

Katetrová léčba aortální stenózy, indikace a selekční kritéria pro chlopeň Edwards Sapien™

Josef Bis

I. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

Katetrová léčba významné aortální stenózy je indikována pro nemocné s vysokým rizikem perioperační mortality při kardiochirurgické náhradě aortální chlopně (Euroscore > 15–20 %). Pacienti musí podstoupit komplexní vyšetření zahrnující jícnovou echokardiografii, angiografii nebo CT pánve k určení techniky výkonu – transfemorální nebo transapikální implantace. Definitivní indikaci řídí mezioborová komise kardiochirurgů a kardiologů. Dle dostupných dat je při dobrém výběru pacientů a zvládnutí techniky výkonu 30denní mortalita v závislosti na přístupu 6–10 %. Ve skupině 12 pacientů implantovaných v roce 2009 ve FN Hradec Králové žádný nezemřel v souvislosti s výkonem nebo na kardiální příčinu.

Klíčová slova: aortální stenóza, katetrová léčba aortální stenózy, Euroscore.

Catheter treatment of aortic stenosis, indications and selections criteria for the Edwards Sapien™ valve

Catheter based treatment of severe aortic stenosis is indicated for patients with a high risk of surgical mortality (Euroscore > 15–20%). All candidates have to be examined by transoesophageal ultrasound, angiography or CT of iliac vessels for determination of transfemoral or transapical implantation. Final indication of aortic valve is ruled by committee of cardiac surgeons and cardiologists. Thirty-day mortality in well selected population and skilled centres is 6–10 %. There were neither periprocedural nor cardiac course of death in a group of 12 patients in whom Edwards Sapien™ valve was implanted in 2009 in FN Hradec Kralove.

Key words: aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, Euroscore.

Interv Akut Kardiolog 2010; 9(2): 90–93

Chirurgická náhrada aortální chlopně pro izolovanou významnou aortální stenózu je v současné době zatížena nízkým rizikem perioperační mortality a morbidita velmi dobrými výsledky i ve skupině pacientů přes 80 let věku (1). Naopak mortalita chirurgicky neléčených pacientů s významnou aortální stenózou je téměř 40 % během prvního roku (2).

S prodlužujícím se věkem populace a přidruženými komorbiditami se zvyšuje perioperační riziko. Až 1/3 pacientů s významnou Ao stenózou ve věku nad 70 let není kauzálně léčena (3, 4).

Jako vysoce riziková jsou pacienti s kalkulovaným logistickým EUROSCORE ≥ 20 (v poslední době ≥ 15) (5) nebo STS skóre ≥ 10 (6).

Chirurgická léčba je technicky neschůdná u pacientů s porcelánovou aortou (bez ohledu na riziko), problematická je po ozáření hrudníku nebo při těžkém morfologickém poškození hrudní stěny (kyfaskolióza). S vyšším rizikem je reoperace při zachovalých aortokoronárních bypassech nebo restenóza u nemocných s bioprotézou v aortální pozici.

Jako příklad rizikového pacienta lze zvolit 77letého muže po chirurgické revaskularizaci, který má dysfunkci levé komory (45 %), zachovalé aortokoronární bypassy a dlouhodobě užívá β 2-mimetika a inhlační steroidy pro chronickou obstrukční plicní nemoc. Jeho logistické

Euroskóre predikované mortality je 25,61 % (obrázek 1).

V geriatrické medicíně se užívá k hodnocení klinického stavu pacienta index fragility zahrnující devět nezávislých prediktorů mortality: věk ≥ 80 let, ženské pohlaví, nízkou fyzickou aktivitu, komorbiditu, senzorický deficit, obvod lýtky < 31 cm, obtíže s běžnou denní aktivitou, chůze a výkonnostní test ≤ 24 , pesimistický náhled na zdravotní stav (7, 8, 9). Index určuje hospitalizační prognózu dalšího vývoje starších nemocných a popisuje vulnerabilitu starší populace před operačním výkonem (10, 11). Není součástí indikace, ale může sloužit jako pomocný ukazatel u hraničních stavů.

