Katetrizační náhrada pulmonální chlopně u dospělých pacientů

Martin Mates, Petr Kmoníček, Karel Kopřiva

Kardiologické oddělení, Komplexní kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Tato práce podává přehled současného stavu metody katetrizačních implantací pulmonální chlopně. Provedení výkonu je spojené s vysokou procedurální úspěšností a příznivými parametry okamžité a trvalé redukce gradientu v RVOT a nízkým výskytem postprocedurální regurgitace. Díky menší invazivitě se stala bezpečnou a účinnou katetrizační alternativou chirurgické léčby dysfunkce RVOT konduity. S dostupností nových typů implantovatelných chlopní lze očekávat další rozšíření indikací této metody i pro pacienty, u kterých není pro nevhodnou morfologii v této chvíli možné výkon provést.

Klíčová slova: katetrizační náhrada pulmonální chlopně, TPVI, PPVI, Fallotova tetralogie.

Transcatheter pulmonary valve replacement in adult patients

This paper presents a review of the current state of the method of transcatheter pulmonary valve implantation. The procedure is associated with a high procedural success rate and favourable parameters of immediate and persistent reduction in the RVOT gradient as well as with low rates of postprocedural regurgitation. Owing to its less invasive nature, it has become a safe and effective catheter-based alternative to surgical treatment of RVOT conduit dysfunction. As novel types of implantable valves are becoming available, it can be expected that the indications for this method will be expanded to include even those patients in whom this procedure is not currently feasible because of unsuitable morphology.

Key words: transcatheter pulmonary valve replacement, TPVI, PPVI, tetralogy of Fallot.

Úvod

Uvedení metody katetrizační náhrady pulmonální chlopně (TPVI – z angl. Transcatheter pulmonic valve implantation, rovněž se používá zkratka PPVI – z angl. Percutaneous pulmonary valve implantation) do klinické praxe je považované za určitý mezník v péči o nemocné s vrozeným strukturálním srdečním onemocněním a stalo se alternativou kardiologického výkonu u nemocných s dysfunkčním konduitem mezi pravou komorou (PK) a plicnicí. Proto se také hovoří o dysfunkci konduity výtokuvého traktu pravé komory (RVOT konduity) a k jeho vytvoření se nejčastěji používá lidský homograft nebo případně xenotransplantát. Díky omezené životnosti umělého konduity vyžaduje postižení během života nemocného

opakované operace a sternotomie. Proto bylo akceptovanou strategií odložit případnou kardiologickou reoperaci co nejvíce s cílem snížit počet reoperací. Tento postup byl ale spojen s určitým rizikem rozvoje ireverzibilní dysfunkce PK díky komplexnosti rozhodování o načasování intervence a přílišným odložením. Proto se rozvoj TPVI a následně potvrzení její bezpečnosti a efektivity setkal s nadšeným přijetím a rychlým rozšířením v centrech pečujících o tyto nemocné.

Pulmonální chlopeň a výtokový trakt pravé komory

TPVI byla poprvé provedena prof. Bonhoefferem v roce 2000 (1), který o dva roky později publikoval výsledky prvních osmi paci-

entů (2). Následně tuto technologii koupila společnost Medtronic (Inc. Minneapolis, MN) a došlo k dalšímu vývoji a schválení klinického použití chlopní protézy pojmenované Melody (výrobce Medtronic Inc. Minneapolis, MN) (obrázek 1). Inicialně byla indikací intervence dysfunkčního RVOT konduity. Protože chlopeň Melody je omezená maximální velikostí 22 mm, byla pro tyto indikace v roce 2005 (3) poprvé použita a následně schválena další katetrizačně implantovatelná protéza Edwards SAPIEN a později nová generace SAPIEN XT (Edwards Lifesciences INC, Irvine, CA) (obrázek 2). Následně se rozšířily indikace, od schválených implantací do zdegenerované bioprotézy v pulmonální pozici až do „off-label“ implantací do nativního RVOT. První implantaci v České republice provedl v roce 2011 M. Branny

Obr. 1. Chlopeň Melody (Medtronic Inc. Minneapolis, MN)

Obr. 2. Chlopenní protéza Edwards SAPIENT XT (Edwards Lifesciences INC., Irvine, CA)

v Třinci, následovaný P. Taxem s O. Reichem v Dětském kardiocentru v Praze Motole.

