

Εναλλακτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις των διαδερμικών μιτροειδικών ενδοπροθέσεων

•👉 **Νικόλαος Π. Σταθάκος**

Καρδιολόγος, Ερευνητής Ανατομείου Ιατρικής Σχολής Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

•👉 **Σοφία Γ. Δαμιανάκη**

Τεχνολόγος Νοσηλεύτρια, ΤΕΠ Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

•👉 **Ιωάννης Α. Λακουμέντας**

Διευθυντής ΕΣΥ, Β' Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

Η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας είναι η πιο κοινή βαλβιδοπάθεια στο γενικό πληθυσμό και, σε νοσηλευόμενους ασθενείς, είναι δεύτερη σε σειρά συχνότητας μετά τη στένωση της αορτικής βαλβίδας. Υπολογίζεται, ότι 4.000.000 Ευρωπαίοι και ίσος αριθμός Αμερικανών πάσχουν από σημαντική ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας, ενώ 250.000 νέες περιπτώσεις εμφανίζονται ετήσια. Η επίπτωση εμφάνισής της στις δυτικές χώρες είναι 1,7% στο γενικό πληθυσμό και 10% σε άτομα ηλικίας >75 ετών.^{1,2}

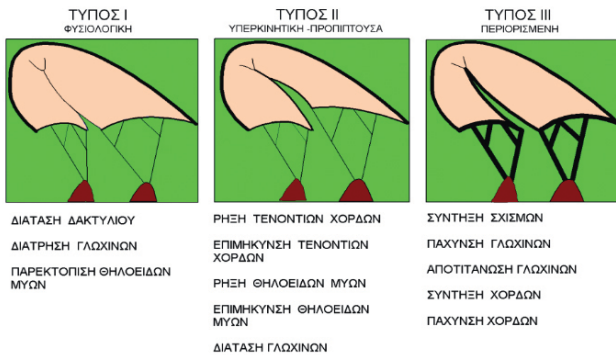
Η φυσιολογική λειτουργία της μιτροειδούς βαλβίδας εξαρτάται από την ανατομική και λειτουργική ακεραιότητα του μιτροειδικού σχηματισμού, ο οποίος αποτελείται από τις μιτροειδικές γλωχίνες, το μιτροειδικό δακτύλιο, τις τενόντιες χορδές και τους θηλοειδείς μύες που εκφύονται από το τοίχωμα της αριστερής κοιλίας. Ανωμαλίες οποιασδήποτε από τις δομές αυτές μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια της βαλβίδας.^{3,4,5}

Η ανεπάρκεια της μιτροειδούς εμφανίζεται, όταν οι μιτροειδικές γλωχίνες αδυνατούν να καλύψουν το στόμιο του μιτροειδικού δακτυλίου κατά τη διάρκεια της συστολής και διακρίνεται σε *χρόνια* ή *οξεία* και *πρωτογενή* (ονομάζεται επίσης *οργανική* ή *εκφυλι-*

στική), προκαλούμενη από τη δυσλειτουργία ενός ή περισσότερων συστατικών στοιχείων της βαλβιδικής συσκευής (π.χ. ρευματική νόσος, πρόπτωση ή "flail" μίας γλωχίνας, λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα με διάτρηση των γλωχίνων, ρήξη τενόντιων χορδών, ρήξη ενός θηλοειδούς μύος) ή *δευτερογενή* μορφή (*λειτουργική* ή *ισχαιμική*), που σχετίζεται με δυσλειτουργία και διάταση της αριστερής κοιλίας. Η *δευτερογενής* μορφή χαρακτηρίζεται από απώλεια του σημείου επαφής των γλωχίνων, ως συνέπεια της διαστολής του μιτροειδικού δακτυλίου, διαστολής ή δυσσυγχρονισμού της αριστερής κοιλίας, με αποτέλεσμα το "τέντωμα" ("tethering") της υποβαλβιδικής συσκευής (τενοντίων χορδών και θηλοειδών μύων). Επίσης υπάρχει και λειτουργική κατάσταση της μιτροειδικής ανεπάρκειας με βάση την ευλυγισία και την κινητικότητα των μιτροειδικών γλωχίνων, κατά Carpentier, όπου στον τύπο I η κινητικότητα των γλωχίνων είναι φυσιολογική (ασβέστωση μιτροειδικού δακτυλίου⁶, διάτρηση γλωχίνας λόγω ενδοκαρδίτιδας, συγγενής παρουσία σχισμής σε γλωχίνα), ενώ στον τύπο II η κινητικότητα των γλωχίνων είναι φυσιολογική, αλλά υπάρχει πρόπτωση ή η βαλβίδα είναι χαλαρή (μυξωματώδης εκφύλιση⁶, ρήξη τενόντιων χορδών, ρήξη

θηλοειδούς μυός). Στον τύπο III υπάρχει περιορισμός της κινητικότητας των γλωχίνων, χωρίζεται σε IIIa (περιορισμός της κινητικότητας στη διαστολή: ρευματική, ιατρογενής (ακτινοβολία, φάρμακα), φλεγμονώδης (συστηματικός ερυθηματώδης λύκος⁷, αντικαρδιολιπίνη κ.λπ.)) και IIIb (περιορισμός της κινητικότητας στη συστολή: μυοκαρδιοπάθεια, μυοκαρδίτιδα, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας). **(Εικόνα 1)**⁸

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΜΙΤΡΟΕΙΔΟΥΣ ΤΥΠΟΙ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΟΣ ΓΛΩΧΙΝΩΝ



Εικόνα 1. Ταξινόμηση ανεπάρκειας μιτροειδούς κατά Carpentier.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΜΙΤΡΟΕΙΔΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ: ΠΛΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗ Ή ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ;

Η πρόγνωση των ασθενών με σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς, που αντιμετωπίστηκαν μόνο με φαρμακευτική θεραπεία, είναι δυσμενής, με μια θνησιμότητα 20% σε 1 έτος και 50% στα 5 χρόνια, με το 90% των επιζώντων ασθενών να νοσηλεύονται για καρδιακή ανεπάρκεια τα 5 πρώτα χρόνια από τη διάγνωση.⁹

Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη χειρουργική διόρθωση της μιτροειδικής ανεπάρκειας (πλαστική επιδιόρθωση ανατομικών στοιχείων της βαλβίδας ή αντικατάστασή της), θεωρώντας την θεραπεία εκλογής τόσο στην εκφυλιστική όσο και στη δευτερογενή μορφή.¹⁰ Μεταξύ των δύο χειρουργικών τεχνικών, η πλαστική επιδιόρθωση της μιτροειδούς είναι, επί του παρόντος, η θεραπεία εκλογής ανεξάρτητα από την αιτιολογία της μιτροειδικής ανεπάρκειας.¹¹ Συγκεκριμένα, από

μια ανάλυση της βάσης δεδομένων της Society of Thoracic Surgeons (STS) προκύπτει πως η πλαστική επιδιόρθωση της μιτροειδούς διενεργείται στο 58% των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για μιτροειδική ανεπάρκεια. Ωστόσο, σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο (PROM~ Predicted Risk Of Mortality $\geq 8\%$ και $<12\%$) και σε ακραίο κίνδυνο (PROM $\geq 12\%$), η αντικατάσταση της βαλβίδας είναι ακόμα η παρέμβαση επιλογής που πραγματοποιείται, αντίστοιχα, στο 79,5% και 84,5% των ασθενών.¹²

Χειρουργική θεραπεία της εκφυλιστικής μιτροειδικής ανεπάρκειας

Στην εκφυλιστική μορφή, η οποία είναι υπεύθυνη για το 60-70% των περιπτώσεων μιτροειδικής ανεπάρκειας, η χειρουργική πλαστική επιδιόρθωση θεωρείται η θεραπεία εκλογής, και η οποία σχετίζεται, εάν είναι αποτελεσματική και έγκαιρη, με μια σημαντική βελτίωση της πρόγνωσης ειδικά στους νεότερους ασθενείς.^{10,13} Αν και δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές σύγκρισης μεταξύ της πλαστικής επιδιόρθωσης και της αντικατάστασης της βαλβίδας, πολλές αναδρομικές μελέτες δείχνουν ότι η πλαστική επιδιόρθωση σχετίζεται με χαμηλότερη περιεπεμβατική θνησιμότητα, καλύτερη διατήρηση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας και απουσία επιπλοκών, που σχετίζονται με την εμφύτευση μιας προσθετικής βαλβίδας (θρομβοεμβολισμός, αιμορραγία δευτερογενής από την αντιπηκτική θεραπεία, λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα), και ότι η διάρκεια της επέμβασης είναι ίση ή μεγαλύτερη από την αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδας.¹⁴