Indikace k perkutánní implantaci aortální chlopně

K výkonu jsou indikováni nemocní (zejména věku > 70 resp. 80 let) s degenerativní

symptomatickou významnou aortální stenózou, kteří byli odmítnuti k chirurgické léčbě (významná AoS je definována jako indexovaná plocha aortálního ústí $< 0,5$ – $0,6$ cm²/m² nebo plocha $< 1,0$ cm² absolutně). Důvodem odmítnutí může být vysoké riziko operačního výkonu nebo technická nemožnost provedení chirurgické operace.

Je nutné zjistit, zda je pacient vhodným kandidátem katetrové implantace aortální chlopně a jestliže ano, je dalším krokem volba přístupu – implantace chlopně punkcí společné femorální tepny = transfemorální přístup nebo z minitorakotomie a punkcí hrotu levé komory = transapikální přístup. Pacienti musí podstoupit jícnovou echokardiografii s přesným změřením aortálního anulu (detailně viz článek Polanský P. Echokardiografie při perkutánní náhradě aortální chlopně), koronarografické a katetrizační vyšetření, aortografii a angiografické zobrazení

Obrázek 1. Ukázka výpočtu logistického ES predikované mortality pro 77letého pacienta, s mírnou dysfunkcí LK, zachovalými aortokoronárními bypasy, léčenou CHOPN (<http://www.euroscore.org/calc.html>)

Patient related factors		Cardiac related factors	
Age (years)	77	Unstable angina ^a	No
Gender	Select	L.V. function	Moderate
Chronic pulmonary disease ¹	Yes	Recent MI ^b	No
Extracardiac arteriopathy ²	No	Pulmonary hypertension ^c	No
Neurological dysfunction ³	No		
Previous Cardiac Surgery	Yes	Emergency ^d	No
Creatinine > 200 µmol/L	No	Other than isolated CABG	Yes
Active endocarditis ^e	No	Surgery on thoracic aorta	No
Critical preoperative state ^f	No	Post infarct septal rupture	No

Logistic EuroSCORE

25.61 %

Notes: Legend is now default calculator

Calculate Clear

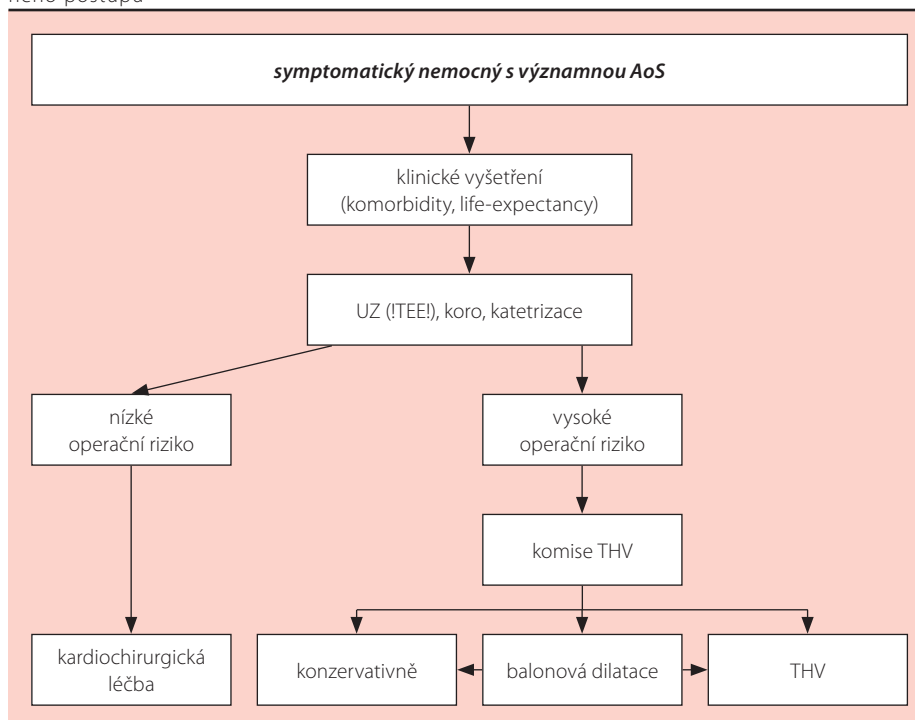
pánevního řečiště nebo lépe spirální angio CT aorty a pánve.

