

מעקב ארוך טווח אחר השתלה מלעורית של מסתם תותב בעל יכולת התרחבות עצמאית בעמדה של הוותין

תקציר:

שמואל חן
ויקי זניו
דן גילון
דוד פלגר
רונו בארי
חיים לוטן
חיים דנברג

המערך לקרדיולוגיה, המרכז הרפואי האוניברסיטאי הדסה, עין-כרם, ירושלים

הקדמה: היצרות מסתם הוותין היא מחלת המסתם המשמעותית השכיחה ביותר במדינות המערב. הטיפול המקובל בהיצרות קשה ותסמינית של המסתם הוא החלפה של המסתם. בנייתו. בשנים האחרונות התפתחה שיטת טיפול חלופית – השתלת מסתם בגישה מלעורית. שיטה זו מיושמת בהצלחה בעיקר בחולים עם סיכון גבוה בנייתו שאינם מועמדים לניתוח בשל כך. שני מסתמים נפוצים בטיפול להוריה זו: מסתם ה-SAPIEN המתרחב באמצעות בלון (Balloon-expandable) של חברת Edwards, ומסתם ה-CoreValve של חברת מדטרוניק (Self-expandable) שהוא בעל יכולת התרחבות עצמאית. התוצאות המיידיות וקצרות הטווח של השתלת המסתם בגישה מלעורית טובות, עולות על אלה של השתלה ניתוחית וממשיכות להשתפר עם התפתחות הטכנולוגיה. עם זאת, אנו חסרי מידע על עמידות (Durability) המסתם לאורך שנים. במחקר זה בדקנו את תפקוד המסתם מסוג CoreValve בראשוני החולים שטופלו במסתם זה במרכזנו לפני חמש שנים ויותר.

מטרה: דווח על מעקב ארוך טווח אחר חולים שעברו במחלקתנו החלפת מסתם הוותין בשיטה מלעורית, למסתם מסוג CoreValve.

שיטות מחקר: בספטמבר 2008 בוצעה השתלת מסתם ה-CoreValve הראשונה בארץ במרכז הרפואי הדסה. נבדקו כל המטופלים שעברו השתלה באמצעות מסתם זה בין 9.2008 ל-10.2011, ותפקוד המסתם לאחר ההשתלה הושווה לתפקודו בבדיקת אקוקרדיוגרפיה עדכנית בתום תקופת המעקב.

תוצאות: 71 חולים נכללו בסקירה. 38 מטופלים שרדו למעלה מחמש שנים (53.5%), מתוכם 19 עברו בבדיקת אקו אחת לפחות 54 חודשים (חציון 61 חודשים) לאחר הפעולה. בכל החולים שנבדקו נמצא מסתם מתפקד היטב, ללא היצרות משמעותית ועם דלף בינוני או פחות מכך. בהשוואת מידת החומרה של דלף המסתם הוותין לאחר ביצוע ההשתלה לבדיקה עדכנית, נמצא כי חומרת הדליפה לא השתנתה בתקופת המעקב ב-41% מהמטופלים ו-35% אף נצפתה ירידה בחומרת הדלף.

דיון וסיכום: במעקב אקוקרדיוגרפי של חמש שנים אחר מטופלים שעברו השתלת מסתם הוותין בגישה מלעורית באמצעות מסתם Self Expandable מסוג CoreValve לא נצפתה ירידה בתפקוד המסתם ובמחציתם אף נצפתה ירידה בחומרת הדלף במהלך תקופת המעקב.

