευτικό κριτήριο για αυτή την κατηγορία ασθενών τόσο στη διάκριση της προέλευσης των συμπτωμάτων, όσο και στην απόφαση για δραστική θεραπευτική παρέμβαση (ένδειξη IIb).

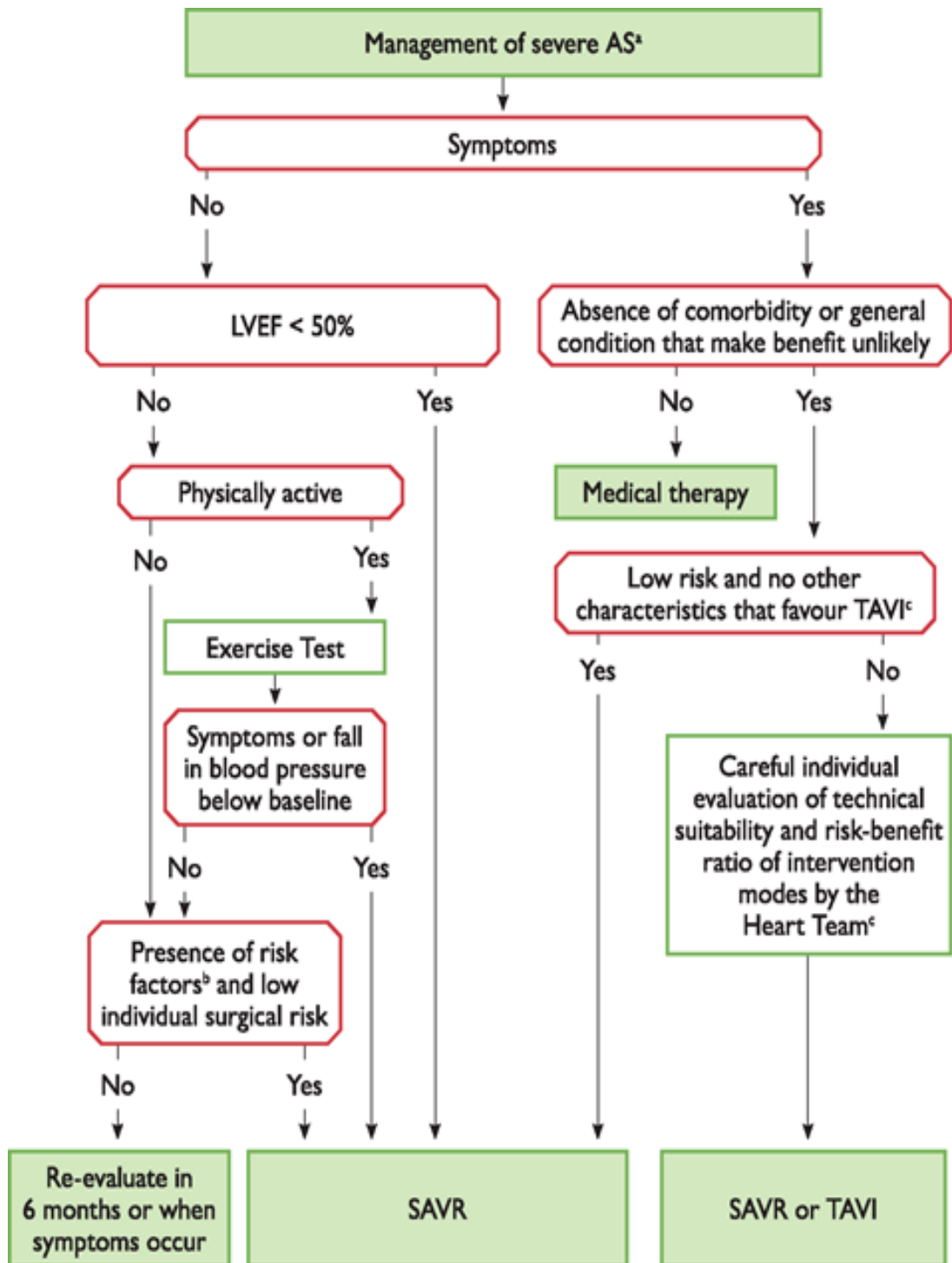
Η βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι παρουσιάζει αυξημένο ποσοστό επαναστένωσης, ενώ συχνές είναι και οι επιπλοκές της όπως η σοβαρή αορτική ανεπάρκεια ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.^{4,10,11}



Μηχανισμοί απελευθέρωσης συσκευών¹⁰⁸

Initial position of the balloon-expandable Edwards SAPIEN 3 valve (A), deployment (B) and final appearance (C). Initial position of the self-expanding Medtronic Evolut R valve (D), deployment (E) and final appearance (F). Appearance of the mechanically deployed Boston Scientific Lotus valve (G), deployment (H) and final appearance (I).

Πίνακας 3: Αντιμετώπιση της σοβαρής αορτικής στένωσης (ESC Guidelines for valvular heart disease -2017)



Πίνακας 4 Ενδείξεις επέμβασης και συστάσεις για το είδος αντιμετώπισης της αορτικής στένωσης. (ESC Guidelines ESC Guidelines for valvular heart disease -2017)

A) Symptomatic aortic stenosis	Class^a	Level^b
Intervention is indicated in symptomatic patients with severe, high-gradient aortic stenosis (mean gradient ≥ 40 mmHg or peak velocity ≥ 4.0 m/s) [91-93].	I	B
Intervention is indicated in symptomatic patients with severe low-flow, low-gradient (<40 mmHg) aortic stenosis with reduced ejection fraction and evidence of flow (contractile) reserve excluding pseudosevere aortic stenosis.	I	C
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient (<40 mmHg) aortic stenosis with normal ejection fraction after careful confirmation of severe aortic stenosis ^c (see Figure 2 and Table 6).	IIa	C
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis and reduced ejection fraction without flow (contractile) reserve, particularly when CT calcium scoring confirms severe aortic stenosis.	IIa	C
Intervention should not be performed in patients with severe comorbidities when the intervention is unlikely to improve quality of life or survival.	III	C
B) Choice of intervention in symptomatic aortic stenosis		
Aortic valve interventions should only be performed in centres with both departments of cardiology and cardiac surgery on site and with structured collaboration between the two, including a Heart Team (heart valve centres).	I	C
The choice for intervention must be based on careful individual evaluation of technical suitability and weighing of risks and benefits of each modality (aspects to be considered are listed in Table 7). In addition, the local expertise and outcomes data for the given intervention must be taken into account.	I	C
SAVR is recommended in patients at low surgical risk (STS or EuroSCORE II <4% or logistic EuroSCORE I <10% ^d and no other risk factors not included in these scores, such as frailty, porcelain aorta, sequelae of chest radiation) [93].	I	B
TAVI is recommended in patients who are not suitable for SAVR as assessed by the Heart Team [91, 94].	I	B
In patients who are at increased surgical risk (STS or EuroSCORE II $\geq 4\%$ or logistic EuroSCORE I $\geq 10\%$ ^d or other risk factors not included in these scores such as frailty, porcelain aorta, sequelae of chest radiation), the decision between SAVR and TAVI should be made by the Heart Team according to the individual patient characteristics (see Table 7), with TAVI being favoured in elderly patients suitable for transfemoral access [91, 94-102].	I	B
Balloon aortic valvotomy may be considered as a bridge to SAVR or TAVI in haemodynamically unstable patients or in patients with symptomatic severe aortic stenosis who require urgent major non-cardiac surgery.	IIb	C
Balloon aortic valvotomy may be considered as a diagnostic means in patients with severe aortic stenosis or other potential causes for symptoms (i.e. lung disease) and in patients with severe myocardial dysfunction, pre-renal insufficiency or other organ dysfunction that may be reversible with balloon aortic valvotomy when performed in centres that can escalate to TAVI.	IIb	C
C) Asymptomatic patients with severe aortic stenosis (refers only to patients eligible for surgical valve replacement)		
SAVR is indicated in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and systolic LV dysfunction (LVEF <50%) not due to another cause.	I	C
SAVR is indicated in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and an abnormal exercise test showing symptoms on exercise clearly related to aortic stenosis.	I	C
SAVR should be considered in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and an abnormal exercise test showing a decrease in blood pressure below baseline.	IIa	C
SAVR should be considered in asymptomatic patients with normal ejection fraction and none of the above-mentioned exercise test abnormalities if the surgical risk is low and one of the following findings is present: <ul style="list-style-type: none"> • Very severe aortic stenosis defined by a $V_{max} > 5.5$ m/s • Severe valve calcification and a rate of V_{max} progression ≥ 0.3 m/s/year • Markedly elevated BNP levels (>threefold age- and sex-corrected normal range) confirmed by repeated measurements without other explanations • Severe pulmonary hypertension (systolic pulmonary artery pressure at rest > 60 mmHg confirmed by invasive measurement) without other explanation. 	IIa	C

Φαρμακευτική θεραπεία

Καμία ιατρική φαρμακευτική θεραπεία για στένωση της αορτής δεν μπορεί να βελτιώσει το αποτέλεσμα σε σύγκριση με τη φυσική της εξέλιξη. Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν αποδείξει με συνέπεια ότι οι στατίνες δεν επηρεάζουν την εξέλιξη της αορτικής στένωσης. Ασθενείς με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας οι οποίοι είναι ακατάλληλοι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση ή TAVI θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της καρδιακής ανεπάρκειας (ήτοι αγωγή με α-μεα, Β-αποκλειστές, ανταγωνιστές αλδοστερόνης κ.τ.λ.) ενώ συνυπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση πρέπει επίσης να αντιμετωπίζεται.³ Η διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού είναι επίσης σημαντική.¹¹

Παρακολούθηση

Η ασυμπτωματική σοβαρή στένωση της αορτής θα πρέπει να επανεκτιμάται τουλάχιστον κάθε 6 μήνες για την εμφάνιση συμπτωμάτων (αλλαγή σε αντοχή στην άσκηση, ιδανικά χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία κόπωσης εάν τα συμπτώματα είναι αμφίβολα) και αλλαγή στις ηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους ενώ θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η μέτρηση των νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP).

Επί παρουσίας σημαντικής ασβεστοποίησης, η ήπια και μέτρια στένωση αορτής πρέπει να επανεξετάζεται ετησίως. Σε νεότερους ασθενείς με ήπια αορτική στένωση και καμία σημαντική ασβεστοποίηση, τα διαστήματα επανεκτίμησης μπορούν να επεκταθούν σε 2-3 χρόνια.¹¹

ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΠΛΗΘΥΣΜΩΝ

Ο συνδυασμός χειρουργικής αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδος (SAVR) και αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG) φέρει υψηλότερο κίνδυνο σε σχέση με την μεμονωμένη χειρουργική αντικατάσταση (SAVR). Ωστόσο, η χειρουργική αντικατάσταση SAVR πολύ μετά το CABG σχετίζεται επίσης με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο. Δεδομένα από αναδρομικές αναλύσεις δείχνουν ότι οι ασθενείς με μέτρια στένωση της αορτής στους οποίους ενδείκνυται CABG επωφελούνται σημαντικά από την ταυτόχρονη SAVR. Έχει επίσης προταθεί ότι αν η ηλικία είναι <70 ετών και ένα μέσο ποσοστό της εξέλιξης της αορτικής στένωσης των 5 mmHg/έτος τεκμηριώνεται, οι ασθενείς μπορούν να επωφεληθούν από την αντικατάσταση βαλβίδων κατά τη διάρκεια της αορτοστεφανιαίας χειρουργικής επέμβασης (εφόσον η αρχική κλίση πίεσης υπερβαίνει τα 30 mmHg). Συνιστάται ατομική κρίση, λαμβάνοντας υπόψη το BSA, αιμοδυναμικά δεδομένα, την ασβεστοποίηση των πτυχών, την εξέλιξη της αορτικής στένωσης, την αναμενόμενη διάρκεια ζωής των ασθενών και τις συσχετισμένες συννοσηρότητες, καθώς και τον ατομικό κίνδυνο είτε της αντικατάστασης της βαλβίδας είτε της καθυστερημένης επανεπέμβασης. Ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική στένωση της αορτής και διάχυτη αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων που δεν μπορεί να επαναιματωθεί, δεν θα πρέπει να απορρίπτουν τη χειρουργική αντικατάσταση (SAVR) ή την TAVI.

Η συνδυασμένη PCI και TAVI έχει αποδειχθεί ότι είναι εφικτή, αλλά απαιτεί περισσότερα δεδομένα πριν γίνει μια σταθερή σύσταση. Η χρονική παρέμβαση πρέπει να αποτελεί αντικείμενο εξατομικευμένης συζήτησης με βάση την κλινική κατάσταση του ασθενούς, την έκταση της στεφανιαίας νόσου καθώς και το μυοκάρδιο που βρίσκεται σε κίνδυνο.

Όταν η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας συνδέεται με σοβαρή στένωση της αορτής, η σοβαρότητά της μπορεί να υπερεκτιμηθεί παρουσία της αυξημένων πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, πράγμα που επιβάλλει την προσεκτική ποσοτικοποίηση της ανεπάρκειας. Εφόσον δεν υπάρχουν μορφολογικές ανωμαλίες των γλωχίνων (όπως flail ή πρόπτωση, μεταρευματικές αλλαγές ή σημεία μολυσματικής ενδοκαρδίτιδας), διάταση μιτροειδικού δακτυλίου ή σημαντικές ανωμαλίες της γεωμετρίας της αριστερής κοιλίας, η χειρουργική

επέμβαση στη μιτροειδή βαλβίδα δεν είναι γενικά απαραίτητη. Μη σοβαρή δευτεροπαθή μιτροειδική ανεπάρκεια βελτιώνεται κυρίως μετά τη διόρθωση της αορτικής βαλβίδας. Σε ασθενείς με σοβαρή μιτροειδοπάθεια, συνδυασμένη ή διαδοχική TAVI με διαδερμική επισκευή της μιτροειδούς αποδείχθηκε ότι είναι εφικτή, αλλά δεν υπάρχει αρκετή εμπειρία ώστε να συσταθεί.

Τέλος, σε περιπτώσεις όπου συνυπάρχει ανεύρυσμα ή διάταση της ανιούσης αορτής απαιτείται ίδια θεραπεία όπως στην αορτική ανεπάρκεια.¹¹

	Favours TAVI	Favours SAVR
Anatomical and technical aspects (continued)		
Size of aortic valve annulus out of range for TAVI		+
Aortic root morphology unfavourable for TAVI		+
Valve morphology (bicuspid, degree of calcification, calcification pattern) unfavourable for TAVI		+
Presence of thrombi in aorta or LV		+
Cardiac conditions in addition to aortic stenosis that require consideration for concomitant intervention		
Severe CAD requiring revascularization by CABG		+

cardio.org/guidelines

2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease
(European Heart Journal 2017 - doi:10.1093/eurheartj/ehx391)

ΠΡΟΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΑΒΙ

Η ενδεδειγμένη προεπεμβατική εκτίμηση κάθε ασθενή είναι απολύτως απαραίτητη πριν από μια πιθανή ΤΑΒΙ, και περιλαμβάνει τη λήψη ατομικού αναμνηστικού, την κλινική εξέταση του ασθενούς, τον υπολογισμό του διεγχειρητικού κινδύνου (STS –EuroSCORE II, logisticEuroSCORE I), την υπερηχογραφική εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας και των ανατομικών στοιχείων της αορτικής βαλβίδας, την πραγματοποίηση στεφανιογραφίας και αγγειογραφίας των αγγείων πρόσβασης, καθώς και την απεικόνιση με πολλαπλών τομών αξονικής τομογραφίας (MSCT).⁴ Το πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενο score διεγχειρητικού κινδύνου είναι το EuroSCORE II (<http://www.euroscore.org/>).¹⁵

Patient related factors			Cardiac related factors		
Age ¹ (years)	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	NYHA	<input type="text" value="select"/>	<input type="text" value="0"/>
Gender	<input type="text" value="select"/>	<input type="text" value="0"/>	CCS class 4 angina ⁸	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>
Renal impairment ² <small>See calculator below for creatinine clearance</small>	<input type="text" value="normal (CC >85ml/min)"/>	<input type="text" value="0"/>	LV function	<input type="text" value="select"/>	<input type="text" value="0"/>
Extracardiac arteriopathy ³	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>	Recent MI ⁹	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>
Poor mobility ⁴	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>	Pulmonary hypertension ¹⁰	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>
Previous cardiac surgery	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>	Operation related factors		
Chronic lung disease ⁵	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>	Urgency ¹¹	<input type="text" value="elective"/>	<input type="text" value="0"/>
Active endocarditis ⁶	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>	Weight of the intervention ¹²	<input type="text" value="isolated CABG"/>	<input type="text" value="0"/>
Critical preoperative state ⁷	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>	Surgery on thoracic aorta	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>
Diabetes on insulin	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>			
EuroSCORE II <input type="text" value="0"/>					
EuroSCORE II <small>Note: This is the 2011 EuroSCORE II</small> <input type="button" value="Calculate"/> <input type="button" value="Clear"/>					

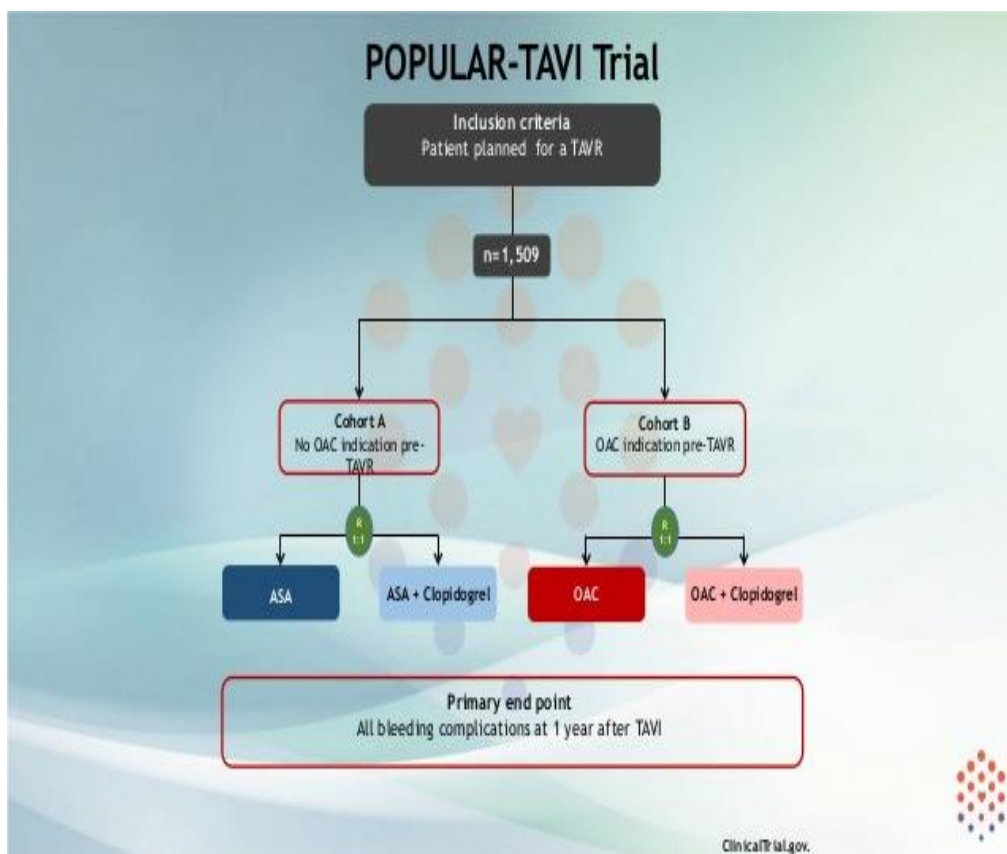
Εικόνα 3 EuroSCORE II

ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΤΑΒΙ

Σύμφωνα με τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, συνίσταται η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (θειενοπυριδίνη και χαμηλή δόση ασπιρίνης) για τους πρώτους 3 με 6 μήνες μετά την παρέμβαση, ακολουθούμενη με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή εφόρου ζωής, εφόσον δεν συντρέχουν λόγοι για λήψη νεότερων αντιπηκτικών (ένδειξη IIa). Ασθενείς αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου δύναται να λάβουν μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ένδειξη IIb).¹¹ Η χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να εξετασθεί για τους πρώτους 3 μήνες μετά από χειρουργική εμφύτευση βιοπροσθετικής βαλβίδας στη θέση της αορτικής βαλβίδας (ένδειξη IIb-C).¹¹

Μια νεότερη μελέτη που παρουσιάστηκε στο Πανευρωπαϊκό Καρδιολογικό συνέδριο του 2020, η μελέτη POPULAR TAVI, μια τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη, μελέτησε τη λήψη αντιθρομβωτικών σε ασθενείς μετά από ΤΑΒΙ.¹² Πιο συγκεκριμένα η μια κούρτη Α μελέτησε ασθενείς που δεν έχουν ένδειξη για αντιπηκτικό (ΟΑΚ) και που τυχαίοποιήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη μόνο (n=331) έναντι ασθενών που έλαβαν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (n=334) για 3 μήνες (*ASPIRIN versus DAPT (ASPIRIN +CLOPIDOGREL)-COHORT A*)¹¹.

Και η κούρτη Β αφορούσε ασθενείς που ήδη λάμβαναν αντιπηκτικό (ΟΑΚ) και που τυχαίοποιήθηκαν σε αυτούς με μονοθεραπεία αντιπηκτικού έναντι ασθενών που έλαβαν κλοπιδογρέλη και αντιπηκτικό (*OAC versus OAC + CLOPIDOGREL-COHORT B*)¹³.



Εικόνα 4 POPULAR TAVI^{12,13}

Από την κοόρτη Α της μελέτης POPULAR TAVI τα πρωτογενή καταλυτικά σημεία απέδειξαν ότι όλα τα είδη αιμορραγιών (μικρές, μείζονες, απειλητικές για τη ζωή) που συνέβησαν στους 12 μήνες ήταν περισσότερα στην ομάδα που ελάμβανε διπλή αντιαιμοπεταλιακή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη (26.6%) έναντι μονοθεραπείας με ασπιρίνη (15,1%- $p = 0.001$). Ενώ παρόμοια είναι και τα ποσοστά αιμορραγιών που δε σχετίζονται με τη παρέμβαση (15.1% στο group της ασπιρίνης σε σχέση με 24.9% στο group ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης. ($p=0.005$).

Από τα δευτερογενή καταλυτικά σημεία, το αγγειακό εγκεφαλικό, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο καρδιαγγειακός θάνατος δεν διέφεραν στατιστικά σημαντική ανάμεσα στις δυο ομάδες .(9.7% στην ομάδα ασπιρίνης έναντι 9.9% στην ομάδα ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης – p for noninferiority =0.004, p for superiority 0,93).

Συμπερασματικά, στην κοόρτη Α της μελέτης POPULAR TAVI, η μονοθεραπεία με ασπιρίνη μείωσε τις αιμορραγίες (ακόμα και τις απειλητικές για τη ζωή), χωρίς αύξηση του θρομβωτικού κινδύνου.¹²

Όσον αφορά τους ασθενείς που χρήζουν λήψη αντιπηκτικής θεραπείας και θα υποβληθούν σε διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας, η POPYLAR TAVI (cohort B) τυχαιοποίησε τους ασθενείς σε ομάδες που λαμβάνουν μόνο αντιπηκτικό (n=164), και σε εκείνους που ελάμβαναν αντιπηκτικό και κλοπιδογρέλη (n=162) για τρεις μήνες.

Οι ασθενείς που ελάμβαναν αντιπηκτικό, το 75% έπαιρνε ανταγωνιστή βιταμίνης Κ, ενώ το 24 % ήταν σε αγωγή με τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά.¹³

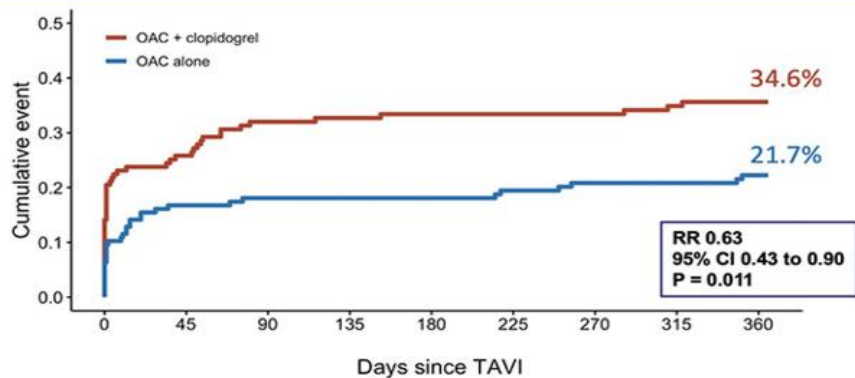
Τα κύρια ευρήματα της μελέτης απέδειξαν ότι οι αιμορραγίες ήταν λιγότερες στην ομάδα με μεμονωμένη λήψη αντιπηκτικού σε σχέση με την ομάδα με αντιπηκτικό και κλοπιδογρέλη (21.7% στο group με OAC, έναντι 34.6% στο group OAC συν κλοπιδογρέλη). Το ίδιο απεδείχθη και για τις μη σχετιζόμενες με την επέμβαση αιμορραγίες (21.7% στο group με OAC, έναντι 34% στο group OAC συν κλοπιδογρέλη).

Στα δευτερογενή καταλυτικά σημεία, το αγγειακό εγκεφαλικό, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, και ο καρδιαγγειακός θάνατος δεν διέφεραν στατιστικά σημαντική ανάμεσα στις δυο ομάδες (13.4% στην ομάδα με αντιπηκτικό μόνο, έναντι 17.3% της ομάδας με κλοπιδογρέλη και αντιπηκτικό - criteria for non inferiority, p for superiority = not significant).¹³

Συμπερασματικά η μελέτη POPYLAR TAVI, έδειξε ότι η μεμονωμένη λήψη αντιπηκτικού σχετίζεται με μικρότερο ποσοστό αιμορραγιών σε σχέση με αντιπηκτικό και κλοπιδογρέλη χωρίς ωστόσο να βρεθεί σημαντική στατιστική διαφορά στα δύο group όσον αφορά τα μείζονα ισχαιμικά συμβάματα .¹⁴

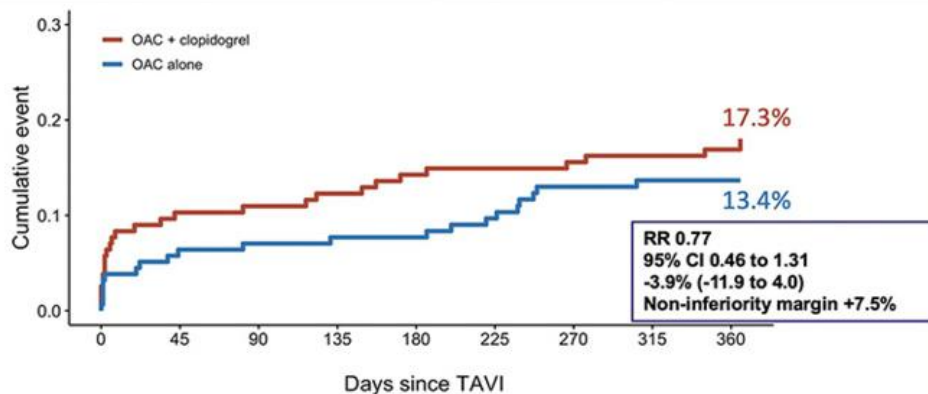
Το μέλλον μένει να δείξει αν η παραπάνω μελέτη θα συνδράμει αποτελεσματικά στη διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής μετά από TAVI, και αν θα συνεπικουρήσει στο πλέον κλασικό δίλημμα αιμορραγικού versus θαμβωτικού κινδύνου.

