



ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΓΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΣΘΕΤΙΚΗ ΑΟΡΤΙΚΗ ΒΑΛΒΙΔΑ, ΣΕ
ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ"**

υπό

ΘΕΟΔΩΡΑ Χ. ΜΠΑΜΠΑΛΗ

Ειδικός Καρδιολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων:

Λάμπρος Μιχάλης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Λάμπρος Μιχάλης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων
2. Γρηγόρης Γιαμούζης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Κώστας Παππάς, Καρδιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Ιωαννίνων (*Επιβλέπων*)

Αναπληρωματικό μέλος:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**“ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH AORTIC
VALVE PROSTHESIS, IN A TERTIARY HOSPITAL”**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω εκ βάθους τον κ. Κώστα Παππά, επιβλέποντα της διπλωματικής αυτής εργασίας για τη συνεχή ενθάρρυνση και υποστήριξη όλο αυτό το διάστημα. Υπήρξε μοχλός εποικοδομητικής πίεσης που με βοήθησε σε καίρια σημεία αυτής της πορείας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθ. Καρδιολογίας κ. Λάμπρο Μιχάλη για την απρόσκοπτη πρόσβαση στα δεδομένα του κλινικού του έργου και τη συνεχή αρωγή σε αναδυόμενα επιστημονικά ερωτήματα.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθ. Καρδιοχειρουργικής κ. Σταύρο Συμινελάκη, με τον οποίο συνεργαζόμαστε τα τελευταία έτη σε εξαιρετικό κλίμα και με σημαντικές επιστημονικές επιτυχίες, για την συνεχή στήριξη και την ευτοκία.

Την εργασία αυτή θα ήθελα να την αφιερώσω στη μνήμη του πατέρα μου,
Χαράλαμπου

Περίληψη

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι μια χρόνια εκφυλιστική νόσος με αυξανόμενη επίπτωση στον γηράσκοντα πληθυσμό και σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα στον δυτικό κόσμο. Η αντιμετώπιση είναι χειρουργική ή διακαθετηριακή. Οι ασθενείς αυτοί φέρουν εγγενώς, υψηλό θρομβοεμβολικό αλλά και αιμορραγικό κίνδυνο. Η αντιθρομβωτική αγωγή μετά την επέμβαση θεωρείται εκ των ων ουκ άνευ, επιφέρει όμως κίνδυνο επιπλοκών. Παρά τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η καταγραφή δεδομένων πραγματικού κόσμου όσον αφορά την διαχείρισή άμεσα αλλά και μακροπρόθεσμα. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η καταγραφή της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με βιοπροσθετική βαλβίδα, σε βάθος διαίτας, σε Τριτοβάθμιο νοσοκομείο και ο σχολιασμός των δεδομένων σε σχέση με την τρέχουσα βιβλιογραφία. Φάνηκε ότι και στους δύο πληθυσμούς (έχουν εξαιρεθεί οι ασθενείς με μηχανική βαλβίδα) υπερτερεί η τάση της μονοθεραπείας (μονή αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή), ήδη άμεσα μετεγχειρητικά για την ομάδα της χειρουργικής αντικατάστασης, παρά τις έτερες οδηγίες και μετά το εξάμηνο στην ομάδα της διακαθετηριακής επέμβασης.

Λέξεις- Κλειδιά: TAVI, SAVR, αορτική στένωση, προσθετική βαλβίδα, αντιθρομβωτική αγωγή, DOACs, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αιμορραγία

Abstract

Aortic stenosis is the most common primary valve lesion with high morbidity and mortality and requires surgical or transcatheter intervention. Its prevalence is rising rapidly as a consequence of the ageing population. These patients carry intrinsic thromboembolic and bleeding risk. The antithrombotic therapy post-procedural is sinequanone but at the same time increases the risk of complications. Albeit the presence of current guidelines for the management of the antithrombotic therapy, the registry and analysis of real world data is of great interest. The purpose of this thesis is the report and the assessment of data regarding the antithrombotic treatment, in patients with bio-prosthetic valve in a Tertiary Hospital, up to two years follow-up. After exclusion of the patients with mechanical valve, the data showed that there is an overt trend over monotherapy in the cohort of the surgical valve replacement, even though this is not supported by current guidelines, at discharge. Likewise, this trend is present in the cohort of transcatheter valve intervention but after the first semester.

Key words: TAVI, SAVR, aortic stenosis, prosthetic valve, antithrombotic therapy, DOACs, antiplatelets, bleeding

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1 Χειρουργική αντικατάσταση Αορτικής Βαλβίδας (SAVR)	σελ. 6-7
1.1.1 Περιγραφή θέματος	8-9
1.1.2 Σύγχρονη βιβλιογραφία σχετικά με τη SAVR	10-12
1.2 Διακαθετηριακής αντικατάσταση Αορτικής Βαλβίδας (TAVI)	12
1.2.1 Περιγραφή θέματος	12
1.2.2 Σύγχρονη βιβλιογραφία σχετικά με τη SAVR	12-17

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης	17-18
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού	18
2.3 Μεθοδολογίας μελέτης και εξαγωγής δεδομένων	19-21
2.4 Ορισμοί	21-22
2.5 Στατιστική ανάλυση	23

Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

3.1 Κοορτής A	
3.1.1. Περιγραφή ασθενών <u>Κοορτής A</u> : (SAVR)	24-26
3.1.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων ασθενών Κοορτής A	26-34
3.2 Κοορτή B	
3.2.1. Περιγραφή ασθενών <u>Κοορτής B</u> : (TAVI)	35-36
3.2.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων ασθενών Κοορτής B	36-44
3.3 Συγκριτική ανάλυση των δεδομένων των δύο Κοορτών	45-49

Κεφάλαιο 4 : Συζήτηση	50-53
------------------------------	-------

Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα	54
---------------------------------	----

Κεφάλαιο 6 : Βιβλιογραφία	55-58
----------------------------------	-------

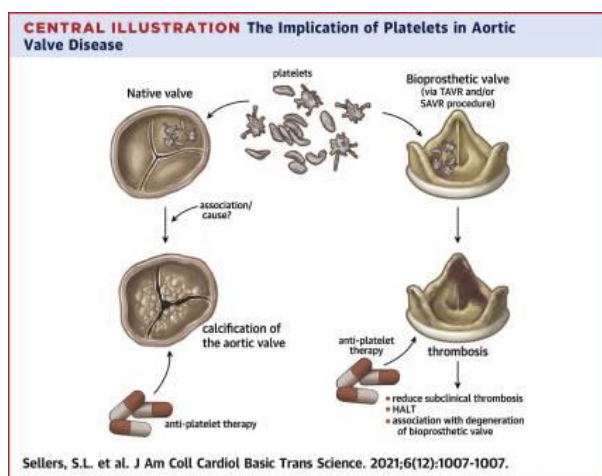
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι μια χρόνια εκφυλιστική νόσος με αυξανόμενη επίπτωση στον γηράσκοντα πληθυσμό και σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Στον δυτικό κόσμο, φιλεί τον πληθυσμό ηλικίας >65 ετών, εφόσον δεν υπάρχει κάποια γενετική ανωμαλία στην ανατομία της βαλβίδας (δίπτυχη αορτική βαλβίδα). Αντίθετα, στις αναπτυσσόμενες χώρες η κύρια αιτία είναι ο ρευματικός πυρετός καθώς και λοιμογόνα αίτια που προκαλούν ενδοκαρδίτιδα. Είναι η δεύτερη πιο συχνή βαλβιδοπάθεια στις ΗΠΑ. Η επίπτωσή της παγκοσμίως αγγίζει το 5% στα άτομα >65 ετών, και αυξάνει εκθετικά προϊόντος του χρόνου. Είναι η πιο συχνή βαλβιδοπάθεια στον ανεπτυγμένο κόσμο που θα χρειαστεί επέμβαση¹. Στις ΗΠΑ κάθε χρόνο πραγματοποιούνται 90.000 χειρουργικές αντικαταστάσεις αορτικής βαλβίδας και 80.000 διαδερμικές (από το 2012 που έλαβαν έγκριση από τον FDA)². Το ποσοστό της θρομβοεμβολής είναι υψηλό άμεσα μετεγχειρητικά: 41% στις 10 ημέρες, 4% στους 3 μήνες και 2%/έτος.

Προεξάρχοντα ρόλο στην θρόμβωση τόσο της γηγενούς σκληρυντικής – ασβεστωμένης βαλβίδας όσο και στην βιοπροσθετική, διαδραματίζουν τα αιμοπετάλια, όπως φαίνεται στη **Εικόνα 1**.



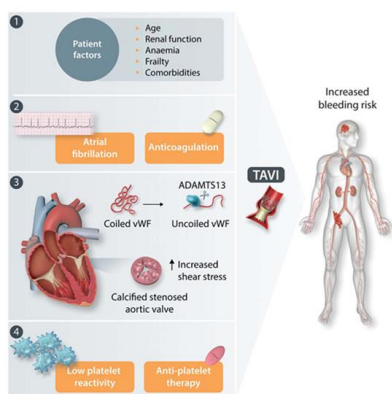
Εικόνα 1. Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στην αορτική βαλβιδοπάθεια³

Η θρόμβωση στην βιο-προσθετική βαλβίδα (TAVI ή Βιολογική) μπορεί να είναι υποκλινική ή να έχει καταστροφική εκδήλωση με την εμφάνιση καρδιογενούς καταπληξίας. Ο περιορισμός στην κίνηση των νεο-γλωχίνων αναδείχθηκε ως κλινική οντότητα με την χρήση της 4-D αξονικής τομογραφίας (τεχνική volume-rendered) που επιτρέπει τη συλλογή αιμορολογικών δεδομένων, και αφορά και τα δύο είδη βαλβίδων⁴. Το φαινόμενο αυτό έγειρε το ερώτημα αν δύναται να σχετιστεί πιθανά με αύξηση των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων (μικροέμβολα ή debris ασβεστίου).⁵

Η υποψία της υποκλινικής θρόμβωσης μπορεί να τεθεί με την εν σειρά καταγραφή αύξησης, ακόμα και ήπιας, της διαβαλβιδικής κλίσης πίεσης με τη χρήση του υπερηχογραφήματος (valve dysfunction). Απαιτεί όμως ιδανικά ίδιο χειριστή ή/και ίδιες αιμοδυναμικές συνθήκες (π.χ. νορμο-σφυγμία/πίεση, σταθερές πιέσεις πλήρωσης-ευολαιμία). Για την επίρρωση, η μέθοδος εκλογής είναι η αξονική τομογραφία η οποία δύναται να ανιχνεύσει την παρουσία ασβεστίου που περιορίζει την κινητικότητα των γλωχίνων της νεο-βαλβίδας. Εφόσον η θρόμβωση επιβεβαιωθεί η θεραπεία εκλογής είναι τα OAC με τα DOAC να κερδίζουν έδαφος λόγω ευκολίας στην χρήση από τον ασθενή, ενώ σε περίπτωση αποτυχίας τους τότε δίδεται VKA με στόχο INR 2.5-3.0.

Τα τελευταία 5 έτη η βιβλιογραφία ανέδειξε εκτενώς το ζήτημα της υποκλινικής θρόμβωσης, ειδικά στα TAVI και τέθηκε το ερώτημα αν η ανεύρεσή της, θέτει ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς που δεν έχουν άλλο λόγο για αντιπηξία ή αν η προφυλακτική χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να μειώσει την εμφάνιση αυτού του φαινομένου.

Στον αντίποδα και ο αιμορραγικός κίνδυνος των ασθενών με βιοπροσθετική βαλβίδα είναι εξίσου αυξημένος λόγω των συμπαρομαρτούντων νοσημάτων αλλά και της sinequanone χορήγησης αντιθρομβωτικής αγωγής⁶. (Εικόνα 2)



Εικόνα 2. Παράγοντες που αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο στην αορτική στένωση

1. Σχετιζόμενοι με τον ασθενή
2. Συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή και συνεπώς ανάγκη για αντιπηκτική αγωγή
3. Επίκτητο σύνδρομο von Willebrand λόγω του αυξημένου shear stress στο αγγειακό τοίχωμα – επίδραση του μακροχρόνιου αυξημένου μεταφορτίου. Το shear stress ξεδιπλώνει τον von-Willebrand και προκαλεί πρωτεόλυση μέσω του ADAMTS13
4. Συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής που μειώνει περαιτέρω την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων +/- σύνδρομο HEYDE (θρομβοπενία, αγγειοδυσπλασίες)

1.1 Χειρουργική αντικατάσταση Αορτικής Βαλβίδας (SAVR)

1.1.1 Περιγραφή θέματος

Η ένδειξη για παρέμβαση τίθεται παραδοσιακά με την εκτίμηση της ταχύτητας στην αορτική βαλβίδα, την διαβαλβιδική κλίση πίεσης και την διάμετρο του αορτικού στομίου με τον ορισμό: $4\text{m/s} / 40\text{mmHg} / \leq 1\text{cm}^2$, χρησιμοποιώντας το διαθωρακικό υπερηχογράφημα και εφόσον τηρούνται ορισμένες προϋποθέσεις. Πέρα από την υπερηχογραφική απόδειξη εξίσου σημαντική είναι η παρουσία συμπτωμάτων (κλασική τριάδα: στηθάγχη, συγκοπή, δύσπνοια προσπαθείας). Η ιστορική ένδειξη για παρέμβαση είναι η σοβαρή συμπτωματική στένωση της αορτικής βαλβίδας, τα τελευταία χρόνια όμως, ειδικά μετά από την EVOLUT Low Risk trial⁷, η ένδειξη έχει την τάση να επεκταθεί και στους ασυμπτωματικούς ασθενείς τόσο για χειρουργική όσο και διακαθετηριακή παρέμβαση. Η μικρή αυτή μελέτη έδειξε ότι και οι δύο παρεμβάσεις σε ασυμπτωματικούς ασθενείς είχαν παρόμοια κλινική έκβαση και ασφάλεια, ενώ υπερτερούσε η διαδερμική παρέμβαση στην αιμορολογική συμπεριφορά της νεο-βαλβίδας και στην ταχύτερη βελτίωση της ποιότητας ζωής (QoL).

Σύμφωνα με τις αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες του 2021⁸, οι ενδείξεις για το είδος της παρέμβασης φαίνονται στον **Πίνακα 1** που ακολουθεί. Ουσιαστικά με ένδειξη I και επίπεδο τεκμηρίωσης B, προτείνεται η χειρουργική παρέμβαση σε ασθενείς <75 ετών και χαμηλό χειρουργικό κίνδυνο (<4%) ή σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε διακαθετηριακή παρέμβαση (συνηθέστερα λόγω μη-κατάλληλης αγγειακής προσπέλασης).

SAVR is recommended in younger patients who are low risk for surgery (<75 years ^a and STS-PROM/EuroSCORE II <4%) ^{e,f} , or in patients who are operable and unsuitable for transfemoral TAVI. ²⁴⁴	I	B
TAVI is recommended in older patients (≥75 years), or in those who are high risk (STS-PROM/EuroSCORE II ^f >8%) or unsuitable for surgery. ^{197–206,245}	I	A
SAVR or TAVI are recommended for remaining patients according to individual clinical, anatomical, and procedural characteristics. ^{202–205,207,209,210,212 f,g}	I	B

Πίνακας 1: Επιλογή είδους παρέμβασης με βάση την ηλικία και τον χειρουργικό κίνδυνο

Μέχρι το 2012 η μόνη ενδεδειγμένη αντιμετώπιση, ήταν η χειρουργική αντικατάσταση είτε με μηχανική βαλβίδα, είτε με βιολογική με βάση ηλικιακά και ανατομικά κριτήρια.

Η πρώτη μηχανική βαλβίδα εφευρέθηκε και τοποθετήθηκε το 1960 από τους Albert Star και Lowell Edwards στην Αμερική (ball-cage) και έθεσε ως θέσφατο την διαβίου αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστή της Βιταμίνης Κ (VKA). Δύο χρόνια αργότερα πραγματοποιήθηκε και η πρώτη τοποθέτηση βιολογικής βαλβίδας από πτωματικό υλικό, από τον Alfred Gunning, στην Οξφόρδη.

Στις χειρουργικές βαλβίδες η τοποθέτηση μηχανικής, που ξεφεύγει από την ανάλυση της παρούσας εργασίας, αφορά άτομα νεαρότερης ηλικίας, μετά από συγκατάθεση και εφόσον δεν υπάρχει ενεργός ή διαφανόμενη αντένδειξη για την εφόρου ζωής αντιπηκτική αγωγή με VKA (I LoE B). Έως τούδε η μόνη ενδεδειγμένη αγωγή στη μηχανική βαλβίδα είναι η VKA. Μετά τα καταστροφικά αποτελέσματα της μελέτης RE-ALIGN⁹, που επιχείρησε να συγκρίνει τη χορήγηση VKA έναντι dabigatran σε μηχανικές αορτικές ή μιτροειδείς βαλβίδες, δύσκολα θα σχεδιαστεί μελέτη με παρόμοιο θεραπευτικό σκεπτικό. Η μελέτη τερματίστηκε πρώιμα διότι κατεγράφη σημαντική αύξηση τόσο των θρομβωτικών όσο και των αιμορραγικών συμβάντων. Το μείζον καταληκτικό σημείο, κατά βάση, επηρεάστηκε από την καταγραφή πολλών περιστατικών αιμοπερικαρδίου και όχι τόσο λόγω θρόμβωσης στην βαλβίδα. Αναμένουμε τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης PROACT-Xa¹⁰ που θα μελετήσει την χορήγηση arixaban στον συγκεκριμένο τύπο μεταλλικής βαλβίδας On-X, ο οποίος φαίνεται να έχει λιγότερο θρομβογόνο συμπεριφορά.

Όσον αφορά τις βιολογικές βαλβίδες προτιμώνται σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (>65 έτη) στους οποίους η ρύθμιση του INR κρίνεται δύστοκη για πολλούς λόγους (προβλήματα συμμόρφωσης, drug-drug interactions λόγω πολυφαρμακίας, χρόνια νεφρική νόσος), με χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης ή σε redo αντικατάσταση (I LoE C). Με ένδειξη IIb LoE B, η βιολογική βαλβίδα προτείνεται και σε όσους λαμβάνουν ήδη DOAC⁸. Επιπρόσθετα η χειρουργική παρέμβαση προτείνεται με ένδειξη I (LoE C), εφόσον συνυπάρχει σοβαρή στεφανιαία νόσος που απαιτεί επαναγγείωση ή έτερη βαλβιδοπάθεια που χρήζει επέμβασης ή ανεύρυσμα ανιούσας αορτής που χρήζει αντικατάστασης.

1.1.2 Σύγχρονη βιβλιογραφία σχετικά με τη SAVR

Η βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή στις βιολογικές βαλβίδες δεν είναι τόσο διακριβωμένη και το επίπεδο τεκμηρίωσης δεν είναι A, καθόσον δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Την ισχυρότερη ένδειξη (I LoE C) έχει η κλινική περίπτωση βιολογικής βαλβίδας όταν συνυπάρχει έτερη ένδειξη για μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή, π.χ. κολπική μαρμαρυγή, οπότε και προτείνεται η συνέχιση της OAC, χωρίς να διαχωρίζει αν είναι βέλτιστη η αγωγή με VKA ή DOAC. Παρά ταύτα, τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της μελέτης RIVER¹¹ αν και αφορούσε τη θέση της μιτροειδούς βαλβίδας (μη-κατωτερότητα rivaroxaban σε σχέση με την βαρφαρίνη) και της μικρότερης σε μέγεθος ENAVLE¹² τόσο στη μιτροειδή όσο και στην αορτική θέση (μη κατωτερότητα edoxaban σε σχέση με βαρφαρίνη), ίσως τροποποιήσουν τις επόμενες κατευθυντήριες οδηγίες. Και οι δύο μελέτες προλειαίνουν το έδαφος για μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έχουν ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή. Είναι χρη να ελεγχθεί με οργανωμένο και μεθοδικό τρόπο μέσα από κλινικές μελέτες, η κοινή πρακτική σε real-world περιστατικά όπου η χρήση των DOAC άμεσα μετεγχειρητικά σε βιολογικές βαλβίδες, ειδικά στην θέση της αορτικής κερδίζει έδαφος, παρακάμπτοντας το αρχικό τρίμηνο κατά το οποίο οι οδηγίες προτείνουν την χορήγηση VKA⁸ και μετά αλλαγή σε DOAC (IIa LoE B). Ακόμα και σε ασθενείς που δεν έχουν ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, οι οδηγίες προτείνουν αρχικό τρίμηνο με VKA ή ασπιρίνη και μετά συνέχιση με ασπιρίνη. (IIa LoE B). Αυτό φαίνεται σχηματικά στον **Πίνακα 2**.