יגוד עניינים: פרופ' דנברג משמש כמדייק קליני בחברת מדטרוניק

היצרות מסתם הוותין, השתלת מסתם וותין בגישה מלעורית, מעקב ארוך טווח, צנתור לב, מסתם בעל יכולת התרחבות עצמאית. **מילות מפתח:** KEY WORDS: Aortic-valve stenosis; Transcatheter valve implantation; Self-expandable valve

הקדמה

ועמידות (Durability) במעקב קצר טווח. דיווחים ראשוניים על מעקב של 3.5–5 שנים [4–6] אחר חולים שהושתל בהם מסתם מסוג Edwards Sapien תיארו עמידות טובה של המסתם, ללא עדות להתנוונות משמעותית של המסתם. במעקב שנמשך עד חמש שנים אחר 88 מטופלים במסתם ה-SAPIEN דווח על ניוון בינוני של המסתם בשלושה מטופלים (3.4%) – דלף בינוני במטופל אחד, היצרות בינונית בשני ומחלה משולבת בחומרה בינונית בשלישי [7]. לאחרונה הציגו Dvir וחב' [8] בכנס ה-EuroPCR של שנת 2016 תוצאות מעקב אחר 100 חולים ששרדו חמש שנים או יותר מזמן ההשתלה של מסתם מסוג Edwards SAPIEN, הודגמה התנוונות בקרב 35 מהם בתקופת המעקב. כשני שלישים מהכשלים היו בגין דליפה והשאר עקב היצרות המסתם. עם זאת, קיים מידע מועט לגבי עמידות (Durability) של מסתם מסוג CoreValve במעקב ארוך טווח. במאמר שהתפרסם בשנת 2015 וכלל 353 חולים שבהם הושתל מסתם מסוג Corevalve לפני חמש שנים ויותר דווח על

השתלת מסתם הוותין בגישה מלעורית (TAVI – transcatheter aortic valve implantation) היא כיום טיפול הבחירה בחולים עם היצרות קשה ותסמינית של המסתם שהסיכון עבורם בנייתו גבוה. הוכח כי טיפול זה הוא תחליף יעיל בחולים אלו, ובמעקב שנמשך שנה לאחר השתלת המסתם נמצא כי טיפול זה מפחית תמותה בהשוואה לטיפול בתרופות בחולים שלא ניתן לנתחם [1], והוא אף יעיל יותר בהפחתת שיעור התמותה בהשוואה להחלפת מסתם בגישה ניתוחית בחולים עם סיכון גבוה בנייתו [2,3]. המסתמים הנפוצים בהשתלה בגישה מלעורית הם מסתם ה-SAPIEN המתרחב באמצעות בלון (Balloon-expandable) של חברת Edwards ומסתם ה-CoreValve בעל יכולת התרחבות עצמאית (Self-expandable) של חברת Medtronic. שני המסתמים הראו כאמור יעילות (שהתבטאה בשיפור קליני ואף הפחתה בתמותה)

טבלה 1:
מאפייני כלל המטופלים במוסדנו שהושלם בהם מסתם וותיני בגישה מלעורית בין השנים 2008-2011

מספר חולים	71
גיל ממוצע	68 ± 6.58
מגדר (% גברים)	46% = 33/71
I EUROSCORE	22.4 ± 14.6
אי ספיקת כליות כרונית	26.7% = 19/71
NYHA III-IV	96% = 68/71
יתר לחץ דם	82% = 58/71
סכרת	26.7% = 19/71
ניתוח לב בעבר	22.5% = 16/71

טבלה 2:
מאפיינים דמוגרפיים וקליניים של המטופלים ששרדו למעלה מחמש שנים ועברו בדיקת אקו מאוחרת

מספר חולים	19
גיל ממוצע	79 ± 7.6
מגדר (% גברים)	47% = 9/19
I EUROSCORE	18.6 ± 11.12
אי ספיקת כליות כרונית	5.2% = 1/19
NYHA III-IV	84.2% = 16/19
יתר לחץ דם	73.7% = 14/19
סכרת	26.3% = 5/19
ניתוח לב בעבר	36.8% = 7/19

חומרת הדליפה על פני המסתם הדו צניפי נותרה ללא שינוי בתקופת המעקב ברוב החולים, ואילו בשני חולים (מתוך 17) חלה החמרה בדרגה אחת בחומרת הדליפה. באופן דומה, נותר המפל על פני המסתם התלת-צניפי ללא שינוי משמעותי (10.1 ± 31.5 לעומת 8.1 ± 32.7 בתום תקופת המעקב). המסתמים המושלמים לא נראו מסוידים בתום תקופת המעקב. נתונים אלו מוצגים בטבלה 3.