All Bleeding



ACC.20
WORLD CONGRESS
OF CARDIOLOGY

CV Mortality, Ischemic Stroke, MI



ACC.20
WORLD CONGRESS
OF CARDIOLOGY

Με λίγα λόγια, η διαχείριση των θρομβωτικών επιπλοκών μετά από TAVI αποτελεί πρόκληση στην κλινική πράξη. Η ισορροπία μεταξύ οφέλους και αιμορραγικού κινδύνου είναι λεπτή. Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είναι αρκετά απλή αλλά τα αντιπηκτικά μπορεί επίσης να χρειασθούν επί συνύπαρξης κολπικής μαρμαρυγής ή υποκλινικής θρόμβωσης των γλωχίνων. Προφανώς πρόκειται για ένα πεδίο που μεταβάλλεται και αναμένονται αλλαγές στην κλινική πρακτική μετά την ολοκλήρωση των σχετικών, εν εξελίξει μελετών. Μέχρι τότε πρέπει να ακολουθούμε

τις υπάρχουσες συστάσεις αλλά και να είμαστε έτοιμοι να εξατομικεύσουμε την θεραπεία ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του εκάστοτε ασθενή.

Dual antiplatelet therapy should be considered for the first 3–6 months after TAVI, followed by lifelong single antiplatelet therapy in patients who do not need oral anticoagulation for other reasons.	IIa	C
Single antiplatelet therapy may be considered after TAVI in the case of high bleeding risk.	IIb	C

ESC Guidelines for antithrombotic therapy in TAVI¹¹

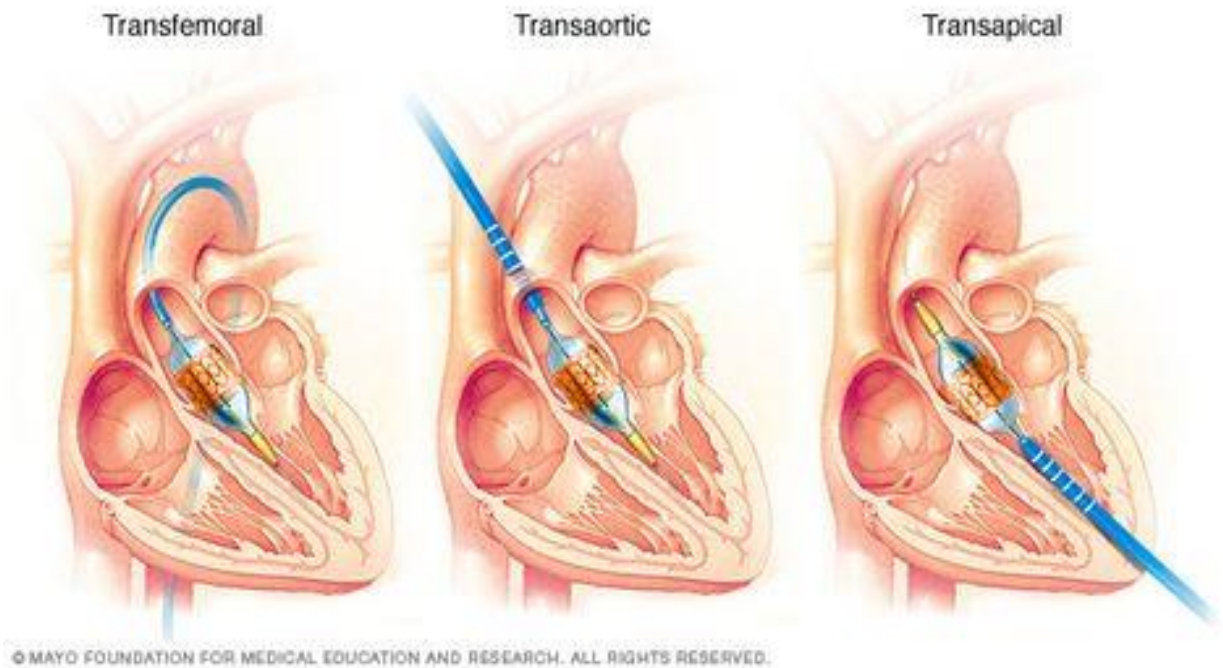
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ ΤΑΒΙ

Εφόσον η διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας κριθεί από την “ομάδα καρδιάς”, ως η κατάλληλη μέθοδος για τον υποψήφιο ασθενή, θα πρέπει να διενεργηθεί ένα πλάνο σχεδίασης όπου θα εξατομικεύονται τα εκάστοτε χαρακτηριστικά του υποψηφίου ασθενή καθώς και τα συμπαρομαρτούντα νοσήματα. Ο ενδεδειγμένος έλεγχος που προηγείται της επέμβασης περιλαμβάνει το υπερηχογράφημα καρδιάς, το στεφανιογραφικό έλεγχο και την αγγειογραφία της ανιούσας αορτής, των λαγόνιων και μηριαίων αρτηριών, και την αξονική αγγειογραφία των λαγόνιων και μηριαίων αρτηριών, καθώς και των υποκλειδίων αρτηριών. Επίσης, με την αξονική τομογραφία μπορούμε να μετρήσουμε ακριβώς τις διαστάσεις του αορτικού δακτυλίου και να ποσοτικοποιήσουμε το ασβέστιο στο δακτύλιο και στο χώρο εξόδου. Συγκεκριμένα ανατομικά κριτήρια πρέπει να πληρούνται. Οι περιφερικές αρτηρίες (λαγόνιες/μηριαίες) πρέπει να είναι επαρκούς μεγέθους (π.χ. διάμετρος >6 cm για εισαγωγή 18 F), σχετικά ελεύθερες από έντονη ασβέστωση ή ακραία ελίκωση.

Η επιτυχής τοποθέτηση της βαλβίδας (device success) ορίζεται ως το αποτέλεσμα με μέση κλίση πίεσης <20mmHg ή μέγιστη ταχύτητα ροής <3m/s, χρήση μιας βαλβίδας και απουσία ή μικρού βαθμού ανεπάρκεια βαλβίδας, ενώ η επιτυχής ολοκλήρωση της επέμβασης (procedural success) ορίζεται ως η απουσία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, νεφρικής ανεπάρκειας, μείζονος αγγειακής επιπλοκής, ανάγκης για μεταδιάταση, τοποθέτηση δεύτερης βαλβίδας ή άμεσου χειρουργείου και απουσία θανάτου.

Αρχικώς, θα πρέπει να επιλεγθεί η κατάλληλη βιοπροσθετική βαλβίδα. Σε αυτή την περίπτωση λαμβάνεται υπόψη η μέση διάμετρος, που προκύπτει από την περίμετρο ή το εμβαδόν του αορτικού δακτυλίου από την αξονική αγγειογραφία. Σήμερα οι διαθέσιμες βιοπροσθέσεις μπορούν να καλύψουν εύρος διαμέτρου αορτικού δακτυλίου 18 έως 29mm.

Ακολούθως, μελετάτε η οδός εισαγωγής, η οποία περιλαμβάνει τη διαμηριαία προσπέλαση (η οποία αποτελεί και τη συχνότερα χρησιμοποιούμενη περιφερική αρτηρία) ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η υποκλειδίου αρτηρία, η ανιούσα αορτή(η οποία απαιτεί θωρακοτομή ή στερνοτομή) ή ακόμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η διακορυφαία προσπέλαση.



Σχετικά με την επιλογή του τύπου αναισθησίας, στις περισσότερες περιπτώσεις εφαρμόζεται τοπική αναισθησία και ήπια μέθη του ασθενούς. Εξάιρεση αποτελεί η διακορυφαία προσπέλαση η οποία απαιτεί γενική αναισθησία. Σε αυτήν την περίπτωση δίνεται η δυνατότητα διενέργειας διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος.^{4,5}

Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι θεσπίστηκαν τα κριτήρια VARC (Valve Academic Research Consortium)¹⁶, τα οποία βοήθησαν στην ομοιόμορφη παρουσίαση αποτελεσμάτων και επιπλοκών μετά την TAVI, ενώ ήδη σε μια μεγάλη μελέτη ανευρέθηκαν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες όψιμης θνησιμότητας μετά από TAVI (ακολουθεί πίνακας)¹⁷.

**Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες όψιμης θνησιμότητας
μετά από TAVI.**

- Ηλικία
 - Κάπνισμα
 - LogEuroSCORE
 - STS score
 - Score ασβεστίου
 - Αρχική νεφρική λειτουργία
 - Αρχική αναιμία
 - Πνευμονική υπέρταση
 - ΧΑΠ
 - Ηπατική ανεπάρκεια
 - Προηγούμενο ΑΕΕ
 - PVL μετά TAVI \geq 2+
 - Μυοκαρδιακή βλάβη
 - SIRS
 - Μείζονα αγγειακά επεισόδια
 - Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
 - Μικρή εμπειρία σε TAVI
- PVL: παραβαλβιδική ανεπάρκεια, SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome*
-

ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΔΙΑΚΑΘΕΤΗΡΙΑΚΗΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ (TAVI)

Η πρώτη συσκευή για TAVI ήταν κατασκευασμένη από απλά υλικά: ατσάλινο σκελετό τύπου stent σε μορφή σωλήνα, με ραμμένες εντός αυτού τις γλωχίνες της βαλβίδας. Αρχικά οι γλωχίνες ήταν από πολυουρεθάνιο, και κατόπιν από ζωικής προέλευσης περικάρδιο, με το μέρος της βαλβίδας που βρίσκεται στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας να καλύπτεται από υφασμάτινη «φούστα» στεγανοποίησης. Η πρώτη βαλβίδα για TAVI, η οποία ονομάστηκε βαλβίδα Cribier,¹⁸ είχε διάμετρο 23mm, ύψος 17mm και ήταν συμβατή με θηκάρι 24F. Η εμφύτευσή της γινόταν με παρακέντηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και στη συνέχεια διαμέσου της μιτροειδούς βαλβίδας με κατεύθυνση προς την αορτική βαλβίδα.¹⁹ Πολύ γρήγορα, η αρχική αυτή συσκευή έδωσε τη θέση της στη βαλβίδα Cribier–Edwards (Edwards Lifesciences). Η τοποθέτηση της τελευταίας γινόταν με διαμηριαία ή διακορυφαία προσπέλαση. Περαιτέρω τροποποιήσεις στα τεχνικά χαρακτηριστικά αυτής της βαλβίδας οδήγησαν στη δημιουργία της Edwards –Sapien διακαθετηριακής αορτικής βαλβίδας (Transcatheter Heart Valve– THV).²³

Η συγκεκριμένη βαλβίδα είχε ανθεκτικότερο εξωτερικό μανδύα (cuffs) και γλωχίνες κατασκευασμένα από βόειο περικάρδιο και υψηλότερο μανδύα στεγανοποίησης (sealing cuff) με στόχο την ελαχιστοποίηση των παραβαλβιδικών διαφυγών (PVL). Κατά τη διάρκεια της ίδιας περιόδου δημιουργήθηκε μια ακόμη συσκευή TAVI από χοίρειο περικάρδιο με αυτοεκπτυσσόμενο σκελετό (CoreValve που γρήγορα αποκτήθηκε από τη Medtronic Inc, MN, USA). Ο σκελετός της βαλβίδας ήταν κατασκευασμένος από νιτινόλη (nitinol), κράμα νικελίου–τιτανίου, το οποίο επέτρεπε τη διαφορετική συμπεριφορά του σκελετού βαλβίδας αναλόγως της θερμοκρασίας, επιτρέποντας απεριόριστη πλαστικότητα σε χαμηλές θερμοκρασίες και μεγάλη ακαμψία σε υψηλές. Προ της εμφύτευσής της η βαλβίδα αυτή ψύχεται σε παγωμένο νερό και συμπιέζεται μέσα στον οδηγό καθετήρα και στη συνέχεια μέσω του θηκαριού εισαγωγής (delivery sheath) απελευθερώνεται στη θέση της εκφυλισμένης αορτικής, αποκτώντας το αρχικό (default) σχήμα και μέγεθος της. Ο σκελετός της εκπτύεται μέσα στον αορτικό δακτύλιο και στην ανιούσα αορτή πάνω από τη συμβολή των κόλπων των Valsalva σε αυτήν. Η παρουσία εξωτερικού μανδύα (skirt) από χοίρειο περικάρδιο από τη συμβολή των γλωχίνων (οι οποίες

ελάμβαναν θέση άνωθεν του αορτικού δακτυλίου-supra-annular) στο μεταλλικό σκελετό και χαμηλότερα συντελούσε στη μείωση της εμφάνισης παραβαλβιδικής διαφυγής. Αυτές οι δύο συσκευές θεωρούνται οι πρόγονοι των σημερινών διακαθετηριακών βαλβίδων και αποτελούν ορόσημα στην εξέλιξη της τεχνολογίας των TAVI.²³ Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 15 ετών σημαντικές εξελίξεις στον σχεδιασμό, τα υλικά και την κατασκευή αυτών των βαλβίδων οδήγησαν στην καθιέρωση της TAVI σε ένα ευρύ πληθυσμό ασθενών. Οι βαλβίδες που χρησιμοποιούνται σήμερα, συγκρινόμενες με τις παλαιότερες γενεές, είναι σημαντικά μικρότερες σε μέγεθος εισαγωγής (profile), με αποτέλεσμα να ελαχιστοποιείται η ανάγκη για αποκάλυψη των αγγείων για εισαγωγή των συστημάτων ενώ παράλληλα υπάρχει η δυνατότητα επανατοποθέτησής τους σε περίπτωση μη βέλτιστης αρχικής θέσης. Ανάλογα με τον τρόπο έκπτυξης και εμφύτευσης οι σημερινές συσκευές μπορούν να ταξινομηθούν στις εκπτυσσόμενες με μπαλόνι, στις αυτο-εκπτυσσόμενες και στην εκπτυσσόμενες με μηχανικό τρόπο.^{21,30,31,73}



The ACURATE™ (Boston Scientific), CENTERA (Edwards Lifesciences), JenaValve™ (JenaValve Technology), Lotus™ (Boston Scientific), Portico™ (St. Jude Medical) valve prostheses are shown.

Εικόνα 5. Είδη βαλβίδων για TAVI²⁹

Εκπτυσσόμενες με μπαλόني διακαθετηριακές βαλβίδες

Η Sapien 3, Edwards Lifesciences Irvine, CA, USA αποτελεί την τελευταία γενιά των εκπτυσσόμενων με μπαλόني βαλβίδων και είναι η μοναδική βαλβίδα με αυτά τα χαρακτηριστικά που είναι διαθέσιμη για χρήση.

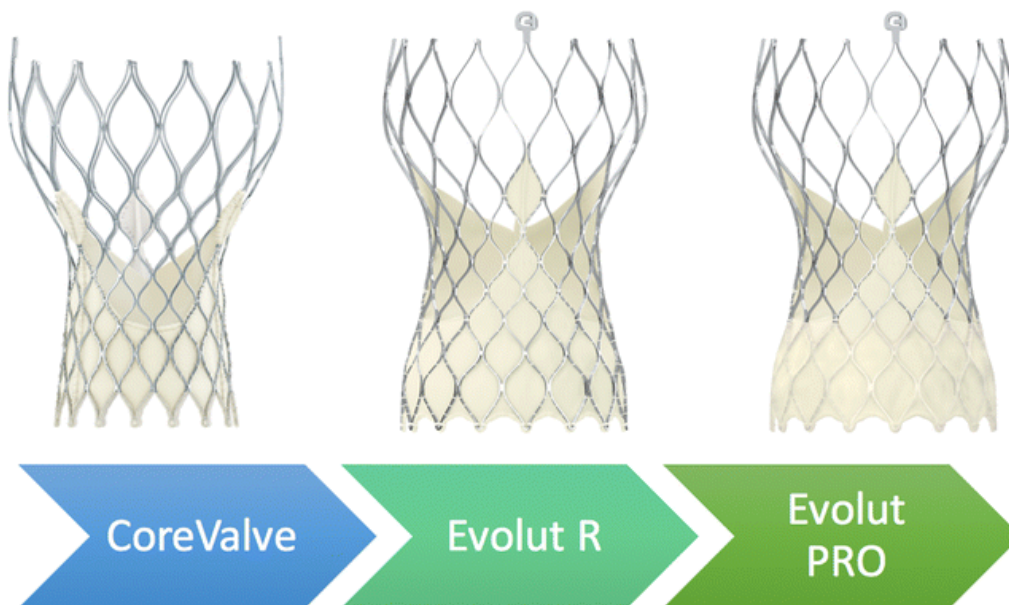
Σημαντικά πλεονεκτήματα της SAPIEN 3 είναι η εύκολη, ομαλή προώθηση, η ακριβή τοποθέτηση και έκπτυξη της βαλβίδας ακόμα και σε δύσκολες ανατομίες. Το τελευταίο είναι εξαιρετικής σημασίας καθώς η εκπτυσσόμενες με μπαλόني βαλβίδες δεν έχουν τη δυνατότητα απόσυρσης και επανατοποθέτησης μετά τη έκπτυξη τους. Ένα ακόμη σημαντικό πλεονέκτημα των εκπτυσσόμενων με μπαλόني βαλβίδων είναι το μικρό profile εισόδου, επιτρέποντας την εισαγωγή τους μέσω περιφερικών αγγείων διαμέτρου ακόμα και 5.5mm. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν από διάφορες οδούς προσπέλασης όπως η διαμηριαία, η διααορτική και η διακορυφαία. Το χαρακτηριστικό τους αυτό τους δίνει σημαντική υπεροχή στους ασθενείς στους οποίους δεν υπάρχει δυνατότητα περιφερικής πρόσβασης, αλλά και στους ασθενείς με έντονη γωνίωση της αορτής ή του τόξου. Οι εκπτυσσόμενες με μπαλόني βαλβίδες φαίνεται να εμφανίζουν πλεονεκτήματα συγκρινόμενες με τις αυτοεκπτυσσόμενες όσον αφορά την αναγκαιότητα μόνιμης βηματοδότησης και το ποσοστό εμφάνισης παραβαλβιδικής διαφυγής. Το σημαντικό ωστόσο μειονέκτημα τους είναι ότι η εμφύτευση της βαλβίδας δύναται να γίνει με μία και μόνο προσπάθεια (“single shot” deployment) καθώς, όταν οι βαλβίδες αυτές εκπτυχθούν και εμφυτευθούν, δεν είναι δυνατή η ανάκτησή τους, μερική ή πλήρης. Για το λόγο αυτό η έκπτυξη των βαλβίδων αυτών πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή έτσι ώστε να επιτευχθεί η σωστή θέση εμφύτευσης. Επιπρόσθετα, ενδεδειγμένη μέτρηση του αορτικού δακτυλίου και η σχέση μεγέθους βαλβίδας–δακτυλίου είναι εξέχουσας σημασίας κατά τη διαδικασία εμφύτευσης αυτών των βαλβίδων.²⁰

Αυτοεκπτυσσόμενες διακαθετηριακές βαλβίδες

Ο σχεδιασμός των αυτοεκπτυσσόμενων διακαθετηριακών βαλβίδων είναι διαφορετικός από των εκπτυσσόμενων με μπαλόني. Οι βαλβίδες αυτές αποτελούνται από έναν σκελετό κατασκευασμένο από νιτινόλη, με τη βαλβίδα ραμμένη μέσα σε αυτόν. Η βαλβίδα εισέρχεται συμπιεσμένη μέσα στον εισαγωγέα καθετήρα και

απελευθερώνεται στην επιλεγμένη θέση. Ο μεγαλύτερος εκπρόσωπος αυτών των βαλβίδων αποτελεί η βαλβίδα Evolut –R (MEDTRONIC).^{30,31}

Η διακαθετηριακή βαλβίδα Evolut-R αποτελεί την τελευταία γενιά των συσκευών CoreValve. Ούσα η πρώτη βαλβίδα αυτού του τύπου, είναι η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη αυτοεκπτυσσόμενη βαλβίδα με τον μεγαλύτερο όγκο δημοσιευμένων δεδομένων. Η τρίπτυχη αυτή βιοπροσθετική βαλβίδα είναι κατασκευασμένη από χοίρειο περικάρδιο και τοποθετημένη στο μέσο του κατασκευασμένου από νιτινόλη μεταλλικού σκελετού. Σε σύγκριση με την προηγούμενη γενιά των CoreValve, οι τελευταίες βαλβίδες παρουσιάζουν σημαντικά πλεονεκτήματα όσον αφορά την απόδοση, σταθερότητα και την ανάκτησή τους. Η πιο εντυπωσιακή διαφορά είναι ότι η Evolut-R προσφέρει την δυνατότητα επανασύλληψης και ανάκτησης ακόμη και όταν εκπτυχθεί στο 80% του μήκους της και αναλάβει πλήρως τη λειτουργία της. Η δυνατότητα ανάκτησης υπάρχει έως και τρεις φορές και εάν χρειάζεται περαιτέρω βελτίωση της θέσης της θα πρέπει να αφαιρεθεί έξω από το σώμα και να ελεγχθεί πριν την επανεισαγωγή της. Πλέον το νέο σύστημα εισαγωγής, στο οποίο ο καθετήρας (InLine Sheath™) τοποθετείται εντός του θηκαριού είναι πλέον σε θέση να εισέρχεται εντός περιφερικών αγγείων διαμέτρου > 5.0mm (για τις Evolut-R 23mm, 26mm, & 29mm) και > 5.5mm (για την Evolut-R 34mm) αυξάνοντας το εύρος των πιθανών υποψηφίων.



Εικόνα 6 EVOLUT VALVE

Μια νεότερη αυτοεκπυσσόμενη βαλβίδα σχεδιασμένη σε γενικές γραμμές με τον ίδιο τρόπο όπως η CoreValve αποτελεί η βαλβίδα Portico. Η Portico²⁴ έχει τη δυνατότητα επανασύγκλεισης και επανατοποθέτησης μετά την αρχική της έκπτυξη, και της οποίας ο σχεδιασμός (μεγάλες κυψέλες, μικρότερη αλληλεπίδραση με τον χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας) μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης παραβαλβιδικής διαφυγής και την ανάγκη για εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη. Στα αρνητικά χαρακτηριστικά του συστήματος είναι ότι το μεγάλο μέγεθος σύστημα παράδοσης (18-19 Fr), το οποίο περιορίζει το φάσμα των διαθέσιμων υποψηφίων, ειδικά εκείνων με μικρού μεγέθους περιφερικά αγγεία.^{22,23}



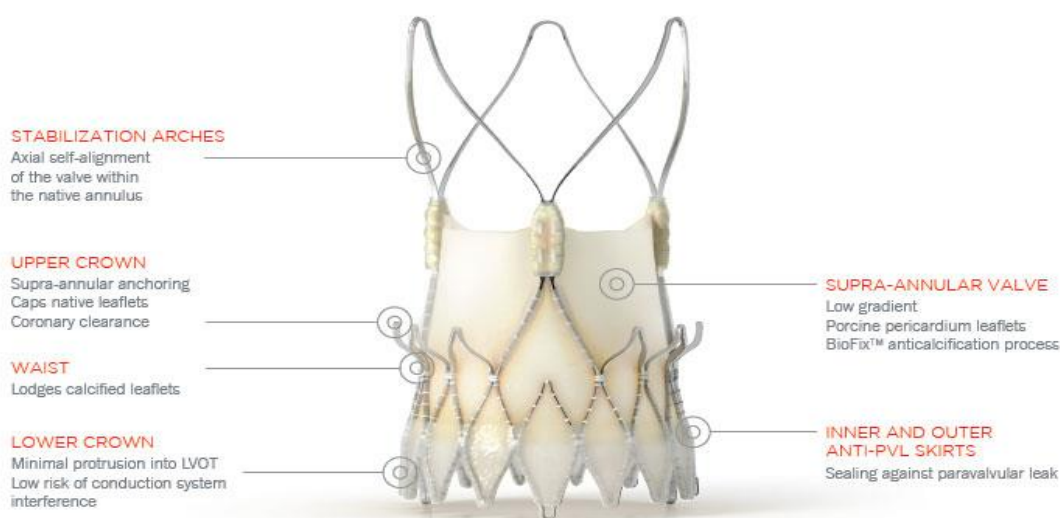
FIGURE 6. Portico™ (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) is a self-expanding nickel-titanium alloy stent with treated bovine pericardium leaflets, designed to be fully resheathable, repositionable and retrievable with a more open cell structure comparing to the Medtronic CoreValve™.

Εικόνα 7 PORTICO βαλβίδα

Μια ακόμα αυτοεκπυσσόμενη βαλβίδα είναι η βαλβίδα ACURATE neo TA, συμβατή με διακορυφαία (TA -transapical) προσπέλαση, καθώς και με διαμηριαία προσβαση (ACURATE NEO TF- transfemoral). Τα πρώτα αποτελέσματα με τη χρήση αυτής της βαλβίδας, ήταν αρκετά ικανοποιητικά με χαμηλά ποσοστά εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη, και παρουσίας παραβαλβιδικής διαφυγής (10% και 2.3% αντίστοιχα), τόσο κατά τη νοσηλεία, όσο και κατά την παρακολούθηση στους έξι μήνες.^{25,26} Τα καλά αυτά αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και σε μία μεγάλη καταγραφή, η οποία συμπεριέλαβε περισσότερους από 1.000 ασθενείς στους οποίους έγινε εμφύτευση της βαλβίδας Acurate TA. Τα ποσοστά επιτυχημένης εμφύτευσης και 30 ημερών επιβίωσης με τη συγκεκριμένη βαλβίδα ανέρχονται σε 98% και 93.2% αντίστοιχα.²⁷ Ικανοποιητικά ήταν και τα αποτελέσματα όσον αφορά την ανάγκη μόνιμης βηματοδότησης και παρουσίας παραβαλβιδικής διαφυγής που προέκυψαν και μετά την εμφύτευση της βαλβίδας με διαμηριαία προσπέλαση.

