

Επιδημιολογία και πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVI)

➡ **Νικόλαος Π. Σταθάκος**

Καρδιολόγος, Ερευνητής Ανατομείου Ιατρικής Σχολής Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Σοφία Γ. Δαμιανάκη

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

Ιωάννης Α. Λακουμέντας

Διευθυντής ΕΣΥ Β' Καρδιολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι συχνή βαλβιδοπάθεια, εμφανιζόμενη σε όλες τις ηλικίες. Ο επιπολασμός της αναμένεται να αυξηθεί, ακολουθώντας την επιμήκυνση του μέσου όρου ζωής και την αύξηση του ποσοστού των ηλικιωμένων ατόμων στο γενικό πληθυσμό. Σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 30 ετών η πάθηση είναι συνήθως συγγενής και οφείλεται στην παρουσία δίπτυχης αορτικής βαλβίδας, συνδυαζόμενης με μικρό αορτικό δακτύλιο ή (σπανίως) μονόπτυχης αορτικής βαλβίδας.^{1,2} Μετά την ηλικία των 60 ετών, το συνηθέστερο αίτιο στένωσης της αορτικής βαλβίδας είναι η ασβέστωση και εκφύλιση μιας τρίπτυχης αορτικής βαλβίδας, έτσι ώστε η εκφυλιστική αορτική βαλβιδική στένωση να αντιπροσωπεύει την πιο συχνή βαλβιδοπάθεια, με έναν επιπολασμό που φθάνει στο 2,5-7% σε ηλικιωμένους ασθενείς.^{3,4,6}

Οι περισσότεροι ασθενείς με αορτική βαλβιδική στένωση είναι ασυμπτωματικοί. Η επιβίωση είναι σχεδόν φυσιολογική κατά τη διάρκεια της ασυμπτωματικής φάσης. Μετά την εμφάνιση της

χαρακτηριστικής κλινικής συμπτωματολογίας, που χαρακτηρίζεται από δύσπνοια προσπάθειας, στηθάγχη ή συγκοπτικά επεισόδια, η πρόγνωση είναι αρνητική και ο κίνδυνος θανάτου αυξάνεται σημαντικά, αν ο ασθενής δεν υποβληθεί σε αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας.^{5,6}

Η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας με καρδιοχειρουργική παρέμβαση (SAVR) αντιπροσωπεύει σήμερα το θεραπευτικό πρότυπο στους ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου. Τα τελευταία χρόνια, ωστόσο, η διαδερμική εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (TAVI) (Εικόνα 1) έχει καθιερωθεί ως βιώσιμη εναλλακτική λύση στην παραδοσιακή χειρουργική επέμβαση, σε περίπτωση υψηλού χειρουργικού κινδύνου⁷ και, πρόσφατα, επίσης, σε άτομα μέσου κινδύνου.⁸ Η δυνατότητα επέκτασης της ένδειξης για TAVI σε πληθυσμούς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου προέρχεται από τα αποτελέσματα διαφόρων τυχαίοποιημένων μελετών και παρατηρήσεων, που έδειξαν ισοδυναμία μεταξύ της TAVI και της καρδιοχειρουργικής επέμβασης.^{8,9,10}

Ως αποτέλεσμα, στο εγγύς μέλλον, θα είναι επιθυμητή μια αύξηση της χρήσης αυτής της μεθόδου, ακόμη και σε ασθενείς λιγότερο προχωρημένης ηλικίας και με γενική κλινική κατάσταση μικρότερου κινδύνου. Ωστόσο, μια από τις πιο σοβαρές επιπλοκές της TAVI είναι το AEE, που συχνά συνδέεται με μια σημαντική αύξηση της περιεπεμβατικής θνησιμότητας και αναπηρίας.¹¹ Είναι, επομένως, απαραίτητο, να γνωρίζουμε τους πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες, τις κλινικές επιδράσεις και τις στρατηγικές πρόληψης του AEE στους ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI, προκειμένου να μειωθεί, όσο το δυνατόν περισσότερο, η επίπτωσή του.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

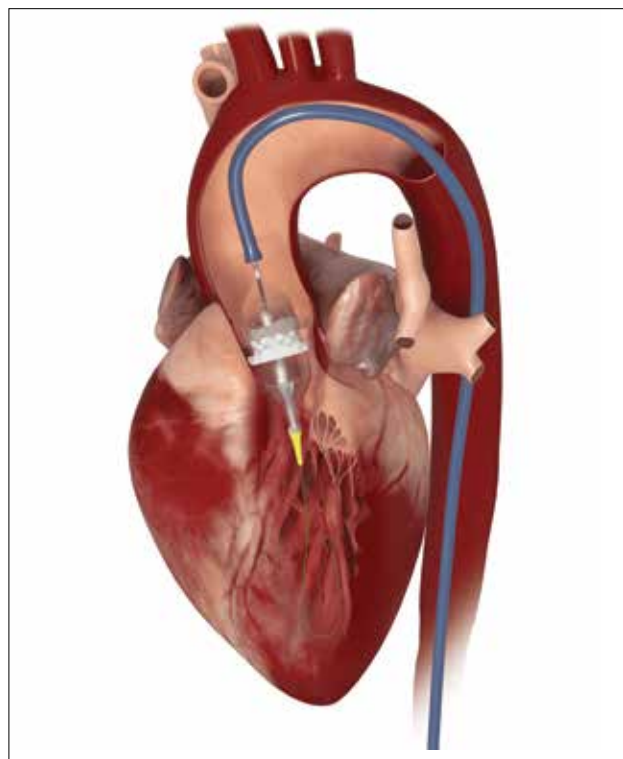
Η Valve Academic Research Consortium υποδεικνύει με τον όρο εγκεφαλικό επεισόδιο-αποπληξία την αιφνίδια εμφάνιση ενός νέου νευρολογικού ελλείμματος, εστιακού ή εκτεταμένου, το οποίο παραμένει για περισσότερο από 24 ώρες και προκαλείται από εμβολικά, ισχαιμικά ή αιμορραγικά φαινόμενα.¹²

Αντίθετα, θεωρείται ως παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ένα νευρολογικό έλλειμμα πρόσφατης έναρξης, που επιλύεται γρήγορα (γενικά εντός 1-2 ωρών), χωρίς ένδειξη βλάβης οργάνου στις νευροαπεικονιστικές μεθόδους¹² (Πίνακας 1).

