

Vliv zkušenosti na výsledky katetrové implantace aortální chlopně v léčbě významné aortální stenózy

Petr Kala¹, Petr Němec^{2,3}, Petr Malík², Jiří Ondrášek², Martin Třetina², Petr Pokorný², Jiří Jarkovský⁴, Milan Bláha⁴

¹ Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

² Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, ředitel doc. MUDr. Petr Němec, CSc.

³ Mezinárodní centrum klinického výzkumu FN u sv. Anny – ICRC Brno, ředitel Gorazd B. Stonkin, M.D., MSc., Ph.D.

⁴ Institut biostatistiky a analýz LF MU Brno, ředitel doc. RNDr. Ladislav Dušek Ph.D.

Souhrn

Úvod: Pacienti s hemodynamicky významnou aortální stenózou mají při konzervativní léčbě výrazně zhoršenou životní prognózu. Vedle chirurgické náhrady (AVR) jako zlatého standardu léčby, se u pacientů s vysokým rizikem nebo kontraindikací k AVR využívá katetrová implantace aortální chlopně (TAVI). Nedostatek poznatků se týká role zkušenosti implantačního týmu ve vztahu k dosaženým výsledkům. **Cíl:** Posouzení výsledků konsekutivně provedených TAVI v závislosti na zkušenosti implantačního týmu. **Metodika:** Soubor 58 vysoce rizikových konsekutivních pacientů s průměrným věkem 82,2 let byl rozdělen do 3 skupin v závislosti na pořadí TAVI ($\leq 20.$, 21.–40., 41.–58.). Všichni pacienti byli po implantaci chlopně Edwards SAPIEN transfemorální nebo transapikální cestou klinicky sledováni minimálně po dobu 30 dnů. Pro retrospektivní analýzu dat byla využita databáze národního registru (Czech TAVI Registry). Pro statistické porovnání skupin byly použity Kruskalův-Wallisův test a Mannův-Whitneyův U-test pro data spojitá a χ^2 test maximální věrohodnosti pro data kategoriální. **Výsledky:** V průběhu času došlo k významnému zkrácení doby výkonu ($p < 0,001$) i hospitalizace ($p = 0,033$) a nižší spotřebě kontrastní látky ($p < 0,001$). Výskyt klinických komplikací se v průběhu 30denního sledování významně nelišil. **Závěr:** Zvyšující se zkušenost implantačního týmu při TAVI je spojena s kratší dobou výkonu, nižším množstvím spotřebované kontrastní látky a kratší dobou hospitalizace. Velmi dobré klinické výsledky v průběhu 30denního sledování nebyly rostoucí zkušeností týmu významně ovlivněny.

Klíčová slova: aortální stenóza – implantace aortální chlopně – TAVI – zkušenost

The role of learning curve on the results of aortic valve implantation for severe aortic stenosis

Summary

Introduction: Patients with serious aortic stenoses treated by conservative therapy have significantly worse life expectancy. Besides the surgical aortic valve replacement (AVR) as the gold standard of therapy, the transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is indicated in patients at very high risk or who are contraindicated to AVR. The role of learning-curve in TAVI has to be established. **Aim:** Assessment of the results of consecutive TAVI procedures based on the experience of the team. **Methods:** 58 high-risk consecutive patients with the average age of 82.2 years were divided into 3 groups based on the TAVI order ($\leq 20.$, 21.–40., 41.–58.). After the Edwards SAPIEN implantation via transfemoral or transapical approaches, all patients were followed for minimum 30 days. Data from the national registry (Czech TAVI Registry) were used for the retrospective analysis. Comparison of the groups was done by using the Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney U test and χ^2 test. **Results:** Significantly shorter procedural time ($p < 0.001$), hospitalization ($p = 0.033$) and a lower amount of contrast medium ($p < 0.001$) was observed during the time. There was no difference in the rate of clinical complications at 30 days. **Conclusions:** Increasing experience of the TAVI implantation team is associated with significantly shorter procedural time, hospitalization and a lower amount of contrast medium. Overall very good clinical results during 30 days were not affected by the team experience.