Aortografie slouží k posouzení kalcifikací v aortálních cípech, polohy kořene aortální chlopně (horizontální nebo vertikální), určení angiografické projekce, ve které se zobrazí všechny tři cípy do jedné roviny. Vždy je nutné zhodnotit přítomnost excesivního množství kalcifikací v cípech sahajících do blízkosti odstupů koronárních tepen – zejména při nízkém odstupu kmene levé věnčité tepny. Při pochybnostech o velikosti chlopně je možné použít nástřík do aortálního kořene během dilatace aorty balonem; se znalostí velikosti balonu je možné upřesnit velikost chlopně a současně vyloučit přesun kalcifikovaných hmot do ostií koronárních tepen.

Velikost a kvalita pánevního řečiště určuje provedení výkonu transfemorálně nebo transapikálně. Pro bezpečné provedení transfemorální implantace chlopně Edwards Sapien o velikosti 23 mm je nutný minimální průměr pánevních tepen 7 mm, pro velikost chlopně 26 mm minimálně 8 mm. Z hlediska kvality tepen, je nutné hodnocení tortuozity a zejména kalcifikací. Masivní kalcifikace v oblasti bifurkace ilických tepen limitují možnost transfemorální implantace a jsou významným rizikovým faktorem závažných krvácivých periprocedurálních komplikací, které až v 50 % případů mohou končit fatálně. Ke zobrazení kalcifikací v tepnách je lépe užít spirální CT, angiografie nemusí distribuci kalcifikací dobře zhodnotit. Nedostatečný průměr tepen, excesivní kalcifikace, přítomnost významných tortuozit a anamnéza předchozího rekonstrukčního výkonu na tepnách (chirurgicky i endovaskulárně) je indikací k provedení transapikální implantace. 10. 3. 2010 byly v České republice uvedeny stent chlopně Edwards Sapien XT® na bázi chrom-kobaltového stentu, nejprve o velikostech 23 a 26 mm, během roku se očekává velikost 20 a 29 mm. Tyto chlopně jsou zaváděny novým systémem NovaFlex®, který v základní velikosti bude vyžadovat 18 F zavaděč. Širší spektrum velikostí a minimální velikost pánevního řečiště pro transfemorální implantaci 6 mm, zvýší počet transfemorálních implantací a rozšíří dostupnost tohoto přístupu pro větší skupinu pacientů.

Přidružená ischemická choroba srdeční s koronární aterosklerózou (stenóza kmene > 50%, ostatních tepen > 70%) musí být řešena před provedením chlopní implantace, minimální odstup od PCI při použití bare metal stentu je 30 dní.

Obrázek 2. Hodnocení pacienta s významnou symptomatickou Ao stenózou, indikace léčebného postupu



Kontraindikace katetrové implantace

Základní kontraindikací je velikost anulu < 18 mm nebo > 24,5 mm, bikuspidní nebo unikuspidní aortální chlopně. Problematická je absence kalcifikací, pro riziko uvolnění stentchlopně, nebo naopak excentrické excesivní kalcifikace, které mohou protrudovat do ostií koronárních tepen s rizikem jejich kompletního uzávěru. Implantace není indikována ani v případě neřešitelné závažné koronární aterosklerózy a při kombinované vadě s dominancí insuficience (> 3+). Stent chlopně nelze implantovat při těžké hypertrofii báze septa (riziko shiftu stent chlopně do aorty během implantace a riziko dynamické obstrukce po výkonu), nebo při neřešené hypertrofické obstrukční kardiomyopatii. Výkon není indikován při dysfunkci LK s EF < 20 %. Také významná mitrální insuficience v přítomnosti organické mitrální vady je kontraindikací výkonu. Funkční mitrální vada v důsledku zatížení levé komory po vyřešení aortální stenózy většinou regreduje a nebývá důvodem k odmítnutí pacienta (při rozpacích lze užít balonovou valvuloplastiku s hodnocením vývoje Mi insuficience).

K obecným kontraindikacím patří přítomnost infekční endokarditidy, poruchy hemokoagulace nebo haemorragická diatéza, přítomnost trombu v hrotu levé komory, aktivní krvácení do GIT, akutní tromboembolická choroba, recentní cévní mozková příhoda, akutní infarkt myokardu do 1 měsíce a jiné závažné onemocnění limitující prognózu pacienta.