Μια ειδική κατηγορία βαλβίδας για TAVI αποτελεί η μηχανικά εκπυσσόμενη βαλβίδα Lotus Edge. Η βαλβίδα Lotus Edge™, είναι μία τρίπτυχη βαλβίδα από βόειο περικάρδιο και σκελετό από νιπινόλη. Η εμφύτευση αυτής της βαλβίδας δεν γίνεται ούτε με έκπτυξη με μπαλόνι ούτε με απευθείας απελευθέρωσή της, αλλά μηχανικά. Ένα από τα πλεονεκτήματά της είναι η ανθεκτικότητα και η μη σημαντική εμφάνιση σοβαρής παραβαλβιδικής διαφυγής. Στον αντίποδα αυτού βρίσκεται το σχετικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών που απαιτούν μόνιμη εμφύτευση βηματοδότη και το μεγαλύτερο εύρος εισόδου του συστήματος εισαγωγής.²⁸

ACURATE neo/TF™ Aortic Bioprosthesis



Εικόνα 8 Βαλβίδα ACURATE TF

Συμπερασματικά, ποια όμως είναι τα χαρακτηριστικά της ιδανικής βαλβίδος; Θα μπορούσε κανείς να αναλογιστεί, ότι μια βαλβίδα θεωρείται ιδανική εφόσον χρήζει μικρότερα και ευέλικτα συστήματα εισαγωγής, μικρότερο εύρος θηκαριών, δυνατότητα επανάκτησης μηχανισμού εμφύτευσης, σε συνδυασμό με την ελαχιστοποίηση όσο το δυνατόν εμφάνιση παραβαλβιδικής διαφυγής και ανάγκη χρήσεως βηματοδότη.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ TAVI

Αν και η TAVI θεωρείται γενικά μία ασφαλής μέθοδος, οι ομάδες καρδιάς (Heart Teams) θα πρέπει να είναι προετοιμασμένες για την αντιμετώπιση πιθανών επιπλοκών.

Οι συχνότερες επιπλοκές σχετιζόμενες με τη διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας είναι οι εξής: αγγειακές επιπλοκές (2-30%), διαταραχές της αγωγής οι οποίες χρήζουν τοποθέτησης μόνιμου βηματοδότη (2-26%), παραβαλβιδική διαφυγή (6-21%), οξεία νεφρική βλάβη (6%), και μόνιμα ή παροδικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (~3%).³²⁻³⁵

Αγγειακές επιπλοκές

Σύμφωνα με τους ορισμούς του «Valve Academic Research Consortium - 2 (VARC-2)» οι σχετιζόμενες με την TAVI αγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν:³⁶ α) αορτικό διαχωρισμό, αορτική ρήξη, ρήξη αορτικού δακτυλίου, διάτρηση αριστερής κοιλίας ή νέο ανεύρυσμα κορυφής / ψευδοανεύρυσμα, β) τραυματισμό του αγγείου πρόσβασης ή επιπλοκή σχετιζόμενη με τη διαδικασία απόκτησης αγγειακής πρόσβασης (διαχωρισμός / διάτρηση / ρήξη / στένωση αγγείου, αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία, ψευδοανεύρυσμα, αιμάτωμα, μη αναστρέψιμος τραυματισμός νεύρου, σύνδρομο διαμερίσματος, αποτυχία διαδερμικής αγγειακής σύγκλισης), γ) εμβολισμός (εκτός εγκεφαλικού αγγειακού δικτύου) αγγειακής προέλευσης η αντιμετώπιση του οποίου απαιτεί χειρουργική ή διακαθετηριακή παρέμβαση και δ) αποτυχία διαδερμικής σύγκλισης της αρτηρίας πρόσβασης.

Οι ανωτέρω επιπλοκές ταξινομούνται, περεταίρω, σε μείζονες και ελάσσονες βάσει της βαρύτητάς τους και της ύπαρξης μόνιμων συνεπειών. Ο τραυματισμός κύριων καρδιακών δομών ή της εγγύς αορτής είναι ιδιαίτερα σπάνιος - η αντιμετώπισή τους είναι χειρουργική και συνδέεται με πολύ πτωχή πρόγνωση.³⁷ Για τον λόγο αυτόν αποτελούν πάντα μείζονες επιπλοκές.³⁶

Σχετίζονται κυρίως με την εφαρμογή μηχανικών δυνάμεων κατά την διάρκεια της επέμβασης. συνεπώς μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της έκπτυξης μίας εκπτυσσόμενης με μπαλόνι βιοπρόσθεσης, της βαλβιδοπλαστικής με μπαλόνι ή κατά τη διάρκεια εφαρμογής τεχνικών διάσωσης (bailout techniques) για την αντιμετώπιση επιπλοκών (βλέπε παρακάτω). η εμφύτευση μίας υπερμεγέθους (oversized) βιοπρόσθεσης μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη στο επίπεδο τοποθέτησης,³⁸

ενώ μία υπομεγέθης (undersized) βιοπρόσθεση μπορεί δυνητικά να εμβολιστεί περιφερικά ή να προκαλεί σημαντική παραβαλβιδική ανεπάρκεια.³⁹ Επομένως, η αντιμετώπιση τέτοιων επιπλοκών πρέπει να ξεκινάει από την πρόληψη. Κάθε περίπτωση πρέπει να αξιολογείται σε εξατομικευμένη βάση και να πραγματοποιείται εκτενής προεπεμβατικός έλεγχος, ο οποίος να περιλαμβάνει τη διενέργεια υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας (multislice computed tomography, MSCT). Στη δυσάρεστη περίπτωση τέτοιων επιπλοκών που χρήζουν επείγουσας αντιμετώπισης, πέραν της «ασφαλούς» επιλογής της χειρουργικής αντιμετώπισης, υπάρχει μία σειρά τεχνικών διάσωσης που μπορούν να εφαρμοσθούν κατά την κρίση της «ομάδας καρδιάς». επί παραδείγματι, οι Blanke P. et al.³⁸ έχουν περιγράψει επιτυχή αντιμετώπιση αορτικής ρήξης κατά τη διάρκεια TAVI με βιοπρόσθεση SAPIEN μέσω της εμφύτευσης μίας δεύτερης βιοπρόσθεσης εντός της πρώτης. Επιπροσθέτως, ο αορτικός διαχωρισμός κατά τη διενέργεια διαμηριαίας TAVI έχει περιγραφεί με συχνότητα από 0.0 έως 1.9%.³⁷ Η συνήθης αντιμετώπιση είναι η χειρουργική τοποθέτηση μοσχεύματος, ωστόσο η ενδαγγειακή προσπέλαση φαίνεται να είναι μία εφικτή εναλλακτική.^{37,40,41} Γίνεται, επομένως, σαφές ότι για την επιτυχή αντιμετώπιση τέτοιων επιπλοκών είναι αναγκαία η συνεργασία των μελών της «ομάδας καρδιάς», ιδανικά στα πλαίσια μίας υβριδικής αίθουσας καθετηριασμών.

Η αποτυχία διαδερμικής σύγκλισης στο σημεία αρτηριακής παρακέντησης και οι σχετιζόμενες με την αγγειακή πρόσβαση επιπλοκές αποτελούν ένα ακόμα σημείο συζήτησης. Βιβλιογραφικά καταγράφονται με συχνότητα που κυμαίνεται από 1.9 έως 30.7%.⁴² Ο αυξημένος λόγος διαμέτρου (ή εμβαδού) του θηκαριού προς το αγγείο, η μετρίου ή σημαντικού βαθμού αρτηριακή ασβέστωση και η αρτηριακή ελίκωση αποτελούν αρνητικούς προγνωστικούς δείκτες για την εμφάνιση αγγειακών επιπλοκών.^{37,42} Οι παράγοντες αυτοί θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη διάρκεια του προεπεμβατικού ελέγχου και οι αποφάσεις σχετικά με την επιλογή ή απόρριψη των ασθενών καθώς και της οδού αγγειακής πρόσβασης να γίνεται με έμφαση στις εξατομικευμένες λεπτομέρειες του κάθε ασθενούς.⁴³

Σημειώνεται ότι η αγγειακή προσπέλαση στην TAVI μπορεί να επιτευχθεί είτε με χειρουργική αποκάλυψη ή με πλήρως διαδερμική προσέγγιση. στην πρώτη περίπτωση, όπως αναμένεται, οι πιθανές επιπλοκές αντιμετωπίζονται κυρίως χειρουργικά. στην περίπτωση της διαδερμικής προσπέλασης, οι σχετικές αγγειακές

επιπλοκές συνήθως αντιμετωπίζονται με την εφαρμογή μηχανικής πίεσης - η οποία μπορεί να αντιμετωπίσει πλήρως την επιπλοκή ή να αποτελέσει «γέφυρα» για χειρουργική αντιμετώπιση. Η εφαρμογή μηχανικής πίεσης μπορεί να γίνει είτε α) εξωτερικά από την επιφάνεια του σώματος ή β) με χρήση ενδαγγειακών τεχνικών οι οποίες περιλαμβάνουν την έκπτυξη μπαλονιού ή (επικαλυμμένης) ενδοπρόσθεσης (stent) στην περίπτωση ανεπαρκούς αιμόστασης.⁴⁴⁻⁴⁶

Αν και συνήθως οι επεμβατικοί καρδιολόγοι που εμπλέκονται σε τέτοιες επεμβάσεις είναι αρκετά εξοικειωμένοι με την πρόσβαση της μηριαίας αρτηρίας από την αντίπλευρή της, σε τέτοιες επείγουσες καταστάσεις βασικός αντίπαλος είναι ο χρόνος. Για τον σκοπό αυτό έχει χρησιμοποιηθεί η προσέγγιση της έκπτυξης μπαλονιού πριν από την τελική απομάκρυνση του θηκαριού και της συρραφής της αρτηρίας. Παραλλαγές αυτής της μεθόδου κατά την οποία το μπαλόνι προωθείται στη μηριαία αρτηρία (από την αντίπλευρη μηριαία αρτηρία ή από την κερκιδική αρτηρία) έχουν αναπτυχθεί και εφαρμοσθεί με επιτυχία από διάφορα κέντρα, συμπεριλαμβανομένης και της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.^{42,44,47-51}

Οι τεχνικές αυτές (στη λατινική ορολογία αναφέρονται ως «crossover balloon techniques») πέραν της δυνατότητας άμεσης αντιμετώπισης της όποιας αγγειακής βλάβης αποκαλυφθεί μετά την απόσυρση του θηκαριού, υποβοηθούν τη συρραφή και σύγκλιση του αρτηριακού τοιχώματος καθώς αυτές πραγματοποιούνται ουσιαστικά υπό την απουσία υδροστατικής πίεσης.

Παραβαλβιδική διαφυγή

Η παραβαλβιδική διαφυγή μετά από TAVI αποτελεί μία συχνή επιπλοκή και έχει αναγνωριστεί ως αρνητικός προγνωστικός παράγοντας.⁵³ Συγκεκριμένα, η μέτρια προς σοβαρού βαθμού παραβαλβιδική ανεπάρκεια μετά από TAVI αναφέρεται σε συχνότητα 6.0 - 13.9% και 9.0 - 21.0% για τη βιοπρόσθεση SAPIEN και CoreValve αντίστοιχα.^{34,35,56}

Η τοποθέτηση υπομεγέθους βιοπρόσθεσης (undersizing), η ανεπαρκής έκπτυξη της βιοπρόσθεσης (underexpansion), το πολύ υψηλό ή πολύ χαμηλό βάθος εμφύτευσης καθώς και η ασβέστωση του φυσικού αορτικού δακτυλίου ή του χώρου εξώθησης της αριστερής κοιλίας έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση παραβαλβιδικής διαφυγής.^{54,55}

Στην περίπτωση υπομεγέθους βιοπρόσθεσης, η μόνη θεραπεία είναι η πρόληψη, δηλαδή, ο εκτενής προεπεμβατικός απεικονιστικός έλεγχος. Κατά την πρώιμη περίοδο εφαρμογής της μεθόδου η δισδιάστατη υπερηχογραφία και η αγγειογραφία με χρήση σκιαγραφικού αποτέλεσαν τις κύριες απεικονιστικές μεθόδους. Πλέον, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η προεπεμβατική εκτίμηση του αορτικού δακτυλίου με MSCT συνδέεται με λιγότερες περιπτώσεις παραβαλβιδικής διαφυγής. Αυτό συμβαίνει καθώς με την MSCT αποκαλύπτονται οι αληθείς διαστάσεις του αορτικού δακτυλίου (συνήθως μεγαλύτερες από αυτές που προκύπτουν από τη δισδιάστατη υπερηχογραφία).⁵⁶ Τούτο εξηγείται από το γεγονός ότι ο αορτικός δακτύλιος δεν είναι κυκλικού αλλά ωοειδούς σχήματος.⁵⁷ Πρόσθετα, η τρισδιάστατη υπερηχογραφία έχει αναδειχθεί ως εναλλακτική της MSCT και πιθανώς στο άμεσο μέλλον να χρησιμοποιηθεί ευρύτερα.⁵⁸

Η εκτεταμένη ασβέστωση του αορτικού δακτυλίου και του χώρου εξώθησης της αριστερής κοιλίας έχουν επίσης αναδειχθεί ως παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση παραβαλβιδικής διαφυγής μετά από TAVI (τόσο με τη χρήση εκπτυσσόμενης με μπαλόνι όσο και με τη χρήση αυτοεκπτυσσόμενης βιοπρόσθεσης).⁵⁹⁻⁶¹

Σε αντίθεση με τη χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας, κατά την οποία οι φυσικές αορτικές δομές αφαιρούνται πλήρως, κατά την TAVI η «γηγενής» αορτική βαλβίδα συνθλίβεται μεταξύ βιοπρόσθεσης και των τοιχωμάτων της αορτικής ρίζας (και της ανιούσας αορτής). συνεπώς στον ενδιάμεσο χώρο αυτό εγκλωβίζονται τα «συντρίμια» των δομών αυτών καθώς και ασβεστίου σχηματίζοντας μία ετερογενή επιφάνεια. Έτσι, η επαφή της βιοπρόσθεσης με τις παρακείμενες δομές δεν εξασφαλίζει πάντα πλήρως την επιθυμητή «στεγανοποίηση». Ο πιο πιθανός μηχανισμός για την ατελή έκπτυξη της βιοπρόσθεσης είναι η ύπαρξη εξωτερικών δυνάμεων από ασβεστώσεις στο σημείο της τοποθέτησης. Μάλιστα, σε ακραίες περιπτώσεις, αυτό μπορεί να είναι ορατό ακόμα και ακτινοσκοπικά κατά τη διάρκεια της TAVI με την εμφάνιση χαρακτηριστικού σημείου («string-sign»)⁶²

Η ύπαρξη παραβαλβιδικής διαφυγής επί εκτεταμένης ασβέστωσης μπορεί, επιπλέον, να οφείλεται στη δημιουργία σχισμών επί των πλακών ασβεστίου που δημιουργούνται μετά από βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι. Τέλος, η ύπαρξη ασβεστώσεων μπορεί θεωρητικά να εμποδίσει τη βέλτιστη τοποθέτηση της

βαλβίδας, συμβάλλοντας έτσι με έναν επιπλέον μηχανισμό στην εμφάνιση παραβαλβιδικής διαφυγής μετά την επέμβαση. Η μεταδιάταση της βιοπρόσθεσης με μπαλόني, συχνά αντιμετωπίζει την ατελή έκπτυξη της βιοπρόσθεσης και «θεραπεύει» την παραβαλβιδική διαφυγή. Αυτό δεν ισχύει, ασφαλώς, για τις περιπτώσεις που η παραβαλβιδική διαφυγή οφείλεται σε «κακή» τοποθέτηση της βιοπρόσθεσης.⁶³ Στην περίπτωση μεταδιάτασης με μπαλόني, ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί ώστε οι διαστάσεις του μπαλονιού να μην υπερβαίνουν αυτές του αορτικού δακτυλίου, διότι ο κίνδυνος ρήξης είναι υπαρκτός.³⁸

Επιπλέον, η μεταδιάταση με μπαλόني έχει συνδεθεί με νευρολογικές επιπλοκές (σχετιζόμενες με μπαλόني) καθώς και με διαταραχές αγωγιμότητας.⁶⁴ Πρόσθετα, υπάρχει ο θεωρητικός κίνδυνος πρόκλησης βλάβης στις γλωχίνες της βιοπρόσθεσης, ωστόσο η επιπλοκή αυτή είναι ιδιαίτερα σπάνια - μία μόνο τέτοια περίπτωση έχει περιγραφεί.⁶⁵

Τέλος, μία πρόσθετη μικρή βελτίωση μπορεί να αναμένεται με την πάροδο του χρόνου, αν έχει τοποθετηθεί αυτοεκπτυσσόμενη βιοπρόσθεση, καθώς η ακτινική δύναμη έκπτυξης του πλέγματος είναι σταθερή και παραμένει και μετά την τοποθέτησή της.⁶⁶ Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν την υποστροφή της (μη θεραπευθείσας) παραβαλβιδικής διαφυγής με τον χρόνο.⁵³

Τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη

Σύμφωνα με μία πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση των διαθέσιμων καταγραφών (registries) επεμβάσεων TAVI, μόνιμος βηματοδότης τοποθετήθηκε με συχνότητα μεταξύ 1.8 έως 7.1% και 9.3 έως 26.2% μετά από τοποθέτηση βιοπρόσθεσης SAPIEN και CoreValve αντίστοιχα.⁷² Πρόσθετα, σε μία μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας αναφέρεται τριπλάσια σχετική συχνότητα τοποθέτησης μόνιμου βηματοδότη μετά από CoreValve σε σχέση με την βαλβίδα SAPIEN (25.8 vs. 6.5%), αντίστοιχα. Στη μελέτη CHOICE (τυχαιοποιημένη μελέτη από ανεξάρτητους ερευνητές στην οποία εντάχθηκαν 241 ασθενείς: 121 έλαβαν βαλβίδα SAPIEN και 120 βαλβίδα CoreValve) η ανάγκη για τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη στις 30 ημέρες μετά την επέμβαση ήταν αυξημένη για τη βαλβίδα CoreValve (37.6% CoreValve, 17.3% SAPIEN; $p=0.001$).⁷³

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός πρόκλησης διαταραχών αγωγιμότητας μετά από TAVI δυνητικά περιλαμβάνει: α) το μηχανικό στρες που ασκείται στην υποβαλβιδική περιοχή (εκεί βρίσκονται σημαντικά τμήματα του συστήματος αγωγής), β) τη φλεγμονή και το σχετικό οίδημα που αναπτύσσονται τοπικά λόγω της προ- ή μετα- διαστολής με μπαλόνη ή απευθείας από το υποστηρικτικό πλέγμα της βιοπρόσθεσης, γ) «υποκλινικούς» μικροεμβολισμούς των στεφανιαίων αρτηριών και τέλος δ) συνδυασμό των παραπάνω. Πρέπει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι οι μηχανισμοί αυτοί αν και έχουν ικανό θεωρητικό υπόβαθρο θα πρέπει να τεκμηριωθούν από κλινικές, πειραματικές ή και νεκροτομικές μελέτες.⁶⁷

Ένα άλλο σημαντικό ερώτημα που πρέπει να απαντήσουν οι «Ομάδες Καρδιάς» είναι το πόσο χρονικό διάστημα μετά την επέμβαση πρέπει να τοποθετείται ο βηματοδότης, εφόσον αυτό είναι απαραίτητο. Η τακτική της μεγαλύτερης αναμονής έχει ως μειονέκτημα τους κινδύνους που σχετίζονται με την παρατεταμένη προσωρινή βηματοδότηση (π.χ. νοσοκομειακές λοιμώξεις, τραυματισμός της κοιλίας, παρατεταμένος κλινοστατισμός, αύξηση της διάρκειας νοσηλείας), σε αντίθεση με μία πιο επιθετική τακτική η οποία με τη σειρά της συνεπάγεται αυξημένο οικονομικό κόστος.^{68,69}

Επιπλέον, υπάρχει ακόμα συζήτηση για το κατά πόσον οι διαταραχές αγωγιμότητας που παρατηρούνται μετά από TAVI (και αποτελούν τα κριτήρια μόνιμης βηματοδότησης) έχουν μόνιμο ή παροδικό χαρακτήρα. Ωστόσο, δεδομένα από μία μελέτη των Pereira E. και συν.⁶⁹ υποστηρίζουν ότι το 66.7% των ασθενών που έλαβαν μόνιμο βηματοδότη ήταν βηματοδοξεαρτώμενοι, αυτό βέβαια δεν αποτελεί πάντα κριτήριο επιβεβαίωσης της ορθότητας της απόφασης για την τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη.

Αγγειακά εγκεφαλικά

Ο θεωρητικός κίνδυνος για την εμφάνιση παροδικών ή μόνιμων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων(AEE) κατά την TAVI είναι ιδιαίτερα μεγάλος καθώς κατά τη διάρκεια της επέμβασης α) πραγματοποιούνται σειρά χειρισμών (οι οποίοι περιλαμβάνουν σύρματα, καθετήρες και τη συσκευή τοποθέτησης της βιοπρόσθεσης) εντός της αορτής, β) ένα σημαντικό φορτίο ασβεστωμένων ιστών (και οι φυσικές γλαχίνες) συνθλίβονται μεταξύ της βιοπρόσθεσης και των αορτικών τοιχωμάτων (το αυτό συμβαίνει και κατά τη διάρκεια της προ-διαστολής με μπαλόνη)

και γ) τοποθετούνται βιοπροσθετικά υλικά στο ανθρώπινο σώμα με σκοπό να παραμείνουν εφόρου ζωής. Ευτυχώς, η πραγματικότητα διέψευσε αυτές τις αρνητικές υποθέσεις, καθώς τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια τα οποία να προκαλούν αναπηρία δεν είναι συχνά μετά από TAVI. Παρόλα αυτά, εξακολουθούν να αποτελούν μία σημαντική επιπλοκή της επέμβασης. Μάλιστα, ακόμα και οι ορισμοί του VARC, οι οποίοι στόχευαν σε μία ομοιομορφία όσον αφορά την καταγραφή των αποτελεσμάτων, αναθεωρήθηκαν πρόσφατα (VARC-29)³⁶. Πλέον, προτείνουν αντί της ταξινόμησης (VARC-1) σε «παροδικό ΑΕΕ, έλασσον ΑΕΕ και μείζον ΑΕΕ» την εξής ταξινόμηση: «παροδικό ΑΕΕ, ΑΕΕ που δεν προκαλεί αναπηρία, ΑΕΕ που προκαλεί αναπηρία». Επιπλέον, η εγκεφαλική βλάβη δεν είναι πάντα κλινικά έκδηλη. Μάλιστα, τα «σιωπηρά» συμβάματα (αναγνωρίζονται μόνο με τη χρήση διακρανιακού doppler κατά τη διάρκεια της επέμβασης ή με μαγνητική τομογραφική απεικόνιση) δεν περιλαμβάνονται στους ορισμούς κατά VARC-2 και η σημασία τους θα πρέπει να διερευνηθεί.^{70,72}

Όσον αφορά την παθογένεση, τα σχετιζόμενα με TAVI εγκεφαλικά επεισόδια μπορούν να ταξινομηθούν ως εμβολικής ή μη εμβολικής προέλευσης. Περεταίρω μπορούν να ταξινομηθούν βάση του χρόνου εμφάνισή τους σε προ-επεμβατικά, δι-επεμβατικά και μετ-επεμβατικά.⁷⁰

Οξεία νεφρική βλάβη

Η επίδραση της TAVI στη νεφρική λειτουργία αποτελεί ένα αρκετά σημαντικό ζήτημα. Σε ασθενείς με στένωση αορτής, η νεφρική λειτουργία αναμένεται να βελτιωθεί μετά από την αποκατάσταση της στένωσης διότι, πρώτον, αποκαθίσταται η κατάσταση μειωμένης παροχής και, δεύτερον, μειώνεται η ανάγκη για χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής που πιθανώς επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία.⁷² Αντίθετα, η χορήγηση σκιαγραφικού κατά τη διάρκεια της επέμβασης, η πιθανή παροδική μείωση της παροχής προς τους νεφρούς ή η κυκλοφορία αθηρωματικού εμβολικού υλικού κατά τη διάρκεια της επέμβασης μπορεί να βλάψουν παροδικά ή μόνιμα τη νεφρική λειτουργία.⁷²

ΤΑΒΙ ΚΑΙ ΝΕΟΤΕΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας εφαρμόστηκε όπως προαναφέρθηκε, πρώτη φορά το 2002 από τον Cribier A., ενώ το 1992 περιγράφηκε πρώτη φορά σε πειραματόζωα.^{18,19} Στη χώρα μας η επέμβαση αυτή πραγματοποιείται από το 2008. Σε αυτή την επέμβαση η φυσική αορτική βαλβίδα δεν αντικαθίσταται, αλλά εντός αυτής τοποθετείται μια βιοπροσθετική βαλβίδα. Η διακαθετηριακή εμφύτευση της αορτικής βαλβίδας (TAVI) είναι μία από τις ταχύτερα αναπτυσσόμενες θεραπείες στην ιατρική, η οποία φαίνεται να αλλάζει άρδην το τοπίο της επεμβατικής καρδιολογίας. Παράλληλα, η γήρανση του πληθυσμού καθιστά την εκφυλιστική στένωση της αορτικής βαλβίδας την συχνότερη καρδιακή νόσο στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η μέθοδος έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης σε πολυάριθμες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες και καταγραφές παρατήρησης (Πίνακας 1).

Μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των τυχαιοποιημένων μελετών Partner A και B2-3 και της US Core Valve⁴, η TAVI θεωρείται πλέον ως μοναδική βιώσιμη επιλογή για συμπτωματικούς ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας που θεωρούνται υψηλού χειρουργικού κινδύνου ή δυνητικά ανεγχείρητοι. Ωστόσο, σε αυτές τις τυχαιοποιημένες μελέτες επιλέχθηκαν ασθενείς με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και ο χειρουργικός κίνδυνος που υπολογίστηκε από τους καρδιολόγους και τους καρδιοχειρουργούς, επαναξιολογήθηκε από τους συντονιστές της εκάστοτε μελέτης. Επομένως, είναι σημαντικό να επικεντρωθούμε και στα αποτελέσματα των καταγραφών που προέρχονται από διαφορετικές χώρες και αντιπροσωπεύουν την εμπειρία του «πραγματικού κόσμου» με τη νέα αυτή τεχνολογία. Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες που εκδόθηκαν τόσο από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας¹¹, όσο και από την Αμερικάνικη (ACC / AHA / SCAI) προκρίνουν την TAVI ως βιώσιμη εναλλακτική της χειρουργικής διόρθωσης, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.⁷⁵

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες βαλβίδες είναι δύο ειδών α) οι εκπυσσόμενες με μπαλόνι (όπως η Edwards Sapien Valve) και β) οι αυτοεκπυσσόμενες (όπως η Medtronic CoreValve, Evolut).^{6,29,30}

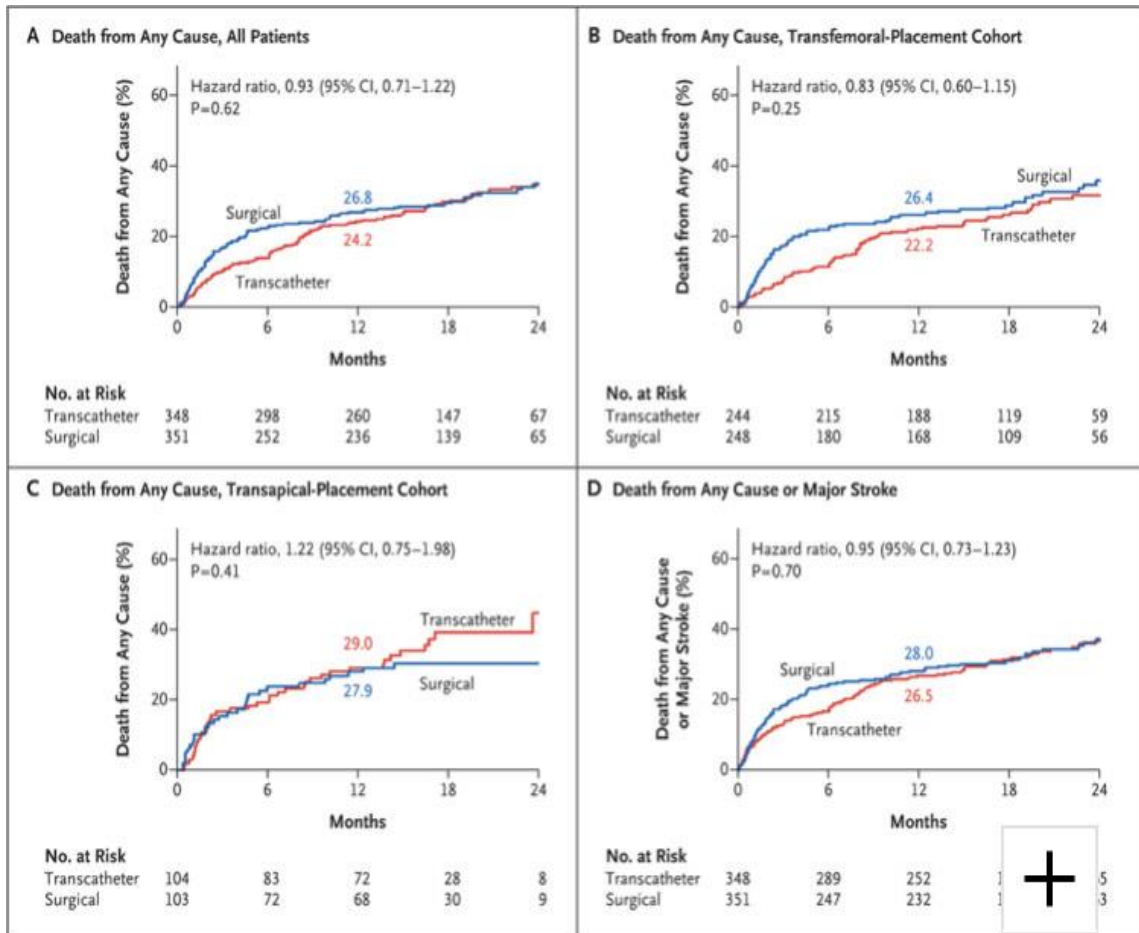
PARTNER TRIAL

Η μελέτη PARTNER είναι η μια τυχαιοποιημένη μελέτη για ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση που υποβάλλονται σε TAVI .Η μελέτη αποτελείται από δύο κόρτες και περιλαμβάνει ασθενείς αυξημένου χειρουργικού κινδύνου (ήτοι STS score ≥ 10) που αντιμετωπίζονται χειρουργικά (PARTNER 1A) ενώ η δεύτερη κόρτη αφορά ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργείο και αντιμετωπίζονται συντηρητικά (PARTNER 1B). Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα ή μη ασβεστοποιημένη, ασθενείς με σημαντική στεφανιαία νόσο που χρήζει επαναιμάτωσης, ασθενείς με κλάσμα εξωθήσεως $< 20\%$, με σοβαρή ανεπάρκεια αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο το τελευταίο εξάμηνο.⁸⁶

Πιο αναλυτικά, η μελέτη PARTNER (PARTNER =Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) Cohort A⁷⁸ μελέτησε 699 ασθενείς που υποβλήθηκαν είτε σε TAVI (το 70% διαμηριαία ή διακορυφαία) είτε σε χειρουργική αντικατάσταση (SAVR). Η μελέτη αυτή αφορούσε ασθενείς αυξημένου χειρουργικού κινδύνου (STS score $>8\%$) οι οποίοι παρουσίασαν παρόμοια μετεγχειρητική θνητότητα στο έτος (24% TAVI vs 26% SAVR) και στα 2 έτη με την SAVR (34% TAVI και 35%SAVR στα 2 έτη), αλλά σχετίστηκε με λιγότερη νοσηρότητα.⁴ Στη μελέτη αυτή ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν 84 έτη, ενώ περίπου το 9% είχε ατομικό αναμνηστικό με ακτινοβολήση του θώρακα και ~20% εκτεταμένη ασβεστοποιημένη αορτική βαλβίδα. Η μελέτη περιλάμβανε και ασθενείς με low flow-low gradient αορτική στένωση(15%) καθώς και paradoxical low flow low gradient στένωση (14 %), και η βαλβίδα που χρησιμοποιήθηκε ήταν η εκπτυσσόμενη με μπαλόνι, Sapien.⁷⁸

Επιπροσθέτως, στις 30 ημέρες, η χειρουργική αντικατάσταση σε σχέση με τη διαδερμική, συνοδεύτηκε από πιο συχνή εμφάνιση νέας κολπικής μαρμαρυγής (16% vs 8.6 %, $p=0.006$) και περισσότερες μείζονες αιμορραγίες (19.5% vs 9.3%, $P<0.001$).⁷⁶Ανάμεσα στις επιπλοκές, έπειτα από TAVI, περιλαμβάνονται τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ), τα οποία ήταν υψηλότερα σε σχέση με τη SAVR (11.2% έναντι 6.5 % στη διείσδυση) καθώς και η εμφάνιση παραβαλβιδικής διαφυγής(6.9% μετά από TAVI vs 1,9% μετά από SAVR) και αγγειακών επιπλοκών

(11% στην ομάδα TAVI, vs. 3.2% μετά από SAVR, $P < 0.001$). Η παραβαλβιδική διαφυγή σχετίζεται με μακροχρόνια αύξηση της θνησιμότητας, ειδικά στις βαλβίδες εκπυσσόμενες με μπαλόνι.⁷⁶ Οι δύο θεραπείες ήταν παρόμοιες όσον αφορά τη θνητότητα (στα δύο πρώτα έτη), τη μείωση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, ωστόσο παρουσιάστηκαν διαφορές στην εμφάνιση επιπλοκών μετά από την εκάστοτε παρέμβαση.^{79,81}

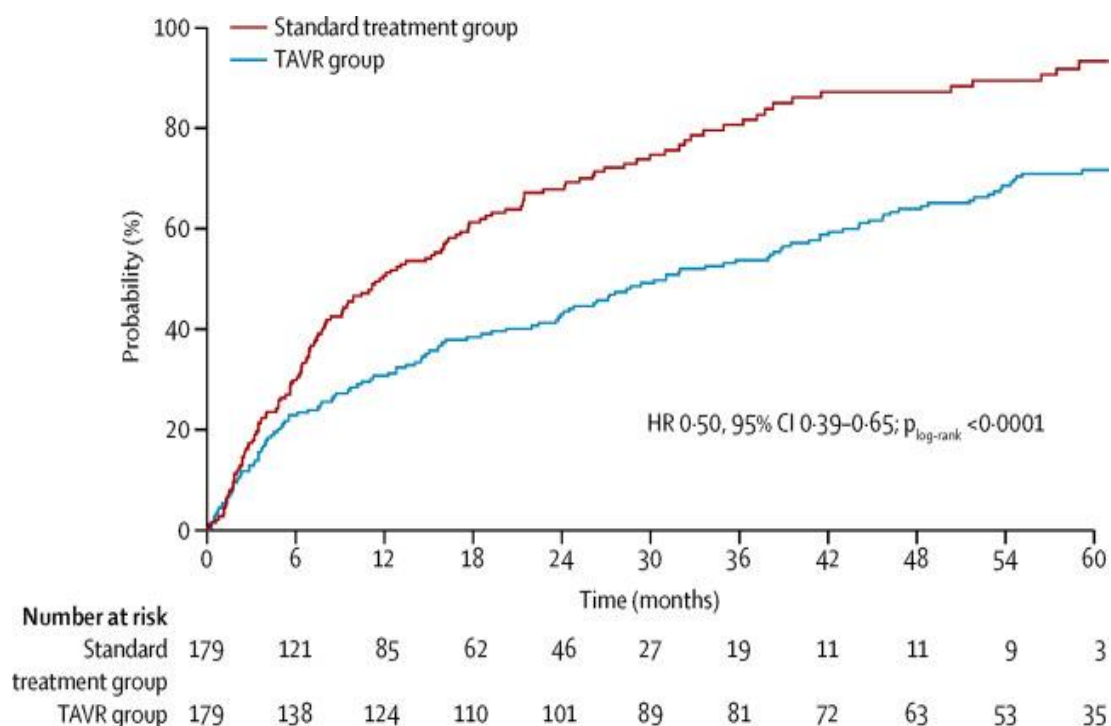


Εικόνα 9 PARTNER 1A TIME TO EVENT CURVES FOR THE PRIMARY END POINT⁷⁹

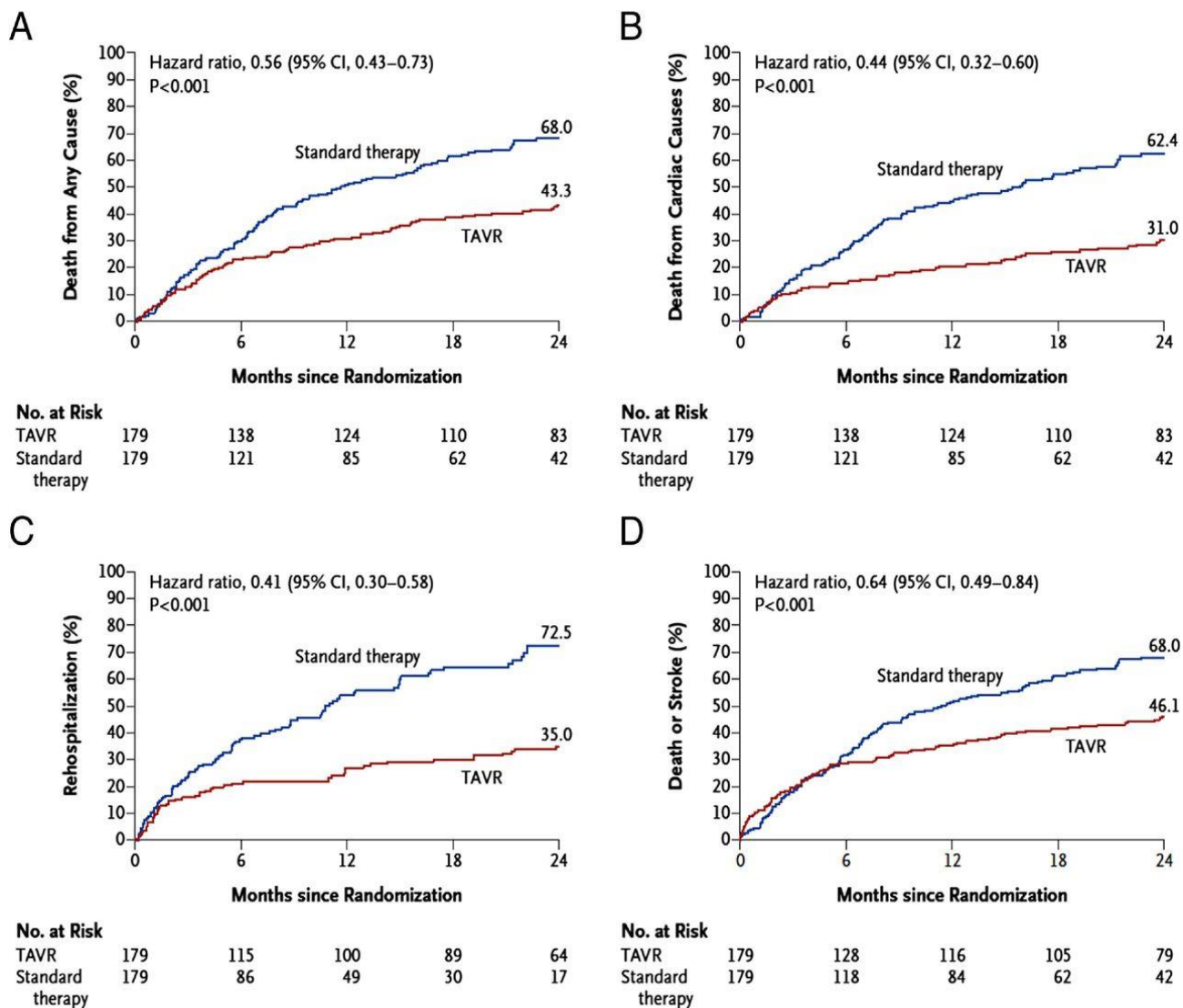
Η PARTNER COHORT B^{77,80} μελέτη περιελάμβανε 358 ασθενείς οι οποίοι ήταν αυξημένου χειρουργικού κινδύνου και δε μπορούσαν να υποβληθούν σε SAVR και οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν είτε σε TAVI (με χρήση της βαλβίδας SAPIEN XT) είτε σε συντηρητική αντιμετώπιση. Η TAVI αποδείχθηκε σημαντικά ανώτερη σε σχέση με τη φαρμακευτική αντιμετώπιση μειώνοντας την ενός έτους θνησιμότητα στο 20%, ποσοστό το οποίο αυξήθηκε στο 36% στα δύο έτη. Το πρωτεύον

καταληκτικό σημείο, η θνητότητα ενός έτους από οποιαδήποτε αιτία (all-cause mortality) ήταν σημαντικά χαμηλότερη με την TAVI (30.7%) συγκριτικά με τη φαρμακευτική θεραπεία (50.7%), και η διαφορά αυτή παρέμεινε σημαντική και μάλιστα ενισχύθηκε στα 5 έτη παρακολούθησης (71.8% vs. 93.6%).⁷⁷

Τα σοβαρά εγκεφαλικά επεισόδια στις 30 ημέρες ήταν περισσότερα στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε TAVI (5.0% vs. 1.1%, $P=0.06$), το ίδιο και οι αγγειακές επιπλοκές (16.2% vs. 1.1%, $P<0.001$).⁸² Ανάμεσα στους ασθενείς που επιβίωσαν πέρα από του έτους, η εμφάνιση συμπτωμάτων (NYHA III-IV) ήταν λιγότερο συχνή στην ομάδα που αντιμετωπίστηκε διαδερμικά σε σχέση με τη συντηρητική αντιμετώπιση (25.2% vs. 58.0%, $P<0.001$). Η μελέτη αυτή ήταν η πρώτη η οποία κατέδειξε την υπεροχή της TAVI σε ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας, οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση, σε σχέση με τη φαρμακευτική αγωγή. Συγκεκριμένα η TAVI μείωσε σημαντικά τα ποσοστά θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, το καταληκτικό σημείο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία και τις επανεισαγωγές λόγω καρδιακών συμπτωμάτων, παρά τα μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης σοβαρών εγκεφαλικών επεισοδίων και μείζονων αγγειακών συμβαμάτων.^{79,80,82}



Εικόνα 10 Θνητότητα μετά από TAVI vs συντηρητικές αντιμετώπισης⁸³

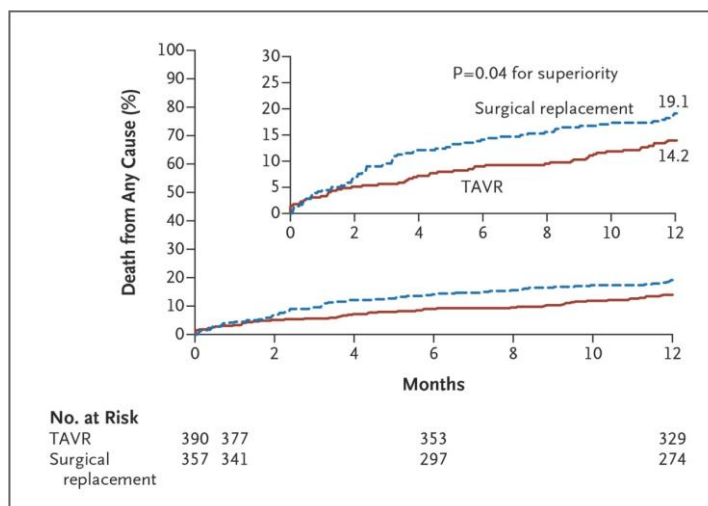


Εικόνα 11. Time to event analyses of death (A), death due to cardiac causes (B), rehospitalization (C), and the combined endpoint of death or stroke (D).⁸⁴ PARTNER 1B Trial

COREVALVE –ADVANCE TRIAL

Μια ακόμη μελέτη, η Corevalve ADVANCE trial, η οποία περιλάμβανε την αυτοεκπυσσόμενη βαλβίδα (CoreValve), παρουσίασε πιο εντυπωσιακά αποτελέσματα σε σχέση με τη μελέτη PARTNER. Στη μελέτη αυτή τυχαιοποιήθηκαν 795 ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση, εκ των οποίων οι 390 αντιμετωπίστηκαν με TAVI (με CoreValve), και 357 υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντικατάσταση της βαλβίδας. Η TAVI με CoreValve σχετίζεται με καλύτερη ενός έτους επιβίωση σε σχέση με χειρουργική αντικατάσταση αυτής (SAVR), σε ασθενείς μέσου και αυξημένου χειρουργικού κινδύνου (οι περισσότεροι ασθενείς είχαν STS score

μεταξύ 4% και 10 % και μέση ηλικία 83 έτη). Πιο συγκεκριμένα, το πρωτογενές καταλυτικό σημείο που ήταν η θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία, ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς με TAVI σε σχέση με τη χειρουργική αντιμετώπιση (14.2% vs. 19.1%- εικόνα 12). Όσον αφορά τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα και τα εγκεφαλικά επεισόδια στο έτος, ήταν σημαντικά λιγότερα στην ομάδα TAVI σε σχέση με τη χειρουργική αντιμετώπιση (20.4% vs. 27.3%, $P=0.03$). Πιο συγκεκριμένα, η εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού ήταν 4.9% στην ομάδα TAVI, και 6.2% στην ομάδα χειρουργικής παρέμβασης στις 30 μέρες ($P=0.46$) και 8.8% και 12.6% αντιστοίχως στο έτος ($P=0.10$).⁸⁵ Στην ομάδα TAVI παρουσιάστηκαν πιο συχνά μείζονες αγγειακές επιπλοκές, παραβαλβιδική διαφυγή και ανάγκη τοποθέτησης βηματοδότη, ενώ στους ασθενείς με χειρουργική διαχείριση πιο συχνά παρουσιάστηκαν αιμορραγίες, οξεία νεφρική βλάβη, και νεοεμφανισθείσα κολπική μαρμαρυγή ή επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας (εικόνα 13).⁸⁵ Όπως προαναφέρθηκε σε αυτή τη μελέτη η ανάγκη τοποθέτησης βηματοδότη ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τη μελέτη PARTNER (5% με την Edwards Sapien, και 25 % με την CoreValve), λόγω της κατασκευής της η οποία “προσκρούει” στον κολποκοιλιακό κόμβο. Επιπροσθέτως, η παραπάνω μελέτη απέδειξε ότι η παραβαλβιδική διαφυγή βελτιώνεται σε λιγότερο από έτος στο 75% των ασθενών με μέτρια-σοβαρή αορτική ανεπάρκεια, λόγω του αυτοεκπυσσόμενου προφίλ της.^{5,85}



Εικόνα 12 The rate of death from any cause in the TAVR group was noninferior to that in the surgical group ($P<0.001$). A subsequent test for superiority at 1 year showed that TAVR was superior to surgical replacement ($P=0.04$). Corevalve ADVANCE trial⁸⁵

Outcome	30 Days			1 Year		
	TAVR Group (N=390)	Surgical Group (N=357)	P Value	TAVR Group (N=390)	Surgical Group (N=357)	P Value
	<i>number (percent)</i>			<i>number (percent)</i>		
Major vascular complication	23 (5.9)	6 (1.7)	0.003	24 (6.2)	7 (2.0)	0.004
Bleeding event†						
Life-threatening or disabling bleeding	53 (13.6)	125 (35.0)	<0.001	64 (16.6)	136 (38.4)	<0.001
Major bleeding	109 (28.1)	123 (34.5)	0.05	114 (29.5)	130 (36.7)	0.03
Acute kidney injury	23 (6.0)	54 (15.1)	<0.001	23 (6.0)	54 (15.1)	<0.001
Cardiogenic shock	9 (2.3)	11 (3.1)	0.51	9 (2.3)	11 (3.1)	0.51
Cardiac perforation	5 (1.3)	0	0.03	5 (1.3)	0	0.03
Permanent pacemaker implantation	76 (19.8)	25 (7.1)	<0.001	85 (22.3)	38 (11.3)	<0.001
New-onset or worsening atrial fibrillation	45 (11.7)	108 (30.5)	<0.001	60 (15.9)	115 (32.7)	<0.001

* All data are reported as Kaplan–Meier estimates at the specific time point and do not equal the number of patients with events divided by the total number of patients in each treatment group. The corresponding P values were calculated by the log-rank test for all data through 30 days or 1 year.

† Life-threatening or disabling bleeding was defined as fatal bleeding; bleeding in a critical area or organ (e.g., intracranial, intraspinal, intra-ocular, or pericardial) necessitating pericardiocentesis, or intramuscular bleeding with the compartment syndrome; bleeding causing hypovolemic shock or severe hypotension requiring vasopressors or surgery; bleeding associated with a drop in the hemoglobin level of 5 g per deciliter or more; or bleeding necessitating a transfusion of 4 units or more of whole blood or packed red cells. Major bleeding was defined as bleeding associated with a drop in the hemoglobin level of at least 3.0 g per deciliter or bleeding requiring transfusion of 2 or 3 units of whole-blood red cells; in addition, major bleeding was bleeding that did not meet the criteria of life-threatening or disabling bleeding.

Εικόνα 13. Επιπλοκές στις 30 μέρες και στο έτος-COREVALVE TRIAL⁸⁵

REGISTRY SOURCE

Η καταγραφή (registry) SOURCE αξιολόγησε τα κλινικά αποτελέσματα της TAVI σε 1038 διαδοχικούς ασθενείς στην Ευρώπη χρησιμοποιώντας τη βαλβίδα SAPIEN. Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με διακορυφαία προσπέλαση είχαν υψηλότερο logistic EuroSCORE συγκρινόμενοι με αυτούς στους οποίους η εμφύτευση έγινε δια της μηριαίας οδού (29.1% και 25.7%, αντίστοιχα). Η θνητότητα 30 ημερών ήταν 6.3% μετά από διαμηριαία προσπέλαση και 10.3% μετά από διακορυφαία. Η συνολική επιβίωση ενός έτους ήταν 76.1% (72.1% να αφορά στους ασθενείς μετά από διακορυφαία εμφύτευση και το 81.1% στους ασθενείς μετά από διαμηριαία). Στο 1 έτος το 73.5% των επιζώντων ασθενών ανήκαν στην κλάση I ή II της NYHA.

Το παραπάνω registry απέδειξε ότι αν και οι περισσότεροι ασθενείς είχαν αρκετές συνοσηρότητες, τα αποτελέσματα μετά από TAVI ήταν αρκετά ενθαρρυντικά ακόμα και μετά από δύο χρόνια.⁸⁶

	PARTNER A (N=348)⁸	PARTNER B (N=179)³	SOURCE Registry (N=2307)^{10 11 21}	ADVANCE (N=1015)²⁵
Transfemoral approach (%)	70.1	100.0	45.2	100.0
Logistic EuroSCORE (%)	29.3±16.5	26.4±17.2	26.2±15.2	19.2±12.4
STS mortality score (%)	11.8±3.4	11.2±5.8	N/A	N/A
30-Day mortality (%)	3.4	5.0	8.5	4.5
1-Year mortality (%)	24.3	30.7	23.9	N/A
2-Year mortality (%)	33.9	43.3	32.5	N/A
Moderate/severe peri-prosthetic regurgitation (%)	13.1	15.2	5.4	N/A
Stroke, (%)	4.7	6.7	2.5	2.9
Major vascular complications (%)	11.0	16.2	12.8	10.7
Permanent pacemaker (%)	3.8	3.4	7.0	26.3

PARTNER, Placement of Aortic Transcatheter Valves; STS, Society of Thoracic Surgeons; TAVI, transcatheter aortic valve i

Εικόνα 14. Procedural outcomes of current randomised controlled TAVI trials and multicentre TAVI registries⁸⁶

ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΑΒΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ ΚΑΙ ΧΑΜΗΛΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΤΑΒΙ ΣΕ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας (AS) αποτελεί την πιο κοινή βαλβιδική καρδιακή νόσο στις ανεπτυγμένες χώρες. Δεδομένου ότι ο επιπολασμός της σχετίζεται με την αύξηση της ηλικίας, αναμένεται να αυξηθεί η επιβάρυνση της νόσου στο μέλλον λαμβάνοντας υπόψη ένα γηράσκοντα πληθυσμό ασθενών . Η αντικατάσταση της χειρουργικής αορτικής βαλβίδας (SAVR) - το παραδοσιακό πρότυπο περίθαλψης για ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική AS - συμπληρώνεται ολοένα και περισσότερο με τη διαδερμική εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (TAVI). Πολλές προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες κατέδειξαν μη κατωτερότητα για το TAVI σε σύγκριση με το SAVR σε ασθενείς με υψηλό χειρουργικό κίνδυνο (όπως PARTNER TRIAL)^{88,89}. Πρόσφατα, τρεις πρόσθετες μελέτες ανέφεραν μη κατωτερότητα της TAVI σε ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο (SUTAVI, PARTNER II, NOTION) (Εικόνα 15)⁸⁹⁻⁹². Οι τρέχουσες συζητήσεις επικεντρώνονται στην επέκταση του TAVI ως πρότυπο φροντίδας για τη θεραπεία ασθενών με AS και χαμηλού έως ενδιάμεσου λειτουργικού κινδύνου.⁸⁷



Εικόνα 15 Evolution of operative risk in major trials. Decline in operative risk, as assessed by the STS-PROM score, in major randomized trials comparing TAVI and SAVR and anticipated low to intermediate risk of currently active trials (CoreValve LR, DEDICATE, NOTION 2, PARTNER 3).