Χειρουργική θεραπεία της λειτουργικής μιτροειδικής ανεπάρκειας

Έχει αποδειχθεί, ότι η σοβαρή λειτουργική μιτροειδική ανεπάρκεια σχετίζεται, σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια, με μια δυσμενέστερη πρόγνωση.¹⁵ Η συζήτηση για τη θεραπεία της λειτουργικής μιτροειδικής ανεπάρκειας (ειδικά στην περίπτωση της ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας), όσον αφορά στο εάν, πως και πότε πρέπει να διορθωθεί, είναι ένα από τα πιο συζητημένα και αμφιλεγόμενα ζητήματα, τα τελευταία χρόνια, στην καρδιοχειρουργική κοινότητα. Η χειρουργική θεραπεία των ασθενών με λειτουργική μιτροειδική ανεπάρκεια και ισχαιμική

μυοκαρδιοπάθεια είναι πράγματι εξαιρετικά περίπλοκη για διαφορετικούς λόγους (υψηλή περιεπεμβατική θνησιμότητα, σοβαρή πρόγνωση αυτής της ομάδας ασθενών παρά την αποτελεσματική χειρουργική επιδιόρθωση, πολυπλοκότητα της επιδιόρθωσης των ανατομικών στοιχείων της βαλβίδας).

Μια παγιωμένη προσέγγιση σε αυτόν τον τύπο της παθολογίας είναι η επιδιόρθωση της βαλβίδας μέσω πλαστικής του μιτροειδικού δακτυλίου, συνδυαζόμενη με μυοκαρδιακή επαναγγείωση.¹⁶ Ωστόσο, παρά την εξαιρετική χειρουργική πλαστική επιδιόρθωση των ανατομικών στοιχείων της μιτροειδούς, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών εμφανίζει βραχυπρόθεσμα μία μέτρια ή σοβαρή υποτροπή (μεταξύ 17% και 37% σε 1 έτος παρακολούθησης- follow up), που επηρεάζει σημαντικά την επιβίωση και τις επανεισαγωγές για νοσηλεία καρδιακής ανεπάρκειας.¹⁷ Γι' αυτό το λόγο, τα τελευταία χρόνια, "επέστρεψε" στη θεραπεία των ασθενών με λειτουργική-ισχαιμική μιτροειδική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας η αντικατάσταση της βαλβίδας, ειδικά εάν σχετίζεται με ένα διαχωρισμό-διχασμό ("splittling") της πρόσθιας μιτροειδικής γλωχίνιας με πλήρη διατήρηση της υποβαλβιδικής συσκευής.

Η μόνη προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη στην οποία πραγματοποιήθηκε, μέχρι σήμερα, σύγκριση μεταξύ χειρουργικής πλαστικής επιδιόρθωσης και αντικατάστασης της βαλβίδας σε ασθενείς με λειτουργική-ισχαιμική μιτροειδική ανεπάρκεια και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας έδειξε ότι, στους 12 μήνες, δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ των δύο χειρουργικών τεχνικών, όσον αφορά στη μείωση του δείκτη συστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας (LVESVI), στη θνησιμότητα σε 30 ημέρες και στη 12μηνη επιβίωση. Το ποσοστό μέτριας ή σοβαρής ανεπάρκειας σε 1 έτος μετά τη χειρουργική επέμβαση ήταν, ωστόσο, πολύ υψηλότερο σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τεχνικές πλαστικής επιδιόρθωσης έναντι των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αντικατάσταση της βαλβίδας (32,6% vs 2,3%, $p < 0,0001$).¹⁸ Άλλες μελέτες, κυρίως του τύπου της αναδρομικής παρατήρησης, επιβεβαίωσαν ένα πιο υψηλό ποσοστό υποτροπής της μιτροειδικής ανεπάρκειας μετά από χειρουργική επέμβαση πλαστικής επιδιόρθωσης της βαλβίδας, υποδηλώνοντας, ωστόσο, ότι το

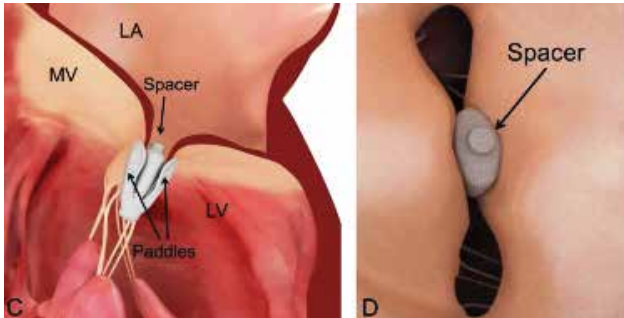
περιεγχειρητικό και μακροπρόθεσμο ποσοστό θνησιμότητας μπορεί να είναι μικρότερο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πλαστική επιδιόρθωση της βαλβίδας, σε σύγκριση με εκείνο των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική αντικατάστασή της.¹⁹ Είναι, όμως, απαραίτητο να ληφθεί υπόψιν, ότι στην κλινική πρακτική η χειρουργική αντικατάσταση συχνά προορίζεται για τους πιο επισφαλείς ασθενείς, με υψηλό περιεγχειρητικό κίνδυνο και με πολλές συννοσηρότητες.

Σε ασθενείς με σοβαρή λειτουργική/ισχαιμική ανεπάρκεια, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση επαναγγείωσης μέσω αορτοστεφανιαίου bypass, οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν επίσης τη χειρουργική διόρθωση της μιτροειδικής ανεπάρκειας, χωρίς να καθορίζουν αν αυτή πρέπει να γίνει με πλαστική επιδιόρθωση ή αντικατάσταση της βαλβίδας.¹⁰ Σε περίπτωση που ο ασθενής δεν χρειάζεται μία ταυτόχρονη επέμβαση επαναγγείωσης μέσω bypass, λαμβάνοντας υπόψιν τα λίγα στοιχεία πρόγνωσης για την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής πλαστικής διόρθωσης της δευτερογενούς (λειτουργικής ή ισχαιμικής) σοβαρής μιτροειδικής ανεπάρκειας, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν να ληφθεί υπόψιν η χειρουργική επέμβαση, μόνο όταν ο περιεγχειρητικός κίνδυνος είναι μικρός και σε περίπτωση επιμονής των σημείων και συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένου του καρδιακού επανασυγχρονισμού, εάν είναι απαραίτητο).¹⁰

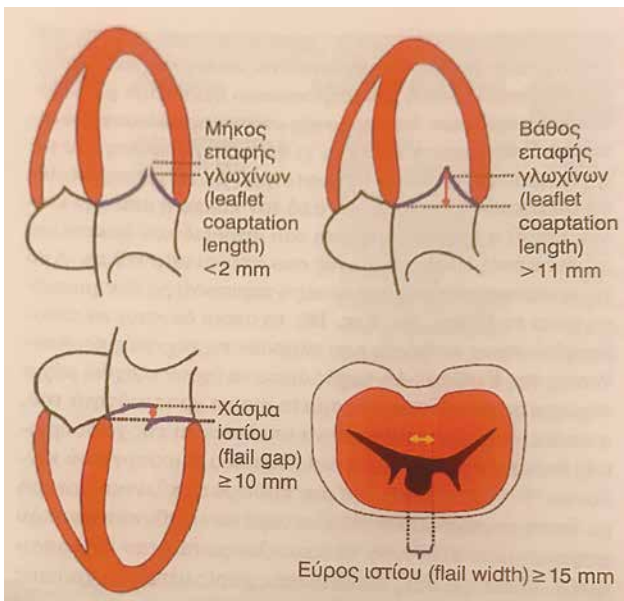
ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΠΛΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΗΣ ΜΙΤΡΟΕΙΔΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η παρουσία συννοσηρότητας και ο υψηλός περιεγχειρητικός κίνδυνος αποκλείουν τη δυνατότητα παρέμβασης στο 50% των ασθενών με σοβαρή ανεπάρκεια.^{10,20} Γι' αυτούς τους ασθενείς η διαδερμική πλαστική επιδιόρθωση της βαλβίδας (TMVr, Transcatheter Mitral Valve repair) αποδείχθηκε εξίσου αποτελεσματική με τη χειρουργική επέμβαση. Η πολυπλοκότητα που χαρακτηρίζει την ανατομία και την παθοφυσιολογία της βαλβιδικής συσκευής κατέστησε, όμως, απαραίτητη την ανάπτυξη διαφορετικών συσκευών, που είχαν ως στόχο τη θεραπεία ενός ή περισσότερων πιθανών υποκείμενων μηχανισμών της μιτροειδικής ανεπάρκειας:

1) πλαστική επιδιόρθωση με συσκευή που "συρράπτει" (ενώνει) τις δύο γλωχίνες (edge-to-edge) (**Εικόνα 2**). Υπάρχουν δύο συσκευές μέχρι σήμερα, το MitraClip σύστημα της Abbott Vascular, με >80.000 τοποθετήσεις παγκοσμίως, το οποίο δύναται να τοποθετηθεί στους ασθενείς που πληρούν τις τεχνικές προϋποθέσεις της **Εικόνας 3**, και το νέο σύστημα PASCAL της Edward Lifesciences.²¹



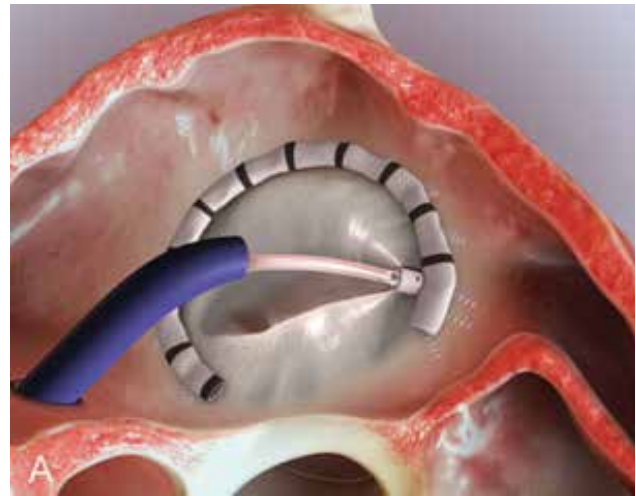
Εικόνα 2 C,D. Edge to edge επιδιόρθωση μιτροειδούς βαλβίδας.



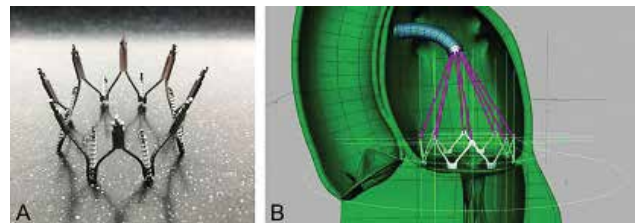
Εικόνα 3. Μορφολογικές προϋποθέσεις εμφύτευσης MitraClip.

2) Άμεση ή έμμεση βαλβιδοπλαστική. Με τη διαδερμική άμεση βαλβιδοπλαστική τοποθετείται συνθετικός ενισχυτικός δακτύλιος, που υποστηρίζει τον ανατομικό μιτροειδικό δακτύλιο (annulus), απ' όπου εκφύονται οι δύο μιτροειδικές γλωχίνες, οπότε μικραίνει το κενό ανάμεσά τους σε περίπτωση δευτερογενούς

(λειτουργικής ή ισχαιμικής) μιτροειδικής ανεπάρκειας (**Εικόνες 4 και 5**, Edwards Cardioband mitral reconstruction system, Millipede IRIS complete annuloplasty ring). Στη διαδερμική έμμεση βαλβιδοπλαστική τοποθετούνται συσκευές που ασκούν εξωτερικά περιμετρική δύναμη στο μιτροειδικό δακτύλιο (Carillon Mitral Contour System και MVRx ARTO System).



Εικόνα 4. Διαδερμική άμεση βαλβιδοπλαστική.



Εικόνα 5. Συνθετικός ενισχυτικός δακτύλιος.

3) Εμφύτευση NeoChord μέσω μειωμένης τομής στο στήθος, στο επίπεδο του μεσοπλευρίου χώρου (Transapical, διακορυφαία προσέγγιση).²² Εκτός από τις προαναφερθείσες συσκευές, που έχουν ήδη αποκτήσει τη σήμανση της Ευρωπαϊκής Συμμόρφωσης (CE), πολλές άλλες είναι υπό ανάπτυξη.

Το MitraClip ήταν η πρώτη συσκευή που εισήχθη στη θεραπευτική διαδερμική επιδιόρθωση της μιτροειδικής ανεπάρκειας τόσο της πρωτογενούς όσο και της δευτερογενούς. Εγκρίθηκε το 2008 στην Ευρώπη και το 2013 στις Ηνωμένες Πολιτείες, και εκτιμάται ότι περισσότερο από 50.000 ασθενείς थे-

ραπεύθηκαν με αυτή τη συσκευή μέχρι σήμερα. Η διαδικασία εμφύτευσης του MitraClip αναπτύχθηκε με την αναπαραγωγή της τεχνικής χειρουργικής λειτουργικής επιδιόρθωσης, που παρουσιάστηκε από τον Alfieri, το 1991. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής προσέγγισης του MitraClip, επίσης σε σύγκριση με την καρδιοχειρουργική, είχε τεκμηριωθεί στη μελέτη EVEREST I (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair STudy) και EVEREST II.^{23,24,25,26} Αυτές οι δύο θεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν καταδείξει παρόμοια 5ετή θνησιμότητα στη μελέτη EVEREST II σε ασθενείς με πρωτογενή κυρίως μιτροειδική ανεπάρκεια.²⁷ Πρόσφατα, έχουν δημοσιευθεί τα δεδομένα από τη μελέτη COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for heart failure Patients with functional mitral regurgitation), η οποία συγκρίνει ασθενείς με δευτερογενή μιτροειδική ανεπάρκεια, οι οποίοι λαμβάνουν ήδη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία και οι οποίοι υποβάλλονται σε εμφύτευση MitraClip, και ασθενείς που λαμβάνουν μόνο βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία και ομοίως από τη μελέτη MITRA-FR. Τα δεδομένα της COAPT έδειξαν ότι, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μέτρια έως σοβαρή ή σοβαρή μιτροειδική ανεπάρκεια, η εμφύτευση του MitraClip, επικουρικά με τη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία, συσχετίστηκε με μείωση του ρυθμού νοσηλείων για καρδιακή ανεπάρκεια στους 24 μήνες (35,8% ασθενείς/έτος έναντι 67,9% ασθενείς/έτος) και με μείωση της συνολικής θνησιμότητας από όλες τις αιτίες στους 24 μήνες (29,1% έναντι 46,1% Hazard Ratio-Λόγος Κινδύνου 0,62 95% CI-Confidence Interval 0,46-0,82 p< 0,001).²⁸ Στη μελέτη MITRA-FR, η οποία ήταν μικρότερη σε αριθμό συμμετεχόντων, δεν βρέθηκε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.²⁹ Ομοίως, σε μια πρόσφατη κλινική δοκιμή, με διετή παρακολούθηση (μητρώο Mitra SWISS) ηλικιωμένων ασθενών υψηλού χειρουργικού κινδύνου, τα αποτελέσματα ήταν ικανοποιητικά, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις χωρίς ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας ή χρόνιας νεφροπάθειας, που είχαν μετεπεμβατικά μέση κλίση διαμιτροειδικής πίεσης <3 mmHg, δείκτη όγκου αριστερού κόλπου <50 mL/m² και απουσία ή ήπια μιτροειδική ανεπάρκεια.³⁰