NOACs should be considered over VKA after 3 months following surgical implantation of a BHV, in patients with AF.	IIa
In patients with no baseline indications for OAC, low-dose aspirin (75-100 mg/day) or OAC using a VKA should be considered for the first 3 months after surgical implantation of an aortic BHV.	IIa

Πίνακας 2. Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιθρομβωτική αγωγή μετά από SAVR

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι οδηγίες είναι του 2021 και δεν έχουν προλάβει να ενσωματώσουν τις πιο πρόσφατες κλινικές μελέτες και τις μελέτες καταγραφής όπου διαφαίνεται η τάση της εξαρχής χορήγησης DOAC μετά από χειρουργική αντικατάσταση με βιολογική βαλβίδα σε ασθενείς όμως που έχουν ένδειξη για

αντιπηκτική αγωγή. Δεν υπάρχει μελέτη που να αφορά χρήση DOAC σε βιολογική βαλβίδα εφόσον δεν συνυπάρχει κολπική μαρμαρυγή, ενώ η VKA μπορεί να δοθεί για το αρχικό τρίμηνο ακόμα και εν τη απουσία κολπικής μαρμαρυγής.

Η διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής γίνεται πιο πολύπλοκη όταν συνυπάρχει στεφανιαία νόσος που χρήζει και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα. Η συγχορήγηση αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής αφορά κατά βάση τους ασθενείς με εξαρχής ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή (συνηθέστερα κολπική μαρμαρυγή) που έχουν και πρόσφατο ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή/και αγγειοπλαστικής. Η συνδυαστική αγωγή μπορεί να είναι διπλή (DaT) δηλαδή OAC και μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (κυρίως ασπιρίνη) ή φευ σπανιότερα τριπλή (TaT) δηλαδή OAC και διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή: ασπιρίνη για το μικρότερο χρονικό διάστημα (≤ 1 εβδομάδα) μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και δεύτερο αντιαιμοπεταλιακό της κατηγορίας των P2Y₁₂ αναστολέων (κυρίως κλοπιδογρέλη) για 6 ή 12 μήνες (αν αφορά αγγειοπλαστική μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο) εφόσον ο κίνδυνος για θρόμβωση του stent είναι χαμηλός ή ο αιμορραγικός κίνδυνος υψηλός, ανεξάρτητα από το είδος του stent (I LoE B). Μετά τους 12 μήνες προτείνεται η μονοθεραπεία με OAC εφόρου ζωής (I LoE B).⁸ Στην περίπτωση που ο κίνδυνος της θρόμβωσης του stent είναι μεγαλύτερος από τον αιμορραγικό κίνδυνο (πχ αγγειοπλαστική στελέχους, μήκος stent > 60mm, αλληλεπικαλυπτόμενα stents, μικρά γηγενή αγγεία), η TaT μπορεί να δοθεί μέχρι και για 1 μήνα (IIa LoE C).

Όσον αφορά την δοσολογία των DOAC, όταν πρέπει να συγχορηγηθούν με αντιαιμοπεταλιακά προτείνεται η χαμηλή δόση της rivaroxaban (10mg o.d) και της dabigatran (110mg b.i.d) για όσο διαρκεί η συγχορήγηση εφόσον το HASBLED score είναι υψηλό (≥ 3) ενώ για το apixaban προτείνεται η πλήρης δόση μετά τα ευμενή αποτελέσματα της AUGUSTUS μελέτης όσον αφορά τον αιμορραγικό κίνδυνο¹³. Αντίστοιχα η δοσολογία της VKA ρυθμίζεται προς το χαμηλότερο θεραπευτικό όριο (INR 1.8-2.2) αλλά πάντα με στόχο ο (time in therapeutical range – χρόνος που το INR είναι σε θεραπευτικά όρια) TTR να είναι >65-70%. Συνηθέστερα ο συνδυασμός γίνεται με κλοπιδογρέλη και μέχρι 12 μήνες. (IIa LoE B)⁸.

Συνοπτικά στις βιολογικές αορτικές βαλβίδες ακόμα και αν δεν υπάρχει ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή μπορεί να δοθεί τους πρώτους 3 μήνες VKA ή ασπιρίνη (με την ίδια ένδειξη) και εν συνεχεία ασπιρίνη εφόρου ζωής. Εφόσον υπάρχει ένδειξη για

αντιπηκτική αγωγή τους πρώτους 3 μήνες προτείνεται η χρήση VKA και μετά να γίνει αλλαγή σε DOAC εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη. Αν πρέπει να δοθεί συνδυαστική αγωγή με αντιαιμοπεταλιακό, η διάρκεια αυτής είναι η μικρότερη δυνατή, οι δοσολογίες των OAC τροποποιούνται, χρειάζεται συχνή επανεκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου, και συνηθέστερα δίδεται ως αντιαιμοπεταλιακό η κλοπιδογρέλη. Δεν υπάρχουν μελέτες που να αφορούν την χορήγηση των πιο ισχυρών P2Y₁₂ αναστολέων μετά από βιολογική αορτική βαλβίδα.

1.2 Διακαθετηριακή αντικατάσταση Αορτικής Βαλβίδας (TAVI)

1.2.1 Περιγραφή θέματος

Η πρώτη τοποθέτηση TAVI πραγματοποιήθηκε στις 16 Απριλίου του 2002 από τον Επεμβατικό Καρδιολόγο Alain Cribier (Charles Nicolle University Hospital, Rouen, Γαλλία). Είχε προηγηθεί από τον ίδιο και τον Brice Letac, το 1985 η πρώτη βαλβιδοπλαστική με μπαλόνι σε έναν ασθενή 72 ετών, που είχε οριστεί ως ανεγχείρητος λόγω της ηλικίας και της συνυπάρχουσας στεφανιαίας νόσου. Η επέμβαση ήταν επιτυχής. Ο ασθενής παρέμεινε ασυμπτωματικός για 2 έτη και έθεσε τα θεμέλια για την 2η μεγαλύτερη επανάσταση στην επεμβατική καρδιολογία.

Το 2012 ο FDA έδωσε έγκριση για την τοποθέτηση διαδερμικά βαλβίδας σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου, όπως ορίζεται με βάση το EUROSCORE II και το STS score, ενώ το 2015 επεκτάθηκε ως τρόπος αντιμετώπισης της σοβαρής στένωσης σε βιοπροσθετική βαλβίδα (valve-in-valve). Ένα χρόνο αργότερα δόθηκε έγκριση τοποθέτησης και σε ασθενείς ενδιάμεσου χειρουργικού κινδύνου.

1.2.2 Σύγχρονη βιβλιογραφία σχετικά με τη TAVI

Πράγματι η post-hoc ανάλυση της μελέτης SURTAVI¹⁴ σε 1661 ασθενείς έδειξε ότι τόσο η χειρουργική όσο και η διακαθετηριακή παρέμβαση σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου είναι αποτελεσματική και ασφαλής καθώς είχαν μη στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά τη συνολική θνητότητα και το εγκεφαλικό που επιφέρει αναπηρία στα 2 έτη παρακολούθησης.

Με LoE A η ένδειξη για TAVI αφορά ασθενείς ≥ 75 ετών ή με υψηλά χειρουργικά scores ($\geq 8\%$). Για την ενδιάμεσες κατηγορίες χειρουργικού κινδύνου ($\geq 4\% - \leq 8\%$) η απόφαση εξατομικεύεται και πάντα μετά από εκτενή συζήτηση στο Heart Team.

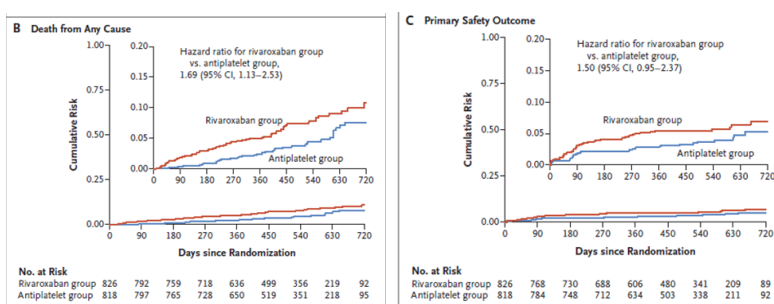
Υπάρχουν πολλά χαρακτηριστικά που καθιστούν στις ενδιάμεσες τουλάχιστον κατηγορίες ασθενών, πιο ελκυστική τη μία από τις δύο παρεμβάσεις όπως φαίνεται στον **Πίνακα 3**, γεγονός που καταδεικνύει πόσο εργώδης είναι η προσπάθεια για την απόφαση όσον αφορά την βέλτιστη αντιμετώπιση⁸.

	Favours TAVI	Favours SAVR
Clinical characteristics		
Lower surgical risk	–	+
Higher surgical risk	+	–
Younger age ^a	–	+
Older age ^a	+	–
Previous cardiac surgery (particularly intact coronary artery bypass grafts at risk of injury during repeat sternotomy)	+	–
Severe frailty ^b	+	–
Active or suspected endocarditis	–	+
Anatomical and procedural factors		
TAVI feasible via transfemoral approach	+	–
Transfemoral access challenging or impossible and SAVR feasible	–	+
Transfemoral access challenging or impossible and SAVR inadvisable	+	–
Sequelae of chest radiation	+	–
Porcelain aorta	+	–
High likelihood of severe patient–prosthesis mismatch (AVA <0.65 cm ² /m ² BSA)	+	–
Severe chest deformation or scoliosis	+	–
Aortic annular dimensions unsuitable for available TAVI devices	–	+
Bicuspid aortic valve	–	+
Valve morphology unfavourable for TAVI (e.g. high risk of coronary obstruction due to low coronary ostia or heavy leaflet/LVOT calcification)	–	+
Thrombus in aorta or LV	–	+
Concomitant cardiac conditions requiring intervention		
Significant multi-vessel CAD requiring surgical revascularization ^d	–	+
Severe primary mitral valve disease	–	+
Severe tricuspid valve disease	–	+
Significant dilatation/aneurysm of the aortic root and/or ascending aorta	–	+
Septal hypertrophy requiring myectomy	–	+

Πίνακας 3: Κλινικά, ανατομικά, επεμβατικά χαρακτηριστικά και συννοσηρότητες που τροποποιούν την απόφαση για το είδος της επέμβασης

Το ζήτημα της υποκλινικής θρόμβωσης των νέο-γλωχίνων αναλύθηκε σε μια πλειάδα πρόσφατων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Η μελέτη GALILEO-4D, σε 231 ασθενείς¹⁵ έδειξε ότι η rivaroxaban 10mg μαζί με ασπιρίνη σχετίστηκε με 5 φορές μικρότερο κίνδυνο πάχυνσης των γλωχίνων (\geq GRADE 3 βαθμονόμηση) σε σχέση με την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη), και άνοιξε τον δρόμο για μια κλινική μελέτη συμβάντων και όχι μόνο απεικονιστικών ευρημάτων.

Η μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη πάνω σε αυτό το ερώτημα είναι η μελέτη GALILEO¹⁶ (ClinicalTrials.gov No:NCT02556203 που δημοσιεύτηκε στο NEJM το 2019 και ουσιαστικά έθεσε ως ένδειξη III (LoB) => επιζήμια για τον ασθενή, την χορήγηση OAC μετά από TAVI σε ασθενείς που δεν έχουν ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή⁸. Στη μελέτη αυτή, 1644 ασθενείς χωρίς ένδειξη για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε δύο σκέλη αντιθρομβωτικής αγωγής: μέση ηλικία τα 80 έτη, μέσος χειρουργικός κίνδυνος EUROSCORE II 4.1% και στις δύο ομάδες, χωρίς διαφορές και στις υπόλοιπες παραμέτρους. Η μελέτη διεκόπη πρόωπα καθόσον παρατηρήθηκε αύξηση της συνολικής θνητότητας στο σκέλος της rivaroxaban (10mg o.d και μικρή δόση ασπιρίνης τους πρώτους 3 μήνες) κατά 69% σε σχέση με το σκέλος της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη εφόρου ζωής και κλοπιδογρέλη τους πρώτους 3 μήνες, όπως φαίνεται στην **Εικόνα 3**.



Εικόνα 3: Αναπαράσταση των αποτελεσμάτων της μελέτης GALILEO, όσον αφορά την ολική θνητότητα και την ασφάλεια

Αξίζει να σημειωθεί ότι η πλειοψηφία των θανάτων δεν συσχετίστηκαν με την καταγραφόμενη μεγαλύτερη επίπτωση αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου αλλά καταχωρήθηκαν ως αιφνίδιοι ή ανεξήγητοι. Οι συγγραφείς υπογραμμίζουν ότι η δόση των 10mg που επιλέχθηκε είναι μικρότερη από την ενδεδειγμένη δόση προφύλαξης για ΑΕΕ στους ασθενείς όμως που έχουν κολπική μαρμαρυγή. Πάρα ταύτα και σε αυτή τη δοσολογία ο αιμορραγικός κίνδυνος στο σκέλος της rivaroxaban ήταν αυξημένος κατά 50%. Η αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου θα μπορούσε να σχετιστεί με την συγχορήγηση της ασπιρίνης τους πρώτους 3 μήνες όμως οι καμπύλες συνεχίζουν να ανοίγουν μεταξύ τους και μετά το τρίμηνο, οπότε και η δράση της ασπιρίνης δεν υφίσταται πια.

Η μελέτη ATLANTIS¹⁷ θέλησε να συγκρίνει την χορήγηση της apixaban (5mg b.i.d) σε σχέση με την τυπική αγωγή (SoC), μετά από TAVI τόσο σε ασθενείς που είχαν ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή όσο και σε ασθενείς που δεν είχαν. Η SoC αγωγή, αν

είχαν ένδειξη για αντιπηξία ήταν η VKA ενώ αν δεν είχαν, ήταν η μονή ή διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (συνδυασμός μόνο με κλοπιδογρέλη). Η μελέτη ήταν Ευρωπαϊκή, με τα περισσότερα κέντρα από την Γαλλία και συνολικά 1500 ασθενείς, με 1 χρόνο follow-up, ενώ είχε και υπο-μελέτη που αφορούσε την εκτίμηση της υποκλινικής θρόμβωσης με την χρήση 4D-CT. Η μελέτη απέτυχε να δείξει διαφορά όσον αφορά το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα, εγκεφαλικό, ενδοκάρδια ή βαλβιδική θρόμβωση, συστηματική εμβολή, μείζονα αιμορραγία) και στις δύο ομάδες των ασθενών, δηλαδή ανεξάρτητα από το αν υπήρχε έτερη ένδειξη για αντιπηξία (18.48% v.s 20.1% HR 0.92, $p>0.05$). Επίσης δεν κατεγράφη διαφορά όσον αφορά τον αιμορραγικό κίνδυνο σε όλα τα στάδια κατά BARC. Κατεγράφη στατιστικώς σημαντική διαφορά υπέρ της arixaban μόνο όσον αφορά την λιγότερη εύρεση θρόμβωσης στην βαλβίδα (1.1% v.s. 4.7%, HR 0.23) και την λιγότερη εμφάνιση εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (0.1% v.s 11.7%, HR 0.09), τα οποία ουσιαστικά είναι μόνο δύο από τα συνολικά εννέα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η χορήγηση arixaban ως μονοθεραπεία και σε πλήρη δόση, αντιστοιχεί με αυτή που δίδεται σε ασθενείς που έχουν ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, δεν είναι ανώτερη από την SoC θεραπεία. Η μελέτη αυτή είναι σύμφωνη με τις κατευθυντήριες οδηγίες όσον αφορά τους ασθενείς χωρίς ένδειξη για OAC, στις οποίες ουσιαστικά η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (μονή (14.9%) ή διπλή (56.9%)) προκρίνεται σε σχέση με την OAC. Να σημειωθεί ότι στην παρούσα μελέτη η πλειονότητα έλαβε διπλή και όχι μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (56.9% v.s 14.9%). Το πλέον ενδιαφέρον εύρημα είναι ότι ακόμα και στον πληθυσμό που έχει ένδειξη για OAC, η arixaban δεν υπερτερεί της SoC αγωγής με VKA.

Μια από τις πρώτες μελέτες που στόχευσαν αμιγώς στον αιμορραγικό κίνδυνο είναι η μελέτη POPular TAVI¹⁸, η οποία ξεκίνησε την τυχαιοποίηση το 2013 και δημοσιεύτηκε πριν 2 έτη. Το γεγονός ότι είναι παλαιότερου σχεδιασμού απηχεί στο ότι βασίστηκε σε μελέτες που εν τέλει όρισαν τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2017, όπου η βάση της αντιθρομβωτικής αγωγής ήταν η VKA μαζί με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 3-6 μήνες σε ασθενείς με ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή εφόρου ζωής. Η POPular TAVI, έχει 2 Κοορτές. Η παρούσα μελέτη¹⁸ αφορά την Κοορτή Β, στην οποία οι ασθενείς είχαν ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή και χωρίστηκαν σε δύο υπο-ομάδες: η μία λάμβανε OAC ως μονοθεραπεία (VKa ή DOAC) και η δεύτερη κλοπιδογρέλη για 3 μήνες on-top της OAC (έως τότε η OAC συνδυαζόταν με ασπιρίνη και όχι κλοπιδογρέλη). Η μελέτη έδειξε ότι η συνδυαστική

αγωγή αύξανε πολύ τον αιμορραγικό κίνδυνο (οιαδήποτε αιμορραγία) : (34.6% v.s 21.7%, RR 0.63, $p=0.001$). Οι περισσότερες αιμορραγίες αφορούσαν τις πρώτες 30 ημέρες μετά την επέμβαση. Αξίζει να αναφέρουμε ότι στο 70.5% των ασθενών η συνδυαστική αντιθρομβωτική αγωγή (DaT) αφορούσε την χορήγηση VKA και μόνο στο 29.5% την χορήγηση DOAC, κύρια apixaban.

Στη μελέτη ADAPT-TAVI¹⁹ που δημοσιεύτηκε πρόσφατα στο Circulation, σε ασθενείς που δεν είχαν ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, φάνηκε ότι η edoxaban σε σχέση με την διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, για 6 μήνες, έχει αριθμητικά λιγότερες περιπτώσεις υποκλινικής θρόμβωσης αλλά η διαφορά δεν είναι στατιστικώς σημαντική. Παράλληλα, δεν κατεγράφη διαφορά όσον αφορά τα νέα θρόμβο-εμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια ή την νοητική έκπτωση των ασθενών. Κατά την παρουσίαση της μελέτης στο ACC.22 ο Park DW, κύριος ερευνητής, κατέληξε ότι η υποκλινική θρόμβωση των νεο-γλωχίνων (απεικονίζεται ως πάχυνση) δεν φαίνεται να σχετίζεται με κλινικά συμβάντα ή με νευρολογική επιδείνωση. Η απεικονιζόμενη μικρο-θρόμβωση οδηγεί μάλλον εσφαλμένα σε υπερδιάγνωση και υπερ-χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής χωρίς κλινικό όφελος. Κατά συνέπεια δεν προτείνεται η χρήση της CT ως πρωτόκολλο ρουτίνας κατά την παρακολούθηση των ασθενών για την ανίχνευση αυτής της πάχυνσης.