Όπως είναι γνωστό, η TAVI σχετίζεται με έναν αναπόφευκτο κίνδυνο νευρολογικών επιπλοκών και η επίπτωσή τους, ποσοτικοποιημένη σε πολλαπλές μελέτες, συγκρίθηκε με την καταγεγραμμένη σε πληθυσμούς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας.

Τα δεδομένα της μελέτης PARTNER 1B, στην οποία η TAVI αξιολογήθηκε σε σχέση με τη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία, έδειξαν, σε ασθενείς με υψηλό χειρουργικό κίνδυνο, μια επίπτωση παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου/AEE της τάξης του 6,7% στις 30 ημέρες και 10,6% σε ένα έτος.⁷

Αυτά τα ποσοστά βεβαιώθηκαν στην PARTNER 1A, στην οποία η επίπτωση νευρολογικών συμβαμάτων μετά από διαδερμική θεραπεία ήταν 5,5% στις 30 ημέρες και 8,3% σε ένα έτος. Σε ασθενείς εγγεγραμμένους στη μελέτη, οι οποίοι υποβλήθηκαν



Εικόνα 1

σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, η επίπτωση ήταν αντίθετως 2,4% και 4,3%, αντίστοιχα. Γενικότερα, πολλαπλές μελέτες αναφέρουν, ότι η συχνότητα εμφάνισης AEE, μετά από χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, είναι από 2-4%¹³, που είναι, επομένως, κατώτερη από εκείνη των πρώτων διαδερμικών αντικαταστάσεων (TAVI).¹⁴

Τέτοιες εκδηλώσεις με την TAVI πρέπει να αποδοθούν στο χειρισμό των συσκευών στο αορτικό τόξο και διαμέσου της βαλβίδας, που και οι δύο συνήθως επηρεάζονται από εκτεταμένες ασβεστώσεις, από τις οποίες προκύπτει μια αναπόφευκτη αύξηση εμβολικών εγκεφαλικών φαινομένων τις πρώτες ημέρες μετά τη διαδικασία. Η βελτίωση της προσθετικής τεχνολογίας και της περιεπεμβατικής εμπειρίας θα συνδράμει σε μια προοδευτική μείωση στην τάση των νευρολογικών επιπλοκών, έως του σημείου που αυτές μπορεί να θεωρηθούν αλληλοεπικαλυπτόμενες μεταξύ των δύο μεθόδων.

Στη μελέτη US CoreValve 4, η επίπτωση του AEE σε 30 ημέρες και σε ένα χρόνο δεν εμφάνισαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, (αντι-

Πίνακας 1. Ορισμός, ταξινόμηση και διαγνωστικά κριτήρια του ΑΕΕ-αποπληξίας / του παροδικού ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου.

Διαγνωστικά κριτήρια:	Οξεία εμφάνιση εστιακού ή εκτεταμένου νευρολογικού ελλείμματος που σχετίζεται με τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες κλινικές εκδηλώσεις: αλλαγές του επιπέδου συνείδησης, ημιπληγία, ημιπάρεση, αιμωδίες ή απώλεια αισθητικότητας, δυσarthρία ή αφασία, ημιανοψία, «φευγαλέα» αμαύρωση ή άλλα σημάδια ή νευρολογικά συμπτώματα συμβατά με:	
Επιβεβαίωση διάγνωσης από τουλάχιστον έναν από τους ακόλουθους:	- Νευρολόγο ή νευροχειρουργό. - Νευροαπεικόνιση (CT ή MRI εγκεφάλου), ακόμα κι αν μπορεί το ΑΕΕ-εγκεφαλική αποπληξία να διαγνωσθεί μόνο βάσει κλινικών ευρημάτων.	
Ταξινόμηση του εγκεφαλικού επεισοδίου-αποπληξίας:	<ul style="list-style-type: none"> - Ισχαιμικό: οξεία έναρξη εστιακής δυσλειτουργίας του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού ή του αμφιβληστροειδούς, που προκαλείται από έμφρακτο στον ιστό του ΚΝΣ. - Αιμορραγικό: οξεία έναρξη εγκεφαλικής δυσλειτουργίας εκτεταμένης / εστιακής ή νω- 	τιαίας, που προκαλείται από υπαραχνοειδή αιμορραγία, ενδοκοιλιακή ή ενδοπαρεγχυματική. Το εγκεφαλικό επεισόδιο-αποπληξία μπορεί να οφείλεται σε μια αόριστη αιτία, όταν δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για να μπορεί να ταξινομηθεί ως ισχαιμικό ή αιμορραγικό.
Ορισμοί εγκεφαλικού επεισοδίου:	<ul style="list-style-type: none"> - Αποπληξία που προκαλεί αναπηρία / ανικανότητα: mRS score (τροποποιημένη κλίμακα Rankin) ≥ 2, στις 90 ημέρες και μια αύξηση τουλάχιστον μίας κατηγορίας mRS, σε σχέση με την πρότερη κατάσταση του εγκεφαλικού επεισοδίου. 	<ul style="list-style-type: none"> - Αποπληξία που δεν προκαλεί αναπηρία / ανικανότητα: mRS score < 2, έως 90 ημέρες ή συμβάν το οποίο δεν αυξάνει τουλάχιστον μία κατηγορία mRS σε σχέση με την πρότερη κατάσταση του εγκεφαλικού επεισοδίου.