Key words: aortic stenosis – aortic valve implantation – TAVI – learning curve

Úvod

Hemodynamicky významná aortální stenóza je závažné, život limitující onemocnění. Donedávna bylo jedinou efektivní léčbou chirurgické odstranění nativní chlopně a její náhrada chlopní umělou. Teprve v roce 2002 byla Cribierem et al poprvé v humánní medicíně úspěšně implantována balonem roztažitelná stentová chlopně Edwards Sapien (Edwards Lifesciences) katetrovou cestou [1]. Pro rutinní použití u pacientů s vysokým rizikem operačního zákroku nebo jeho kontraindikací byla tato chlopně schválena v roce 2007 a o rok později byla schválena druhá samoroztažitelná chlopně, CoreValve (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota) [2]. V současnosti je celosvětově odhadovaný počet provedených katetrových implantací aortální chlopně (transcatheter aortic valve implantation – TAVI) asi 30 000 ročně a tento počet dále narůstá.

V České republice byla první katetrová implantace aortální chlopně provedena v IKEM v Praze v prosinci roku 2008 [3]. V následujícím roce se tento vysoce specializovaný výkon začal provádět mimo jiné i v Komplexním kardiologickém centru Brno, v nově otevřeném hybridním sále Centra kardiologického a transplantního chirurgie [4,5].

Úspěšnost TAVI (obr. 1) je založena na velmi těsné spolupráci týmu kardiologů, intervenčních a neinvazivních kardiologů a také anesteziologů tvořících implantační tým. Méně informací je o roli zkušenosti (tzv. learning curve) při stanovení periprocedurálních, hospitalizačních a střednědobých klinických výsledků.

Cíl práce

Posouzení výsledků konsekutivně provedených TAVI v závislosti na zkušenosti implantačního týmu.

Metodika

Do retrospektivní analýzy bylo zařazeno celkem 58 konsekutivních, vysoce rizikových pacientů v průměrném

věku 82,2 let (68,5; 90,8) a logistickým EuroSCORE 27,1 (8,4; 53,2), u kterých byla provedena TAVI transforamální nebo transapikální přístupem (51,7 % žen). Výkony byly provedeny v jednom centru v průběhu 33 měsíců a ve všech případech byla implantována bavinová balonem expandabilní chlopně Edwards SAPIEN (Edwards Lifesciences). Soubor byl rozdělen na 3 skupiny dle pořadí implantace (≤ 20 , 21.–40., 41.–58.). Jednotlivé skupiny se lišily v zastoupení žen (vyšší v 1. tertilu) a ve vyšším body mass indexu ve 3. tertilu. Charakteristika souboru je popsána v tab. 1. Pro analýzu byly využity údaje získané z národního registru, Czech TAVI Registry [6]. V rámci jednotlivých výkonů byly za hospitalizace prospektivně sledovány následující parametry:

- periprocedurální, tzn. v průběhu výkonu, se jednalo o délku výkonu a množství kontrastní látky
- délka hospitalizace
- klinické komplikace zahrnující hlavní kardiologické příhody (major adverse cardiovascular events – MACE), tzn. úmrtí, infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu, závažné vaskulární komplikace a krvácení, a dále infekční endokarditidu a akutní selhání ledvin

V rámci jednoměsíčních výsledků byly sledovány následující spojitě ukazatele: infarkt myokardu, mozková mrtvice, cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka, hospitalizace z důvodů souvisejících s dekompenzací chlopně nebo kardiální, závažné vaskulární komplikace, krvácení, protetická endokarditida, protetická trombóza, akutní zánět ledvin, nová indikace pro implantaci trvalého kardiostimulátoru, implantabilního kardioverteru-defibrilátoru nebo resynchronizační terapie.