Τέλος να αναφέρουμε ότι και στις μελέτες των TAVI, δεν έχει χρησιμοποιηθεί ισχυρός P2Y₁₂ αναστολέας, παρά μόνο η κλοπιδογρέλη. Υπάρχει μόνο μία μελέτη, όχι κλινική, η REAC-TAVI²⁰, που έδειξε φευ, μεγαλύτερη μείωση στην αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων με την χρήση του ticagrelor, χωρίς όμως να μπορεί να μεταφραστεί σε κλινικό όφελος διότι ήταν φαρμακοκινητική μελέτη.

Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες του 2021⁸ για τις βαλβιδοπάθειες, που δεν έχουν προλάβει να συμπεριλάβουν τις πιο πρόσφατες μελέτες που ανέφερα, εκτός από την GALILEO (game-changer κλινική μελέτη) δίνουν σαφές προβάδισμα στην πρακτική της μονοθεραπείας. Στον Πίνακα 4 φαίνεται ότι (με ισχυρή ένδειξη I, αν ο ασθενής έχει ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή (συνήθως εννοεί την κολπική μαρμαρυγή) τότε δίδεται ή/και συνεχίζεται OAC εφόρου ζωής. Αν δεν έχει ένδειξη για OAC, τότε η ενδεδειγμένη αγωγή είναι εξαρχής μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Recommendations in 2021 version	Class
OAC is recommended lifelong for TAVI patients who have other indications for OAC.	I
Lifelong SAPT is recommended after TAVI in patients with no baseline indication for OAC.	I
Routine use of OAC is not recommended after TAVI in patients with no baseline indication for OAC.	III

Πίνακας 4. Κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής μετά από TAVI

Φέτος είναι η επέτειος των 20 ετών από την πρώτη εμφύτευση TAVI. Το ερώτημα για την βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή στις διαδερμικές βαλβίδες παραμένει, καθώς παράμετροι όπως η συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή, η στεφανιαία νόσος, ο αιμορραγικός κίνδυνος και η υποκλινική θρόμβωση των γλωχίνων, αναφύονται ως σημαντικοί τροποποιητές της. Από την άλλη πλευρά, παρόλο που οι χειρουργικά τοποθετημένες βιολογικές αορτικές βαλβίδες, κουβαλούν την βιβλιογραφία έξι δεκαετιών, η βέλτιστη αντιθρομβωτική αγωγή επιδέχεται κριτική καθώς νέα δεδομένα από κλινικές μελέτες θέτουν υπο αμφισβήτηση την αρχική μονοθεραπεία με VKA, και εισάγεται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής με τα νεότερης γενιάς αντιπηκτικά, εξαρχής, σε όσους έχουν κολπική μαρμαρυγή.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2

Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή real-world δεδομένων σχετικά με την διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής από την βάση ασθενών του μεγαλύτερου Δημόσιου Νοσοκομείου στην Δυτική Ελλάδα, στο οποίο πραγματοποιούνται αδιάκοπα και τα δύο είδη επεμβάσεων. Αξίζει να σημειωθεί ότι το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο των Ιωαννίνων διατηρεί την άδεια τοποθέτησης TAVI από το 2013, εν αντιθέσει με έτερα νοσοκομεία που την απώλεσαν πριν 5 έτη. Θα γίνει συγκριτική μελέτη ως προς την αντιθρομβωτική αγωγή προ-επεμβατικά και μετεπεμβατικά, με μεγαλύτερη έμφαση στην μακροχρόνια περίοδο παρακολούθησης. Θα γίνει

αναδρομική εφαρμογή διαφόρων scores που εκτιμούν τον αιμορραγικό και θρομβωτικό κίνδυνο.

2.2 Κριτήρια ένταξης ασθενών και κριτήρια αποκλεισμού στην καταγραφή

Κριτήρια ένταξης ασθενών

- Ηλικία >18 ετών
- Διαδερμική (νόσος: στένωση) ή χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (νόσοι: στένωση, ανεπάρκεια, ενδοκαρδίτιδα, συνυπάρχον ανεύρυσμα ανιούσας αορτής)
- Συγκατάθεση

Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών

- Τοποθέτηση μηχανικής βαλβίδας
- Συνυπάρχουσα ή διαφαινόμενη απόλυτη ένδειξη για ασενοκουμαρόλη (πχ συνυπάρχουσα έτερη μηχανική βαλβίδα, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ΧΝΝ σταδίου 5 εφόσον κρίνεται ως η ενδεδειγμένη αγωγή από τον θεράποντα νεφρολόγο), βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή*, μέτρια προς σοβαρή στένωση μιτροειδούς βαλβίδας

*Αξίζει να σημειωθεί ότι στην μελέτη INVICTUS²¹ που ανακοινώθηκε στο Πανερωπαϊκό Συνέδριο Καρδιολογίας φέτος και δημοσιεύτηκε ταυτόχρονα στο NEJM, φάνηκε ότι βαρφαρίνη υπερτερεί έναντι της rivaroxaban όσον αφορά την ολική θνητότητα χωρίς διαφορά στις μείζονες αιμορραγίες. Συνεπώς συνεχίζει να αποτελεί την ενδεδειγμένη αντιθρομβωτική αγωγή στην βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή

- Ένδειξη για μακροχρόνια χορήγηση Ηπαρίνης Χαμηλού (Μικρού) Μοριακού Βάρους (HxMB) (ενεργός καρκίνος) ή αδυναμία ρύθμισης INR εφόσον πρέπει να λάβει OAC (TTR <30%)
- Αδυναμία χορήγησης DOAC λόγω σοβαρής ηπατικής (CHILD-POUGH 3-4) ή νεφρικής βλάβης
- Σοβαρή εμμένουσα θρομβοπενία (<50.000)
- Ασθενείς που διαμένουν εκτός της Ελλάδας ή δεν διαθέτουν ΑΜΚΑ (Αριθμός Μητρώου Κοινωνικής Ασφάλισης) και συνεπώς δεν μπορούν να λάβουν συνταγογραφημένη φαρμακευτική αγωγή
- Διεγχειρητικός ή διεπεμβατικός θάνατος

2.3 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων

Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη 2 παράλληλων κοορτών ενός κέντρου. Αντλήθηκαν δεδομένα από τον ηλεκτρονικό αρχείο/φάκελο των ασθενών της Β' Καρδιολογικής Κλινικής και της Καρδιοχειρουργικής Κλινικής, μετά από συγκατάθεση των ασθενών. Αφορά την περίοδο: Ιανουάριος 2017 έως Μάρτιος 2022. Η μακροχρόνια παρακολούθηση έγινε με βάση την καθοριζόμενη από τα πρωτόκολλα των δυο κλινικών στις 30 ημέρες, στους 6 μήνες, στο 1 έτος και τα 2 έτη (δια ζώσης ή τηλεφωνικά) ενώ χρησιμοποιήθηκε ο ηλεκτρονικός φάκελος των ασθενών για την ανάλυση των εργαστηριακών δεδομένων αλλά και δεδομένων του ιστορικού και της μετεπεμβατικής πορείας (Πληροφοριακό Σύστημα: GI Clinic). Για την παρακολούθηση της συμμόρφωσης στην αντιθρομβωτική αγωγή έγινε ανάλυση και ανασκόπηση των δεδομένων συνταγογράφησης από την Εθνική Πλατφόρμα Συνταγογράφησης (<https://www.e-prescription.gr/>) μετά από συγκατάθεση των ασθενών, ανά εξάμηνο μετά τον πρώτο μήνα από το εξιτήριο.

Αρχικά οι ασθενείς αναλύθηκαν χωριστά σε 2 ομάδες με βάση το είδος της επέμβασης που υπεβλήθησαν:

Κοορτή Α => Χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (SAVR)

Κοορτή Β => Διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (TAVI)

Αναλύθηκαν δεδομένα όσον αφορά τα βασικά χαρακτηριστικά τους, εργαστηριακές τιμές: κρεατινίνη (Creat-mg/dl), αιμοσφαρίνη (Hb-g/dl), αιμοπετάλια (PLT- $\times 10^3$), τα χαρακτηριστικά της επέμβασης, το είδος της αντιθρομβωτικής αγωγής (μονή ή συνδυαστική) που έλαβαν, το σκεπτικό της απόφασης για την συγκεκριμένη αγωγή καθώς και την διάρκεια αυτής σε χρονικό ορίζοντα από 30 ημέρες (ελάχιστη παρακολούθηση) έως 2 έτη (μέγιστη παρακολούθηση).

Έγινε καταγραφή βασικών εργαστηριακών παραμέτρων διεπεμβατικά. Εκτιμήθηκε ο θρομβωτικός και ο αιμορραγικός κίνδυνος των ασθενών χρησιμοποιώντας καλά σταθμισμένα σκορ κινδύνου (risk scores) με βάση την βιβλιογραφία.

Κατεγράφησαν οι επιπλοκές άμεσα περιεπεμβατικά και στις 30 ημέρες. Αυτές ορίστηκαν:

I. Θρομβωτικές επιπλοκές: νέο ΕΜ ή/και αγγειοπλαστική, περιφερική εμβολή, ισχαιμικό ΑΕΕ, κλινικά ή/και υπερηχογραφικά εμφανής θρόμβωση της βαλβίδας

II. Αιμορραγικές επιπλοκές: με βάση την κατάταξη BARC. (Πίνακας 5)

Type 0	No bleeding
Type 1	Bleeding that is not actionable and does not cause the patient to seek treatment
Type 2	Any clinically overt sign of hemorrhage that “is actionable” and requires diagnostic studies, hospitalization, or treatment by a health care professional
Type 3	<p>a. Overt bleeding plus hemoglobin drop of 3 to < 5 g/dL (provided hemoglobin drop is related to bleed); transfusion with overt bleeding</p> <p>b. Overt bleeding plus hemoglobin drop < 5 g/dL (provided hemoglobin drop is related to bleed); cardiac tamponade; bleeding requiring surgical intervention for control; bleeding requiring IV vasoactive agents</p> <p>c. Intracranial hemorrhage confirmed by autopsy, imaging, or lumbar puncture; intraocular bleed compromising vision</p>
Type 4	<p>CABG-related bleeding within 48 hours:</p> <p>Perioperative intracranial bleeding within 48h</p> <p>Reoperation following closure of sternotomy for the purpose to control the Bleeding</p> <p>Chest tube out-put > 2 L within 24 h</p> <p>Transfusion ≥ 5 Units within 48h</p>
Type 5	<p>a. Probable fatal bleeding</p> <p>b. Definite fatal bleeding (overt or autopsy or imaging confirmation)</p>

Πίνακας 5.: Κατάταξη αιμορραγιών κατά BARC

Κατεγράφη ο θάνατος ως μείζον καταληκτικό σημείο έως τα 2 έτη.

Στη συνέχεια έγινε συγκριτική ανάλυση ανάμεσα στις 2 ομάδες όσον αφορά το προφίλ της αντιθρομβωτικής αγωγής που έλαβαν, την πιθανή συσχέτιση με τις άμεσες επιπλοκές ενώ εκτιμήθηκε και ο βαθμός συμμόρφωσης στην φαρμακευτική τους αγωγή.

Πιο ειδικά οι ασθενείς και των 2 ομάδων αναλύθηκαν με βάση τις νοσηρότητες που θα καθοδηγήσουν την κατάλληλη αντιθρομβωτική αγωγή καθόσον κάθε μια υπο-ομάδα φέρει έτερο εγγενή θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο. Για το λόγο αυτό, το είδος αλλά και η διάρκεια της αντιθρομβωτικής αγωγής τροποποιείται.

A) Μονή νοσηρότητα: σοβαρή συμπτωματική αορτική βαλβιδοπάθεια που χρήζει επεμβατικής αντιμετώπισης (χειρουργική ή διακαθετηριακή) χωρίς άλλα νοσήματα που να χρήζουν αντιθρομβωτικής αγωγής.

B) Συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσος: οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σύμφωνα με τον 4^ο Ορισμό του Εμφράγματος του Μυοκαρδίου²² ± αγγειοπλαστική ή σταθερή στεφανιαία νόσος, που φέρει ένδειξη για αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Ως πρόσφατη χαρακτηρίστηκε η αγγειοπλαστική αν αφορούσε το τελευταίο τρίμηνο με Drug Eluting Stent (DES) ή τον τελευταίο μήνα με Bare Metal Stent (BMS). Ως σταθερή στεφανιαία νόσος (SCAD) χαρακτηρίστηκε η συμπτωματολογία της σταθερής στηθάγχης με βάση τα κριτήρια της κατάταξης της Καναδικής Καρδιαγγειακής

Εταιρείας (CCS στάδιο I-III) (**Πίνακας 6**) ή η παρουσία πλάκας που προκαλεί στένωση >50% με βάση την αζονική ή την συμβατική στεφανιογραφία (κατά τον εκ των ων ουκ άνευ, προ-εγχειρητικό έλεγχο της αορτικής βαλβιδοπάθειας, ή το ιστορικό οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και αγγειοπλαστικής με stent > 1 έτος).²³

Πίνακας 6. Κατάταξη CCS:

- I στηθάγχη που εκλύεται σε έντονο έργο
- II στηθάγχη που εκλύεται σε περπάτημα >200yards (182.88 μέτρα) σε ευθεία επιφάνεια, γρήγορο ανέβασμα σκάλας ή έκλυση σε ψυχρό αέρα/συναισθηματική φόρτιση
- III στηθάγχη που εκλύεται σε απόσταση 100-200 yards σε ευθεία επιφάνεια
- V στηθάγχη ηρεμίας ή σε οιαδήποτε φυσική

Γ. Συνυπάρχουσα περιφερική αρτηριακή νόσος - ένδειξη για αντιαιμοπεταλιακή αγωγή: πρόσφατη αγγειοπλαστική με stent στην καρωτίδα ή στην κοιλιακή αορτή ή στα περιφερικά αγγεία, πρόσφατο Αγγειακό Ισχαιμικό Επεισόδιο)

Δ. Συνυπάρχουσα ή διαφαινόμενη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή: Μη βαλβιδικής Αιτιολογίας Κολπική μαρμαρυγή, Πνευμονική εμβολή, Θρομβοεμβολική νόσος

Ε. Συνυπάρχουσα διακαθετηριακή επιδιόρθωση PFO ή ASD ή LAAO που χρειάζεται συνδυαστική αντιθρομβωτική αγωγή

ΣΤ. Συνυπάρχουσα ανάγκη για μακροχρόνια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή: πχ ασπιρίνη σε Ιδιοπαθή Θρομβοκυττάρωση

2.4 Ορισμοί

OAC = από του στόματος αντιπηκτική αγωγή (VKA ή DOAC)

VKA = ανταγωνιστής της Βιταμίνης K (στην Ελλάδα κυκλοφορεί η ασενοκουμαρόλη

***οι μελέτες στην διεθνή βιβλιογραφία έχουν γίνει με βαρφαρίνη

DOAC = από του στόματος- άμεσα δρώσα αντιπηκτική αγωγή (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban. *Το edoxaban έχει λάβει έγκριση από τον EMA από το 2015 και είναι στη λίστα θετικής συνταγογράφησης του ΕΟΦ από το 2020

SAPT = μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή [ασπιρίνη (ASA) ή P2Y₁₂ αναστολέας (κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγκρελόρη)]

DAPT = διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ASA και P2Y₁₂ αναστολέας)

SaT = μονή αντιθρομβωτική αγωγή (SAPT ή VKA ή DOAC)

DaT = Διπλή αντιθρομβωτική αγωγή (SAPT και VKA/DOAC: πχ κλοπιδογρέλη και απιξαμπάνη)

TaT = Τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή DAPT: ασπιρίνη + 2^ο αντιαιμοπεταλιακό (P2Y₁₂ αναστολέας), και αντιπηκτικό (VKA/DOAC)

*** Για την ορθή καταμέτρηση των δεδομένων κατά την ανάλυση της αντιθρομβωτικής αγωγής ορίζονται:

$$\text{➤ SaT} = \text{SAPT} + \text{OAC} = \text{SAPT} + \text{VKA} + \text{DOAC}$$

$$\text{➤ N} = \text{SaT} + \text{DAPT} + \text{DaT} + \text{TaT} \quad \text{Όπου N} = \text{πληθυσμός μελέτης}$$

Θρομβωτικός κίνδυνος: (CHA₂DS₂-Vasc score)

Αιμορραγικός κίνδυνος: (HAS-BLED score, BARC κατάταξη)

LOS = Length of Stay = Διάρκεια νοσηλείας

GFR = Ρυθμός σπειραματικής διήθησης. Στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή εκτιμήθηκε με βάση την Cockcroft-Gault φόρμουλα (έτσι ορίστηκε η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας στις μητρικές μελέτες των DOAC), ενώ σε ασθενείς χωρίς κολπική μαρμαρυγή εκτιμήθηκε με βάση την φόρμουλα MDRD.

Διάρκεια αντιθρομβωτικής αγωγής :

D₀ = μετά την επέμβαση

D₁ = 1 μήνας

D₆ = 6 μήνες

D₁₂ = 12 μήνες

D₂₄ = 24 μήνες

2.5 Στατιστική ανάλυση

Οι κατηγορικές μεταβλητές καθορίζονται ως συχνότητα και ποσοστά. Οι συνεχείς μεταβλητές ως μέση τιμή (mean) \pm σταθερή απόκλιση (\pm SD) ή διάμεση (median) με διατεταρτημοριακό εύρος (IQR). Για τον υπολογισμό του p-value χρησιμοποιήθηκαν αμετάβλητα Cox αναλογικά μοντέλα κινδύνου. Η τιμή $p < 0.05$ θεωρήθηκε στατιστικώς σημαντική. Η ανάλυση έγινε με το SPSS 27.

Κεφάλαιο 3.

Αποτελέσματα

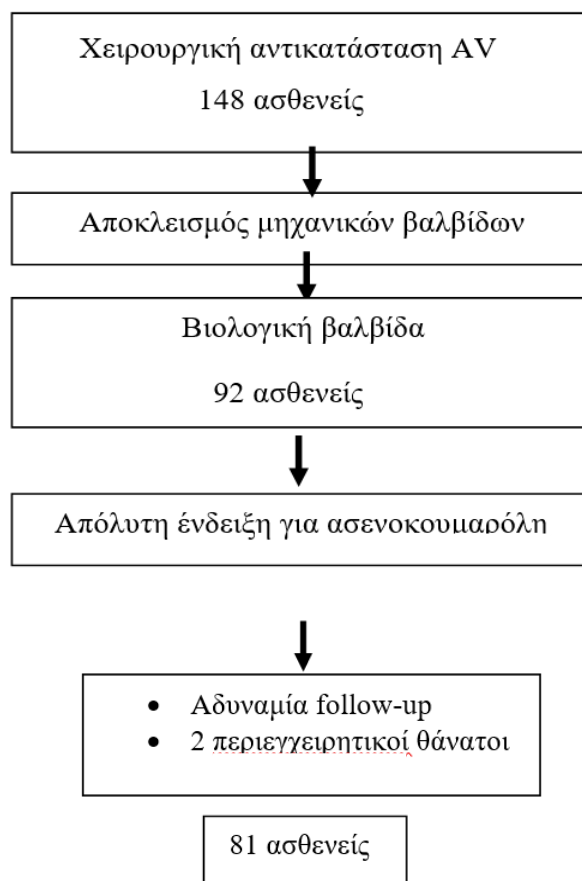
3.1 Κοορτή Α:

3.1.1. Περιγραφή ασθενών Κοορτής Α : (SAVR)

Συμπεριελήφθησαν 81 ασθενείς στην ομάδα της χειρουργικής αντικατάστασης.

Στο **Διάγραμμα 1.** φαίνεται η ροή των περιστατικών που συμπεριελήφθησαν στην καταγραφή.

Διάγραμμα 1.



Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής ασθενών που εντάχθηκαν στην Κοορτή Α.