στοίχως 6,2 έναντι 4,9%, $p=0,46$ και 12,6 έναντι 8,8%, $p=0,1$). Στη συνέχεια επιβεβαιώθηκαν τα δεδομένα της προαναφερθείσας μελέτης από πολυάριθμα μητρώα, που ανέφεραν μία τάση παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου/ΑΕΕ μεταξύ 1,7% και 4,8%.^{15,16,17,18}

Η ίδια πτωτική τάση διαπιστώθηκε επίσης στις μετα-αναλύσεις. Σε μια εργασία που συγκέντρωσε δεδομένα από διάφορες μελέτες, που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2004 και 2011, η συχνότητα εμφάνισης του εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 3,3 +/- 1,8% στις 30 ημέρες και 5,2 +/- 3,4% σε ένα έτος.¹⁹

Σε δύο πιο πρόσφατες μετα-αναλύσεις, εκ των οποίων η πρώτη περιελάμβανε 9.786 ασθενείς από 7 ευρωπαϊκά μητρώα²⁰ και η δεύτερη 29.034 πρόσωπα¹¹, το ποσοστό ΑΕΕ τον πρώτο χρόνο ήταν 3%. Αυτό το δεδομένο προέκυπτε ομοίως σε ποσοστό 4,1% σε ένα μεγάλο μητρώο των Η.Π.Α. από 12.182 μη επιλεγμένους ασθενείς²¹ (Πίνακας 2).

Να ληφθεί υπ' όψιν το γεγονός, ότι όλα τα ποσοστά επίπτωσης, που εμφανίστηκαν μέχρι στιγμής, εξέτασαν πληθυσμούς ασθενών με υψηλό

Πίνακας 2. Επίπτωση ΑΕΕ μετά TAVI σε τυχαιοποιημένες μελέτες/ μητρώα/ μετα-αναλύσεις.

	Επίπτωση σε 1 μήνα (%)	Επίπτωση σε 1 έτος (%)
PARTNER 1B	6,7	10,6
PARTNER 1A	5,5	8,3
US CoreValve	4,9	8,8
PARTNER μετα-ανάλυση	3,3	5,2
Eggebrecht μετα-ανάλυση	3,3	5,2
Κρασόπουλος μετα-ανάλυση	-	3
Holmes και συν.	-	4,1

χειρουργικό κίνδυνο. Σε μια μελέτη, στην οποία η TAVI εφαρμόστηκε σε ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο, το ποσοστό ΑΕΕ φάνηκε χαμηλότερο σε σύγκριση με τη χειρουργική θεραπεία.²²

Συγκεκριμένα, στην υποανάλυση ασθενών με STS (Society of Thoracic Surgeons) score-δείκτη κινδύνου ≤ 7, που συμπεριλήφθηκαν στην προαναφερθείσα μελέτη, η επίπτωση ΑΕΕ, αν και με διαφορές που δεν είναι στατιστικά σημαντικές, ήταν μικρότερη σε άτομα που υποβλήθηκαν σε TAVI (4,9 έναντι 6,3%, $p=0,46$).²³

Από αυτό μπορεί να φανεί, ότι χάρη στη βελτίωση των συσκευών εμφύτευσης και στην πιο συχνή επιλογή ασθενών με χαμηλότερο κίνδυνο παρατηρήθηκε σαφής μείωση της επίπτωσης ΑΕΕ μετά TAVI με επικαλυπτόμενα ποσοστά, αν όχι χαμηλότερα απ' αυτά που βρέθηκαν μετά από SAVR. Αυτά τα στοιχεία επιβεβαιώθηκαν πρόσφατα στο αμερικανικό μητρώο STS/ACC, όπου μια πληθυσμιακή ομάδα από 101.430 ασθενείς υπεβλήθη σε TAVI (μέση ηλικία 83 [76-87] έτη, 47% άνδρες, 84% μηριαία προσπέλαση, 13% διαορτική, 3% άλλη) και επέδειξε μια επίπτωση ΑΕΕ, στις 30 ημέρες, της τάξης του 2,1% στη μηριαία προσπέλαση, 2,9% στη διαορτική προσπέλαση και 4,1% στις άλλες μη μηριαίες προσπελάσεις.²⁴

ΤΟ "ΣΙΩΠΗΛΟ" ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Τα τελευταία χρόνια δημοσιεύθηκαν πολυάριθμα αποδεικτικά στοιχεία, που υποστήριζαν την υπόθεση ότι η πραγματική επίπτωση εγκεφαλικής εμβολής σίγουρα υποτιμάται μετά TAVI.²⁵

Με την όλο και ευρύτερη χρήση των μεθόδων νευροαπεικόνισης, το έγγραφο συναίνεσης της

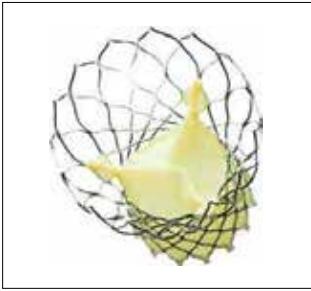
Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας/Αμερικανικής Εταιρείας Εγκεφαλικού επεισοδίου (AHA/ASA) του 2013 πρότεινε ένα νέο ορισμό του ΑΕΕ, συμπεριλαμβανομένης επίσης της κατηγορίας του "σιωπηλού" εγκεφαλικού έμφρακτου, αποτελούμενο από ένα ΑΕΕ, ανιχνεύσιμο μόνο μέσω διαγνωστικών νευροαπεικονιστικών μεθόδων, απουσία οξείας νευρολογικής δυσλειτουργίας.²⁶ Στη συνέχεια, στη διατύπωση του νέου ορισμού του ΑΕΕ, οι βιβλιογραφικές μελέτες, που χρησιμοποίησαν απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού του εγκεφάλου με αλληλουχίες διάχυσης, για την ταυτοποίηση ασθενών με μετεπεμβατική εγκεφαλική ισχαιμία, αναφέρουν μια επίπτωση μείζονος ΑΕΕ περίπου 10 φορές μεγαλύτερη, σε σύγκριση με εκείνη που καταχωρήθηκε στη μελέτη PARTNER.^{27,28} Οι κλινικές επιπτώσεις των εν λόγω "σιωπηλών" ΑΕΕ είναι ουσιαστικά άγνωστες, αν και ορισμένες μελέτες έχουν δείξει πτώση των γνωστικών ικανοτήτων στο 5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εμφύτευμα διαδερμικής αορτικής βιοπροθέσεως.²⁹