Indikace TPVI

- Indikace je založená na posouzení symptomů, přítomnosti dilatace PK, případně progresu dilatace PK, dále zhoršování ejekční frakce PK a přítomnosti a závažnosti trikuspidální regurgitace s cílem časné intervence. Současné indikace se opírají o indikace kardiokirurgických výkonů a jsou podle současných doporučených postupů pro dospělé pacienty s dysfunkčním konduitem mezi PK a plicnicí s přítomnou pulmonální regurgitací a/nebo stenózou jsou následující (4):
- u symptomatických pacientů systolický tlak v PK > 60 mmHg (V_{max} je tu trikuspidální regurgitace > 3,5 m/s, případně nižší při sníženém průtoku) a/nebo střední/těžká pulmonální regurgitace
- asymptomatických pacientů s těžkou obstrukcí RVOT nebo těžkou pulmonální regurgitací by měli splňovat alespoň jedno z následujících kritérií:
 - objektivně doložené snížení zátěžové kapacity
 - progredující dilatace a/nebo dysfunkce PK
 - progredující trikuspidální regurgitace
 - systolický tlak v PK > 80 mmHg

- setrvalé síňové nebo komorové tachykardie

Protože se do určité míry prolínají indikační kritéria pro dospělé a dětské pacienty, je možné v literatuře nalézt další kritéria (5, 6), případně jejich zpřesnění:

- pulmonální regurgitace (regurgitační frakce > 30 % podle MR) spolu s následujícími faktory:
 - klinické symptomy (známky pravostranného srdečního selhání, snížená tolerance zátěže ($VO_{2max} < 70\%$))
 - nově vzniklé nebo perzistující a symptomatické síňové a komorové arytmie
 - významná nebo progredující dilatace PK ($EDVi$ 160 ml/m², $ESVi$ 80 ml/m² – nebo $EDVi > 150$ ml/m² s regurgitační frakcí PR > 40 %)
 - významná nebo progredující dysfunkce PK (EF PK < 45 %)
 - nově vzniklá, významná trikuspidální regurgitace s dilatací PK
 - QRS > 180 ms nebo rozšiřování QRS o více jak 3,5 ms/rok

Je třeba zdůraznit, že významná pulmonální regurgitace není benigní vadou, ale naopak její přítomnost má dopad jak na prognózu, tak i kvalitu života. Z výše uvedených kritérií je patrná snaha o časné ovlivnění rozvoje dysfunkce PK.

Intervence dysfunkčního RVOT

Tuto intervenci podstupují pacienti s dysfunkčním RVOT konduitem, kteří podstoupili předchozí operaci pro vrozenou srdeční vadu, nejčastěji Fallotovu tetralogii (TOF), atrezií plicnice, transpozicí velkých tepen, truncus arteriosus, a další. Rovněž jsou intervenováni nemocní po Rossově operaci aortální chlopně (tj. s implantací homograftu do pulmonální pozice). Důvodem intervence je degenerace a následná dysfunkce konduitu, ke které dojde u naprosté většiny nemocných. Podle publikovaných dat dochází během desetiletého sledování k rozvoji dysfunkce konduitu u více jak 80 % nemocných díky jeho degeneraci a kalcifikaci (7), většinou s rozvojem stenózy, tak je u naprosté většiny pacientů nutné provést reintervenci každých 10–15 let (u části nemocných s TOF provedena rekonstrukce RVOT pomocí transanulární záplaty, která je později v četných případech spojena s výskytem regurgitace).