Αναλυτικά τα κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον **Πίνακα 7.**

Χαρακτηριστικά	SAVR (N=81)
Ηλικία, μέση \pm SD	77.4 \pm 4.1
Φύλο, no (%)	
Θήλυ no. (%)	43 (53%)
Στεφανιαία νόσος	33 (40.7%)
SCAD no. (%)	24 (72.3%)
ACS no. (%)	9 (2.7%)
PCI < 1 μήνα	3 (9%)
SCAD no	1
ACS no	2
Κολπική μαρμαρυγή	16 (19.7%)
no. (%)	
Σακχαρώδης	30 (37%)
Διαβήτης no. (%)	
GFR ml/min/1.73 m ²	54 \pm 8.1
mean \pm SD	
GFR < 60 ml/min/1.73 m ²	65 (80%)
no. (%)	
ΧΑΠ	21 (26%)
no. (%)	
Σωματικό Βάρος (kg)	73.2
Κάπνισμα	29 (36%)
no. (%)	
Καρδιακή ανεπάρκεια	72 (88.9%)
no. (%)	
NYHA II	56%
(%)	
NYHA III-IV	22.2%
(%)	
Αρτ. Υπέρταση	64 (79%)
no. (%)	
ΑΕΕ/TIA	4 (4.9%)
no. (%)	
Περιφερική αρτηριακή νόσος	13 (16%)
no. (%)	
Ηπατική νόσος	3 (3.7%)
(stage < 3) no. (%)	
Κακοήθεια	9 (11.1%)
no. (%)	
Αναιμία	60 (74%)
no. (%)	
Ένδειξη για SAVR	
Aos no. (%)	76 (94%)
AR no. (%)	5 (6%)
AVmax (m/s) pre-SAVR	4.4 \pm 1.1
AVmax (m/s) post-SAVR	2.1 \pm 0.3
PASP > 60 (mmHg)	12 (14.8%)
EF (%) pre-SAVR	47.5 \pm 5.9
EUROSCORE II (%)	3.06 (2.1-5.4)
median-IQR	
CHADSVasc score	5.2 \pm 1.2
HAS-BLED score	3.6 \pm 0.4
PLT < 100.000	45 (55.5%)
No βαλβίδας (%)	
19 mm	9.8%
21 mm	43.2%
23 mm	30.9%
25 mm	12.3%
+ CABG	16 (19.8%)
no. (%)	

Πίνακας 7 . Βασικά κλινικά, υπερηχογραφικά και διεγχειρητικά χαρακτηριστικά των ασθενών της Κοορτής Α

Επεξηγήσεις

[^] Ως αναιμία ορίστηκε η τιμή προεγχειρητικά Hb <12 g/dL για τους άνδρες ή <11 για τις γυναίκες.

Μέση ηλικία τα 77 έτη ενώ το 47% ήταν άρρενες. Ο μέσος ασθενής που υποβλήθηκε σε χειρουργική αντικατάσταση στην παρούσα σειρά, δεν διαφέρει ιδιαίτερα σε σχέση με την διεθνή βιβλιογραφία. Περίπου στο 30% συνυπάρχει στεφανιαία νόσος και σακχαρώδης διαβήτης, 20% κολπική μαρμαρυγή, 80% έχουν χρόνια νεφρική νόσο σταδίου III και αρτηριακή υπέρταση ενώ 20% έχουν χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Μόλις 3 ασθενείς είχαν πρόσφατη στεφανιαία αγγειοπλαστική γεγονός που εξηγείται από την γενική τάση των χειρουργών να μην προχωρούν σε άμεση/επείγουσα (urgent) χειρουργική αντικατάσταση αλλά να περιμένουν με σχετική ασφάλεια να διαδράμει τουλάχιστον ο πρώτος μήνας μετά την αγγειοπλαστική ώστε να κοπεί η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Οι πλείστοι είναι νορμοβαρείς αλλά με σημαντικό ποσοστό αναιμίας που πιθανά σχετίζεται με τις συννοσηρότητες. Η πλειοψηφία έχει κλινικά έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια με μέτρια συστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας.

Στο 94% των περιπτώσεων η ένδειξη είναι η στένωση της βαλβίδας. Όπως έχουμε αναφέρει πρόκειται για μια γηριατρική ασθένεια, της οποίας η επίπτωση θα αυξάνει συνεχώς όσο αυξάνεται το προσδόκιμο επιβίωσης.

3.1.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων ασθενών Κοορτής Α

Ο μέσος χειρουργικός κίνδυνος, όπως εκτιμάται από το EUROSCORE II κατατάσσει τους ασθενείς σε μέτριο προς σοβαρό κίνδυνο και είναι σύμφωνο με τις κατευθυντήριες οδηγίες που προκρίνουν την χειρουργική επέμβαση σε αυτή την κατηγορία των ασθενών.

Ο μέσος θρομβωτικός κίνδυνος με βάση το CHA₂DS₂-VASC score είναι αυξημένος (5.2%). Παρόλο που προεγχειρητικά το ποσοστό της κολπικής μαρμαρυγής είναι <20%, υπολογίστηκε το score σε όλους τους ασθενείς. Από μελέτες παρατήρησης ξέρουμε ότι ο εκτιμώμενος με αυτό τον τρόπο θρομβωτικός κίνδυνος, ακόμα και σε ασθενείς που δεν έχουν κολπική μαρμαρυγή και συνεπώς δεν είναι προ-απαιτούμενη

η καταγραφή του, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση νέας κολπικής μαρμαρυγής.²⁴

Ο μέσος αιμορραγικός κίνδυνος (HASBLED score) είναι εξίσου αυξημένος ≈ 3.6

Στον **Πίνακα 8** φαίνονται οι μετεγχειρητικές επιπλοκές και τα αντίστοιχα ποσοστά τους.

LoS [#] (ημέρες-mean \pm SD)	8.3 \pm 1.2
CIED ^{&} no.(%)	9 (11.1%)
POAF* no.(%)	29 (35.8%)
Οξεία νεφρική βλάβη** no.(%)	14 (17.3%)
Λοίμωξη no.(%)	10 (12.3%)
MI τύπου 5 ⁺ no.(%)	13 (16%)
BARC 3-5 [@] no.(%)	18 (22.2%)
Επαναδιάνοιξη no.(%)	6 (7.4%)
No RBC μετάγγιση	2.8

Πίνακας 8. Μετεγχειρητικές επιπλοκές μετά από SAVR

Επεξηγήσεις

& CIED = τοποθέτηση διαφλέβιας συσκευής βηματοδότη

* POAF = μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή

** Οξεία νεφρική βλάβη = αύξηση της κρεατινίνης $>0.3\text{mg/dl}$

⁺ MI τύπου 5= σχετιζόμενο με CABG

[@] Αιμορραγία κατά BARC 3-5 = κλινικά μείζονα αιμορραγία (έχει αναλυθεί άνωθεν)

Και στην δική μας καταγραφή ένα επιπλέον 36% των ασθενών εμφάνισε μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή (POAF).

Η POAF θεωρείται εσφαλμένως μια καλοήθης κατάσταση καθώς στη συντριπτική πλειοψηφία ανατάσσεται με ενδοφλέβια αμιωδαρόνη σε λιγότερο από 48 ώρες.

Επειδή συνυπάρχουν και άλλα αίτια για την εμφάνισή της που σχετίζονται με την επέμβαση, όπως για παράδειγμα το τοπικό οίδημα από τα ράμματα στο αγγειακό τοίχωμα και στην περιοχή της αορτομιτροειδικής συνέχειας, η μετατόπιση της καρδιάς κατά την διάρκεια της επέμβασης για λόγους οπτικού πεδίου, ο τραυματισμός του περικαρδίου-περικαρδιοτομή, η διαθερμία αλλά και η προκαλούμενη υποθερμία κατά την επέμβαση, η πλειονότητα των χειρουργών την θεωρεί ήσσονος κλινικής σημασίας με χαμηλή πιθανότητα υποτροπής και δεν συστήνουν αντιπηκτική αγωγή. Αυτή η πρακτική έχει καθιερωθεί ακόμα και μέσα

από τις κατευθυντήριες οδηγίες όπου ακόμα και στις περιπτώσεις που θα δοθεί VKA, σε ασθενείς χωρίς ένδειξη για μακροχρόνια χορήγηση, η διάρκεια που προτείνεται είναι μόνο οι 3 πρώτοι μήνες. Κατά αντιστοιχία, και το HASBLED score είναι αυξημένο, καθόσον μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου. Η παρατηρούμενη μέτρια θρομβοπενία μετά την επέμβαση είναι συνηθέστερα αναστρέψιμη και σχετίζεται με το τραύμα, την χορήγηση αντισταφυλοκοκκικών αντιβιώσεων καθώς και με την χορήγηση ηπαρίνης.

Σε ποσοστό περίπου 20% μαζί με την βαλβίδα θα γίνει και μια αορτοστεφανιαία παράκαμψη, συνηθέστερα η LIMA προς τον LAD.

Η μέση διάρκεια νοσηλείας είναι οι 8 ημέρες ενώ σε ποσοστό 11% έγινε εμφύτευση διαφλέβιου βηματοδότη σε έδαφος πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού τις πρώτες 72 ώρες μετά την επέμβαση. Σε ποσοστό 36% εμφανίστηκε νέα κολπική μαρμαρυγή, σε ασθενείς που δεν είχαν ιστορικό αρρυθμίας. 17.3% εμφάνισαν οξεία νεφρική βλάβη και 12.3% λοίμωξη συνηθέστερα του αναπνευστικού. Κατεγράφησαν οι μείζονες αιμορραγίες κατά BARC (22.2%). Σε 6 περιπτώσεις (7.4%) χρειάστηκε επαναδιάνοιξη του στέρνου για τον έλεγχο της αιμορραγίας ενώ ο μέσος αριθμός μετάγγισης συμπυκνωμένων RBC ήταν 3 φιάλες.

Στον **Πίνακα 9** φαίνεται η μετεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή και δίδεται έμφαση στην αντιθρομβωτική αγωγή.

Pre-SAVR	no.(%)	56 (69.1%)
SAPT		40 (49.4%)
DAPT		0
OAC		16 (19.7%)
(DOAC)		13 (16%)
Post-SAVR	no.(%)	
DAPT		2 (2.5%)
SAT		72 (88.8%)
ASA		51 (70.8%)
VKA		11 (15.2%)
DOAC		10 (13.8%)
DaT		7 (8.6%)
TaT		0
B αποκλειστής	no.(%)	70 (86.4%)
RAAS	no.(%)	63 (77.7%)
PPI no.(%)		81 (100%)
Διουρητικά no.(%)		74 (91.3%)
Στατίνη no.(%)		40 (49.4%)

Πίνακας 9. Καταγραφή της μετεγχειρητικής φαρμακευτικής αγωγής της Κοορτής Α

>85% των ασθενών θα λάβουν στο εξιτήριο β-αποκλειστή, 77% φάρμακο του άξονα και μόλις 40% στατίνη. Η χαμηλή συμμόρφωση στην υπολιπιδαιμική αγωγή παρατηρείται συχνά στις καταγραφές που αφορούν την στένωση της αορτικής βαλβίδας καθόσον δεν συνυπάρχει σε μεγάλο ποσοστό στεφανιαία νόσος. Αξίζει να σημειωθεί ότι η παρουσία υψηλών τιμών Lpa, μέσα από τις μελέτες του Tsimikas²⁵ έχουμε μάθει, ότι σχετίζεται με την εμφάνιση αν και όχι τόσο με την εξέλιξη της στένωσης στην αορτική βαλβίδα. Παρα ταύτα η αγωγή με στατίνη δεν επιδρά στην μείωση της τιμής της Lpa, μειώνοντας ακόμα περισσότερο την τάση να δίδεται μετεγχειρητικά στατίνη ειδικά σε παίνε πληθυσμό καθόσον συχνότερα είναι μεγαλύτερης ηλικίας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι όλοι οι ασθενείς λαμβάνουν μετεγχειρητικά γαστροπροστασία με αναστολέα της αντλίας πρωτονίων παρόλο που όπως θα δείξουμε στη συνέχεια η συντριπτική πλειοψηφία θα λάβει μονή αντιθρομβωτική αγωγή, ενώ και η χορήγηση διουρητικών (της αγκύλης) ξεπερνά το 90%.

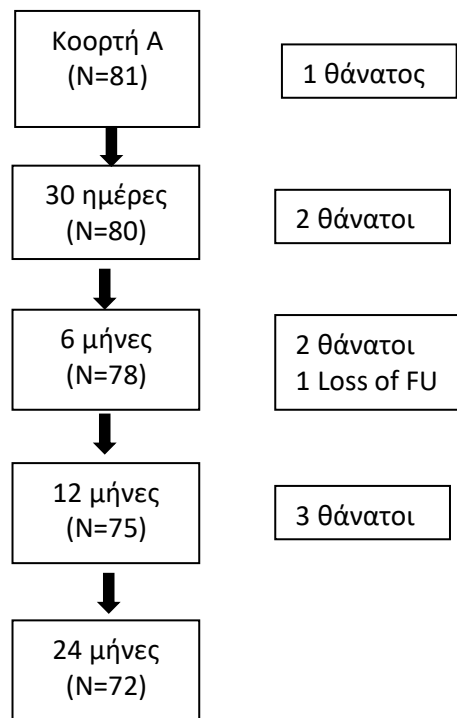
Ξεχωριστή ανάλυση θα ακολουθήσει σε σχέση με τη συνολική αντιθρομβωτική αγωγή. Προεγχειρητικά κατεγράφησαν τα ποσοστά κάθε είδους αντιθρομβωτικής αγωγής. Το 69% λαμβάνει κάποιο είδος αντιθρομβωτικής αγωγής ενώ οι υπόλοιποι τίποτα. 49% λαμβάνουν μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (συνηθέστερα ασπιρίνη) και περίπου 20% αντιπηκτική αγωγή-ίδιο ποσοστό με το ποσοστό της προεγχειρητικής κοιλιακής μαρμαρυγής. Η πλειονότητα όσων λαμβάνουν OAC, λαμβάνουν DOAC. Αξίζει να σημειωθεί ότι κανείς δεν λαμβάνει διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή παρόλο που 3 ασθενείς αναφέρουν πρόσφατη αγγειοπλαστική, γεγονός που σημαίνει ότι ο δεύτερος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας (πάντα πρόκειται για τον P2Y₁₂ αναστολέα) θα διακοπεί πρώιμα.

Με βάση το πρωτόκολλο που λαμβάνει υπόψιν τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς (GFR), γίνεται διακοπή των DOAC στις 4±1.3 ημέρες προεγχειρητικά ενώ δεν γίνεται γεφύρωση με ηπαρίνη. Η VKA σταματά με στόχο INR <1.5 ώστε να γίνει η επέμβαση, και γεφύρωση γίνεται μόνο σε ασθενείς πολύ υψηλού θρομβωτικού κινδύνου (CHA₂DS₂-VASC score >4). Υπενθυμίζεται ότι η παρουσία μεταλλικής βαλβίδας σε έτερη θέση ήταν κριτήριο αποκλεισμού από την καταγραφή. Μετεγχειρητικά διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θα λάβουν 2 ασθενείς, πρόκειται για ασθενείς με πρόσφατη αγγειοπλαστική. 72 ασθενείς από του 81 θα λάβουν μονή αντιθρομβωτική αγωγή (88.8%).

Πιο αναλυτικά, το 71% θα λάβει ασπιρίνη, το 15.2% VKA και μόλις το 12.8% DOAC. Παρατηρούμε 4-φορές αύξηση στην χορήγηση VKA μετεγχειρητικά σε σχέση με την προεγχειρητική περίοδο, γεγονός που πρέπει να συσχετιστεί με την διεισδυτικότητα των κατευθυντήριων οδηγιών όπου με ένδειξη IIa LoE B, προτείνει το πρώτο τρίμηνο την χορήγηση VKA ανεξάρτητα από την παρουσία ένδειξης για αντιπηκτική αγωγή. Επίσης παρατηρούμε μείωση στο ποσοστό των DOAC κατά 13.75%, με πιο πιθανή εξήγηση την αλλαγή σε VKA τουλάχιστον για το πρώτο μετεγχειρητικό διάστημα. Διπλή αντιθρομβωτική αγωγή (μονή αντιαιμοπεταλιακή και μονή αντιπηκτική) θα λάβουν μόνο 7 ασθενείς (8.6%). Με δεδομένο ότι ήδη 3 ασθενείς αναφέρουν πρόσφατη αγγειοπλαστική, και ότι τουλάχιστον οι μισοί ασθενείς της κοορτής έχουν ή εμφανίζουν μετεγχειρητικά κολπική μαρμαρυγή και 1 στους 5 έλαβε τουλάχιστον 1 μόσχευμα σε σύγχρονη αορτοστεφανιαία παράκαμψη, θα ανέμενα μεγαλύτερο ποσοστό διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής καθόσον η βατότητα της LIMA σχετίζεται με την χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μονής ή διπλής τουλάχιστον για 12 μήνες.²⁶ Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι ο αιμορραγικός κίνδυνος που επιφέρει η διπλή αναστολή προκαλεί αμηχανία σε πρόσφατο καρδιακό χειρουργείο, όπου ένας στους πέντε είχε μείζονα αιμορραγία κατά BARC.

Η ίδια εξήγηση αφορά και την μηδενική καταγραφή τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής, ακόμα και στην μικρή κατηγορία των ασθενών με πρόσφατη αγγειοπλαστική αλλά και στο 16% των ασθενών που εμφάνισαν μετεγχειρητικά έμφραγμα τύπου 5. Αξίζει να σημειωθεί ότι η διάγνωση του εμφράγματος τίθεται με βάση την κινητική της τροπονίνης σε συνδυασμό με αλλαγή στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ή στον υπέρηχο υπέρ ισχαιμίας. Κανείς από τους ασθενείς δεν υπεβλήθη σε διαγνωστική στεφανιογραφία.

Στο κάτωθεν διάγραμμα-ροής (**Διάγραμμα 2**) φαίνεται η αλλαγή στον υπο-μελέτη πληθυσμό ανά προκαθορισμένο διαστήματα παρακολούθησης και τα περιστατικά θανάτου. Η μέση ετήσια θνητότητα είναι 3%.



Διάγραμμα 2. Διάγραμμα ροής του πληθυσμού της κοορτής κατά το χρονικό διάστημα 0-24 μήνες μετά την επέμβαση. Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση στα 2 έτη. ≤ 1 έτος παρακολούθησης είχαν οι ασθενείς μετά το 2^ο εξάμηνο του 2021 αλλά λόγω της πανδημίας ήταν λίγοι.

Κατά την μακροχρόνια παρακολούθηση αυτών των ασθενών η συνολική θρομβωτική και αιμορραγική τους εικόνα αλλάζει. Αυτό επιφέρει αλλαγές στην χορήγηση της αντιθρομβωτικής αγωγής. Στις περισσότερες καταγραφές αλλά και κλινικές μελέτες η παρακολούθηση δεν ξεπερνά τα 4 με 5 έτη, και συνηθέστερα αφορά το 1^ο μετεγχειρητικό έτος. Παρεμφερής τακτική ακολουθείται και στις μελέτες – καταγραφές των αντιθρομβωτικών φαρμάκων στην επεμβατική καρδιολογία όπου η παρακολούθηση αφορά συνηθέστερα το πρώτο έτος.²⁷ Για αυτό το λόγο έγινε καταγραφή της συνταγογραφημένης αντιθρομβωτικής αγωγής για χρονικό διάστημα 2 ετών στον **Πίνακα 10** και στα **Γραφήματα 1&2**. Η ποσόστωση έγινε με αναγωγή στον πληθυσμό ανά προκαθορισμένη χρονική στιγμή.