*SAVR, surgical aortic valve replacement; STS-PROM, Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Operative Mortality; TAVI, transcatheter aortic valve implantation.⁸⁷

SURTAVI TRIAL

Αν και η διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (TAVI) είναι μια αποδεκτή εναλλακτική λύση έναντι της χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτής οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό χειρουργικό κίνδυνο, είναι λιγότερο γνωστές οι συγκριτικές εκβάσεις μεταξύ ασθενών με στένωση της αορτής οι οποίοι βρίσκονται σε ενδιάμεσο χειρουργικό κίνδυνο. Αυτό αποτέλεσε αντικείμενο της μελέτης SURTAVI (Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation TRIAL).⁹³

Η διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (TAVR) βρέθηκε να μην είναι κατώτερη από την αντικατάσταση της χειρουργικής αορτικής βαλβίδας (SAVR) σε ασθενείς με συμπτωματική σοβαρή αορτική στένωση σε ασθενείς με ενδιάμεσο χειρουργικό κίνδυνο (3-15% κίνδυνος θανάτου 30 μέρες μετά το χειρουργείο-STS-PROM score) σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης SURTAVI.

Η μελέτη SURTAVI⁹³, διεξήχθη σε 87 κέντρα στις Η.Π.Α., τον Καναδά και την Ευρώπη, είναι η πρώτη μελέτη για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων με την αυτοεκπτυσσόμενη CoreValve και τις νέες βιοπροσθετικές βαλβίδες Evolut-R, που χρησιμοποιούνται στο 84% και 16% των ασθενών με TAVI, αντίστοιχα. Για να είναι δυνατή η αξιολόγηση της TAVI σε σχέση με τη χειρουργική πραγματικού κόσμου, οι χειρουργοί που εκτελούν SAVR θα μπορούσαν να επιλέξουν οποιαδήποτε βιολογική βαλβίδα ή εάν θα διευρύνουν τον δακτύλιο ή τη βάση της βαλβίδας. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 1660 ασθενείς με μέση ηλικία $79,8 \pm 6,2$ έτη. Όλοι οι ασθενείς ήταν σε ενδιάμεσο κίνδυνο για χειρουργική επέμβαση (score STS-PROM, $4,5 \pm 1,6\%$) και οι περισσότεροι είχαν συνυπάρχουσες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη (34,5%), της χρόνιας πνευμονικής νόσου (34,5%) και της αδυναμίας ταχύτητα βηματισμού > 6 δευτερόλεπτα, 52,3% .

Συνολικά, οι θάνατοι από οποιαδήποτε αιτία ήταν παρόμοιοι με το TAVR και το SAVR: 2,2% έναντι 1,7 % των ασθενών σε 30 ημέρες, 6,7% έναντι 6,8 % σε ένα έτος και 11,4% έναντι 11,6% σε δύο χρόνια. Η εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου σε δύο χρόνια ήταν 2,6% για την TAVI και 4,5% για το SAVR, και δεν ήταν στατιστικά σημαντική ενώ διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος θανάτου ή εγκεφαλικού επεισοδίου στους 24 μήνες κυμάνθηκε από 12,6% έως 14,0%

Αν και δεν αποτελεί πρωτεύον αποτέλεσμα της μελέτης, οι ερευνητές σημείωσαν ότι ο κίνδυνος οποιοδήποτε τύπου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε 30 ημέρες ήταν στατιστικά ανώτερος για το TAVR, 3,4% έναντι 5,6% για το SAVR (CI -4.2%- 0.2%).

Η χειρουργική επέμβαση συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά οξείας νεφρικής βλάβης (4.4% vs 1.7% στην ομάδα TAVI), κολπικής μαρμαρυγής (43.4% vs 12.9% στην TAVI) και απαιτήσεων μετάγγισης, ενώ η TAVR είχε υψηλότερα ποσοστά υπολειπόμενης αορτικής ανεπάρκειας (5.3% vs. 0.6%), ανάγκη εμφύτευσης βηματοδότη (25.9% vs 6.6% στην ομάδα χειρουργείου) και αγγειακών επιπλοκών (6.0% vs 1.1%). Η TAVR οδήγησε σε καλύτερη αιμοδυναμική αορτής-βαλβίδας από τη χειρουργική επέμβαση, ενώ ούτε η TAVR ούτε η χειρουργική επέδειξαν ενδείξεις επιδείνωσης της δομικής βαλβίδας σε 24 μήνες.

Σε αυτή τη δοκιμή, διαπιστώθηκε ότι η TAVI ήταν στατιστικά μη κατώτερη σε σχέση με τη χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς οι οποίοι θεωρήθηκαν ότι βρίσκονται σε ενδιάμεσο χειρουργικό κίνδυνο από την “Ομάδα καρδιάς”.^{89,93}

Table 2. Procedure-Related Complications at 30 Days (Modified Intention-to-Treat Population).*			
Complication	TAVR (N=864)	Surgery (N=796)	95% Credible Interval for Difference
Life-threatening or major bleeding — %	12.2	9.3	-0.1 to 5.9
Transfusion of red cells — no. (%)			
0 units	756 (87.5)	469 (58.9)	24.4 to 32.5
1 unit	29 (3.4)	90 (11.3)	-10.5 to -5.5
2 to 4 units	48 (5.6)	136 (17.1)	-14.5 to -8.5
>4 units	31 (3.6)	101 (12.7)	-11.7 to -6.5
Acute kidney injury stage 2 or 3 — %	1.7	4.4	-4.4 to -1.0
Coronary-artery obstruction — %	0.2	0.0	-0.2 to 0.8
Major vascular complication — %	6.0	1.1	3.2 to 6.7
Cardiac perforation — %	1.7	0.9	-0.2 to 2.0
Cardiogenic shock — %	1.1	3.8	-4.2 to -1.1
Permanent pacemaker implantation — %	25.9	6.6	15.9 to 22.7
Atrial fibrillation — %	12.9	43.4	-34.7 to -26.4

* Values are estimated incidence (median of the posterior probability distribution, as calculated by means of Bayesian analysis), except for transfusion values, which are the numbers of patients and percentages. For all the values, 95% credible intervals were calculated for the difference between groups. Percentages may not total 100 because of rounding.

Εικόνα 16 Επιπλοκές μετά από TAVI και SAVR-SURTAVI TRIAL⁹³

Table 3. Clinical Outcomes at 30 Days, 12 Months, and 24 Months (Modified Intention-to-Treat Population).*

Outcome	30 Days			12 Months			24 Months		
	TAVR	Surgery	95% Credible Interval	TAVR	Surgery	95% Credible Interval	TAVR	Surgery	95% Credible Interval
Death from any cause or disabling stroke	2.8	3.9	-2.8 to 0.7	8.1	8.8	-3.5 to 2.1	12.6	14.0	-5.2 to 2.3
Death from any cause	2.2	1.7	-0.9 to 1.8	6.7	6.8	-2.7 to 2.4	11.4	11.6	-3.8 to 3.3
Cardiovascular	2.0	1.7	-1.0 to 1.6	4.8	5.5	-2.9 to 1.5	7.7	8.0	-3.3 to 2.6
Valve-related	0.1	0.1	-0.3 to 0.3	0.1	0.3	-0.7 to 0.3	0.2	0.4	-0.9 to 0.5
Aortic-valve reintervention	0.9	0.2	-0.1 to 1.4	2.1	0.5	0.4 to 2.7	2.8	0.7	0.7 to 3.5
All stroke and TIA	4.5	6.5	-4.2 to 0.3	8.2	8.6	-3.1 to 2.4	10.0	11.0	-4.2 to 2.2
All stroke	3.4	5.6	-4.2 to -0.2	5.4	6.9	-3.9 to 0.9	6.2	8.4	-5.0 to 0.4
Disabling	1.2	2.5	-2.6 to 0.1	2.2	3.6	-3.1 to 0.4	2.6	4.5	-4.0 to 0.1
Nondisabling	2.2	3.1	-2.5 to 0.6	3.7	3.9	-2.2 to 1.7	4.4	4.7	-2.6 to 1.9
TIA	1.5	1.1	-0.7 to 1.5	3.2	2.0	-0.4 to 2.8	4.3	3.1	-0.9 to 3.2
Myocardial infarction	0.9	1.0	-1.0 to 0.9	2.0	1.6	-0.9 to 1.8	2.8	2.2	-1.1 to 2.4
Hospitalization for aortic-valve-related disease	2.9	4.2	-3.1 to 0.5	8.5	7.6	-1.8 to 3.6	13.2	9.7	0.1 to 7.0
MACCE	5.7	7.4	-4.0 to 0.7	13.2	12.8	-2.9 to 3.7	18.6	18.6	-4.2 to 4.2

* Values are estimated incidence (median of the posterior probability distribution, as calculated by means of Bayesian analysis) with the 95% credible interval for the difference between groups. MACCE denotes major adverse cerebrovascular and cardiovascular events and includes death from any cause, myocardial infarction, all stroke, and reintervention.

Εικόνα 17. Κλινικά αποτελέσματα σε 30 μέρες-1ετος-2 έτη-SURTAVI TRIAL⁹³

PARTNER II TRIAL

Σύμφωνα και με τα αποτελέσματα της μελέτης PARTNER II η TAVI αποτελεί μια λογική εναλλακτική θεραπεία για ασθενείς με ενδιάμεσο χειρουργικό κίνδυνο, ενώ μάλιστα δύναται να υπερέχει της χειρουργικής θεραπείας στην περίπτωση της διαμηριαίας προσπέλασης. Τα δεδομένα αυτά βασίζονται σε 2.032 ασθενείς με σοβαρή συμπτωματική στένωση της αορτικής βαλβίδας που τυχαιοποιήθηκαν σε TAVI με τη βαλβίδα SAPIEN XT ή σε SAVR. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν ότι είναι ενδιάμεσου χειρουργικού κίνδυνο μετά από κλινική αξιολόγησή τους από την ομάδα καρδιάς στα 57 κέντρα, στα οποία διεξήχθη η μελέτη. Το mean STS score ήταν 5.8%. Στα 2 χρόνια, το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου ή εγκεφαλικού επεισοδίου από όλες τις αιτίες παρατηρήθηκε στο 19.3% των ασθενών μετά από TAVI και στο 21.1% μετά από χειρουργική επέμβαση. Η μελέτη παρατήρησης Sapien 3 συμπεριέλαβε 1.078 ασθενείς ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου από 51 περιοχές στις Ηνωμένες Πολιτείες και τον Καναδά. Τα αποτελέσματα ενός έτους της SAPIEN 3 συγκρίθηκαν

με τα αντίστοιχα χειρουργικά αποτελέσματα σε 944 ασθενείς ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου που υποβλήθηκαν σε SAVR στην τυχαιοποιημένη δοκιμή PARTNER II (χειρουργικό σκέλος). Σε αυτή τη μελέτη και με propensity score analysis βρέθηκε ότι η απόλυτη μείωση της θνητότητας με TAVI ήταν 5.2%, η απόλυτη μείωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων 3.5%, ενώ η SAVR υπερτερούσε στην υπολειπόμενη τουλάχιστον μετρίου βαθμού παραβαλβιδική διαφυγή κατά 1.2% σε απόλυτη επίπτωση.⁹²

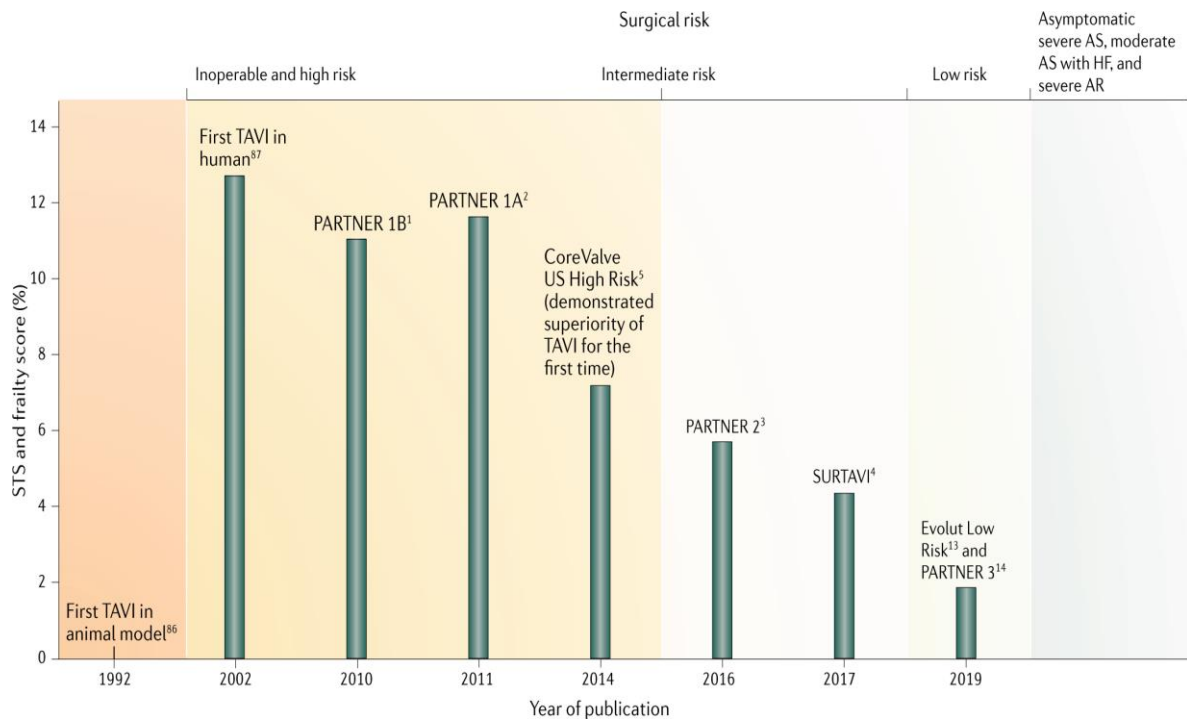
NOTION TRIAL

Η μελέτη NOTION είναι η πρώτη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη η οποία συνέκρινε ανοιχτά την TAVI (με την χρήση της Core Valve) με την SAVR για τη θεραπεία της σοβαρής στένωσης της αορτικής βαλβίδας σε ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου. Η μελέτη NOTION τυχαιοποίησε 280 ασθενείς ≥ 70 ετών με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας, χαμηλού χειρουργικού κινδύνου, σε θεραπεία με TAVI (STS 2.9%) ή SAVR (STS 3.1%). Η TAVI αποδείχθηκε ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία, αλλά ισοδύναμη και όχι ανώτερη της SAVR όσον αφορά τη θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή το έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά από 1 χρόνο (TAVI 13.1% έναντι SAVR: 16.3%). Παρόλο που τα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά της βαλβίδας μετά από TAVI ήταν καλύτερα, τα ποσοστά παραβαλβιδικής διαφυγής και εμφύτευσης βηματοδότη ήταν μεγαλύτερα, ενώ χειρότερη ήταν και η λειτουργική κλάση των ασθενών, συγκρινόμενη με την αντίστοιχη μετά από SAVR στο ένα έτος.⁹⁰ Μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των μελετών PARTNER II, SURTAVI και NOTION, το FDA επέκτεινε την χρήση της TAVI με τις βαλβίδες SAPIEN XT, SAPIEN 3 και την νέα γενιά Core Valve, την Evolut R και σε ασθενείς ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου.^{90,93}

TAVI ΣΕ ΧΑΜΗΛΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Στις μέρες μας η διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (TAVI) έχει γίνει κλινική ρουτίνα στη θεραπεία της σοβαρής στένωσης της αορτής σε ασθενείς με αυξημένο χειρουργικό κίνδυνο. Κατά τα τελευταία χρόνια, η TAVI έχει επεκταθεί όλο και περισσότερο σε ασθενείς με ενδιάμεσο έως και χαμηλό χειρουργικό κίνδυνο έχοντας μάλιστα ξεπεράσει τον αριθμό των ετήσιων χειρουργικών αντικαταστάσεων αορτικής βαλβίδας (SAVR) στη Γερμανία.² Καλά σχεδιασμένες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές κατέδειξαν την ανωτερότητα της TAVI έναντι της συντηρητικής αντιμετώπισης ασθενών που δεν είναι υποψήφιοι για καρδιαγγειακή χειρουργική επέμβαση καθώς και τη μη κατωτερότητα της TAVI σε σύγκριση με το SAVR σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου. Πρόσφατα, αναφέρθηκε η μη κατωτερότητα της TAVI έναντι του χειρουργείου για ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου.¹⁰⁷

Προτού προταθεί ευρεία επέκταση σε νεότερους ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου, πρέπει να αντιμετωπιστούν αρκετές προκλήσεις για να ανταγωνιστούν το SAVR. Σε αυτές περιλαμβάνονται επιπλοκές κατά τη διάρκεια της επέμβασης (ιδιαίτερα επιπλοκές που σχετίζονται με το εγκεφαλικό επεισόδιο και την αγγειακή πρόσβαση), διαταραχές αγωγιμότητας που απαιτούν μόνιμη εμφύτευση βηματοδότη, την αιμοδυναμική λειτουργία (κυρίως παραβαλβιδική ανεπάρκεια), την ανθεκτικότητα βαλβίδας στο πέρασμα του χρόνου καθώς και την οικονομική σχέση (cost-effectiveness). Οι τρέχουσες μελέτες PARTNER-3, Evolut Low-Risk, DEDICATE και NOTION-2 (εικόνα 18) στοχεύουν στη διερεύνηση αυτών των ζητημάτων σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου με συμπτωματική στένωση της αορτής. Αυτές οι καλά σχεδιασμένες μελέτες στοχεύουν σε έναν στενά καθορισμένο πληθυσμό ασθενών με σύνθετα πρωτογενή καταλυτικά σημεία σε 1 ή 2 έτη. Επί του παρόντος, παρατηρούμε την ενδεχόμενη επέκταση της TAVI σε ασθενείς με χαμηλό έως ενδιάμεσο κίνδυνο με προσδόκιμο ζωής άνω των 5 ετών.¹⁰¹



Εικόνα 18. Επεκτείνοντας τις ενδείξεις TAVI ¹⁰¹

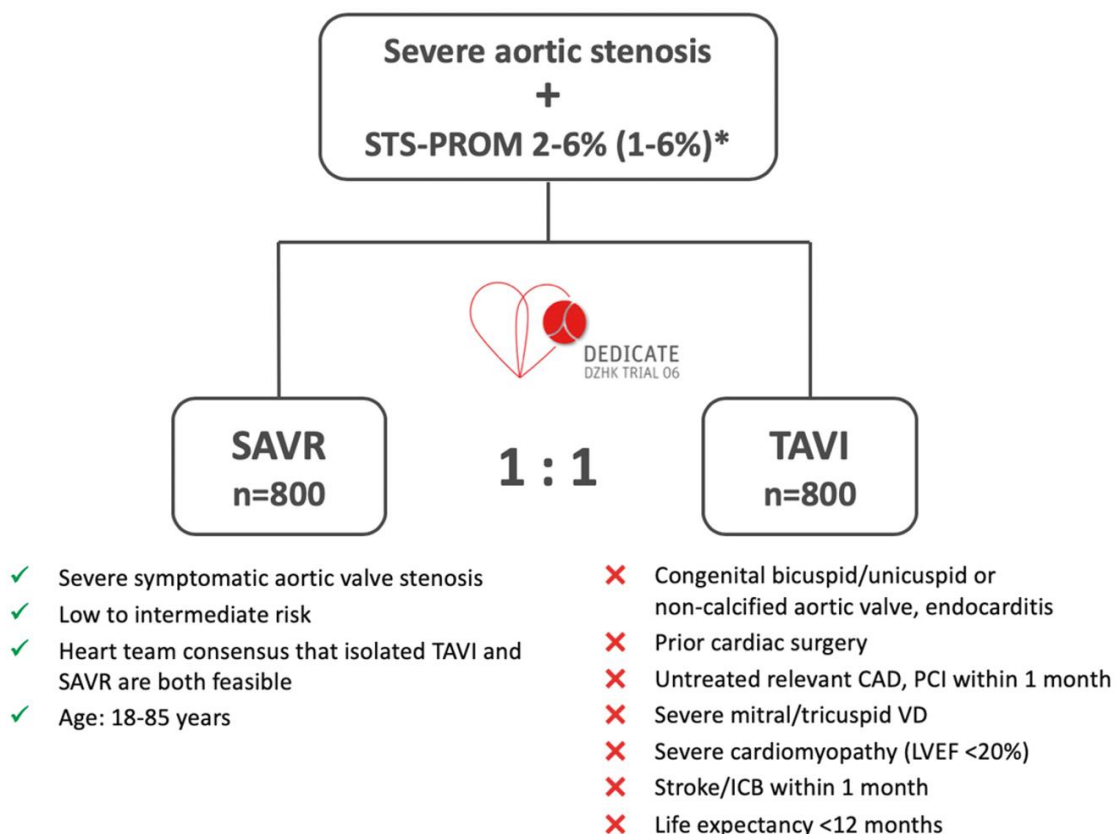
DEDICATE TRIAL

Η μελέτη DEDICATE τυχαιοποιεί 1600 ενδιάμεσους έως χαμηλού κινδύνου χειρουργικούς ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτής σε SAVR και TAVI σε αναλογία 1: 1.

Το πρωταρχικό τελικό σημείο ορίζεται ως η επιβίωση μετά από 5 χρόνια (τελικό σημείο αποτελεσματικότητας), ενώ το κύριο σημείο ασφάλειας η επιβίωση μετά από τουλάχιστον 1 έτος παρακολούθησης. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία ορίζονται σύμφωνα με τους ενημερωμένους ορισμούς της Valve Academic Research Consortium-29 για την παροχή πληροφοριών σχετικά με τις επιπλοκές, τη λειτουργία της βαλβίδας, τα μέτρα ποιότητας ζωής και τις οικονομικές πτυχές της υγείας. Τα συμβάντα ασφαλείας θα κριθούν από μια ανεξάρτητη επιτροπή κριτικής εκδήλωσης. Οι ηχοκαρδιογραφικές εικόνες θα αξιολογηθούν από ένα ανεξάρτητο ηχοκαρδιογραφικό εργαστήριο.

Σε αντίθεση με τα προηγούμενα δοκιμαστικά σχέδια, η μελέτη DEDICATE στοχεύει στη διερεύνηση ενός πραγματικού πληθυσμού ασθενών και ως εκ τούτου στοχεύει στην αξιολόγηση πραγματικών αποτελεσμάτων. Τα κριτήρια ευρείας ένταξης και αυστηρού αποκλεισμού στοχεύουν σε μεγάλο πληθυσμό ασθενών (βλ. εικόνα 19). Μετά την τυχαιοποίηση σε κάθε ομάδα, οι υπόλοιπες αποφάσεις

θεραπείας (π.χ. οδός πρόσβασης, τύπος πρόσθεσης, περιφερική θεραπεία) αφήνονται στην τοπική “ομάδα καρδιάς” για να αντικατοπτρίζουν την κλινική ρουτίνα και τις βέλτιστες πρακτικές. Για να ληφθεί υπόψη η αυξανόμενη σημασία των μακροπρόθεσμων δεδομένων σε νεότερους και χαμηλού κινδύνου ασθενείς, ιδίως όσον αφορά την ανθεκτικότητα των βαλβίδων, το κύριο τελικό σημείο επιλέχθηκε ως συνολική επιβίωση μετά από 5 χρόνια.⁹⁴



Εικόνα 19. DEDICATE trial design

PARTNER III TRIAL

Η μελέτη PARTNER III είναι μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη η οποία τυχαιοποίησε 1000 ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου (ήτοι ασθενείς με STS-PROM score (Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality) μικρότερο από 4) σε TAVI (503 ασθενείς) και χειρουργική αντικατάσταση (454 ασθενείς). Στη διακαθετηριακή αντιμετώπιση χρησιμοποιήθηκε η εκπτυσσόμενη με μπαλόνι βαλβίδα Sapien 3, ενώ η πρόσβαση ήταν διαμηριαία. Βαλβιδοπλαστική εφαρμοζόταν ανάλογα με την κρίση του χειριστή.

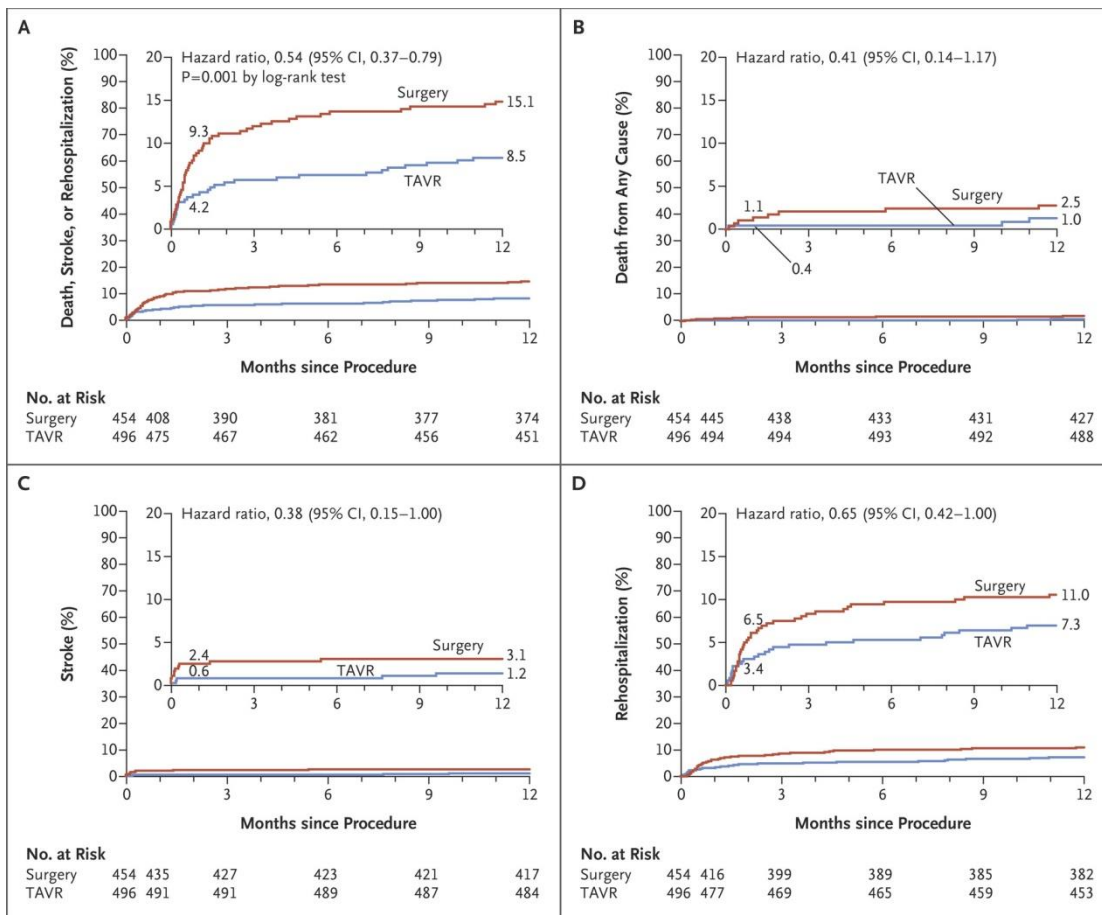
Το κύριο καταλυτικό σημείο ήταν ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, το εγκεφαλικό επεισόδιο ή η νοσηλεία σε 1 έτος μετά τη διαδικασία. Ως επανανοσηλεία

ορίστηκε οποιαδήποτε νοσηλεία σχετίστηκε με τη βαλβίδα, την διαδικασία της παρέμβασης και την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας. Στο ένα έτος, το πρωτογενές καταλυτικό σημείο εμφάνισης θανάτου, αγγειακού εγκεφαλικού, ή επαναεισαγωγής παρουσιάστηκε σε 42 ασθενείς (8,5%) στην ομάδα TAVI και σε 68 ασθενείς (15.1%) στην ομάδα χειρουργείου. Τα κριτήρια μη κατωτερότητας και ανωτερότητας φαίνεται να πληρώθηκαν, με μια απόλυτη διαφορά ανάμεσα στην TAVI και το χειρουργείο της τάξεως -6,6 (95% confidence interval [CI], -10.8 to -2.5; $P < 0.001$ για τη μη κατωτερότητα) και ένα hazard ratio 0.54 (95% CI, 0.37 to 0.79; $P = 0.001$ για την ανωτερότητα). (εικόνα 20).