Obr. 3. TPVI u muže, 21 let, se základní diagnózou Atresie plicnice, dvojitý toková pravá komora. Nemocný byl po pěti kardiokirurgických výkonech, indikací TPVI byla stenóza degenerovaného homograftu o původním průměru 26 mm. Angiografie RVOT v levé šikmé projekci (a), následuje predilatace vysokotlakým balonkem se současnou angiografií levé koronární tepny. Implantace stentgraftu (c), konečná angiografie po implantaci chlopně Melody dokumentuje stopovou regurgitaci (d)

Obr. 4. Nemocný, 29 let, se základní diagnózou: syndrom Noonanové s vrozenou srdeční vadou – pulmonální stenóza valvární, subvalvulární i supervalvulární. Po opakovaných intervencích a operaci v dětství. Ve 22 letech náhrada pulmonální chlopně bioprotézou CE Magna 25 mm s rekonstrukcí RVOT. Indikací k intervenci degenerace bioprotézy je střední až významná regurgitace a mírná až střední stenóza.

A) Trojrozměrná 3D rekonstrukce CT angiografie. Patrná pozice bioprotézy (šipky) těsně pod bifurkací plicnice; B a C) korespondující angiografické obrazy nástřiku do RVOT – patrný rám bioprotézy (šipky); D) angiografie levé koronární tepny dokumentující vzdálenost tepny od anulu protézy (šipky); E až G) postupné fáze implantace chlopně Edwards Sapien 26 mm před zahájením dilatace, během dilatace a úplné roztažení chlopně. V levé větvi plicnice zaveden ultratuhý vodič; H) angiografie po implantaci nezobrazuje regurgitaci; kontrastní látkou je naplněny obě větve plicnice (šipka). Výsledný vrcholový gradient 11 mmHg

Při typicky probíhající intervenci zúženého konduitu je nejprve nutné pomocí predilatace a implantace stentu/stentgraftu vytvoření tzv. landing zone pro implantaci chlopně. Jedná se o relativně náročný výkon spojený s rizikem závažných komplikací, jako je ruptura konduitu nebo komprese koronární tepny (obrázek 3). Při vysokém riziku ruptury konduitu (výrazné kalcifikace a zúžení konduitu) je indikována preventivní implantace stentgraftu/ů. Riziko komprese a obstrukce koronární tepny se snažíme předpovědět prove-

dením angiografie koronární tepny (nejčastěji je v ohrožení levá koronární tepna) během dilatace vysokotlakého balonkového katétru ve RVOT na požadovaný průměr. Při nálezů komprese koronární tepny není možné implantaci provést a výkon je ukončen. Dochází k tomu u přibližně 5% pacientů. Byly popsány případy, kdy ke kompresi koronární tepny došlo až po implantaci chlopně, stav byl

úspěšně vyřešen provedením perkutánní koronární intervence s implantací koronárního stentu (8).

Implantace valve-in-valve do degenerované bioprotézy v pulmonální pozici

Pokud dochází k izolovanému selhání dříve implantované bioprotézy bez současné dysfunkce konduitu, je implantace chlopně relativně jednoduchým výkonem, pokud jsou splněny podmínky rozměru chlopně (obrázek 4). V případě Sapien XT a nově i Melody se jedná o schválené použití. Úspěšnost těchto výkonů je vysoká, s nízkým rizikem komplikací (9).

Implantace do nativního RVOT nebo stavu po rekonstrukci RVOT transanulární záplatou

Přibližně 80% nemocných s TOF má provedenou operaci TAP (transanulární patch repair) a u naprosté většiny nelze chlopně Melody

Obr. 5. Skiografie stentu chlopně Melody 24 měsíců po implantaci dokumentující frakturu tří strutů stentu (šipky) – typ 1 klasifikace podle Nordmeyera tzn. bez ztráty integrity stentu (typ 2 – ztráta integrity stentu, typ 3 separace nebo embolizace fragmentu (Nordmeyer J et al. *Circulation* 2007; 115: 1392–1397)

použít pro jejich malý průměr. Po pečlivém změření velikosti RVOT, často s použitím kalibračních nebo dilatačních balonkových katétrů lze po předchozím předstentování implantovat chlopeň SAPIEN XT s dobrými výsledky (10). Předstentování je u části pacientů nutné provést 2–3 měsíce před implantací vlastní chlopně. Chlopně byly implantovány i do nativních RVOT, nicméně pro četná omezení se v této indikaci používají minimálně.