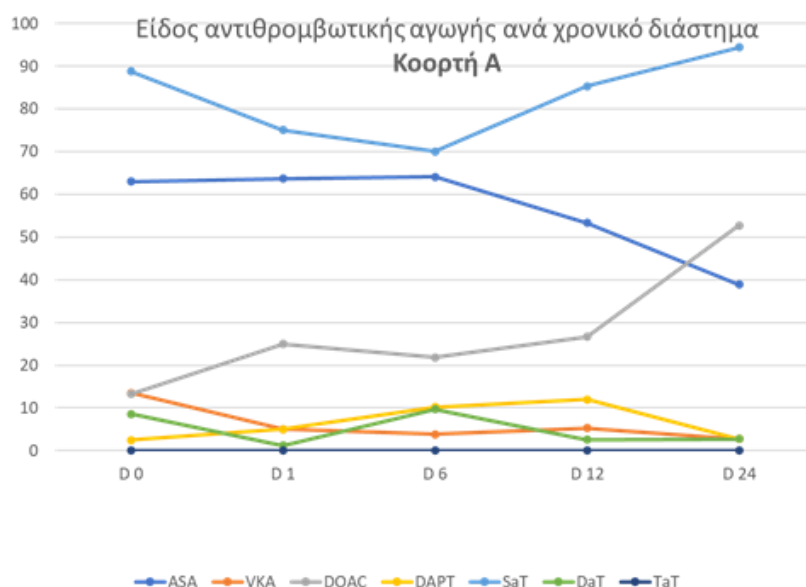
	SAPT (%)	VKA (%)	DOAC (%)	DAPT (%)	SaT (%)	DaT (%)	TaT (%)
Post SAVR	63	13.5	13.3	2.5	88.8	8.6	0
30 ημέρες	63.7	5	25	5	75	1.2	0
6 μήνες	64.1	3.8	21.8	10.2	70	9.7	0
12 μήνες	53.3	5.3	26.7	12	85.3	2.6	0
24 μήνες	38.9	2.7	52.7	2.7	94.4	2.7	0

Πίνακας 10. Καταγραφή των ποσοστών της συνταγογραφημένης αντιθρομβωτικής αγωγής μετά από SAVR.

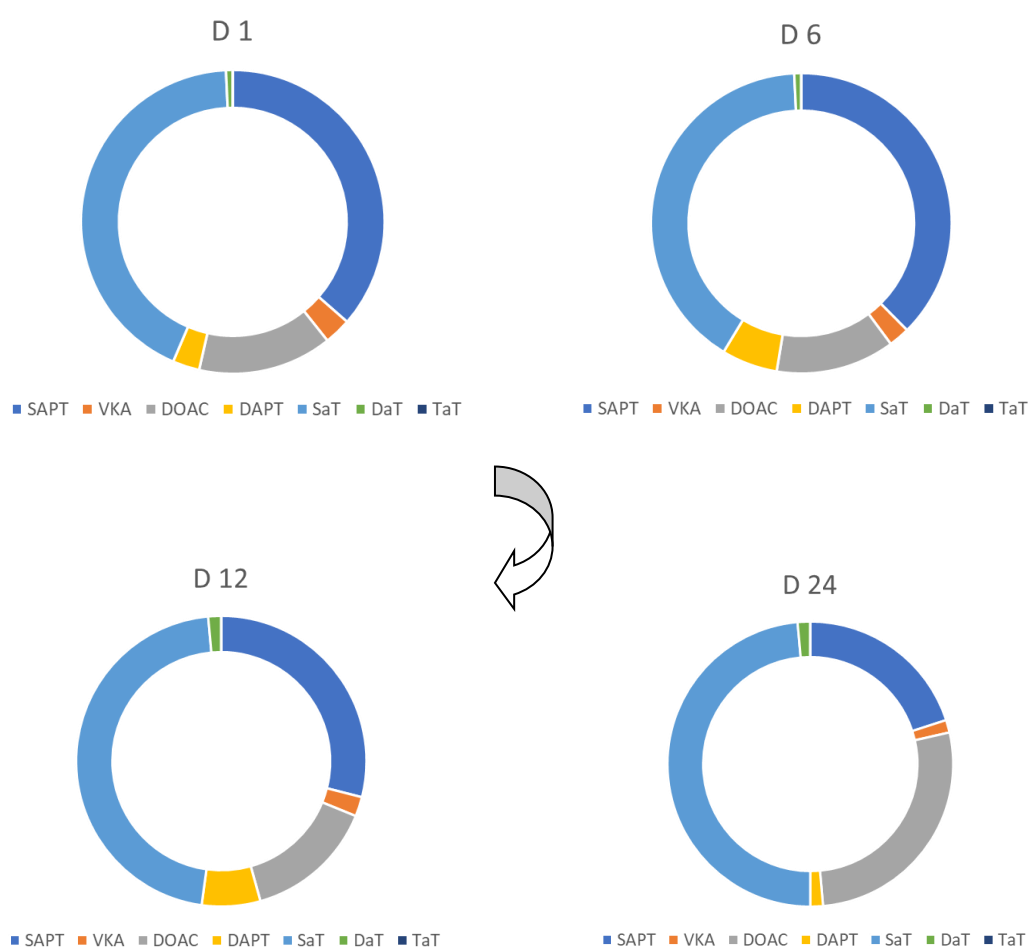
Η πρακτική της χορήγησης μονής αντιθρομβωτικής αγωγής με ασπιρίνη είναι η πιο συχνά παρατηρούμενη, με ποσοστό που παραμένει σταθερά $\approx 64\%$ μέχρι και το πρώτο εξάμηνο και στην συνέχεια μειώνεται κατά 10-12 ποσοστιαίες μονάδες ανά έτος και φτάνει στο ναδίρ στα 2 έτη έχοντας καταγράψει μείωση 38%. Το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν VKA, υποτριπλασιάζεται μετά τις 30 ημέρες, ακολουθεί μια κυματοειδή κατανομή με νέο peak στους 12 μήνες και ναδίρ (2.7%) στα 2 έτη. Η δυναμική αυτής της καμπύλης απηχεί την δυστοκία που έχουν τόσο οι θεράποντες όσο και οι ασθενείς στη διαχείριση του φαρμάκου ώστε το TTR να παραμένει υψηλό. Ενδιαφέρον εμφανίζει η καμπύλη της αγωγής με DOAC καθώς αν και άμεσα μετεγχειρητικά το ποσοστό της είναι μόλις 13.3% για τους λόγους που ανέφερα άνωθεν, στις 30 ημέρες (χρονικό σημείο που θεωρείται ότι ο σχετιζόμενος με το χειρουργείο αιμορραγικός κίνδυνος για περικαρδιακές συλλογές είναι υψηλός), το ποσοστό σχεδόν διπλασιάζεται, παραμένει σχεδόν σταθερό στους 6 μήνες, στη συνέχεια αυξάνει ενώ στους 24 μήνες έχει το υψηλότερο ποσοστό (52.7%) καταγράφοντας 4-φορές αύξηση [RR 3.96, $p < 0.01$]. Η αύξηση αυτή παρατηρείται καθώς ο ασθενής εισέρχεται στην πλέον σταθεροποιημένη περίοδο και σχετίζεται με την κοινή επιθυμία για απλούστευση στην χορήγηση της αντιθρομβωτικής αγωγής. Συνάμα μια έτερη εξήγηση είναι ότι σταδιακά αφομοιώθηκαν από την επιστημονική κοινότητα τα ευμενή αποτελέσματα μελετών όπως η RIVER. Τέλος καθώς η επίπτωση της νεοδιαγνωσθείσας κολπικής μαρμαρυγής αυξάνεται προϊόντος του χρόνου, φαίνεται ότι περισσότεροι ασθενείς θα τεθούν σε DOAC με νεο-ένδειξη.

Η χρήση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής είναι περιορισμένη αρχικά, αυξάνει όμως μετά τον 1^ο μήνα και σχεδόν 4-πλασιάζεται στους 6 μήνες. Παραμένει στο ίδιο ποσοστό μετά τους 12 μήνες ενώ θα αναμέναμε να είναι μηδενική καθώς έχει φανεί από μελέτες ότι η μακροχρόνια διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ακόμα και μετά από αγγειοπλαστική σχετίζεται με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο ενώ δεν μειώνει τον θρομβωτικό κίνδυνο. Ακόμα και αν όλος ο πληθυσμός της κοορτής είχε υποβληθεί σε αγγειοπλαστική υψηλού κινδύνου (με υψηλό PRECISE-DAPT score \geq 25), μετά τους 12 μήνες λίγοι ασθενείς θα έπρεπε να λαμβάνουν διπλή αγωγή²⁸. Επίσης ακόμα και αν όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει LIMA (στην παρούσα καταγραφή μόνο το 19%), γνωρίζουμε από την μελέτη των Gao et.al ότι η διπλή έναντι της μονής δεν προσφέρει περισσότερο όφελος στην βατότητα τα LIMA μετά τον 1 χρόνο²⁶, συνεπώς δεν υπάρχει αίτιο για αυτό το μη-μηδενικό ποσοστό. Ακόμα και στους 24 μήνες σχεδόν 3% των ασθενών συνεχίζουν να λαμβάνουν διπλή αγωγή γεγονός που σχετίζεται με προβλήματα στη συμμόρφωση ή στην γένεση νέας στεφανιαίας νόσου, για την οποία δεν έχουμε στοιχεία.

Διπλή αντιθρομβωτική αγωγή (αντιαιμοπεταλιακό και OAC) δίδεται στο 8.6% των ασθενών επι του εξιτηρίου. Στις 30 ημέρες οι περισσότεροι την έχουν διακόψει πιθανά λόγω αιμορραγικών επιπλοκών που σχετίζονται με την άμεση μετεγχειρητική περίοδο (συνηθέστερα ρυπαρότητα και αιμορροή από το τραύμα της μέσης στερνοτομής), στους 6 μήνες αυξάνει και στην πορεία υποτριπλασιάζεται και παραμένει σε χαμηλό (<3%) αλλά όχι μηδενικό όπως θα αναμένετο αφού η μέγιστη διάρκεια της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής είναι οι 12 μήνες εφόσον συνυπάρχει ισχαιμικός κίνδυνος από πρόσφατη αγγειοπλαστική ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Τριπλή αντιθρομβωτική αγωγή δεν έλαβε κανείς ασθενής. Ακόμα και σε ασθενείς που είχαν ένδειξη λόγω πρόσφατης αγγειοπλαστικής και κολπικής μαρμαρυγής η ασπιρίνη δίδεται για τον μικρότερο χρονικό διάστημα και συνηθέστερα μετά την επέμβαση δεν γίνεται επανέναρξη και στα δύο αντιαιμοπεταλιακά όταν θα πρέπει να γίνει συνδυασμός με αντιπηκτική αγωγή.



Γράφημα 1. Καταγραφή των ποσοστών της συνταγογραφημένης αντιθρομβωτικής αγωγής (Κοορτή Α)



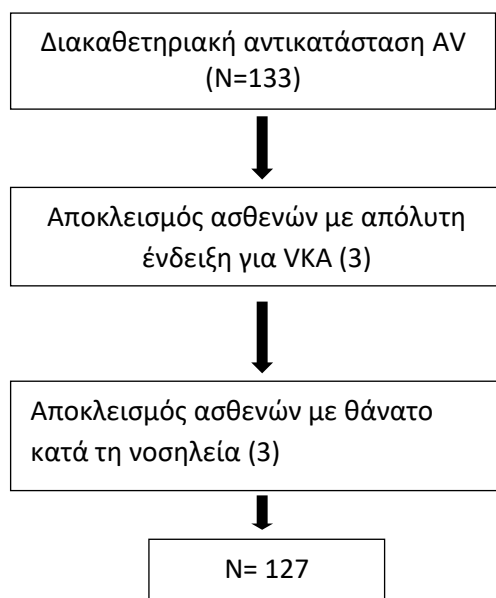
Γράφημα 2: Οπτικοποίηση με μορφή πίτας του τύπου της αντιθρομβωτικής αγωγής στην Κοορτή Α, ανά χρονικό διάστημα. Η ανάγνωση των χρωμάτων γίνεται με ωρολογιακή φορά

3.2 Κοορτή Β.

3.2.1. Περιγραφή δεδομένων Κοορτής Β : (TAVI)

Συμπεριελήφθησαν 127 ασθενείς στην ομάδα της διακαθετηριακής αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας (**Κοορτή Β**)

Στο **Διάγραμμα 3**, φαίνεται η ροή των περιστατικών της καταγραφής.



Διάγραμμα 3. Διάγραμμα ροής περιστατικών που εντάχθηκαν στην Κοορτή Β

Αναλυτικά τα κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον **Πίνακα 11** που ακολουθεί.

Η μέση ηλικία είναι τα 79 έτη και το 41.7% των ασθενών είναι γυναίκες. Όσον αφορά τις συννοσηρότητες: το 37% έχει στεφανιαία νόσο, αλλά μόνο το 12% εξ αυτών προσέρχεται με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Κανένα ΟΣΣ δεν αφορούσε έμφραγμα με ανάσπαση του ST (STEMI), αλλά αφορούσαν ασταθή στηθάγχη ή NSTEMI με χαμηλό GRACE score. Πιο συχνός παθογενετικός μηχανισμός ήταν η ισχαιμία τύπου II λόγω της χαμηλής παροχής που προκαλεί η σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας. Αυτό αποδεικνύεται από το γεγονός ότι μόνο σε 6 ασθενείς έγινε ταυτόχρονα με την TAVI και αγγειοπλαστική (4.7%). Σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη φάνηκε ότι το ποσοστό της σύγχρονης με την TAVI, αγγειοπλαστικής είναι 8%, διπλάσιο σε σχέση με την δική μας καταγραφή. Όμως η μελέτη αυτή είχε και διπλάσιο ποσοστό στεφανιαίας νόσου στην εισαγωγή.²⁹ Περίπου 1 στους 5 ασθενείς

είχε ιστορικό CABG ή κολπικής μαρμαρυγής ή περιφερικής αρτηριοπάθειας, το 40% είχαν σακχαρώδη διαβήτη, το 75% αρτηριακή υπέρταση και το 70% χρόνια νεφρική νόσο σταδίου III τουλάχιστον. Το 60% είχαν χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, μια βασική παράμετρος που καθιστά τους περισσότερους ασθενείς μη-κατάλληλους για χειρουργική αντικατάσταση. Επίσης το 11% αναφέρει στο ιστορικό μη ενεργό κακοήθεια και το 40% πάσχει από αναιμία. 9 στους 10 ασθενείς έχουν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, με το 40% να είναι σε λειτουργικό στάδιο κατά NYHA III-IV, ενώ το 23% έχουν σοβαρή πνευμονική υπέρταση. Ο κλινικός αυτός φαινότυπος σημαίνει ότι η παρέμβαση για ανακούφιση συμπτωμάτων είναι πολύ κρίσιμη, καθόσον αυτοί οι ασθενείς έχουν εξαντλήσει τα φαρμακευτικά μέσα και παραμένουν σημαντικά συμπτωματικοί. Η ένδειξη για την επέμβαση είναι η στένωση της βαλβίδας σε όλες τις περιπτώσεις με μέση διαβαλβιδική ταχύτητα 4.4m/s και διατηρημένο EF.

3.2.2. Σύνθεση αποτελεσμάτων ασθενών Κοορτής Β

Το μέσο EUROSCORE II είναι 6.12% και έχει την τάση να μειώνεται προϊόντος του χρόνου καθόσον και οι ασθενείς ενδιάμεσου-υψηλού χειρουργικού κινδύνου είναι κατάλληλοι για TAVI μετά τα αποτελέσματα της μελέτης PARTNER 2³⁰ η οποία δεν έδειξε διαφορά ως προς την ολική θνητότητα και το σοβαρό εγκεφαλικό μεταξύ της διακαθετηριακής και της χειρουργικής επέμβασης στους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου.

Με βάση το ίδιο σκεπτικό όπως στην ανάλυση των δεδομένων της Κοορτής Α, υπολογίστηκε το CHA₂DS₂-Vasc και το HASBLED score, στο σύνολο των ασθενών: 4.8% και 3.1% αντίστοιχα γεγονός που κατατάσσει το σύνολο της ομάδας σε ασθενείς πολύ υψηλού θρομβωτικού κινδύνου και υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, ανεξάρτητα από την παρουσία κολπικής μαρμαρυγής.

Χαρακτηριστικά	TAVI (N=127)
Ηλικία, μέση ±SD	79.1 ± 3.3
Φύλο, no (%)	
Θήλυ no.(%)	53 (41.7%)
Στεφανιαία νόσος	47 (37%)
SCAD no.(%)	41 (87.3%)
ACS no.(%)	6 (12.7%)
PCI περιεπεμβατικά	6 (4.7%)
SCAD no	3
ACS no	3
Ix CABG no.(%)	28 (22%)
Κολπική μαρμαρυγή no.(%)	29 (22.8%)
Σακχαρώδης Διαβήτης no.(%)	50 (39.5%)
GFR ml/min/1.73 m ² mean ± SD	49.5 ± 6.3
GFR<60 ml/min/1.73 m ² no.(%)	91 (71.6%)
ΧΑΠ no.(%)	77 (60.6%)
Σωματικό Βάρος (kg)	77.5
Κάπνισμα no.(%)	35 (27.5%)
Καρδιακή ανεπάρκεια no.(%)	112 (88.2%)
NYHA II (%)	55%
NYHA III-IV (%)	41%
Αρτ. Υπέρταση no.(%)	96 (75.5%)
AEE/TIA no.(%)	10 (7.9%)
Περιφερική αρτηριακή νόσος no.(%)	32 (25.1%)
Ηπατική νόσος (stage <3) no.(%)	7 (5.5%)
Κακοήθεια no.(%)	14 (11.%)
Αναμία no.(%)	58 (45.6%)

Ένδειξη για TAVI	
Aos no.(%)	127 (100%)
AR no.(%)	0 (0%)
AVmax (m/s) pre-SAVR	4.39±1.2
AVmax (m/s) post-SAVR	1.4±0.3
PASP >60 (mmHg)	29 (22.8%)
EF (%) pre-SAVR	51.1±5.9
EUROSCORE II (%) median-IQR	6.12(4.1-9.4)
CHADSVasc score	4.8±0.6

HAS-BLED score	3.1±0.2
PLT <100.000	32 (25.2%)
No βαλβίδας (%)	
23 mm	12.5%
25 mm	9.4%
26 mm	10.2%
27 mm	13.4%
29 mm	33.8%
34 mm	18.8%
>34mm	1.5%

Πίνακας 11.

Βασικά κλινικά, υπερηχογραφικά και διεγχειρητικά χαρακτηριστικά των ασθενών της Κοορτής Β

Στον **Πίνακα 12**, περιγράφονται οι μετε-επεμβατικές επιπλοκές. Η μέση διάρκεια νοσηλείας είναι 3 μέρες, περίπου 15% θα εμφανίσουν νέα κοιλιακή μαρμαρυγή και σε ποσοστό 14% θα χρειαστεί εμφύτευση διαφλέβιου βηματοδότη. Η τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη γίνεται τουλάχιστον 1 ημέρα νωρίτερα σε σχέση με την Κοορτή Α, πιθανά διότι το φορτίο ασβεστίου που έχει παρεκτοπιστεί από τη νέο-βαλβίδα, πιέζει το ηλεκτραγωγό σύστημα στην βάση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, με μη αναστρέψιμο τρόπο. 1 στους 3 θα εμφανίσει οξεία νεφρική βλάβη, σχετιζόμενη συνήθως με το σκιαγραφικό και 8% μετεπεμβατική λοίμωξη που παρατείνει την νοσηλεία περίπου 72 ώρες.

Μείζονα αιμορραγική επιπλοκή (BARC 3-5) θα εμφανίσει το 20% και συνηθέστερα αφορά τα σημεία προσπέλασης. Είναι γνωστό από την καταγραφή της POPular TAVI ότι η αγγειακή προσπέλαση στις επεμβάσεις TAVI είναι η πιο συχνή αιτία της αιμορραγίας (44%-50%)¹⁸. Χρειάστηκε κατά μέσο όρο 1.6 φιάλες συμπυκνωμένα RBC ενώ παρά τον εγγενή κίνδυνο για μετανάστευση debris ασβεστίου προς το κεντρικό νευρικό σύστημα κατά την τοποθέτηση της βαλβίδας, μόνο ένα κλινικά έκδηλο περιστατικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατεγράφη. Στο σημείο αυτό θα επαναλάβω ότι ο περι-επεμβατικός θάνατος ήταν κριτήριο αποκλεισμού από την καταγραφή.