Στη μελέτη Neuro-TAVI, που διεξήχθη σε 44 ασθενείς, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού της εγκεφαλικής αιμάτωσης και διαδοχικών νευρογνωστικών εξετάσεων, νεοεμφανιζόμενες εγκεφαλικές αλλοιώσεις είχαν αναφερθεί στο 94% των ασθενών, με επιδείνωση της γνωστικής εικόνας στο 33% των ασθενών και σε 41% σε 30 ημέρες.³⁰

Ένα παρόμοιο ποσοστό de novo εγκεφαλικών αλλοιώσεων (84%) αναφέρθηκε σε μια τελευταία προγενέστερη μελέτη, στην οποία, ωστόσο, δεν είχαν επισημανθεί με τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους, σημαντικές πτώσεις των γνωστικών επιδόσεων.²⁷

Είναι σαφής, λοιπόν, η σπουδαιότητα που προσλαμβάνουν οι απεικονιστικές τεχνικές στην επιβεβαίωση του θεμελιώδους ρόλου της νευροπροστασίας.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ ΑΜΕΣΩΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ ΤΑΒΙ



Εικόνα 2

Η συχνότητα εμφάνισης ΑΕΕ μετά την ΤΑΒΙ παρουσιάζει μια κατανομή με δύο τρόπους λειτουργίας. Σε μια ανάλυση των πληθυσμών των εγγεγραμμένων ασθενών σε μελέτες CoreValve (Εικόνα 2, Medtronic,

Minneapolis, MN, USA), που περιελάμβανε 3.687 πρόσωπα, τα ΑΕΕ έλαβαν μια συμμετρική κατανομή, διαιρούμενα σε μια αρχική φάση (ημέρες 0-10: 4,1%) και μια όψιμη φάση (ημέρες 11-365: 4,3%), με μια συνολική συχνότητα εμφάνισης στο πρώτο έτος της τάξης του 8,4%.³¹

Ομοίως, στη μελέτη PARTNER, το 3,3% των ασθενών υπέστησαν επιπλοκές εγκεφαλικής εμβολής κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 ημερών, μετά τη διαδικασία διαδερμικής αντικατάστασης της βαλβίδας (εκ των οποίων το 85% κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας).³²

Αυτή η κατανομή περιλαμβάνει διάφορους μηχανισμούς της παθογένειας και των προδιαθεσικών παραγόντων, ανάλογα με τη φάση όπου συμβαίνουν τα δυσμενή συμβάντα. Όσον αφορά στα πρώιμα ΑΕΕ, οι προγνωστικοί παράγοντες περιλαμβάνουν δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, καθώς και καθοριστικούς παράγοντες που σχετίζονται άμεσα με τη διαδικασία. Όσον αφορά στα όψιμα ΑΕΕ, οι κύριοι παράγοντες κινδύνου φαίνεται να σχετίζονται με τις συνοσηρότητες των ασθενών.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΩΙΜΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ

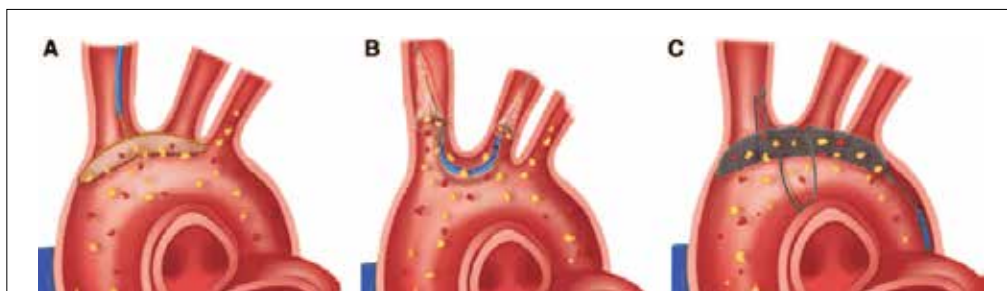
Γενικά, τα πρώιμα ΑΕΕ (κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών μετά την ΤΑΒΙ) θεωρούνται ως μια άμεση επιπλοκή της διαδικασίας διαδερμικής

αντικατάστασης της βαλβίδας και προκαλούνται από εμβολισμό θρόμβων ή αποσπασθέντα τεμάχια βαλβιδικού ιστού, αορτικού ή εκ του κοιλιακού μυοκαρδίου, όπως φαίνεται από αρκετές μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν προστατευτικές συσκευές κατά τη διάρκεια της διαδερμικής διαδικασίας.³³

Το υψηλό ποσοστό των πρώιμων ΑΕΕ καταδεικνύει τη θεμελιώδη σημασία των διαδικαστικών παραγόντων για την εμφάνιση νευρολογικών επιπλοκών. Ωστόσο, είναι λογικό να σκεφτούμε, επίσης, ότι τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, έχουν ένα ρόλο στην πρόβλεψη μεγαλύτερου κινδύνου εμφάνισης δυσμενών συμβάντων, ώστε να εντοπίσουμε συγκεκριμένους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, για τους οποίους να εξετάσουμε ενέργειες πιο λεπτομερών και επιθετικών στρατηγικών προστασίας. Στις μελέτες που χρησιμοποίησαν την CoreValve, τα κλινικά χαρακτηριστικά, που σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο, περιλάμβαναν: ιστορικό ισχαιμικών ΑΕΕ, περιφερική αρτηριοπάθεια, αορτοστεφανιαία παράκαμψη, παρουσία στηθάγχης, χαμηλό δείκτη μάζας σώματος και ιστορικό πτώσεων τους προηγούμενους 6 μήνες πριν τη διαδικασία.³¹

Οι διεπεμβατικοί παράγοντες περιελάμβαναν: τη μεγάλη διάρκεια της παρέμβασης, το χρόνο παραμονής στο εσωτερικό της αορτής του βαλβιδικού συστήματος, τη γρήγορη κοιλιακή βηματοδότηση κατά τη διάρκεια της βαλβιδοπλαστικής και την επανατοποθέτηση της πρόθεσης.