Katetrové implantace srdeční chlopně by měly být prováděny ve vybraných centrech s velkým počtem výkonů, vybavené katetrizační laboratoří se zkušenostmi v nekoronárních intervencích a kardiochirurgickým pracovištěm se zkušenostmi s operací chlopní u rizikových nemocných (12).

Postup u pacientů ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové

Nemocný s významnou aortální stenózou je vyšetřen a zjištěno jeho operační riziko. V případě vysokého rizika, nebo je-li nemocný odmítnut ke kardiochirurgickému výkonu, je prezentován na komisi pro transkatetrovou implantaci chlopní (komise THV).

Komise THV byla ustavena v prosinci 2008, zasedá 1x měsíčně (vždy první pondělí v měsíci). Komise na základě zhodnocení všech rizik doporučuje pacientům kardiochirurgickou léčbu, konzervativní léčbu nebo paliativní balonovou valvuloplastiku s přehodnocením klinického efektu paliativního výkonu za 3 měsíce (obrázek 3). Kohorta pacientů, kterými se komise zabývá, je obecně vyššího věku (70 let a výše), jde až na výjimky vždy o pacienty polymorbidní s kombinacemi onemocnění kardiovaskulárního aparátu, ale také plic a pohybového systému.

Kritéria hodnocení komise THV:

1. reevaluace rizika a benefitu chirurgické léčby Ao stenózy,
2. podíl Ao vady na symptomatologii a zlepšení symptomatologie po vyřešení Ao vady;

je hodnocen spolupodíl jiných významných chlopenních vad – zejména významná mitrální a trikuspidální insuficience pacienta limitují symptomaticky i prognosticky i při vyřešení Ao stenózy. Při rozpacích o reverzibilitě funkce LK, mitrálních vad nebo podílu stenózy na symptomech je pacientům indikována balonová valvuloplastika,

3. zhodnocení prognózy života – odhad 2–5 let,
4. morfologické zhodnocení velikosti anulu (pro chlopeň velikosti 23 mm anulus 19–21 mm, pro chlopeň velikosti 26 mm anulus 21–24,5 mm),
5. morfologické zhodnocení pánevního řečiště – min. diametr a přítomnost kalcifikací ve stěně, toto hodnocení je určující pro transfemorální nebo transapikální implantaci Ao chlopně.

Role balonové valvuloplastiky

Balonová valvuloplastika byla poprvé provedena prof. Cribierem v roce 1985 (13). Počáteční nadšení symptomatického efektu bylo zklamáno absencí efektu na prognózu dlouhodobou (14). Tento výkon je dnes ve FN HK užíván ve výběru pacientů, kteří budou profitovat z výkonu na aortální chlopni. Je prováděn:

1. u nemocných s kritickou vadou a často i dysfunkcí LK nebo významnou mitrální insuficiencí, posouzení reverzibility dysfunkce a mitrální vady,
2. u pacientů s nejasným profitem z katetrové léčby, výběr pacientů,
3. u pacientů s hraničními hodnotami významnosti Ao stenózy (zejména při dysfunkci LK) a typickou symptomatologií,

Tabulka 1. Indikační výsledky nemocných hodnocených komisí THV ve FN HK

	N	%
prezentovaní pacienti	39	100
přijetí pacienti celk.	22	57
primárně přijatí	18	46
■ pacienti s anulem > 24,5 mm	5	12
přijetí po dilataci Ao	4	10
odmítnutí pacienti		
primárně odmítnutí	21	54
indik. paliativní dilatace	9	23
komplexní postižení/anatomie	5	12
Komorbidity	7	
■ imobilní pacienti	2	5
■ celkově špatný stav	5	12
akceptovaný pacient odmítl	2	-

4. jako bridge u závažného stavu k definitivnímu řešení.

Za 3 měsíce po výkonu je zjišťován efekt paliativní léčby na celkový klinický stav, vývoj LK a přidružených vad. V případě profitu z dilatace bývají pacienti zařazeni do programu THV, v opačném případě bývá indikován pouze konzervativní postup.