Η TMVr έδειξε, επομένως, ένα εξαιρετικό προφίλ

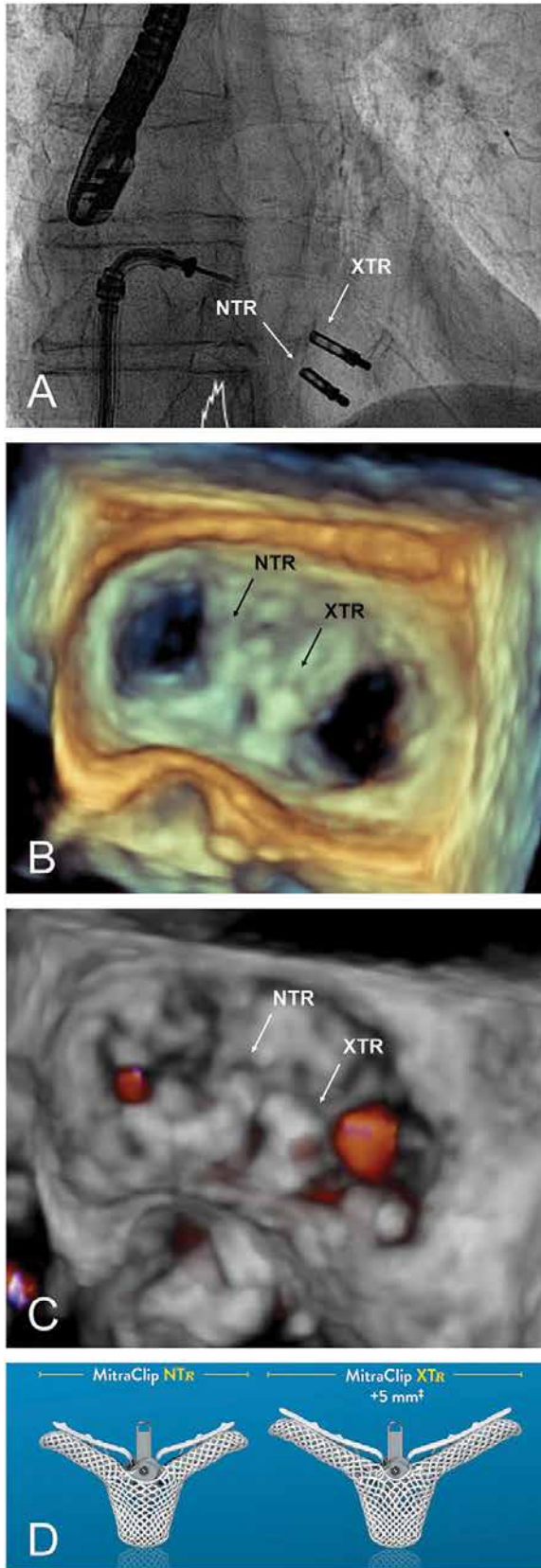
ασφάλειας και μια καλή αποτελεσματικότητα κατά την περιεπεμβατική διαδικασία, χωρίς να διακυβεύεται η λειτουργικότητα και η γεωμετρία της αριστερής κοιλίας. Δεδομένης της ανατομικής πολυπλοκότητας και της μεταβλητότητας της παθολογίας της μιτροειδούς, η θεραπεία μόνο με την τεχνική "edge-to-edge" (πλαστική επιδιόρθωση με συσκευή που "συρράπτει"- ενώνει τις δύο μιτροειδικές γλωχίνες) δεν επιτρέπει πάντα να λάβουμε ένα τελικό αποτέλεσμα όμοιο με αυτό της χειρουργικής παρέμβασης. Για το λόγο αυτό, απαιτείται η γνώση πολλών διαφορετικών συσκευών που, όπως περιγράφεται σε ορισμένες αναφορές, μπορούν, επίσης, να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό, με βάση την υποκείμενη αιτιολογία, προκειμένου να επιτευχθεί ένα πιο ικανό τελικό θεραπευτικό αποτέλεσμα **(Εικόνες 6,7)**.³¹

Τέλος, όπως αποδείχθηκε πρόσφατα, η αποτελεσματικότητα αυτών των συσκευών θα μπορούσε να μειωθεί, με έναν υψηλότερο ρυθμό επανεπέμβασης σε ασθενείς, οι οποίοι δεν έχουν ευνοϊκά ανατομικά χαρακτηριστικά.³²

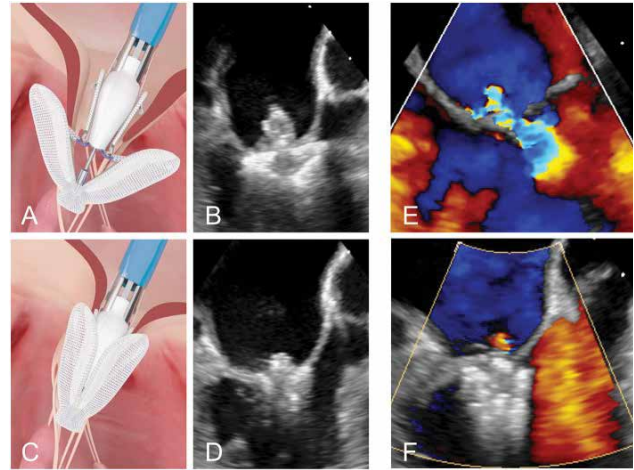
ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΙΤΡΟΕΙΔΟΥΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

Για να ξεπεραστούν οι περιορισμοί των διαδερμικών τεχνικών επιδιόρθωσης της μιτροειδούς και μετά την επιτυχία της τεχνικής στη διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (TAVR), έχουν πρόσφατα εισαχθεί στον τομέα της επεμβατικής καρδιολογίας διαφορετικές συσκευές για τη διαδερμική αντικατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδας (TMVR). Η TMVR θα μπορούσε να έχει κάποια θεωρητικά πλεονεκτήματα έναντι της TMVr. Πρώτα απ' όλα, σε αντίθεση με τις τεχνικές επιδιόρθωσης, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί μία μόνο συσκευή για τη βαλβιδική θεραπεία, καθώς η TMVR δεν επηρεάζεται από την ανατομική μεταβλητότητα και την αιτιολογική ετερογένεια της βαλβιδικής νόσου. Αυτή η διαδικασία θα μπορούσε, συν τοις άλλοις, να επιφέρει μείωση της μιτροειδικής ανεπάρκειας, της οποίας η εμφάνιση είναι δυνητικά προβλέψιμη εκ των προτέρων, ανεξάρτητα από τα ανατομικά χαρακτηριστικά της βαλβιδικής συσκευής.

Ωστόσο, η κλινική αποτελεσματικότητα αυτής της διαδικασίας θα πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά, υπό το φως των εξαιρετικών αποτελεσμάτων τόσο



Εικόνα 6. Φθοροσκοπική εμφάνιση (A) μιας επιτυχώς εμφυτευμένης MitraClip XTR και NTR (B,C) και διαθέσιμες MitraClip (D).



Εικόνα 7. 3D διοισοφάγιο υπερηχοκαρδιογράφημα και Doppler, αντίστοιχα, παρέχοντας μια en face οπτική της MitraClip.

TMVR: Current Human Experience

Technologies	Reported Human Experience
ABT Tendyne	100+
MDT Intrepid	70+
EW M3 Sapien	10+
EW CardiAQ	23+
Neovasc Tiara	52+
Caisson	17+
HighLife	15+
Cardiovalve	5+

Εικόνα 8. Τύπος βιοπρόθεσης-Αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία.

της ασφάλειας όσο και της αποτελεσματικότητας, που έχουν επιτευχθεί με τις τεχνικές της διαδερμικής επιδιόρθωσης της μιτροειδούς, λαμβάνοντας, επίσης, υπόψιν το γεγονός, ότι οι μιτροειδικές βιοπρόθεσεις έχουν χρόνο ημιζωής μικρότερο από αυτές που εμφυτεύονται στη θέση της αορτικής βαλβίδας.