Όσον αφορά στον τύπο πρόσβασης που χρησιμοποιείται και τις διαστάσεις της συσκευής, σε μια μετα-ανάλυση των Eggebrecht και συνεργατών,¹⁹ η πρόσβαση μέσω μειωμένης τομής στο στήθος 4-5 εκατοστών στο επίπεδο του μεσοπλευρίου χώρου (TAVI Transapical) έχει δείξει ένα πλεονέκτημα σε σχέση με την πρόσβαση μέσω της μηριαίας αρτηρίας (TAVI Transfemoral) (2,7 +/- 1,4% vs 4,2 +/- 2,2%). Ωστόσο το διαμηριαίο εμφύτευμα των προθέσεων CoreValve, οι οποίες χαρακτηρίζονται από μικρότερες διαστάσεις (18 vs 22-24F), συσχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό ΑΕΕ, συγκριτικά με εκείνο των SAPIEN (3,1 +/- 2,2% vs 4,2 +/- 2,2%).¹⁹ Από αυτά τα δεδομένα υποθέτουμε έναν πιθανό ρόλο μεταξύ των διαστάσεων και του τύπου της πρόθεσης



Εικόνα 3

στον προσδιορισμό των εγκεφαλικών εμβολικών επιπλοκών, κατά τη διάρκεια πρόσβασης μέσω της μηριαίας αρτηρίας. Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση σε 7 μελέτες ευρωπαϊκών πρωτοκόλλων, που χρησιμοποιήθηκε για τον κίνδυνο ΑΕΕ, απέκλεισε πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του τύπου της πρόθεσης και της οδού πρόσβασης.²⁰ Παρόλο που προηγείται προδιαστολή μέσω αορτικής βαλβιδοπλαστικής κατά την TAVI, υπάρχει συσχέτιση με έναν μεγάλο κίνδυνο ΑΕΕ.^{11,31,32,33,34,35,36}

Ένας επιπλέον παράγοντας, που θα μπορούσε να συσχετιστεί με ένα αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ αντιπροσωπεύεται από την εμπειρία του Θεραπευτικού Κέντρου και των επεμβατικών ιατρών. Αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία προσπάθησαν να αποδείξουν μια χρονολογική συσχέτιση μεταξύ της εποχής στην οποία γίνεται η TAVI και του ρυθμού των επιπλοκών, χωρίς όμως να φθάνουν σε τελικά συμπεράσματα. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στο γεγονός ότι αυτές οι αναλύσεις επηρεάζονται από πολλούς άλλους παράγοντες, όπως π.χ. την επιλογή των ασθενών, τα υλικά των προθέσεων και από αυτή την ίδια τη διαδικασία, παράγοντες που δυσχεραίνουν την πρόσβαση στα δεδομένα με βεβαιότητα.³⁷

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΟΨΙΜΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ

Οι προγνωστικοί παράγοντες όψιμου ΑΕΕ σχετίζονται με το θρομβοεμβολικό κίνδυνο και τη συννοσηρότητα του κάθε ασθενή ξεχωριστά.^{31,32}

Γενικά, μπορεί να υποθεθεί, ότι ενώ για το πρώιμο ΑΕΕ οι προγνωστικοί παράγοντες της εγκεφαλικής εμβολής σχετίζονται κυρίως με την ίδια τη διαδικασία, μετά τις πρώτες 10 ημέρες ο κίνδυνος ενός δυσμενούς συμβάντος εξαρτάται από κλινικά χαρακτηριστικά, όπως την προηγούμενη αγγειοεγκε-

φαλική παθολογία, την περιφερική αρτηριοπάθεια και τη χρόνια κολπική μαρμαρυγή.^{38,39}

ΠΡΟΛΗΨΗ ΠΕΡΙΕΠΕΜΒΑΤΙΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ

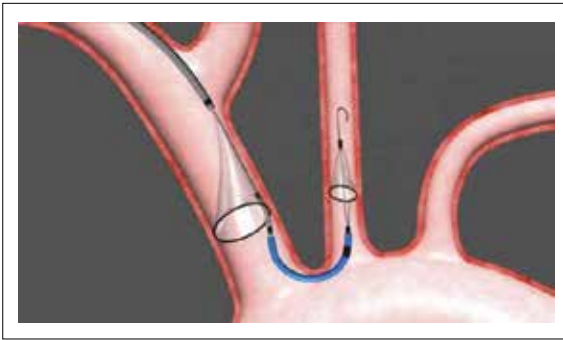
Συσκευές εγκεφαλικής προστασίας

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η εγκεφαλική εμβολή που σχετίζεται με την TAVI είναι συχνή και, όταν διερευνάται μέσω των νευροαπεικονιστικών μεθόδων, σχεδόν σταθερή. Ωστόσο, αρχικά στοιχεία δείχνουν, ότι αυτό το φαινόμενο μπορεί να προληφθεί μέσω εγκεφαλικής εμβολικής προστασίας.