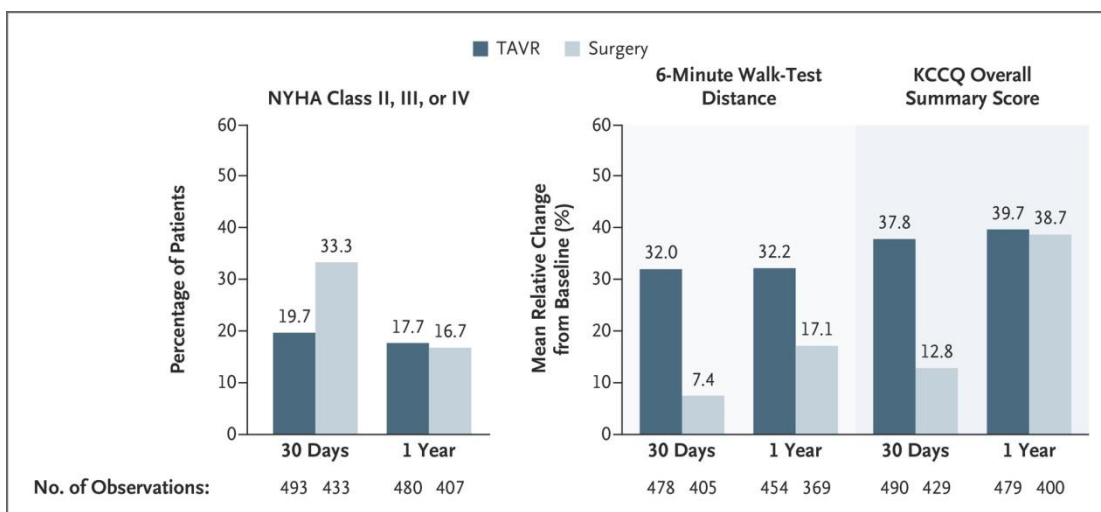
Όσο αφορά τα δευτερογενή καταλυτικά σημεία, στις 30 μέρες η TAVI σχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου (0,6% ως 2,4 % στη SAVR), χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης θανάτου ή εγκεφαλικού (1% στην TAVI vs 3,3% στο χειρουργείο) και μικρότερη εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής (5% vs 39.5% στο SAVR), ενώ μικρότερος ήταν και ο χρόνος νοσηλείας (3 μέρες μετά από TAVI vs 7 μέρες μετά από χειρουργείο).Επιπλέον. οι ασθενείς της ομάδας TAVI είχαν πιο γρήγορη κλινική βελτίωση εκτιμώμενη με το λειτουργικό τους κατά NYHA status, με την 6λεπτη δοκιμασία βάρδισης και το KCCQ score, σε σχέση με τους χειρουργημένους ασθενείς.(εικόνα 21)

Στη μελέτη PARTNER 3, τα χειρουργικά αποτελέσματα ήταν επίσης εξαιρετικά: στην ομάδα χειρουργικής επέμβασης, το ποσοστό θανάτου στις 30 ημέρες ήταν 1,1% και το ποσοστό σύνθετου θανάτου ή αναπηρικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε 1 έτος ήταν 2,9%. Ωστόσο, στην ομάδα TAVR, το ποσοστό θανάτου στις 30 ημέρες ήταν ακόμη χαμηλότερο (0,4%) και το ποσοστό θανάτου ή εγκεφαλικού επεισοδίου στο 1 έτος ήταν μόνο 1,0%. Επιπλοκές που ήταν πιο συχνές με TAVR από ό, τι με χειρουργική επέμβαση σε προηγούμενες μελέτες, εμφανίστηκαν με παρόμοια συχνότητα και στις δύο ομάδες συμπεριλαμβανομένων σοβαρών αγγειακών επιπλοκών, τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη, μέτριας ή σοβαρής παραβαλβιδικής ανεπάρκειας και απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας. Λιγότερο συχνή απειλητική για τη ζωή ή σοβαρή αιμορραγία εμφανίστηκε στην TAVR από ό, τι με τη χειρουργική επέμβαση. Τα αποτελέσματα για άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία, συμπεριλαμβανομένου του νέου LBBB και ήπιας παραβαλβιδικής διαφυγής, ευνόησαν τη χειρουργική επέμβαση.

Συμπερασματικά, μεταξύ των ασθενών με σοβαρή στένωση της αορτής που είχαν χαμηλό κίνδυνο θανάτου με χειρουργική επέμβαση, το ποσοστό του θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου ή νοσηλείας σε 1 έτος ήταν σημαντικά χαμηλότερο με το TAVR από ό, τι με τη χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας. Βέβαια, πολλά πρέπει ακόμη να αποσαφηνιστούν, μιας και η παραπάνω μελέτη είχε περιορισμούς (όπως λόγω χάρη ασθενείς με ικανοποιητική διαμηριαία πρόσβαση), ενώ τα αποτελέσματά της έως τώρα αφορούν το ένα έτος, οδηγώντας έτσι σε βραχυπρόθεσμα συμπεράσματα.⁹⁵



Εικόνα 20 Time-to-Event Curves for the Primary Composite End Point and the Individual Components of the Primary End Point.



Εικόνα 21 Functional Status and Quality of Life at 30 Days and 1 Year. PARTNER III TRIAL

NOTION 2 TRIAL

Η μελέτη NOTION-2 διερευνά την ευκαιρία επέκτασης της θεραπείας TAVI σε ασθενείς με χαμηλότερο χειρουργικό κίνδυνο και σε νεότερους ασθενείς. Η δοκιμή διεξάγεται σε όλες τις σκανδιναβικές χώρες και θα περιλαμβάνει 992 ασθενείς σε ηλικία ≤ 75 ετών και η βαθμολογία STS $\leq 4\%$ τυχαίοποιημένη 1: 1 σε TAVR ή SAVR. Αυτή η μελέτη είναι μια λογική επέκταση της NOTION-1, η οποία ήταν η πρώτη δοκιμή που συγκρίνει την TAVI και την SAVR. Η NOTION-1, πραγματοποιήθηκε από το 2009 έως το 2013 και περιελάμβανε ασθενείς με μέση βαθμολογία STS 3%, η οποία θεωρείται χαμηλός χειρουργικός κίνδυνος. Στην NOTION-1, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ TAVR και SAVR για το πρωτογενές καταλυτικό σημείο, την θνησιμότητα, το εγκεφαλικό επεισόδιο και έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά από ένα χρόνο. Ωστόσο, η μέση ηλικία ήταν περίπου 80 χρόνια, η οποία είναι παρόμοια με όλες τις άλλες τυχαίοποιημένες δοκιμές TAVI.

Η δοκιμή NOTION-2 είναι μοναδική όχι μόνο σε νεότερους ασθενείς, αλλά και σε ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα, η οποία είναι πιο συχνή στους νεότερους ασθενείς με στένωση αορτής. Επιπλέον, οι ερευνητές επιτρέπεται να χρησιμοποιούν οποιαδήποτε εμπορική διαθέσιμη βιοπροσθετική βαλβίδα για TAVI και SAVR προκειμένου να βελτιστοποιήσουν την απόδοση της πρόσθεσης και τα αποτελέσματα των ασθενών.

Η NOTION-2 είναι σημαντική για τον καθορισμό της καλύτερης θεραπείας για νεότερους ασθενείς με συμπτωματική στένωση της αορτής. Το μέλλον θα δείξει

αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πιθανή επέκταση του TAVI ως επιλογή θεραπείας για νεότερους ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτής.⁹⁶

EVOLUT LOW RISK (LR) TRIAL

Μια ακόμα μελέτη που αφορά τους χαμηλού χειρουργικού κινδύνου ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση αποτελεί και η μελέτη EVOLUT LR (Low risk). Στη μελέτη αυτή τυχαιοποιήθηκαν 1403 ασθενείς με 1:1 αναλογία, σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε TAVI (725 ασθενείς) και σε χειρουργική αντικατάσταση (678 ασθενείς). Στην TAVI η βαλβίδα που χρησιμοποιήθηκε ήταν η αυτοεκπτυσσόμενη CoreValve Evolut, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε η 3^{ης} γενιάς Evolut PRO.

Το πρωτογενές καταλυτικό σημείο της θνητότητας από όλα τα αίτια ή του αναπηρικού εγκεφαλικού επεισοδίου στους 24 μήνες ήταν 5.3% στην TAVI σε σχέση με το 6,7% του χειρουργείου ($p < 0.05$ for non inferiority, $p > 0.05$ for superiority). Ενώ στα δυο έτη, η θνητότητα από όλα τα αίτια ήταν 4.5% και στην TAVI και στην ομάδα χειρουργείου.⁹⁸

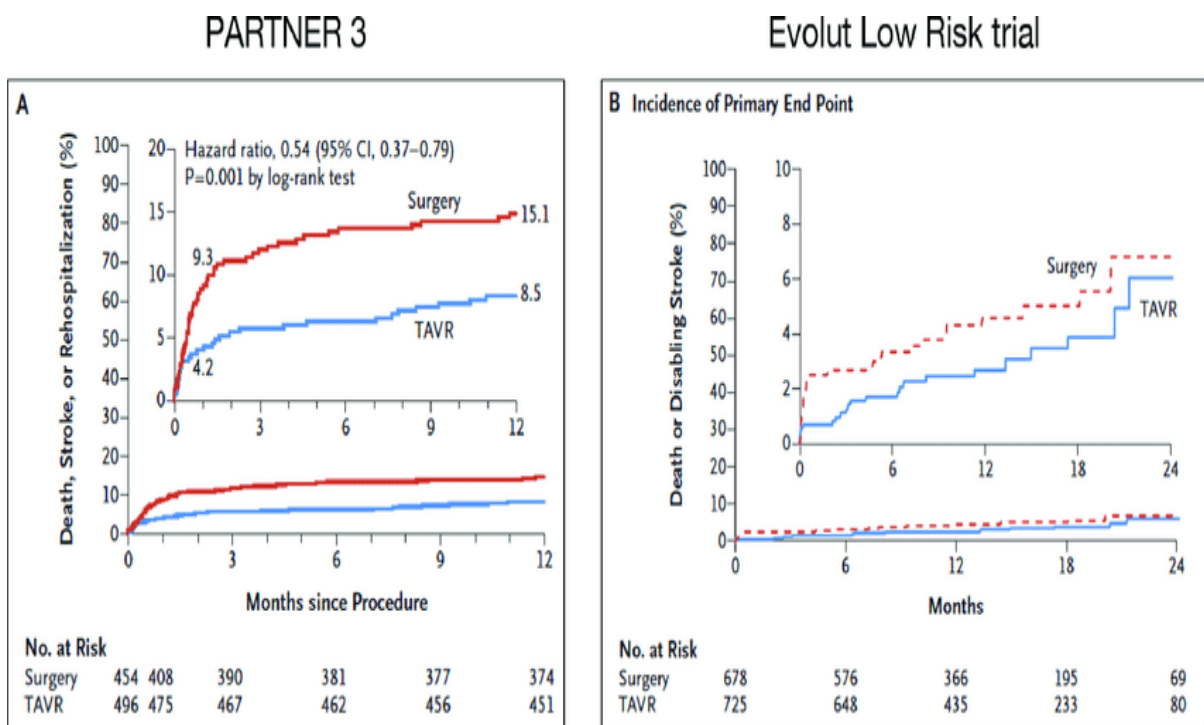
Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι η TAVR με την αυτοεκτεινόμενη βαλβίδα CoreValve Evolut, δεν είναι κατώτερη από το SAVR για το κύριο τελικό σημείο θνησιμότητας / αναπηρικού εγκεφαλικού επεισοδίου στους 24 μήνες σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου (διάμεσο STS PROM 1,9%) με σοβαρή συμπτωματική στένωση αορτής .

Η παρουσίαση σοβαρών εγκεφαλικών επεισοδίων παρέμεινε υψηλή στην ομάδα του χειρουργείου για 2 χρόνια παρακολούθησης. Η ανάγκη εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη και η μέτρια έως σοβαρή παραβαλβιδική διαφυγή ήταν υψηλότερες με TAVR στις 30 ημέρες, ενώ η νεοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή, η οξεία νεφρική βλάβη και η σοβαρή αιμορραγία ήταν υψηλότερες στην ομάδα χειρουργικής αντιμετώπισης . Η απόδοση της βαλβίδας στα 2 χρόνια ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων, με χαμηλότερες μέσες κλίσεις και καλύτερα στομιά με TAVI.^{97,99}

Η παραπάνω μελέτη αποτέλεσε ορόσημο σε αυτόν τον τομέα. Σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα της μελέτης PARTNER 3, αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με χαμηλό χειρουργικό κίνδυνο το πάνε καλά και ίσως

ακόμη καλύτερα με τη διακαθετηριακή αντικατάσταση της βαλβίδας σε σύγκριση με τη χειρουργική αντιμετώπιση στα 2 χρόνια παρακολούθησης.(εικόνα 22).

Η μακροχρόνια παρακολούθηση θα είναι απαραίτητη για την κατανόηση της μακροπρόθεσμης απόδοσης της βαλβίδας καθώς και του πιθανού κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης ή εκφύλισης της προσθετικής βαλβίδας. Εάν εγκριθεί από το FDA, θα ανοίξει η TAVI ως επιλογή θεραπείας σε μια πολύ μεγαλύτερη ομάδα ασθενών με στένωση αορτής στις Ηνωμένες Πολιτείες.⁹⁹



Εικόνα 22. Both the PARTNER 3 and the Evolut Low Risk trials showed favourable performance of TAVI versus surgical aortic valve replacement (AVR) in low-risk patients (TAVR: TAVI)¹⁰⁰

ΔΙΠΤΥΧΗ ΑΟΡΤΙΚΗ ΒΑΛΒΙΔΑ ΚΑΙ ΤΑΒΙ

Παρότι οι ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα (ΔΑΒ) είχαν αποκλειστεί από τις μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες για ΤΑΒΙ, η ΔΑΒ θεωρείται ως μερική αντένδειξη για τη διενέργεια της ΤΑΒΙ. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς με ΔΑΒ κατά τον σχεδιασμό της επέμβασης, διότι η ΔΑΒ χαρακτηρίζεται από κάποια βασικά γνωρίσματα. Ο δακτύλιος της βαλβίδας είναι μεγαλύτερος και περισσότερο ελλειπτοειδής σε σχέση με την τρίπτυχη βαλβίδα, οπότε η ανάγκη για μεγαλύτερα μεγέθη των διακαθετηριακών βαλβίδων κρίνεται επιτακτική. Επίσης, καθώς η ασβεστοποίηση της βαλβίδας είναι εντονότερη και ασύμμετρη, υπάρχει μεγαλύτερος βαθμός δυσκολίας κατά την εμφύτευση της προσθετικής βαλβίδας, ενώ η παρουσία παραβαλβιδικής διαφυγής μετά την επέμβαση δύναται να έχει αρνητικές συνέπειες για την πρόγνωση του ασθενούς. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΔΑΒ συνήθως έχουν και κάποια άλλη αορτοπάθεια (όπως για παράδειγμα διάταση ανιούσας αορτής ή ακόμα και στένωση ισθμού αορτής) η οποία πέραν της ανάγκης για πιθανή επιδιόρθωση τη στιγμή του χειρουργείου, υπάρχει και η πιθανότητα τραυματισμού της αορτής κατά τη μετακίνηση των καθετήρων με αρνητικές συνέπειες για τον ασθενή.¹⁰²

VALVE IN VALVE - ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΠΡΟΣΘΕΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

Ασθενείς με εκφύλιση προϋπάρχουσας βιο-προσθετικής αορτικής βαλβίδας (και όχι μεταλλικής, οποιουδήποτε τύπου) αποτελούν ένα σχετικά μεγάλο ποσοστό των περιστατικών με συμπτωματική στένωση αορτικής βαλβίδας. Ειδικά όσοι από αυτούς εμφανίζουν υψηλό χειρουργικό κίνδυνο για νέο χειρουργείο, είναι δυνατόν να αντιμετωπισθούν διαδερμικά με TAVI. Μικρές μη τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν αποδείξει την ασφάλεια μιας valve-in-valve εμφύτευσης προσθετικής διαδερμικής βαλβίδας διαμέσου της προϋπάρχουσας προσθετικής αορτικής βαλβίδας.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Τα ιδιαίτερα προβλήματα στις συγκεκριμένες επεμβάσεις είναι ο αυξημένος κίνδυνος απόφραξης των στεφανιαίων αρτηριών, η μετακίνηση της βαλβίδας κατά την εμφύτευση και η αυξημένη κλίση πίεσης μετά την εμφύτευση. Επίσης, μια βασική προϋπόθεση για μια επιτυχή valve-in-valve διαμηριαία εμφύτευση και την αποφυγή αναντιστοιχίας, είναι η εμφύτευση μιας μεγάλης σχετικά προσθετικής βαλβίδας στην πρώτη εμφύτευση.¹⁰⁶ Η χρήση των βαλβίδων Evolut R και της Evolut PRO συνίστανται καθότι η λειτουργία της προσθετικής βαλβίδας είναι άνωθεν του δακτυλίου (supra-annular), δημιουργώντας κατά αυτόν τον τρόπο μεγαλύτερο αορτικό στόμιο και μικρότερες κλίσεις πίεσεως. Επίσης είναι επανατοποθετούμενες παρέχοντας τη δυνατότητα της διόρθωσης της θέσης εμφύτευσής τους (ωστόσο πρέπει να χρησιμοποιηθεί με φειδώ καθότι η αρχική έκπτυξη μπορεί να προκαλέσει οξεία ανεπάρκεια της βιοπροσθετικής βαλβίδας).¹⁰⁷

Συμπερασματικά, διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας έφερε επανάσταση στο τοπίο των δομικών καρδιοπαθειών, μειώνοντας κατά το ήμισυ τη θνησιμότητα σε ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση και δείχνοντας τουλάχιστον τα ίδια καλά αποτελέσματα με τη χειρουργική αντικατάσταση, τόσο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου όσο και σε ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο. Οι μελλοντικές τεχνικές εξελίξεις και οι τυχαιοποιημένοι μελέτες θα διευρύνουν πιθανώς το φάσμα των ενδείξεων για την TAVI σε ασθενείς χαμηλότερου χειρουργικού κινδύνου.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΟΣ ΕΝ ΑΝΑΜΟΝΗ ΓΙΑ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΥΤΗΣ (ΤΑΒΙ)

Η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, η νεφρική ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, είναι οι κυριότεροι εξωβαλβιδικοί παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν αρνητικά την έκβαση της εξωκαρδιακής εγχείρησης και η ύπαρξη τους πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε υπόψη πριν από κάθε επέμβαση.

Η εμφάνιση επιπλοκών κατά την περιεγχειρητική περίοδο σχετίζεται, πέρα από τη γενική κατάσταση του ασθενούς, με το βαθμό της αορτικής βλάβης, την ύπαρξη ή μη συμπτωμάτων, τη βαρύτητα και το επείγον ή όχι της εξωκαρδιακής επέμβασης.

Ο βαθμός της στένωσης θεωρείται ένας από τους σοβαρότερους παράγοντες και εκτιμάται με την κλινική εξέταση και τον συνήθη παρακλινικό έλεγχο. Έτσι η ελάττωση της έντασης του δεύτερου καρδιακού τόνου ή η εξαφάνισή του, συνηγορούν υπέρ της μέτριας ή σοβαρής στένωσης, αντίστοιχα. Επίσης, η αναφορά από τον ασθενή στηθαγχικής συνδρομής, λιποθυμικού ή συγκοπτικού επεισοδίου ή εκδηλώσεων καρδιακής ανεπάρκειας, υποδηλώνουν προχωρημένη βλάβη της βαλβίδας.

Τα ευρήματα του ΗΚΓ/φήματος παρέχουν πληροφορίες για την ύπαρξη ή μη υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας, του δε υπερηχογραφήματος βοηθούν στον καθορισμό της βαρύτητας της στένωσης. Αυτή στηρίζεται στον προσδιορισμό της ελεύθερης επιφάνειας της βαλβίδας ή στη διαφορά των πιέσεων μεταξύ αριστεράς κοιλίας και αορτής. Έτσι στενωμένη θεωρείται η βαλβίδα όταν η επιφάνειά της είναι ίση ή μικρότερη του 1 cm² ή του 0,6 cm²/m² της επιφάνειας του σώματος ή όταν η προαναφερθείσα διαφορά πιέσεων είναι μεγαλύτερη των 50 mmHg.

Δια της υπερηχογραφικής μελέτης είναι εφικτή η εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης των άλλων καρδιακών βαλβίδων και της αριστεράς κοιλίας. Ο βαθμός της στένωσης αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα και επηρεάζει άμεσα τη θνητότητα και την εμφάνιση των άλλων επιπλοκών τόσο κατά τη διάρκεια της επέμβασης, όσο και στη μετεγχειρητική περίοδο.^{109, 110}

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση του είδους και της συχνότητας εμφάνισης κλινικών συμβαμάτων σε ασθενείς υποψήφιους για διακαθετηριακή αντικατάσταση σοβαρής στένωσης της αορτικής βαλβίδας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 50 ασθενείς με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στο Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Κριτήρια επιλογής του δείγματος

- Οι συμμετέχοντες να έχουν ηλικία πάνω από 75 ετών
- Να έχουν συνοδά νοσήματα
- Να έχουν σοβαρή στένωση σύμφωνα με τα κριτήρια του EUROscore II
- Να υπάρχει ικανοποιητική αγγειακή προσπέλαση

Μεθοδολογία

Πρόκειται για συγχρονική κλινική μελέτη με δειγματοληψία ευκολίας και τα στοιχεία συλλέχθηκαν από τους φακέλους των ασθενών. Όλοι οι ασθενείς θα υποβάλλονταν σε διαδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας και βρίσκονταν σε λίστα αναμονής.

Σε όλους τους ασθενείς έγινε καταγραφή επιδημιολογικών στοιχείων (φύλο, ηλικία), παραγόντων κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, κολπική μαρμαρυγή, στεφανιαία νόσος, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, στένωση καρωτίδας και σπονδυλοβασικού συστήματος, καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολικό σύνδρομο, νεφρική ανεπάρκεια, περιφερική αρτηριοπάθεια), συνυπάρχοντα νοσήματα, φαρμακευτική αγωγή και οικογενειακό ιστορικό.

Έγινε καταγραφή των αποτελεσμάτων του κλινικού, εργαστηριακού και απεικονιστικού ελέγχου.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Fisher's exact test όπου ήταν απαραίτητο. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test ή το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ περισσότερων από δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε ο παραμετρικός έλεγχος ανάλυσης διασποράς (ANOVA) ή το μη παραμετρικό κριτήριο Kruskal-Wallis. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0.

ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ

Σε κάθε επιστημονική μελέτη για να αποτραπεί κάθε πιθανότητα εμφάνισης χειρισμών που θα μπορούσαν να βλάψουν τα υποκείμενα που λαμβάνουν μέρος σε αυτήν, θα πρέπει να εφαρμόζονται και να τηρούνται αυστηρά οι αρχές δεοντολογίας, οι οποίες διασφαλίζουν και καθορίζουν τους ηθικούς άξονες μέσα στους οποίους αναπτύσσεται και ολοκληρώνεται μια μελέτη. Στη παρούσα μελέτη τηρήθηκαν όλες οι δεοντολογικές αρχές που διέπουν τη έρευνα σε ανθρώπους και δόθηκε η σχετική άδεια από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου. Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν και έδωσαν προφορικά τη συγκατάθεσή τους.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα αποτελείται από 50 ασθενείς. Το 52,0% των ασθενών ήταν γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 80,4 έτη (SD=7,6 έτη). Όλοι οι ασθενείς έπασχαν από κάποιο συνοδό νόσημα,

Το 42,0% των ασθενών είχε 2 συνοδά νοσήματα και το 30,0% είχε 3 συνοδά νοσήματα. Ο διάμεσος αριθμός νοσημάτων ήταν 2 (ενδ. εύρος: 2 – 3).

Το 56,0% των ασθενών έπασχε από αρτηριακή υπέρταση, το 32,0% από κολπική μαρμαρυγή και το 24,0% από χρόνια νεφρική νόσο. Στον πίνακα 1 δίνονται αναλυτικά τα συνοδά νοσήματα των ασθενών

Το 30,0% των ασθενών είχε κλάσμα εξώθησης άνω του 50%, το 78,0% είχε μέγιστη ταχύτητα αορτικής βαλβίδας άνω των 4 μονάδων και AVA - στόμιο αορτικής βαλβίδας πάνω από 0,70. Επίσης, στο 42,0% των ασθενών βρέθηκε στο στεφανιογραφικό έλεγχο αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις ή παρουσία stent. Το μέσο euoscore των ασθενών ήταν 27,1 (SD=9,2). Ακόμα, το 28,0% των ασθενών είχε ήπια πίεση πνευμονικής αρτηρίας και το 26,0% είχε μέτρια .Πίνακας 1.

Οι αιτίες νοσηλείας δίνονται αναλυτικά στον πίνακα 2 και αναλυτικότερα το 30,0% νοσηλεύτηκε εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας και το 24,0% με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Το 16,0% των ασθενών πέθανε.

Συσχέτιση των καρδιολογικών συμβαμάτων με δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών.

Δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά τα καρδιολογικά τους συμβάματα σε σχέση με τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών Πίνακας 3.

Το ποσοστό των ασθενών με στεφανιαία νόσο διέφερε σημαντικά μεταξύ των διαφόρων καρδιολογικών συμβαμάτων. Συγκεκριμένα, υψηλότερο ποσοστό ασθενών με στεφανιαία νόσο υπήρξε σε εκείνους με στηθάγχη. Παρόμοια ήταν τα υπόλοιπα συνοδά νοσήματα των ασθενών ανεξαρτήτως από τα καρδιολογικά τους συμβάματα. Πίνακας 4.