Pro popis dat bylo použito standardní popisné statistiky; medián doplněný o 5–95percentilové rozsahy pro spojitá data a absolutní a relativní četnosti pro data kategoriální. Statistická významnost rozdílů mezi skupinami pacientů byla testována Kruskalovým-Wallisovým testem a Mannovým-Whitneyovým U-testem pro data spojitá a χ^2 testem maximální věrohodnosti pro data kategoriální. Analýza byla provedena v software SPSS 20.0.1 (IBM Corporation, 2011).

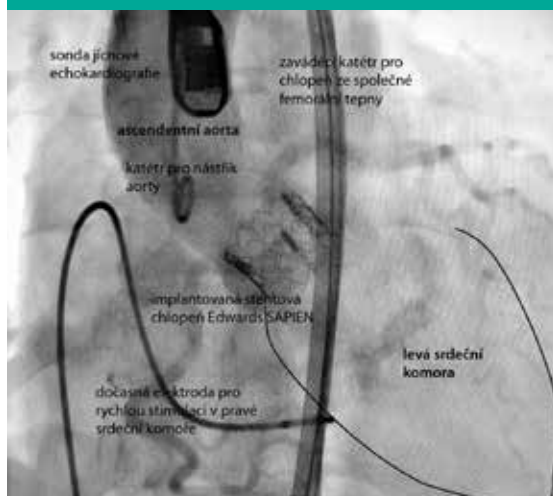
Výsledky

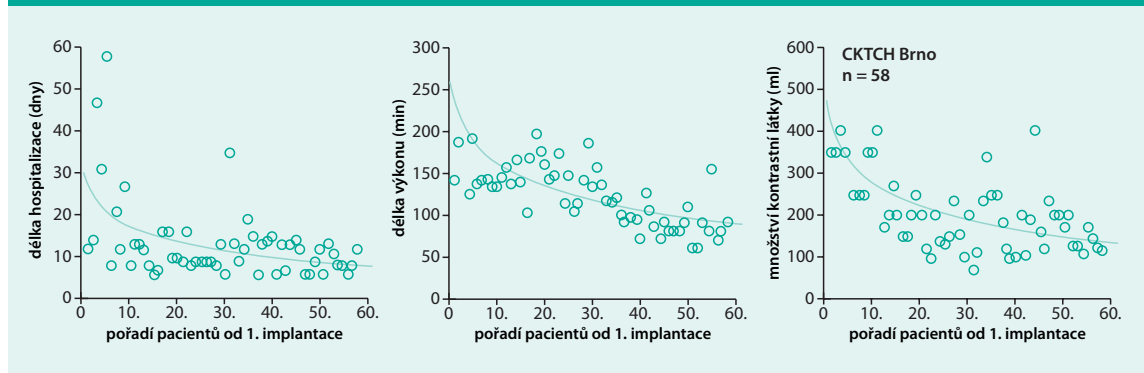
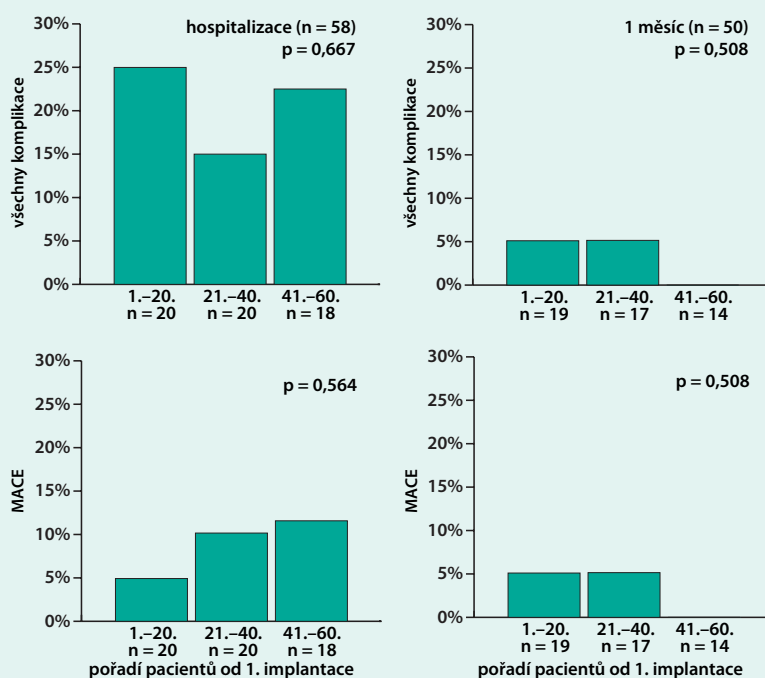
Postupně se zvyšující zkušenost implantačního týmu byla vyjádřena ve významném snížení délky výkonu, množství použité kontrastní látky a zkrácení doby hospitalizace (tab. 2, obr. 2). Na rozdíl od příznivých změn přímo souvisejících s vlastním léčebným výkonem nebyly pozorovány významné změny v průběhu jedno- a dvouletého klinického sledování (tab. 2 a 3, obr. 2 a 3).