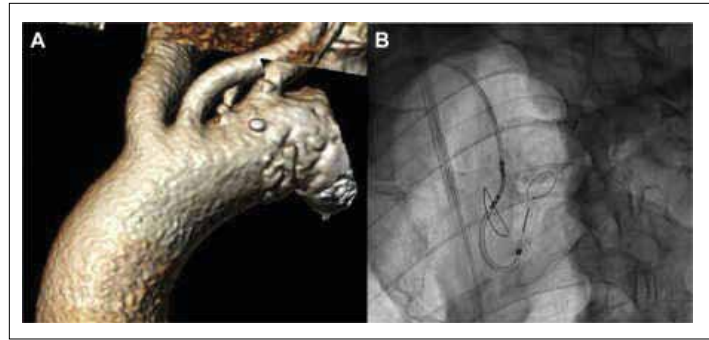
Διάφορες συσκευές εγκεφαλικής προστασίας (EPDs) διατίθενται στο εμπόριο, όπως για παράδειγμα η Edwards LifeSciences (Irvine, CA), η Claret Medical Sentinel (Santa Rosa, CA) και η Keystone Heart SHEF (Herzliya, Israel) (Εικόνα 3, Α,Β,Γ, αντίστοιχα), οι οποίες διαφέρουν ως προς τον τρόπο τοποθέτησης, την επιφάνεια κάλυψης, τις διαστάσεις του "εισαγωγέα" και το μέγεθος των πόρων σε μμ.

Μια διαθέσιμη μετα-ανάλυση στη βιβλιογραφία εξέτασε την αποτελεσματικότητα των κύριων συσκευών σε διαφορετικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων βαθμολογιών σε μεταπαρεμβατικές γνωσιακές εξετάσεις (National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS] και Montreal Cognitive Assessment [MoCA]), το συνολικό όγκο των ισχαιμικών βλαβών (σε mm³), τον αριθμό των νέων ισχαιμικών περιοχών και των ασθενών με νέες βλάβες.⁴⁰

Η χρήση συσκευών προστασίας συσχετίστηκε με μια μείωση του όγκου των εγκεφαλικών ισχαιμικών περιοχών (τυποποιημένη μέση διαφορά [SMD] -0,65 Confidence Interval 95% από -1,06 έως -0,25, $p=0,002$) και των νέων ολικών ισχαιμικών περιοχών (SMD -1,27 Confidence Interval 95% από -2,25 έως



Εικόνα 4



Εικόνα 5

-0,09, $p=0,03$).

Η μετα-ανάλυση έχει, επίσης, επισημάνει μία τάση, μη σημαντική, υπέρ της χρήσης των συσκευών μείωσης της επιδείνωσης του NIHSS score και της βαθμολογίας, στις γνωσιακές εξετάσεις MoCA.⁴⁰ Στο προοπτικό μητρώο των Seeger και συνεργατών⁴¹ η χρήση της συσκευής Sentinel (Claret Medical, Santa Rosa, CA, USA), η οποία είναι μια συσκευή προστασίας διπλού φίλτρου, όπου το εγγύς φίλτρο τοποθετείται στο βραχιονοκεφαλικό στέλεχος και το περιφερικό φίλτρο στην αριστερή καρωτιδική αρτηρία (Εικόνες 4 και 5), οδήγησε σε μείωση της τάσης ΑΕΕ, σε σύγκριση με τις διαδερμικές παρεμβάσεις όπου δεν χρησιμοποιήθηκε (1,4 έναντι 4,6%, Αναλογία-Λόγος Πιθανότητας [Odds Ratio] 0,29 Confidence Interval 95% 0,10-0,93 $p=0,03$), καθώς και του κύριου τελικού σημείου ΑΕΕ και θνησιμότητας όλων των αιτίων (2,1 έναντι 6,8% Αναλογία-Λόγος Πιθανότητας 0,30 Confidence Interval 95% 0,12-0,77 $p=0,01$).⁴¹

Αυτά τα πολλά υποσχόμενα δεδομένα επιβεβαιώθηκαν από μια προοπτική έρευνα σύγκρισης 984 ασθενών και από μια μετα-ανάλυση, που παρουσιάστηκαν από τους ίδιους συγγραφείς στο συνέδριο TCT 2018, καταγράφοντας μια συνολική μείωση των ισχαιμικών ΑΕΕ κατά 65% (1,88 έναντι 5,44% Αναλογία-Λόγος Πιθανότητας 0,35 Confidence Interval 95% 0,17-0,72 $p=0,0028$) και του σύνθετου τελικού σημείου ΑΕΕ και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες κατά 66% (2,06 έναντι 6% Αναλογία-Λόγος Πιθανότητας 0,34 Confidence Interval 95% 0,17-0,68 $p=0,0013$).⁴²

Αυτά τα δεδομένα, αν και όχι τυχαίοποιημένα και σε σχετικά μικρό αριθμό ασθενών, υποδηλώνουν

κλινικό όφελος της χρήσης συσκευών εγκεφαλικής προστασίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI. Νέα και μεθοδολογικά πιο ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία είναι απαραίτητα, προτού μπορέσουμε να υποστηρίξουμε τη χρήση αυτών των συσκευών σε ευρεία κλίμακα.

Φαρμακολογική προφύλαξη

Είναι σαφές, ότι οι στρατηγικές μείωσης του κινδύνου ΑΕΕ πρέπει να περιλαμβάνουν, εκτός από τη χρήση ενδεδειγμένων συσκευών, επίσης, μία προσεκτική διαχείριση της φαρμακευτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της διαδερμικής διαδικασίας εμφύτευσης της βαλβίδας και την παρακολούθηση (follow-up) που πρέπει να ακολουθεί. Η αντιθρομβωτική θεραπεία εκλογής, κατά τη διάρκεια της TAVI, περιλαμβάνει τη χρήση κλασικής, μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (UFH), χορηγούμενης με επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις bolus, με σκοπό τη διατήρηση του ενεργοποιημένου χρόνου πήξης (ACT) σε τιμές >300 sec.⁴³

Η διαχείριση της αντιθρομβωτικής θεραπείας, μετά την παρέμβαση, παραμένει μέχρι σήμερα ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα τόσο όσον αφορά στις κατηγορίες φαρμάκων, που πρέπει να χρησιμοποιούνται, όσο και για τη διάρκεια αυτής της ίδιας της θεραπείας.⁴⁴