Ve vývoji jsou nové typy chlopní, například protéza Harmony (Medtronic), která je samoroztahovatelná a indikovaná pro implantaci v nativním RVOT. V této chvíli probíhá klinické testování. Další chlopní, která může být implantována až do průměru RVOT 32 mm, je samoroztahovatelná Venus P Valve (Venus Medtech, Shanghai, China) (11), tento výrobek není dostupný na našem trhu.

Dostupné chlopně

V současnosti jsou dostupné dva typy chlopně – výše zmíněná chlopní protéza Melody – jedná se část bovinní jugulární žíly s chlopní (používané také jak kardiokirurgicky implantovaný kondukt s chlopní Contegra (Medtronic Inc. Minneapolis, MN), která je vsítá do balonkem roztahovatelného stentu (CP stent NuMED inc., Hopkinton, NY). Chlopeň je dostupná ve dvou průměrech 16 a 18 mm, ve třech velikostech implantačního systému Ensemble, 18, 20 a 22 mm. Maximální průměr chlopně je tedy omezen na 22 mm, i když byly publikované zkušenosti s implantací na balonkovém katétu o průměru 24 mm. Při větším roztažení stentu chlopně hrozí nedostatečná koaptace

cípů s následnou regurgitací. Použití chlopně je schváleno pro intervence RVOT a od roku 2017 i implantace valve-in-valve.

Vzhledem k limitaci maximálním průměrem chlopně Melody se začala používat další balonkem roztahovatelná chlopeň Edwards SAPIEN (Edwards Lifesciences INC, Irvine, CA), která byla původně vyvinutá pro katetrizační implantace do aortální pozice v roce 2010 obdržela CE Mark pro velikosti 23 a 26 mm při intervenci dysfunkčního konduktu. Nová generace Edwards SAPIEN XT ve velikostech 23, 26 a 29 mm má CE Mark pro intervenci degenerovaných konduktů, valve-in-valve a předstentovaných transanulárních záplat.

Popis výkonu

U většiny nemocných je před výkonem provedeno neinvazivní zobrazení pomocí CT nebo MR, což umožní přesnější měření cílové struktury a zhodnocení celkové anatomie. V případě nálezu velmi komplexní anatomie byl s úspěchem využit 3D tisk cílové struktury a simulace intervence včetně implantace stentu.

Vlastní intervence se provádí v celkové nebo lokální anestezii podle zvyklostí a zkušeností pracoviště. Přístupem je většinou femorální žíla, výkon je možné provést i přes žílu jugulární. V případě nejasností ohledně velikosti RVOT se provádí měření pomocí kalibračního balonku. Během predilatace se provádí, jak je popsáno výše, angiografie koronárních tepen, buď selektivním nástřikem nebo nástřikem do bulbu aorty, k vyloučení možnosti externí komprese koronárních tepen. Před implantací chlopně je v naprosté většině případů vytvořena tzv. „landing zone“ neboli místo implantace chlopně pomocí implantace CP stentu nebo jiných stentů (např. Intrastern, Andrastent). Následně je do stentu/ů implantována vlastní chlopeň, což je balonkem roztahovatelný stent, tentokrát již s našitou chlopní.

Výsledky

Katetrizační intervence RVOT jsou spojené s vysokou úspěšností více jak 95 % (12–17). Podle metaanalýz je riziko periprocedurální mortality kolem 1 %, ruptury konduktu kolem 5 %, riziko komprese koronárních tepen 5 %, vzácněji jsou popisované perforace distálních větví plicnice nebo embolizace chlopně. Rovněž střednědobé výsledky jsou příznivé, nutnost reintervence u chlopně Melody během následujících pěti let je nízká (nutnost kardiokirurgické reoperace 8 %, nutnost katetri-

zační reintervence 20 %). Nejčastějším důvodem reintervence byl rozvoj restenózy ve více jak 70 %, v přibližně 15 % to byl výskyt infekční endokarditidy a necelé 2 % insuficience chlopně.