Από την "First-in-Man" (δοκιμή «Φάσης Ι»), το 2012, που πραγματοποιήθηκε με τη διαδερμική μιτροειδική βαλβίδα CardiAQ- Edwards (Edwards Lifesciences), μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί περισσότερες από 30 συσκευές για την TMVR και τουλάχιστον 11 έχουν ήδη εμφυτευτεί σε ανθρώ-

Πίνακας 1.

Διαδερμική αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας
υπό κλινική αξιολόγηση και προκαταρκτικά αποτελέσματα

Πρόθεση	Πρώτο εμφύτευμα	Αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία	Επιτυχία θεραπευτικής διαδικασίας *	Θνησιμότητα σε 30 ημέρες **
Tendyne	Οκτώβριος 2014	>110	97%	6%
Intrepid	Σεπτέμβριος 2014	>70	88%	14%
Fortis ***	Φεβρουάριος 2014	~23	77%	39%
CardiAQ	Ιούνιος 2012	>23	75%	17%
Tiara	Ιανουάριος 2014	>60	95%	10.3%
Caisson	Οκτώβριος 2016	>17	81%	20%
High-Life	2017	>15	75%	25%
Mvalve	Οκτώβριος 2015	~1	1/1	-
Navigate	Οκτώβριος 2015	~1	1/1	-
Sapien M3	Δεκέμβριος 2018	>10	90%	0%
Cardiovalve	2017	>5	100%	-

* Ο ορισμός της επιτυχίας στη θεραπευτική διαδικασία διαφέρει σε διαφορετικές μελέτες.

** Η θνησιμότητα στις 30 ημέρες δεν είναι συγκρίσιμη μεταξύ των διαφορετικών κλινικών μελετών.

*** Το πρόγραμμα Fortis διακόπηκε από την Edwards Lifesciences, το 2015, για ένδειξη θρόμβωσης της βαλβίδας.

πους (**Πίνακας 1 και Εικόνα 8**). Η χρήση αυτών των συσκευών προορίζεται για ασθενείς υψηλού ή απαγορευτικού χειρουργικού κινδύνου και επιτρέπεται μόνο για χρήση παρηγορητική ή, σε κάθε περίπτωση, στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της σκοπιμότητας της διαδικασίας.

Παρά τον αρχικό ενθουσιασμό, ωστόσο, πολλές δυσκολίες προέκυψαν κατά τη διάρκεια των φάσεων σχεδιασμού και εμφύτευσης των βαλβίδων. Μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις της TMVR είναι η θέση προσπέλασης και εισόδου σε σχέση με τη θέση της μιτροειδούς βαλβίδας και τη μεγάλη πολυπλοκότητα της μιτροειδικής συσκευής. Οι περισσότερες συσκευές, που έχουν αναπτυχθεί, πρέπει να εμφυτευτούν με πρόσβαση μέσω μειωμένης τομής στο στήθος 4-5 εκατοστών στο επίπεδο του μεσοπλευρίου χώρου (transapical-διακορυφαία προσέγγιση) και είναι λίγες αυτές που προβλέπουν προσπέλαση διαμέσου του διαφράγματος (trans-septal) ή διαμέσου του κόλπου (transatrial) (**Πίνακας 2**). Στις TAVR η "transapical" προσέγγιση, λαμβάνοντας υπόψη τη μικρή απόσταση μεταξύ της θέσης πρόσβασης και της "βαλβίδας στόχου" και την εξαιρετική ευθυγράμμιση μεταξύ του συστήματος απελευθέρωσης με την ίδια τη βαλβίδα, θεωρήθηκε

Πίνακας 2.

Τεχνικά χαρακτηριστικά των προθέσεων που μέχρι σήμερα έχουν εμφυτευθεί

Πρόθεση	Fr (μέγεθος διαγνωστικού καθετήρα)	Πρόσβαση	Διαθέσιμα μεγέθη	"Shape" (Σχήμα)
Tendyne	36	Transapical (Διακορυφαία)	30-43mm/ 34-50mm	D-shape
Intrepid	35	Transapical	43mm, 46mm και 50mm	Κυκλικό
Fortis*	42	Transapical	-	Κυκλικό
CardiAQ	33	Transapical/ Trans-septal (Διαμέσου του διαφράγματος)	30mm	Κυκλικό
Tiara	32	Transapical	35 και 40mm	D-shape
Caisson	31	Trans-septal	35-40mm	D-shape
High-Life	39	Transapical	31mm	Κυκλικό
Mvalve	32	Transapical	Μη διαθέσιμο	-
Navigate	30	Transapical/ Διακορυφαία/ Trans-septal	Εισροή/ εκροή: 30/36mm, 30/40mm, 33/44mm	Κυκλικό
Sapien M3	20**	Trans-septal	29mm	Κυκλικό
Cardio valve	28	Trans-septal	40-50mm	-

*Το πρόγραμμα Fortis διακόπηκε από την Edwards Lifesciences το 2015 για αποδεικτικά στοιχεία θρόμβωσης της βαλβίδας

**Συμβατότητα με το eSheath 20 Fr

η συνήθης εναλλακτική λύση στην πρόσβαση μέσω της μηριαίας αρτηρίας (transfemoral). Ωστόσο, έχει αποδειχθεί, ότι η "transapical" πρόσβαση, σε σύγκριση με την "transfemoral", συσχετίστηκε με ένα πιθανώς χειρότερο αποτέλεσμα μεγαλύτερης αναλογίας τραυματισμένου μυοκαρδίου και με τις αρνητικές επιπτώσεις της θωρακοτομής σε ασταθείς και υψηλού κινδύνου ασθενείς.³³ Όπως για την TAVR έτσι και για την TMVR μια διαδερμική προσέγγιση αποκλειστικά μέσω της μηριαίας φλέβας, λιγότερο επεμβατική και που δεν απαιτεί γενική αναισθησία, θα ήταν προτιμότερη. Ωστόσο, αυτός ο τύπος προσέγγισης περιπλέκεται από το υψηλό προφίλ μεγέθους του διαγνωστικού καθετήρα (30-36 Fr) των συστημάτων απελευθέρωσης και από τους χειρισμούς γωνίωσης σε ένα σχετικά μικρό χώρο (στην περίπτωση πρόσβασης διαμέσου του διαφράγματος), για να φτάσουμε στο επίπεδο της μιτροειδούς βαλβίδας.

Ανατομικές παραλλαγές

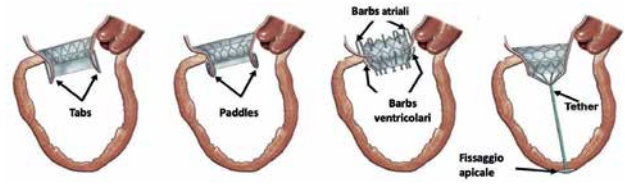
Κάποιες ανατομικές δομές της βαλβιδικής μιτροειδικής συσκευής καθιστούν την TMVR πολύ πιο περίπλοκη, σε σύγκριση με την TAVR, όπως το ασύμμετρο σχήμα του μιτροειδικού δακτυλίου και

των δύο γλωχίνων, οι ευρείες διαστάσεις του δακτυλίου, η σχεδόν πλήρης απουσία ασβετώσεων και η παρουσία της υποβαλβιδικής συσκευής (που θα πρέπει να διατηρηθεί). Η μιτροειδική ανεπάρκεια αποτελεί εξάλλου μία ετερογενή παθολογία, με διάφορους αιτιολογικούς παράγοντες, που μπορεί να προκληθεί από τη δυσλειτουργία οποιουδήποτε "εξαρτήματος" της βαλβιδικής συσκευής. Τέλος, ανάλογα με το βαθμό σοβαρότητας της μιτροειδικής ανεπάρκειας, μπορεί να υπάρχουν μεταβολές στη γεωμετρία, εκτός από το βαλβιδικό δακτύλιο, επίσης στον αριστερό κόλπο και στην αριστερή κοιλία. Ο σχεδιασμός μιας μιτροειδικής συσκευής, που θα μπορούσε να προσαρμοστεί σε μια τέτοια ανατομική μεταβλητότητα και να χρησιμοποιηθεί καθολικά σε όλους τους ασθενείς, είναι εξαιρετικά περίπλοκος.