Επιπλοκές		Αριθμός
LoS [#] (ημέρες-mean±SD)		3.3±1
CIED ^{&}	no.(%)	18 (14.2%)
POAF [*]	no.(%)	20 (15.8%)
Οξεία νεφρική βλάβη ^{**}		40 (31.4%)
	no.(%)	
Λοίμωξη	no.(%)	10 (7.8%)
BARC 3-5 [@]	no.(%)	26 (20.4%)
No RBC μετάγγιση		1.6
AEE/TIA	no.(%)	1 (0.7%)

Πίνακας 12. Ποσοστά μετεπεμβατικών επιπλοκών μετά από TAVI

Στον **Πίνακα 13** παρουσιάζονται τα δεδομένα από την φαρμακευτική αγωγή που έλαβαν οι ασθενείς στο εξιτήριο, με ειδική έμφαση στην αντιθρομβωτική αγωγή.

Pre-TAVI	no.(%)	127 (100%)
SaT		75 (59%)
DAPT		23 (18.1%)
OAC		29 (22.8%)
(DOAC)		26 (89%)
Post-TAVI	no.(%)	127 (100%)
DAPT		58 (45.6%)
SAT		30 (23.6%)
ASA		0 (0%)
VKA		2 (1.5%)
DOAC		28 (22.4%)
DaT		36 (28.3%)
TaT		3 (2.3%)
B αποκλειστής	no.(%)	55 (43.4%)
RAAS	no.(%)	86 (67.7%)
PPI	no.(%)	127 (100%)
Διουρητικά	no.(%)	113 (88.9%)
Στατίνη	no.(%)	112 (88.1%)

Πίνακας 13. Καταγραφή της μετεγχειρητικής φαρμακευτικής αγωγής της Κοορτής Β

1 στους 4 θα λάβει β-αποκλειστή, 68% φάρμακο του άξονα ως αντι-υπερτασικό αλλά και ως μέρος της βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής (OMT) για την καρδιακή ανεπάρκεια ενώ 88%-89% στατίνη/διουρητικό της αγκύλης. Φαίνεται ότι όλοι οι ασθενείς λάμβαναν τουλάχιστον μία αντιθρομβωτική ουσία πριν την επέμβαση και όλοι θα συνεχίσουν με τουλάχιστον μια αντιθρομβωτική ουσία και μετά το εξιτήριο σε συνδυασμό με γαστροπροστασία.

Πριν την επέμβαση, μονή αντιθρομβωτική αγωγή λάμβανε το 59% των ασθενών, με κύριο εκπρόσωπο την ασπιρίνη. Η συχνή χορήγηση ασπιρίνης στη στένωση της γηγενούς (σε αυτή τη φάση) αορτικής βαλβίδας, σχετίζεται με το γεγονός ότι τα αιμοπετάλια σε αυτούς τους ασθενείς είναι ενεργοποιημένα μέσω διαφόρων μηχανισμών (π.χ. ο αυξημένος TGF- b1 παράγοντας που εκλύεται από τα αιμοπετάλια, ενεργοποιεί τους μυο-ινοβλάστες, ή μέσω ευόδωσης της οστεογένεσης). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την επιτάχυνση της σκλήρυνσης της βαλβίδας και αποτελεί την παθογενετική ένδειξη της χορήγησης ασπιρίνης.³

Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, λάμβανε το 18% των ασθενών. Το σχετικά υψηλό ποσοστό δεν σχετίζεται τόσο με το ιστορικό συνυπάρχουσας ενεργής στεφανιαίας νόσου (στο 89% οι ασθενείς αναφέρουν σταθερή στεφανιαία νόσο), αλλά με το πρωτόκολλο της εμφύτευσης. Σχεδόν όλα τα περιστατικά γίνονται στο κέντρο μας προγραμματισμένα, σε συγκεκριμένη και γνωστή ημερομηνία. Με δεδομένο ότι οι

οδηγίες ήδη μετά το 2017 πρότειναν διπλή αντιαμοπεταλιακή αγωγή για 3-6 μήνες αν δεν υπήρχε ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, πολλοί ασθενείς είχαν ήδη ξεκινήσει και τα δύο αντιαμοπεταλιακά (συνήθως ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) στα πλαίσια της φόρτισης (pre-treatment). Τέλος, όλοι οι ασθενείς με ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής λάμβαναν προ-επεμβατικά OAC (9 στους 10 λάμβαναν DOAC). Τα DOACs γίνονται διακοπή προ-επεμβατικά σύμφωνα με τις συστάσεις για την περι-επεμβατική διαχείριση της διεθνούς βιβλιογραφίας **Εικόνα 4**.

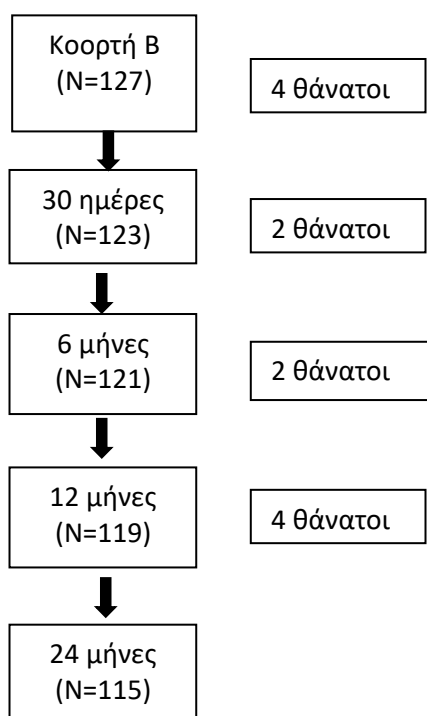
DOAC	Surgical Procedure-Associated Bleeding Risk	Preoperative DOAC Interruption Schedule				
		Day -5	Day -4	Day -3	Day -2	Day -1
Apixaban	High	→	→	→	→	→
	Low	→	→	→	→	→
Dabigatran etexilate (CrCl ≥50 mL/min)	High	→	→	→	→	→
	Low	→	→	→	→	→
Dabigatran etexilate (CrCl <50 mL/min) ^a	High	→	→	→	→	→
	Low	→	→	→	→	→
Rivaroxaban	High	→	→	→	→	→
	Low	→	→	→	→	→

Εικόνα 4. Προτεινόμενος αλγόριθμος διακοπής DOAC περιεπεμβατικά από την Ομάδα Douketis, Spyropoulos³¹

Μετά την επέμβαση, διπλή αντιαμοπεταλιακή αγωγή θα λάβει το 45.6% των ασθενών. Πρόκειται για τους ασθενείς που μετέβησαν από το στάδιο της μονής αντιαμοπεταλιακής αγωγής (που λαμβάνει η πλειοψηφία των ασθενών με στένωση της γηγενούς βαλβίδας) σε αυτό της διπλής με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2017³² που πρότειναν διπλή αντιαμοπεταλιακή αγωγή για 3-6 μήνες και μετά μονοθεραπεία. Οι πιο πρόσφατες οδηγίες είναι του 2021⁸ και μέχρι να αφομοιωθούν από την επιστημονική κοινότητα (ειδοποιός διαφορά είναι η σύσταση για εξ αρχής μονοθεραπεία (αντιαμοπεταλιακό αν δεν υπάρχει ένδειξη για κολπική μαρμαρυγή ή OAC αν υπάρχει) υπάρχει μια καθυστέρηση στην κλινική τους μεταφορά. Οι υπόλοιποι ασθενείς λαμβάνουν μονή αντιθρομβωτική αγωγή: κανείς μονοθεραπεία με ασπιρίνη καθώς η παρουσία του ικριώματος της βαλβίδας είναι θρομβογόνο, μόλις 2 ασθενείς VKA (πριν την επέμβαση λάμβαναν 3 άρα 1 ασθενής έκανε μετάβαση σε πιο εύληπτη αγωγή) και οι υπόλοιποι τέθηκαν σε DOAC ως μονοθεραπεία. Το ποσοστό 22.4% σε πρώτη ανάγνωση φαίνεται μειωμένο καθώς το ποσοστό των ασθενών που είχαν κολπική μαρμαρυγή προ-TAVI ήταν οριακά μεγαλύτερο (22.8%) χωρίς να υπολογίσουμε και το ποσοστό της POAF. Στην πράξη όμως, το μεγαλύτερο μέρος της κατηγορίας ασθενών με TAVI και κολπική μαρμαρυγή θα τεθούν σε διπλή

αντιθρομβωτική αγωγή τουλάχιστον για τον πρώτο μήνα (δηλαδή DOAC και μονή αντιαιμοπεταλιακή-συνηθέστερα κλοπιδογρέλη). Αυτό εξηγεί και την εκθετική αύξηση της DaT από 0% πριν την επέμβαση σε 28.3% μετά την επέμβαση. Αξίζει να αναφέρουμε ότι 3 ασθενείς έλαβαν οδηγία για TaT (είναι οι 3 από τους συνολικά 6 ασθενείς που έκαναν περιεπεμβατικά αγγειοπλαστική η οποία είχε χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου για θρόμβωση του stent.

Στο κάτωθεν διάγραμμα-ροής (**Διάγραμμα 4**) φαίνεται η αλλαγή στον υπο-μελέτη πληθυσμό ανά προκαθορισμένο διαστήματα παρακολούθησης και τα περιστατικά θανάτου. Μέση ετήσια θνητότητα 2.5%.



Διάγραμμα 4. Διάγραμμα ροής του πληθυσμού της κοορτής Β κατά το χρονικό διάστημα 0-24 μήνες μετά την επέμβαση. Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση στα 2 έτη. ≤ 1 έτος παρακολούθησης είχαν οι ασθενείς μετά το 2^ο εξάμηνο του 2021.

Κατά την μακροχρόνια παρακολούθηση αυτών ασθενών η συνολική θρομβωτική και αιμορραγική τους εικόνα αλλάζει. Αυτό επιφέρει αλλαγές στην χορήγηση της αντιθρομβωτικής αγωγής. Στις περισσότερες καταγραφές αλλά και κλινικές μελέτες η παρακολούθηση δεν ξεπερνά τα 4 με 5 έτη, και συνηθέστερα αφορά το 1 μετεγχειρητικό έτος²⁷.

Για αυτό το λόγο έγινε καταγραφή της συνταγογραφημένης αντιθρομβωτικής αγωγής για χρονικό διάστημα 2 ετών στον **Πίνακα 14** και στα **Γραφήματα 3&4**. Η ποσόστωση έγινε με αναγωγή στον πληθυσμό ανά προκαθορισμένη χρονική στιγμή.

	SAPT (%)	VKA (%)	DOAC (%)	DAPT (%)	SaT (%)	DaT (%)	TaT (%)
Post TAVI	0	1.5	22.4	45.6	23.6	28.3	2.3
30 ημέρες	0	1.6	22.7	47.2	24.4	27.6	0.8
6 μήνες	10.7	1.6	33.1	37.2	45.5	17.4	0
12 μήνες	34.5	1.6	38.6	12.6	73.5	12.6	0
24 μήνες	42.6	0.8	52.2	3.5	95.6	0.8	0

Πίνακας 14. Καταγραφή των ποσοστών της συνταγογραφημένης αντιθρομβωτικής αγωγής μετά από TAVI.

Στο χρόνο D₁, ένα μήνα δηλαδή μετά την επέμβαση το ποσοστό της μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής παραμένει μηδενικό καθόσον οι οδηγίες στις οποίες ουσιαστικά απηχεί η μελέτη, δηλαδή οι οδηγίες του 2017³² πρότειναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή και όχι μονοθεραπεία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες απλουστεύτηκαν και έθεσαν ως βασικό πυλώνα την μονοθεραπεία το 2021.

Το ποσοστό της VKA παραμένει σταθερό, καθόσον ένας ασθενής που ρυθμίζεται με TTR>65% μπορεί να παραμείνει στην οικεία του αγωγή. Στη συγκεκριμένη περίπτωση και οι δύο ασθενείς είχαν σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Το ποσοστό της μονοθεραπείας με DOAC είναι σύννομο με το ποσοστό των ασθενών που είχαν κολπική μαρμαρυγή στο D₀, και παραμένει σταθερό. Εξίσου σταθερό παραμένει το ποσοστό της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής αλλά και της διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής. Η σταθερότητα αυτή σχετίζεται με την αμηχανία διακοπής της αγωγής που τίθεται στο εξιτήριο, ειδικά τον πρώτο μετεπεμβατικό μήνα.

Μειώθηκε όμως το ποσοστό της τριπλής αντιθρομβωτικής αγωγής, καθόσον μόνο οι 2 από τους 3 ασθενείς είχαν αιμορραγικά συμβάντα (BARC 2).

Στο D₆, καταγράφεται σημαντική αύξηση του ποσοστού της μονής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (0% -> 10.7%) και διπλασιασμός στο ποσοστό της μονής αντιθρομβωτικής αγωγής γενικά, παρόλο που το ποσοστό της VKA παραμένει ίδιο.

Αυτό οφείλεται και στην περίπου 30% αύξηση στην χορήγηση DOAC. Η πρακτική της μονοθεραπείας κερδίζει έδαφος, ενώ της συνδυαστικής αγωγής χάνει, καθόσον τόσο η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή όσο και η διπλή αντιθρομβωτική μειώνονται (RRR 22% και 36% αντίστοιχα).

Το 6μηνο είναι το χρονικό ορόσημο που οι οδηγίες συστήνουν να γίνεται αποκλιμάκωση της αγωγής εφόσον δεν έχει ανακύψει νέο θρομβωτικό συμβάν.

Πρακτικά κανείς δεν λαμβάνει τριπλή αγωγή στο εξάμηνο.

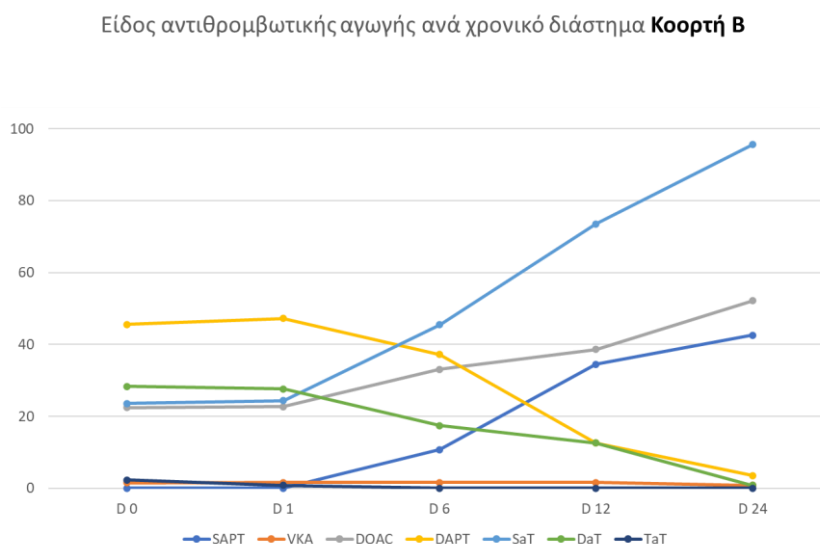
Στους 12 μήνες έχουμε περαιτέρω αύξηση της πρακτικής της μονοθεραπείας. Η μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή καταγράφει 3-φορές αύξηση στο ποσοστό της και η μονή αντιθρομβωτική 1.6-φορές. Αντιστρόφως τα ποσοστά της συνδυαστικής αγωγής συνεχίζουν να μειώνονται (RRR 66% για την DAPT και 29.5% για την DaT)

Αμετάβλητο παραμένει το ποσοστό της VKA.

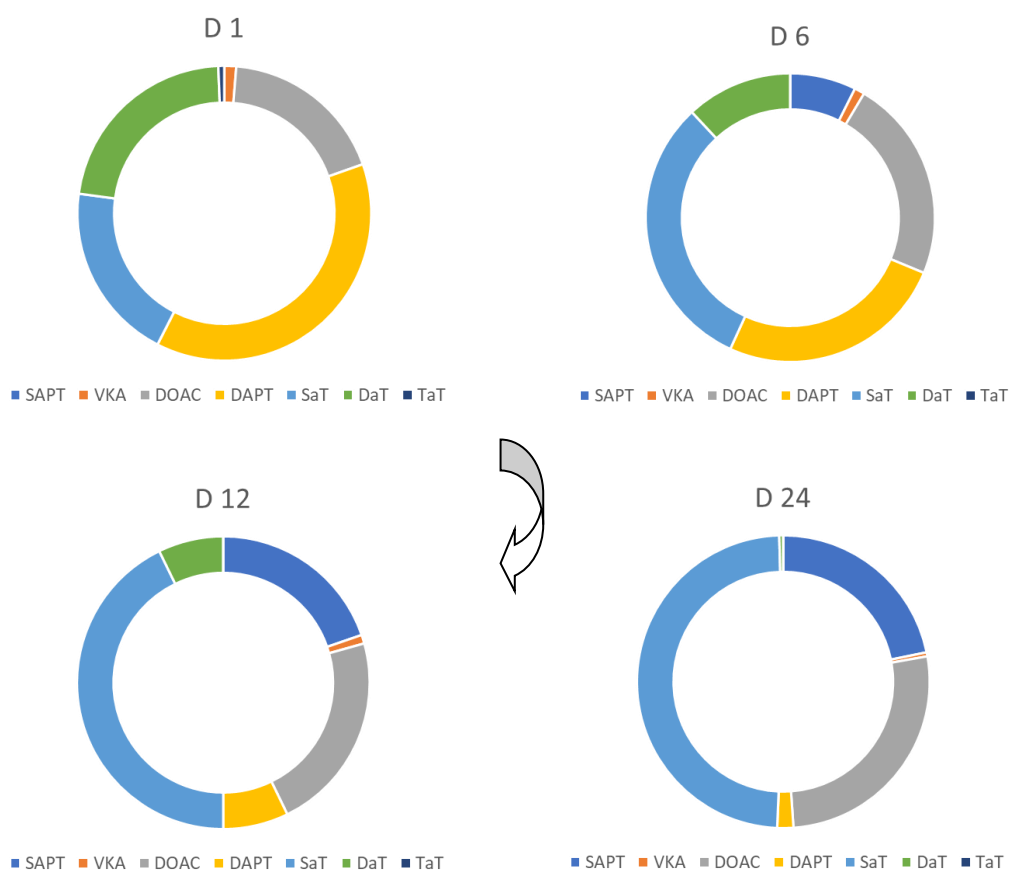
Τέλος στα 2 έτη, κυριαρχεί η πρακτική της μονοθεραπείας σε >90% των ασθενών. Οι μισοί λαμβάνουν DOAC και οι υπόλοιποι μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (συνηθέστερα κλοπιδογρέλη).

Ουσιαστικά έτσι έχουν διαχωριστεί δύο πληθυσμοί ασθενών όπου η παρουσία ή μη της κολπικής μαρμαρυγής ως υποκείμενο νόσημα καθοδηγεί την αγωγή.

Αξίζει να αναφέρουμε ότι σε ποσοστό 3.5 % (μικρό αλλά όχι μηδενικό) κάποιοι συνεχίζουν να λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Στις 3 από τις 4 περιπτώσεις το αίτιο ήταν νέα αγγειοπλαστική αλλά στην τέταρτη επικοινωνιακό χάσμα (doctor-patient mal-interaction) που δεν επέτρεψε την κατανόηση της οδηγίας για ορθή διακοπή.