Diskuse

Katetrová implantace aortální chlopně (TAVI) prokázala u pacientů nevhodných k chirurgické náhradě (AVR) výrazně lepší výsledky v přežívání pacientů oproti pacientům léčeným konzervativně [7]. V případě vysokého operačního rizika byly výsledky TAVI porovnatelné s AVR

Obr. 1. Optimální výsledek po implantaci stentové bioprotézy do nativní aortální chlopně



Obr. 2. Bodový graf trendu spojitých cílových parametrů dle pořadí pacienta (n = 58)**Obr. 3. Výskyt komplikací v závislosti na pořadí pacientů**

Všechny komplikace – hospitalizační: infarkt myokardu, mozková mrtvice, závažné vaskulární komplikace, krvácení, infekční endokarditida, akutní zánět ledvin; **Všechny komplikace – pro 1 měsíční a 1 roční sledování:** infarkt myokardu, mozková mrtvice, TIA/RIND, hospitalizace z důvodu souvisejících s dekompenzací chlopně nebo kardiální, závažné vaskulární komplikace, krvácení, protetická endokarditida, protetická trombóza, akutní zánět ledvin, nová indikace – PM, ICD nebo CRT

MACE – infarkt myokardu, mozková mrtvice, závažné vaskulární komplikace, krvácení

n = počet dostupných záznamů (žijící pacienti s dostupnými záznamy z daného období)

[8,9]. Nutnost úzké multidisciplinární spolupráce širokého týmu odborníků při a po TAVI je zatížena potenciálně vyšším rizikem, které by mělo být, podobně jako u všech vysoce specializovaných výkonů, sníženo zkušeností celého týmu. Komplikace, které by měly být v průběhu těchto výkonů sledovány, byly konsenzuálně definovány skupinou Valvular Academic Research Consortium (VARC) v roce 2011 [10] a o rok později

aktualizovány jako VARC2 [11]. Sledování komplikací v našem souboru vychází z požadavku evropského pilotního registru podporovaného Evropskou kardiologickou společností a ve většině výsledků vychází lépe oproti většině publikovaných dat [12,13]. Otázka zkušeností a dosažených výsledků byla zatím hodnocena pouze omezeně. Práce Gurvitche et al z centra jednoho z nestorů TAVI, dr. Webba z Vancouveru, ukázala na