Výsledky komise THV

Za období 12/2008–6/2009 bylo prezentováno na komisi THV celkem 39 pacientů. Z nich 22 pacientů (56 %) bylo přijato k indikaci transkatetrové implantace. Osmnáct pacientů (46 %) bylo přijato primárně na základě splnění indikace, 4 pacienti (10%) byli přijati po paliativní dilataci Ao chlopně podle zlepšení funkčního stavu. Primárně odmítnuto bylo 21 pacientů (54 %) – z nich 9 (23 %) bylo indikována k paliativní dilataci a přehodnocení stavu za 3 měsíce.

Důvody odmítnutí pacientů – 5 pacientů (12%) pro komplexní postižení srdce + nevhodná anatomie pro implantaci chlopně ES. Sedm pacientů bylo odmítnuto pro komorbidity – z nich 2 byli dlouhodobě imobilní pro postižení pohybového aparátu, 5 pro celkově špatný stav s nízkou life-expectancy. Dva z indikovaných pacientů odmítli.

Z našich zkušeností s touto skupinou závažně nemocných pacientů vyplývá, že minimálně 50 % pacientů není indikováno k transkatetrové implantaci chlopně na základě klinického stavu či anatomické limitace, 10 % pacientů může být indikováno po přehodnocení funkčního stavu na základě balonkové dilatace Ao chlopně.

Výsledky katetrové implantace Ao chlopně

Katetrizační implantace byla zahájena ve FN Hradec Králové v polovině ledna 2009 dvěma úspěšnými transfemorálními implantacemi Ao chlopně. V současné době byla provedena transfemorální implantace u 7 pacientů, u 5 pacientů transapikální.

Průměrný věk pacientů byl 80 ± 3,5 roku (medián 81 let), hodnota ES 22 ± 9,7 (medián 20).

Po implantaci aortální chlopně je katetrizačně měřený gradient prakticky nulový, v dlouhodobém sledování je ultrazvukově měřený gradient vrcholový/střední v průměru 27/14 mm Hg. V dosavadním sledování (medián 9 měsíců) došlo u všech pacientů k významnému ústupu námahové dušnosti – ze vstupní hodnoty NYHA III.–IV. na NYHA I.–II.

Z komplikací byla 2x přítomna významná paravalvulární insuficience, 1x řešená postdila-

tací po vhojení stent chlopně, 1x řešená bezprostředně implantací druhé chlopně do chlopně (valve in valve). V časném periprocedurálním období došlo 1x k perikardiální tamponádě (perforací pravé komory elektrodou), 1x k drobné dissekci a. iliaca communis řešená implantací stent graftu, 2x bylo nutné substituovat červený krevní obraz pro výrazné perioperační ztráty při krvácení z třísla. 1x bylo protrahované hojení třísla, 1x byl u transapikální implantace pozorován recidivující pleurální výpotek. Žádný z implantovaných pacientů nezemřel v perioperačním období, v 1 ročním sledování zemřela jedna pacientka na nově vzniklé progresivní neurologické onemocnění.

Z dosud dostupných výsledků studií víme, že katetrová implantace Ao chlopně je technicky schůdná a klinicky využitelná (REVIVE II, REVIVAL). Po zvládnutí nácviku (prvních 25 pacientů) je úspěšnost implantace chlopně až 96%. J. Webb zjistil rozdíl 30denní predikované a reálné mortality u implantovaných pacientů; zatímco predikovaná 30denní mortalita je 28 %, po úspěšné implantaci je mortalita 6% (15). Časně dochází ke vzestupu ejekční frakce, regresi mitrální insuficience a změně NYHA klasifikace (z III–IV na I–II 78 % pacientů). Tato změna trvá i během 1ročního sledování (15, 16). Dvouleté sledování v Kanadské studii zjistilo u invazivně léčených pacientů s STS skóre 9,8% mortalitu 25 % během 1 roku a 35 % během 2 let. V registru FRANCE je nyní dovršeno 6měsíční sledování 224 úspěšně implantovaných pacientů, které dokládá trvalý pokles středního gradientu na 10 ± 5 mm Hg a vzestup efektivního ústí na 1,74 ± 0,47 mm²; 86 % pacientů po implantaci je NYHA I–II.