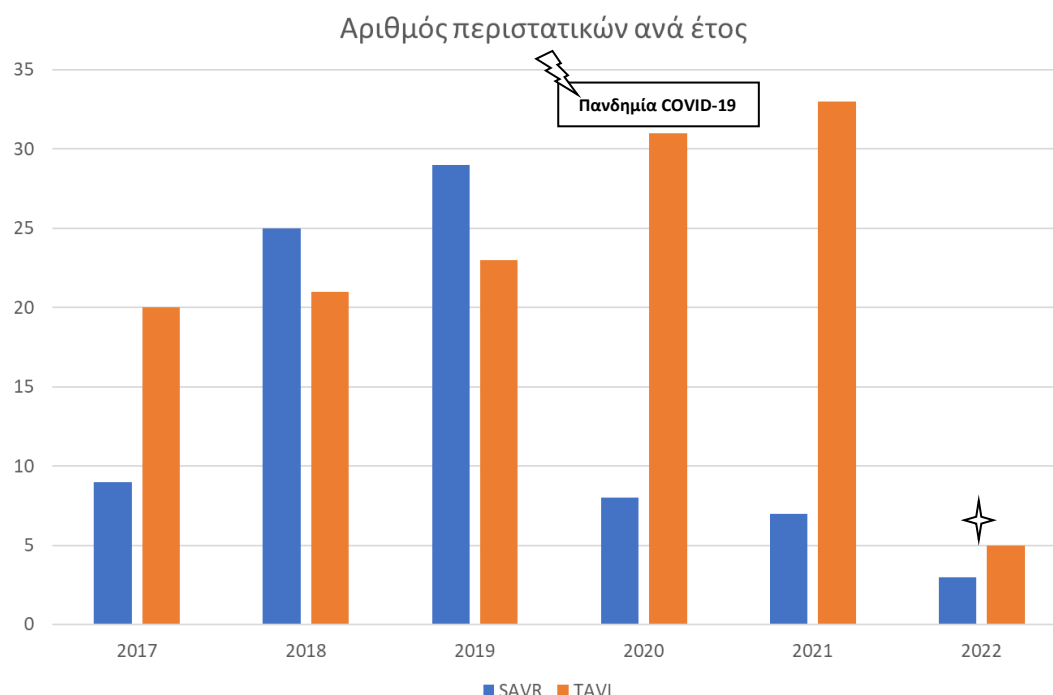
Γράφημα 3. Καταγραφή των ποσοστών της συνταγογραφημένης αντιθρομβωτικής αγωγής (Κοορτή Β)



Γράφημα 4: Οπτικοποίηση με μορφή πίτας του τύπου της αντιθρομβωτικής αγωγής στην **Κοορτή Β**, ανά χρονικό διάστημα. Η ανάγνωση των χρωμάτων είναι ωρολογιακή.

3.3 Συγκριτική ανάλυση των δεδομένων των δύο Κοορτών

Στον **Γράφημα 5** φαίνεται ο αριθμός των περιστατικών για κάθε Κοορτή ανά έτος.



Παρατηρούμε κατακόρυφη μείωση των χειρουργικών αντικαταστάσεων από το 2020 και μετά, γεγονός που σχετίζεται με την σημαντική επίδραση που είχε η πανδημία COVID-19 στο σύστημα Υγείας με δραστική μείωση των αιθουσών χειρουργείων και της διαθεσιμότητας αναισθησιολόγων και κρεβατιών ΜΕΘ τα οποία μετακαλέστηκαν για τις ανάγκες των μονάδων COVID. Μικρότερη επίδραση είχε ο αριθμός των επεμβάσεων TAVI, αφού αφενός απορρόφησε περιστατικά που δεν μπορούσαν να αντιμετωπιστούν χειρουργικά για τους άνωθεν λόγους, αφετέρου καταδεικνύει την δυναμική της Β' Καρδιολογικής Κλινικής που καλύπτει ανάγκες πληθυσμού μεγαλύτερου από την Υγειονομική της περιφέρεια.

✦ Η κλίμακα του 2022 δεν είναι ενδεικτική καθώς αφορά περιστατικά μέχρι και τον Μάρτιο του τρέχοντος έτους, ώστε να έχουμε καταγραφή και του D6 χρονικού σημείου.

Στην μελέτη των Vlastos D., et al³³ που κατέγραψε τον αριθμό και την δυναμική των χειρουργικών αντικαταστάσεων αορτικής βαλβίδας σε δύο μεγάλα κέντρα στο Ηνωμένο Βασίλειο, έδειξε ότι το 2020 υπήρξε μείωση κατά 38.2%. Ειδικότερα, όσον αφορά τις προγραμματισμένες επεμβάσεις αυτές μειώθηκαν κατά 70%, χωρίς να καταγράφεται αύξηση της θνητότητας και των επιπλοκών στις 30 ημέρες.

Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και οι συγγραφείς στην άλλη άκρη του Ατλαντικού. Τα ευμενή μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, παρά την αύξηση των επεμβάσεων που αφορούσαν περιστατικά σε επείγουσα βάση και με μεγαλύτερο χειρουργικό κίνδυνο εν μέρει αποδίδονται, σύμφωνα με τους ερευνητές στην τροποποίηση του *modus operandi*, όπως προτάθηκε από την Ομάδα Κρούσης των χειρουργών στην περιοχή της Λομβαρδίας καθώς εξελισσόταν η πανδημία³⁴.

Σε μικρότερο βαθμό επηρεάστηκαν διεθνώς τα ποσοστά των TAVI. Στην αναδρομική μελέτη των Reddadid et.al³⁵. κατεγράφη μείωση 26.5% σε σχέση με την προ-πανδημική περίοδο. Η μικρότερη μείωση σε σχέση με την ποσοστώση της χειρουργικής αντικατάστασης πιθανά σχετίζεται με την αύξηση της χρήσης “deep sedation” και όχι ολική νάρκωσης μειώνοντας έτσι την έκθεση σε μολυσματικό φορτίο. Και στα TAVI, τα αποτελέσματα στις 30 ημέρες δεν διέφεραν με τα αντίστοιχα του 2019 ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

Στον **Πίνακα 15** που ακολουθεί καταγράφονται συγκριτικά τα χαρακτηριστικά των 2 κοορτών.

Χαρακτηριστικά	SAVR (N=81)	TAVI (N=127)	P value
Ηλικία, μέση \pm SD	77.4 \pm 4.1	79.1 \pm 3.3	ns
Φύλο, no (%)			
Θήλυ no.(%)	43 (53%)	53 (41.7%)	0.04
Στεφανιαία νόσος	33 (40.7%)	47 (37%)	0.03
SCAD no.(%)	24 (72.3%)	41 (87.3%)	
ACS no.(%)	9 (2.7%)	6 (12.7%)	
Κολπική μαρμαρυγή no.(%)	16 (19.7%)	29 (22.8%)	0.04
Σακχαρώδης Διαβήτης no.(%)	30 (37%)	50 (39.5%)	ns
GFR ml/min/1.73 m ² mean \pm SD	54 \pm 8.1	49.5 \pm 6.3	0.03
ΧΑΠ no.(%)	21 (26%)	91 (71.6%)	0.01
Σωματικό Βάρος (kg)	73.2	77.5	ns
Κάπνισμα no.(%)	29 (36%)	35 (27.5%)	0.04
Καρδιακή ανεπάρκεια no.(%)	72 (88.9%)	112 (88.2%)	0.02
NYHA II (%)	56%	55%	ns
NYHA III-IV (%)	22.2%	41%	0.04
Αρτ. Υπέρταση no.(%)	64 (79%)	96 (75.5%)	ns

AEE/TIA	no.(%)	4 (4.9%)	10 (7.9%)	0.03
Περιφερική αρτηριακή νόσος	no.(%)	13 (16%)	32 (25.1%)	0.03
Κακοήθεια	no.(%)	9 (11.1%)	14 (11.%)	ns
Αναιμία [^]	no.(%)	60 (74%)	58 (45.6%)	0.001
AVmax (m/s) pre-SAVR		4.4±1.1	4.39±1.2	ns
AVmax (m/s) post-SAVR		2.1±0.3	1.4±0.3	0.04
PASP >60 (mmHg)		12 (14.8%)	29 (22.8%)	0.03
EF (%) pre-SAVR		47.5±5.9	51.1±5.9	0.05
EUROSCORE II (%) median-IQR		3.06(2.1-5.4)	6.12(4.1-9.4)	0.02
CHADSVasc score		5.2±1.2	4.8±0.6	0.05
HAS-BLED score		3.6±0.4	3.1±0.2	ns
LoS [#] (ημέρες-mean±SD)		8.3±1.2	3.3±1	0.02
CIED ^{&}	no. (%)	9 (11.1%)	18 (14.2%)	0.02
POAF [*]	no. (%)	29 (35.8%)	20 (15.8%)	0.001
Οξεία νεφρική βλάβη ^{**}	no. (%)	14 (17.3%)	40 (31.4%)	0.03
Λοίμωξη	no. (%)	10 (12.3%)	10 (7.8%)	ns
BARC 3-5 [@]	no. (%)	18 (22.2%)	26 (20.4%)	0.06
No RBC μετάγγιση		2.8	1.6	0.03
Ετήσια θνητότητα (%)		3%	2.5%	ns
Pre-operation	no. (%)	56 (69.1%)	127 (100%)	} <0.001
SAPT		40 (49.4%)	75 (59%)	
DAPT		0	23 (18.1%)	
OAC		16 (19.7%)	29 (22.8%)	
(DOAC)		13 (16%)	26 (89%)	
Post-operation	no. (%)			} <0.001
DAPT		2 (2.5%)	58 (45.6%)	
SAT		72 (88.8%)	30 (23.6%)	
ASA		51 (70.8%)	0 (0%)	
VKA		11 (15.2%)	2 (1.5%)	
DOAC		10 (13.8%)	28 (22.4%)	
DaT		7 (8.6%)	36 (28.3%)	
TaT		0	3 (2.3%)	
B αποκλειστής	no. (%)	70 (86.4%)	55 (43.4%)	0.004
RAAS	no. (%)	63 (77.7%)	86 (67.7%)	0.05
PPI	no. (%)	81 (100%)	127 (100%)	ns
Διουρητικά	no. (%)	74 (91.3%)	113 (88.9%)	ns
Στατίνη	no. (%)	40 (49.4%)	112 (88.1%)	0.001

Πίνακας 15. Συγκριτική καταγραφή των κοινών χαρακτηριστικών των δυο Κοορτών

Η συγκριτική ανάλυση των δύο Κοορτών δείχνει ότι πρόκειται για δύο πληθυσμούς που δεν ομοιάζουν παρόλο που το υποκείμενο νόσημα είναι το ίδιο. Η Κοορτή Β (TAVI) έχει οριακά μεγαλύτερο ηλικιακό πληθυσμό και περισσότερο υποβάλλονται σε επέμβαση οι άνδρες. Έχουν μικρότερο ποσοστό σε στεφανιαία νόσο και περισσότερο σε κολπική μαρμαρυγή. Και στις 2 ομάδες το ποσοστό του σακχαρώδη διαβήτη είναι περίπου 40%. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI έχουν μικρότερο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και στις δύο ομάδες όμως το GFR είναι <60 (στάδιο III). Μεγαλύτερη επίπτωση έχει η χρόνια πνευμονοπάθεια στην ομάδα των TAVI, όπως και καρδιακή ανεπάρκεια, ειδικά σε πιο προχωρημένο λειτουργικό στάδιο κατά NYHA. Επίσης έχουν μεγαλύτερο ποσοστό ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας, περιφερικής αρτηριοπάθειας και σοβαρής πνευμονικής υπέρτασης. Το γεγονός αυτό δεν προκαλεί εντύπωση, καθόσον οι άνωθεν παράμετροι χρησιμοποιούνται στην μέτρηση του χειρουργικού κινδύνου, και εξ ορισμού οι ασθενείς της Κοορτής Β οφείλουν να έχουν υψηλό και μάλιστα υψηλότερο κίνδυνο από την ομάδα του χειρουργείου, καθόσον είναι βασική προϋπόθεση για την έγκριση της βαλβίδας από το ΚΕΣΥ με βάση την ισχύουσα νομοθεσία. Πράγματι και στην δική μας μελέτη φαίνεται ότι το EUROSCORE II στην ομάδα των TAVI, είναι διπλάσιο από την ομάδα των SAVR. Και οι δυο ομάδες έχουν οριακά διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, Όσον αφορά την κακοήθεια, μεγαλύτερη επίπτωση έχει στην ομάδα των SAVR. Η διαφορά αυτή μπορεί να σχετίζεται με τον πιο αυστηρό έλεγχο των ασθενών που θα λάβουν TAVI, καθόσον πρέπει το προσδόκιμο επιβίωσης να είναι > 1 έτος, εν αντιθέσει με τις SAVR που η ουδός έγκρισης είναι πιο χαμηλή. Δεν καταγράφεται διαφορά στο ποσοστό της αναιμίας και της προ-επεμβατικής ταχύτητας ροής στην βαλβίδα. Αντίθετα, μετε-επεμβατικά, τουλάχιστον άμεσα, διότι τα δεδομένα του μακροχρόνιας παρακολούθησης των χειρουργημένων ασθενών είναι ελλιπή, φαίνεται ότι η διακαθετηριακή βαλβίδα έχει πιο ευμενές προφίλ.

Και στις δύο ομάδες το υπολογιζόμενο θρομβωτικό αλλά και αιμορραγικό σκορ είναι υψηλό. Όσον αφορά τις μετεπεμβατικές επιπλοκές περισσότεροι ασθενείς θα εκδηλώσουν POAF στην ομάδα του χειρουργείου αλλά περισσότεροι ασθενείς θα χρειαστούν τοποθέτηση συσκευής βηματοδότη στην ομάδα των TAVI. Πιο συχνά καταγράφεται οξεία νεφρική βλάβη στην ομάδα των TAVI το οποίο συσχετίζεται με την χορήγηση του σκιαγραφικού, ενώ και οι δύο ομάδες έχουν παρόμοια ποσοστά ενδονοσοκομειακής λοίμωξης. Μείζον αιμορραγικό συμβάν καταγράφεται συχνότερα στην ομάδα του χειρουργείου και οι ασθενείς αυτοί θα χρειαστούν σχεδόν διπλάσια

ποσότητα μετάγγισης. Η ετήσια θνητότητα και στις δυο ομάδες κυμαίνεται στο 2.5% - 3% δεν μπορούν όμως να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα λόγω των λίγων περιστατικών.

Όσον αφορά την φαρμακευτική αγωγή, όλοι οι ασθενείς και στις δύο ομάδες λαμβάνουν γαστροπροστασία. Οι ασθενείς στην ομάδα του χειρουργείου θα λάβουν β-αποκλειστή σε σχεδόν διπλάσιο ποσοστό το οποίο εξηγείται από την μεγαλύτερη επίπτωση POAF, οπότε δίδεται στα πλαίσια του ελέγχου συχνότητας αλλά και ρυθμού. Αντίστροφα, διπλάσιο ποσοστό ασθενών στην ομάδα των TAVI θα λάβουν στατίνη σε σχέση με την ομάδα του χειρουργείου γεγονός που υποδηλοί ότι παραβλέπεται η σημασία της διόρθωσης της υπερλιπιδαιμίας (ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακής νόσου), παρόλο που και ο χειρουργικός πληθυσμός πάσχει από κλασσικούς παράγοντες κινδύνου όπως η μεγάλη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η χρόνια νεφρική νόσος.

Όσον αφορά την αντιθρομβωτική αγωγή, είναι ξεκάθαρο ότι οι δυο πληθυσμοί είναι εντελώς διαφορετικοί τόσο πριν όσο και μετά την επέμβαση, γεγονός που καταδεικνύει την διαφορετική αντιμετώπιση που προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες αλλά και τον διαφορετικό βαθμό που αυτές προσλαμβάνονται. Είναι ιστορικό αξίωμα ότι οι χειρουργοί «φοβούνται την αιμορραγία» και οι καρδιολόγοι την «θρόμβωση». Η πεποίθηση αυτή, που μεταφράζεται και στις οδηγίες που θα δοθούν εν τέλει στο εξιτήριο είναι έωλη και δεν απηχεί τα σύγχρονα δεδομένα των κλινικών μελετών. Σαν γενική τάση στον χρόνο 0 (D_0 =εξιτήριο) είναι ότι η μονοθεραπεία με αντιαμοπεταλιακή αγωγή (προεξάρχει η χρήση ασπιρίνης) προτιμάται στην ομάδα των SAVR, ενώ η διπλή αντιθρομβωτική αγωγή (προεξάρχει η διπλή αντιαμοπεταλιακή αγωγή και όχι η διπλή αντιθρομβωτική) προτιμάται στην ομάδα των TAVI. Το ποσοστό της VKA είναι χαμηλό άμφω και σχεδόν μηδενικό στην ομάδα των TAVI. Αν πρέπει να δοθεί αντιπηκτική αγωγή προτιμάται η χορήγηση DOAC και μάλιστα ως μονοθεραπεία. Γενικά η χρήση διπλής αντιθρομβωτικής αγωγής με αντιαμοπεταλιακό και αντιπηκτικό είναι χαμηλή, ενώ κανείς σχεδόν δεν λαμβάνει τριπλή αγωγή.

Κεφάλαιο 4.

Συζήτηση

Η συζήτηση θα ακολουθήσει την δομή της μελέτης η οποία χωρίστηκε σε τρία μέρη (Κοορτή Α, Κοορτή Β και Σύγκριση μεταξύ τους). Και αυτό διότι η στατιστική ανάλυση των δεδομένων από τις δυο Κοορτές (**Πίνακας 15**) επιβεβαίωσε την αρχική σκέψη ότι δεν πρόκειται για ομοιάζοντες πληθυσμούς και συνεπώς πρέπει να αναλυθούν και να σχολιαστούν διαφορετικά. Για το λόγο αυτό εφαρμόστηκε το ίδιο πρωτόκολλο ανάλυσης δύο φορές, δηλαδή για κάθε Κοορτή ξεχωριστά, ενώ έγινε και προσπάθεια ανάλυσης των δεδομένων που προέκυψαν από την σύγκριση των δύο πληθυσμών. Η συζήτηση αφορά την σύγκριση των ευρημάτων της παρούσας μελέτης σε σχέση με την διεθνή βιβλιογραφία, όσον αφορά την αντιθρομβωτική αγωγή, που είναι και το κύριο επιστημονικό ερώτημα της διπλωματικής μου εργασίας, ανά Κοορτή.

Κατά αρχάς θα ήθελα να επισημάνω ότι το 2021 δημοσιεύτηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Καρδιοχειρουργική Εταιρεία, για τις βαλβιδοπάθειες, οι οποίες άλλαξαν άρδην τον τρόπο διαχείρισης της αντιθρομβωτικής αγωγής, υιοθετώντας πιο μινιμαλιστικά μοντέλα προσέγγισης⁸. Η παρούσα μελέτη άρχισε να εκπονείται το 2021 και συγκέντρωσε δεδομένα για ασθενείς από το 2017. Συνεπώς ο μεγαλύτερος όγκος ασθενών και αντίστοιχα δεδομένων αντιθρομβωτικής αγωγής απηχεί στις προηγούμενες οδηγίες που έδιναν μεγαλύτερο βάρος στην διπλή αναστολή της θρόμβωσης ως θεραπευτικό σχήμα, κυρίως όσον αφορά στα TAVI και λιγότερο στις χειρουργικές αντικαταστάσεις. Τα δεδομένα που σας παρουσίασα και η ανάλυσή τους θα πρέπει να αναγνωσθούν υπό το πρίσμα της άνωθεν επισήμανσης.