Το Euoscore διέφερε σημαντικά μεταξύ των καρδιολογικών συμβαμάτων των ασθενών, με τις χαμηλότερες τιμές να τις έχουν εκείνοι με καρδιακή ανεπάρκεια

και τις υψηλότερες εκείνοι με συγκοπή. Παρόμοια ήταν τα λοιπά κλινικά στοιχεία των ασθενών ανεξαρτήτως από τα καρδιολογικά τους συμβάματα. Πίνακας 5.

Συσχέτιση του θανάτου με δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών.

Δεν διέφεραν σημαντικά τα ποσοστά θανάτου σε άντρες και γυναίκες. Επίσης, η ηλικία των θανόντων και των μη ήταν παρόμοια. $p>0,05$, αντίστοιχα.

Δεν διέφεραν σημαντικά τα ποσοστά θανάτου των ασθενών ανάλογα με τα συνοδά τους νοσήματα, $p>0,05$ και τα κλινικά τους χαρακτηριστικά. $p>0,05$

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1. Κατανομή του δείγματος ανάλογα με τα δημογραφικά και κλινικά του χαρακτηριστικά

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ			
Ηλικία, μέση τιμή (SD)		80,4 ±7,6	
		n	%
Φύλο	Άνδρες	24	48,0
	Γυναίκες	26	52,0
Αριθμός συνοδών νοσημάτων	1	8	16,0
	2	21	42,0
	3	15	30,0
	4	5	10,0
	5	1	2,0
Είδος συνοδού νοσήματος	Στεφανιαία νόσος	5	10,0
	Χρόνια νεφρική νόσος	12	24,0
	Αρτηριακή υπέρταση	28	56,0
	Χειρουργηθήσα στεφανιαία νόσος (by pass)	7	14,0
	Κολπική μαρμαρυγή	16	32,0
	Νόσοι μεγάλων αγγείων (περιφερική αρτηριοπάθεια-νόσος καρωτίδων)	9	18,0
	Δυσλιπιδαιμία	11	22,0
	Σακχαρώδης διαβήτης	7	14,0
	Άλλο	25	50,0
Κλάσμα εξωθήσεως	≤50%	35	70,0
	>50%	15	30,0
Μέγιστη ταχύτητα αορτικής βαλβίδας (AV max)	<4	11	22,0
	>4	39	78,0
AVA - στόμιο αορτικής βαλβίδας	≤0,7	30	60,0
	>0,70	20	40,0
CAA - στεφανιογραφία	Χωρίς στενώσεις ή διάχυτη αθηρωμάτωση	29	58,0
	Αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις ή παρουσία stent	21	42,0
Πίεση πνευμονικής αρτηρίας	όχι πνευμονική υπέρταση	21	42,0
	ήπια (40-54mmHg)	14	28,0
	μέτρια (55-64mmHg)	13	26,0
	σοβαρή (>65mmHg)	2	4,0
Euroscore, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		27,1 (9,2)	28,01 (23,19 - 31,33)

Πίνακας 2. Κατανομή του δείγματος ανάλογα με την αιτία νοσηλείας του

		n	%
Αιτία νοσηλείας	Καρδιακή ανεπάρκεια	15	30,0
	Συγκοπή	6	12,0
	Στηθάγχη	6	12,0
	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	12	24,0
	Θάνατος	8	16,0
	Άλλο μη καρδιολογικό αίτιο	3	6,0

Πίνακας 3. Σύγκριση των καρδιολογικών συμβαμάτων του δείγματος σε σχέση με τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών

		Αιτίες νοσηλείας				P
		Καρδιακή ανεπάρκεια	Συγκοπή	Στηθάγχη	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Φύλο	Άνδρες	6 (40)	2 (33,3)	4 (66,7)	5 (41,7)	0,722 ⁺⁺
	Γυναίκες	9 (60)	4 (66,7)	2 (33,3)	7 (58,3)	
Ηλικία, μέση τιμή (SD)		82,2 (7,2)	84,7 (4,3)	75,8 (12,8)	80,8 (3,3)	0,175 [‡]

⁺⁺Fisher's exact test [‡]ANOVA

Πίνακας 4. Σύγκριση των αιτιών νοσηλείας σε σχέση με τα συνοδά νοσήματα των ασθενών

		Αιτίες νοσηλείας				P
		Καρδιακή ανεπάρκεια	Συγκοπή	Στηθάγχη	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Στεφανιαία νόσος	Όχι	15 (100)	6 (100)	4 (66,7)	10 (83,3)	0,049 ⁺⁺
	Ναι	0 (0)	0 (0)	2 (33,3)	2 (16,7)	
Χρόνια νεφρική νόσος	Όχι	12 (80)	4 (66,7)	5 (83,3)	10 (83,3)	0,889 ⁺⁺
	Ναι	3 (20)	2 (33,3)	1 (16,7)	2 (16,7)	
Αρτηριακή υπέρταση	Όχι	3 (20)	3 (50)	3 (50)	7 (58,3)	0,221 ⁺⁺
	Ναι	12 (80)	3 (50)	3 (50)	5 (41,7)	
Χειρουργηθείσα στεφανιαία νόσος (by pass)	Όχι	13 (86,7)	4 (66,7)	4 (66,7)	12 (100)	0,122 ⁺⁺
	Ναι	2 (13,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	0 (0)	
Κολπική μαρμαρυγή	Όχι	11 (73,3)	4 (66,7)	5 (83,3)	8 (66,7)	0,960 ⁺⁺
	Ναι	4 (26,7)	2 (33,3)	1 (16,7)	4 (33,3)	
Νόσοι μεγάλων αγγείων	Όχι	12 (80)	6 (100)	5 (83,3)	9 (75)	0,795 ⁺⁺
	Ναι	3 (20)	0 (0)	1 (16,7)	3 (25)	
Δυσλιπιδαιμία	Όχι	10 (66,7)	3 (50)	5 (83,3)	11 (91,7)	0,186 ⁺⁺
	Ναι	5 (33,3)	3 (50)	1 (16,7)	1 (8,3)	
Σακχαρώδης διαβήτης	Όχι	11 (73,3)	6 (100)	6 (100)	11 (91,7)	0,374 ⁺⁺
	Ναι	4 (26,7)	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)	
Άλλο	Όχι	9 (60)	4 (66,7)	4 (66,7)	3 (25)	0,181 ⁺⁺
	Ναι	6 (40)	2 (33,3)	2 (33,3)	9 (75)	
Αριθμός συνοδών νοσημάτων, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		2,6 (1,2) 2 (2 – 4)	2,3 (0,5) 2 (2 – 3)	2,2 (0,8) 2 (2 – 3)	2,3 (0,9) 2,5 (1,5 – 3)	0,914 ^{‡‡}

⁺⁺Fisher's exact test ^{‡‡}Kruskal-Wallis test

Πίνακας 5. Σύγκριση των αιτιών νοσηλείας σε σχέση με τα συνοδά νοσήματα των ασθενών

		Αιτίες νοσηλείας				P
		Καρδιακή ανεπάρκεια	Συγκοπή	Στηθάγχη	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	
		n (%)	n (%)	n(%)	n (%)	
Κλάσμα εξωθήσεως	≤50%	8 (53,3)	4 (66,7)	4 (66,7)	10 (83,3)	0,415 ⁺⁺
	>50%	7 (46,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (16,7)	
Μέγιστη ταχύτητα αορτικής βαλβίδας (AV max)	<4	4 (26,7)	3 (50)	2 (33,3)	1 (8,3)	0,216 ⁺⁺
	>4	11 (73,3)	3 (50)	4 (66,7)	11 (91,7)	
AVA - στόμιο αορτικής βαλβίδας	≤0,7	10 (66,7)	5 (83,3)	3 (50)	6 (50)	0,509 ⁺⁺
	>0,70	5 (33,3)	1 (16,7)	3 (50)	6 (50)	
CAA στεφανιογραφία	-Χωρίς στενώσεις ή διάχυτη αθηρωμάτωση	10 (66,7)	3 (50)	1 (16,7)	7 (58,3)	0,213 ⁺⁺
	Αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις ή παρουσία stent	5 (33,3)	3 (50)	5 (83,3)	5 (41,7)	
Euroscore, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		24,5 (6,8) 23,6(22,1–28,9)	32,3 (4) 32,5(28,3–34,2)	30 (10) 27,3 (23,3–32,6)	28,5 (5,1) 28,1 (24,3–31,7)	0,050 ^{‡‡}
Πίεση πνευμονικής αρτηρίας	όχι πνευμονική υπέρταση	7 (46,7)	1 (16,7)	3 (50)	5 (41,7)	0,890 ⁺⁺
	ήπια (40-54mmHg)	4 (26,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	3 (25)	
	μέτρια/σοβαρή (>55mmHg)	4 (26,7)	3 (50)	1 (16,7)	4 (33,3)	

⁺⁺Fisher's exact test ^{‡‡}Kruskal-Wallis test

Πίνακας 6. Σύγκριση της συχνότητας θανάτου με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

		Θάνατος		P
		Όχι	Ναι	
		n (%)	n (%)	
Φύλο	Άνδρες	19 (79,2)	5 (20,8)	0,456 ⁺⁺
	Γυναίκες	23 (88,5)	3 (11,5)	
Ηλικία, μέση τιμή (SD)		80,3 (8)	81 (5,8)	0,810 [‡]

⁺⁺Fisher's exact test [‡]Student's t-test

Πίνακας 7. Σύγκριση της συχνότητας θανάτου με τα συνοδά νοσήματα του δείγματος

ΣΥΝΟΔΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ		Θάνατος		P
		Όχι	Ναι	
		n (%)	n (%)	
Στεφανιαία νόσος	Όχι	38 (84,4)	7 (15,6)	1,000 ⁺⁺
	Ναι	4 (80)	1 (20)	
Χρόνια νεφρική νόσος	Όχι	32 (84,2)	6 (15,8)	1,000 ⁺⁺
	Ναι	10 (83,3)	2 (16,7)	
Αρτηριακή υπέρταση	Όχι	18 (81,8)	4 (18,2)	0,718 ⁺⁺
	Ναι	24 (85,7)	4 (14,3)	
Χειρουργηθείσα στεφανιαία νόσος (by pass)	Όχι	36 (83,7)	7 (16,3)	1,000 ⁺⁺
	Ναι	6 (85,7)	1 (14,3)	
Κολπική μαρμαρυγή	Όχι	29 (85,3)	5 (14,7)	0,699 ⁺⁺
	Ναι	13 (81,3)	3 (18,8)	
Νόσοι μεγάλων αγγείων (περιφερική αρτηριοπάθεια-νόσος καρωτίδων)	Όχι	35 (85,4)	6 (14,6)	0,623 ⁺⁺
	Ναι	7 (77,8)	2 (22,2)	
Δυσλιπιδαιμία	Όχι	32 (82,1)	7 (17,9)	0,666 ⁺⁺
	Ναι	10 (90,9)	1 (9,1)	
Σακχαρώδης διαβήτης	Όχι	36 (83,7)	7 (16,3)	1,000 ⁺⁺
	Ναι	6 (85,7)	1 (14,3)	
Άλλο	Όχι	20 (80)	5 (20)	0,702 ⁺⁺
	Ναι	22 (88)	3 (12)	
Αριθμός συνοδών νοσημάτων, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		2,4 (0,9) 2 (2 – 3)	2,3 (1) 2 (1,5 – 3)	0,634 [‡]

⁺⁺Fisher's exact test ^{‡‡}Mann-Whitney test

Πίνακας 8. Σύγκριση της συχνότητας θανάτου με κλινικά στοιχεία του δείγματος

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ		Θάνατος		P
		Όχι	Ναι	
		N (%)	N (%)	
Κλάσμα εξωθήσεως	<=50%	28 (80)	7 (20)	0,407++
	>50%	14 (93,3)	1 (6,7)	
Μέγιστη ταχύτητα αορτικής βαλβίδας (AV max)	<4	10 (90,9)	1 (9,1)	0,666++
	>4	32 (82,1)	7 (17,9)	
AVA - στόμιο αορτικής βαλβίδας	<=0,7	25 (83,3)	5 (16,7)	1,000++
	>0,70	17 (85)	3 (15)	
CAA - στεφανιογραφία	Χωρίς στενώσεις ή διάχυτη αθηρωμάτωση	24 (82,8)	5 (17,2)	1,000++
	Αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις ή παρουσία stent	18 (85,7)	3 (14,3)	
Euroscore, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		26,8 (8,3) 27,7 (23,2 – 31,3)	28,3 (13,6) 28,6 (22,8 – 32)	0,771‡
Πίεση πνευμονικής αρτηρίας	όχι πνευμονική υπέρταση	17 (81)	4 (19)	1,000++
	ήπια (40-54mmHg)	12 (85,7)	2 (14,3)	
	μέτρια/σοβαρή (>55mmHg)	13 (86,7)	2 (13,3)	

++Fisher's exact test ‡‡Mann-Whitney test

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας αποτελεί στις μέρες μας μια από τις πιο συχνές βαλβιδοπάθειες που απαντώνται σε άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών με τον επιπολασμό της να αγγίζει το 3%.Επειδή η πάθηση αυτή είναι συνήθως πιο αντιπροσωπευτική σε πιο ηλικιωμένο πληθυσμό , δεδομένα καταγραφών δείχνουν σχεδόν πάντα ότι συνυπάρχουν και άλλα συνοδά νοσήματα. Μάλιστα στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι το 42% των ασθενών είχαν δυο συνοδά νοσήματα , και το 30% τρία συνοδά νοσήματα. Το αποτέλεσμα αυτό είναι μάλλον αναμενόμενο μιας και παράγοντες κινδύνου όπως η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το μεταβολικό σύνδρομο, η νεφρική ανεπάρκεια είναι κοινοί για την αθηροσκληρυντική νόσο καθώς και για την εξέλιξη της ασβεστοποιού αορτικής βαλβιδικής νόσου, ενώ σχετίζονται με την προχωρημένη ηλικία.

Στο δείγμα των ασθενών της παρούσας μελέτης βρέθηκε ότι ένα σημαντικό ποσοστό εξ αυτών παρουσίαζε σοβαρή αορτική στένωση σε συνδυασμό με κάποιο άλλο υποκείμενο νόσημα ή παράγοντα κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα, ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης είχε το 56% του δείγματος, ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής το 32%, ιστορικό χρόνιας νεφρικής νόσου το 24%, ενώ παρόμοια ποσοστά παρουσίαζαν η ύπαρξη στεφανιαίας νόσου(10%), η παρουσία αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (14%) και η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη (14 %).Όπως άλλωστε αναφέρεται και στη βιβλιογραφία, η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί πλέον συχνή συννοσηρότητα σε ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση, ενώ τονίζεται πως και οι δύο οντότητες συμπορεύονται επί μακρόν προ της αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας. Σε νεότερους ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση ο επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης είναι 30-40%, ενώ σε σειρές γηραιότερων ασθενών υποψηφίων για αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας ο επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης αγγίζει ή ξεπερνά το 75%.^{111,112}

Όσον αφορά την κολπική μαρμαρυγή , τη δεύτερη πιο συχνή πάθηση μετά την αρτηριακή υπέρταση στη συνύπαρξη με την αορτική στένωση, από τα βιβλιογραφικά δεδομένα ανακύπτει ότι η κολπική μαρμαρυγή απαντά στο 5% των ασθενών με στένωση αορτικής βαλβίδας. Οι παράγοντες που σχετίζονται με την κολπική μαρμαρυγή στους ασθενείς με αορτική στένωση είναι: η καρδιακή ανεπάρκεια (λόγος επικινδυνότητας – Odds Ratio – OR 5,5), το χαμηλό κλάσμα

εξώθησης της αριστερής κοιλίας (OR 5,1), η γήρανση (OR 4,5 σε ηλικία >70 έτη), ο χαμηλός ή ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος (OR 3,9 και 1,7 αντίστοιχα), η μέγιστη διαβαλβιδική κλίση πίεσης (OR 3,7), η τελοσυστολική και η τελοδιαστολική πάχυνση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (OR 2,9 και 1,5 αντίστοιχα) και η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας (OR 1,9).¹¹³

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί όψιμη εκδήλωση σε ασθενείς με βαλβιδοπάθεια αορτικής βαλβίδας, λόγω της αύξησης της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας και δευτερογενώς επηρεάζεται η λειτουργία του αριστερού κόλπου. Σε σοβαρή αορτική στένωση το κολπικό λάκτισμα είναι σημαντικό για τη διαστολική πλήρωση της αριστερής κοιλίας, με αποτέλεσμα η παρουσία της αρρυθμίας να μειώνει τον όγκο παλμού, οδηγώντας συχνά σε κλινική αποδιοργάνωση και σε συμπτωματολογία καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπρόσθετα, στους ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση και κολπική μαρμαρυγή η ρύθμιση της καρδιακής συχνότητας είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ικανοποιητική διαστολική πλήρωση και αιμάτωση της αριστερής κοιλίας. Η ταχυκαρδία στους ασθενείς με αορτική στένωση και κολπική μαρμαρυγή προκαλεί υπενδοκάρδια ισχαιμία, απουσία στεφανιαίας νόσου, επάγοντας διαστολική και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Οι ασθενείς με συμπτωματική σοβαρή αορτική στένωση που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (AVR) έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επεισοδίου κολπική μαρμαρυγή. Η διαδερμική αντιμετώπιση της αορτικής στένωσης (TAVI) σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο περιεπεμβατικής κολπικής μαρμαρυγής συγκριτικά με τη χειρουργική αντικατάσταση αυτής. Οι παράγοντες που σχετίζονται με την εκδήλωση νέου επεισοδίου κολπικής μαρμαρυγής μετά την TAVI είναι η διάταση του αριστερού κόλπου και η διακορυφαία προσπέλαση. Το τελευταίο αντικατοπτρίζει τον ρόλο που έχει ο τραυματισμός του μυοκαρδίου στον μηχανισμό επαγωγής κολπικής μαρμαρυγής.¹¹³

Επιπροσθέτως, σχετικά με τους υπερηχογραφικούς παράγοντες εκτίμησης της αορτικής στένωσης, το 70% του δείγματος είχε κλάσμα εξωθήσεως $\leq 50\%$, και το 78% μέγιστη καταγραφείσα ταχύτητα αορτικής βαλβίδας $>4\text{m/sec}$ ενώ το 60% παρουσίαζε στενωμένο αορτικό στόμιο $\leq 0,7$. Διαπιστώνουμε δηλαδή ότι εξ ορισμού οι ασθενείς παρουσιάζουν τα βασικά χαρακτηριστικά που καθορίζουν

αυτήν τη βαλβιδοπάθεια, ενώ τεκμηριώνεται και η πλειοψηφία αορτικών στενώσεων με χαμηλό κλάσμα σε σχέση με τις αορτικές στενώσεις με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως.

Όσο αφορά τα ευρήματα από τον προεπεμβατικό στεφανιογραφικό έλεγχο μικρή διαφορά παρουσίαζε το δείγμα μεταξύ ασθενών οι οποίοι δεν είχαν αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις (58%) και εκείνων που έχρηζαν παρέμβασης-αγγειοπλαστικής (42%).

Το κύριο ερώτημα της παρούσας μελέτης ήταν η εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων ένα έτος πριν τη διενέργεια TAVI. Όπως παρουσιάζεται και στη βιβλιογραφία η σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας συνήθως χαρακτηρίζεται από μεγάλη λανθάνουσα ασυμπτωματική περίοδο. Όταν καταστεί συμπτωματική η πρόγνωση της επιβαρύνεται ραγδαία, με θνητότητα 25% τον πρώτο χρόνο και έως 50% το δεύτερο χρόνο μετά τη διάγνωση της νόσου. Τα βασικά συμπτώματα είναι η στηθάγχη, η συγκοπή και η καρδιακή ανεπάρκεια, κυρίως μέσω εκδήλωσης δύσπνοιας και μειωμένης ανοχής στην κόπωση. Όσον αφορά τον μηχανισμό της συγκοπής, συνήθως οφείλεται σε απότομη ελάττωση της πίεσης, ιδιαίτερα σε αδυναμία αύξησης της καρδιακής παροχής λόγω της σταθερής βαλβιδικής απόφραξης σε αυξημένες ανάγκες κατά την άσκηση ή λόγω εκδήλωσης αρρυθμιών. Στο συγκεκριμένο δείγμα ασθενών, το 30% παρουσίασε συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, το 24% οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ενώ παρόμοια ήταν τα ποσοστά για τη συγκοπή και τη στηθάγχη (12%). Αξίζει να σημειωθεί, ότι η στηθάγχη σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να οφείλεται στην αναντιστοιχία (mismatch) 'προσφοράς-ζήτησης' του μυοκαρδίου λόγω αυξημένων πιέσεων πλήρωσης και αυξημένου τοιχωματικού στρες, ενώ μπορεί και να οφείλεται και στην συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου. Η παρουσία στεφανιαίας νόσου είναι συχνή ανάμεσα σε ασθενείς με σοβαρή αορτική στένωση και παρουσιάζεται στο 40% έως 80% των ασθενών με στηθάγχη και στο 25% των ασθενών χωρίς στηθάγχη. Αυτό επιβεβαιώνεται και στην παρούσα μελέτη όπου συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό ασθενών με στεφανιαία νόσο σε εκείνους με κλινική εκδήλωση στηθάγχη.

Όπως αναφέρεται και στη βιβλιογραφία, ασθενείς με συμπτώματα στηθάγχης παρουσιάζουν 5ετή επιβίωση χωρίς παρέμβαση, ασθενείς με συγκοπή 3ετή επιβίωση, ενώ οι ασθενείς με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας

παρουσιάζουν επιβίωση λιγότερο της διετίας αν αντιμετωπιστούν μόνο συντηρητικά.¹¹⁴

Αξιοσημείωτο είναι το ποσοστό εμφάνισης θανάτου 16%, πράγμα που μπορεί να αποδοθεί πέραν του μεγάλου μήκους αναμονής (waiting lists) για TAVI, και στις συννοσηρότητες των ήδη επιβαρυσμένων ασθενών αυτών καθώς και στην ήδη προχωρημένη ηλικία τους. Μάλιστα από αυτό το ποσοστό το 20,8% εμφανίστηκε στο αντρικό φύλο, εν αντιθέσει με το 11,5% του γυναικείου φύλου. Επίσης δεν διέφεραν σημαντικά τα ποσοστά θανάτου των ασθενών ανάλογα με τα συνοδά τους νοσήματα, $p > 0,05$ και τα κλινικά τους χαρακτηριστικά. $p > 0,05$.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε μόνο σε ένα νοσοκομείο, ενώ ο αριθμός του δείγματος είναι πολύ μικρός. Συνεπώς τα δυο αυτά χαρακτηριστικά της μελέτης αποτελούν σημαντικό περιορισμό. Επίσης, εξ ορισμού το δείγμα αποτέλεσαν ασθενείς μεγαλύτεροι των 70 ετών με αρκετές συννοσηρότητες. Επιπλέον, στη συγκεκριμένη μελέτη δεν έγινε καταγραφή των εξωκαρδιακών κλινικών εκδηλώσεων πριν τη διακαθετηριακή αντικατάσταση βαλβίδας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκαν οι αιτίες νοσηλείας ασθενών με συμπτωματική σοβαρή αορτική στένωση εν αναμονή της διαδερμικής αντικατάστασης αυτής (TAVI). Η σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας συνήθως χαρακτηρίζεται από μεγάλη λανθάνουσα ασυμπτωματική περίοδο. Όταν καταστεί συμπτωματική η πρόγνωση της επιβαρύνεται ραγδαία, με θνητότητα 25% τον πρώτο χρόνο και έως 50% το δεύτερο χρόνο μετά τη διάγνωση της νόσου εφόσον δεν αντιμετωπισθεί επεμβατικά. Τα βασικά συμπτώματα είναι η στηθάγχη, η συγκοπή και η καρδιακή ανεπάρκεια, κυρίως μέσω εκδήλωσης δύσπνοιας και μειωμένης ανοχής στην κόπωση. Όπως συμπεραίνουμε από τα παραπάνω, κρίνεται ωφέλιμη η συχνή παρακολούθηση των ασθενών αυτών (ειδικά σε περιπτώσεις επιδείνωσης των συμπτωμάτων), καθώς και η επανεκτίμηση με

τακτικό απεικονιστικό και κλινικοεργαστηριακό έλεγχο (πχ BNP, stress-echo). Παράγοντες που επιταχύνουν την εξέλιξη της νόσου είναι η ηλικία, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα, το μεταβολικό σύνδρομο, η νεφρική νόσος. Επειδή η πρόοδος της εκφυλιστικής στένωσης της αορτικής βαλβίδας είναι μια ενεργός διαδικασία η οποία συχνά συνδέεται με την αθηροσκλήρυνση, συστήνεται η επιθετική τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου. Επίσης, η διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού είναι σημαντική στους ασθενείς αυτούς για τη διατήρηση του κολπικού λακτίσματος και την πλήρωση της αριστερής κοιλίας. Επιπροσθέτως, πέρα από τη συντηρητική φαρμακευτική αγωγή μας μη ξεχνάμε ότι ένα ακόμη "όπλο" στη φαρέτρα μας, και μια ενδιάμεση ανακουφιστική λύση μέχρι τη διενέργεια της TAVI, μπορεί να αποτελέσει και η βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι. Το μέλλον μένει να δείξει νέους δρόμους αντιμετώπισης αυτής της βαλβιδοπάθειας, ακόμη ίσως και σε χαμηλού χειρουργικού κινδύνου ασθενείς.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΟΒΑΡΗ ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΟΣ ΕΝ ΑΝΑΜΟΝΗ ΓΙΑ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΥΤΗΣ (TAVI)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αορτική στένωση εκφυλιστικής αιτιολογίας αποτελεί τη συχνότερη βαλβιδοπάθεια σε ασθενείς άνω των 75 ετών. Η διάγνωση στηρίζεται κυρίως στην κλινική εξέταση και στην εργαστηριακή διερεύνηση του ασθενούς με κύριο εργαλείο την υπερηχογραφική μελέτη και την εκτίμηση της σοβαρότητας της βαλβιδοπάθειας, ενώ η πρόγνωση της νόσου εξαρτάται από την εμφάνιση συμπτωμάτων.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση του είδους και της συχνότητας εμφάνισης κλινικών συμβαμάτων σε ασθενείς υποψήφιους για διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (TAVI).

Υλικό και μέθοδος : Πραγματοποιήθηκε συγχρονική κλινική μελέτη με δειγματοληψία ευκολίας η οποία περιλάμβανε 50 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Α' Καρδιολογική κλινική του Γ.Ν. Ιπποκρατείου. Σε όλους τους ασθενείς έγινε καταγραφή δημογραφικών στοιχείων, παραγόντων κινδύνου-συννοσηροτήτων και στοιχείων από τον κλινικό, εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο.