דיון וסיכום

השתלת מסתם ותין בגישה מלעורית (TAVI) בוצעה לראשונה בישראל בקיץ 2008. מאז בוצעו אלפי פעולות ב-11 המרכזים המבצעים את הפעולה. שיעורי ההצלחה של הפעולה גבוהים על פי מדדי תמותה בטווח של 30 יום ושנה, ועל פי שיעורי התחלואה הנלווים [1-3]. לצד ההצלחה קצרת הטווח קיים ספק בעמידות

טבלה 3:
מאפיינים אקוקרדיוגרפיים למסתם המושלם לאחר הפעולה ובמעקב ארוך טווח

מפל שיא (IPEAK) על המסתם הוותיני	עד חודש לאחר ההשתלה	4.5 שנים ומעלה לאחר ההשתלה
15.6 ± 10.4	15.3 ± 5.5	15.6 ± 10.4
מפל ממוצע על המסתם הוותיני	8.2 ± 3.0	8.3 ± 4.8
ממוצע שטח המסתם הוותיני (סמ"ר)	1.47 ± 0.5	1.56 ± 0.6
דליפה על פני המסתם הוותיני (מתוך 17 חולים) ללא / קל-בינוני / קשה	4 / 13 / 0	10 / 7 / 0
דליפה על פני המסתם הדר-צניפי (מתוך 17 חולים) ללא / קל-בינוני / קשה	4 / 11 / 2	3 / 11 / 3
מסת חדר שמאל (מתוך 8 חולים)	172 ± 48.5	147 ± 40.0
מפל על מסתם תלת-צניפי	31.5 ± 10.1	32.7 ± 8.1

כשל של המסתם התותב בשיעור של 1.4% (5 חולים) [8]. בשניים מתוך חמשת החולים בוצעה השתלה נשנית של מסתם תותב (בגישה מלעורית) והשלושה הנותרים לא נזקקו להתערבות נוספת. בעשרה חולים נוספים (2.8%) נצפתה היצרות קלה (מפל ממוצע 20-40 מ"מ) של המסתם התותב בתום תקופת המעקב.

מטרה

בעבודה זו אנו מדווחים על מעקב ארוך טווח (עד חמש שנים) של חולים שעברו במחלקתנו השתלת מסתם ותין מסוג Corevalve בגישה מלעורית.

שיטות מחקר

השתלת מסתם ה-Corevalve הראשונה בישראל בוצעה במרכז הרפואי הדסה בספטמבר 2008. נסקרו כל המטופלים שעברו השתלת מסתם מאז ועד חודש אוקטובר 2011. נכללו בסקירה מטופלים שעברו בדיקת אקו בטווח של ארבע שנים וחצי לפחות (54 חודשים) לאחר השתלת המסתם. ממצאי האקו והשוויו לבדיקה שבוצעה במהלך האשפוז הראשוני - לאחר השתלת המסתם. מדדי האקו שנבדקו והשוויו היו תפקוד החדר השמאלי, מסת החדר השמאלי (LV mass), מפל הלחצים על פי המסתם התותב, שטח המסתם האפקטיבי (Effective orifice area), דלף סביב המסתם התותב (Paravalvular leak) ודלף של המסתם הדר-צניפי.