Tab. 1. Základní charakteristika pacientů dle jejich pořadí

N (%) / medián (5.; 95. percentil)	Celkem (N = 58)	≤ 20. (N = 20)	21.–40. (N = 20)	41.–58. (N = 18)	p ¹
logistické EuroSCORE	27,1 (8,4; 53,2)	24,9 (17,3; 45,2)	27,5 (8,4; 53,2)	30,6 (4,5; 58,6)	0,410
věk	82,2 (68,5; 90,8)	82,5 (72,0; 87,4)	81,6 (72,6; 90,1)	82,5 (66,8; 94,3)	0,796
pohlaví					
ženy	30 (51,7 %)	16 (80,0 %)a	9 (45,0 %)b	5 (27,8 %)b	0,003
muži	28 (48,3 %)	4 (20,0 %)	11 (55,0 %)	13 (72,2 %)	
výška (cm)	163,5 (145,0; 182,0)	156,5 (148,5; 178,5)	167,5 (142,5; 182,5)	170,0 (150,0; 185,0)	0,056
váha (kg)	72,5 (49,0; 98,0)	70,5 (46,0; 93,5)	72,0 (47,0; 84,5)	82,0 (53,0; 130,0)	0,128
BMI (kg/m ²)	27,1 (20,8; 35,1)	28,4 (18,9; 32,9)	25,5 (22,3; 33,1)	28,1 (20,8; 52,1)	0,240
BSA (m ²)	1,8 (1,4; 2,2)	1,7 (1,4; 2,2)a	1,8 (1,4; 2,0)a,b	2,0 (1,5; 2,4)b	0,049
primární důvod k TAVI					
formálně odmítnut pro AVR	12 (20,7 %)	4 (20,0 %)a,b	1 (5,0 %)a	7 (38,9 %)b	0,028
vysoce rizikový pro AVR	46 (79,3 %)	16 (80,0 %)	19 (95,0 %)	11 (61,1 %)	
diabetes					
nediabetik	32 (55,2 %)	11 (55,0 %)	12 (60,0 %)	9 (50,0 %)	0,170
diabetik (dieta)	9 (15,5 %)	4 (20,0 %)	4 (20,0 %)	1 (5,6 %)	
diabetik (medikace)	12 (20,7 %)	2 (10,0 %)	4 (20,0 %)	6 (33,3 %)	
diabetik (inzulin)	5 (8,6 %)	3 (15,0 %)	0 (0,0 %)	2 (11,1 %)	
kouření					
nekuřák	51 (87,9 %)	17 (85,0 %)	19 (95,0 %)	15 (83,3 %)	0,184
ex-kuřák	5 (8,6 %)	1 (5,0 %)	1 (5,0 %)	3 (16,7 %)	
neznámo	2 (3,4 %)	2 (10,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
hypertenze					
bez hypertenze	7 (12,1 %)	2 (10,0 %)	2 (10,0 %)	3 (16,7 %)	0,781
léčená hypertenze	51 (87,9 %)	18 (90,0 %)	18 (90,0 %)	15 (83,3 %)	
kreatinin před výkonem	104,5 (59,0; 165,0)	115,5 (53,0; 174,0)	89,0 (56,5; 148,0)	116,5 (80,0; 193,0)	0,053
kreatinin po výkonu (3 dny)	93,5 (56,0; 234,0)	99,0 (56,5; 375,0)	86,0 (48,5; 189,5)	121,0 (65,0; 224,0)	0,052
kreatinin po výkonu (max)	111,0 (62,0; 372,0)	121,0 (59,5; 440,5)	99,0 (59,0; 200,0)	131,5 (90,0; 459,0)	0,066
CK-MB před výkonem	0,22 (0,10; 0,40)	0,25 (0,17; 0,38)	0,22 (0,15; 0,37)	0,18 (0,07; 0,45)	0,181
CK-MB po výkonu (12 hod)	0,32 (0,19; 0,49)	0,31 (0,19; 0,56)	0,33 (0,19; 0,52)	0,31 (0,14; 0,48)	0,963
hemoglobin před výkonem	126,5 (99,0; 149,0)	126,0 (105,5; 146,5)	132,5 (90,5; 146,0)	120,5 (95,0; 150,0)	0,145
hemoglobin po výkonu (min)	96,5 (78,0; 119,0)	90,0 (75,5; 111,5)	99,0 (77,5; 120,5)	99,0 (80,0; 124,0)	0,162