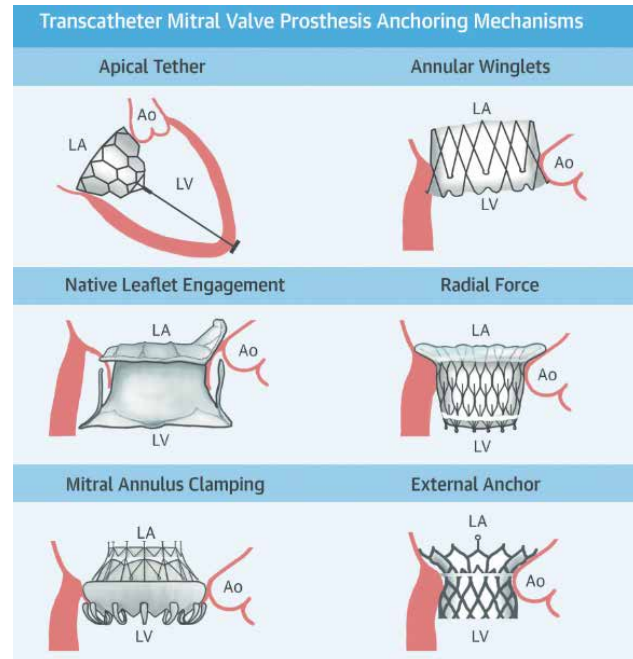
"Στερέωση και σφράγισμα" (sealing) μιτροειδικής πρόθεσης

Μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις της TMVR είναι εκείνη της απόκτησης παρόμοιας σταθερότητας της πρόθεσης με εκείνη των χειρουργικών εμφυτευμένων μιτροειδικών προθέσεων. Σε σύγκριση με την TAVR, όπου η διαδερμικά εμφυτευμένη βαλβίδα σταθεροποιείται σε μία σωληνοειδή και αποπιτανωμένη δομή, η TMVR πρέπει να στερεωθεί σε μια ινώδη δομή, η οποία μεταβάλλει το σχήμα της κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου και που εμφανίζει ασύμμετρο σχήμα. Για να ξεπεραστούν αυτές οι επεμβατικές δυσκολίες, έχουν προταθεί διάφορες λύσεις:

- 1) εφαρμογή ενός νήματος αγκύρωσης από νιτινόλη, το οποίο εφαρμόζει στην πρόθεση μια άμεση τάση προς την κορυφή της αριστερής κοιλίας (Tendyne, Abbott Vascular),
- 2) εμφύτευση αγκυρίων που, στην κοιλιακή πλευρά, κρατούν και συσφίγγουν τα ελεύθερα άκρα των εγγενών γλωχίνων (Tiara, Neovasc),
- 3) υλικά στεγάνωσης, τα οποία εμβάλλουν μεταξύ των τενοντίων χορδών (CardiAQ, Edwards Lifesciences),
- 4) μια σειρά μικρών αγκυρίων τοποθετημένων στο εξωτερικό ελεύθερο άκρο της βαλβίδας, που μπορούν να αυξήσουν την ακτινική δύναμη ή να διεισδύσουν στους ιστούς της μιτροειδούς βαλβίδας (NaviGate),
- 5) ένα αποτέλεσμα "φελλού σαμπάνιας", που



Εικόνα 9. Μερικά από τα διαφορετικά συστήματα διόρθωσης-στερέωσης των διαδερμικών μιτροειδικών ενδοπροθέσεων. Τροποποίηση από Blanke και συν.



Εικόνα 10. Μηχανισμός στερέωσης διαδερμικών μιτροειδικών ενδοπροθέσεων.

καθορίζεται από την αρκετά υψηλή ακτινική δύναμη του stent (Intrepid, Medtronic),

- 6) σύστημα δύο βημάτων, που προβλέπει τη δημιουργία μιας "ζώνης προσγείωσης" της συσκευής (landing zone), εμφυτεύοντας ένα δακτύλιο ή ένα "σημείο πρόσδεσης-dock" (Caisson Interventional, MValve Boston Scientific, High-Life, Sapien M3 Edwards Lifesciences) (**Εικόνες 9, 10**).^{34,35} Εκτός από τα προβλήματα που σχετίζονται με τη σταθεροποίηση της μιτροειδικής πρόθεσης, η δυναμική και η σύνθετη τρισδιάστατη ανατομία του μιτροειδικού δακτυλίου μαζί με τη σημαντική κλίση πίεσης που δημιουργείται μεταξύ αριστερού κόλπου και κοιλίας, κατά τη διάρκεια της συστολής, μπορούν να συμβάλουν στην παρουσία

παραβαλβιδικών διαρροών (leak) μετά το εμφύτευμα.

Shape ("Σχήμα") και ανάγκη κατεύθυνσης των μιτροειδικών προθέσεων

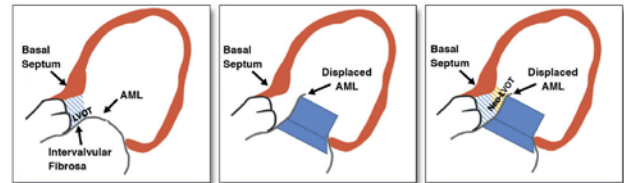
Ο μιτροειδικός δακτύλιος είναι ινωμυϊκός, με ένα περίπλοκο σχήμα διπλής "σέλας" και D-shaped ("Σχήμα" D).³⁶ Η περίπλοκη μορφή του δακτυλίου και η ικανότητά του να υποστεί παραμόρφωση κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου, τα οποία είναι θεμελιώδη για την εξάλειψη του προκαλούμενου stress κατά τη διάρκεια της συστολής και για την αντιστάθμιση των μεταβολών της κοιλιακής πλήρωσης, αντιπροσωπεύουν, ωστόσο, σημαντικές προκλήσεις για το σχεδιασμό και τη διαδερμική εμφύτευση των μιτροειδικών προθέσεων. Για να ταιριάζουν στο σχήμα του μιτροειδικού δακτυλίου και για να μειωθεί ο κίνδυνος παραβαλβιδικών διαρροών μερικές προθέσεις (Tendyne, Tiarra) έχουν σχεδιαστεί με ένα σχήμα "D-shaped". Αυτές οι ασύμμετρες προθέσεις πρέπει να κατευθύνονται υπό καθοδήγηση διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος και ακτινοσκόπησης, για προσαρμογή στο μιτροειδικό δακτύλιο. Ακριβώς αυτή η ανάγκη κατεύθυνσης και προσανατολισμού της ενδοπρόθεσης καθιστά δύσκολη τη μετάβαση από μία διακορυφαία προσέγγιση σε μία διαμηριαία. Για σχεδιασμένες προθέσεις με κυκλικό σχήμα, οι οποίες δεν χρειάζεται να προσανατολιζονται στη φάση εμφύτευσης, είναι ευκολότερη η μετάβαση στην πρόσβαση διαμηριαία-διαμέσου του διαφράγματος.

Απόφραξη στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας

Η απόφραξη στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, παρόλο ότι είναι εξαιρετικά σπάνια, έχει ήδη περιγραφεί μετά από χειρουργική εμφύτευση ενδοπρόθεσης στη θέση της μιτροειδούς, είναι μία δυνητικά απειλητική επιπλοκή για τη ζωή του ασθενούς και αναφέρθηκε στο 8,2% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση «valve-in-ring» και στο 9,3% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε TMVR με ασβεστώσεις του μιτροειδικού δακτυλίου.^{37,38,39} Ο κίνδυνος απόφραξης στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας είναι ένα από τα κύρια κριτήρια, μαζί με το μέγεθος του μιτροειδικού δακτυλίου, για τον αποκλεισμό των ασθενών από διεξαγόμενες

μελέτες. Μεταξύ των παραγόντων, που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο αυτής της επιπλοκής, είναι:

- 1) η γωνία μεταξύ της αορτής και της μιτροειδούς βαλβίδας (όσο μεγαλύτερο είναι το άνοιγμα της γωνίας, τόσο υψηλότερος είναι ο κίνδυνος απόφραξης),
- 2) η έκταση της υπερτροφίας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος,
- 3) το μέγεθος της αριστερής κοιλίας και



Εικόνα 11. Μηχανισμός απόφραξης στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας (LVOT) μετά διαδερμική αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας. AML: πρόσθια μιτροειδική γλωχίνα, LVOT: χώρος εξόδου αριστερής κοιλίας. Τροποποίηση από Blanke και συν.