תוצאות

בתקופה שבין ספטמבר 2008 לאוקטובר 2011 בוצעו במרכז הרפואי הדסה 71 השתלות מסתם מסוג CoreValve. בטבלה 1 מובאים המאפיינים הדמוגרפיים והקליניים של קבוצה זו. מהם שרדו 38 מטופלים תקופה של למעלה מחמש שנים (53.5%). בכל המטופלים בוצעה בדיקת אקו מקיפה לאחר הפעולה במהלך האשפוז הראשוני בו התבצעה השתלת המסתם. בתשעה-עשר מטופלים (טבלה 2), מתוך אלו ששרדו חמש שנים או יותר, בוצעה בדיקת אקו ארבע וחצי שנים לפחות (54 חודשים) לאחר השתלת המסתם, וממצאי הבדיקה והשוויו לבדיקת האקו הראשונה שבוצעה בחודש שלאחר ההשתלה (טבלה 3). זמן הישרדות ממוצע לאחר ההשתלה בקבוצה זו (19 חולים) היה 5.8 ± 1.3 שנים (טווח 2.2-7.9 שנים). בהשוואת ממצאי האקו נמצא שמפל הלחצים על פני המסתם נותר ללא שינוי (מפל שיא: 5.5 ± 15.3 לעומת 10.4 ± 15.6 בתום תקופת המעקב; מפל ממוצע: 3.0 ± 8.2 לעומת 4.8 ± 8.3 בתום תקופת המעקב) וכן שטח המסתם המושלם לא קטן ובמחצית מהמטופלים אף גדל בתקופה זו (שטח ממוצע 0.5 ± 1.47 סמ"ר לעומת 0.6 ± 1.56 בתום תקופת המעקב). בקרב 13 מטופלים (76%) נצפה דלף בחומרה קלה-בינונית או בינונית בבדיקה המוקדמת לאחר השתלת המסתם. בבדיקת האקו המאוחרת נצפתה דרגת דלף דומה לדרגה הבסיסית בשבעה מטופלים (41%), ובשישה מטופלים (35%) נצפה שיפור עם ירידה של דרגה אחת לפחות בחומרת הדלף. תפקוד החדר השמאלי נותר ללא שינוי משמעותי ב-12 מטופלים (63%), השתפר בארבעה מטופלים (21%) והחמיר בשלושה מטופלים (16%). מסת החדר השמאלי פחתה בחמישה מטופלים (מתוך שמונה חולים לגביהם קיימים נתונים; 62%), עלתה בשני מטופלים (25%) ונותרה ללא שינוי משמעותי במטופל יחיד (13%). מסת חדר שמאל (LV MASS) הממוצע פחתה במהלך תקופת המעקב (172 ± 48.5 לעומת 147 ± 40.0 בתום תקופת המעקב).

בינונית ששיעור הישרדותה ארוך הטווח גבוה יותר. בנוסף, התוצאות בעבודה זו הן עבור מסתמים מהדור הראשון; מאז חלה התקדמות משמעותית בתחום והמסתמים הקיימים היום בשוק (CoreValve Evolute ר-SAPIEN S3) מאפשרים דיוק גבוה יותר בהשתלה ושיעורים נמוכים יותר של דלף סביב המסתם.

לשם ההשוואה, עבודות דומות שבדקו תפקוד מסתם ביולוגי המושתל בנייתוח הראו התנוונות של המסתם בפחות מ-1% מהחולים כעבור חמש שנים וב-10% במעקב שנמשך עשור. ערכים אלו נכונים עבור חולים שגילם מעל 65 שנים, שכן קצב התנוונות המסתם המושתל הוא תלוי גיל (ככל שהחולה צעיר, מואץ קצב התנוונות המסתם) [9, 10]. ההשוואה בין הגישות (ניתוחית ומלעורית) מורכבת, שכן אוכלוסיית החולים שונה. כיום רוב החולים העוברים השתלת מסתם בגישה מלעורית הם בסיכון ניתוחי גבוה ואף לא ניתן לנתחם (במיוחד אוכלוסיית המטופלים שתוארה בעבודה זו) וממילא שיעור התמותה בקרב חולים אלה גבוה יותר.

חשיבות הוכחת עמידות המסתם במעקב ארוך טווח גבוהה, לנוכח העובדה שגם במטופלים בסיכון ניתוחי בינוני הוכחה לאחרונה יעילות השתלת מסתם וותין בגישה מלעורית [11]. מטופלים אלו צעירים יותר ובעלי תוחלת חיים גבוהה יותר. התוצאות המוצגות בעבודה זו מעודדות ותומכות בהרחבת השימוש במסתמים אלו גם בהם.