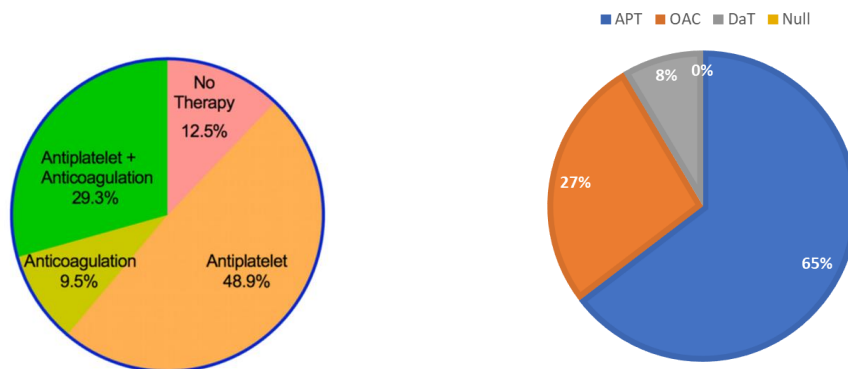
Στην Κοορτή Α, δηλαδή στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (SAVR) η πλέον συνήθης στρατηγική αντιθρομβωτικής αγωγής στην καταγραφή μας είναι η μονοθεραπεία (κυρίως μονή αντιαιμοπεταλιακή με ασπιρίνη και λιγότερο με OAC). Αυτό ισχύει μέχρι και τον 1 χρόνο. Κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση όμως βλέπουμε ότι αν και πάλι η βασική αγωγή είναι μονοθεραπεία, το ποσοστό των OAC (driven by DOAC) ξεπερνά το ποσοστό της μονοθεραπείας με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Αυτό σημαίνει ότι μεγαλύτερος αριθμός από αυτούς που θεωρούμε «σταθεροποιημένους» ασθενείς θα

μεταπέσουν σε κολπική μαρμαρυγή. Γνωρίζουμε άλλωστε από μετα-αναλύσεις ότι το ποσοστό της νέας κολπικής μαρμαρυγής (NOAF) παραμένει υψηλό (στον 1 χρόνο η NOAF είναι 36.4% και 31.7% στα 2 έτη στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε SAVR)³⁶.

Γενικά, η μονοθεραπεία συνεχώς κερδίζει έδαφος και μετά τους 12 μήνες το ποσοστό της είναι >85% ενώ αγγίζει το 95% στα 2 έτη. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται στην σταθεροποίηση του ασθενούς καθώς η απουσία νεών θρομβωτικών συμβάντων επιτρέπει την μονοθεραπεία, αλλά μπορεί να υποκρύπτει και φαινόμενα πλημμελούς ιατρικής παρακολούθησης καθόσον τόσο η σιωπηλή ισχαιμία όσο και η (υποκλινική) σιωπηλή κολπική μαρμαρυγή κυμαίνεται από 10% έως 30% ανάλογα την μέθοδο ανίχνευσης³⁷. Η στενή μακροχρόνια παρακολούθηση αυτών των ασθενών κρίνεται επιτακτική με δεδομένο ότι τόσο ο θρομβωτικός όσο και ο αιμορραγικός τους φαινότυπος μεταβάλλεται. Για παράδειγμα η έγκαιρη διάγνωση στην έκπτωση στη νεφρική λειτουργίας πρέπει να τροποποιήσει την αντιθρομβωτική αγωγή. Επίσης μπορούν να ανιχνευθούν έγκαιρα αστοχίες στην συμμόρφωση.

Συμπερασματικά, η τακτική που ακολουθείται είναι αυτή της παράλειψης του αρχικού τριμήνου αντιπηκτικής αγωγής με VKA, σε ασθενείς που δεν έχουν κολπική μαρμαρυγή, παρόλο που και σε αυτούς τους ασθενείς αυτή είναι η σύσταση (αν και με χαμηλή ένδειξη (IIa)). Τουναντίον δίδεται εξαρχής μόνο ασπιρίνη ενώ αν υπάρχει κολπική μαρμαρυγή δίδεται VKA ή DOAC, ως μονοθεραπεία, με το ποσοστό των DOAC να αυξάνει ενώ της VKA σχεδόν να μηδενίζεται στα 2 έτη. Η πραγματικότητα αυτή έρχεται σε αντίθεση με τις κατευθυντήριες οδηγίες και πρέπει να ερευνηθεί περαιτέρω, καθόσον είναι πολύ πιθανό να αποτελεί και την ορθότερη προσέγγιση. Με άλλα λόγια η χορήγηση μόνο ασπιρίνης μετά το χειρουργείο αν ο ασθενής δεν έχει κολπική μαρμαρυγή ή μόνο DOAC αν έχει (κατά το πρότυπο των νέων οδηγιών για τα TAVI, αν και απλουστευμένη, πιθανά να έχει και το πιο ευμενές προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Σε μια μελέτη των Eleftheriades et.al³⁸ έγινε καταγραφή της αντιθρομβωτικής αγωγής και συσχέτισης με κλινικά συμβάντα. Η αντιθρομβωτική αγωγή όμως αφορούσε τις οδηγίες του εξιτηρίου, δηλαδή το D₀. Εν τέλει έδειξε ότι καμία μορφή αντιθρομβωτικής αγωγής δεν έχει όφελος ως προς τα θρομβοεμβολικά φαινόμενα. Την παραθέτω με τη μορφή αντιπαραβολής με τα αντίστοιχα δικά μας δεδομένα για το D₀ (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Σύγκριση της αντιθρομβωτικής αγωγής στο D 0, μεταξύ της καταγραφής του Eleftheriades et.al³⁸ και την παρούσα καταγραφή.

Φαίνεται ότι αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (μονή ή διπλή) λάμβαναν περισσότεροι ασθενείς στη δική μας καταγραφή (65% vs 48.9%), μονή αντιπηκτική αγωγή 3πλάσιο ποσοστό (27% vs 9.5%), συνδυαστική αγωγή υποτετραπλάσιο ποσοστό (8% vs 29.3%), ενώ 12.5% δεν λάμβαναν καμία αγωγή (στη δική μας μελέτη δεν υπήρχε τέτοιος ασθενής). Η μελέτη αυτή έχει πολλαπλάσιους ασθενείς, δίνει όμως κάποιες πληροφορίες για την τρέχουσα πρακτική της αγωγής και αναδεικνύει ακόμα πιο έντονα την ανάγκη για περισσότερες καταγραφές με real-word δεδομένα.

Θα πρέπει να σχεδιαστούν περισσότερες μελέτες με το σκεπτικό της μελέτης RIVER που να αυξήσουν την εμπιστοσύνη στα DOAC έναντι της VKA καθώς και να γίνει σύγκριση των DOAC, και όχι μόνο της VKA, με μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς μετά από SAVR.. Έως τούδε δεν υπάρχει τέτοια μελέτη.

Στην Κοορτή Β, δηλαδή στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (TAVI) η πλέον συνήθης στρατηγική αντιθρομβωτικής αγωγής στην καταγραφή μας είναι μέχρι και τις 30 ημέρες η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και έχει σχεδόν διπλάσιο ποσοστό από την μονή αντιθρομβωτική αγωγή ενώ κανείς δεν λαμβάνει μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Μετά τους 6 μήνες τα ποσοστά αντιστρέφονται και πλέον υπερτερεί η μονή αντιθρομβωτική αγωγή έναντι οιασδήποτε συνδυαστικής αγωγής. Φαίνεται ότι στο κέντρο μας είχε αναγνωριστεί η διαφαινόμενη τάση υπέρ της μονοθεραπείας, αλλά εφαρμοζόταν μετά το εξάμηνο και όχι εξαρχής όπως προτείνουν πλέον οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2021. Στο σημείο αυτό να αναφέρω ότι μέχρι να βγουν αυτές οι οδηγίες, δηλαδή για το χρονικό διάστημα 2017-2021, οι οδηγίες πρότειναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 3-6 μήνες και ουσιαστικά αυτό εφαρμοζόταν.

Πλέον υπάρχει μεγάλος όγκος δεδομένων από τις μελέτες των τελευταίων 2 ετών που συνηγορούν υπέρ της μονοθεραπείας, όπως ανέφερα στο γενικό μέρος της εργασίας. Το τοπίο είναι πιο ξεκάθαρο, απλουστευμένο και evidence-based.

Παρά ταύτα στη βιβλιογραφία τα δεδομένα μακροχρόνιας παρακολούθησης και στις δύο κατηγορίες ασθενών δεν ξεπερνούν την 5ετία. Υπάρχουν και δεδομένα από μετα-αναλύσεις³⁶ όμως δεδομένα για το είδος της αντιθρομβωτικής αγωγής δεν υπάρχουν πέρα των 12 μηνών παρακολούθησης και συνηθέστερα αφορούν τον πρώτο μήνα. Επίσης με δεδομένο ότι τελικά οι δύο πληθυσμοί δεν ομοιάζουν όπως διαφορετικός είναι και ο μηχανισμός της επέμβασης (αντικατάσταση vs «επιδιόρθωση») δεν μπορεί να γίνει σύγκριση head to head ανάμεσα στις δύο κοορτές με βάση την αντιθρομβωτική τους αγωγή, παρά να γίνεται συναγωγή συμπερασμάτων (extrapolation) από τις αντίστοιχες μονήρεις μελέτες.

Η καταγραφή αυτή έχει αρκετούς περιορισμούς. Καταρχάς πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη ενός κέντρου. Πέρα από τον θάνατο ως μείζον καταληκτικό σημείο δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά το σύνολο των επιπλοκών (θρομβωτικές ή αιμορραγικές) στο σκέλος των SAVR, μετά τον πρώτο μήνα ώστε να μπορεί να γίνει συσχέτιση με το είδος της αντιθρομβωτικής αγωγής. Η χρήση της πλατφόρμας συνταγογράφησης είναι ένα πολύτιμο εργαλείο συλλογής δεδομένων όμως έχει περιορισμούς καθόσον ασθενείς μπορεί να μην συνταγογραφούν κάποια φάρμακα χαμηλού κόστους όπως είναι η ασπιρίνη και η ασενοκουμαρόλη. Επιπλέον εκπονήθηκε σε μια περίοδο αλλαγής των κατευθυντήριων οδηγιών γεγονός που μπορεί να έχει επηρεάσει την πραγματική τάση των θεραπόντων όσον αφορά την συνταγογράφηση. Ο μεγαλύτερος όμως περιορισμός είναι ο μικρός εν τέλει όγκος περιστατικών, ειδικά στο σκέλος των χειρουργείων ως αποτέλεσμα της πανδημίας COVID-19.

Κεφάλαιο 5.

Συμπεράσματα

Παρά το μικρό όγκο ασθενών, η καταγραφή αυτή αφορά real-world δεδομένα σχετικά με την τάση που επικρατεί στην αντιθρομβωτική αγωγή. Φαίνεται ότι όσον αφορά την χειρουργική αντιμετώπιση, υπήρξε σαφής τάση παράλειψης του σταδίου της τρίμηνης χορήγησης VKA, παρά τις τρέχουσες οδηγίες και στροφή προς τη μονοθεραπεία αρκετά νωρίς. Όσον αφορά την ομάδα της διακαθετηριακής αντιμετώπισης, φαίνεται ότι διέβλεψαν αρκετά νωρίς την νέα τάση της μονοθεραπείας και την εφάρμοσαν μετά τους πρώτους 6 μήνες ακόμα και πριν τη δημοσίευση των οδηγιών του 2021.

Θα ήταν χρη η συλλογή περισσότερων δεδομένων, για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης, ακόμα και στο πλαίσιο νοσοκομειακής διασύνδεσης με παράλληλη μεθοδευμένη καταγραφή όλων των ανεπιθύμητων επιπλοκών, αιμορραγικών και θρομβωτικών) ώστε να εξαχθούν και συμπεράσματα συσχέτισης.



"The blue glass", 1902-1903, Oil on canvas

Pablo Picasso, *Museu Picasso, Barcelona*

Κεφάλαιο 6.

Βιβλιογραφία

1. **Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, et.al**, “Largescale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J* 2016; 37:35153522
2. **Thomas KL, Jackson LR, Shrader P, et al**. “Prevalence, Characteristics, and Outcomes of Valvular Heart Disease in Patients with Atrial Fibrillation: Insights From the ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment for Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017 Dec 22;6(12)
3. **Sellers S.L., Gulsin G., Zaminsk D., et.al**. “Implications in Aortic Valve Stenosis and Bioprosthetic Valve Dysfunction From Pathophysiology to Clinical Care. State of the Art.” *ACC Basic Transl Sci*. 2021 Nov 17;6(12):1007-1020. doi: 10.1016/j.jacbts.2021.07.008
4. **Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al**. “Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves”. *N Engl J Med* 2015;373:2015-2024 doi:10.1056/NEJMoa1509233
5. **Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, et al**. “Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study”. *Lancet* 2017; 389:2383-2392.
[doi:10.1016/S0140-6736\(17\)30757-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30757-2)
6. **McFadyen J.D, Karlheinz P**. “Transcatheter Aortic Valve Implantation, Atrial Fibrillation, and Bleeding: A Surprisingly Fatal Attraction”. *Thromb Haemost* 2020; 120:1479–1482. doi: 10.1055/s-0040-1718533
7. **Merhi W.M., Heiser J., Deeb GM., et.al**. “Outcomes in Patients with Asymptomatic Aortic Stenosis (from the Evolut Low Risk Trial)”. *Am J Cardiol*. 2022 Apr 1; 168:110-116. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.12.027
8. **Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., et.al**, “2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease”. Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* (2021) 00, 1-72
doi:10.1093/eurheartj/ehab395
9. **Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et.al**. for the RE-ALIGN investigators. “Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013 Sep 26;369(13):1206-14.
doi:10.1056/NEJMoa1300615
10. **Jawitz OK., Wang TY., Lopes RD., et.al**. A. Rationale and design of PROACT Xa: A randomized, multicenter, open-label, clinical trial to evaluate the efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with a mechanical On-X Aortic Heart Valve. *Am Heart J* 2020 Sep; 227:91-99.
doi: 10.1016/j.ahj.2020.06.014.
11. **Guimarães HP, Lopes RD, de Barros E Silva., et.al**. RIVER Trial Investigators. “Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. *N Engl J Med*. 2020 Nov 26;383(22):2117-2126.
doi: 10.1056/NEJMoa2029603

12. **Shim CY, Seo J, Kim YJ, Lee SH, et.al.** “Efficacy and safety of edoxaban in patients early after surgical bioprosthetic valve implantation or valve repair: A randomized clinical trial. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Feb 9; S0022-5223(21)00228-2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.01.127
13. **Lopes RD, Heizer G, Aronson R., et.al** “Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019 Apr 18;380(16):1509-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083
14. **Mieghem NMV., Reardon MJ., Yakubov SJ., et.al.** “Clinical outcomes of TAVI or SAVR in men and women with aortic stenosis at intermediate operative risk: a post hoc analysis of the randomized SURTAVI trial. *EuroIntervention.* 2020 Nov 20;16(10):833-841. doi:10.4244/EIJ-D-20-00303.
15. **De Backer O., Dangas GD., Jilaihawi H., et al.** “Reduced leaflet motion after transcatheter aortic-valve replacement”. *N Engl J Med.* 2020 Jan 9;382(2):130-139. doi:10.1056/NEJMoa1911426.
16. **Dangas G.D., Tijssen J.G.P., Wöhrle J., et.al** for the GALILEO investigators. “Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement”. *N Engl J Med* 2020 Jan 9;382(2):120-129. doi: 10.1056/NEJMoa1911425
17. **Collet J.P., Belle E.V. 2, Thiele H., et.al.** “Apixaban vs. standard of care after transcatheter aortic valve implantation: the ATLANTIS trial”. *Eur Heart J.* 2022 Aug 1;43(29):2783-2797. doi: 10.1093/eurheartj/ehac242
18. **Nijenhuis VJ., Brouwer J., Delewi R., et.al.** “Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation”. *POPular TAVI trial.* *N Engl J Med* 2020;382:1696-1707 doi:10.1056/NEJMoa1915152
19. **Park DW., Ahn JM., Kang DY., et.al.** “Edoxaban Versus Dual Antiplatelet Therapy for Leaflet Thrombosis and Cerebral Thromboembolism After TAVR: The ADAPT-TAVR Randomized Clinical Trial.”. *Circulation.*2022;146:466–479. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059512
20. **Diaz JVA, Tello-Montoliu A, Moreno R, et.al.,** “Assessment of Platelet REACTivity After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The REAC-TAVI Trial.” *JACC Cardiovasc Interv.* 2019 Jan 14;12(1):22-32. doi:10.1016/j.jcin.2018.10.005
21. **Stuart J. Connolly SJ., Karthikeyan G., Ntsekhe M., et al.** “A Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease–Associated Atrial Fibrillation- the INVICTUS trial.” *N Engl J Med.* 2022 Aug 28. doi: 10.1056/NEJMoa2209051
22. **Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., et.al.** “Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)”. *European Heart Journal* (2018)00, 1–33 doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462
23. **Knuuti J., Wijns W, Saraste A., et.al.** “2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)”. *European Heart Journal*, Vol. 41, Issue 3, 14 Jan 2020, 407–477, doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425
24. **Barkas F, Elisaf M, Korantzopoulos P, Tsiara S, et.al.** “The CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores predict atrial fibrillation in dyslipidemic individuals: Role of incorporating low high-density lipoprotein cholesterol levels”. *Int J Cardiol* 2017 Aug 15;241:194-199.doi: 10.1016/j.ijcard.2017.04.062.

25. **Tsimikas S.** “A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies.” *J Am Coll Cardiol.* 2017 Feb 14;69(6):692-711. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.042.
26. **Gao C., Ren C., Li D., et.al.** “Clopidogrel and aspirin versus clopidogrel alone on graft patency after coronary artery bypass grafting.” *Ann Thorac Surg* 2009 Jul;88(1):59-62. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.04.024.
27. **Benetou DR, Varlamos C, Ktenas D. et.al.** “Trends of Antithrombotic Treatment in Atrial Fibrillation Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Insights from the GREEK-AntiPlatelet Atrial Fibrillation (GRAPE-AF) Registry. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021 Feb;35(1):11-20. doi: 10.1007/s10557-020-07090-x
28. **Costa F., Klaveren DV., James S., et.al.** “Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017 Mar 11;389(10073):1025-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5
29. **Okuno T., Demirel C., Tomii D., et al.** “Long-term risk of unplanned percutaneous coronary intervention after transcatheter aortic valve replacement.” *EuroIntervention.* 2022 Aug 30;EIJ-D-22-00342. doi: 10.4244/EIJ-D-22-00342
30. **Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, et.al.** “Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. PARTNER 2 Investigators. *N Engl J Med.* 2020 Jan 29;382(9):799-809. doi: 10.1056/NEJMoa1910555
31. **Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Joanne Duncan J., et.al.** “Perioperative Management of Patients with Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant.” *JAMA Intern Med* 2019 Nov 1;179(11):1469-1478. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.2431
32. **Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, et al.** “2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.” *Eur Heart J.* 2017 Sep 21;38(36):2739-2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391
33. **Vlastos D., Chauhan I., Mensah K., et.al.** “The impact of COVID-19 pandemic on aortic valve surgical service: a single center experience”. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Sep 14;21(1):434. doi.org/10.1186/s12872-021-02253-6
34. **Patel V, Jimenez E, Cornwell L, et.al.** “Cardiac surgery during the coronavirus disease 2019 pandemic: perioperative considerations and triage recommendations. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e017042. doi: 10.1161/JAHA.120.017042
35. **Reddavid C., Costa G., Valvo R., et.al.** “Transcatheter aortic valve implantation during COVID-19 pandemic: An optimized model to relieve healthcare system overload”. *Int J Cardiol.* 2022 Apr 1;352:190-194. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.01.038

36. **Ding Y., Wan M., Zhang H., et al.** “Comparison of postprocedural new-onset atrial fibrillation between transcatheter and surgical aortic valve replacement. A systematic review and meta-analysis based on 16 randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2021 Jul 16;100(28):e26613.
doi: 10.1097/MD.00000000000026613
37. **Noseworthy PA., Kaufman ES., Chen LY., et al.** “Subclinical and Device-Detected Atrial Fibrillation: Pondering the Knowledge Gap: A Scientific Statement From the American Heart Association”. *Circulation*. 2019;140:e944–e963 [doi:10.1161/CIR.0000000000000740](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000740)
38. **Gryaznov A., MD, Saeyeldin A., Elefteriades J., et.al.** “Non usefulness of Antithrombotic Therapy After Surgical Bioprosthetic Aortic Valve Replacement.”. *Am J Cardiol* 2020 Aug 15;129:71-78.
doi: 10.1016/j.amjcard.2020.05.018