Riziko infekční endokarditidy je poněkud vyšší, během pětiletého sledování v registrech se vyskytlo ve 2 až 4 % (16, 18). U chlopně Melody byl ojediněle publikován i výrazně vyšší výskyt infekční endokarditidy, až 20 %. O tomto tématu se v současnosti velmi diskutuje, zdá se, že rizikem může být přítomnost velmi degenerovaného konduktu, dále se jedná o rizikovou mladší populaci, v některých případech s nedostatečnou osobní hygienou. Každopádně je nutné v rámci profylaxe dosáhnout sanace fokusů, pokračovat v pravidelné zubní hygieně a případně i léčbě kožních afekcí (akné, apod.). Není doporučeno kožní tetování, v jeho případě je nezbytná profylaxe (19).

Může docházet k ruptuře jednoho nebo více strutů (drátku) stentu, což v extrémních případech může vést až k celkové poruše integrity stentu a dysfunkci chlopně (obrázek 5). Výsledky výkonů, při kterých bylo provedeno předstentování (ve více jak 75 % případů), dokumentovaly mnohem nižší výskyt fraktury stentu, 2,3 vs. 7,5 (16). V současnosti je fraktura stentu s poruchou funkce chlopně málo častou komplikací, podle různých autorů s incidencí do 3 % u chlopně Melody a zcela vzácně u chlopně SAPIEN XT.

TPVI je spojená se zlepšením kvality života, byla publikována i data o zlepšení funkce pravé komory (12–16).

Sledování po výkonu

Nemocní pokračují v pravidelném sledování neinvazivním kardiologem, v pravidelných šesti až dvanáctiměsíčních případech je nutná skopická kontrola stentu.

Zcela zásadní je důsledná prevence infekční endokarditidy a případně i časná diagnostika a zahájení adekvátní antibiotické léčby. Stran antiagregační léčby nejsou jednotná doporučení, na našem pracovišti nemocní užívají trvale kyselinu acetylsalicylovou a první tři měsíce clopidogrel.

Závěr

Provedení TPVI je spojené s vysokou procedurální úspěšností, příznivými parametry okamžité a trvalé redukce gradientu v RVOT a nízkým výskytem postprocedurální regurgitace. Díky menší invazivitě se stala bezpečnou a účinnou

katetrizační alternativou chirurgické léčby dysfunkce RVOT konduitu. S dostupností nových

typů katetrizačně implantovatelných chlopní lze očekávat další rozšíření indikací této metody i pro

pacienty, u kterých není pro nevhodnou morfologii v této chvíli možné výkon provést.