¹ statistická významnost rozdílů dle pořadí pacientů testovaná pomocí Kruskalova-Wallisova testu pro spojitě proměnné a pomocí χ^2 testu maximální věrohodnosti pro kategoriální proměnné

^{a,b} homogenní skupiny definované pomocí post hoc testu (Mannův-Whitneyův U-test pro spojitě proměnné a χ^2 test maximální věrohodnosti pro kategoriální proměnné)

BMI – body mass index BSA – body surface area – plocha těla TAVI – katetrová implantace aortální chlopně AVR – chirurgická náhrada aortální chlopně

270 pacientech v průměrném věku 83,2 let rozdělených na 2 skupiny snížení výskytu jednotlivých závažných komplikací včetně úmrtí v průběhu 30 dnů (z 13,3 % na 5,9 %; $p = 0,04$) [14]. V našem souboru jsme nepozorovali dopad zkušenosti na klinické ukazatele, ale pouze na délku výkonu, hospitalizace a množství kontrastní látky spotřebované v průběhu výkonu. D'Ancona et al na svém souboru 500 pacientů s TAVI provedenou transapikální cestou zjistili významnou korelaci rostoucí zku-

šenosti s 5% zkrácením doby výkonu a 15% času fluoroskopie ($p < 0,001$ v obou případech) [15]. V našem souboru jsme hodnotili pouze dobu výkonu, a to společně pro TAVI provedené transapikální i transfemorální cestou, která byla snížena o téměř 42 % mezi 1. a 3. tertilem a s podobnou statistickou významností.

Vedle kvantitativních poznatků, o které se opírá současná medicína založená na důkazech a které byly v práci z části zpracovány, je zkušenost velmi cennou

Tab. 2. Sledované cílové parametry dle pořadí pacientů od prvního výkonu

N (%) / medián (5.; 95. percentil)	celkem	≤ 20.	21.–40.	41.–58.	p ¹
spojené s výkonem					
N ²	58	20	20	18	
délka výkonu (min)	125 (69; 190)	144 (113; 318) ^a	118 (80; 179) ^b	83 (60; 153) ^c	< 0,001
délka hospitalizace (min)	12 (6; 35)	13 (7; 53) ^a	11 (6; 27) ^{ab}	9 (6; 14) ^b	0,033
množství kontrastní látky (ml)	200 (100; 400)	250 (150; 550) ^a	145 (85; 296) ^b	165 (105; 400) ^b	< 0,001
hospitalizace					
všechny komplikace	12 (20,7 %)	5 (25,0 %)	3 (15,0 %)	4 (22,2 %)	0,667
MACE	5 (8,6 %)	1 (5,0 %)	2 (10,0 %)	2 (11,1 %)	0,564
1 měsíc					
N ²	50	19	17	14	
všechny komplikace	2 (4,0 %)	1 (5,3 %)	1 (5,9 %)	0 (0,0 %)	0,508
MACE	2 (4,0 %)	1 (5,3 %)	1 (5,9 %)	0 (0,0 %)	0,508

¹ statistická významnost rozdílů dle pořadí pacientů testovaná pomocí Kruskalova-Wallisova testu pro spojité proměnné a pomocí χ^2 testu maximální věrohodnosti pro kategoriální proměnné

² počet dostupných záznamů (žijící pacienti s dostupnými záznamy z daného období)

^{a,b,c} homogenní skupiny definované pomocí post hoc testu (Mannův-Whitneyův U-test pro spojité proměnné)

MACE – hlavní kardiovaskulární komplikace (infarkt myokardu, mozková mrtvice, závažné vaskulární komplikace, krvácení)