Výsledky Canadian registru ukazují vysokou úspěšnost implantace (93 %) a nízkou mortalitu za 30 dní (10,4%). Jako indikační kritérium zde bylo vedle Euroscore zohledněno i kritérium fragility, výsledky výsledky pacientů s vysokým indexem fragility byly v mortalitě i periprocedurálních komplikacích stejné jako u pacientů s vysokým ES. V mediánu 8 měsíčního sledování byla mortalita 22,1 %, tento nárůst je je přičítán vysoce rizikové skupině pacientů a prvním implantacím v účastnických centrech (17).

V současné době se čekají výsledky studií Partner EU, Partner US a registru SOURCE. Postmarketingový registr SOURCE zahrnuje 32 center a zatím 1 038 pacientů (nábor stále probíhá). První data ukazují, že zařazení jsou vysoce riziková pacienta s logistickým ES 25,7 % pro transfemorální skupinu (TF) a 29,2 % pro transapikální skupinu (TA). Bezprostřední úspěšnost je 95,6 % v TF a 92,9 % v TA skupině. 30denní mortalita u TF

implantovaných pacientů je 6,3 % vs. 10,3 % u TA implantovaných. Riziko cévní mozkové příhody je okolo 2,5 % v obou skupinách. 30denní mortalita je ve shodě s předchozími publikovanými daty a snižuje se s počtem výkonů a novými generacemi chlopní (18).

Seznam zkratek

ES – EUROSCORE – skorovací systém rizika kardiologické operace (EUROpean Systém for Cardiac Operative Risk Evaluation)

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc

PCI – perkutánní koronární intervence

STS – STS skóre – skorovací systém rizika kardiologické operace dle The Society of Thoracic Surgeons

THV – transkatetrová srdeční chlopeč (transcatheter heart valve)

AoS – aortální stenóza

LK – levá komora

FN HK – Fakultní nemocnice v Hradci Králové

TF – transfemorální

TA – transapikální

Mi – mitrální

EF – ejekční frakce

Práce je podpořena grantem

IGA MZ ČR NS/9741–3 a VZ MZ 00179906.

Literatura

1. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically im-

proved by aortic valve replacement: Results from a cohort of 277 patients aged ≥ 80 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 30(5): 722–727.

2. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical Profile and Natural History of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82(6): 2111–2115.

3. Charlson E, Legedza AT, Hamel MB. Decision-making and outcomes in severe symptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2006; 15(3): 312–321.

4. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation.* 2005; 111(24): 3290–3295.

5. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J.* 2003; 24(9): 882–883.

6. Anderson RP. First publications from the Society of Thoracic Surgeons National Database. *Ann Thorac Surg.* 1995; 57: 6–7.

7. Hogan DB, MacKnight C, Bergman H. Models, definitions, and criteria of frailty. *Aging Clin Exp Res.* 2003; 15(Suppl. 3): 3–29.

8. Rockwood K, Hogan D, MacKnight C. Conceptualisation and measurement of frailty in elderly people. *Drugs Aging.* 2000; 4: 295–302.

9. Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, et al. Development of easy prognostic score for frailty index outcomes in the aged. *Age and Ageing.* 2008; 37: 161–166.

10. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62(7): 722–727.

11. Afalo J, Karunanathan S, Eiseberg MJ, et al. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2009; 103(11): 1616–1621.

12. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eurointervention.* 2008; 4: 193–199.

13. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: An alternative to valve replacement? *Lancet.* 1986; 1: 63–67.

14. NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry Participants. Percutaneous Balloon Aortic Valvuloplasty Acute and 30-Day Follow-up Results in 674 Patients From the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. *Circulation.* 1991; 84: 2383–2397.

15. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation.* 2007; 116(7): 755–763.

16. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, et al. Transcatheter aortic valve implantation. Impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation.* 2009; 119(23): 3009–3016.

17. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk. *J Am Coll Cardiol.* 2010; Epub ahead of print.

18. Martyn T. Updates from the SOURCE registry: echodata, subset analyses, and impact of euroSCORE on Clinical Outcomes. <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=83868>.

MUDr. Josef Bis

I. interní klinika LF UK a FN HK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
bis@fnhk.cz