Αποτελέσματα : Το 52,0% των ασθενών ήταν γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 80,4 έτη (SD=7,6 έτη). Όλοι οι ασθενείς έπασχαν από κάποιο συνοδό νόσημα, με το 42% να παρουσιάζει δύο και το 30% τρία συνοδά νοσήματα, πράγμα αναμενόμενο λόγω και της προχωρημένης ηλικίας αλλά και των κριτηρίων επιλογής των υποψηφίων προς TAVI. Όσον αφορά το είδος των συνοδών νοσημάτων, στο 56% συνυπήρχε αρτηριακή υπέρταση και στο 32% ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής, το 24% συνύπαρξη χρόνιας νεφρικής νόσου, ενώ παρόμοια ποσοστά παρουσίαζαν η ύπαρξη στεφανιαίας νόσου(10%), η παρουσία αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (14%) και η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη (14 %). Στο συγκεκριμένο δείγμα ασθενών, το 30% παρουσίασε συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, το 24% οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ενώ παρόμοια ήταν τα ποσοστά για τη συγκοπή και τη στηθάγχη (12%). Δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά τα καρδιολογικά τους συμβάματα σε σχέση με τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών. $p>0,05$. Το ποσοστό των ασθενών με στεφανιαία νόσο διέφερε σημαντικά

μεταξύ των διαφόρων καρδιολογικών συμβαμάτων, $p=0,049$. Θάνατος παρατηρήθηκε στο 16%, με το μεγαλύτερο ποσοστό στους άνδρες (20.8%vs11,5%). Επίσης δεν διέφεραν σημαντικά τα ποσοστά θανάτου των ασθενών ανάλογα με τα συνοδά τους νοσήματα, $p>0,05$ και τα κλινικά τους χαρακτηριστικά. $p>0,05$, ενώ η ηλικία των θανόντων και των μη ήταν παρόμοια. $p>0,05$, αντίστοιχα.

Συμπεράσματα: Όλοι οι ασθενείς του δείγματος παρουσίασαν καρδιαγγειακά προβλήματα και συχνότερα καρδιακή ανεπάρκεια, ΟΣΣ συγκοπή και στηθάγχη και σε μεγάλο ποσοστό θνητότητα. Κρίνεται ωφέλιμη η συχνή παρακολούθηση των ασθενών αυτών, επανεκτίμηση με τακτικό απεικονιστικό και κλινικοεργαστηριακό έλεγχο και επιθετική αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου.

CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH SEVERE AORTIC STENOSIS BEFORE TAVI

ABSTRACT

Severe aortic stenosis is the most common valve disease in elderly population, especially over 75 years old. Diagnosis is based mainly at a combination of clinical examination and of laboratory examination especially with the echocardiography report, while the prognosis of the disease depends on the reveal of symptoms.

The purpose of this study is to investigate the type and the frequency of clinical symptoms in patients with severe aortic stenosis before TAVI.

Material and method: An observational clinical trial was performed in which were included 50 patients who were treated in A' Cardiology Department of Ippokrateion Hospital. At all patients were recorded the demographic characteristics and risk factors whilst the results of clinical-laboratory and imaging examination were recorded as well.

Results: Women were the 52,0% of the sample. The mean age of the patients were 80,4 years old (SD=7,6 years). All the patients has a concomitant disease, with the 42% of sample presented with two concomitant diseases while the 30% presented with three concomitant diseases. As concerns about the type of comorbidities, 56% of the sample presented with arterial hypertension, 36% have a history of atrial fibrillation, 24% concomitant renal disease while similar percentage were recorded at both coronary disease(10%) and diabetes mellitus(14%). It was also found that 30% of the patients presented with symptoms of heart failure, 24% with symptoms of acute coronary syndrome while similar was the proportion of syncope and angina (12%). There were not a statistically significant correlation between cardiovascular events and demographic features of the patients $p > 0,05$. While the percentage of patients with coronary disease had a statistically significant correlation between different cardiovascular events $p = 0,049$. The mortality percentage which reaches 16%, is remarkable. Especially, 20.8% deaths were recorded at male population, whilst 11,5% were at female sample. Also, the death rates of patients did not differ significantly depending on their comorbidities, $p > 0.05$ and their clinical features. $p > 0.05$, while the ages of the dead and non-dead were similar. $p > 0.05$, respectively.

Conclusion : All patients in the sample had cardiovascular problems and more often heart failure, acute coronary syndrome, syncope and angina and a high mortality rate. Frequent monitoring of these patients, reassessment with regular imaging and clinical laboratory tests and aggressive treatment of risk factors are considered beneficial.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ

1. González Saldivar H, Vicent Alaminos L, Rodríguez-Pascual C, de la Morena G, Fernández-Golfín C, Amorós C, Baquero Alonso M, Martínez Dolz L, Ariza Solé A, Guzmán-Martínez G, Gómez-Doblas JJ, Arribas Jiménez A, Fuentes ME, Galian Gay L, Ruiz Ortiz M, Avanzas P, Abu-Assi E, Ripoll-Vera T, Díaz-Castro O, Pozo Osinalde E, Bernal E, Martínez-Sellés M. Prognosis of Patients With Severe Aortic Stenosis After the Decision to Perform an Intervention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019 May;72(5):392-397
- 2.Κρεμασπινός Δ. Κλινική Καρδιολογία Ι,2^η Έκδοση, Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα 2009.
- 3.Ζησιμος Κ., Αγγέλη Κ.Στένωση Αορτικής Βαλβίδας,Στο Καρδιολογία, Τούσουλης Δ. 1^η Έκδοση, Εκδόσεις "Broken Hill Publishers LTD", Κύπρος 2016
- 4.Τούτουζας Κ., Ελευθεριάδης Η., Λάτσιος Γ.,et al, Επεμβατική Καρδιολογία,1^η έκδοση 2016, Εκδόσεις ΒΗΤΑ, σελ:411-420
- 5.Hanna, E. Practical Cardiovascular medicine, John Wiley and Sons Ltd, 2017
6. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume 10th Edition, **Authors:** Douglas Mann Douglas Zipes Peter Libby Robert Bonow, **ISBN:** 9780323294294,pages:1447-1458
- 7.Παρασκευαΐδης Ι. Παπαδόπουλος Κ. Εγχειρίδιο κλινικής ηχωκαρδιολογίας, Ιατρικές εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα 2013.
8. Αντωνόπουλος Α. Τούσουλης Δ. Κλινική εξέταση. Στο Καρδιολογία, Τούσουλης Δ. 1^η Έκδοση 2016,Εκδόσεις "Broken Hill Publishers LTD", Κύπρος 2016.
9. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice Helmut Baumgartner, Judy Hung, Javier Bermejo, John B. Chambers, Arturo Evangelista, Brian P. Griffin, Bernard lung, Catherine M. Otto, Patricia A. Pellikka, and Miguel Quinones, *European Journal of Echocardiography* (2009) 10,pages: 1–25
10. Δημήτριος Τούσουλης, Καρδιολογία, 1^η Έκδοση 2016,Εκδόσεις "Broken Hill Publishers LTD", σελ:537-549
11. [Helmut Baumgartner](#), [Volkmar Falk](#), [Jeroen J Bax](#), [Michele De Bonis](#), [Christian Hamm](#), [Per Johan Holm](#), [Bernard lung](#), [ESC Scientific Document Group](#) 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease

European Heart Journal, Volume 38, Issue 36, 21 September 2017, Pages 2751–2758

12. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, et al. Aspirin With or Without Clopidogrel After Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med* [Aug 30,2020;383:1447-57](#).
13. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al. Anticoagulation With or Without Clopidogrel After Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med* [2020;382:1696-1707](#).
14. Feit F. How Un-POPular Is Bleeding in Patients With TAVI? *N Engl J Med* [2020;382:1761-3](#).
15. Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J*. 2013;34(1):22–9. pmid:23028171.
16. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodes-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The valve academic research consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1438-1454
17. Genereux P, Head SJ, Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, Smith C, Serruys PW, Kappetein AP, Leon MB. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: A weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2317-2326
18. A Cribier, H Eltchaninoff, A Bash, N Borenstein... - *Circulation*, 2002 - Am Heart Association - [Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description](#)
19. 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; 106:3006-8.
20. Ben-Shoshan J, Konigstein M, Zahler D et al. Comparison of the Edwards SAPIEN S3 Versus Medtronic Evolut-R Devices for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2017;119:302–307.

21. Rogers T, Steinvil A, Buchanan K et al. Contemporary transcatheter aortic valve replacement with third-generation balloon-expandable versus self-expanding devices. *J Interv Cardiol.* 2017;30:356–361.
22. Landes U, Bental T, Barsheshet A et al. Comparative Matched Outcome of Evolut-R vs CoreValve Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Invasive Cardiol.* 2017;29:69–74.
23. Ben-Shoshan J, Konigstein M, Zahler D et al. Comparison of the Edwards SAPIEN S3 Versus Medtronic Evolut-R Devices for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2017;119:302–307.
24. Cheung A, Makkar R, Fontana GP. St. Jude Medical Portico™ transapical technology. *EuroIntervention.* 2013;9 Suppl:S103–6.
25. Kempfert J, Treede H, Rastan AJ et al. Transapical aortic valve implantation using a new self-expandable bioprosthesis (ACURATE TA™): 6-month outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43:52–6.
26. Kempfert J, Holzhey D, Hofmann S et al. First registry results from the newly approved ACURATE TA™ TAVI system†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 48: 137–141.
44. Huber C, Wenaweser P, Windecker S,
27. Huber C, Wenaweser P, Windecker S, Carrel T. Transapical transcatheter aortic valve implantation using the secondgeneration self-expanding Symetis ACURATE TA valve. *Multimed Man Cardiothorac Surg.* 2014;pii: mmu017
28. Krackhardt F, Kherad B, Krisper M et al. Low permanent pacemaker rates following Lotus device implantation for transcatheter aortic valve replacement due to modified implantation protocol. *Cardiol J.* 2017;24:250–258.
29. [Michael N Young](#) [Sammy Elmariah](#) A Decade Later, Continued Transformation Of Transcatheter Aortic Valve Replacement, [USC - Volume 12 Issue 1 Spring 2018](#)
30. Gomes B, Geis NA, Chorianopoulos E et al. Improvements of Procedural Results With a New-Generation Self-Expanding Transfemoral Aortic Valve Prosthesis in Comparison to the Old-Generation Device. *J Interv Cardiol.* 2017;30:72–78.
31. Barbanti M, Buccheri S, Rodés-Cabau J et al. Transcatheter aortic valve replacement with new-generation devices: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;245:83-89.

32. Loeser H, Wittersheim M, Puetz K, et al. Potential complications of transcatheter aortic valve implantation (TAVI)-an autopsy perspective. *Cardiovasc Pathol.* 2013;22:319-23.
33. Kahlert P, Al-Rashid F, Plicht B, et al. Incidence, predictors, origin and prevention of early and late neurological events after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a comprehensive review of current data. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35:436- 49.
34. Van der Boon RM, Nuis RJ, Benitez LM, et al. Frequency, determinants and prognostic implications of infectious complications after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2013; 112:104-10.
35. Khatri PJ, Webb JG, Rodes-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.
36. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J.* 2012;33:2403-18.
37. Toggweiler S, Leipsic J, Binder RK, et al. Management of vascular access in transcatheter aortic valve replacement: part 2: Vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:767-76.
38. Blanke P, Reinohl J, Schlensak C, et al. Prosthesis oversizing in balloon-expandable transcatheter aortic valve implantation is associated with contained rupture of the aortic root. *Circulation Cardiovasc Interv.* 2012;5:540-8.
39. Al Ali AM, Altwegg L, Horlick EM, et al. Prevention and management of transcatheter balloon-expandable aortic valve malposition. *Cath Cardiovasc Interv.* 2008;72:573-8.
40. Dake MD, Kato N, Mitchell RS, et al. Endovascular stent-graft placement for the treatment of acute aortic dissection. *N Engl J Med.* 1999;340:1546-52.
41. Bavaria JE, Appoo JJ, Makaroun MS, et al. Endovascular stent grafting versus open surgical repair of descending thoracic aortic aneurysms in low-risk patients: a multicenter comparative trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:369-77.

- 42.Vavuranakis M, Kariori M, Voudris V, et al. Predictive factors of vascular complications after transcatheter aortic valve implantation in patients treated with a default percutaneous strategy. *Cardiovasc Ther.*
- 43.O'Sullivan CJ, Stortecky S, Buellesfeld L, et al. Preinterventional screening of the TAVI patient: how to choose the suitable patient and the best procedure. *Clin Res Cardiol* 2014;103:259-74
- 44.Vavuranakis M, Kalogeras KI, Vrachatis DA, et al. A Modified Technique to Safely Close the Arterial Puncture Site After TAVI. *J Invas Cardiol.* 2013;25:45-7.
- 45.Vavuranakis M, Vrachatis DA, Toutouzas K, et al. Successful percutaneous aortic valve implantation via a stenotic left subclavian artery access. *Heart Vessels.* 2010;25:359-62.
- 46.Vavuranakis M, Vrachatis DA, Filis K, Stefanadis C. Trans-catheter aortic-valve implantation by the subclavian approach complicated with vessel dissection and transient left-arm paralysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39:127-9.
- 47.Sharp AS, Michev I, Maisano F, et al. A new technique for vascular access management in transcatheter aortic valve implantation. *Cath Cardiovasc Interv.* 2010;75:784-93.
- 48.Genereux P, Kodali S, Leon MB, et al. Clinical outcomes using a new crossover balloon occlusion technique for percutaneous closure after transfemoral aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:861-7.
- 49.Buchanan GL, Chieffo A, Montorfano M, et al. A "modified crossover technique" for vascular access management in high-risk patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Cath Cardiovasc Interv.* 2013;81:579-83.
- 50.Curran H, Chieffo A, Buchanan GL, et al. A comparison of the femoral and radial crossover techniques for vascular access management in transcatheter aortic valve implantation: the Milan experience. *Cath Cardiovasc Interv.* 2014;83:156-61.
- 51.Garcia E, Martin-Hernandez P, Unzue L, et al. Usefulness of Placing a Wire From the Contralateral Femoral Artery to Improve the Percutaneous Treatment of Vascular Complications in TAVI. *Rev Espanola Cardiol* 2014;67:410-2.

52. Vavuranakis M, Kalogeras K, Vrachatis D, et al. Inferior epigastric artery as a landmark for transfemoral TAVI. Optimizing vascular access? *Cath Cardiovasc Interv.* 2013;81:1061-6.
53. Genereux P, Head SJ, Hahn R, et al. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1125-36.
54. Vlachojannis GJ, Mehran R. Post TAVI paravalvular regurgitation: can we stop the leak? *Cath Cardiovasc Interv.* 2011; 78:444-5.
55. Vavuranakis M, Aznaouridis K, Stefanadis C. Percutaneous transcatheter therapy of noncoronary structural cardiac disease. *Hellenic J Cardiol* 2013;54:455-63.
56. Nguyen G, Leipsic J. Cardiac computed tomography and computed tomography angiography in the evaluation of patients prior to transcatheter aortic valve implantation. *Curr Opin Cardiol* 2013;28:497-504
57. 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. *Circulation Cardiovasc Interv.* 2008;1:74-81
58. Husser O, Holzamer A, Resch M, et al. Prosthesis sizing for transcatheter aortic valve implantation-- comparison of three dimensional transesophageal echocardiography with multislice computed tomography. *Int J Cardiol.* 2013;168:3431-8.
59. John D, Buellesfeld L, Yuecel S, et al. Correlation of Device landing zone calcification and acute procedural success in patients undergoing transcatheter aortic valve implantations with the selfexpanding CoreValve prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:233-43.
60. Nombela-Franco L, Rodes-Cabau J, DeLarochelliere R, et al. Predictive factors, efficacy, and safety of balloon post-dilation after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:499-512.
61. Schultz C, Rossi A, van Mieghem N, et al. Aortic annulus dimensions and leaflet calcification from contrast MSCT predict the need for balloon postdilatation after TAVI with the Medtronic CoreValve prosthesis. *EuroIntervention.* 2011;7:564-72.

62. Vavuranakis M, Kariori M, Aznaouridis K, et al. "String sign": a mismatch of currently available self-expandable valve and the annulus sizing? *Int J Cardiol.* 2014;171:e28-30.
63. Reinthaler M, Empen K, Busch M, et al. How should I treat severe paravalvular leakage after TAVI? *EuroIntervention.* 2013; 9:650-3.
64. Leon MB, Gada H, Fontana GP. Challenges and future opportunities for transcatheter aortic valve therapy. *Progr Cardiovasc Dis.* 2014;56:635-45.
65. Pagnotta P, Ferrante G, Presbitero P. Rescue "valve in valve" implantation after late onset corevalve cusp rupture leading to acute massive aortic insufficiency. *Cath Cardiovasc Interv.* 2011.
66. Michiels R. CoreValve ReValving System for Percutaneous Aortic Valve Replacement. In: Serruys PW, Piazza N, Cribier A, Webb J, Laborde JC, De Jaegere P, editors. *Transcatheter Aortic Valve Implantation: Tips and Tricks to Avoid Failure.* New York, USA: Informa Healthcare USA, Inc., 2010:94-101.
67. Moreno R, Dobarro D, Lopez de Sa E, et al. Cause of complete atrioventricular block after percutaneous aortic valve implantation: insights from a necropsy study. *Circulation.* 2009;120:e29-30.
68. Fraccaro C, Buja G, Tarantini G, et al. Incidence, predictors, and outcome of conduction disorders after transcatheter self-expandable aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2011;107:747-54.
69. Pereira E, Ferreira N, Caeiro D, et al. Transcatheter aortic valve implantation and requirements of pacing over time. *PACE.* 2013;36:559-69.
70. Ghanem A, Kocurek J, Sinning JM, et al. Novel approaches for prevention of stroke related to transcatheter aortic valve implantation. *Exp Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11:1311-20. 65
71. Fanning JP, Wesley AJ, Platts DG, et al. The silent and apparent neurological injury in transcatheter aortic valve implantation study (SANITY): concept, design and rationale. *BMC Cardiovasc Disorders.* 2014;14:45
72. Haussig S, Schuler G, Linke A. Worldwide TAVI registries: what have we learned? *Clin Res Cardiol.* 2014;103:603-12.
73. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann FJ, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter

- aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. JAMA. 2014;311:1503-14
74. Masson JB, Kovac J, Schuler G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: review of the nature, management, and avoidance of procedural complications. JACC Cardiovasc Interv. 2009;2:811- 20.
 75. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. LA Fleisher, FH Jneid, TM Sundt III... - JOURNAL OF THE ..., 2017 - Vol. 63, No. 22, 2014 pages:75-79
 76. 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;363:1597–607.
 77. 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; 364:2187–98.
 78. [Valvular disease: PARTNER cohort A-TAVR is an option for operable severe aortic stenosis.](#) A King - Nature reviews. Cardiology, 2011 - ncbi.nlm.nih.gov. Nat Rev Cardiol. 2011 Jun 21;8(8):422. Valvular disease:PARTNER cohort A-TAVR is an option for operable severe aortic stenosis. King A. Comment on N Engl J Med. 2011 Jun 9;364(23):2187-98.
 79. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. . Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. N Engl J Med. (2011)364:2187–98. 10.1056/NEJMoa1103510 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
 80. Dharam J. Kumbhani, Placement of Aortic Transcatheter Valves (Cohort B): Transfemoral TAVR vs. Medical Management | Clinical Trial - PARTNER Cohort B: Transfemoral TAVR vs. Medical Management, Oct 24, 2017, AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

81. Elmariah S, Palacios IF, McAndrew T, Hueter I, Inglessis I, Baker JN, Kodali S, Leon MB, Svensson L, Pibarot P, Douglas PS, Fearon WF, Kirtane AJ, Maniar HS, Passeri JJ; PARTNER Investigators. [Outcomes of transcatheter and surgical aortic valve replacement in high-risk patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction: results from the Placement of Aortic Transcatheter Valves \(PARTNER\) trial \(cohort A\)](#). *Circ Cardiovasc Interv*. 2013 Dec;6(6):604-14.
82. Martin B. Leon, Craig R. Smith, Michael Mack, Craig Miller, Jeffrey W. Moses, Lars G. Svensson., E. Murat Tuzcu, John G. Webb, Gregory P. Fontana, Raj R. Makkar, David L. Brown, Peter C. Block, et al., for the PARTNER Trial Investigators: "Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery" [October 21, 2010](#), *N Engl J Med* 2010; 363:1597-1607
83. [SR Kapadia](#), MB Leon, [RR Makkar](#), EM Tuzcu et al "5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised ... *The Lancet*, 2015 – Elsevier VOLUME 385, ISSUE 9986, Pages:2485-2491, june 2015
84. Leon MR, Smith CR, Mack M, et al." Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery." *N Engl J Med* 2010;363:1597–607, with information from Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012;366:1696–704
85. D Adams, J Popma, M Reardon, Steven J. Yakubov, Joseph S. Coselli et al." [Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis](#)" [May 8, 2014](#) *N Engl J Med* 2014; 370:1790-1798
86. JM Sinning, N Werner, [G Nickenig](#), E Grube – "[Transcatheter aortic valve implantation: the evidence](#)" November 2012 [Heart \(British Cardiac Society\)](#) 98(Suppl 4):iv65-iv72
87. L Voigtländer, M Seiffert "Expanding TAVI to low and intermediate risk patients" *Frontiers in cardiovascular medicine*, July 2018 volume 5:article:92
88. Silaschi M, Conradi L, Seiffert M, Schnabel R, Schön G, Blankenberg S, Reichenspurner H, Diemert P, Treede H "Predicting Risk in Transcatheter Aortic

- Valve Implantation: Comparative Analysis of EuroSCORE II and Established Risk Stratification Tools” Thorac Cardiovasc Surg. 2015 Sep; 63(6):472-8. Eur Heart J. 2017 Sep 21; 38(36):2739-2791.
89. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG, “Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients”, N Engl J Med. 2016 Apr 28; 374(17):1609-20.
 90. 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 AllComers NOTION Randomized Clinical Trial.” J Am Coll Cardiol. 2015;65:2184-94
 91. [Grigorios Tsigkas](#), [Stefanos Despotopoulos](#), [Athanasios Makris](#), [Ioanna Konari](#), [Stylianos Armylagos](#), [Periklis Davlouros](#), and [George Hahalidis](#) "Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis: A Considered Opinion” The Annals of Thoracic Surgery, Volume 100, Issue 5, November 2015, Pages 1976
 92. VH Thourani, J Forcillo, WY Szeto, SK Kodali et al “[Outcomes in 937 intermediate-risk patients undergoing surgical aortic valve replacement in PARTNER-2A](#)”- The Annals of thoracic surgery [Volume 105, Issue 5](#), May 2018, Pages 1322-1329
 93. Reardon MJ, et al. "Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients". The New England Journal of Medicine. 2017. epub 2017-03-17:1-11.
 94. M Seiffert, T Walther, C Hamm, V Falk, N Frey, H Thiele “ The DEDICATE Trial: an independent all-comers trial of transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement in patients at low to intermediate risk”, Eur Heart J, Volume 40, Issue 4, 21 January 2019, Pages 331–333
 95. MJ Mack, MB Leon, VH Thourani et al “[Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients](#)” N. Engl. J. Med. 2019; 380: 1695-1705

96. Thyregod HG, Ihlemann N, Jørgensen TH, et al. "Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes From the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) Randomized Clinical Trial in Lower Surgical Risk Patients" *Circulation*. 2019;139:2714–2723
97. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al., on behalf of the Evolut Low Risk Trial Investigators. "Transcatheter Aortic-Valve Replacement With a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients." *N Engl J Med* [2019;380:1706-15](#).
98. Otto CM. "Informed Shared Decisions for Patients With Aortic Stenosis." *N Engl J Med* [2019;380:1769-70](#).
99. Dr. Michael J. Reardon "Evolut Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation in Low Risk Patients - Evolut Low Risk" The American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC 2019), New Orleans, LA, March 17, 2019.
100. B Khialani, P MacCarthy – "[Transcatheter management of severe aortic stenosis during the COVID-19 pandemic](#)" *Heart* (British Cardiac Society) · June 2020; 0:1–8.
101. [Zouhair Rahhab](#), [Nahid El Faquir](#), [Didier Tchetché](#), [Victoria Delgado](#), [Susheel Kodali](#), [E. Mara Vollema](#), [Jeroen Bax](#), [Martin B. Leon](#) & [Nicolas M. Van Mieghem](#) "Expanding the indications for transcatheter aortic valve implantation" [Nature Reviews Cardiology](#) volume 17, pages75–84(2020)
102. K Phan, S Wong, S Phan, H Ha, P Qian – "[Transcatheter aortic valve implantation \(TAVI\) in patients with bicuspid aortic valve stenosis—systematic review and meta-analysis](#)" *Heart Lung Circulation*, 2015 Jul;24(7):649-59
103. Ong SH, Bauernschmitt R, Schuler G, Mueller R. Short- and mid-term safety and effectiveness of transcatheter aortic valve implantation in a failing surgical aortic bioprosthesis. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2012;42:268-76; discussion 276.
104. Linke A, Woitek F, Merx MW et al. Valve-in-valve implantation of Medtronic CoreValve prosthesis in patients with failing bioprosthetic aortic valves. *Circulation Cardiovascular interventions* 2012;5:689-97.
105. Duncan A, Davies S, Di Mario C, Moat N. Valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation for failing surgical aortic stentless bioprosthetic valves: A

- single-center experience. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2015;150:91-8.
106. Holmes DR, Jr., Mack MJ, Kaul S et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/ STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59:1200-54
107. Κ. Τούτουζας, Γ. Λατσιος, Ε. Βαβουρανακης, Δ. Τούσουλης et al “Συμφωνία (Consensus) Ειδικών για τη Διαδερμική Εμφύτευση Αορτικής Βαλβίδας “Διακαθετηριακές θεραπείες καρδιακών βαλβίδων, ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ, ΜΑΡΤΙΟΣ-ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2018,σελ16-17
108. Neil Ruparelia, Bernard David Prendergast “Technical aspects of transcatheter aortic valve implantation (TAVI)”, *E-journal of Cardiology Practice* Vol. 14, N° 5 - 08 Mar 2016.
109. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, Fleisher LA, Froehlich JB, Gusberg RJ, Leppo JA, Ryan T, Schlant RC, Winters WL Jr, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC Jr; American College of Cardiology; American Heart Association. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol.* 2002 Feb 6;39(3):542-53.
110. Μάλλιος Κ. Στένωση αορτής και εξωκαρδιακές εγχειρήσεις 2. <https://www.hygeia.gr/stenosi-aortis-kai-eksokardiakes-egxeiriseis-2/>
111. Lindman BR, Otto CM. Time to treat hypertension in patients with aortic stenosis. *Circulation.* 2013;128(12):1281-3.
112. Κατσή Β. , Καλλικάζαρος Ι. Αρτηριακή υπέρταση και αορτική στένωση Ελληνική καρδιολογική επιθεώρηση σελ 134-135
113. Bonow RO, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of

Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and interventions and the Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2006; 48:E1-E148.

114.GriffinB.,Menon V. Manual of Cardiovascular Medicine,5th edition,Wolters Kluwer,China 2019