Tab. 3. Kumulativní mortalita dle pořadí pacientů od prvního výkonu

N (%)	celkem	≤ 20.	21.–40.	41.–58.	p ¹
hospitalizace					
N ²	58	20	20	18	
úmrť	2 (3,4 %)	1 (5,0 %)	0 (0,0 %)	1 (5,6 %)	0,420
1 měsíc					
N ²	52	20	17	15	
úmrť	3 (5,8 %)	1 (5,0 %)	1 (5,9 %)	1 (6,7 %)	0,978

¹ statistická významnost rozdílů dle pořadí pacientů testovaná pomocí χ^2 testu maximální věrohodnosti

² počet dostupných záznamů (pacienti zemřeli nebo s dostupnými záznamy v daném období)

hodnotou kvalitativní. Bez osobní zkušenosti by bylo prakticky nemožné provádět správný výběr pacientů, kterým jsme pomocí TAVI schopni zlepšit životní prognózu i kvalitu života. Zároveň se však musíme smířit i s tím, že část pacientů je v tak kritickém stavu nebo zatížena natolik závažnými dalšími chorobami, že ani TAVI jim kvalitní přežití nezaručí.

S velkým napětím jsou očekávány výsledky porovnání AVR a TAVI u pacientů s nízkým až středním rizikem.

Limitace práce

Méně rozsáhlý soubor odpovídá zkušenosti pouze jednoho implantačního centra s jedním typem chlopně Edwards-Sapient, výhodou je však získání údajů od konsektivního souboru pacientů od začátku TAVI programu.

Závěr

Zvyšující se zkušenost implantačního týmu při katetrových implantacích aortální chlopně je spojena s kratší dobou výkonu, nižším množstvím spotřebované kontrastní látky a kratší dobou hospitalizace. Velmi dobré klinické výsledky v průběhu 30denního sledování nebyly rostoucí zkušeností týmu významně ovlivněny.

Literatura

1. 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(24): 3006–3008.
2. Vahanian A, Alfieri OR, Al-Attar N et al. European Association of Cardio-Thoracic Surgery; European Society of Cardiology; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34(1): 1–8.

3. Zelizko M, Maly M, Janek B et al. Transkatetrova implantace aortální chlopne CoreValve Interv. Akut Kardiol 2010; 19: (Suppl B): 9–13.
4. Nemeš P, Ondrasek J, Malik P et al. Comparison of the surgical and trans-catheter aortic valve replacement in high-risk patients. Cor et Vasa 2012(2); 54: e62-e67.
5. Kala P, Tretina M, Poloczek M et al. Quality of life after transcatheter aortic valve implantation and surgical replacement in high-risk elderly patients. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2013; 157(1): 75–80.
6. Kala P, Blaha M. Czech TAVI Registry – rationale and design. Cor et Vasa 2012; 54(3): e143-e150.
7. 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(17): 1597–1607.
8. Smith CR, Leon MB, Mack MJ et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med 2011; 364(23): 2187–2198.
9. Miller DC, Blackstone EH, Mack MJ et al. Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2012; 143(4): 832–843.
10. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. Eur Heart J 2011; 32(2): 205–217.
11. 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(19): 2403–2418.
12. Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. N Engl J Med 2012; 366(18): 1705–1715.
13. Di Mario C, Eltchaninoff H, Moat N et al. The 2011–2012 pilot European Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation: in-hospital results in 4,571 patients. EuroIntervention 2013; 8(12): 1362–1371.
14. Gurvitch R, Tay EL, Wijesinghe N et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation: Lessons From the Learning Curve of the First 270 High-Risk Patients. Catheter Cardiovasc Interv 2011; 78(7): 977–984.
15. D'Ancona G, Pasic M, Unbehaun A et al. Transapical aortic valve implantation: learning curve with reduced operating time and radiation exposure. Ann Thorac Surg 2014; 97(1): 43–47.

MUDr. Petr Kala, Ph.D., FESC

✉ pkala@fnbrno.cz

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz/interni-kardiologicka-klinika/k1451

Doručeno do redakce: 19. 2. 2014