LITERATURA

- Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, Acar P, Le Bidois J, Sidi D, Kachaner J. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet. England*; 2000; 356(9239): 1403–1405.
- Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Qureshi SA, Le Bidois J, Iserin L, Acar P, Merckx J, Kachaner J, Sidi D. Percutaneous insertion of the pulmonary valve. *J Am Coll Cardiol. United States*; 2002; 39(10): 1664–1669.
- Garay F, Webb J, Hijazi ZM. Percutaneous replacement of pulmonary valve using the Edwards-Cribier percutaneous heart valve: first report in a human patient. *Catheter Cardiovasc Interv. United States*; 2006; 67(5): 659–662.
- Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kammerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J. England*; 2010; 31(23): 2915–2957.
- Reinthal M, Braune S, Curio J, Frohlich G, Jung F, Landmesser U. Trans-catheter pulmonary valve implantation: procedure, limitations and future directions. *Interv Cardiol J.* 2016; 2.
- Suradi HS, and Hijazi ZM. Percutaneous pulmonary valve implantation. *Glob Cardiol Sci Pract. Qatar* 2015; 2015(2): 23.
- Boethig D, Thies WR, Hecker H, Breyman T. Mid term course after pediatric right ventricular outflow tract reconstruction: a comparison of homografts, porcine xenografts and Congregas. *Eur J Cardiothorac Surg. Germany* 2005; 27(1): 58–66.
- Baruteau AE, Petit J, Brenot P, Riou JY, Angel CY. Left anterior or descending coronary artery occlusion during transcatheter pulmonary valve implantation: successful rescue percutaneous revascularization. *JACC Cardiovasc Interv. United States* 2014; 7(9): 1073–1074.
- Asoh K, Walsh M, Hickey E, Naguib M, Chaturvedi R, Lee KJ, Benson LN. Percutaneous pulmonary valve implantation within bioprosthetic valves. *Eur Heart J. England* 2010; 31(11): 1404–1409.
- Cools B, Brown SC, Heying R, Jansen K, Boshoff DE, Budts W, Gewillig M. Percutaneous pulmonary valve implantation for free pulmonary regurgitation following conduit-free surgery of the right ventricular outflow tract. *Int J Cardiol. Netherlands* 2015; 186: 129–135.
- Husain J, Praichasilchai P, Gilbert Y, Qureshi SA, Morgan GJ. Early European experience with the Venus P-valve®: filling the gap in percutaneous pulmonary valve implantation. *EuroIntervention. France* 2016; 12(5): e643–651.
- McElhinney DB, Hellenbrand WE, Zahn EM, Jones TK, Cheatham JP, Lock JE, and Vincent JA. Short – and medium-term outcomes after transcatheter pulmonary valve placement in the expanded multicenter US melody valve trial. *Circulation. United States*; 2010; 122(5): 507–516.
- Lurz P, Coats L, Khambadkone S, Nordmeyer J, Boudjemline Y, Schievano S, Muthurangu V, Lee TY, Parenzan G, Derrick G, Cullen S, Walker F, Tsang V, Deanfield J, Taylor AM, Bonhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. *Circulation. United States*; 2008; 117(15): 1964–1972.
- Eicken A, Ewert P, Hager A, Peters B, Fratz S, Kuehne T, Busch R, Hess J, and Berger F. Percutaneous pulmonary valve implantation: two-centre experience with more than 100 patients. *Eur Heart J. England*; 2011; 32(10): 1260–1205.
- Hager A, Schubert S, Ewert P, Søndergaard L, Witsenburg M, Guccione P, Benson LN, Suárez de Lezo J, Lung TH, Hess J, Eicken A, Berger F. Five-year results from a prospective multicentre study of percutaneous pulmonary valve implantation demonstrate sustained removal of significant pulmonary regurgitation, improved right ventricular outflow tract obstruction and improved quality of life. *EuroIntervention. France*; 2017; 12(14): 1715–1723.
- Chatterjee A, Navkarambir S, McMahon W, Cribbs M, White J, Mukherjee A, Law M. Transcatheter Pulmonary Valve Implantation: A comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Transcatheter Pulmonary Valve Implantation: A comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies.* 6(e006432):1.
- Haas NA, Carere RG, Kretschmar O, Horlick E, Rodés-Cabau J, de Wolf D, Gewillig M, Mullen M, Lehner A, Deutsch C, Bramlage P, Ewert P. Early outcomes of percutaneous pulmonary valve implantation using the Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve system. *Int J Cardiol. Netherlands*; 2018; 250: 86–91.
- McElhinney DB, Benson LN, Eicken A, Kreutzer J, Padera RF, Zahn EM. Infective endocarditis after transcatheter pulmonary valve replacement using the Melody valve: combined results of 3 prospective North American and European studies. *Circ Cardiovasc Interv. United States*; 2013; 6(3): 292–300.
- Hascoet S, Mauri L, Claude C, Fournier E, Lourtet J, Riou JY, Brenot P, Petit J. Infective Endocarditis Risk After Percutaneous Pulmonary Valve Implantation With the Melody and Sapien Valves. *JACC Cardiovasc Interv. United States*; 2017; 10(5): 510–517.