- 4) η προεκβολή της συσκευής εμφύτευσης στην αριστερή κοιλία (**Εικόνα 11**).³⁴

Μέχρι σήμερα, αυτή η επιπλοκή αναφέρθηκε σε λιγότερο από το 1% των ασθενών που υποβάλλονται σε TMVR και αυτό πιθανώς σημειώνει την καταλληλότητα των κριτηρίων επιλογής των ασθενών, βάσει της τρισδιάστατης υπολογιστικής τομογραφίας (CT).^{34,40} Περιγράφηκε, εξάλλου, μια τεχνική, που μελετά τη ρήξη της πρόσθιας μιτροειδικής γλωχίνας (LAMPPOON), αποτρέποντας τη μετατόπισή της και κατά συνέπεια μειώνοντας τον κίνδυνο απόφραξης.⁴¹

Κλινική και υποκλινική θρόμβωση

Η θρόμβωση των γλωχίνων είναι ένα από τα κύρια προβλήματα που προέκυψαν κατά τη διάρκεια αυτών των πολύ πρώιμων σταδίων σχεδιασμού και ανάπτυξης των ενδοπρόθεσεων. Ορισμένες προθέσεις εμφυτεύονται σε υπερ-δακτύλια θέση (supra annular), μεταβάλλοντας τη ροή του αίματος στο επίπεδο του αριστερού κόλπου, αυξάνοντας τον κίνδυνο θρόμβωσης. Ακριβώς, λόγω της διαπίστωσης βαλβιδικής θρόμβωσης, η κλινική μελέτη της μιτροειδικής ενδοπρόθεσης Fortis (Edwards Lifesciences) τέθηκε σε αναστολή το 2015. Έχει αναφερθεί επίσης μια περίπτωση υποκλινικής θρόμβωσης των γλωχι-

νων, σε έναν ασθενή που υποβλήθηκε σε διαδερμική εμφύτευση της ενδοπρόθεσης Tendyne και ο οποίος ελάμβανε θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K, αλλά με INR (International Normalized Ratio) ίσο με 1,5. Ο ασθενής παρουσίασε κατά τον προγραμματισμένο έλεγχο, μετά 1 μήνα από την εμφύτευση, αύξηση των διαβαλβιδικών κλίσεων πίεσης και πάχυνση των γλωχίνων στην CT (υπολογιστική τομογραφία). Και τα δύο αυτά ευρήματα ομαλοποιούνται μετά την ενίσχυση της αντιπηκτικής θεραπείας.⁴²

Σε ασθενείς, που υποβάλλονται σε χειρουργική εμφύτευση βιοπρόθεσεων στη θέση της μιτροειδούς βαλβίδας, συνιστάται γενικά αντιπηκτική θεραπεία, για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την εμφύτευση. Δεν είναι, ωστόσο, ακόμη σαφές, εάν οι ασθενείς που υποβάλλονται σε TMVR χρειάζονται αντιπηκτική θεραπεία και, εάν ναι, εάν αυτή πρέπει να συνεχιστεί καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Μέχρι σήμερα, εν αναμονή νέων δεδομένων από κλινικές μελέτες, όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε TMVR θα πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την εμφύτευση.

Εκφύλιση της βιοπρόθεσης

Αν και δεν υπάρχουν μακροπρόθεσμα δεδομένα, τα οποία να μπορούν να μας παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την ανθεκτικότητα αυτών των προθέσεων, πρέπει να λάβουμε υπόψιν, ότι οι χειρουργικές βιοπρόθεσεις, που εμφυτεύονται στη θέση της μιτροειδούς, είναι επιρρεπείς, σε σύγκριση με αυτές που εμφυτεύονται στη θέση της αορτικής βαλβίδας, να υποβληθούν σε πρώιμο εκφυλισμό, ειδικά σε νεότερους ασθενείς. Λαμβάνοντας υπόψιν τις σύνθετες βιο-μηχανικές δυνάμεις που σχετίζονται με την κοιλιακή συστολή και την παραμόρφωση του δακτυλίου, στις οποίες υποβάλλονται το stent και οι γλωχίνες, σε αυτά τα πρώτα στάδια πειραματισμών στην TMVR, μια προσεκτική ηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων της πρόθεσης είναι επομένως επιτακτική.

ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΙΤΡΟΕΙΔΟΥΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ: ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ

Περίπου 250 εξαιρετικά επιλεγμένοι ασθενείς, με σοβαρή συμπτωματική μιτροειδική ανεπάρκεια,

οι οποίοι κρίθηκαν ως ανεγχείρητοι, υποβλήθηκαν σε TMVR με 10 διαφορετικές συσκευές. Απ' αυτούς, το 25% είχε μια εκφυλιστική μιτροειδική ανεπάρκεια και το 75% μια λειτουργική/ισχαιμική. Η μέση ηλικία αυτών των ασθενών ήταν περίπου 74 έτη και μόνο το 26% ήταν γυναίκες.³⁴ Τη μεγαλύτερη κλινική εμπειρία μέχρι σήμερα την έχουμε με τις συσκευές Tendyne (Abbott Vascular) και Intrepid (Medtronic), με 100 και 50 θεραπευόμενους ασθενείς, αντίστοιχα. Οι περισσότερες από τις παρεμβάσεις (94%) πραγματοποιήθηκαν με διακορυφαία προσέγγιση με επιτυχία στο 88% των περιπτώσεων.³⁴

Τα πιο συχνά προβλήματα που παρουσιάστηκαν μετά TMVR ήταν:

- 1) αστάθεια της βαλβίδας,
- 2) αιμορραγίες από τη διακορυφαία τομή,
- 3) αλληλεπίδραση με την υποβαλβιδική συσκευή,
- 4) δυσλειτουργία των μιτροειδικών γλωχίνων μετά την αντικατάσταση,
- 5) αλληλεπίδραση με προηγουμένως εμφυτευμένες αορτικές προθέσεις.

Ωστόσο, η απόδοση των εμφυτευμένων βαλβίδων ήταν καλή, με μέση διαβαλβιδική κλίση πίεσης ≤ 3 mmHg και με μια επίπτωση σοβαρών παραβαλβιδικών διαρροών $< 2\%$.³⁴ Η θνησιμότητα, στις 30 ημέρες μετά TMVR, ήταν 23%, με περίπου 50% των περιεπεμβατικών επιπλοκών να σχετίζονται με τη διαδικασία εμφύτευσης. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (follow-up) για μακροπρόθεσμη παρακολούθηση. Άλλοι ασθενείς κινδύνευσαν να αποβιώσουν τις εβδομάδες μετά την εμφύτευση, παρά την επεμβατική επιτυχία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνέβαλαν και άλλοι παράγοντες θνησιμότητας μετά την TMVR, συμπεριλαμβανομένων των συννοσηροτήτων των ασθενών, η διακορυφαία προσέγγιση, η θωρακοτομή σε αδύνατους, επισφαλείς ασθενείς και η εξάλειψη της υπερφόρτισης όγκου, η οποία οφείλεται στη σοβαρή μιτροειδική ανεπάρκεια, μετά TMVR σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ("afterload mismatch").³⁴

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η TMVR εξελίσσεται, και θα μπορούσε να γίνει μια νέα εναλλακτική λύση για τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή μιτροειδική ανεπάρκεια και υψηλό ή απαγορευτικό χειρουργικό κίνδυνο. Παρά τα πιθανά πλεονεκτήματα