מחבר מכותב: חיים דננבר

מערך הלב

מרכז רפואי הדסה עין-כרם, ירושלים 91120

טלפון: 02-6776564

דוא"ל: haimd@ekmd.huji.ac.il

ותפקוד המסתם המושתל בטווח הארוך. ספק זה מתעצם עם הרחבת השימוש בפעולה למטופלים צעירים ובעלי סיכון ניתוחי בינוני ואף נמוך. בעבודה זו נבדק תפקוד המסתם מסוג Self-Expandable CoreValve בראשוני המטופלים שעברו השתלה של מסתם זה. במעקב של חמש שנים נמצא כי לא חלה כל ירידה בתפקוד המסתם – לא נצפתה עלייה במפל הלחצים על פניו ולא נצפתה החמרה במידת הדלף, ובשיעור ניכר מהמטופלים אף נצפתה ירידה בחומרת הדלף סביב מסתם הוותין המושתל.

המחקר מוגבל במספר היבטים: קבוצת המחקר הייתה קטנה – חלק ניכר מהמטופלים שעברו את הפעולה בין השנים 2008–2011 היו מבוגרים ועם מגוון מחלות (לב ואחרות), שכן בתקופה זו הייתה ההוריה להשתלת מסתם וותין בגישה מלעורית בעיקר בחולים שלא ניתן לנתחם. התמותה בקבוצה זו של חולים הייתה ברובה כתוצאה ממחלות הבסיס האחרות ולא בהכרח מתחלואה הקשורה בלב (טבלה 1). בנוסף, המעקב בעבודה זו היה לטווח בינוני של חמש שנים בקירוב, ועדיין חסר לנו מידע על תפקוד המסתם והישרדותו לטווח ארוך יותר, ועובדה זו חשובה לנוכח העובדה שהמסתם מושתל כיום במטופלים עם תוחלת חיים ארוכה יותר (צעירים עם סיכון ניתוחי נמוך יותר).

ממצאים אלה מצטרפים לתוצאות עבודה נוספת שפורסמה לאחרונה. הודגם בעבודה זו תפקוד טוב יותר של המסתם המושתל במשך תקופת מעקב דומה [8]. בעבודה זו אף נמצא שהגורמים המנבאים תמותה כללית ותמותה על רקע של הלב קשורים בעיקר למצבו הבסיסי

של החולה (מחלות הרקע וחומרת אי ספיקת הלב). אין בידינו עדיין מידע על תפקוד המסתם למשך עשור ויותר. מידע שכזה נאסף ככל שחולף הזמן מאז הוחל בפעולה ועם הרחבת הטיפול לאוכלוסייה צעירה ובריאה יותר, בעלת סיכון ניתוחי בדרגה

ביבליוגרפיה

1. Leon MB, Smith CR, Mack M & al, Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine*, 2010;363(17):1597-607. Epub 2010/10/22.
2. Smith CR, Leon MB, Mack MJ & al, Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England journal of medicine*, 2011;364(23):2187-98. Epub 2011/06/07.
3. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ & al, Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *The New England journal of medicine*, 2014;370(19):1790-8. Epub 2014/04/01.
4. Mack MJ, Leon MB, Smith CR & al, 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2477-84. Epub 2015/03/20.
5. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR & al, 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015;2485-91:(9986)385; Epub 2015/03/20.
6. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Osten M, & al, Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(19):1864-75. Epub 2012/10/16.
7. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M & al, 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013;61(4):413-9. Epub 2012/12/26.
8. Barbanti M, Petronio AS, Ettori F & al, 5-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation With CoreValve Prosthesis. *JACC Cardiovascular interventions*, 2015;8(8):1084-91. Epub 2015/06/29.
9. Nishida T & Tominaga R, A look at recent improvements in the durability of tissue valves. *General thoracic and cardiovascular surgery*, 2013;61:182-90. Epub 2013/01/25.
10. Arsalan M & Walther T, Durability of prostheses for transcatheter aortic valve implantation. *Nature reviews Cardiology*, 2016;13(6):360-7. Epub 2016/04/08.
11. Leon MB, Smith CR, Mack MJ & al, Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine*, 2016;374(17):1609-20. Epub 2016/04/05.