Ωστόσο, οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας / Ευρωπαϊκού Συνδέσμου Καρδιοθωρακικής Χειρουργικής (ESC/EACTS) συνιστούν την εμπειρική θεραπεία με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, για τους επόμενους 3-6 μήνες μετά τη διαδερμική αντικατάσταση της βαλβίδας (Κατηγορία IIa, Επίπεδο C), εκτός εάν υπάρχει

ένδειξη για χορήγηση αντιπηκτικού.⁴⁵

Σε μια μετα-ανάλυση των μελετών, που συνέκριναν τη διπλή αντιαμοπεταλιακή θεραπεία με τη θεραπεία με ένα αντιαμοπεταλιακό, οι συγγραφείς κατέδειξαν την απουσία σημαντικών διαφορών στις τυχαίοποιημένες μελέτες που επιλέχθηκαν στο χρονικό όριο των 30 ημερών για ΑΕΕ, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θνησιμότητα όλων των αιτίων και μείζονες ή θανατηφόρες αιμορραγίες μεταξύ των ομάδων των ασθενών που έλαβαν διπλή ή μονήρη αντιαμοπεταλιακή θεραπεία. Αυτό δείχνει πως, παρά τις τρέχουσες συστάσεις, δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία της βιβλιογραφίας υπέρ της χρήσης της διπλής αντιαμοπεταλιακής θεραπείας, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε TAVI, για μείωση της συχνότητας εμφάνισης ΑΕΕ, ενώ η αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου είναι βέβαιη και αναπόφευκτη.^{46,47}

Συγκεκριμένα, τα δεδομένα από τη μελέτη PARTNER έδειξαν μια συχνότητα όψιμων μείζονων αιμορραγιών (άνω των 30 ημερών) της τάξης του 5,9%, με μια μέση τιμή εμφάνισης τις 132 ημέρες. Αυτές ήταν, ως επί το πλείστον, γαστρεντερικές (40,8%), ενδοκρανιακές (15,5%) ή από τυχαίες πτώσεις (7,8%) και συσχετίστηκαν ισχυρά με τη συνολική θνησιμότητα το επόμενο έτος από την παρέμβαση (hazard ratio-λόγος κινδύνου 3,91 Confidence Interval 95% 2,67-5,71, $p < 0,001$).⁴⁸

Τα δεδομένα των μελετών CoreValve US Extreme Risk, High Risk Pivotal και της Continued Access Study προσδιόρισαν ως αιμορραγικά ΑΕΕ το 8,9% αυτών μετά TAVI και αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έλαβαν χώρα μόνο στους ασθενείς με διπλή αντια-

μοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη), με ασπιρίνη και αντιπηκτικό ή σε τριπλή αντιθρομβωτική θεραπεία. Αυτή η τριπλή αντιθρομβωτική θεραπεία είναι υπεύθυνη για το 50% αυτών των αιμορραγιών.³¹

Η κύρια ένδειξη για τη χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων ήταν η κολπική μαρμαρυγή τόσο αυτή που εμφανίζεται ως παροξυσμική στο ιστορικό του ασθενούς όσο και η νεοεμφανισθείσα.^{36,37}

Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ένα έγγραφο οδηγιών του 2012 συνιστούσε ως αντιθρομβωτική στρατηγική κλινικής παρακολούθησης (follow-up) μια θεραπεία συνδυασμού από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής και ασπιρίνης, σε χαμηλή δόση.⁴³

Στο σενάριο αυτό θα προστεθούν στο μέλλον (ίσως τα τελικά συμπεράσματα να ανακοινωθούν μέσα στο 2020) στοιχεία που προέρχονται από διάφορες μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη, όπως η POPular-TAVI, όπου θα εγγραφούν περίπου 1.000 ασθενείς με και άνευ ένδειξης χορήγησης αντιπηκτικού, με σκοπό τη σύγκριση της μονής προς τη διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία, η ENVISAGE-TAVI AF, η οποία θα τυχαίοποιήσει 1.400 ασθενείς με αντιπηκτική ένδειξη στην edoxaban, έναντι ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ, η ATLANTIS, η οποία θα τυχαίοποιήσει περίπου 1.500 ασθενείς με ή χωρίς αντιπηκτική ένδειξη με apixaban, έναντι μονήρους ή διπλής αντιθρομβωτικής θεραπείας και έναντι ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ. Η μελέτη GALILEO, αντίθετα, διεκόπη πρόσφατα λόγω μιας περίσσειας μείζονων συμβάντων στο τυχαίοποιημένο μέρος της rivaroxaban, έναντι αντιαμοπεταλιακής θεραπείας. ■

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ROBERTS WC. Anatomically isolated aortic valvular disease: the case against its being of rheumatic etiology. *Am J Med* 1970;49:151-159
- ROBERTS WC. Morphologic aspects of cardiac valve dysfunction. *Am Heart J* 1992;123:1610-1632
- SELZER A. Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis. *N Engl J Med* 1987;317:91-98
- PASSIK CS, ACKERMANN DM, PLUTH JR, EDWARDS WD. Temporal changes in the cause of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 1987;62:119-123
- PELLIKKA PA, NISHIMURA RA, BAILEY KR, et al. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;(15):1012
- BAUMGARTNER H. Aortic stenosis: medical and surgical management. *Heart* 2005; 91:1483-8
- LEON MB, SMITH CR, MACK M, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-607
- LEON MB, SMITH CR, MACK MJ, et al. PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic valve replacement in intermediate-

- risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-20
9. ADAMS DH, POPMA JJ, REARDON MJ, et al. US CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014; 370:1790-8
 10. THYREGOD HG, STEINBRUCHEL DA, IHLEMANN N, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2184-94
 11. MURALIDHARANA, THIAGARAJAN K, VANHAM R, et al. Metaanalysis of perioperative stroke and mortality in transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2016;118:1031-45
 12. KAPPETEIN AP, HEAD SJ, GENEREUX P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium 2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:6-23
 13. DANEAULT B, KIRTANE AJ, KODALI SK, et al. Stroke associated with surgical and transcatheter treatment of aortic stenosis: a comprehensive review. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2143-50
 14. MILLER DC, BLACKSTONE EH, MACK MJ, et al. Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:832-43
 15. MACK MJ, BRENNAN JM, BRINDIS R, et al. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. *JAMA* 2013;310:2069-77
 16. WERNER N, ZEYMER U, SCHNEIDER S, et al. German Transcatheter Aortic Valve Interventions Registry Investigators. Incidence and clinical impact of stroke complicating transcatheter aortic valve implantation: results from the German TAVI registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;88:644-53
 17. HOLMES DR Jr, NISHIMURA RA, GROVER FL, et al. Annual outcomes with transcatheter valve therapy: from the STS/ACC TVT registry. *Ann Thorac Surg* 2016;101:789-800
 18. GILARD M, ELTCHANINOFF H, DONZEAU-GOUGE P, et al. Late outcomes of transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients: the FRANCE-2 registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1637-47
 19. EGGBRECHT H, SCHMERMUND A, VOIGTLANDER T, et al. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10037 published patients. *EuroIntervention* 2012;8:129-38
 20. KRASOPOULOS G, FALCONIERI F, BENEDETTO U, et al. European real world transcatheter aortic valve implantation: systematic review and metaanalysis of European national registries. *J Cardiothorac Surg* 2016;11:159
 21. HOLMES DR Jr, BRENNAN JM, RUMSFELD JS, et al. STS/ACC TVT Registry. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA* 2015;313:1019-28
 22. SIEMIENIUK RA, AGORITSAST, MANJA V, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at low and intermediate risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i5130
 23. REARDON MJ, KLEIMAN NS, ADAMS DH, et al. Outcomes in the randomized CoreValve US pivotal high-risk trial in patients with a Society of Thoracic Surgeons risk score of 7% or less. *JAMA Cardiol* 2016;1:945-9
 24. HUDED C, TUZCU EM, KRISHNASWAMY A, et al. Incidence, trends and risk factors for early stroke after transcatheter aortic valve replacement in the first 5 years of US clinical practice: report of the STS/ACC TVT Registry [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(13 Suppl):B31
 25. MOKIN M, ZINADINOV R, DWYER MG, et al. Transcatheter aortic valve replacement: perioperative stroke and beyond. *Expert Rev Neurother* 2017;17:327-34
 26. SACCO RL, KASNER SE, BRODERICK JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2064-89
 27. KAHLERT P, KNIPP SC, SCHLAMANN M, et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation* 2010;121:870-8
 28. ASTARCI P, GLINEUR D, KEFER J, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of cerebral embolization during percutaneous aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches using Edwards Sapiens valve. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:475-9
 29. GHANEM A, KOCUREK J, SINNING JM, et al. Cognitive trajectory after transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:615-24
 30. LANSKY AJ, BROWN D, PENA C, et al. Neurologic complications of unprotected transcatheter aortic valve implantation (from the Neuro-TAVI Trial). *Am J Cardiol* 2016;118:1519-26
 31. KLEIMAN NS, MAINI BJ, REARDON MJ, et al. Neurological events following transcatheter aortic valve replacement and their predictors: a report from the CoreValve trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003551
 32. KAPADIA S, AGARWAL S, MILLER DC, et al. Insights into timing, risk factors, and outcomes of stroke and transient ischemic attack after transcatheter aortic valve replacement in PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves). *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e002981
 33. VAN MIEGHEM NM, EL FAQUIR N, RAHHAB Z, et al. Incidence and predictors of debris embolizing to the brain during transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:718-24
 34. ATHAPPAN G, GAJULAPALLI RD, SENGODAN P, et al. Influence of transcatheter aortic valve replacement strategy and valve design on stroke after transcatheter aortic valve replacement:

- a meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2101-10
35. RODES-CABAU J, DUMONTE, BOONERH, et al. Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:18-28
 36. AUFFRET V, REGUEIRO A, DEL TRIGO M, et al. Predictors of early cerebrovascular events in patients with aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:673-84
 37. NOMBELA-FRANCO L, RODES-CABAU J, DELAROCHELLIERE R, et al. Predictive factors, efficacy, and safety of balloon postdilation after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:499-512
 38. NOMBELA-FRANCO L, WEBB JG, DE JAEGERE PP, et al. Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation* 2012;126:3041-53
 39. TAY EL, GURVITCH R, WIJESINGHE N, et al. A high-risk period for cerebrovascular events exists after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1290-7
 40. TESTA L, LATIB A, CASENGHI M, GORLA R, COLOMBO A, BEDOGNI F. Cerebral protection during transcatheter aortic valve implantation: an updated systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008463
 41. SEEGER J, GONSKA B, OTTO M, ROTTBAUER W, WOHRLE J. Cerebral embolic protection during transcatheter aortic valve replacement significantly reduces death and stroke compared with unprotected procedures. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:2297-303
 42. SEEGER J, GONSKA B, OTTO M, ROTTBAUER W, WOHRLE J. Reduction of stroke with use of the double-filter cerebral embolic protection device in patients undergoing transfemoral aortic valve replacement with self-expandable, mechanically implantable and balloon-expandable aortic valves [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2018;72 (13 suppl):B2
 43. HOLMES DR Jr, MACK MJ, KAUL S, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1200-54
 44. GARGIULO G, COLLET JP, VALGIMIGLI M. Antithrombotic therapy in TAVI patients: changing concepts. *EuroIntervention* 2015;11SupplW:W92-5
 45. BAUMGARTNER H, FALK V, BAX JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91
 46. GANDI S, SCHWALM JD, VELIANOU JL, et al. Comparison of dual-antiplatelet therapy to mono-antiplatelet therapy after transcatheter aortic valve implantation: systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2015;31:775-84
 47. VAVURANAKIS M, SIASOS G, ZOGRAFOS T, et al. Dual or single antiplatelet therapy after transcatheter aortic valve implantation? A systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Des* 2016;22:4596-603
 48. GENEREUX P, COHEN DJ, MACK M, et al. Incidence, predictors, and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2605-15
- 