της TMVR, σε σύγκριση με τις τεχνικές της TMVr, που σχετίζονται με την υπέρβαση των ανατομικών ορίων και την αναπαραγωγικότητα των αποτελεσμάτων, παραμένουν πολλές αμφιβολίες για την ασφάλεια και την ανθεκτικότητα αυτών των συσκευών. Είναι εξίσου προφανές, ότι η πιθανότητα με την οποία μια μεμονωμένη συσκευή να μπορεί να προσαρμοστεί σε όλες τις πιθανές ανατομικο-λειτουργικές παραλλαγές, που συναντιούνται στην παθολογία της μιτροειδούς βαλβίδας, παραμένει, προς το παρόν, μόνο σε θεωρητικό επίπεδο. Στην πραγματικότητα, σε συνεχιζόμενες κλινικές δοκιμές, το υψηλό ποσοστό απόρριψης για τα ανατομικά χαρακτηριστικά παραμένει ένα μείζον πρόβλημα. Επίσης, για να χρησιμοποιηθεί αυτή η τεχνική σε ένα μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, μερικές από τις πτυχές των διαφόρων συστημάτων για την TMVR θα πρέπει να εφαρμοστούν, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων: της μείωσης των αλληλεπιδράσεων

με την υποβαλβιδική συσκευή και του κινδύνου απόφραξης στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, της πιθανότητας οι βαλβίδες να γίνουν πλήρως ανακτιήσιμες και επανατοποθετούμενες και να μπορούν να εμφυτευθούν διαδερμικά με προσπέλαση διαμέσου του διαφράγματος (trans-septal). Υπό το φως των εξαιρετικών αποτελεσμάτων, που λαμβάνονται από τη χειρουργική επιδιόρθωση στην εκφυλιστική μιτροειδική ανεπάρκεια και από τη διαδερμική επιδιόρθωση με το MitraClip σε λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς, ο δρόμος για να γίνει αυτή η τεχνική έγκυρη εναλλακτική λύση στην TMVr και στη χειρουργική επέμβαση, ως εκ τούτου, εξακολουθεί να είναι μακρύς. Για την παροχή έγκυρων δεδομένων, σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, θα χρειαστούν για κάθε συσκευή πρόσθετες μελέτες, που εγγράφουν ένα μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και με μεγαλύτερη χρονική παρακολούθηση (follow-up). ■

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. IUNG B, BARON G, BUTCHART EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-43
2. NKOMO VT, GARDIN JM, SKELTON TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11
3. DAL-BIANCO JP, LEVINERA. Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography. *Cardiol Clin* 2013;31:151-64
4. OTTO CM. Evaluation and management of chronic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2001;345:740
5. CARABELLO BA. Progress in mitral and aortic regurgitation. *Curr Probl Cardiol* 2003;28:553
6. FOSTER E. Clinical practice. Mitral regurgitation due to degenerative mitral-valve disease. *N Engl J Med* 2010;363:156-165
7. MOYSSAKIS I, TZIOUFAS A, TRIPOSKIADIS F, et al. Severe aortic stenosis and mitral regurgitation in a woman with systemic lupus erythematosus. *Clin Cardiol* 2002;25:194-96
8. CARPENTIER A. Cardiac valve surgery- the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:323-37
9. GOEL SS, BAJAJ N, AGGARWAL B, et al. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:185-6
10. BAUMGARTNER H, FALK V, BAX JJ, et al. 2017 ESC/ EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91
11. GAMMIE JS, SHENG S, GRIFFITH BP, et al. Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1431-7
12. CHATTERJEE S, RANKIN JS, GAMMIE JS, et al. Isolated mitral valve surgery risk in 77836 patients from the Society of Thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1587-94
13. MOHTY D, ORSZULAK TA, SCHAFF HV, AVIERINOS JF, TAJIK JA, ENRIQUEZ-SARANO M. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. *Circulation* 2001;104(12 Suppl 1):I 1-7
14. GILLINOV AM, BLACKSTONE EH, NOWICKI ER, et al. Valve repair versus valve replacement for degenerative mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:885-93
15. GRIGIONI F, ENRIQUEZ-SARANO M, ZEHR KJ, BAILEY KR, TAJIK AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001;103:1759-64
16. BOLLING SF, PAGANI FD, DEEB GM, BACH DS. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:381-6
17. BORGER MA, ALAM A, MURPHY PM, DOENST T, DAVID TE. Chronic ischemic mitral regurgitation: repair, replace or rethink? *Ann Thorac Surg* 2006;81:1153-61
18. ACKER MA, PARIDES MK, PERRAULT LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;370:23-32
19. VIRK SA, SRIRAVINDRARAJAH A, DUNN D, et al. A meta-analysis of mitral valve repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation. *Ann Cardiothorac Surg* 2015;4:400-10
20. MIRABEL M, LUNG B, BARON G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007;28:1358-65

21. FAISAL K, MIRJAM W, GELALDINE O, et al. Percutaneous Mitral Edge-to-Edge Repair: State of the Art and a Glimpse to the Future. *Cardiovasc Med* 2019;6:122
22. COLLI A, ADAMS D, FIOCCO A, et al. Transapical NeoChord mitral valve repair. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7(6):812-20
23. FELDMANT, WASSERMAN HS, HERRMANN HC, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2134-40
24. FELDMAN T, KAR S, RINALDI M, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:686-94
25. MESSIKA-ZEITOUN D. Percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system: time to move forward. *Heart* 2013;99:975-76
26. WAN B, RAHNAVARDI M, TIAN DH, et al. Meta-analysis protocol: MitraClip system versus surgery for treatment of severe mitral regurgitation. *Ann Cardiothorac Surg* 2013;2:679
27. FELDMANT, KAR S, ELMARIAH S, et al. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2844-54
28. STONE GW, LINDENFELD J, ABRAHAM WT, et al. COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307-18
29. OBADIA JF, MESSIKA-ZEITOUN D, LEURENT G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379:2297-306
30. TOGGWEILER S, ZUBER M, SURDER D, et al. Two-year outcomes after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: durability of the procedure and predictors of outcome. *Open Heart* 2014;1:e000056
31. LATIB A, ANCONA MB, FERRI L, et al. Percutaneous direct annuloplasty with Cardioband to treat recurrent mitral regurgitation after MitraClip implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:e191-2
32. LESEVIC H, KARL M, BRAUN D, et al. Long-term outcomes after MitraClip implantation according to the presence or absence of EVEREST inclusion criteria. *Am J Cardiol* 2017;119:1255-61
33. RIBEIRO HB, NOMBELA-FRANCOL, MUNOZ-GARCIA AJ, et al. Predictors and impact of myocardial injury after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2075-8
34. REGUEIRO A, GRANADA JF, DAGENAIS F, RODES-CABAU J. Transcatheter mitral valve replacement: insights from early clinical experience and future challenges. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(17):2175-92 35.
35. BLANKE P, NAOUM C, WEBB J, et al. Multimodality imaging in the context of transcatheter mitral valve replacement: establishing consensus among modalities and disciplines. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:1191-208
36. SILBIGER JJ. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. *Am Heart J* 2012;164:163-76
37. WU Q, ZHANG L, ZHU R. Obstruction of left ventricular outflow tract after mechanical mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1789-91
38. GUERRERO M, DVIR D, HIMBERT D, et al. Transcatheter mitral valve replacement in native mitral valve disease with severe mitral annular calcification: results from the First Multicenter Global Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1361-71
39. PARADIS JM, DEL TRIGO M, PURIR, RODES-CABAU J. Transcatheter valve-in-valve and valve-in-ring for treating aortic and mitral surgical prosthetic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2019-37
40. BLANKE P, NAOUM C, DVIR D, et al. Predicting LVOT obstruction in transcatheter mitral valve implantation: concept of the neo-LVOT. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:482-5
41. KHAN JM, ROGERS T, SCHENKE WH, et al. Intentional laceration of the anterior mitral valve leaflet to prevent left ventricular outflow tract obstruction during transcatheter mitral valve replacement: pre-clinical findings. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1835-43
42. MULLER DW, FARIVAR RS, JANSZ P, et al. Tendyne Global Feasibility Trial Investigators. Transcatheter mitral valve replacement for patients with symptomatic mitral regurgitation: a global feasibility trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:381-91

